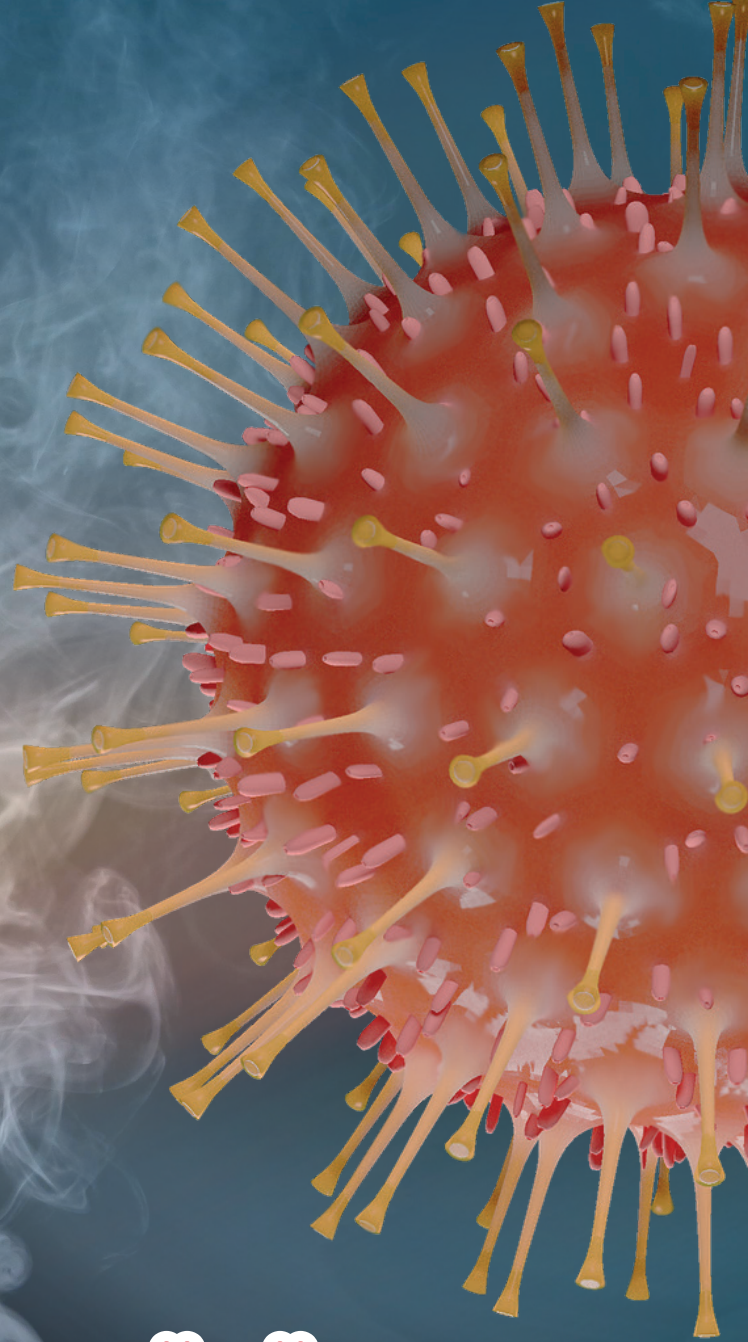




TÜSAD Eğitim Kitapları Serisi

TÜSAD Tütün Kontrolü Çalışma Grubu



# COVID-19 ve TÜTÜN: UNION BÜLTENİ

(Son güncelleme: 21 Aralık 2020)

**ÇEVİRİ EDITÖRLERİ**

DOÇ. DR. H.VOLKAN KARA , PROF DR. ŞULE AKÇAY

@ 2021 TÜSAD | Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği

## COVID-19 ve TÛTÛN: UNION BÛLTENİ

Çeviri Editörleri: Doç. Dr. H.Volkan KARA , Prof Dr. Şule AKÇAY

Dizgi: İbrahim Yıkılmaz (iyikilmaz@gmail.com)

Yayınevi: Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği

Yayın Tarihi: Mart 2021

ISBN: 978-605-70455-0-8



**Türkiye  
Solunum  
Araştırmaları  
Derneği**

Copyright © 2020

INTERNATIONAL UNION AGAINST

TUBERCULOSIS AND LUNG DİSEASE (THE UNION)



INTERNATIONAL UNION AGAINST TUBERCULOSIS AND LUNG DİSEASE (THE UNION), bu çevirinin Türkiye’de yapılması için TÜSAD’a izin vermiştir TÜSAD Tütün Kontrolü Çalışma grubu aktivitesidir.

Tüm hakları saklıdır. Telif hakkı sahibinin izni olmaksızın yayının hiçbir kısmı elektronik, mekanik, fotokopi ve benzeri yollarla aktarılamaz, yayımlanamaz ve yeniden kullanımını sağlayan bir sistemde saklanamaz.

Bu kitapçık da yer alan bilgilerin doğru olması için azami çaba gösterilmiş olsa da, nihai sorumluluk yazara aittir. Kitapçıkta bilgilerin kullanılmasından kaynaklanan hatalardan ya da herhangi bir sonuçtan yayımcı ve yazar sorumlu değildir.

## COVID-19 ve TÜTÜN: UNION BÜLTENİ (Son güncelleme: 21 Aralık 2020)

**Çeviri Editörleri: Doç. Dr. H.Volkan KARA , Prof Dr. Şule AKÇAY**

UNION'un Tütün Kontrol Bölümü her iki haftada bir COVID-19 ve sigara içme hususunda güncel bilimi —ve ilgili tartışmaları — analiz eden bilimsel bir bülten sunmaktadır. Bu bülten spesifik yayınları derinlemesine incelemeye başlamadan önce; en son bilimsel bilgiler, sayısal trendler, önemli bulgular ve çalışmalardaki kusurların olduğu genel bir değerlendirme içeren kısa bir giriş bölümü içerecektir. Düzenli olarak güncellenecek bu ana bülten, sigara içimi ve COVID-19 ile ilgili literatürü özümseyerek bir dizi önemli konuyu özetlemeyi amaçlayan güncel bir belgedir. Kolay başvuru ve kaynakça sağlamak için Sık Sorulan Sorular bölümü de hazırlanmıştır.

Araştırma çalışmaları PubMed, Google Akademik ile ön baskılar yayınlayan MedRxiv, bioRxiv ve Qeios gibi web sitelerinde yapılan aramalar aracılığıyla belirlenmektedir. Genişletilmiş arama, makalelerdeki kaynakları ve ön baskılar için yapılan yorumları içermektedir. Çalışmaların çoğunun ön baskı olarak yayınlanması ve henüz hakemli değerlendirme sürecinden geçmemiş olması literatürün özümsemesinde önemli bir zorluktur. Bu derlemede ele alınan makalelerin durumları belirtilir (hakemli değerlendirme yapılmayan çalışmalar renklendirilerek vurgulanmaktadır), ve ön baskı makale resmi olarak yayımlandıktan sonra tarafımızca uygun şekilde güncellenirler.

