

T.C.
YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOPATOLOJİ ANABİLİM DALI

COVID-19 GEÇİRMİŞ BİREYLERİN EGZERSİZ
KAPASİTELERİNİN VE YAŞAM KALİTELERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

DOKTORA TEZİ

Dr. RAGİBE DEMET ERDOĞAN

İSTANBUL, 2024

T.C.
YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOGİ ANABİLİM DALI

**COVID-19 GEÇİRMİŞ BİREYLERİN EGZERSİZ
KAPASİTELERİNİN VE YAŞAM KALİTELERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DOKTORA TEZİ

Dr. RAGİBE DEMET ERDOĞAN

TEZ DANIŞMANI:
PROF. DR. MEHTAP KAÇAR

İSTANBUL, 2024

TEZ ONAYI FORMU

Kurum : Yeditepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Program : Fizyopatoloji Doktora Programı
Tez Başlığı : COVID-19 Geçirmiş Bireylerin Egzersiz Kapasitelerinin ve Yaşam Kalitelerinin Değerlendirilmesi,
Tez Sahibi : Ragibe Demet Erdoğan
Sınav Tarihi : 12.07.2024

Bu çalışma jürimiz tarafından kapsam ve kalite yönünden Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

	Unvanı, Adı-Soyadı (Kurumu)
Jüri Başkanı:	Prof. Dr. Sanlı Sadi KURDAK (Çukurova Üniversitesi)
Tez danışmanı:	Prof. Dr. Mehtap Kaçar (Yeditepe Üniversitesi)
Üye:	Prof. Dr. Banu Musaffa SALEPCİ(Yeditepe Üniversitesi)
Üye:	Prof. Dr. Yaşar KÜÇÜKARDALI(Yeditepe Üniversitesi)
Üye:	Prof. Dr. Özgür KASIMAY (Marmara Üniversitesi)

ONAY

Bu tez Yeditepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu'nun/...../..... tarih ve sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Bayram YILMAZ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

BEYAN

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

01.06.2024

Dr. Ragibe Demet Erdoğan

TEŞEKKÜR

Fizyoloji doktora programı ile başladığım doktora eğitim sürecime Fizyopatoloji Doktora programının açılmasıyla başvuru yapmam ve sayın hocam **Prof. Dr. Mehtap KAÇAR**' ın benim yatay geçişimi kabul etmesiyle birlikte öğrencilik ve meslek hayatım boyunca hep ilgi duyduğum bu bilim dalında akademik eğitim alma şansına eriştim. Eğitim sürecim, sonra araştırma ve tez yazma sürecim boyunca hep yakın mesafeden takip edip yol gösteren, engin bilgisini, tecrübesini, akademik kimliğini bize yansıtan ve bizi ekip olma ruhuyla bir araya getiren sayın hocama en içten teşekkürlerimi sunmak istiyorum.

Doktora sürecimde tez izleme komitesinde tanıdığım, sorularımıza her zaman ilgiyle cevap veren, egzersiz fizyolojisi konusunda en önemli isimlerden biri olan ve tez savunma jürimde bulunması nedeniyle onur duyduğum sayın Hocam **Prof. Dr. Sanlı Sadi KURDAK**'a;

Doktora sürecinde tez izleme komitesinde bulunan, bilgileriyle ve gönüllü olarak yönlendirdiği kendi hastalarıyla çalışmama ciddi destek olan tez savunma jürimde bulunması nedeniyle onur duyduğum sayın hocam **Prof. Dr. Banu Musaffa SALEPÇİ**'ye ;

Fizyoloji ve Fizyopatoloji bilim dallarında ve Y.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü'nde eğitim kalitesinde büyük emeği olan, bize her zaman yardımlarını esirgemeyen kıymetli hocamız Sayın **Prof. Dr. Bayram YILMAZ**'a, Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı ve YÜ Koşuyolu Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı Sorumlusu Sayın **Prof. Dr. Serdar Öztezcan**'a, tüm laboratuvar çalışanları adına sayın **Ebru Agralı**'ya,

Uzun zamandır birlikte çalışmalar yaptığımız, doktora eğitimimde de birlikte çalışmaktan onur duyduğum, desteğini hep yanımda bildiğim sevgili dostum, meslektaşım **Dr. Tijen ACARKAN**'a, birlikte eğitime başladığımız Fizyopatoloji doktora öğrencileri **Dr. Büşra NİZAM** ve tez sürecinde çalışmalarına yardımcı olan Fizyoloji doktora öğrencisi **Dr. Tuvana US**'a, ve **Fzyt. Meltem Yalçın OĞUZ**'a iyi bir ekip olduğumuz ve ahenkli çalışmalar yaptığımız için sonsuz teşekkürler ediyorum. Bu süreçte kırtasiye, dökümantasyon vb. işlerde bana yardımcı olan çalışma arkadaşlarım **Hem. Gülcan Marangoz, Duygu Ünlütürk, Dyt. İrem Özkan**'a teşekkür ediyorum.

En büyük teŖekkürüm ise aileme, özellikle onlara ait zamanlarından çaldığım için beni hiç üzmeyen ama hep destek olan ve benim hep ders çalışmama alışan eşim **Niyazi Erdoğan** ve oğlum **Can Erdoğan**'a, beni ilkokuldan beri hep eğitimim için motive eden rahmetli babam **Yılmaz Yardımcı**, her zaman destekçim annem **Hüsna Yardımcı**, kardeşim **Dr. Ertan Yardımcı**'ya şükranlarımı sunuyorum.

Dr. Ragibe Demet ERDOĞAN

Haziran, 2024



İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI FORMU	ii
BEYAN.....	iii
TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER	vi
ŞEKİL LİSTESİ	viii
TABLO LİSTESİ	ix
SEMBOLLER VE KISALTMALAR	xi
ÖZET.....	xiii
ABSTRACT.....	xv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. İnsanlık tarihi boyunca pandemiler	3
2.1.1. COVID-19 pandemisi	5
2.2. COVID-19 hastalığı	6
2.2.1. COVID-19 enfeksiyonu etkeni ve bulaşma şekli.....	6
2.2.2. COVID-19 semptomları, tanı ve tedavisi	9
2.2.3. COVID-19 fizyopatolojisi ve sistemik etkileri	16
2.2.4. COVID-19 enfeksiyonunun uzun dönem etkileri ve komplikasyonları	18
2.3. COVID-19 geçirmiş bireylerin değerlendirilmesinde kullanılan testler	22
2.3.1. Antropometrik veriler	22
2.3.2. Egzersiz kapasitesinin değerlendirilmesi	22
2.3.2.1. Kardiyopulmoner egzersiz testi-KPET	22
2.3.2.2. KPET'in kullanım amaçları	23
2.3.2.3. KPET'in uygulama şekli	24
2.3.2.4. KPET'in ölçüm parametreleri	25
2.3.3. Solunum kapasitesinin değerlendirilmesi.....	29
2.3.3.1. Solunum fonksiyon testleri-SFT.....	29
2.3.3.2. SFT'nin kullanım amaçları	29
2.3.3.3 SFT'nin uygulama şekli	30
2.3.3.4. SFT'nin ölçüm parametreleri	30
2.3.4. Otonom sinir sisteminin değerlendirilmesi	32

2.3.4.1. Kalp hızı değişkenliği-KHD.....	32
2.3.4.2. Kalp hızı değişkenliği fizyolojisi.....	32
2.3.4.3. Kalp hızı değişkenliği ölçüm parametreleri.....	33
2.3.4.4. Kalp hızı değişkenliği kullanım amaçları	37
2.3.5. İnflamasyonun değerlendirilmesi ve inflamasyon belirteçleri	38
2.3.6. Yaşam kalitesinin değerlendirilmesi	40
2.3.6.1. Genel sağlık anketi (SF36)	40
2.3.6.2. Yorgunluk şiddeti ölçeği (FSS).....	41
3. AMAÇ	45
4. GEREÇ VE YÖNTEM	46
4.1. Katılım Çağrısı	46
4.2. Anketler	50
4.3. Antropometrik ölçümler	50
4.4. Kalp atım hızı değişkenliği (KAHD)	52
4.5 Solunum Fonksiyon Testi (SFT)	53
4.6. Kardiopulmoner egzersiz testi (KPET).....	55
4.7. Kan tetkikleri ile inflamasyonun değerlendirilmesi	57
4.7.1. İnflamasyon belirteçleri	58
4.7.2. ELISA ile Kopeptin tayini	58
5. BULGULAR ve İSTATİSTİK	60
6. TARTIŞMA	82
7. SONUÇ	91
KAYNAKLAR	94

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Koronavirüsün yapısal proteinleri (Florindo et al., 2020).	7
Şekil 2. SARS-CoV-2 Virüsünün İnsan Hücrelerine ACE2 Reseptör Aracılı Giriş Mekanizması. Virüsün ACE2 reseptörüne bağlanması ile ACE2 reseptörleri sayıca azalma gösterir (Vaduganathan et al., 2020)	8
Şekil 3. Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) yapısı ve ACE2'nin rolü ...	10
Şekil 4. COVID19 hastalığının akut başlangıcından itibaren ilerleyiş şeması	18
Şekil 5. COVID-19 enfeksiyonu sonrası bulgu ve belirtiler	19
Şekil 6. Yorgunluk Şiddet ölçeği anketi	41
Şekil 7. SF36 Sağlıklı yaşam anketi	43
Şekil 8. Teste hazırlık formu.....	48
Şekil 9. Çalışma duyurusu afişi	49
Şekil 10. Çalışma akışı.....	50
Şekil 11. GAIA 329 biyoempedans yöntemiyle vücut kompozisyon ölçümü ve stadiyometre ile boy ölçümü	51
Şekil 12. Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam formu	51
Şekil 13. Özgeçmiş ve Antropometri formu	52
Şekil 14. Kalp Hızı değişkenliği, RR aralıkları.....	53
Şekil 15. Solunum Fonksiyon Testlerinde ölçülen değerler (Ulubay et al., 2019).....	54
Şekil 16. Bisiklet ergometrisiyle KPET	55
Şekil 17. Test sürecinde yukarıdaki form ile değerlendirmeler kayıt edildi.....	56
Şekil 18. Master Screen CPX (VIASYS Healthcare, Germany)	56
Şekil 19. KPET uygulama basamakları	57
Şekil 20. Kontrol ve Deney grubu kan örnekleri.	58
Şekil 21. COVID-19 Enfeksiyonu Geçiren ve Geçirmeyenlerde FEV1/FVC (%) Değerlerinin Karşılaştırılması.....	69
Şekil 22. COVID-19 Enfeksiyonu Geçiren ve Geçirmeyenlerde VD/VT (%) Değerlerinin Karşılaştırılması.....	69
Şekil 23. COVID-19 Enfeksiyonu Geçiren ve Geçirmeyenlerde PEF (L/s) Değerlerinin Karşılaştırılması	70
Şekil 24. COVID-19 Enfeksiyonu Geçiren ve Geçirmeyenlerde PEF (%) Değerlerinin Karşılaştırılması	70
Şekil 25. Serum Kopeptin Değerleri	79

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Sık görülen belirtiler ve olası komplikasyonlar.....	20
Tablo 2. Uzamış COVID semptomları için önerilen bazı tedaviler	21
Tablo 3. Bisiklet ergometrisi ile treadmill karşılaştırılması (GOREK DİLEKTASLI, 2020a)	25
Tablo 4. Kalp Hızı Değişkenliği frekans ölçütleri	37
Tablo 5. Türk toplumunun ortalama değerleri	44
Tablo 6. Obstrüktif, restriktif ve mixt tip akciğer hastalıklarında spirometri parametrelerinin değerlendirilmesi(Ulubay et al., 2019).	54
Tablo 7. Enfeksiyonu Geçiren ve Geçirmeyenlerde Demografik Verilerin Karşılaştırılması*	61
Tablo 8. COVID-19 Enfeksiyonu Geçiren ve Geçirmeyenlerde KPET Eşik Değerlerinin Karşılaştırılması*	62
Tablo 9. COVID-19 Enfeksiyonu Geçiren ve Geçirmeyenlerde KPET Maksimum Değerlerinin Karşılaştırılması*	63
Tablo 10. COVID-19 Enfeksiyonu Geçiren ve Geçirmeyenlerde KPET Eşik Değer/Maksimum Değer Yüzdelерinin Karşılaştırılması*	64
Tablo 11. COVID-19 Enfeksiyonu Geçiren ve Geçirmeyenlerde KPET Verilerinin Eşik Değer ve Maksimum Değerlerinin Karşılaştırılması	65
Tablo 12. COVID-19 Enfeksiyonu Geçiren ve Geçirmeyenlerde Ventilatuvar Eşiğe Ulaşma Durumlarının Karşılaştırılması*	66
Tablo 13. COVID-19 Enfeksiyonu Geçiren ve Geçirmeyenlerde Ventilatuvar Eşiğe Ulaşma Sürelerinin Karşılaştırılması*	66
Tablo 14. COVID-19 Enfeksiyonu Geçiren ve Geçirmeyenlerde KPET Testi Sonlandırma Nedenlerinin Karşılaştırılması*	67
Tablo 15. COVID-19 Enfeksiyonu Geçiren ve Geçirmeyenlerde Spirometri Değerlerinin Karşılaştırılması*	67
Tablo 16. Cinsiyetler Arasında Spirometri Değerlerinin Karşılaştırılması*	71
Tablo 17. COVID-19 Enfeksiyonu Geçiren ve Geçirmeyenlerde Solunum Paternlerinin Yüzdesi	72
Tablo 18. Obstrüktif Solunum Paterni Olanlarda COVID-19 Enfeksiyonu Geçiren ve Geçirmeyenlerde Cinsiyet ve Sigara İçme Durumlarının Karşılaştırılması*	72

Tablo 19. COVID-19 Enfeksiyonu Geçiren ve Geçirmeyenlerde Solunum Paternlerinin Karşılaştırılması*	73
Tablo 20. COVID-19 Enfeksiyonu Geçiren ve Geçirmeyenlerde KHD Değerlerinin Karşılaştırılması*	74
Tablo 21. Cinsiyetler Arasında KHD Değerlerinin Karşılaştırılması*	76
Tablo 22. COVID-19 Enfeksiyonu Geçiren ve Geçirmeyenlerde SDNN Düzeylerinin Karşılaştırılması*	77
Tablo 23. COVID-19 Enfeksiyonu Geçiren ve Geçirmeyenlerde RMSSD Düzeylerinin Karşılaştırılması*	78
Tablo 24. COVID-19 Enfeksiyonu Geçiren ve Geçirmeyenlerde Biyokimyasal Parametrelerin Karşılaştırılması*	78
Tablo 25. COVID-19 Enfeksiyonu Geçiren ve Geçirmeyenlerde Kopeptin Değerlerinin Karşılaştırılması*	79
Tablo 26. COVID-19 Enfeksiyonu Geçiren ve Geçirmeyenlerde Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması*	80

SEMBOLLER VE KISALTMALAR

BF	: Solunum sıklığı
BMI	: Vücut kitle indeksi (VKİ)
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
BRMax	: Maksimum solunum kapasitesi
CRP	: C Reaktif Protein
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EKG	: Elektrokardiyografi
EqCO₂	: Karbondioksitin ventilatuar eşdeğeri
EqO₂	: Oksijenin ventilatuar eşdeğeri
FET	: Farklılaştırılmış egzersiz testi
FETCO₂	: Fraksiyonel end tidal karbondioksit konsantrasyonu
FETO₂	: Fraksiyonel end tidal oksijen konsantrasyonu
FEV₁	: 1 saniyede zorlu ekspiratuar hacim
FEV₁	: Birinci saniye zorlu ekspirasyon hacmi
FVC	: Zorlu Vital Kapasite
GAİA 359	: Vücut kompozisyon analizi cihazı
HF	: Yüksek frekans
HPA	: Hipotalamo pitüiter adrenal
HR	: Kalp atım hızı
HRR	: Kalp hızı rezervi
KHD	: Heart rate variability (Kalp hızı değişkenliği)
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KPET	: Kardiyopulmoner egzersiz testi
LDH	: Laktat dehidrogenaz
LF	: Düşük frekans
MET	: Metabolik eşdeğer
MVV	: Maksimum volunter ventilasyon
NN	: (RR) Normal sinüs atışı, normal normal aralığı
O₂ pulse	: Her kalp atışı başına oksijen alımı
OSS	: Otonom sinir sistemi
pCO₂	: Karbon dioksitin parsiyel basıncı
PEF	: Pik ekspiratuar akım

pH	: Asit baz dengesini ifade eder
pNN50	: NN aralıklarının ortalaması
pO2	: Oksijen parsiyel basıncı
PSS	: Parasempatik sinir sistemi
RER	: Solunum değişim oranı
RMSSD	: Ardışık NN aralıkları karekökleri arasındaki fark
RR	: R-R aralığı
SA	: Sinoatriyal
SAD	: Sinoatriyal düğüm
SD1	: Standard deviasyon 1, poincaré plot üzerindeki noktaların dağılımının genişliği
SD2	: Standard deviasyon 2, poincaré plot üzerindeki noktaların dağılımının uzunluğu
SDNN	: NN aralıklarının standart sapmasını
SF-36	: Genel sağlık anketi
SFT	: Solunum Fonksiyon Testi
SLM	: İskelet kası yüzdesi
SpO2	: Arteriyel oksijen doygunluğu
SSS	: Sempatik sinir sistemi
TLR	: Toll-Like (Tool benzeri) Reseptörler
TP	: Toplam güç
VCO2	: Karbondioksit çıkışı
VD	: Ölü boşluk
VE	: Ventilasyon eşdeğeri
VLF	: Çok düşük frekans
VO2	: Oksijen tüketimi
VO2max	: Maksimal oksijen tüketimi
VT	: Tidal hacim
Vtex	: Ekspiryum tidal hacmi
Vtin	: İnspiryum tidal hacmi
WHR	: Bel kalça oranı
YKİ	: Yağsız kitle indeksi

ÖZET

Erdoğan, D. (2024), COVID-19 Geçirmiş Bireylerin Egzersiz Kapasitelerinin ve Yaşam Kalitelerinin Değerlendirilmesi, Yeditepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyopatoloji ABD, Doktora Tezi, İstanbul

Amaç: Bu tez çalışmasında, COVID-19 geçirmiş bireylerde enfeksiyonu geçirmeyen bireylere kıyasla uzun dönemde kardiyopulmoner egzersiz dayanıklılığı, otonom sinir sistemi, inflamatuvar durum ve yaşam kalitelerinin değerlendirilmesi ile kardiyak ve pulmoner sistem fonksiyonlarında, inflamasyon durumlarında uzun dönemde devam eden problemlerin olup olmadığının ortaya konulması amaçlanmıştır. Böylece COVID19 pandemisi sonrası kişilerin sağlıklı durumu ve yaşam kalitelerinin etkilenip etkilenmediği ile ilgili verilere ulaşılması mümkün olacaktır.