Okurların da fark edebileceği gibi, UNION COVID-19 ve sigara içimi hakkında güncel bir derleme hazırlayan tek kuruluş değildir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) bu konu hakkında ilk bilimsel bülteni 26 Mayıs'ta yayınlamış ve daha sonra 30 Haziran'da güncellemiştir. Ayrıca Simon ve ark arkadaşları. Qeios.com üzerinden sigara içimi ve COVID-19 hakkında güncel derleme yayınlamaya devam etmektedir. DSÖ, sadece hakemli değerlendirme yapılan yayınlara odaklanmayı tercih etmektedir. UNION tarafından hazırlanan bülten, mevcut literatürün büyük bir kısmını oluşturan ve hakemli değerlendirme sürecinden geçmemiş ön baskı yayınları da içermektedir. Mevcut bültende, kısıtlılıklarına odaklanarak bu çalışmalar hakkında kapsamlı bir perspektif sunulması hedeflenmektedir; çünkü bu çalışmaların bazıları medya tarafından sıklıkla alıntılanmaktadır ve politik tartışmaları etkileyebilir. Hakemli değerlendirme sürecinden geçmemiş çalışmaları da derlemelerine dâhil eden Simon ve ark., her bir çalışmanın kalitesini makul ya da zayıf olarak derecelendirmektedir. Makul kalitedeki çalışmaların kullanıldığı bir meta-analiz yapılmıştır. Bu üç derlemede kullanılan yaklaşımlar farklı olmakla birlikte, varılan sonuçlar genellikle birbirleriyle uyumludur.

### **1. Sigara içimi ve COVID-19 hakkındaki mevcut bilimsel kanıtlardan çıkarılabilecek genel değerlendirmeler nelerdir?**

Covid19 hastalık spektrumu oldukça geniş olduğundan hastalığın gelişmesini üç evreye ayırarak incelemeyi ve her evredeki kanıtları ve sonuçları tartışmayı uygun bulduk. (nokta)

#### Evre 1: SARS-COV-2 ile enfeksiyon

Enfeksiyon ile sigara içimi arasındaki ilişki belirgin değildir; bu durumun açıklığa kavuşturulması için, asemptomatik vakaların yanı sıra hastaneye giderek tedavi olmayı gerektirmeyen hafif semptomlara sahip vakaları tespit etmek amacıyla nüfusun büyük kısmının test edilmesini gerektirmektedir. Şu ana kadar sadece [1] [2] iki çalışma bu soruyu ele almıştır ve ilk kanıtlar sigara kullananlar arasında enfeksiyon riskinin daha az olduğunu ortaya koymaktadır.

#### Evre 2: Bu aşamada ayakta tedaviyi ya da 24 saat veya daha fazla hastanede yatışı gerektiren semptomlar ortaya çıkmaktadır.

Sigara içimi ile hastalığın ilk evresinden bu evreye kadar ilerlemesi arasındaki ilişki belirgin değildir, fakat bazı çalışmalarda hastaneye yatırılan hastalar ile genel nüfusun sigara içme oranları arasında karşılaştırmalar yapılmaktadır. Çok sınırlı olan bu çalışmalar; en iyi ihtimalle, bir ve ikinci evrelerde sigara içiminin birleşik riski hakkında bilgi verir. ABD [3], Birleşik Krallık [4], Danimarka [5] ve Meksika'da [6] [7] yakın zamanda yayınlanan bazı araştırmalarda sigara içicilerinin semptom geliştirme riskinin daha az olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmalarda çok önemli kısıtlılıklar bulunmaktadır ve şu ana kadar elde edilen kanıtlar sınırlıdır.

Evre 3: Bu evrede hastalık o kadar ilerlemiştir ki, yoğun bakıma alınmayı veya entübe edilmeyi gerektirir ya da ölümlerle sonuçlanır.

Şu ana kadar yapılan çoğu çalışma sigara içimi ile ileri evre hastalığın gelişmesi arasında anlamlı bir ilişki olduğunu ortaya koymaktadır, fakat bu konuda daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

## **2. Sigara içmek SARS-Cov-2 enfeksiyonu riskini azaltır mı?**

Şu ana kadar sadece iki çalışma sigara içme ile SARS Cov-2 enfeksiyonu arasındaki ilişkiyi incelemeye çalışmıştır (yazı stili değişmiş). Bu çalışmalardan ilki, İsrail’de [1] yürütülen ve ülkenin 9 milyon nüfusunun dörtte birinden fazlasını kapsayan başlıca sağlık hizmeti sağlayıcısının hasta havuzundan 4000 COVID-19 pozitif vaka ile eşleşen negatif vakaları (kontrol) karşılaştırılan, hakemli değerlendirme yapılmayan bir vaka kontrol çalışmasıdır. Bu çalışma, hem hâlihazırda hem de geçmişte sigara içenlerin sigara içmeyen insanlardan anlamlı derecede daha düşük SARS-Cov-2 enfeksiyon riski altında olduğunu belirlemiştir. İlave olarak, pozitif hastalar arasında sigara içme oranı (%9.8) ulusal sigara içme prevalansından (%18) daha düşüktür. Bu çalışma ayrıca sigara içimi ile hastalığın şiddetlenmesi arasında anlamlı bir ilişki bulamamıştır.

Çalışmanın, pandemi öncesine ait medikal kayıtlara dayanması; asemptomatik ya da hafif semptomlara sahip pek çok hastayı dâhil etmesi ve pozitif hastalar ile negatif hastaları karşılaştırması (Önceki çalışmaların çoğu pozitif hastalardaki sigara içme oranını nüfusun genelindeki sigara içme oranı ile karşılaştırmıştır) gibi bazı güçlü yönleri vardır. Çalışma, COVID-19 testi için kullanılan kriterleri örneğin test edilen kişilerin nüfusun genelindeki enfeksiyon dağılımını ne ölçüde temsil ettiğini açıklığa kavuşturması gerekmektedir. Genel olarak değerlendirildiğinde, İsrail ve ark.’nın araştırma tasarımı, sigara içimi ile SARS-Cov-2 enfeksiyonu arasındaki bağlantıyı ele alan tüm çalışmalar arasında şimdiye kadar yapılan muhtemelen en güçlü çalışmadır.

İkinci çalışma Kuveyt’te gerçekleştirilmiştir. Almazeedi ve ark., [2] büyük bir hastanedeki 1096 COVID-19 hastasının klinik özelliklerini incelemek için elektronik ortamdaki tıbbi kayıtları kullanmışlardır. Örneklemdeki sigara içme oranı %4 ile nüfusun genelinden çok daha düşüktür. Hastaların hükümet tarafından yürütülen kitlesel Covid-19 tarama testlerinin bir parçası olması nedeniyle çalışma hem semptomatik hem de asemptomatik vakaları yakalamıştır; buna bağlı olarak, nüfusun genelindeki vakaları dâhil etme yeteneği çalışmanın tek bir kaynaktan hastaların alındığı birçok çalışmadan daha fazla toplumu temsil etmesini sağlar. Tütün kullanımı bu analizin tek odak noktası olmadığından, sigara içimi belirgin olarak tanımlanmamıştır. Geçmişte sigara içenlerin sigara içmeyenler olarak sınıflandırıp sınıflandırılmayacağı ve nargile, sarma tütün ve bidi kullanıcılarının sigara içicisi olarak tanımlanıp tanımlanmayacağı soruları cevapsız kalmaktadır.

Bu aşamada elde edilen bilimsel kanıtların yetersizliği göz önüne alındığında, sigara içimi ile SARS-Cov-2 enfeksiyon riski arasındaki bağlantıya yönelik bir sonuca varılamaz.

## **3. Sigara içenlerde COVID-19’den hastalanma olasılığı daha mı düşüktür?**

Bu soruyu cevaplayacak en iyi kanıt, COVID-19 pozitif vakalar ile negatif vakaları karşılaştıran bir kaç yeni çalışmadan gelmektedir. ABD’deki Gaziler Hastanesi ((The Veterans Affairs Hospital) ) COVID-19 testi yapılan 3.789 hastayı dâhil ettiği araştırmasında da [3], sigara içenlerin pozitif çıkma olasılığının sigara içmeyenler ile sigarayı bırakanlar toplamının yarısı kadar olduğunu bulmuştur. COVID-19 için test yapılan hastaların tamamı değilse bile büyük çoğunluğu hali halihazırda semptom göstermektedir. Bu bulgunun yorumlanmasında örneklemdeki tüm hastaların 54 yaşın üstünde ve %37’sinin 70-75 yaş aralığında olduğu göz önünde bulundurulmalıdır.

Benzer şekilde, 3.802 COVID-19 testi yapan Birleşik Krallık’taki [4] bir koruyucu iletişim ağı, sigara içenlerin pozitif çıkma olasılığının sigara içmeyenlerinkinin yarısı kadar olduğunu belirlemiştir. Test yapılan hastaların tamamında grip hastalığı ya da solunum yolu enfeksiyonu semptomları gözlenmiş. Birleşik Krallık’ta [4] yapılan ve örneklem büyüklüğü 2.4 milyon kişi olan bir çalışma, sigara içenlerin COVID-19 semptomlarını kendilerinin bildirme olasılığının daha fazla olduğunu bulmuştur. İlginç bir şekilde, COVID-19 testi yapılanlardan oluşturulan bir alt örneklem grubunda, sigara içenlerin pozitif sonuç verme olasılığının daha düşük olduğu belirlenmiştir.

Eugen-Olsen ve ark., tarafından Danimarka’da COVID-19 semptomları gösteren 407 hasta üzerinde yapılan çalışmada [5], testi pozitif çıkan hastalar (hâlihazırda sigara içicilerin %7.1’i) ile negatif çıkan hastalar (hâlihazırda sigara içicilerin %27’si) arasında sigara içme oranları açısından dikkat çekici bir

farklılık bulunmuştur. Bu araştırmanın yaş ve diğer kovaryant değişkenleri kontrol etmediğinin farkında olmak önemlidir. Vaka sayısının az olduğu örneklem büyük olasılıkla nüfusun genelini temsil etmemektedir.

Meksika'da Sağlık Bakanlığı Nisan ayında COVID-19 veri tabanı hazırlamıştır. Veri tabanı, ülke genelindeki toplam 475 viral solunum yolu hastalığı izleme biriminin bildirdiği hastalardan oluşmaktadır. Altı çalışma [6-11]—hiç biri hakemli değerlendirme sürecinden geçmemiş— araştırma için bu veri tabanını kullanmıştır. Bu altı çalışmadan sigara içimi üzerine güçlü analizler yapan iki çalışma [6, 11], sigara içicilerinin COVID-19 testinin pozitif çıkma olasılığının daha düşük olduğunu belirlemiştir. Ayrıca iki çalışma da sigara içicilerinde hastaneye yatış gerektirme olasılığının daha fazla olduğuna dair bir kanıt bulmamıştır.

Bununla beraber bu veri tabanında kayda değer kısıtlılıklar bulunmaktadır. Sigarayı bırakanlar hakkında veri tabanında herhangi bilgilendirme yoktur ve muhtemelen bu kişiler “sigara kullanmayanlar” olarak kaydedilmiştir. Bu hatalı sınıflandırmanın sonuçları nasıl etkileyebileceği belli değildir. İlave olarak, asemptomatik COVID-19 vakalarını dâhil etmediği için, veri tabanı enfeksiyon riskinin hesaplanmasında —Beruman ve ark. hatalı olarak kullandığı gibi— kullanılamaz. Bunun yerine, hesaplanan risk enfeksiyon ile semptom göstermenin beraber bulunması durumunu ifade etmektedir. Veri tabanının sadece solunum yolu semptomu gösteren hastalar ile sınırlı olması nedeniyle (COVID-19 testi negatif olan hastalarda sigara içme oranı genel nüfustan daha fazla olabilir) olması gerekenden farklı bir sonuç elde edilebilir. Son olarak, hem COVID-19 pozitif hem de negatif hastaların sigara içme oranının Meksika'daki genel nüfusa göre çok daha düşük olması, sigara içmenin hastanelerde sistemik olarak daha az bildirilmiş olabileceğini düşündürmektedir.

ABD, Birleşik Krallık, Danimarka ve Meksika'da yapılan yukarıda bahsedilen çalışmaların temel avantajı, tamamının hem pozitif hem de negatif hastaları içermesi ve bu iki grubu sigara içme riski açısından karşılaştırmasıdır. Sigara içenlerin yanlış sınıflandırılmasından kaynaklanan hatanın, hem pozitif hem de negatif vakalar arasında eşit potansiyele sahip olduğu varsayıldığında, bu çalışmalar, doğrulanmış COVID-19 vakaları arasında sigara içmenin daha az yaygın olduğu hipotezine destekleyici kanıtlar sağlamaktadır.

Diğer taraftan, genel nüfusla karşılaştırarak pozitif vakalardaki sigara içme oranını ölçen çalışmalar zayıftır ve bu çalışmalar sigara içenlerde COVID-19 riskinin daha düşük olduğunu destekleyecek ciddi bir kanıt sunmazlar. Çin, Asya, ABD ve Avrupa'da yapılan bu tür çalışmalar, COVID-19 nedeniyle hastaneye yatan hastalarda sigara içme oranının genel nüfusa oranla daha düşük olduğunu bulmuşlardır. Örneğin ABD'nin New York (NY) şehrinde yapılan üç çalışma [12-14], COVID-19 hastalarında %5 civarındaki sigara içme oranının, NY New York'taki genel nüfustaki sigara içme oranı (%11) ile karşılaştırıldığında daha düşük olduğunu ortaya koymuştur. Çin'deki araştırmalarda COVID-19 hastalarında sigara içme oranları, genel nüfustaki aynı yaş grubundakilerde görülen %30 yaygınlıkla karşılaştırıldığında genellikle %15'ten daha düşüktür [15, 16] Benzer sonuçlar Birleşik Krallık [17], İsviçre[18 ] ve İtalya'dan [6] da bildirilmiştir. Diğer yandan, Kanada [19], Birleşik Krallık [20] ve [64], İran [21] ve NY' New York'da [22] [23] yapılan bir kaç yeni çalışma, COVID-19 hastaları arasında sigara içme oranının nüfusun geneli ile karşılaştırılabilir seviyede ya da daha yüksek olduğunu göstermektedir. Sadece pozitif vakaları inceleyen bu araştırma çalışmalarının en genel kısıtlılığı üzerinde araştırma yapılan hastane yatışlı hastaların genel nüfusu temsil etmemesi olabilir, bu nedenle sigara içme oranlarının karşılaştırılmasını sorunlu hale getirmektedir. (nokta)ABD Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi (CDC) tarafından Morbidite ve Mortalite Haftalık Raporunda (MMWR) yayınlanan bir çalışma, kısıtlardan birinin COVID-19 hastalarının sadece %5.8'inin altta yatan tıbbi sorunlar ve sigara içme öyküsünün dâhil olduğu hasta bilgi kayıtlarının tamamlandığını bildirmektedir [24]. Bununla ilgili bir diğer örnek Fransa'daki bir hastanede gerçekleştirilen ve Fransa'nın ulusal ortalamasının altında sigara içme oranlarına sahip bir bölgede yapılan çalışmadır [25]. İlave olarak, sigara içicilerin hastalanırlarsa sağkalım oranı düşük olan hasta grubunda varsayılarak, (virgül)yeterince tıbbi imkan kullanamayacakları endişesi ile tütün tüketimlerini saklayabilecekleri tahmin edilmektedir. **[Çevirmenin Notu (ÇN)-1]'**

1 **(ÇN)-1:** Pandeminin ilk dönemlerinde nitelikli sağlık hizmeti (yoğun bakım mekanik ventilatör gereksinimi) kapasite aşımı yaşayan sistemlerde hasta kayırma- sağkalım olasılıklarına göre hastalara öncelikli ya da imkân sunma, kesin(virgül) teyidi olmayan ama olası bir davranıştır. Sigara kullanıcılarının ya da ailelerinin bunu gözetenek bilinçli olarak hatalı bilgi vermesi mümkündür ve dikkate alınmalıdır.