Gereç ve Yöntemler: COVID-19 enfeksiyonu geçirmemiş ve geçirmiş, post enfeksiyöz süresi 3 ay-24 ay arasında olan toplam 100 gönüllü çalışmaya dahil edilmiştir. COVID-19 geçiren (n=50) ve COVID-19 geçirmeyen (n=50) bireyler yaş, cinsiyet ve VKİ yönünden birbirine benzer olacak şekilde çalışma grupları oluşturulmuştur. Egzersiz ile kardiyopulmoner kapasitenin fonksiyonel olarak değerlendirildiği altın standart bir test olan Kardiyopulmoner Egzersiz Testi (KPET), Spirometri, otonom sinir sisteminin dengesini görmek için Kalp Hızı Değişkenliği (KHD) ölçümü, kronik inflamasyon durumunu araştırmak için inflamasyon belirteçleri ve bir stress belirteci olan Kopeptin seviyeleri ölçümleri yapıldı. Yorgunluk durumu, genel fiziksel ve emosyonel sağlık durumu değerlendirmesi için Yorgunluk Şiddet Ölçeği (FSS) ve Kısa Form-36 (SF-36) anketleri uygulandı.

Bulgular: COVID-19 geçiren ve geçirmeyen bireyler arasında KPET eşik değerleri, maksimum KPET parametreleri ve eşik değer / maksimum değer yüzdeleri karşılaştırılmıştır. Her üç analizde de gruplar arasında anlamlı farklar bulunamamıştır. Diğer taraftan, KPET testinin sonlandırma nedenleri incelendiğinde, COVID-19 geçiren bireylerin %56'sının yorgunluk nedeniyle testi sonlandırdığı, geçirmeyenlerde ise bu oranın %34 olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p=0.027$) belirlenmiştir. Spirometri sonuçları COVID-19 enfeksiyonu geçirenlerde geçirmeyenlere göre FEV1/FVC (%) ($p=0,005$), PEF (L/s) $p=0,044$), PEF (%) ($p= 0,025$) değerlerinin

istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğunu gösterdi. VD/VT (%) ise COVID-19 enfeksiyonu geçirenlerde geçirmeyenlere göre daha yüksekti ve aradaki fark istatistiksel ($p=0,013$) olarak anlamlı bulunmuştur. KHD ölçümlerinde frekans alanı parametrelerinde farklılıklar görüldü. Yüksek frekans (HF) değerleri COVID-19 enfeksiyonu geçirenlerde geçirmeyenlere göre daha düşüktür ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır [HF(ms^2 , nu, log)] sırasıyla ($p=0,013$, $p=0,009$, $p=0,013$). LF/HF oranı ise COVID-19 enfeksiyonu geçirenlerde geçirmeyenlere göre daha yüksekti ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,016$). Kan tetkiklerinde hsCRP, Ferritin, Laktat Dehidrojenaz (LDH), Fibrinojen, D-dimer, tam kan sayımı yapıldı. Bunlardan sadece lenfosit sayımı iki grup arasında karşılaştırıldığında COVID geçirenlerde anlamlı olarak düşük çıktı. Bir stres biyobelirteci olarak kabul edilen Kopeptin değerlerinde bir farklılık görülmedi. Yorgunluk Şiddet ölçeği (FSS)'de COVID-19 geçirenlerin yorgunluk düzeyi daha yüksekti, bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,026$). COVID-19 geçirenlerde SF-36 anketine göre Fiziksel rol güçlüğü ($p=0,040$), emosyonel rol güçlüğü ($p=0,016$), sosyal işlevsellik ($p=0,048$), ağrı $p=0,004$) alt ölçekleri anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

Sonuç: COVID-19 enfeksiyonu geçirmiş olan gönüllülerde, geçirmemiş olan gönüllülere göre fiziksel olarak kardiyopulmoner sistem ve egzersiz kapasitesi uzun dönemde etkilenmemiş olsa da kondisyon kaybı nedeniyle egzersiz kısıtlaması olduğu görülmüştür. Spirometri sonuçları hafif dereceli obstrüktif patern şeklinde akciğer hastalığını ve/veya mikrovasküler bir akciğer hasarı olduğunu düşündürmektedir. KHD'de saptanan sempatik dominansı da düşük dereceli inflamasyon varlığını düşündürmektedir. Anket sonuçlarına göre fiziksel olarak bir kondisyon kaybı nedeniyle kişilerin daha fazla yorgunluk hissettiği, sosyal ve emosyonel olarak etkilendikleri ve ağrı seviyelerinde de belirgin artış olduğu gözlemlendi. Sonuç olarak COVID-19 enfeksiyonu geçirmiş olmak enfeksiyon hafif olarak atlatılsa dahi uzun dönemde kişilerde yorgunluğa, yaşam kalitesinde azalmaya, solunum fonksiyonlarında bozulmalara, KHD'de sempatik aktivasyon artışına, lenfosit sayısında azalmaya yol açmaktadır.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, KPET, Spirometre, KHD, SF-36, Yorgunluk, FSS, Kronik inflamasyon, Kopeptin

ABSTRACT

Erdoğan, D. (2024), Evaluation of Exercises and Quality of Life of People Who Have Had Covid-19, Yeditepe University, Health Sciences Institute, Department of Physiopathology, Doctoral Thesis, Istanbul

Purpose: In this thesis study, long-term cardiopulmonary exercise endurance, autonomic nervous system, inflammatory status and quality of life were evaluated in individuals who had COVID-19, compared to individuals who did not have the infection, and whether there were long-term problems in cardiac and pulmonary system functions and inflammation states. Thus, it was aimed to reveal whether people's health status and quality of life were affected after the pandemic.

Material and Methods: There were one hundred participants in all, either free of COVID-19 infection or infected and with a post-infectious time ranging from three to twenty-four months. Groups with similar age, gender, and BMI contents are created from $n = 50$ individuals who have had COVID-19 and $n = 50$ individuals who have had COVID-19. Measurements of copeptin levels, a stress marker that indicates the disease for chronic disease analysis, Spirometry, Heart Rate Variability (HRV) disease for the function of the autonomic nervous system, and Cardiopulmonary Exercise Test (CPET), the gold standard test in which cardiopulmonary capacity is functionally applied through exercise, were conducted. For the purpose of administering the Short Form-36 (SF-36) and Fatigue Severity Scale (FSS), an evaluation of general physical and mental health is conducted. General physical and emotional health assessment is performed for the Fatigue Severity Scale (FSS) and Short Form-36 (SF-36) surveys.

Results: CPET threshold values, maximum CPET parameters and threshold value/maximum value percentages were compared between individuals with and without COVID-19. No significant differences were found between groups in all three analyses. On the other hand, when the reasons for terminating the CPET test were examined, it was determined that 56% of individuals who had COVID-19 terminated the test due to fatigue, while this rate was 34% in those who did not, and this difference was statistically significant ($p = 0.027$). Spirometry results showed that FEV1/FVC (%) ($p=0.005$), PEF (L/s) ($p=0.044$), PEF (%) ($p= 0.025$) values were statistically significantly lower in those

who had COVID-19 infection compared to those who did not. VD/VT (%) is higher in those who have had COVID-19 infection than in those who have not, and the difference is statistically significant ($p = 0.013$). Differences were observed in frequency domain parameters in HRV measurements. High frequency (HF) measurements are lower in those with COVID-19 infection than in those without, and the difference is statistically significant [HF(ms^2 , nu, log)] respectively ($p=0.013$, $p=0.009$, $p=0.013$). The LF/HF ratio is higher in those who had COVID-19 infection than in those who did not, and the difference is statistically significant ($p = 0.016$). In the Fatigue Severity Scale (FSS), the fatigue level of those who had COVID-19 was significantly higher ($p = 0.026$). According to the SF-36 survey, the subscales Physical role difficulty ($p=0.040$), emotional role difficulty ($p=0.016$), social functionality ($p=0.048$), pain ($p=0.004$) were found to be significantly lower and the difference was statistically significant.

Conclusion:

While the COVID-19 infection did not have a long-term physical impact on the cardiopulmonary system or exercise capacity in the volunteers, there were detected exercise limitations as a result of condition loss in comparison to the non-infected subjects. Spirometry results suggest mild obstructive pattern lung disease and/or microvascular lung damage. Low-grade inflammation may be present if the sympathetic dominance seen in HRV and serum inflammation markers is taken into account. According to the survey results, people stated that they experienced problems due to physical deconditioning, were affected socially and emotionally, and that there was a significant increase in their pain levels.

Key Words: COVID-19, CPET, Spirometry, HRV, SF-36, Fatigue, FSS, Chronic inflammation, Copeptin

1. GİRİŞ:

COVID-19'un iyileşmesinden sonra bireylerin büyük bir kısmında kardiyak fonksiyon bozukluğu, miyokardit, endotelyal fonksiyon bozukluğu ve arteriyel disfonksiyonlar görülebilmektedir. Bu nedenle, COVID-19 hastalığının akut dönemi geçtikten sonra, bazı hastalar iyileşirken bazı kişilerde nefes darlığı, öksürük ve yorgunluk gibi uzun süre devam eden kronik ve çeşitli semptomlar ve/veya komplikasyonlar bildirilen çok sayıda yayın bulunmaktadır.

Özellikle 2020'nin başından beri edinilen bilgilere göre COVID-19'un sadece bir solunum yolu hastalığı değil çoklu organ ve doku hasarına neden olan bir hastalık olduğu anlaşılmıştır. Bu nedenle hastalığın tanı ve tedavisi için daha fazla veri toplanmasına ve akut hastalık sonrası etkilerin önlenmesini sağlamak için daha bütünsel bir bakış açısına ihtiyaç olduğu belirtilmektedir. Biz de bu çalışmamızda COVID-19 geçirmiş kişilerde kardiyak ve pulmoner uyumun durumu, düşük dereceli inflamasyonun devam edip etmediği, otonomik disfonksiyonun var olup olmadığını araştırmayı ve veri havuzuna katkıda bulunmayı hedefledik.

COVID-19 geçirmiş bireylerde sağlıklı bireylere kıyasla Kardiyopulmoner dayanıklılıkta bir değişiklik olup olmadığını araştırmak için araştırma gruplarına Kardiyopulmoner Egzersiz Testi (KPET) uyguladık. Kardiyorespiratuar fitness (KRF) veya kardiyorespiratuar uyum, kişinin sağlık durumu ve hastalığın prognozunu belirleyen bilgiler verir. KRF'si daha yüksek olan bireylerin prognozu iyileşmiş kabul edilir. KPET, KRF'yi hem kesitsel hem de boylamsal olarak değerlendirmek için altın standart bir yaklaşımdır ve klinik uygulama ve araştırmalarda rutin olarak KPET'ne artan bir ihtiyaç vardır.

Literatürde aktif hastalık döneminde COVID-19 hastalarında serum kopeptin düzeyleri ile hastalığın progresyonu ve prognozu arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar mevcuttur. Yapılan çalışmalarda, artmış serum kopeptin düzeylerinin pnömoni, miyokard enfarktüsü, diyabet, kalp yetmezliği, serebrovasküler hastalıklar ve geçici iskemik atak gibi birçok hastalıkta kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ancak Post-COVID sendromunda ve-veya döneminde bireylerde serum kopeptin düzeyleri ile kardiyopulmoner dayanıklılık arasındaki ilişkiyi araştıran bir klinik çalışmaya

rastlanmamıştır. Bu çalışmada COVID-19 geçirmiş bireylerde iyileşme dönemi sonrasında serum kopeptin düzeyleri değerlendirilmiştir.

Post-COVID döneminde hastalığı geçirmiş bireylerde otonomik disfonksiyon ile ilişkili şikayetler (yorgunluk, halsizlik, çabuk yorulma ve fiziksel kapasitede azalma, çarpıntı gibi) görülmektedir. Bu nedenle bu çalışmada hastalığı geçirmiş bireylerde otonom sinir sistemini değerlendirmek de hedeflenmiştir. Kalp hızı değişkenliği (KHD), otonom sinir sisteminin değerlendirilmesi için kullanılan non-invaziv, objektif ve doğrulanmış bir yöntemdir. Ek olarak, inflamasyon belirteçleri ve tam kan sayımı analizleri yapıldı, yaşam kalitesi anketleri Kısa Form-36(SF-36) ve Yorgunluk Şiddet ölçeği (FSS) anketleri uygulandı.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnsanlık tarihi boyunca pandemiler

Cüzzam ve tüberküloz gibi bulaşıcı kronik hastalıklar antik çağdan beri insanlarda görülmüştür, ancak antik çağda insanların yaşam tarzı nedeniyle enfeksiyonların salgın ve pandemik olarak yayılması mümkün değildi. İnsanlar küçük gruplar halinde yaşıyorlardı, hastalar ya ölüyor ya da bağışıklık kazanıyordu ve böylece enfeksiyonların daha fazla yayılması mümkün olmuyordu ¹.

MÖ yaklaşık 10.000 yıl önce insanlar hayvanları evcilleştirmeye, tahıl yetiştirmeye, yiyecek depolamaya ve çiftlikler ve şehirler kurmaya başladıklarında, yerleşik hayata geçtiler ve birbirleriyle ticaret yapmaya ve iletişim kurmaya başladılar. Aynı zamanda, hayvanların evcilleştirilmesi, hayvanlardan insanlara bulaşma için elverişli koşullar yarattı; örneğin sığırlardan kızamık, tüberküloz ve çiçek hastalığı, domuzlardan ve ördeklerden grip, yine domuzlardan ve köpeklerden boğmaca bulaşması gibi. En eski salgın kayıtları ise Çin'de görülmüştür ve Çin İmparatorluğu'nun MÖ 243'ten MS 1911'e kadar olan yaklaşık 2000 yıllık döneminin tamamında 488 salgın görülmüştür.

Enfeksiyonların etiyolojisi ve yayılma yolları Louis Pasteur (1822–1895) ve Robert Koch'un (1843–1910) çalışmalarına kadar bilinmiyordu; Louise Pasteur, Robert Koch ve asistanları Mikrobiyolojinin Altın Dönemi olarak bilinen 1874-1906 yılları arasında birçok önemli enfeksiyonun etiyolojisini tanımladılar. Dünya tarihinde yaşanmış en önemli pandemilerden bazıları şunlardır:

Kara Veba (1347-1351): Enfekte pireler aracılığıyla insanlara bulaşan Yersinia pestis bakterisinin neden olduğu bu pandemi, Avrupa, Asya ve Afrika'da milyonlarca insanın ölümüne yol açmıştır. Veba hastalığı MÖ 5500-5000 yıllarında Asya'dan büyük göç sonrası oluşan yeni yerleşimlerle yayılmış ve İskandinavya'ya kadar yayılan neolitik veba salgınına neden olmuştur. Ondan daha sonra en iyi bilinen antik veba salgını, MS 527-565 yılları arasında Büyük Justinianus'un imparatorluğu sırasında Doğu Roma (Bizans) İmparatorluğunda yaşanan Veba'dır. Muhtemelen Doğu Roma İmparatorluğu nüfusunun yarısı öldüğü için İmparatorluğun çöküşüne katkıda bulunmuştur. En ünlü ve efsanevi veba pandemisi, hastaların dudaklarının, cildinin ve mukozasının koyu siyanozu nedeniyle Kara Ölüm olarak adlandırılan 2. veba pandemisidir. MS 1350 civarında Avrupa'yı kasıp kavurmuş, 25 milyon insanın ölümüne neden olmuştur. 3. veba salgını

ise Çin'den başlayıp Asya'da yayılmıştır, yalnızca Hindistan ve Çin'de yaklaşık 12 milyon insan ölmüş ve salgın, 1960 yılına kadar etkisini sürdürmüştür. Bu pandemi sırasında bir Çin'li doktor Veba'dan korunmak için sargı bezinden imal edilen bir yüz maskesi yapıp hastanelerde sağlık personelinin kullanmasını sağlamıştır. Bu bir salgında kullanılan ilk korunma önlemi olarak bilinmektedir. Dr. Wu Lien-Teh, Çin'in kamu sağlık sistemini modernize ederek ve Ulusal Karantina Servisi'nin ilk müdürü olmuş, veba ile mücadelesi nedeniyle 1935'te Nobel Ödülü'ne aday gösterilmiştir.

Kolera, yüzyıllardır insanları dehşete düşüren diğer büyük ve efsanevi salgın hastalıktır. Koleranın nedeni olan *Vibrio cholerae*, Robert Koch tarafından 1883'te İskenderiye'de ortaya çıkan bir salgında izole edilmiş ve tanımlanmıştır. Tanımlanmış 8 kolera salgını olmuş ve her biri uzun yıllar devam etmiştir. Günümüzde kolera salgınları çoğunlukla doğal afetler, savaşlar ve hijyenik koşulların kötü olduğu mülteci kamplarıyla bağlantılıdır. İç savaş nedeniyle Yemen'de Ekim 2016'dan beri bir kolera salgını devam etmektedir ve 28 Haziran 2020 itibarıyla DSÖ'ye göre 1.384.423 vaka ve 1.574 ölüm bildirilmiştir.

İspanyol Gribi (1918-1919): H1N1 influenza virüsü kaynaklı bu salgın, dünya genelinde 50 milyonun üzerinde insanın ölümüne neden oldu. Virüs, özellikle genç ve sağlıklı bireylerde ciddi komplikasyonlara yol açtı. Pandeminin hızla yayılması, birinci Dünya Savaşı sonrasındaki kötü hijyen koşullarıyla ilişkilendirildi.

Asya Gribi (1957-1958): H2N2 influenza virüsünün neden olduğu bu salgın, Asya'da ortaya çıktı ve küresel olarak yaklaşık 1-2 milyon kişinin ölümüne yol açtı. Virüsün hızlı yayılması, hava yolculuğunun artmasıyla ilişkilendirildi.

Hong Kong Gribi (1968-1969): H3N2 influenza virüsünden kaynaklanan bu pandemi, dünya çapında yaklaşık 1 milyon kişinin ölümüne neden oldu. Virüs, önceki grip pandemilerinin virüslerinden genetik materyal taşıyordu.

HIV/AIDS Pandemisi (1980'ler-günümüz): İnsan bağışıklık yetmezliği virüsü (HIV) nedeniyle ortaya çıkan bu pandemi, dünya genelinde milyonlarca insanın ölümüne neden oldu. Antiretroviral tedaviler, hastalığın ilerlemesini önemli ölçüde yavaşlattı ve hastaların yaşam sürelerini uzattı.