Mevcut kanıtları analiz eden bir kaç inceleme [26-28 ] bu olayı aydınlatacak hipotezler öne sürmüştür. Bütün bu çalışmalar, araştırmanın erken aşamalarında olduklarını bildirmektedir ve maruz kaldıkları çeşitli kısıtlılıklara işaret etmektedir. COVID-19 hastaları arasında sigara içme öyküsünü eksik bildirme potansiyeli bu kısıtlılarda en dikkat çekici olanıdır [29]. Mevcut çalışmaların çoğu, COVID-19 hastaları arasında sigara içme durumunun eksik ya da yanlış bildirilmesinin olası olduğu Çin'de yapılmıştır. Çin'de 2018 yılında gerçekleştirilen GATS'a (Küresel Erişkin Sigara İçme Anketi) göre son 12 ay içinde bir sağlık kuruluşuna başvuran sigara içenlerin sadece %58.3'üne sigara içme öyküsü hakkında sorular yöneltilmiştir. COVID-19 salgını sırasında olduğu gibi hastanelerdeki aşırı yoğunluk olması durumunda, sigara içme öyküsünün hastaneye kabul sırasında kaydedilmemiş olma ihtimali yüksektir. New York'ta yapılan bir çalışma [30], hastane kayıtlarının hastaların sigara içme öyküsü açısından güvenilir bilgi kaynakları olduğunu ispatlayarak bu problemi ortaya koymuştur. Benowitz ve ark., ABD'deki hastane kayıtlarının da hastaların sigara kullanım yaygınlığının eksik bildirdiği sonucuna varmıştır [31].(nokta) Schofield ve Hill Avustralya'da yaptıkları çalışmada sigara kullananların sadece %63'ünün (Kotinin testi ile doğrulanmış) medikal kayıtlarda doğru şekilde kaydedildiğini bulmuşlardır [32]. Londra merkezli bir hastane çalışması, -hastaların %29'unda sigara içme durumu ile ilgili veriler atlanmış ve COVID-19 hastaları arasında %6,6'lık bir sigara içme oranı bulunmuştur - hastane kayıtlarından elde edilen bulguların da sorgulanması gerektiğinin altını çizmektedir [33]. Birleşik Krallık'taki bir hastanede gerçekleştirilen bir vaka-kontrol çalışması [65], COVID-19 ile hastaneye yatırılan hastaların, bir önceki yıl solunum yolu virüsleri nedeniyle kabul edilen hastalara göre halihazırda sigara içme olasılıklarının daha düşük olduğunu bulmuştur; çalışma ayrıca vakalarda sigara içme durumunun yetersiz bir şekilde kaydedildiğini de ortaya koymuştur.

İtalya'da gerçekleştirilen ve önceki araştırmalardaki bu kısıtlılığın farkında olan yeni bir çalışma, sigara içme öyküsünü doğrulamak için hastalar veya onların yakınları ile iletişime geçmeye çalışmıştır [6]. Hastane kayıtlarında sigara içme durumunun olduğundan ne kadar daha az kaydedildiğine dair bir açıklama yapmayan yazarlar, hastalar arasındaki sigara içme oranının diğer çalışmalara benzer şekilde nüfusun geneline göre daha düşük olduğunu bulmuşlardır. Son olarak, Tattan-Birch ve ark., [63] ön yargılı yaklaşımın —bu durum tabakalaştırma üzerinde kontrol uygulandığında ya da maruziyet ve çıktı (sonuç) ilişkili örnekleme dayalı bir değişken seçilmesi durumunda ortaya çıkar— COVID-19 araştırmalarını özellikle sigara içenlerin (hem halihazırda hem de geçmişte) COVID-19 testinin pozitif olma riskinin daha düşük olduğu bulgusunu nasıl etkilediğini araştırmışlardır. Yazarlara göre, sigara içicilerinin eksik temsil edilmesi, COVID-19'un göstergesi olan ve genellikle testin yapılmasını gerektiren semptomlar arasında yer alan öksürük (ön yargılı değişken) olasılığının sigara kullananlarda daha yüksek olmasından kaynaklanmaktadır. Eğer sigara içiciler- içmeyenlere göre- daha sık COVID-19 testine tabi tutulursa (hastalık bulguları olmasa dahi) sonucu negatif gelen nüfus içinde daha fazla temsil edilecekler,(virgül)bu da sigara içicilerin daha az sıklıkta COVID-19 olması gibi rakamsal bir durumu ortaya çıkaracaktır.

Literatürde sigara içimi ile COVID-19 oluşumu arasındaki ilişkiyi irdeleyen çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmaların çoğunda deney tasarımı ile ilgili önemli kısıtlılıklar vardır; bunlar arasında en temel endişe sigara içme durumunun belirlenmesinde hastane kayıtlarının kullanılmasıdır. Bir kaç çalışma sigara içicilerinin COVID-19 hastalığı geliştirme riskinin daha düşük olabileceğine dair doğrudan ancak erken kanıtlar sunmaktadır; bu çalışmalar sigara içicilerinin yanlış sınıflandırılmasından kaynaklanan hata potansiyelinin hem pozitif hem de negatif vakalar arasında eşit olduğunu varsayarak, test sonucu pozitif olanlarla negatif olanları karşılaştırmışlardır. Bu araştırma konusunun açıklığa kavuşturulması için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

#### **4. COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılanlar arasında sigara içicilerinin hastalıktan dolayı daha kötü sonuçlara maruz kalma olasılığı daha mı yüksektir?**

Bu hipotezi destekleyen önemli erken bulgular 28 Şubat'ta The New England Journal of Medicine'de yayınlanmıştır. Guan ve ark., [34] tarafından yayınlanan, daha sonra Vardavas ve Nikitara [35] tarafından incelenen "Çin'de COVID-19 Hastalığının Klinik özellikleri" başlıklı çalışma, sigara içenlerin içmeyenlere göre 2,4 kat daha fazla olasılıkla yoğun bakım ünitesine kabul edildiğini, entübasyona ihtiyaç duyduğunu ya da öldüğünü göstermektedir.

Vardavas ve Nikitara [35] tarafından Çin'den yapılan beş çalışmayı inceleyen ilk sistematik derleme "Kanıtların ağırlığı arttıkça daha fazla araştırma yapılması gerektiğine, eldeki verilerin sınırlı olmasına ve yukarıdaki sonuçların hastalığın ilerlemesini etkileyebilecek diğer faktörler göz önüne alınarak düzeltilmemiş olmasına rağmen; sigara içimi büyük olasılıkla COVID-19'un olumsuz ilerlemesi ve kötü sonuçları ile ilişkilidir." sonucuna varmıştır.

Patanavanich ve Glants sigara içimi ve COVID-19 progresyonu arasındaki bağlantıyı belirlemek için yayınlanmış 12 makalenin bir meta-analizini yapmışlardır [15]. Araştırmacılar 1 Ocak ile 6 Nisan arasında yayınlanan ve sigara içme davranışı ile COVID-19 hastalığının ilerlemesi üzerindeki çalışmalara odaklanmıştır. Meta-analiz, sigara içme öyküsü olan 495 hastanın dâhil olduğu toplamda 9.025 COVID-19 hastası hakkında bildirimde bulunmuştur. Hayatında hiç sigara içmeyenlerdeki %9.3 oranı ile karşılaştırıldığında, sigara içme öyküsü olan hastalardan toplam 88 tanesinde (%17.8) hastalığın ilerlediği gözlenmiştir. Yazarlar “*Sigara içenlerin; içmeyenlerden 2.25 kat daha fazla olasılıkla ciddi COVID-19 sonuçları ile karşılaştıklarını*” belirtmişlerdir.

O zamandan bu yana yayınlanan 5 meta-analiz daha önceki meta analizlerdekine [36-40] benzer çıkarımlar yapmıştır. Bu çalışmaların hepsi sigara içme öyküsü ile COVID-19’dan kaynaklanan ciddi sonuçların riskinin artması arasında bağlantı olduğunu bulmuştur.

Mevcut kanıtlar COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılanlar arasında, sigara içenlerin içmeyenlerden daha olumsuz sonuçlarla karşılaşabileceğini güçlü bir şekilde göstermektedir.

### **5. Elektronik sigara kullanımı COVID-19’a nasıl etki eder?**

COVID-19 riski ile elektronik sigara kullanımı arasındaki ilişkiyi araştıran yalnızca bir çalışma bulunmaktadır. Gaiha ve ark.’nın arkadaşlarının [41] 13-24 yaş aralığındaki 4.351 genç üzerinde yaptığı, elektronik sigara, sigara ve ikisinin birlikte kullanımı ile COVID-19 semptomları, test uygulaması ve tanı arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışması medyanın büyük ilgisini çekmiştir. Çevrimiçi kesitsel çok değişkenli bir lojistik regresyon kullanan araştırmacılar, son 30 gün içinde sigara ile elektronik sigarayı (**ÇN-2**)<sup>2</sup> birlikte kullananlar (iki ürün kullanıcıları) arasında COVID-19 pozitif olma olasılığının yaklaşık 7 kat daha fazla olduğunu buldular. COVID-19 testi yaptırmaya olasılığı, son 30 günde iki ürün kullanıcıları arasında 9 kat, elektronik sigara kullananlarda ise 2,6 kat daha fazlaydı. Semptomların görülme olasılığı son 30 günde ikili kullanıcılar arasında yaklaşık 5 kat daha fazlaydı. Sadece sigara içmenin ikili ürün kullanımında görülen üç sonuçla ilişkili olmaması ve geçmiş 30 günlük elektronik sigara kullanımının COVID-19 tanı veya semptomları ile ilişkili bulunmaması nedeniyle, yazarlar sigara ve elektronik sigaranın birlikte kullanılmasının en büyük riski oluşturduğu sonucuna varmışlardır. Her ne kadar araştırmacılar vücut kitle endeksi ve sosyoekonomik statü gibi karıştırıcı değişkenleri kontrol etmişse de, çalışmanın kişisel bildirimli veri, geniş güven aralıkları, ikili kullanım ile test yapımı ve tanı arasındaki ilişki hakkında bazı kesin olmayan sonuçlar gibi çeşitli kısıtlılıkları bulunmaktadır. COVID-19’da elektronik sigara kullanımının riskini açıklığa kavuşturmak için daha fazla araştırma yapılmasına ihtiyaç vardır.

### **6. Sigara içmenin SARS-Cov-2 enfeksiyonu ve COVID-19 üzerindeki etkisini gösteren herhangi bir klinik ve laboratuvar verisi var mıdır?**

Sigara içme veya nikotin kullanımının SARS-Cov-2 enfeksiyonuna karşı koruma sağladığı hipotezini destekleyecek ya da reddedilmesini sağlayacak kanıtlar sunan klinik ve laboratuvar verileri bulunmamaktadır. COVID-19’a neden olan SARS-Cov-2 virüsünün genel olarak, SARS-COV için aynı reseptör olan ACE2 yoluyla insan hücrelerine giriş yaptığı kabul edilmektedir [42]. Araştırmacılar, SARS-Cov-2’nin hücrelere girme şansını etkilediği kabul edilen ACE2 aktivitesinin sigara ve nikotin kullanımı ile arttığı ya da azaldığı [43-51] [52] [53] [67] [68] konusunda ortak bir fikre sahip değildir. Lee ve ark., [54] halihazırda sigara içenlerde ACE seviyesinin arttığını, mevcut elektronik sigara kullanıcılarında ise böyle bir durum olmadığını bulmuşlardır. Benzer şekilde, Zhang ve ark. arkadaşları[55] elektronik sigara buharına (nikotin içeren veya içermeyen) maruz kalan sigara içicisi olmayan insanlarda ACE2 seviyesinin değişmediğini göstermişlerdir. Araştırmacıların sigara içicilerinde ACE2 seviyesinin artmasından nikotin dışındaki bileşenlerin sorumlu olabileceğine itiraz etmeleri nedeniyle, elde edilen bu bulgu konu hakkında daha fazla araştırma yapılması gerektiğini ortaya çıkarmıştır. ACE2’nin SARS-CoV-2 vücuda ana giriş noktası olduğu teorisini destekleyen bir diğer çalışmada Zamorano ve ark., [66] çoğu sigara içicisinde solunum epitel hücrelerinde reseptörün zayıf olduğunu saptamıştır. Hedef hücre yüzeylerine maruz bırakılan yardımcı reseptörler (NRP1, HS, ya da siyalik asitler), iki basamaklı bağlanmayı sağlayabilmektedir.

2 **ÇN- 2:** “Vaping” kavramı buharlanma, dumanlanma olarak tercüme edilebilir. Ancak bu kullanımın kabul görmesi, tütün endüstrisinin elektronik sigara benzeri nikotin veren cihazları daha masum bir ifade ile takdimine neden olabilir. Bu nedenle “vaping” kavramı yazıda anlatılmak istenilen,(virgül) nikotin veren cihaz ve özellikle de elektronik sigara kullanımı olarak tercüme edilmiştir.

Çeşitli vücut dokularındaki ACE2 seviyelerini belirleyen Hikmet ve ark., [56] solunum sisteminde sıfır veya minimal seviyelerde olan ACE2 seviyesinin diğer dokularda (ince bağırsak, kolon ve böbrek) çok daha yüksek seviyelerde olduğunu gözlemlemişlerdir. Araştırmacılar, SARS-Cov-2 enfeksiyonunun alternatif reseptörler ve hatta reseptöre bağımlı olmayan mekanizmalar yoluyla ortaya çıkabileceğini savunmaktadır. Hem Changeux [57] (**ÇN-3**)<sup>3</sup> hem de Tizabi ve ark., [58], diğer bir reseptörün — nAchR— SARS-Cov-2 enfeksiyonunda anahtar bir rol oynadığını ve nikotinin SARS-Cov-2 virüsü ile nAchR'e bağlanmak için rekabet ettiğini hatta bağlanmasını engellediğini, dolayısıyla sigara içicilerinde enfeksiyon olasılığını düşürdüğünü iddia etmektedir. (**ÇN-4**)<sup>4</sup>

Tütün dumanı bileşenlerinden herhangi birisinin, özellikle nikotinin, SARS-Cov-2 enfeksiyon mekanizması ile etkileşime girip girmediği konusunda çok az fikir birliği olduğu unutulmamalıdır. Changeux ve diğer araştırmacılar tarafından ileri sürülen hipotezler çelişkili ya da çok sınırlı kanıtlarla desteklenmektedir.

In vitro bir çalışmada, Purkayastha ve ark., [59] tütün dumanına maruz kalan hava yolu hücrelerinde SARS-Cov-2 enfeksiyonunun arttığını gözlemlemişlerdir. Ayrıca bu araştırmacılar, solunum yolu epitel hücreleri SARS-Cov-2 ile enfekte olduğunda, interferon yanıt genlerinin indüklendiğini, ancak hücreler virüsle enfekte olup aynı zamanda kişi sigara dumanına maruz kaldığında, interferon yanıtının azaldığını, daha şiddetli viral enfeksiyon ve hücre ölümünün meydana geldiğini belirlemişlerdir.