Domuz Gribi (2009): "Domuz gribi" A(H1N1) salgını Meksika'da başladı ve hızla 214'ten fazla ülkeye yayıldı. 105.000 ila 395.000 arasında insanın öldüğü düşünülüyor. Dünya Sağlık Örgütü tarafından pandemi ilan edildi. Aşılama ve antiviral ilaçlar salgının kontrol altına alınmasında etkili oldu.

COVID-19 Pandemisi (2019-günümüz): SARS-CoV-2 virüsünün neden olduğu bu pandemi, Aralık 2019'da Çin'de başladı ve hızla küresel bir kriz haline geldi. Milyonlarca insanın ölümüne ve küresel ekonomik krizlere neden oldu. Aşı geliştirme çabaları ve halk sağlığı önlemleri ile kontrol altına alınmaya çalışılıyor. 7 Ocak 2024 itibarıyla küresel çapta 774 milyondan fazla doğrulanmış vaka ve 7 milyondan fazla ölüm bildirilmiştir².

Bu pandemiler, halk sağlığı politikaları, küresel sağlık güvenliği ve bilimsel araştırmalar açısından insanlara önemli dersler sunmuştur.

2.1.1. COVID-19 pandemisi

Dünya tarihinde zaman zaman pandemilere de neden olan koronavirüsler sıklıkla insanlarda hastalığa neden olmuşlardır. COVID-19 etkeni olan virüs solunum yoluyla ya da fekal-oral yolla bulaşmaktadır. Hastalık özellikle bağışıklık sistemi problemleri olan ya da diğer kronik hastalıkları olan kişilere daha kolay bulaşabilmekte ve hastalığın ilerlemesi çok daha ciddi klinik problemlerle seyretmektedir. Virüslere karşı savunmada immün sistemin fonksiyonları ve modülasyonu son derece önemlidir².

2019 Aralık'ta Çin'in Wuhan kentinde sağlık otoriteleri nedeni bilinmeyen sayıca artan ölümcül pnömoni vakaları ile karşılaşmış olduklarını ve genetik analiz yapıldığında sorumlu organizmanın yeni bir tür koronavirüs olduğunu açıklamışlardır. Bu enfeksiyonun zoonotik kökenli olabileceği düşünülmüş ve epidemiyolojik çalışmalar yapılmış ve vakaların Wuhan'ın merkezindeki, Çin'in en büyük canlı hayvan pazarlarından biri ile bağlantısı tespit edilmiştir². Pazarda satılan canlı hayvanlarda da virüsün görülmesi üzerine pazar, Ocak 2020'de kapatılmıştır. Wuhan Çin'in büyük şehirlerinden biri olması, büyük bir havalimanı ve tren garına sahip olması nedeniyle yüksek bir ticaret hacmi olan bir merkezdir. Öncelikle pazarın kapatılması, karantina tedbirlerinin alınmış olmasına rağmen virüsün yayılmasına engel olunamamıştır. 2020 yılının başında Japonya, Güney Kore ve Tayland gibi çevre ülkelerden de vakalar bildirilmeye başlanmıştır. DSÖ Ocak ayı sonunda uluslararası düzeyde bir halk sağlığı

sorunu üzerine endişelerini bildirmiş ve tüm ülkeleri bu konuda iş birliğine davet etmiştir, ancak vaka sayılarının hızla artmaya devam etmesi üzerine 11 Mart 2020’de DSÖ pandemi durumunu ilan etmiştir ³.

Dünya üzerindeki neredeyse tüm ülkeler pandemiden etkilenmiş olup birçok ülkede sokağa çıkma yasağı uygulanmış, maske takılması zorunluluğu ile ilgili kurallar konulmuş, toplu etkinliklerin iptal edilmesi, uzaktan online çalışma sistemine geçilmesi gibi önlemler ülkemizde ve dünya çapında uzun süre yürürlüğe girmiştir.

Tedavi ve korunma ile ilgili ciddi çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Aşı çalışmaları dünya çapında oldukça etkili olup Çin kökenli SinoVac, Almanya kökenli BionTech, İngiltere kökenli Moderna, Türkiye kökenli Turkovac gibi aşılar kullanıma sunulmuştur. Dünya çapında uygulanan aşı ile bağışıklanma ülkemizde de yaygın olarak uygulanmıştır. 14 Ocak 2021 tarihinde ülke çapında başlatılan aşı uygulaması Sağlık Bakanlığı aracılığı ile başarıyla yürütülmüştür. Sağlık Bakanlığı verilerine göre ülkemizde en az 2 doz aşı olmuş nüfus oranı %85,70’tir. Ülkemizde ilk COVID-19 vakası 11 Mart 2020’de ilan edilmiştir. 15 Mart 2020’de ise virüse bağlı ilk ölüm gerçekleşmiştir. Dünya çapında alınmış olan pandemi önlemleri ülkemizde de uygulanmıştır. Bu önlemler arasında sosyal mesafe kuralı, uçak seferlerinin askıya alınması, eğitim kurumlarında yüz yüze eğitime ara verilmesi, yurt dışından gelenlerin karantinaya alınması, toplu alanlarda maske zorunluluğu ve tam/kısmi olarak uygulanan kapanma önlemleri gösterilebilir ⁴.

Aşılamanın yaygınlaşmasının ve uygulanan tedbirlerin de etkisiyle vaka sayılarında kontrol sağlanabilmiş ve Sağlık Bakanlığı tarafından uygulanan tedbirler azaltılmıştır. 30 Mayıs 2022 tarihinde yayınlanan genelge ile uygulanan birçok kısıtlama kaldırılmış olup sadece hastanelerde maske takma zorunluluğu devam ettirilmiştir. 5 Mayıs 2023’te DSÖ pandemi için verdiği alarmı kaldırmıştır. Pandemi durumu ortadan kalkmış olmakla birlikte COVID-19 halen gündemdeki önemini korumaktadır

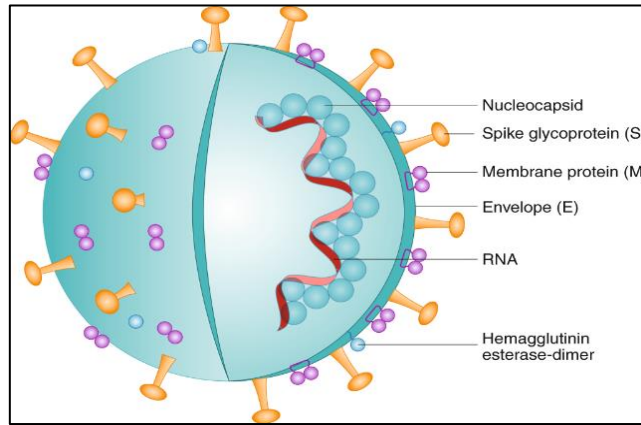
2.2. COVID-19 hastalığı

2.2.1. COVID-19 enfeksiyonu etkeni ve bulaşma şekli

Koronavirüsler tek sarmallı RNA virüsleri olup; insanlarda genellikle üst solunum yolu hastalıklarına ve zaman zaman önemli salgınlara yol açmışlardır. Bugüne kadar 7

farklı tipi tanımlanmış olan koronavirüsler, alfa/beta/gama/delta olmak üzere dört tipe ayrılır. Tüm Dünya’da yaygın olarak enfeksiyon yapan gruplar; 229E (alfa), NL63(alfa), OC43 (beta), HKU1 (beta) koronavirüslerdir. Alfa ve beta koronavirüsler memelileri enfekte edebilirken, gama ve delta koronavirüsler kuşları enfekte etme eğilimindedir. Zaman zaman hayvanları enfekte eden koronavirüsler mutasyona uğrayarak insanları enfekte edebilirler. MERS koronavirüsü (MERS-CoV; Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus), SARS koronavirüsü (SARS-CoV; Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus) ve yeni tip koronavirüs (2019-nCoV ya da SARS-CoV-2) de bu gruptandır⁵.

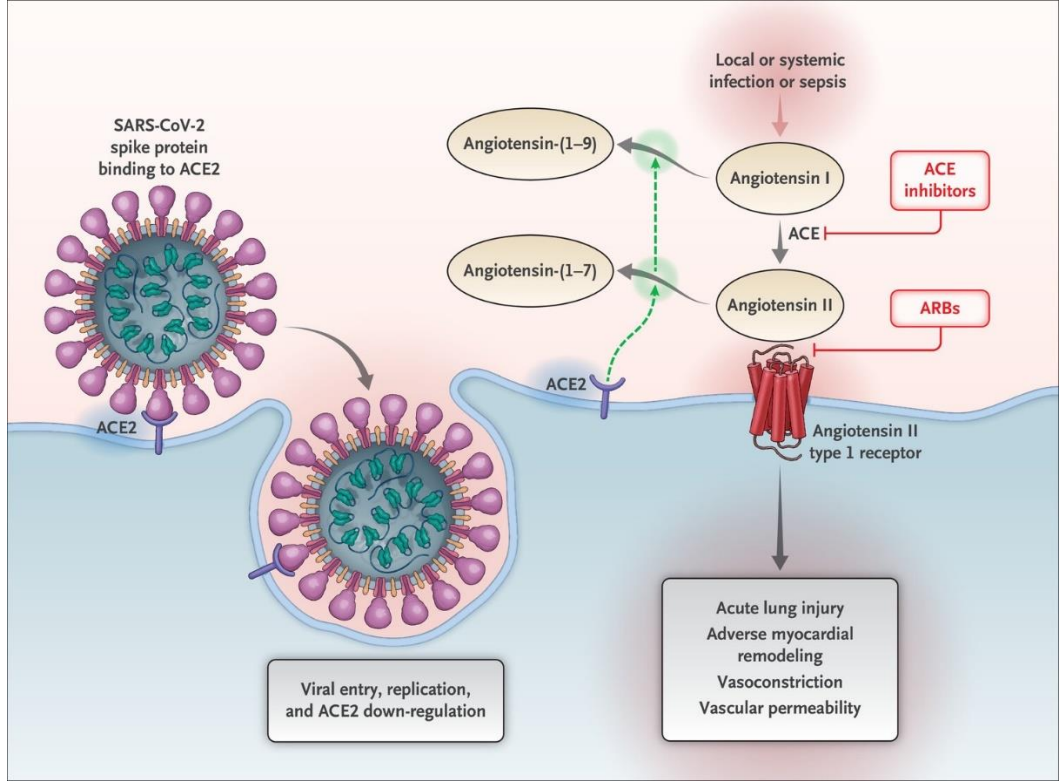
Koronavirüsler genomlarında beş yapısal protein taşırlar. Bunlar Spike (S), Membran (M), Zarf (E) glikoproteinleri, Hemagglutinin Esteraz (HE) ve Nükleokapsid (N) proteinidir (Şekil 1). E ve N proteini tüm virionlarda olmakla birlikte HE proteinleri yalnızca beta koronavirüslerde bulunmaktadır. S Glikoproteinler virionun dışında bulunur ve viriona tipik bir şekil verir. M proteinlerinde meydana gelen modifikasyon, virionun hücreye kaynaşması ve proteinin antijenik hale getirilmesi için gereklidir. M proteini, hücrede virionların yenilenmesinde önemli rol oynar. E proteinleri, hücre içindeki virionların birleştirilmesinde ve morfogenezinde fonksiyon göstermektedirler. N proteinleri koronavirüslerin replikasyonu ve transkripsiyonunda kritik bir etkiye sahiptir⁶.



Şekil 1. Koronavirüsün yapısal proteinleri ⁷.

SARS-CoV-2, ya da diğer deyişle COVID-19; sarbecovirus genusuna ait orthocoronaviridae familyasından zarflı, pozitif tek sarmallı bir RNA virüsüdür. SARS-

CoV-2'nin genom dizisinin bir yarasa ile % 96,2 ve SARS-CoV ile % 79,5 benzerlik gösterdiği tespit edilmiştir. Virüs genom çalışmalarına dayanarak, yarasanın virüse doğal konakçı olduğu, insana geçişinde ara konak olabileceği ve SARS-CoV-2'nin insanları enfekte etmek için SARS-CoV gibi davranarak anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörünü kullandığı gösterilmiştir ⁸ (Şekil 2).



Şekil 2. SARS-CoV-2 Virüsünün İnsan Hücrelerine ACE2 Reseptör Aracılı Giriş Mekanizması. Virüsün ACE2 reseptörüne bağlanması ile ACE2 reseptörleri sayıca azalma gösterir ⁹.

COVID-19 hastalığı etkeni olan virüs başlangıçta 2019-nCoV (2019 yeni koronavirüsü) olarak adlandırılmış, daha sonra şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüsü 2 (SARS-CoV-2) olarak yeniden adlandırılmış ve en son olarak virüsün neden olduğu hastalık, koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) olarak kabul edilmiştir. Virüsün farklı varyantlarının yayıldığı farklı dalgalar da oluşmuştur. Aralık 2020 Alfa varyantı, Mayıs 2021 Delta varyantı, Aralık 2021-Mayıs 2022 arasında Omikron varyantı dünya çapında daha baskın olan virüs varyantları olmuştur.

SARS hastalığı 2003 yılında bir salgına neden olmuş ve 8000'den fazla vaka bildirilmiştir. Vakaların yaklaşık % 10'u ölümle sonuçlanmıştır. Koronavirüs ailesinden olan etkenin salgına sebep olması, birçok hayvanın rezervuar olabilmesi, hızlı bulaşma özelliklerine sahip olması, yüksek genetik değişkenlik kabiliyeti olan bir RNA virüs olması ile ilişkilendirilmiştir. 2011 yılında yapılan bir çalışmada virüs çok şiddetli akut solunum sendromuna yol açtığı için adına SARS-CoV ismi verilmiş ve benzeri bir virüsün yeniden ortaya çıkma potansiyelinin yüksek olduğu bildirilmiştir ^{3,4}. Söylendiği gibi 2019 yılında yeni bir koronavirüs salgını ile Dünya yine karşı karşıya kalmıştır ^{5,10}.

Bulaşma şekli esas olarak damlacık yoluylaadır. Vakaların çoğunda ateş (% 80), kuru öksürük (% 56), yorgunluk (% 22) ve kas ağrısı (% 7) gibi hafif semptomlara neden olurken, bazı vakalarda boğaz ağrısı, baş ağrısı, burun akıntısı, solunum güçlüğü, diyare, hemoptizi gibi belirtilerle kendini göstermektedir. Bazı vakalarda SARS-CoV-2 enfeksiyonu Akut Respiratuar Distress Sendromu (ARDS), sepsis ve septik şok tablolarına yol açmaktadır. Bunların bir kısmında da çoklu organ yetmezliği sonucu ölüm gerçekleşmektedir. Klinik bulguların şiddeti ve hastalığın seyri vakalar arasında farklılıklar göstermektedir.

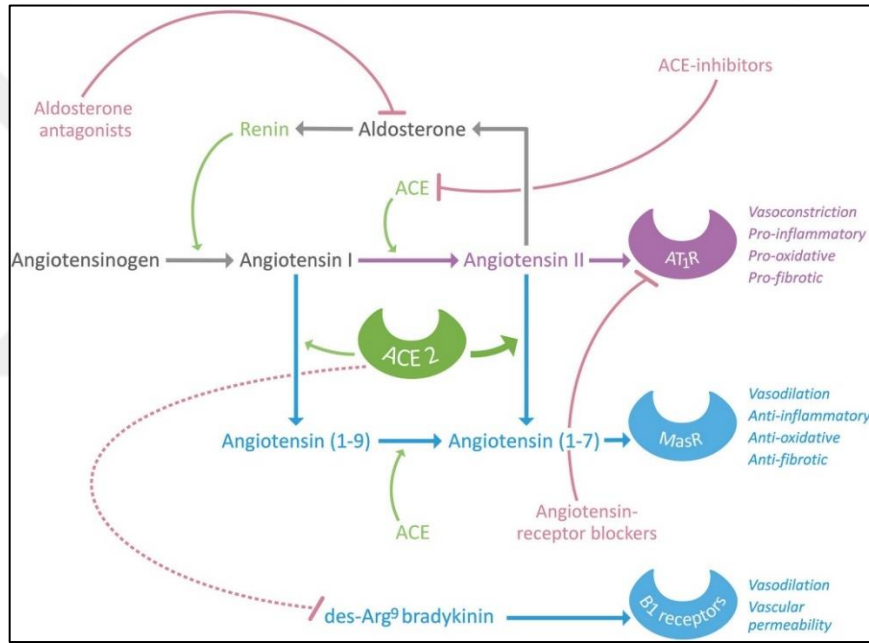
2.2.2. COVID-19 fizyopatolojisi ve sistemik etkileri

COVID-19, tamamen asemptomatikten ciddi hastalığa ve ölüme kadar değişen tablolarla ortaya çıkmaktadır. En yaygın belirtiler arasında ateş, öksürük ve nefes darlığı, yorgunluk, miyalji, bulantı, kusma, ishal, baş ağrısı, halsizlik, burun akıntısı, anosmi ve tat bozukluğu yer alırken, zatürre, akut solunum sıkıntısı sendromu, karaciğer hasarı, kalp hasarı, trombotik vakalar, böbrek hastalığı, nörolojik hastalık ve sepsis dahil olmak üzere çok çeşitli komplikasyonlar ve ölüme yol açabildiği görülmüştür.

Anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2)

ACE2'nin SARS-CoV-2 için konak reseptörü olduğu kesin olarak belirlenmiştir. ACE2, akciğer alveoler epitel hücreleri ve ince bağırsak epitel hücrelerinde yüksek oranda bulunmaktadır, ayrıca tüm organlarda vasküler endotel hücreleri ve düz kas hücreleri üzerinde, cildin bazal epidermal tabakasında ve ağız ve burun mukozasında mevcuttur. Özetle, insanların birçok doku ve organlarında yaygın olarak eksprese edilmektedir¹¹.

ACE2'nin insan fizyolojisindeki yeri: ACE2, anjiyotensin dönüştürücü enzimin (ACE) bir homologudur ve kan basıncı düzenlemesi ve elektrolit homeostazını içeren renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminde (RAAS) önemli bir rol oynar (Şekil 2). RAAS sisteminde, karaciğer tarafından üretilen anjiyotensinojenin, renin tarafından parçalanmasıyla anjiyotensin I (Ang I) oluşur. Ang I, ACE'nin katalizör etkisiyle Anjiyotensin II'ye (Ang II) dönüşür. Ang II vazokonstriksiyon, renal sodyum reabsorpsiyonu ve potasyum atılımı, aldosteron sentezi, kan basıncının yükselmesi ve pro-inflamatuar ve pro-fibrotik yolların aktivasyonunda rol oynar. Doku ACE/ACE2 dengesi pro-inflamatuar ve pro-fibrotik ile anti-inflamatuar ve anti-fibrotik yollar arasındaki dengenin sağlanmasında çok önemli rol oynar¹².