Mevcut kanıtlar kesin olmaktan uzaktır ve SARS-Covid-2 enfeksiyonu, COVID-19 ve nikotin (veya tütün dumanının diğer bileşenleri) arasında herhangi bir ilişki olduğu sonucuna varmak hatalı olacaktır.

## 7. Fransız çalışmaları nelerdir?

Nisan ayı sonlarında yayınlanan üç çalışma — 1) Oise şehrindeki bir lisede gerçekleştirilen ve retrospektif bir çalışma olan “Pasteur Enstitüsü raporu” [60]; 2) Pariste bir hastanede yapılan Çalışma, Semptomatik COVID-19 Hastalarında Günlük Aktif Tütün Sigara İçme Oranının Düşük Olması [25]; ve 3) Jean-Pierre Changeux'un [57] “COVID-19 için nikotinik bir hipotez” başlıklı çalışması — nikotin kullanımı ve/veya sigara kullanımının COVID-19 enfeksiyonuna karşı koruyucu bir etkisi olabileceğine dair çarpıcı iddiaları nedeniyle medyada büyük bir ilgi toplamıştır. “Nikotinik Hipotez” başlıklı üçüncü çalışmayı kaleme alan iki Fransız araştırmacı 1.500 sağlık çalışanı üzerinde bir insan denemesi başlatacaklarını da duyurmuştur [61].

Bu çalışmalar (aşağıdaki tabloya bakınız) medyada manşetlere taşınmış, insanların kafasını karıştırmış, tütün kontrolünü destekleyenleri savunmaya itmiş ve hatta insanların nikotin satın almak için paniğe kapılmasına neden olmuştur. Buna yanıt olarak, Fransa, nikotin sakızı ve bantlarının ya amacının dışında kullanılacağı ya da sigarayı bırakmak için ihtiyaç duyanlar tarafından bulunamayacağı endişesiyle 26 Nisan ve 11 Mayıs tarihleri arasında nikotin satışlarını sınırlamaya karar vermiştir [62].

Bu çalışmalarda pek çok ciddi problem bulunmaktadır:<sup>5</sup>

3 **ÇN-3** : Nikotinin ( sigara kullanımı belirtilmeden ) COVID -19'a karşı koruyuculuk ihtimalini bildiren 57 numaralı kaynağa bir kısım eleştiri metindeki tabloda yapılmıştır. Yazarları builgili yazılarında bir çıkar çatışması beyan etmemiştir. Ancak ana yazar Jean-Pierre Changeux tabloda da belirttiği gibi tütün endüstrisiyle yakın temas içindedir. Bu temaların bir kısmı ve kaynakları aşağıda belirtilmiştir;

- 1995-1998 de Council for Tobacco Research organizasyonundan fon almıştır. (nokta) (1)
- RJ Reynolds'ın ilaç üretim alt kuruluşu Targacept'e 1990 da danışmanlık yapmıştır.(nokta)(2)
- 2006-2007 de Philip Morris International tarafından desteklenen yazılar yayınlamıştır. (nokta) (3)

4 **ÇN- 4**: 58 numaralı kaynağın özet ve ana metin kısımlarında sigara içiminin COVID-19'a olumsuz etkisinin kaçınılmaz olacağı belirtilmiş, sigara kullanımının bırakılması net ve güçlü şekilde tavsiye edilmiştir. Aatfedilen hipotez düzeyindeki bir kısım olumlu etkilerin nikotin, metabolitleri ve agonist maddeler ile nikotinik kolinerjik reseptörler üzerinden olabileceği ifade edilmiştir. Makale incelendiğinde bu etkilerin sigara kullanımı ya da sigara kullanıcılarıyla ilişkilendirildiğine dair bir ifade ya dabilunamamıştır.

5 Aşağıdaki analiz, WHO ve STOP'daki araştırmacılar tarafından sağlanan bulgu ve sentezlere dayanmaktadır. WHO'nun tütün kullanımı ve COVID-19 hakkındaki açıklamaları için lütfen <https://www.who.int/news-room/detail/11-05-2020-who-statement-tobacco-use-and-covid-19#.XrlJGqqsEvs.email>. adresine bakınız. STOP basın bildirisi için lütfen <https://exposetobacco.org/news/flawed-covid19-studies/> web adresini ziyaret ediniz.



Çalışma	Yayınlar	Özet	Çalışma ve Tasarım Hataları
“Kuzey Fransa’daki COVID-19 Grubu” Retrospektif kapalı bir kohort çalışması”	23 Nisan 2020 Medrxiv Ön baskı	Fransa’nın Oise kentinde COVID-19’dan ağır şekilde etkilenen bir toplulukta yapılan bu retrospektif, kapalı kohort çalışma, ateş ve solunum sistemi öyküsünü kapsayan bir anket içeriyordu ve ayrıca antiSARS-CoV-2 antikorları için iki merkezden toplanan kanları inceledi. Medyan yaşı 37 olan 661 katılımcıyı içeren bu çalışmada, enfeksiyon atak oranı (EAO), “antikor tespitine dayalı olarak doğrulanmış SARS-Co-V-2 enfeksiyonu olan katılımcıların oranı” olarak tanımlanmıştır. Çalışma, sigara içenlerin (% 7,2) virüsle infekte olma olasılığının sigara içmeyenlere (% 28) göre daha düşük olduğu sonucuna varmıştır.	Küçük bir örneklem içeren ve deneklerin seçiminde muhtemelen seçim önyargıları bulunan bu çalışmaya, tütün kullanımı için legal yaşın altında olmaları nedeniyle tüketimini bildirmeme eğiliminde olan çok sayıda katılımcı dâhil edilmiştir. Antikor varlığını belirlemek için kullanılan testlerin doğrulanmamış olması sonuçların üretilmiş (uydurulmuş) olma ihtimalini arttırmaktadır. Ve önemli değişkenler —COVID-19 salgını olan okullardaki devam durumu gibi— elde edilen sonuçlara uygun olacak şekilde göz ardı edilmiştir.
“Semptomatik COVID-19 hastalarında Düşük Günlük Aktif Tütün İçiciliği İnsidansı”	21 Nisan 2020 Qeios.com Hakemli değerlendirme yapılmayan yayın	Miyara ve ark., bu çalışmadaki hedeflerinin “günlük sigara içme ile SARS-CoV-2 enfeksiyonu geliştirme yatkınlığı arasındaki korelasyonu değerlendirmek” olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmada, Paris’teki büyük bir Fransız Üniversite Hastanesinde COVID-19 tanısı doğrulanmış hem yatan hastalar (343) hem de ayakta tedavi gören hastalar (139) incelenmiştir. Çalışma grubunda günlük sigara içenlerin oranı (%5,3), Fransa’nın genel nüfusu (%25,4) ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha düşük olduğu için, yazarlar “günlük sigara içenlerin, genel halka kıyasla semptomatik veya şiddetli SARSCoV-2 enfeksiyonu geliştirme olasılığının çok daha düşük olduğu” sonucuna varmışlardır.	Çalışmanın birkaç tane önemli kısıtlılığı bulunmaktadır. Bu kısıtlardan ilki, örneklemin oluşturulmasındaki ön yargılı yaklaşım ve çok daha yüksek oranlarda sigara içicilerinden oluşabilecek ve durumu en ciddi olan yoğun bakım ünitesindeki hastaların çalışma grubuna dâhil edilmemesidir. İkincisi, hastanelerde yapılan araştırmaların ideal olmaktan uzak olmasıdır—bu çalışmalar sağlık çalışanlarının dâhil olduğu ve önemli sayıda daha önceden çalışılan vakadan oluşan çok sınırlı bir popülasyonu içerir. Çalışmaya dâhil edilenler büyük ihtimalle hastanede infekte olduklarından, araştırma toplumdaki enfeksiyon hakkında çok az bilgiyi ortaya koymaktadır. Son olarak, çalışma sadece halihazırda günlük sigara içen hastalara odaklanmıştır (482 COVID-19 hastasından 22 tanesinin günlük sigara içicisi olduğunu olduğuvurgulamıştır - bu oran beklenenden daha düşüktür); hâlbuki hastaların yaklaşık % 60’ı (285) geçmişte sigara içenlerden oluşurken 12 hasta halen ara sıra sigara içmektedir.