Şekil 3. Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) yapısı ve ACE2'nin rolü¹².

COVID-19'un vücuda giriş şekli ve sistemik etkileri:

SARS-CoV-2 özellikle üst solunum yollarındaki mukozadan, öncelikle burun ve yutaktan geçer ya da doğrudan alt solunum yollarına girer ve bronşiyal ve alveoler epitel hücrelerini enfekte edebilir. Daha sonra akciğerler yoluyla periferik kan dolaşımına girer ve viremiye neden olabilir. Kalp ve kan damarları, böbrekler ve GI kanal gibi ACE2 ekspresyonu olan diğer organları etkilemeye devam eder ve vücutta diğer organları da etkileyen ciddi bir sitokin fırtınası meydana gelebilir ve vücutta yaygın trombotik olaylar gerçekleşebilir. Klinik faz, başlangıçtaki viremiden akut faza (pnömoni) kadar

ilerleyebilir, ardından ya iyileşme ya da yoğun bakım ünitesine yatış gerektiren ciddi hastalık (Akut Respiratuar Distres Sendromu-ARDS, Akut Böbrek Yetmezliği-ABY ve sonunda çoklu organ yetmezliği) gelişebilir ¹². Bu ilerlemenin nasıl olacağı, hastanın eşlik eden hastalığına, obezite kaynaklı önceden var olan inflamasyona, bağışıklık fonksiyonuna ve halihazırda etkilenen organlardaki ACE/ACE2 dengesine bağlı olacaktır¹².

COVID-19'un ilk klinik belirtileri ateş, kuru öksürük, nefes darlığı, rinit, göğüs ağrısı, miyalji ve/veya yorgunluk gibi semptomlardan oluşur. Hastane tedavisi gerektiren daha ciddi vakalarda, toraks bilgisayarlı tomografisinde (BT) ilerleyici buzlu cam opasiteleri ile viral pnömoni görülür. Klinik olarak kritik vakalarda, buna ARDS, kardiyak patoloji ve sekonder enfeksiyonlar dahil olmak üzere başka komplikasyonlar eşlik eder ¹³.

Solunum yolu boyunca, burun ve bronşiyal epitel hücrelerinde, Tip II pnömositlerde yoğun miktarda ACE2, eksprese edilir, bu da öncelikli tutulumun nedenidir. Patolojik incelemelerde, interstisyel fibroblast proliferasyonu nedeniyle kalınlaşmış alveoler septa ile hiyalin membran oluşumu ve interstisyel mononükleer hücre infiltrasyonu gözlenmektedir ¹⁴.

COVID-19 öncelikle bir solunum yolu hastalığı olmasına rağmen, akut miyokard hasarı sıklıkla gözlenir ve COVID-19 hastalarının %28'inde kardiyak troponin I (cTnI) veya kardiyak troponin T (cTnT) seviyelerinde artışla kendini gösterir. Miyokard hasarının varlığı, ölümle sonuçlanan vaka oranını 7 ila 11 kat arttırmaktadır. En yüksek ölüm oranları, hem yüksek TnT seviyeleri hem de önceden var olan KVH durumunda gözlenmiştir¹⁵.

COVID-19 akciğer, karaciğer, kalp, böbrek ve ince bağırsak gibi çeşitli organlarda endotelit ile ilişkilendirilmiştir. COVID-19 hastaları, hem venöz hem de arteriyel trombozdan kaynaklanan, mortalite ile ilişkili olan yaygın intravasküler koagülasyona (DIC) benzeyen bir koagülopati tablosu geliştirme riski taşırlar ¹⁶.

ACE2 duodenum, jejunum ve ileum dahil olmak üzere ince bağırsağın tüm bölümlerindeki enterositlerde eksprese edilmektedir. Bu nedenle SARS-CoV-2 GI kanalı da aktif olarak enfekte eder ve çoğalır ¹².

COVID-19 böbrek parankimini, özellikle renal tübüler epitel ve podositleri doğrudan hedef aldığı ve bu hastalarda ABY'ne neden olabilir. Ek olarak proteinüri ve yüksek serum kreatinin seviyelerinin sekonder endotel hasarına neden olduğu düşünülmektedir ^{12,17}.

ACE2, beyindeki nöronlar ve glial hücrelerde, özellikle beyin sapı ve nükleus tractus solitarius, paraventriküler çekirdek ve rostral ventrolateral medulla dahil kardiyovasküler düzenleyici alanlarda eksprese edildiği için SARS-CoV-2 nöroinvasiyona neden olabilir. Ek olarak, ACE2 serebral vasküler endotelde eksprese edildiği için endotel hasarına yol açarak virüsün beyne erişimine neden olabilir ¹².

COVID-19 hastalığının immünolojisi

Virüs evrimleştikçe ve yeni varyantlar ortaya çıktıkça, bu varyantların önceki enfeksiyon veya aşılama yoluyla oluşan bağışıklıktan kaçarak, daha şiddetli hastalığa neden olarak patogenezi ağırlaştırabileceği yönünde endişeler oluşmuştur. Bu varyantlara karşı doğuştan veya adaptif bağışıklık tepkileri yani COVID-19'un immünolojisi ve immünopatolojisi hakkında edinilen bilgiler aşağıda özetlenmektedir.

- **Doğuştan gelen bağışıklık sistemi yanıtları**

Bu sistem virüslerin varlığını tespit etmek için model tanıma reseptörlerini (PRR'ler) kullanır. İmmün sistem özellikle iki önemli yol kullanır. Birinci durumda, plazmasitoid dendritik hücreler (pDC'ler) gibi özel bağışıklık hücreleri, Toll benzeri reseptör 7 (TLR7) aracılığıyla viral genomik RNA'yı tespit eder. Diğer hücre tipleri ise, sırasıyla çift sarmallı RNA'yı (dsRNA) veya tek sarmallı RNA'yı (ssRNA) tanıyabilen endozomal TLR3'ü (çeşitli hücreler) ve TLR8'i (miyeloid hücreler) eksprese eder. Alveoler makrofajlar solunum mukozasını kontrol eden ilk savunma hattını oluşturur. İkinci durum, enfekte olmuş hücrelerdeki viral unsurların tanınmasını içerir. Viral dsRNA ara maddeleri, RIG-I ve MDA5 gibi sitozolik RNA sensörleri veya RIG-I benzeri reseptörler (RLR'ler) tarafından tanınabilir ¹⁸.

TLR'lerin ve RLR'lerin devreye girmesiyle, aşağı yöndeki sinyalleme, tip I ve tip III interferonların (IFN'ler) yanı sıra nükleer faktör κ B (NF- κ B) bağımlı pro-inflamatuar sitokinler ve kemokinlerin IRF3/IRF7'ye bağımlı transkripsiyonunu aktive eder. Sonuç olarak, diğer solunum yolu virüslerine kıyasla SARS-CoV-2 ile enfekte olmuş bireylerin akciğerlerinde veya periferik kanında daha düşük seviyelerde IFN-I veya IFN-III tespit edilir. Viral olarak enfekte olmuş hücrelerin tespit edilmesine ve ortadan kaldırılmasına katkıda bulunan NK hücreleri, şiddetli COVID-19 hastalarında, kanda azalmıştır ve antiviral işlevlerini bozan Büyüme faktörü- β 'nın (TGF- β) ortamda bulunması sonucunda

işlevsiz hale gelirler¹⁹. Güçlü antiviral bağışıklığı algılayıp tetikleyerek akciğerlerde önemli bir ilk savunma hattı oluşturan alveolar makrofajlar, ağır hastalığı olan hastaların akciğerlerinde önemli ölçüde azalmış bulunur^{20,21}. IFN-I ve IFN-III'ün azalmasıyla erken antiviral savunma bozulur ve ayrıca proinflatuar sitokinler ve kemokinler önemli ölçüde artar²².

- **İnflatuar yanıtın modülasyonunda bozulma**

COVID-19 nedeniyle ölen hastalara yapılan otopsilerde çok az aktif viral yüklenmeye karşılık önemli miktarda aktive edilmiş bağışıklık hücresi birikimi olduğu tespit edilmiştir; bu da organ yetmezliğinin büyük olasılıkla viral kaynaklı doku hasarından çok aşırı aktive olmuş bağışıklık sisteminden kaynaklandığını düşündürmektedir. Bu aşırı inflammatuar yanıtların potansiyel nedenleri şu mekanizmalar olabilir.

Farklı miyeloid yanıtlar: Dolaşımdaki immatür monositler, nötrofiller ve miyeloid progenitörler enfeksiyonun ilk evresinde tetiklenir, bu durum ciddi hastalık için neredeyse tanı koydurucudur. Bu hücreler, damar geçirgenliğini ve organ hasarını artıran inflammatuar molekülleri aşırı miktarda üretir. Buna karşılık, doku homeostazisi ve onarımında anahtar rol oynadığı bilinen akciğer dokusundaki alveolar makrofajlar, ağır hastalarda sıklıkla azalmış bulunur²¹.

Patojenik Antikorlar: Şiddetli COVID-19'da otoantikorlarda artış tanımlanmıştır. Bunların kooagülopatye, lenfopeniye ve bazı nörolojik semptomlara sebep olduğu gösterilmiştir¹⁸.

Damar hasarı: Şiddetli COVID-19'da artmış pıhtılaşma, endotel hasarı ve arteriyel ve venöz emboli çok yaygındır. Bu pıhtılaşmanın kesin mekanizmaları belirsiz olsa da, bu durum damar sistemindeki doğrudan viral hasarın veya vasküler endoteli değiştirebilen ve trombositlerin, monositlerin ve makrofajların aktivasyonunu indükleyerek daha sonra trombositlerin salınmasını teşvik eden ciddi inflammatuar yanıtların bir sonucu olabilir²³.

- **Zamanında antiviral yanıt oluşturulamaması**

Tip I IFN yanıtındaki bozulmalar: Konak hücreler tarafından IFN-1'in zamanında üretilmesi, viral replikasyonu sınırlamak ve antiviral bağışıklığı aktive etmek için kritik

öneme sahiptir. Şiddetli hastalığı olan hastalarda IFN- α ve IFN- ω 'ya karşı otoantikorlar tanımlanmıştır ve gecikmiş antiviral yanıtta katkıda bulundukları gösterilmiştir. Nötralize edici IFN- α ve IFN- ω otoantikorlarının yaşla birlikte arttığı yakın zamanda bulunmuştur, bu da tip I IFN otoantikorlarının hastalıktan önce gelebileceği ve hastalığın şiddetinin bir biyobelirteci olarak kullanılabileceği ileri sürülmektedir ²⁴.

Adaptif bağışıklık yanıtının dengesizliği: Pro-inflamatuvar sitokinler dokularda Dendritik hücre (DC) sayılarının azalması ve derin T hücresi lenfopenisine neden olur. T hücresi aracılı antiviral yanıtın bozulması, virüse karşı kötü adaptif bağışıklık yanıtı gecikmiş viral temizliğe ve hastalık ilerlemesine yol açabilir. Ağır hastalarda, dolaşımdaki B hücrelerinin %30'una kadar ulaşan plazmoblast hücre artışı bildirilmiştir. Plazmoblastların artışı doku hasarına katkıda bulunur, viral kontrolü bozabilir ²⁵.

SARS-CoV-2 kaynaklı inflamatuvar yanıtları kontrol edilememesi: COVID-19 sıklıkla hiperinflamatuvar bir sendromla komplike olmasına rağmen, diğer hiperinflamatuvar sendromlardan farklı olarak çok daha düşük sitokin konsantrasyonları ile seyretmektedir. Webb ve ark. tarafından COVID-19'a özgü kriterler tanımlanarak COVID aracılı Hiper İnflamatuvar Sendrom-CHIS tablosu yayınlanmıştır ²⁶.

cHIS KRİTERLERİ:

Ateş

$>38^{\circ} \text{ C}$

Makrofaj aktivasyonu

Ferritin $\geq 700 \mu\text{g/L}$ (Hemodiyalizde son dönem
böbrek hastalığında ferritin konsantrasyonu yükselebilir).

Hematolojik fonksiyon bozukluğu

Nötrofil/lenfosit oranı (NLR) ≥ 10 veya
Hemoglobin $\leq 9,2 \text{ g/dL}$ ve Trombosit sayısı $\leq 110.000 \text{ hücre/L}$

Koagülopati

D-dimer $\geq 1,5 \text{ g/mL}$

Karaciğer hasarı

Laktat dehidrojenaz (LDH) $\geq 400 \text{ U/L}$ veya
Aspartat aminotransferaz (AST) $\geq 100 \text{ U/L}$

Sitokinemi

IL-6 $\geq 15 \text{ pg/mL}$ veya
Trigliserit $\geq 150 \text{ mg/dL}$ veya
C-reaktif protein (CRP) $\geq 15 \text{ mg/dL}$

*** Her bir kriter 1 puan olarak değerlendirilmektedir. cHIS skorunun ≥ 3 olmasının, hastanede yatan COVID-19 hastalarında yüksek duyarlılık ve özgüllük ile hiperinflamasyon ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

2.3. COVID-19 semptomları, tanı ve tedavisi:

(<https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66301/covid-19-rehberi.html>, Erişim 01.07.2024)

COVID-19 virüs RNA'sının RT-PCR (real time PCR) ile saptanması hala enfeksiyonun saptanmasında altın standart tanı yöntemidir. Örneklerin nazofarengeal bölge ve burun mukozasından sürüntü tekniği ile alınması önerilmektedir. Bu test duyarlılığı yüksek olmasına rağmen yalancı negatiflik olasılığı vardır, eğer klinik olarak şüphe varsa 24-48 saat sonra testin tekrarlanması gerekmektedir.

Serolojik testler tanıdan çok tarama ve takip amaçlı kullanılmaktadır. Çünkü virüsün replikasyonu sırasında ortaya çıkan antijenleri saptamaktadır. Örneğin alındığı hastalık evresi, viral yük gibi faktörlerle sonuç değişmektedir ve bu nedenle bu yöntemin duyarlılık oranı daha düşüktür.

Laboratuvar testleri de enfeksiyon sırasında kesin tanı koydurmamakla birlikte tanıdan şüphelendirmekte ve hastalığın klinik takibi sırasında hem prognoz hem klinik progresyon ya da regresyon göstergesi olduklarından değerlidir. Tam kan sayımında lenfopeni ve lökositoz, prokalsitonin ve ferritin, CRP değerlerinde yükselme klinik progresyonu göstermekte olup orta ve şiddetli düzeyde hastalıkta bu testlere günlük olarak bakılmaktadır. Takip sırasında PT, aPTT, INR, fibrinojen ve D-dimer düzeyleri tromboz ve meydana gelebilecek tüketim koagülopatisinin tanımlanmasında, Troponin I ve Pro-BNP düzeyleri kardiyak hasar takibinde kullanılmaktadır. Sitokin fırtınası varlığında serum IL-1, IL-6 ve TNF- α düzeylerine bakılabilir, bunlardan IL-6 diğer sitokinlere oranla sitokin fırtınası tanısının konmasında önem taşır. Arter kan gazı ve serum laktat düzeyi yaygın organ hasarının değerlendirilmesinde ve PaO₂ düzeyi de akciğer hasarının değerlendirilmesinde kullanılan parametrelerdendir. Renal fonksiyonları değerlendirmede BUN ve kreatin düzeyleri, hepatik fonksiyonları değerlendirmede ALT, AST, serum albümin düzeyleri önemlidir.

Radyolojik görüntüleme bulguları da tanı ve tedavi takipte kullanılmaktadır. Bu amaçla en çok X-ray kullanılmaktadır ancak BT(bilgisayarlı tomografi) akciğer görüntüleme tanının kesinleştirilmesinde önemlidir. Erken dönemde grafide bulgu olmamakla birlikte orta ve ileri düzey evresinde akciğer görüntülemesinde tanı koydurucu

belirtiler görülebilir: Viral pnömonide görülen lobar tutulum, plevral ve septal kalınlaşma bulguları, hasta ARDS tablosunda ise bilateral tutulum ve buzlu cam görüntüsü sıklıkla tespit edilmektedir.

T.C. Sağlık Bakanlığı'nın bilimsel çalışma kurulunun tedavi önerisi ;

(<https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66301/covid-19-rehberi.html>, Erişim 01.07.2024)

Hafif ve orta düzeyde hastalığı geçiren bireyler için izolasyon, destek tedavi (bol sıvı gıdave su, ateş veya kas ağrıları durumunda analjezik alımı) şeklindedir. Şiddetli geçiren veya risk grubunda olan hastalar (>65 yaş, kemoterapi veya radyoterapi almış malignite tanılı hastalar, immün yetmezlik tanısı olan bireyler, kemik iliği nakli yapılmış hastalar, otoimmün ya da otoinflamatuar rahatsızlıklar ya da down sendromu olanlar, karaciğer sirozu olanlar, maligniteler için steroid ya da immünsüpresif ajan alanlar, myasteni ya da multiple skleroz nörolojik rahatsızlığı bulunan hastalar, diyaliz hastaları, orak hücreli anemi hastaları, strok ya da myokard enfarktüsü geçirmiş hastalar, morbid obezler, KOAH (kronik obstrüktif akciğer hastalığı) ya da amfizem tanılı hastalar için ise oksijen destek tedavilerinin (konvansiyonel oksijen tedavisi ya da yoğun bakım ünitelerinde yüksek basınçlı oksijen tedavisi) ile ek olarak Molnupravir tedavisi uygulanmaktadır. Molnupiravir, viral replikasyonu inhibe ederek etki gösteren bir ilaçtır. Oral yol ile beş gün, günde iki kez 800 mg alınması önerilmektedir. Gebelerde ve laktasyon dönemindeki annelerde kullanılmamalıdır. Koagülopati görülen bireylerde düşük molekül ağırlıklı heparin tedaviye eklenmektedir. COVID-19 ile ilişkili aşırı inflamasyon sendromu (cHIS) görülen hastalarda immünmodülatör tedaviler ek olarak tedaviye eklenmektedir .

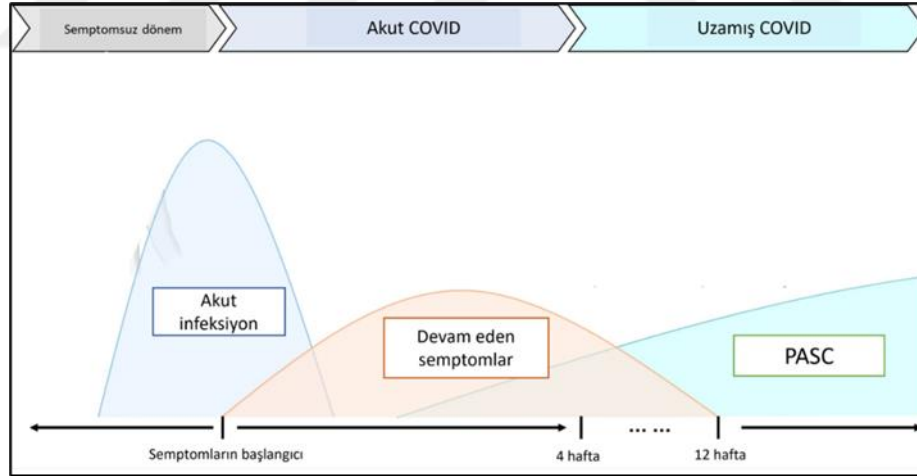
<https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66301/covid-19-rehberi.html>

2.2.4. COVID-19 enfeksiyonunun uzun dönem etkileri ve komplikasyonları

Akut COVID enfeksiyonunun sonlanmasıyla sonra iyileşen kişilerin hayatı ve semptomlarının izlenmesi ve tıbbi kayıtlarının incelenmesi sonucunda COVID sonrası iyileşmiş olarak tanımlanan hastalarda aylar sonra dahi bazı bulgular ve bunu destekler mekanizmalar tespit edilmektedir. Post-Acut Sequellence COVID (PASC) ve uzamış COVID-19 (Şekil 3) olarak adlandırılan bu tabloların immünobiyojisi şu anda araştırılmaktadır.

Önde gelen hipotezler şöyledir:

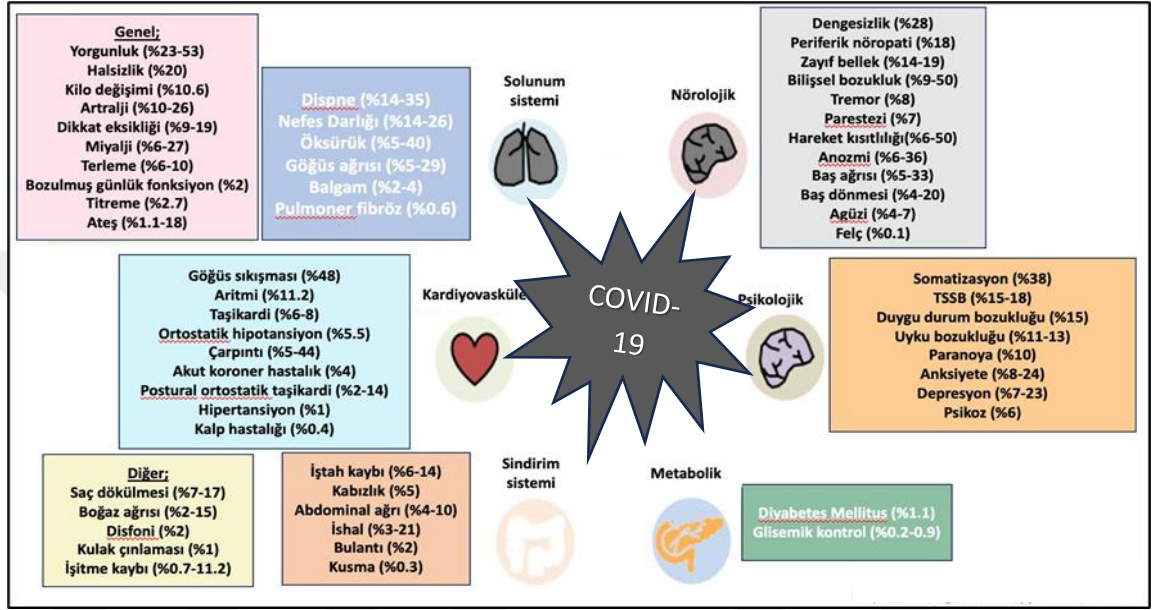
1. Kronik inflamasyonu tetikleyen dokulardaki kalıcı virüs veya viral antijenler ve RNA,
2. Akut viral enfeksiyondan sonra otoimmünitenin tetiklenmesi,
3. Mikrobiyom veya virom disbiyozu
4. Hasarlı dokuların bulunması.



Şekil 4. COVID19 hastalığının akut başlangıcından itibaren ilerleyiş şeması

Hastalıktan sonra 9 aya kadar takip edilen COVID-19 hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada, yaklaşık %30'unun kalıcı semptomlar bildirdiği bulundu ²⁷. Bu hastalara Long-COVID, akut sonrası COVID-19 sendromu (PACS) veya COVID-19'un akut sonrası sekelleri (PASC) tanısı konulmaktadır. Sonuç olarak Dünya Sağlık Örgütü de bir tanımlama yapmıştır (7 Aralık 2022).

Tanım: İlk SARS-CoV-2 enfeksiyonundan 3 ay sonra yeni semptomların devam etmesi veya gelişmesi ve bu semptomların başka bir açıklama olmaksızın en az 2 ay sürmesi olarak tanımlanır. Yaygın olarak Long-COVID (uzun Covid) olarak bilinen Post COVID-19 durumu, yaştan veya orijinal semptomların şiddetinden bağımsız olarak SARS-CoV-2'ye maruz kalan herkesi etkileyebilir.



Şekil 5. COVID-19 enfeksiyonu sonrası bulgu ve belirtiler

Tablo 1. Sık görülen belirtiler ve olası komplikasyonlar

	AKUT, ŞİDDETLİ COVID-19		COVID-19 enf sonrası olası bulgular
ORGAN	SIK SEMPTOMLAR	POTANSİYEL KOMPLİKASYONLAR	SIK SEMPTOMLAR
Solunum	Öksürük Dispne Rinore	Pnömoni ARDS Solunum yetmezliği	Dispne, Öksürük, İnterstisyel akciğer hastalığı
Sistemik	Ateş Yorgunluk	Sepsis Böbrek hasarı Karaciğer hasarı	Ateş, Yorgunluk Efor sonrası halsizlik
Sinir Sistemi	Baş ağrısı Konfüzyon Koku kaybı Tat kaybı	Strok Nöbet Guillian- Barre Sendromu	Bellek bozuklukları Konsantrasyon eksikliği Mood düşüklüğü Nöropati, Myelopati, Tinnitus, Başağrısı Bulanık görme
Gastrointestinal	Bulantı Kusma	Abdominal kompartman sendromu	
Deri	Döküntüler	-	Saç dökülmesi
Kas-İskelet	Kas ağrıları	-	Kas ve eklem ağrıları Güç kaybı, halsizlik
Endokrin	Hiperglisemi	Diyabet	Tiroid anormallikleri, DM, Soğuk/sıcak duyusu

Tablo 2. Uzamış COVID semptomları için önerilen bazı tedaviler

Semptom	Önerilen tedaviler	Destekleyen çalışmalar
Solunum semptomları	Sigarayı bırakmak Kas güçlendirme egzersizleri Müzik UC-MSK	KOAH Uzamış COVID literatürü RCT
Kardiyo vasküler sistem	Beta adrenerjik blokerler	Kalp hastalıkları literatürü
POTS	non farmakolojik: egzersiz, genel sağlık eğitimi farmakolojik: Beta bloker, vazodilatör ajanlar	POTS literatürü
Kronik yorgunluk	Self-management	NICE klavuzu, uzamış COVID için
ME/CFS	Kişiselleştirilmiş egzersiz, diyet yönetimi, enerji yönetimi, uyku hijyeni Anhydrous enol-oxaloacetate Hiperbarik oksijen Ozon-oksijen AHT	ME/CFS literatürü Uzamış COVID pilot çalışma Uzamış COVID pilot çalışma Uzamış COVID pilot çalışma
Sindirim Semptomları	SIM01 (mikrobiyotadan üretilmiş bir formül)	COVID 19 pilot çalışma
Endotel disfonksiyonu	Naltrexon düşük doz L-Arginin + C vit.	COVID 19 pilot çalışma
MASC	H1+H2 antihistaminikler	MASC literatür
Anosmi	Nazal irrigasyon (ambroksol, betametazon, rinazolin)	Uzamış COVID pilot çalışma
Bellek ve koku alma bozuklukları	Palmitoiletanolamid+ Luteolin	Uzamış COVID pilot çalışma
Kalıcı Viral yük	Nirmatrelvir	Uzamış COVID pilot çalışma

2.3. Bu tez çalışmasında gönüllülerin değerlendirilmesinde kullanılan testler

2.3.1. Antropometrik değerlendirme

Antropometri, insan vücudunun boyutlarını, oranlarını ve fiziksel özelliklerini ölçen bilim dalıdır. Bu terim, Yunanca "anthropos" (insan) ve "metron" (ölçüm) kelimelerinden türetilmiştir. Boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ), vücut tipi, yağ/kas oranı, bel/kalça oranı gibi ölçümler özellikle egzersiz değerlendirmesinde kullanılan ölçütler olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu bilgiler, bireylerin fiziksel kapasitelerini değerlendirme, uygun egzersiz programları tasarlama ve sağlık risklerini belirleme konularında kritik veriler sağlaması açısından önemlidir.

2.3.2. Egzersiz kapasitesinin değerlendirilmesi

2.3.2.1. Kardiyopulmoner egzersiz testi-KPET

KPET, sürdürülen egzersiz sırasında dinamik artan iş yükü ile gerçekleşen fizyolojik ve biyokimyasal yanıtları değerlendiren non-invaziv bir prosedürdür. Maksimum toleransa doğru artan şekilde yapılan aerobik egzersiz, kardiyovasküler ve pulmoner anormallikleri ortaya çıkarır ve kalp fonksiyonu yeterliliğinin belirlenmesine yardımcı olur. Özellikle egzersiz kapasitesinin sınırlı olduğu patolojik süreçlerin değerlendirilmesinde temel ve objektif bir yöntemdir. Bu test, elektrokardiyogramın sürekli gözlemlenmesi, gaz değişimi, kan basıncı ve arteriyel oksijen basıncının izlenmesi ile gerçekleştirilir. KPET ile hem egzersiz sırasında tanımlanan dispne, göğüs ağrısı, eforda kısıtlanma gibi çeşitli semptomların ayırıcı tanısı yapılabilir, hem de sağlıklı kişilerin kondisyon durumlarının değerlendirilmesi sağlanır. Oksijen tüketimi (yoluyla ölçülen fonksiyonel kapasite, morbidite ve mortaliteyi tahmin etmede değerlidir. VO₂ tedaviyi yönlendirmek, rehabilitasyon programı planlamak veya tedavilere yanıtı değerlendirmek için kullanılan bir ölçüttür. KPET ile pulmoner, kardiyovasküler ve iskelet kası sistemlerinin egzersize yanıtlarının değerlendirmesi ve takibi sağlanır ^{28, 29}

2.3.2.2. KPET'in kullanım amaçları

KPET endikasyonları (American Thorax Society)

1. Egzersiz intoleransının değerlendirilmesi
2. Açıklanamayan dispne
3. Kardiyovasküler hastalığı olan kişilerin durum değerlendirilmesi
4. Solunum yolu hastalığı olan kişilerin durum değerlendirilmesi
 - 4.1 Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
 - 4.2 İnterstisyel Akciğer Hastalığı
 - 4.3 Kronik Pulmoner Damar Hastalığı
 - 4.4 Kistik Fibrozis
 - 4.5 Egzersize Bağlı Bronkospazm
5. Ameliyat öncesi değerlendirme
 - 5.1 Akciğer kanseri rezeksiyon cerrahisinde ameliyat öncesi değerlendirme
 - 5.2 Akciğer hacmi küçültme cerrahisi
 - 5.3 Akciğer veya kalp-akciğer transplantasyonunun değerlendirilmesi
 - 5.4 Diğer işlemlerin ameliyat öncesi değerlendirilmesi
6. Pulmoner rehabilitasyon için egzersiz reçetesi
7. Bozulma/engelliliğin değerlendirilmesi

Mutlak kontrendikasyonlar:

1. Akut miyokard infarktüsü (3-5 günlük)
2. Stabil olmayan angina
3. Semptomlara veya hemodinamik bozulmaya neden olan kontrolsüz aritmiler
4. Senkop
5. Aktif endokardit
6. Akut miyokardit veya perikardit
7. Semptomatik ciddi aort stenozu
8. Kontrolsüz kalp yetmezliği
9. Akut pulmoner emboli veya pulmoner infarktüs
10. Alt ekstremitelerde tromboz
11. Dissekan anevrizma şüphesi
12. Kontrolsüz astım
13. Pulmoner ödem

14. İstirahatte oda havasında satürasyon düşüklüğü (<%85)
15. Solunum yetmezliği
16. KPET performansını etkileyebilen akut durumlar (Ör:Enfeksiyon)
17. İşbirliği yapmayı engelleyen zihinsel engellilik

Göreceli Kontrendikasyonlar

1. Sol ana dal koroner stenoz veya onun eşdeğerleri
2. Orta derece stenoz olan kalp kapak hastalığı
3. İstirahatte kontrolsüz yüksek hipertansiyon (sistolik>200 mmHg, diastolik>120 mmHg)
4. Taşıaritmiler ve bradiaritmiler
5. Yüksek derece AV blok
6. Hipertrofik kardiyomiyopati
7. Anlamlı pulmoner hipertansiyon
8. İleri gebelik haftası ve komplikasyonlu hamilelik
8. Elektrolit anormallikleri
9. Egzersiz performansını tehlikeye sokan ortopedik bozukluk

2.3.2.3. KPET'in uygulama şekli

KPET ile iki farklı tipte egzersiz uygulanabilir ³⁰.

1. Treadmill ile yürüyüş,
2. Bisiklet ergometrisi.

Egzersiz Test Protokolleri

1. Artan iş yükü (Incremental) testleri,
2. Sabit iş yükü testleri olarak iki grupta uygulanabilir

Artan İş Yükü (Incremental) Testleri

Artan iş yükü testlerinde, test edilen bireyin tolere edebileceği maksimum iş yükü seviyesine erişilmesi hedeflenir. İş yükü arttıkça, VE, VO₂ ve VCO₂'de artar. Artan iş yükü protokolü ile gerçekleştirilen standart bir testte, üç dakikalık istirahat, üç dakikalık yüksüz pedal çevirme/ısınma fazlarını takip eden her bir dakikada belirli bir oranda artan

iş yükünün uygulandığı egzersiz fazı bulunmaktadır. Egzersiz fazı, kişi semptomlar nedeniyle testi devam ettiremeyene kadar veya test hekim tarafından sonlandırılana kadar sürdürülür.

Test başında, kişinin yaklaşık 10 dakikalık bir egzersiz fazı sürdürebileceği bir iş yükü artış miktarı (5-25 Watt/dakika) belirlenmelidir. Egzersiz fazı 8-12 dakika süren egzersiz testlerinin yararlı tanısal bilgi verdiği kabul edilmektedir. Egzersiz fazını yine yüksüz ve daha yavaş frekansta pedal çevirmeyi izleyen, üç dakikalık bir soğuma fazı takip eder ve test sonlandırılır. KPET, treadmill ile gerçekleştirilecekse de benzer şekilde artan iş yükü protokolleri tanımlanmıştır³⁰.

Tablo 3. Bisiklet ergometrisi ile treadmill karşılaştırılması³¹

	Bisiklet ergometrisi	Treadmill
VO2max	Daha az	Daha fazla
Ses ve artefaktlar	Daha az	Daha fazla
Kan gazı örneklenmesi	Daha kolay	Daha zor
Güvenilirlik	Düşme riski daha az	Düşme riski daha yüksek
Egzersize katılan kas kütlesi	Daha az	Daha fazla
Hipoksi gelişme olasılığı	Daha az	Daha fazla

Sabit İş Yükü Testleri

Sabit iş yükü testlerinde ise istirahat ve ısınma fazlarını, orta şiddette bir iş yükü ile gerçekleştirilen bir egzersiz fazı takip eder. Kişinin, sabit iş yükünü tolere edebildiği süre, yani egzersiz fazının süresi, endurans zamanı olarak adlandırılır. Özellikle tedavi (bronkodilatör, pulmoner rehabilitasyon, cerrahi vb.) cevabının değerlendirilmesi amacıyla kullanılması önerilen egzersiz test protokolüdür³².

2.3.2.4. KPET’de ölçüm parametreleri

KPET’de çok fazla sayıda parametre ölçme imkanı vardır, son yıllarda bilgisayarla desteklenmiş yeni yazılımlar sayesinde çeşitli bilgileri çok kısa zamanda ve kolayca alabilmek mümkün olmaktadır. Çalışmamız sırasında değerlendirilen parametreler şunlardır^{28,332934}

1. **V'E:** Dakika ventilasyon hacmi: Bir dakikada solunum yollarına giren yeni hava miktarıdır. Bu durumda dinlenimde ventilasyon veya solunum dakika hacmi $=500 \times 12=6\text{lt/dk'}$ ır.
2. **V'E /V'CO₂ (Karbon dioksit için ventilasyon eşdeğeri):** Kişinin dakikadaki ventilasyonunun CO₂ çıkışına oranı. Bu oran, 1 litre CO₂'yi atmak için kaç litre havanın solunduğunu gösterir. Ventilasyonun uygunluğunun tahmin edilmesinde kullanılır. VE/VCO₂'nin en düşük olduğu değer ise solunumun bu metabolik asidozu kompanse etmeye başladığı noktayı gösterir.
3. **V'E /V'O₂ (Oksijen için ventilasyon eşdeğeri):** Kişinin dakikadaki ventilasyonunun O₂ alımına oranı. Bu oran, her bir litre O₂ alımı için kaç litre havanın solunduğunu gösterir. VE/VO₂'nin en düşük olduğu değer, anaerobik eşik değere ulaşmadan hemen önce kaslarda laktik asidozun başladığı zamanı gösterir.
4. **V'O₂ (Oksijen alımı):** Belirli bir süre içinde solunan havadan ekstrakte edilen O₂ hacmi, dakika başına mililitre veya dakika başına litre cinsinden ifade edilir. Kararlı durumda O₂ alımı O₂ tüketimine eşittir. Yaş, cinsiyet, fiziksel aktivite düzeyi, egzersiz alışkanlıkları ve genetik predispozisyon ile değişkenlik gösterir. Akciğer, kalp ve kaslara ait entegrasyonu yansıtır. Klinikte aerobik egzersiz kapasitesi geleneksel olarak bu parametre üzerinden ifade edilmektedir.
5. **V'O₂max (Maksimum oksijen alımı):** Belirli bir kişi için geleneksel olarak ulaşılabilir en yüksek O₂ alımını ifade eder. İş yükünün artmaya devam etmesine rağmen dinamik egzersiz sırasında $\dot{V}O_2$ bir "plato" oluşturur. Bu platodan sonra O₂ alımı artmaz.
6. **V'O₂ pik (En yüksek egzersizde oksijen alımı):** Tolerans sınırına kadar yapılan bir testte elde edilen en yüksek V'O₂, dakikada litre veya mililitre birimleriyle ifade edilir. Test sırasında fark edilebilir bir O₂ platosu olmadığında, testte gerçekte elde edilen en yüksek değer $\dot{V}O_{2\text{peak}}$ olarak adlandırılır. Hem $\dot{V}O_{2\text{MAX}}$ hem de $\dot{V}O_{2\text{peak}}$ dakika başına mililitre veya dakika başına litre birimleriyle veya vücut ağırlığına göre düzeltilmiş olarak kilogram/dakika/mililitre olarak ifade edilir.
7. **V'CO₂ (Karbon dioksit çıkışı):** Dakika başına mililitre veya dakika başına litre cinsinden ifade edilen, birim zaman başına vücuttan dışarı atılan CO₂ miktarıdır. CO₂ üretimi vücudun metabolik süreçleri tarafından üretilen ve mililitre/dakika/

veya litre/dakika cinsinden ifade edilen CO₂ miktarıdır. Kararlı durumda CO₂ çıkışı CO₂ üretimine eşittir.