<p>“COVID-19 için koruyucu ve tedavi edici etkileri ile nikotinik bir hipotez”</p>	<p>21 Nisan 2020 Qeios.com hakemli değerlendirme yapılmayan yayın</p>	<p>Changeux ve ark., tarafından kaleme alınan bu çalışma, 482 COVID-19 hastasının yer aldığı Paris hastane çalışmasında elde edilen,(virgül) aynı bulguları kullanarak yeni bir hipotez sunmaktadır. Yazarlar giriş paragrafında “nikotinik asetilkolin reseptörünün (nAChR) Covid-19 enfeksiyonunun patofizyolojisinde anahtar bir rol oynadığını ve bu reseptörün Covid-19 enfeksiyonunun önlenmesi ve kontrolü için bir hedef olabileceğini varsaydıklarını” ifade etmişlerdir. Sonuç paragrafında ise, sigaranın “sağlık için ciddi bir tehlike olmaya devam ettiğini” kabul eden yazarlar, çaresiz zamanların çaresiz önlemler gerektirdiğini de öne sürerek; “kontrollü ortamlar altında, nikotinik ajanların Covid-19 gibi bir akut enfeksiyon için etkili bir tedavi sağlayabileceği” fikrini ortaya atmışlardır.</p>	<p>Bu makale gerçekte öne sürdüğü hipotezi test etmemekte veya onu desteklemek için herhangi bir kanıt ortaya koymamaktadır. İlave olarak STOP’un da dâhil olmak üzere diğer araştırmacıların belirttiği gibi, Jean-Pierre Changeux’un tütün endüstrisiyle geçmişe dayanan ve uzun süredir devam eden bağlantıları vardır. ÇN 3</p>
--	---	---	---

Bu bülten hakkında sorularınız olması durumunda lütfen Megan Quitkin ([megan.quitkin@theunion.org](mailto:megan.quitkin@theunion.org)) ile iletişime geçiniz.

#### KAYNAKLAR:

1. Israel, A.F., Elan; et al., *Smoking and the Risk of COVID-19 in a large observational study*. MedRxiv, 2020.
2. Almazeedi, S., et al., *Characteristics, risk factors and outcomes among the first consecutive 1096 patients diagnosed with COVID-19 in Kuwait*. EClinicalMedicine, 2020: p. 100448.
3. Rentsch, C.K.-K., Farah; et al. , *Covid-19 Testing, Hospital Admission, and Intensive Care Among 2,026,227*. MedRxiv, 2020.
4. De Lusignan, S., et al., *Risk factors for SARS-CoV-2 among patients in the Oxford Royal College of General Practitioners Research and Surveillance Centre primary care network: a cross-sectional study*. The Lancet Infectious Diseases, 2020.
5. Eugen-Olsen, J.A., Izzet; et al. , *Low levels of the prognostic biomarker suPAR are predictive of mild outcome in patients with symptoms of COVID-19 - a prospective cohort study*. MedRxiv, 2020.
6. Gutierrez, J.P.M., Stefano M. , *Non-communicable diseases and inequalities increase risk of death among COVID-19 patients in Mexico*. MedRxiv, 2020.
7. Giannouchos, T.V.S., Roberto A. ; et al. , *Characteristics and risk factors for COVID-19 diagnosis and adverse outcomes in Mexico: an analysis of 89,756 laboratory-confirmed COVID-19 cases*. MedRxiv, 2020.
8. Carrillo-Vega, M.F.S.-E., Guillermo; et al., *Early estimation of the risk factors for hospitalisation and mortality by COVID-19 in Mexico*. MedRxiv, 2020.

9. Bello-Chavolla, O.Y.B.-L., Jessica P.; et al., *Predicting mortality due to SARS-CoV-2: A mechanistic score relating obesity and diabetes wto COVID-19 outcomes in Mexico*. MedRxiv, 2020.
10. Solis, P.C., Hiram, *COVID-19 Fatalityand Comorbidity Risk Factors among Diagnosed Patientsin Mexico*. MedRxiv, 2020.
11. Berumen, J.S., Max; et al., *Risk of infection and hospitalization by Covid-19 in Mexico: A case-control study*. MedRxiv, 2020.
12. Petrilli, C.M.J., Simon A.; et al., *Factors associated with hospitalization and critical illness among 4,103 patients with Covid-19 disease in New York City*. MedRxiv, 2020.
13. Argenziano, M.G.B., Samuel L.; et al., *Characterization and clinical course of 1000 patients with COVID-19 in New York: retrospective case series*. MedRxiv, 2020.
14. Goyal, P., et al., *Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City*. New England Journal of Medicine, 2020. **382**(24): p. 2372-2374.
15. Patanavanich, R. and S.A. Glantz, *Smoking is Associated with COVID-19 Progression: A Meta-Analysis*. Nicotine & Tobacco Research, 2020.
16. Jin, X., et al., *Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms*. Gut, 2020. **69**(6): p. 1002-1009.
17. Docherty, A.B., et al., *Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study*. BMJ, 2020: p. m1985.
18. Regina, J.P.-O., Matthaios; et al., *Epidemiology, risk factors and clinical course of SARSCoV-2 infected patients in a Swiss university hospital : an observational retrospective study*. MedRxiv, 2020.
19. Carignan, A., et al., *Anosmia and dysgeusia associated with SARS-CoV-2 infection: an agematched case-control study*. Canadian Medical Association Journal, 2020. **192**(26): p. E702E707.
20. Thompson, J.M., Nevan; et al. , *Patient characteristics and predictors of mortality in 470 adults admitted to a district general hospital in England with Covid-19*. MedRxiv, 2020.
21. Sami, R.S., Forogh; et al., *A one-year hospital-based prospective COVID-19 open-cohort in the Eastern Mediterranean region: The Khorshid COVID Cohort (KCC) study*. MedRxiv, 2020.
22. Geleris, J., et al., *Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19*. New England Journal of Medicine, 2020. **382**(25): p. 2411-2418.
23. Bilaloglu, S., et al., *Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in a New York City Health System*. JAMA, 2020.
24. CDC, *Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with Coronavirus Disease 2019 — United States, February 12-March 28, 2020*. MMWR, 2020. **69**(13).
25. Miyara, M., et al., *Low incidence of daily active tobacco smoking in patients with symptomatic COVID-19*. Qeios, 2020.
26. Farsalinos, K., A. Barbouni, and R. Niaura, *Systematic review of the prevalence of current smoking among hospitalized COVID-19 patients in China: could nicotine be a therapeutic option?* Internal and Emergency Medicine, 2020.
27. Simons, D., et al., *The association of smoking status with SARS-CoV-2 infection, hospitalisation and mortality from COVID-19: A living rapid evidence review (version 5)*. Qeios, 2020.
28. Farsalinos, K., et al., *Prevalence of Current Smoking and Association with Adverse Outcome in Hospitalized COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis*. 2020.
29. Cattaruzza, M.S.Z., Vincenzo; et al., *Tobacco smoking and COVID-19 pandemic: old and new issues. A summary of the evidence from the scientific literature*. Acta Biomed, 2020. **91**(2): p. 106-112.
30. Polubriaginof, F.S., Hojjat; et al., *Challenges with Collecting Smoking Status in Electronic Health Records*. AMIA Annual Symposium Proceedings Archive, 2018: p. 1392-1400.
31. Benowitz, N.L., et al., *Prevalence of Smoking Assessed Biochemically in an Urban Public Hospital: A Rationale for Routine Cotinine Screening*. American Journal of Epidemiology, 2009. **170**(7): p. 885-891.