8. **MET (Metabolik Eşdeğer):** Fonksiyonel kapasitenin göstergelerinden biri olan ve egzersiz sırasında harcanan kalorinin (enerji tüketiminin) eşdeğeri olarak kabul edilen, metabolik eşdeğer (MET), toplam oksijen tüketiminin bir ölçütüdür. Bir MET; 70 kg ağırlığında, sağlıklı bir erkeğin, istirahatte tükettiği oksijen miktarı olup, 3.5 mL/kg/dk'dır. Egzersiz ile maksimum oksijen tüketiminin normal değeri >20 mL/dk/kg'dır.[3,4] VO₂max değeri yaşla birlikte azalır, kadınlarda erkeklerden daha düşüktür.
9. **RER (Respiratory Exchange Ratio=Solunum değişim oranı):** Birim zaman başına CO₂ çıkışının O₂ alımına oranıdır. Bu oran yalnızca gazların dokudaki metabolik değişimini değil aynı zamanda vücudun gaz depolarındaki geçici değişikliklerden kaynaklanan değişimi de yansıtır. İstirahatte RER genellikle 0.70 ila 0.85 arasındadır . Daha yüksek egzersiz şiddetine ulaşıldığında laktik asit tamponlanması VCO₂ üretimine katkıda bulunur. Egzersize karşı verilen bu fizyolojik cevap RER değerini artırır. Genellikle 1.1 ve üstündeki pik RER değeri kardiyopulmoner egzersiz testi sırasında eforun mükemmel seviyeye ulaştığının göstergesidir. Bununla birlikte testi sonlandırmak için bir endikasyon değildir. Bu oranın <1.1 olması submaksimal seviyede egzersiz yapıldığını ve sonlandırma nedeninin genellikle kalp dışı nedenlerden dolayı olduğunu gösterir.
10. **V_T (Tidal hacmi):** Her nefeste alınan veya verilen havanın hacmidir. Belirli bir nefesin hacmi veya belirli bir süre boyunca (genellikle 1 dakika) ortalama nefes hacmi olabilir, mililitre veya litre birimleri ile ifade edilir.
11. **FET CO₂: (End Tidal FCO₂):** Fraksiyonel end-tidal karbon dioksit (FetCO₂), Tek bir soluk ile verilen maksimum CO₂ basıncının ölçümü ile PetCO₂ elde edilir. Alveoler alandaki gaz değişiminin bir sonucu olarak ortaya çıkar ve PaCO₂'na en yakın değerdir. PetCO₂ kısmi parsiyel basınç istirahat düzeyi: 36-42 mmHg, olarak ifade edilir iken, kuru gaz içeriğindeki oranına göre hesaplandığında FetCO₂ (%5,1-6,1) olarak adlandırılır.
12. **FETO₂ (End tidal FO₂):** Fraksiyonel end-tidal oksijen (FetO₂), ekshale edilen nefesin sonunda ölçülen oksijen fraksiyonunu ifade eder ve hastanın oksijenlenme durumunu ve ventilasyon etkinliğini değerlendirmek için kullanılır. Anestezi ve yoğun bakım ünitelerinde sıkça kullanılan bu parametre, hastanın solunum durumu hakkında hızlı ve güvenilir bilgi sağlar. Normal FetO₂ değerleri

genellikle %15-20 arasında olup, bu değerler hipoventilasyon veya hiperventilasyon gibi solunum problemlerini belirlemede kritik öneme sahiptir. FetO₂ ve KPET'nin birlikte izlenmesi, hastanın solunum, ventilasyon ve oksijenlenme durumlarını kapsamlı bir şekilde değerlendirmek için kritik öneme sahiptir. Bu kombinasyon, hastaların solunum problemlerinin erken saptanmasına ve uygun tedavi stratejilerinin geliştirilmesine olanak tanır.

13. **O₂ nabızı (O₂/HR=Oksijen nabızı):** Oksijen alımının kalp atış hızına bölümü, kalp atışı başına O₂ alımına karşılık gelir. Arteriyel atım hacmi ile venöz O₂ farkının [C(a-v)O₂] çarpımına sayısal olarak eşittir. Buna göre atım hacmine ilişkin çıkarımlar büyük ölçüde bu ölçüme bağlıdır.
14. **BF (solunum frekansı):** Dakikadaki solunum döngüsü sayısıdır.
15. **HR (kalp atış hızı):** Dakikadaki kalp atış sayısıdır.
16. **HRR (kalp atış hızı rezervi):** Maksimum egzersiz testi sırasında elde edilen en yüksek kalp atış hızı ile o kişi için tahmin edilen maksimum değer arasındaki farktır. Dakikadaki atım birimiyle ifade edilir

Artan iş yükü protokolü, tanısal verilerin hızlı bir şekilde elde edilmesini sağlar. İş yükünün sabit bir hızda arttığı bir protokol uygulamak $\dot{V}_E$, $\dot{V}_{CO_2}$ ve $\dot{V}_{O_2}$ gibi anahtar değişkenlerin yanıtlarının hızla elde edilmesi için önemlidir. İdeal bir iş yükü artımlı test protokolü, 3 dakika dinlenmenin ardından, 3 dakika yüksüz pedal çevirme ve ardından gönüllü tükenene veya tıbbi gözlemci tarafından test sonlandırılana kadar her dakika (5 ila 25 W/dakika aralığında) artan iş yükü aşamasını içerir. Bilgisayar kontrollü bisiklet ergometrelerinin kullanılmasıyla, iş yükünü genellikle bir ila iki saniyede bir sürekli olarak artırmak mümkündür (rampa protokolü). Ancak, dakikadaki toplam artış önceki protokolle benzer olmalıdır, yani 5 ila 25 W/dakika olmalıdır. Bir dakikalık artan test veya rampa protokolünün benzer metabolik ve kardiyopulmoner değerler elde edilmesini sağladığı saptanmıştır.

2.3.3. Solunum fonksiyonlarının değerlendirilmesi

2.3.3.1. Solunum fonksiyon testleri-SFT

SFT, akciğerlerin iyi çalışıp çalışmadığını değerlendiren bir dizi noninvazif testtir. Bu testler çeşitli akciğer hastalıklarının teşhisine ve solunum koşullarının ciddiyetinin ve tipinin belirlenmesine yardımcı olabilir. Akciğer sağlığını geliştirmede ve solunum yolu hastalarının yönetimi ve tedavisinde gereklidir³⁵³⁶.

Solunum Fonksiyon Testleri

- Spirometri
- Diffüzyon Kapasitesi Testi (DLCO)
- Vücut Pletismografisi
- Arteriyel Kan Gazları
- Maksimum İnspiratuar ve Ekspiratuar Basınçlar (MIP/MEP)
- Solunum Kas Gücü (Nöromüsküler hastalıkların tanısında solunum kaslarının kuvvetini değerlendirmek için kullanılır).

2.3.3.2. SFT'nin kullanım amaçları

SFT, pulmoner fonksiyonların objektif bir şekilde değerlendirilmesini sağlayan, solunum sistemi hastalıklarının tanısı, tedavi takibi ve prognozunun belirlenmesinde kullanılan invaziv olmayan yöntemlerdir³⁷. Bu testlerin kullanım alanları:

1. Hastalıkların tanısı; astım, Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH), interstisyel akciğer hastalıkları, restriktif akciğer hastalıkları
2. Hastalığın şiddetini ve gelişimini değerlendirme
3. Tedavi etkinliğinin izlenmesi
4. Ameliyat öncesi değerlendirme
5. Mesleki sağlık değerlendirmeleri
6. Sporcuların ve atletlerin performans değerlendirmesi

2.3.3.3 Spirometrenin uygulama şekli

SFT arasında en çok kullanılan temel test tekniği Spirometredir. Testin yapıış basamakları³⁷:

- Önce test manevraları hastaya anlatılır!
- Hasta rahat bir pozisyon (genellikle oturur pozisyonda) alır. Spirometre cihazına bağılı bir ağızlığı veya maskeyi yüzüne yerleştirir ve sıkıca kapatır. Ağızlık kullanılıyorsa burun klips ile kapatılır.
- Testi yapan kişi, önce 3-4 kez sakın bir şekilde nefes alıp verir; nefes vermenin sonunda zorlu, derin ve hızlı bir şekilde nefes alır.
- Sonrasında “hızlı, zorlu ve sonuna kadar nefes ver” komutu ile hasta nefes verir.
- Nefes verme işlemi en az 6 sn. sürmelidir. Test en az 3 kez, en fazla 8 kez tekrar edilir. Elde edilen en iyi sonuç değerlendirmeye alınır.

2.3.3.4. Spirometre ölçüm parametreleri

Zorlu Vital Kapasite (FVC): Zorlu inspiryum sonrası zorlu ekspiryum sırasında dışarı verilen hava miktarıdır. SFT’de çok önemli bir ölçümdür. Normal yetişkinlerde FVC tipik olarak 3 ila 5 litre veya tahmin edilen değerlerin %80 ila 120’si arasındadır. FVC’yi litre cinsinden ve tahmin edilen değerin yüzdesi olarak ifade etmek gerekir. Bazen bir kişinin FVC’si tahmin edilenden düşük olabilir veya solunum yolu hastalığı olmasına rağmen yine de normal aralıkta kalabilir. Bunun nedeni obezite veya test sırasında efor eksikliği veya adaptasyon bozukluğu gibi faktörler olabilir.

FVC testi sırasında hasta, maksimum inspirasyondan sonra zorlu maksimum ekspirasyon yapmalıdır. Bu sonuç, solunum kaslarının kasılması ve akciğer genişleme kapasitesinin bir ölçüsünü verir. Tahmin edilen değerin FVC yüzdesi için normal aralık, yetişkin erkekler için yaklaşık %80 ila %120 ve yetişkin kadınlar için %90 ila %120’ dir

38

FEV1 Bir saniyedeki zorlu ekspirasyon hacmi, bir diğeri önemli parametredir. Zorlu vital kapasite-FVC manevrasının ilk saniyesinde zorla dışarı verilebilecek hava hacmini temsil eder. Zorlu ekspirasyonun birinci saniyesinde volümün %75- 80’i normal olarak

dışarı atılır. Bu ölçüm genellikle büyük havayollarını yansıtır. Ölçümün doğruluğu kooperasyon ve efora bağlıdır.

FEV1 akciğerin fonksiyonel gücünün bir göstergesi olarak kabul edilir ve sıklıkla sağlık riski, sakatlık veya kondisyon seviyelerini değerlendirmek için kullanılır. FEV1, astım ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) gibi obstrüktif hava yolu hastalıklarının yanı sıra asbestoz ve kistik fibroz gibi restriktif solunum bozukluklarının teşhisinde çok önemli bir rol oynar. Hastalığın ilerlemesinin izlenmesine ve farmakolojik tedavilerin etkinliğinin değerlendirilmesine yardımcı olur ³⁹.

FEV1/FVC oranı (Tiffeneau indeksi): Hava yolu açıklığı ve elastikiyeti hakkında değerli bilgiler sağlar. FEV1/FVC oranı normal olan kişilerin solunum yolları nispeten daha sağlıklıdır. Tersine, azalan FEV1/FVC oranı, tümörler, darlıklar, trakeomalazi, trakeomegali, bronşiyolit ve amfizem gibi durumlarda yaygın olarak görülen artan hava yolu tıkanıklığını gösterir³⁹.

FEV1/FVC oranının normal aralığı cinsiyete ve yaşa göre değişmektedir. Yetişkin erkeklerde normal aralık %70-80, yetişkin kadınlarda genellikle %60-70 civarındadır. Yaş arttıkça FEV1/FVC oranı azalmaktadır. Kırk beş yaşından sonra bu oran her yıl yaklaşık %0,2'lik bir azalma gösterdiği gözlenmiştir. Bu nedenle FEV1/FVC oranının yaşa göre tahmin edilen değerlerle karşılaştırılması gerekir. Obstrüktif ve restriktif patolojilerin ayırımında kullanılır. Restriktif patolojilerde oran korunmuş olarak bulunur. FEV1/FVC oranı ile tıkanıklığın ciddiyeti, belirlenebilir. FEV1/FVC oranı %60-70 arasında hafif obstrüksiyon, %49-59 arasında orta obstrüksiyon ve %49'un altında ciddi obstrüksiyon olarak sınıflandırılır ⁴⁰.

Maksimal İstemli Ventilasyon (Maximal Voluntary Ventilasyon-MVV)

MVV, bir kişinin maksimum istemli çaba ile 12 ila 15 saniye arasında inspirasyonla içine çekebileceği ve ardından ekspirasyonla dışarı verebileceği en büyük hacimli hava miktarını ifade eder. Solunum sisteminin maksimum fonksiyonel kapasitesini gösterir. MVV, akciğerlerin, solunum kaslarının ve solunum yollarının fonksiyonunu değerlendiren, egzersiz kapasitesini ve solunum yeteneğini gösteren önemli bir parametredir. MVV'nin düşük değerleri solunum kaslarının zayıf

performansını, akciğer dokusunun elastikiyet kaybını veya hava yollarındaki obstrüksiyonu işaret eder ⁴¹.

Tepe Ekspiratuar Akış Hızı (Peak Expiratory Flow-PEF)

PEF, tam inspirasyonun ardından kuvvetli ekspirasyon sırasında elde edilebilecek maksimum akış hızının basit bir ölçümüdür. Genellikle FEV1 ölçümleriyle korelasyon gösterir ve büyük hava yollarındaki obstrüksiyon hakkında bilgi verir. PEF ölçümleri, hastalığın seyrini izlemek, tedaviye yanıtı değerlendirmek ve olası atakları öngörmek için önemlidir. PEF değerleri yaş, cinsiyet, boy ve genel sağlık durumuna göre değişiklik gösterebilir. Toraks içi veya dışı nedenlerle merkezi hava yolu tıkanıklığı meydana gelebilir. Bu durum FEV1’de veya VC’de belirgin bir azalmaya yol açmaz ancak PEF ciddi şekilde etkilenebilir. PEF ve maksimum inspiratuar akışlar gibi ek parametrelerin ekstratorasik hava yolu tıkanıklığının teşhisinde yardımcı olabilir ⁴⁰.

2.3.4.Otonom sinir sisteminin değerlendirilmesi

2.3.4.1 Kalp hızı değişkenliği (KHD)

KHD, otonom sinir sistemi fonksiyonunun değerlendirilmesi için invazif olmayan, objektif ve geçerliliği kanıtlanmış, maliyeti uygun bir ölçümdür. KHD, solunum döngüleriyle birlikte değişen ardışık kalp atışları arasındaki ve belli bir zaman aralığındaki değişiklik olarak tanımlanır. Kalp atım hızı sabit bir ölçüde gitmez ve gün içinde ve çeşitli biyolojik faktörlere ve dış uyarılara göre değişir ⁴².

KHD, kalbin elektriksel aktivitesinin elektrokardiyogram (EKG) ile değerlendirilmesidir. Kalp hızı, bireylerin fiziksel aktivitelerine, stres koşullarına ve duygularına bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Bu nedenle, KHD, kalbin her türlü uyarana karşı tepkisi olarak kabul edilebilir ve bu tepkilerin ölçülmesi kalp hastalıklarının ve diğer pek çok hastalığın uyarı işareti olarak kullanılabilir ⁴³.

2.3.4.2. Kalp hızı değişkenliği fizyolojisi

Vücudun fizyolojik dengesini koruyan periferik sinir sisteminin bir parçası olan otonom sinir sistemi (OSS)’dir. İç organların homeostazisi ve metabolik fonksiyonların düzenlenmesinden sorumlu olan OSS, iki bölümden oluşur. Sempatik sinir sistemi

(SeSS) ve Parasempatik sinir sistemi (PSS). SeSS aktive olduğunda, kalp hızında bir artış olur ve kan akışında bir re-organizasyon oluşur, örneğin stres durumunda kaslara daha fazla kan gönderilir. Buna karşılık, PSS, istirahat prosedürleri üzerinde en fazla etkiye sahiptir ve gastrointestinal aktiviteyi artırarak kalp atış hızını sakınleştirir. KHD testi genel olarak OSS aktivitesindeki değişiklikleri değerlendirir ve analiz eder. Dolayısıyla KHD, otonom sinir sisteminin belirli durumlar ve hastalıklar halinde ve değişen dış ve iç faktörlere karşı oluşturduğu yanıtları araştırmak için kullanılmaktadır ⁴⁴.

Kalp atış hızının ve ritminin sürekli olarak değiştirilmesi ve düzenlenmesi OSS tarafından yapılır. Parasempatik Sinir Sistemine ait olan n. vagus, sinoatriyal, atriyoventriküler düğümü ve miyokardı innerve eder. Parasempatik sinir sisteminin aktivasyonu, asetilkolin salınımına neden olur, bunun sonucunda RR aralığı arasındaki süre artar ve kalp atış hızı yavaşlar. Aksine, Sempatik Sinir Sistemi, sinapslar tarafından katekolamin salgılanmasını artırır, bu da kalp atış hızını ve kalp kasının kasılmasını artırır. Asetilkolinin etkisine kıyasla, katekolaminlerin etkisi yavaştır. Sempatik ve parasempatik sinir sisteminin farklı nörotransmitterleri nedeniyle, her iki sistemin etkisinin aynı ve simetrik olduğu, ancak eylemin zaman frekanslarında ve senkronizasyonda çeşitlilik gösterdiği belirlenmiştir. Bozulmuş KHD, çeşitli hastalıkların kötüleşmesi veya çeşitli hastalıkların habercisi olmakla ilişkilendirilmiştir, aynı zamanda kan basıncını, kalp fonksiyonunu ve bağırsak fonksiyonunu vb. korumak için önemli bir faktör olan vasküler tonusun da bir biyobelirteci olabilir ⁴⁴

Kalbin parasempatik inervasyonunu n.vagus yapar, nörotransmitteri olan asetilkolin (ACh) salınımına muskarinik asetilkolin reseptörleri, hücre membranında potasyum iletimini artırarak yanıt verirler. Potasyum artışı, hücrelerde hiperpolarizasyona yol açarak hücrelerin uyarılmasını zorlaştırır. Sempatik inervasyonu ise Gang.Servikale inferior ve superior aracılığıyla gelir. Epinefrin ve Norepinefrin salınımı sodyum ve kalsiyum geçirgenliğini artırır, sinüs düğümünün ve kalbin bütün bölümlerinin iletim hızını ve uyarılabilirlik düzeyini artırır. KHD'DE vagal parametreler genellikle gece, sempatik parametreler ise gündüzleri daha yüksektir. Bunun nedeni, her iki sistemin farklı sirkadiyen ritimlere sahip olmasındandır ⁴⁵

2.3.4.3. Kalp hızı değişkenliği ölçüm parametreleri

KHD analizi 3 ayrı metot ile değerlendirilir. En yaygın kullanılan yöntem frekans alanı yöntemidir ⁴²:

1. Zaman alanı ölçümleri: Ardışık kalp atımları arasında geçen süredeki değişkenliğin miktarını tanımlar.

- **SDNN- the standard deviation of all normal R-R intervals:** tüm normal R-R aralıklarının standart sapmasını ifade eder, en basit ölçümdür ve kayıt süresindeki değişkenliğin tüm bileşenlerini yansıtır.
- **RMSSD the root mean square difference of successive normal R-R intervals:** ardışık normal R-R aralıklarının ortalama karekök farkı.
- **pNN50- the percentage of successive R-R intervals that differed by more than 50 ms:** 50 ms'den fazla farklılık gösteren ardışık R-R aralıklarının yüzdesi ⁴⁶

RMSSD, NN50, pNN50 parametreleri kalp hızında oluşan yüksek frekanslı değişiklikleri yani vagal tonustaki değişiklikleri yansıtır. Kalp hızındaki diüurnal ritm ve diğer etkenlerden pek etkilenmezler. Doğru değerlendirme yeterli sayıda NN intervali olmasına bağlıdır. Genellikle 24 saatlik kayıtlar tercih edilir ⁴². Bunlar içinde RMSSD'nin pNN50 ya da NN50'ye istatistiksel üstünlüğü vardır. Zaman alanlı ölçümlerde sağlıklı sonuç alabilmek için 24 saatlik uzun kesitlerin alınması, standart koşulların sağlanması gerekmektedir. Bu durum tetkik süresinin uzamasına ve hasta uyumunun zorlaşmasına neden olmaktadır.

2. Frekans alanı ölçümleri: Frekans-alanlı ölçümler gücün hangi frekanslarda dağıldığı ile ilgili bilgiler verir. İki başlık altında değerlendirilebilir.

2.a. Kısa kayıt frekans-alanı ölçümleri: 2-5 dakikalık ölçümlerden elde edilen üç parametre vardır.

- i. Düşük frekans (LF: 0,04–0,15 Hz)
- ii. Yüksek frekans (HF: 0,15–0,40 Hz).
- iii. LF/HF oranı sempatovagal dengeyi ifade etmektedir.

Frekans alanı endeksleri mutlak olarak (ms^2), normalize edilmiş güç ünitesi (nu) ve logaritmik dönüştürülmüş mutlak güç ($\log ms^2$) şeklinde ifade edilmektedir.

2.b. Uzun kayıt frekans-alanı ölçümleri: 24 saatlik kayıtlardan ultra düşük

frekans (ULF), çok düşük frekans (VLF) yanında yine LF ve HF parametreleri de elde edilebilir. Yirmi dört saatlik kaydın tümünün incelenmesinden elde edilen spektral parametreler ya da 24 saatlik kaydın tümünün beşer dakikalık periyodlarından elde edilen spektral parametrelerin ortalaması alındığında benzer LF ve HF değerleri elde edilebilmektedir. Ancak bu ortalama değerler ayrıntılı bilgi vermekte yetersiz kalmakta ve bu nedenle frekans-alanlı ölçümler için kısa süreli kayıtlar tercih edilmektedir.

3. Lineer olmayan ölçümler: Poincaré grafiği ile SD1, SD2 parametreleri hesaplanmaktadır. Poincaré grafiği analizi, bir KHD analiz tekniği olan ve sempatik-parasempatik dalgalanmaları yansıtan non-linear bir yöntemdir.⁴⁷

- SD1 (the standard deviation of the Poincare plot perpendicular to the identity line),
- SD2 (the standard deviation of the Poincare plot along the line-of-identity)
- Enine eksen olan SD1, parasempatik aktivite ile ilişkilidir, uzunlamasına eksen olan SD2 nin, normal atım aralıklarındaki uzun süreli değişkenliği temsil ettiği kabul edilir.
- **SD1/SD2**, LF/HF oranı ile ilişkilidir.
- **Stres skoru** (SS, sinüs düğümü üzerindeki sempatik modülasyonla doğrudan orantılı bir değer, SD2'nin tersinin 1000 ile çarpılması olarak hesaplanır; $SS = 1000/SD2$ ⁴⁸.
- **Sempatik-parasempatik oran S/PS oranı**; SD1/SD2, LF/HF oranıyla ilişkilidir ve SS ve SS/PS, Poincaré grafiği analiz yöntemiyle KHD'nin fizyolojik anlamını iyileştirmek için kullanılan yeni endekslerdir ⁴⁸.
- SS ve SS/PS Poincaré grafik analizi yöntemiyle KHD'nin fizyolojik anlamını iyileştirmek için kullanılan yeni endekslerdir ^{47,49}

KHD ölçüm parametreleri:

HF BANDI

Parasempatik-Vagal aktiviteyi yansıtır ve solunum döngüsüyle ilgili kalp hızı değişikliklerine karşılık gelir. Solunum sinüs aritmisi (RSA) olarak bilinir. Kalp atış hızı

nefes alma sırasında hızlanır ve nefes verme sırasında yavaşlar. Bir dizi kalp patolojisinde ve stres altındaki veya panik, kaygı veya endişeden yakınan hastalarda azalmış parasempatik (yüksek frekanslı) aktivite bulunmuştur ⁵⁰. Azalan parasempatik aktivite öncelikle yaşlanmadaki azalmış KHD'den sorumlu olabilir Vagal tonusun düzenlenmesi kalp-damar sağlığı için önemlidir ve otonomik regülasyonun sağlanmasına yardımcı olur. Vagal baskılanma morbiditede artış nedeni olabilir ⁵¹.

LF BANDI

LF bandı en az 2 dakikalık bir sürede kaydedilir. Bu aralık “baroreseptör veya orta frekans bandı” olarak adlandırılır. N.Vagus, barorefleks sinyalleri de dahil olmak üzere kalpten ve diğer iç organlardan gelen afferent sinyallerin beyne iletildiği önemli bir yoldur ⁵². Kalbin atriyum ve ventriküllerinde, vena kavada, karotis sinüslerinde ve aortik arkta yer alan baroreseptörler, gerilmeye duyarlı mekanoreseptörlerdir. Kan basıncı yükseldiğinde karotis ve aort dokuları gerilir, bu gerilimin artması baroreseptör aktivasyonuna neden olur ve böylece otonomik aktivite modüle edilir⁵³.

LF/HF oranı: LF bandı durum değişikliğine göre sempatik, parasempatik tonus veya baroreseptör mekanizmalarından etkilenebilir. Oysa HF solunum işlevi sırasında efferent vagal aktivite tarafından üretilir. Düşük LF/HF oranı daha fazla parasempatik aktiviteyi yansıtır Yüksek LF/HF oranı, sempatik sinir sistemi aktivitesinin arttığı bir durumu ifade eder, parasempatik aktiviteye göre daha yüksek bir sempatik aktiviteyi gösterebilir ⁵⁴.

Çok düşük frekans (VLF); 0.003–0.04 Hz arasında izlenir. Bu bileşen fizyolojik olarak oldukça az tanımlanabilmiştir. Uzun süreli kontrol mekanizmaları (hümorale faktörler, ısı, diğer yavaş bileşenler) ile ilişkili olduğu sanılmaktadır. KHD’ye neden olan özgül fizyolojik bir süreç ile ilişkilendirilememiştir, VLF bandının düşük güçte olması LF ve HF bantlarına göre tüm nedenlere bağlı ölümlerle daha güçlü bir şekilde ilişkili bulunmuştur ^{55 56 53}.

SDNN: Bu ölçüm KHD’ye katkıda bulunan tüm faktörlerin etkilerini yansıtır. 24 saatlik kayıtlarda SDNN, ULF ve toplam güç ile kuvvetle ilişkilidir. SDNN değerleri düşük frekanslı ritimlerle ilişkilidir. Yüksek ölçülmüş bir SDNN kaydı daha yüksek hayatta kalma olasılığını gösterir. Örneğin; 24 saatlik kayıtlarda SDNN değerleri 100 ms ise kişi sağlıklıdır, orta düzeyde (50-100 ms) olan hastaların ölüm riski (%13,8) iken, düşük

SDNN(0-50 ms) değerlerine sahip olanların ölüm riski (%34,4) daha yüksek bulunmuştur (Shaffer & Ginsberg, 2017).

RMSSD: Ardışık normal R-R aralıklarının ortalama karekök farkıdır. Kalp hızındaki atımdan atıma varyansı yansıtır, KHD'ye etki eden vagus aracılı değişikliklerin tahmin edilmesinde önemli bir zaman alanı ölçümüdür ⁵⁷.

pNN50: 50 ms'den fazla farklılık gösteren ardışık R-R aralıklarının yüzdesidir. RMSSD ve HF gücü ile ilişkilidir. Ancak RMSSD tipik olarak RSA'nın daha iyi bir değerlendirmesini (özellikle yaşlı bireylerde) sağlar ve bu nedenle pNN50'ye tercih edilir ⁵⁸.

Tablo 4. Kalp Hızı Değişkenliği frekans ölçütleri

Kalp hızı değişkenliği frekans ölçütleri				
Parametre		Frekans (Hz)	Özellikleri	Kayıt süresi
HF	Yüksek FB	0,20-0,35	-Parasempatik aktivasyonla ilgili -Solunumdan etkilenir	Kısa (1-5 dk) ve uzun
LF	Düşük FB	0,02-0,05	-Sempatetik ve parasempatetik tonusu yansıtır. -Termoregülasyon ve periferik vasomotor aktivite ile ilgilidir	Kısa (1-5 dk) ve uzun
MF	Orta FB	0,05-0,20	-Sempatetik ve parasempatetik tonusu yansıtır -Baroreseptör aktivite ile ilgili	Kısa (1-5 dk)
VLF	Çok Düşük FB	0,0333-0,04	-Bilinmiyor	Kısa (15 dk) ve uzun
ULF	Ultra düşük FB	<0,0033	-Bilinmiyor	Uzun (>24saat)

2.3.4.4. Kalp hızı değişkenliği kullanım amaçları

Ewing ve ark. 1970'lerde diyabetik hastalarda KHD'nin azaldığını tespit etmişler ve otonom nöropatiyi belirlemek için testler geliştirmişlerdir⁵⁹. Miyokard infarktüsünden (MI) sonra ölüm riskinin yüksekliği ile azalmış KHD arasında ilişki olduğu ilk kez 1977 yılında Wolf ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir ⁶⁰. Sinüs düğümü düzeyindeki tonik otonomik etkileşimlerin dolaylı bir göstergesi olan KHD, kalbin nöral kontrolünün bir göstergesi olarak kullanılmakta, sempatik parasempatik denge hakkında bilgi verdiğinden kardiyak otonomik tonusun bir ölçüsü ve kardiyorespiratuar sistemin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir ⁶¹.

Ayrıca KHD ile felç, multipl skleroz, diyabet, alkolizm, kanser, glokom gibi hastalıklar ve neonatal yaş belirlenmesi gibi otonom işlevler değerlendirilebilir ve her geçen gün farklı alanlarda kullanımı araştırılmaktadır. Günümüzde OSS'nin tüm organlar, immün sistem ve inflamatuvar süreçlerle olan ilişkisi üzerine yapılan çalışmalar doğrultusunda artık pek çok farklı sistem hastalıklarında kullanım alanı bulmaktadır ⁴⁴.

2.3.5. Inflamasyonun değerlendirilmesi ve inflamasyon belirteçleri

COVID-19' geçirmiş bireylerde inflamasyon pek çok inflamatuvar biyobelirteç ile değerlendirilebilir:

D-Dimer: Fizyolojik koşullarda fibrin oluşumu ve fibrinin plazmin aracılı yıkımı bir denge halindedir ve hemostazda anahtar rol oynar. D-dimer'in sistemik değerleri dolaşımdaki fibrin döngüsünü temsil eder. D-dimer birçok hastalıkta yüksek bulunmaktadır. Ancak D-dimer düzeyinin tanıda yol gösterici olduğu sadece birkaç klinik tablo vardır. Bunlar; venöz tromboembolizm, derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner emboli (PE) ve yaygın damar içi pıhtılaşmadır(DIC). Bir çalışmaya göre COVID-19 hastalarında D-dimer 1 yıllık mortaliteyi öngören tek parametreydi ⁶².

LDH: Laktat dehidrogenaz vücutta şekerden enerji elde etmek için kullanılan bir tür enzimdir. Karaciğer, kalp, pankreas, böbrekler, iskelet kasları, lenf dokusu ve kan hücreleri gibi vücuttaki çoğu organ ve dokuda mevcuttur. LDH yüksekliği doku ya da organ hasarını gösterir. Bazı ilaçların kullanımı ve yapılan yoğun egzersizler de hafif derecede LDH yüksekliğine sebep olabilir ⁶³.

Nötrofil/Lenfosit oranı (NLR): Yüksek NLR değeri, artmış nötrofil sayısı ve/veya azalmış lenfosit sayısına bağlıdır. Nötrofil sayındaki artış inflamasyona bağlı gelişmiş olup azalmış lenfosit sayısı akciğerdeki lenfosit sekestrasyonuna, immün nedenli lenfosit yıkımına, timus ve kemik iliği süpresyonuna veya apoptozise bağlı olabilir ⁶³.

Fibrinojen: Fibrinojen, karaciğerde üretilen bir proteindir. Kanama meydana geldiğinde, fibrinojen aktif hale gelerek fibrin adı verilen bir protein ağı oluşturarak, kanın pıhtılaşmasını sağlar. Fibrinojen yüksekliği kronik inflamatuvar

hastalıklar, enfeksiyonlar, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, obezite ve bazı kanser türleriyle ilişkilidir ⁶⁴.

C-reaktif protein (CRP), vücutta inflamasyon (iltihap) durumlarının bir göstergesi olarak kullanılan bir protein türüdür. hs-CRP ise “yüksek hassasiyetli” (high-sensitivity) bir laboratuvar testidir ve daha düşük CRP seviyelerini ölçme yeteneğine sahiptir. hs-CRP testi, genellikle kalp hastalığı riskini değerlendirmek için kullanılır. Yüksek hassasiyeti sayesinde, düşük seviyelerde inflamasyonun varlığını tespit etme yeteneği daha yüksektir. Kalp hastalığı riski arttıkça, CRP seviyeleri genellikle yükselir. Ancak, hs-CRP testi kesin bir tanı koymaz; sadece bir risk tahmini sağlar ve klinik değerlendirmelerle birlikte kullanılır. Ayrıca, hsCRP seviyeleri yalnızca kardiyovasküler hastalık riskini değil, inflamasyonun genel varlığını ve aktivitesini göstermek için de kullanılabilir. Örneğin, romatoid artrit gibi kronik iltihap durumlarının izlenmesinde veya tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılabilir. Serum hsCRP'nin COVID-19'da hastalık şiddeti ve olumsuz sonuçlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir ⁶².

Ferritin: Vücutta bulunan demiri depolayan ve salınımını kontrol eden bir tür protein kompleksidir. Ferritin proteini, vücut hücrelerinde ve özellikle hepatositlerde, kemik iliğinde ve bağışıklık sistemi hücrelerinde bulunur. Besinler aracılığıyla alınan demirin depolanmasından ve gerekli olduğunda salınmasından sorumlu olan ferritin, vücudun demir deposu olarak da tanımlanmaktadır. Ferritin düşüklüğü vücuttaki demir depolarının tükendiği ve demir eksikliği olduğu anlamına gelir. Ferritin yüksekliği genellikle iltihaplı hastalıklara, kronik hastalıklara, aşırı alkol tüketimine bağlı olarak görülen karaciğer rahatsızlıklarına ve kalıtsal ya da sonradan edinilmiş demir metabolizması bozukluğu olarak tanımlanan hemokromatoz gibi hastalıklara bağlı olarak görülür⁶⁴.

2.3.5.2. Kopeptin

Arginin-vazopressin (AVP) en önemli hipotalamik stres hormonlarından birisidir ve birçok stres faktörü tarafından uyarılmaktadır. AVP prekürsörü olan Kopeptin, AVP preproteininin c terminalinden köken alan 39 amino asitten oluşan bir glikopeptiddir ve nörohipofizden osmotik ya da hemodinamik uyarı yoluyla AVP ile eş zamanlı olarak salgınır. Yapılan çalışmalarda, artmış serum kopeptin düzeylerinin pnömoni, miyokard enfarktüsü, diyabet, kalp yetmezliği, serebrovasküler hastalıklar ve geçici iskemik atak

gibi birçok hastalıkta kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir ⁶⁵. Ayrıca stres, hiperosmolarite, düşük kan basıncı, hipoksi, hipovolemi, enfeksiyonlar ve solunumsal veya metabolik asidoza yanıt olarak salgılanması artar. AVP'nin kandaki kısa yarı ömrü ve kararsızlığı nedeniyle kopeptin, AVP salınımını tahmin etmek için tercih edilen duyarlı ve stabil bir biyobelirteç olabilir. Kronik strese, hipofiz bezinin hipotalamik aktivasyonunun CRH hormonundan AVP hormonunun artışına doğru değiştiği gösterilmiştir ve serum kopeptininin, stres için bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği önerisi bu temele dayandırılmaktadır ^{66,67}.