32. Schofield, P.E. and D.J. Hill, *How accurate is in-patient smoking status data collected by hospital admissions staff?* Australian and New Zealand Journal of Public Health, 1999. **23**(6): p. 654-656.
33. Russell, B.M., C.; et al., *Factors affecting COVID-19 outcomes in cancer patients: A first report from Guy's Cancer Centre in London.* MedRxiv, 2020.
34. Guan, W.-J., et al., *Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China.* New England Journal of Medicine, 2020. **382**(18): p. 1708-1720.
35. Vardavas, C.I.N., Katerina, *COVID-19 and smoking: A systematic review of the evidence.* Tobacco Induced Diseases, 2020. **18**(20).
36. Alqahtani, J.S., et al., *Prevalence, Severity and Mortality associated with COPD and Smoking in patients with COVID-19: A Rapid Systematic Review and Meta-Analysis.* PLOS ONE, 2020. **15**(5): p. e0233147.
37. Del Sole, F., et al., *Features of severe COVID -19: a systematic review and meta - analysis.* European Journal of Clinical Investigation, 2020.
38. Reddy, R.K., et al., *The effect of smoking on COVID -19 severity: A systematic review and meta - analysis.* Journal of Medical Virology, 2020.
39. Zhao, Q., et al., *The impact of COPD and smoking history on the severity of COVID -19: A systemic review and meta - analysis.* Journal of Medical Virology, 2020.
40. Zheng, Z., et al., *Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis.* Journal of Infection, 2020. **81**(2): p. e16-e25.
41. Gaiha, S.M., J. Cheng, and B. Halpern-Felsher, *Association Between Youth Smoking, Electronic Cigarette Use, and Coronavirus Disease 2019.* Journal of Adolescent Health, 2020.
42. Hoffmann, M., et al., *SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor.* Cell, 2020. **181**(2): p. 271-280.e8.
43. Brake, S.J., et al., *Smoking Upregulates Angiotensin-Converting Enzyme-2 Receptor: A Potential Adhesion Site for Novel Coronavirus SARS-CoV-2 (Covid-19).* Journal of Clinical Medicine, 2020. **9**(3): p. 841.
44. Wang, J., et al., *Susceptibility Analysis of COVID-19 in Smokers Based on ACE2.* 2020.
45. Li, G., et al., *Assessing ACE2 expression patterns in lung tissues in the pathogenesis of COVID-19.* Journal of Autoimmunity, 2020: p. 102463.
46. Oakes, J.M., et al., *Nicotine and the renin-angiotensin system.* American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology, 2018. **315**(5): p. R895R906.
47. Leung, J.M., et al., *ACE-2 expression in the small airway epithelia of smokers and COPD patients: implications for COVID-19.* European Respiratory Journal, 2020. **55**(5): p. 2000688.
48. Hopkinson, N.S.R., Niccolo; et al., *Current tobacco smoking and risk from COVID-19: results from a population symptom app in over 2.4 million people.* MedRxiv, 2020.
49. Lippi, G., F. Sanchis-Gomar, and B.M. Henry, *Active smoking and COVID-19: a doubleedged sword.* European Journal of Internal Medicine, 2020. **77**: p. 123-124.
50. Kabbani, N. and J.L. Olds, *Does COVID19 Infect the Brain? If So, Smokers Might Be at a Higher Risk.* Molecular Pharmacology, 2020. **97**(5): p. 351-353.
51. Tindle, H.A., P.A. Newhouse, and M.S. Freiberg, *Beyond Smoking Cessation: Investigating Medicinal Nicotine to Prevent and Treat COVID-19.* Nicotine & Tobacco Research, 2020.
52. Cai, G., et al., *Tobacco Smoking Increases the Lung Gene Expression of ACE2, the Receptor of SARS-CoV-2.* American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2020. **201**(12): p. 1557-1559.
53. Aliee, H.M., Florian; et al., *Determinants of SARS-CoV-2 receptor gene expression in upper and lower airways.* MedRxiv, 2020.
54. Lee, A.C., et al., *Tobacco, but not nicotine and flavor-less electronic cigarettes, induces ACE2 and immune dysregulation.* BioRxiv, 2020.
55. Zhang, H., et al., *Reply to: Does Vaping Increase Susceptibility to COVID-19?* American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2020.
56. Hikmet, F., et al., *The protein expression profile of ACE2 in human tissues.* Mol Syst Biol, 2020. **16**(7): p. e9610.
57. Changeux, J.-P., et al., *A nicotinic hypothesis for Covid-19 with preventive and therapeutic implications.* Qeios, 2020.

58. Tizabi, Y., et al., *Nicotine and the nicotinic cholinergic system in COVID -19*. The FEBS Journal, 2020.
59. Purkayastha, A., et al., *Direct exposure to SARS-CoV-2 and cigarette smoke increases infection severity and alters the stem cell-derived airway repair response*. BioRxiv, 2020.
60. Fontanet, A.T., Laura; et al., *Cluster of COVID-19 in northern France: A retrospective closed cohort study*. MedRxiv, 2020.
61. Cabrera, M., *French scientists to test theory that nicotine combats COVID-19*. Reuters, 2020.
62. Dalton, J., *Coronavirus: France limits nicotine patch sales after researchers say product may protect against disease*, in *The Independent*. 2020: Online.
63. Tattan - Birch, H., et al., *Assessing and addressing collider bias in addiction research: the curious case of smoking and COVID -19*. Addiction, 2020.
64. Jackson, S.E., et al., *COVID-19, smoking and inequalities: a study of 53 002 adults in the UK*. Tobacco Control, 2020: p. tobaccocontrol.
65. Simons, D., et al., *The association of smoking status with hospitalisation for COVID-19 compared with other respiratory viruses a year previous: A case-control study at a single UK National Health Service trust*. MedRxiv, 2020.
66. Zamorano Cuervo, N. and N. Grandvaux, *ACE2: Evidence of role as entry receptor for SARS-CoV-2 and implications in comorbidities*. eLife, 2020. **9**.
67. Wang, G.-Z., et al., *Degradation of SARS-CoV-2 receptor ACE2 by tobacco carcinogeninduced Skp2 in lung epithelial cells*. BioRxiv, 2020.
68. Tomchaney, M., et al., *Paradoxical effects of cigarette smoke and COPD on SARS-CoV2 infection and disease*. BioRxiv, 2020.

#### ÇN Kaynaklar:

1. [https://www.tobaccotactics.org/index.php/Tobacco\\_Industry\\_Research\\_Committee](https://www.tobaccotactics.org/index.php/Tobacco_Industry_Research_Committee) ve <https://www.industrydocuments.ucsf.edu/tobacco/docs/#id=xzkw0085>
2. <https://www.industrydocuments.ucsf.edu/tobacco/docs/#id=mhcx0190> ve <https://www.industrydocuments.ucsf.edu/tobacco/docs/#id=jtfy0221>
3. <https://www.pnas.org/content/104/51/20570> ve <https://www.pnas.org/content/103/45/16965>