Literatürde sözü edilen hastalıklarda ve aktif hastalık döneminde COVID-19 hastalarında serum kopeptin düzeyleri ile hastalığın progresyonu ve prognozu arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar mevcuttur. Bir çalışmada serum kopeptin düzeylerinin orta ve şiddetli COVID'den iyileşmenin ardından, hafif geçirenlere kıyasla önemli ölçüde daha yüksek olduğu saptanmıştır ⁶⁶.

2.3.6. Yaşam kalitesinin değerlendirilmesi

COVID geçirmiş bireylerin fiziksel ve mental sağlığını değerlendirmek ve yaşam kalitelerini tespit edebilmek için Yorgunluk şiddeti ölçeği (Fatigue Severity Scale-FSS) ve Genel sağlık anketi (SF36 – Short Form 36) anketleri uygulandı.

2.3.6.1. Yorgunluk şiddeti ölçeği (Fatigue Severity Scale-FSS)

FSS, yorgunluk seviyesini ve bunun bireyin günlük yaşam aktiviteleri üzerindeki etkisini ölçmek için kullanılan bir öz bildirim ölçeğidir. Yorgunluğun şiddetini değerlendirmede yaygın olarak kullanılan, geçerli ve güvenilir bir araçtır. Özellikle kronik hastalıkların yönetiminde önemli bir araçtır.

FSS'nin Avantajları:

- **Kısa ve kolay uygulanabilir:** Sadece 9 soru içermesi ve kolay anlaşılır olması nedeniyle hastalar tarafından kolayca doldurulabilir.
- **Geçerli ve güvenilir:** FSS'nin çeşitli popülasyonlarda geçerliliği ve güvenilirliği kanıtlanmıştır.

- **Çok yönlülük:** Hem klinik ortamda hem de araştırma çalışmalarında yaygın olarak kullanılabilir ⁶⁸.

Yorgunluk Şiddet Ölçeği
The Fatigue Severity Scale (FSS)

Hastanın Adı Soyadı: _____ Tarih: ____/____/____

Bu gün de dahil olmak üzere son bir hafta içinde ne derecede yorgun olduğunuzu öğrenmek istiyoruz. Lütfen tüm ifadeleri dikkatlice okuyunuz. Size en uygun rakamı olduğu bilgiyi işaretleyiniz.

Puanlamaya Ait İfadeler		
1. Kuvvetle katılıyorum	3. Katılmama eğilimindeyim	5. Katlıma eğilimindeyim
2. Katılıyorum	4. Katılmıyorum	6. Katılmıyorum
7. Kesinlikle katılıyorum		

- Yorgun olduğum zaman motivasyonum azalır.
Hiç Katılmıyorum 0 1 2 3 4 5 6 7 Katılıyorum
- Eğzersiz yapmak beni yoruyor.
Hiç Katılmıyorum 0 1 2 3 4 5 6 7 Katılıyorum
- Kıyı yapıyorum.
Hiç Katılmıyorum 0 1 2 3 4 5 6 7 Katılıyorum
- Yorgunluk fiziksel fonksiyonumu etkiler.
Hiç Katılmıyorum 0 1 2 3 4 5 6 7 Katılıyorum
- Yorgunluk benim için sıklıkla problemlere neden olur.
Hiç Katılmıyorum 0 1 2 3 4 5 6 7 Katılıyorum
- Yorgunluğum fiziksel fonksiyonumu sürdürmeime engel olur.
Hiç Katılmıyorum 0 1 2 3 4 5 6 7 Katılıyorum
- Yorgunluk belirli görev ve sorumluluklarımı yerine getirmemi etkiler.
Hiç Katılmıyorum 0 1 2 3 4 5 6 7 Katılıyorum
- Yorgunluk beni yetersiz bırakan en önemli üçüç şikâyetten biridir.
Hiç Katılmıyorum 0 1 2 3 4 5 6 7 Katılıyorum
- Yorgunluk içimi, aile veya sosyal yaşamımı etkiler.
Hiç Katılmıyorum 0 1 2 3 4 5 6 7 Katılıyorum

Repeti 2010, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul Tıp Fakültesi

+2,8: Yorgunluk yok | -4,1: Keskin yorgunluk sendromu

Skor (ham toplam/9): _____

Şekil 6. Yorgunluk Şiddet ölçeği anketi

2.3.6.2 Genel sağlık anketi (SF36)

Short Form 36 (SF-36), kişinin genel sağlık durumunu değerlendiren yaygın olarak kullanılan bir sağlık anketidir ⁶⁹. Klinik uygulamalarda ve araştırmalarda sağlıkla ilgili yaşam kalitesini ölçmek için sıklıkla kullanılır. SF-36, sekiz sağlık alanını kapsayan 36 sorudan oluşur:

1. **Fiziksel Fonksiyon (PF):** Yürüme, merdiven çıkma, alışveriş torbalarını taşıma gibi fiziksel aktiviteleri yapabilme yetisini değerlendirir.

2. **Fiziksel Sağlık Nedeniyle Rol Kısıtlamaları (RP):** Fiziksel sağlık sorunları nedeniyle işte veya diğer günlük aktivitelerde yaşanan problemleri ölçer.
3. **Duygusal Sorunlar Nedeniyle Rol Kısıtlamaları (RE):** Duygusal sorunlar nedeniyle işte veya diğer günlük aktivitelerde yaşanan problemleri değerlendirir.
4. **Canlılık (VT):** Enerji düzeylerini ve yorgunluğu değerlendirir.
5. **Mental Sağlık (MH):** Psikolojik sıkıntı ve iyilik halini ölçer.
6. **Sosyal Fonksiyon (SF):** Normal sosyal aktivitelere katılma ve bunlardan keyif alma yetisini değerlendirir.
7. **Beden Ağrısı (BP):** Ağrının şiddetini ve evde veya dışarıdaki normal işleri yapma üzerindeki etkisini değerlendirir.
8. **Genel Sağlık Algısı (GH):** Kişinin mevcut sağlığı, sağlık beklentileri ve hastalığa karşı direnci hakkındaki kişisel değerlendirmelerini ölçer.

SF-36, belirli bir hastalık veya durumla sınırlı olmayan genel bir ölçü olması nedeniyle değerlidir ve bu da onun çeşitli popülasyonlar arasında ve geniş sağlık sorunlarında uygulanabilmesini sağlar. Ayrıca, nispeten hızlı ve kolay uygulanabilir olması, hem araştırma hem de klinik ortamlarda popülerliğini artırır^{69,70}.

SF-36 (Kısa Form 36)

Hastanın Adı Soyadı _____

Tarih: ____/____/____

Aşağıdaki sorular sizin kendi sağlığınıza hakkınızdaki görüşlerinizi, kendinizi nasıl hissettiğinizi ve günlük aktivitelerinizi ne kadar yerine getirebildiğinizi öğrenmek amacıyla hazırlanmıştır. Size en uygun yanıtı verin.

B1

1) Genel olarak sağlığınıza için aşağıdakilerden hangisini söyleyebilirsiniz?

Mükemmel ☐

Çok iyi ☐

İyi ☐

Orta ☐

Kötü ☐

B2

2) Bir yıl önce ile karşılaştığınızda şu anda genel sağlık durumunuzu nasıl değerlendirirsiniz?

Bir yıl önce ☐

Çok daha iyi ☐

Biraz iyi ☐

Ne de daha iyi ☐

Biraz daha kötü ☐

Çok daha kötü ☐

Aşağıdaki sorular bir gün içinde yapabileceğiniz işlere (aktivitelere) ağırlıklıdır. Sağlığınıza bu aktiviteleri kısıtlıyor mu? Eğer kısıtlıyorsanız, ne kadar?

B3

	Evet, Çok Kötü ☐	Evet, Biraz Kötü ☐	Hayır, İyi/Kötü Değil ☐
3) Kıpırmak, ağır kalkmak, ağır sporları yapmak gibi ağır etkinlikler	☐	☐	☐
4) Bir masaya oturmak, odanın ortasına oturmak ve ağır olmayan sporları yapmak gibi orta düzeyde etkinlikler	☐	☐	☐
5) Market alışverişini yapmak veya tırmak	☐	☐	☐
6) Bulaş, kutu taşıma gibi işler	☐	☐	☐
7) Bir kutu taşıma gibi işler	☐	☐	☐
8) Yürümek, durmak, oturmak, durmak	☐	☐	☐
9) Bir kumbaradan para çıkarmak	☐	☐	☐
10) Bulaş, yatağına girmek	☐	☐	☐
11) Yatağına girmek	☐	☐	☐
12) Kuvvetli bir şekilde yürümek	☐	☐	☐

Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınızın sonucu olarak, işiniz veya diğer günlük etkinliklerinizde, aşağıdaki sorunlardan birine karşılaştınız mı?

B4

	Evet ☐	Hayır ☐
13) Çalışma ortamınızda veya diğer aktivitelerinizde gündüğün zaman kısıtlı mı?	☐	☐
14) Acı engellediği daha az iş yapmanıza mı?	☐	☐
15) Çalışma veya diğer aktivitelerinizde gündüğün zaman kısıtlı mı?	☐	☐
16) Çalışma ortamınızda veya diğer aktivitelerinizde gündüğün zaman kısıtlı mı? (Aynı eller - çabuk ve yavaş mı?)	☐	☐

Son 4 hafta boyunca, duygusal sorunlarınızın (örneğin çökkünlük veya kaygı) sonucu olarak işiniz veya diğer günlük etkinliklerinizde ilgili aşağıdaki sorunlarla karşılaştınız mı?

B5

	Evet ☐	Hayır ☐
17) Çalışma ortamınızda veya diğer aktivitelerinizde gündüğün zaman kısıtlı mı?	☐	☐
18) Acı engellediği daha az iş yapmanıza mı?	☐	☐
19) İşinizde veya diğer aktivitelerinizde ilgili işler her zaman kadar dikkatli olarak yapmanıza mı?	☐	☐

www.berkay.com

Şekil 7. SF36 Sağlıklı yaşam anketi

Tablo 5. Türk toplumunun ortalama değerleri

	Kadın ± standart sapma	Erkek ± standart sapma
Fiziksel fonksiyon	80,6 ± 21,7	87,2 ± 17,1
Fiziksel rol g¼¼l¼¼ę¼¼	82,9 ±28,6	89,8 ± 19,3
Ağrı	81,0 ± 20,2	85,1 ± 16,4
Genl Sağlık	69,1 ± 16,9	73,6 ± 14,9
Enerji/Canlılık/ Vitalite	63,4 ± 13,7	65,7 ± 11,9
Sosyal işlevsellik	90,1 ± 12,9	91,7 ± 12,8
Emosyonel rol g¼¼l¼¼ę¼¼	89,0 ± 22,5	92,8 ± 15,1
Ruhsal sağlık	70,1 ± 11,4	71,0 ± 10,6

3. AMAÇ:

COVID-19 enfeksiyonunun uzun dönem etkileri hala tam olarak açığa kavuşturulmamıştır. Pandemi sırasında COVID-19 geçirmiş bireylerin sayıları arttıkça uzamış-COVID sendromu gibi sendromlar tanımlanmış ve bununla ilgili veriler alınmaya başlamıştır. COVID-19 geçirilmesinin ardından iyileşme dönemini takiben bazı bireylerde kardiyak, pulmoner, nörolojik, müsküler problemler görülebilmektedir. COVID-19 geçirmiş bireyler sağlıklı görünseler dahi kardiyopulmoner dayanıklılıklarında azalmalar olabilir. Bu bireylerde riskin tanımlanması ileriki dönemlerde sağlamlık durumlarının sürdürülebilmesi, koruyucu ve tedavi edici önlemlerin alınabilmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

Bu tezin amacı, COVID-19 geçirmiş ve iyileşmiş ve belirgin bir semptomu olmayan, post enfeksiyon süreleri 3 ay-24 ay arası olan bireylerde kardiyopulmoner sistemde, otonom sinir sisteminde ve sistemik düzeyde istenmeyen etkiler olup olmadığının araştırılmasıdır.

Literatürde genellikle ağır ve orta -ağır şiddette hastalık geçirmiş ve hastanede tedavi almış hatta yoğun bakım tedavisi almış hastaların yakın dönem sağlıkları araştırılmıştır. Çalışmamızın hastalığı hafif ve hafif -orta düzeyde geçirip iyileşen aktif bir şikayeti olmayan ek olarak post-enfeksiyon süresi ortalama 3 ay-24 ay arası olan bireylerin sağlık durumlarının değerlendirmesi amaçlanmıştır. COVID-19 enfeksiyonunun uzun dönem etkileri hala net olarak bilinmemektedir. Bu tez önerisi verildiğinde henüz post-COVID veya Long COVID Sendromları tanımlanmamıştı. Bu tez çalışmasının COVID-19 enfeksiyonunun uzun dönem etkilerini açıklamayı amaçlaması çalışmanın özgün yönlerinden biridir.

Bu tez çalışması COVID-19 enfeksiyonunu hafif olarak, hastaneye yatış olmadan ayakta geçirmiş, herhangi bir semptomu ya da şikayeti olmayan ve post enfeksiyon süresi 24 aya kadar uzamış bireylerin kalp ve akciğer fonksiyonlarını, otonom sinir sistemi aktivitesini, inflamasyon parametrelerini ve yaşam kalitelerini değerlendirerek, farklı mekanizmaları inceleyerek açıklamayı amaçlamaktadır. Böylece hem COVID-19 enfeksiyonu geçirilmesinin kronik etkilere ve-veya hasarlara yol açıp açmadığı ile ilgili veriler elde edilmesi hem de bu kişilerin tanı ve takibinde kullanılabilecek yöntemlerin neler olabileceği ile ilgili verilere ulaşılması hedeflenmektedir.

4. GEREÇ VE YÖNTEM

“COVID-19 geçirmiş bireylerin egzersiz kapasitelerinin ve yaşam kalitelerinin değerlendirilmesi” konulu çalışma, Yeditepe Üniversitesi Araştırma Projeleri ve Bilimsel Faaliyetleri (YAP) kapsamında, Proje numarası: **YAP-AP-SAB-22035** ile Yeditepe Üniversitesi tarafından 10.01.2023 tarihinde desteklenmiştir. Çalışmanın yürütülebilmesi için Yeditepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’ndan Etik kurul izni alınmıştır (13.04.2022 tarih, **KAEK karar no:1598**).

4. 1. Çalışma Duyurusu ve Grupların Oluşturulması, Çalışmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri

Çalışmaya katılacak gönüllülerin belirlenmesi için üniversitemizde akademik ve idari personele çeşitli platformlarda duyurular yapıldı. Çalışma duyurusu için afiş hazırlandı ve gerekli izinler alınarak kampüsümüzde uygun yerlere asıldı. Bu çağrıya yanıt veren bireyler ile ön görüşmeler yapılarak bu kişiler içinden seçilen 100 kişi çalışmaya dahil edildi. Söz konusu afiş ve teste hazırlık bilgi formu aşağıda paylaşılmaktadır:

Çalışmaya 18-60 yaş arası, COVID-19 enfeksiyonu geçirmiş ve post-enfeksiyon süresi 3 ay - 24 ay arası olan gönüllüler ile yine 18-60 yaş arası COVID-19 enfeksiyonu geçirmemiş gönüllüler dahil edildi. COVID-19 geçirmiş bireyler hasta grubuna (**n=50**), geçirmemiş bireyler (**n=50**) kontrol grubuna alındı. Her katılımcıya onam formu imzalatıldı.

Dahil edilme kriterleri

Hasta grubu:

- 1- Semptom ve/veya PCR testi pozitifliği ile tanı almış, COVID-19 hastalığı geçirmiş, 18-60 yaş aralığındaki kadın ve erkek hastalar,
- 2- Post-enfeksiyon süresi 3 ay -24 ay arası olması,
- 3- VKİ <30 kg/m²

Kontrol grubu:

- 1- COVID-19 geçirmemiş (Aşılı olan veya olmayan),
- 2- 18-60 yaş aralığındaki sağlıklı kadın ve erkek gönüllüler,
- 3- VKİ<30 kg/m²

Dışlanma kriterleri

1. Gebelik veya lohusalık durumu olanlar,
 2. 18 yaş altı veya 60 yaş üstü olanlar,
 3. Post-enfeksiyon süresi 3 ayın altında-24 ayın üzerinde olanlar,
 4. $VKİ > 30 \text{ kg/m}^2$ olanlar,
 5. Testten 4 hafta önce akut solunum alevlenmesi geçirenler,
 6. Başka bir kronik hastalığının olması,
 7. Egzersiz performansını tehlikeye atabilecek akut/nonstabil kardiyopulmoner bir sorun,
 8. Egzersiz performansını tehlikeye atabilecek kemik-eklem-kas problemi olanlar,
- çalışmaya dahil edilmedi.

YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ KAYIŞDAĞI KAMPÜSÜ
METABOLİK ÖLÇÜM LABORATUARI (TIP FAK. 4. KAT, No:832)

TESTE HAZIRLIK:

GIYSİLER:

- Rahat bir alt eşofman (dar kumaş pantolon giymeyiniz).
- Rahat bir t-shirt ve yedek t-shirt (terleme olursa değiştirmek için) -kıyafet değiştirmek için yerimiz var.
- Spor ayakkabı,
- İsterseniz minik bir havlu getirebilirsiniz.
- Saçlarınız uzunsa toplamanızı öneririz.

BESLENME:

- Test öncesi en az 2 saatlik açlık gerekmektedir, bu nedenle gelmeden 2 saat önce kahvaltı veya bir ara öğün yemenizi öneriyoruz. Daha uzun süreli açlık istenmemektedir.
- Su içmeyi ihmal etmeyin.
- Testten 24 saat öncesinde alkollü içecek tüketmeyiniz.
- Test günü özellikle kahve ve çay tüketmeyiniz.
- Yeterince su içmenizi öneririz, vücut susuz kalmasin.

TEST İÇİN GELİRKEN KIYAFET:

NOT: Test sırasında üzerinizde METAL İÇEREN TAKI VE GIYSİLER OLMAMALIDIR. (ölçümlerin iyi olması için).

Şekil 8. Teste hazırlık formu

COVID-19 HASTALIĞI GEÇİRDİNİZ Mİ?

EĞER COVID (+) OLDUYSANIZ VEYA HİÇ COVID (+) OLMADIYSANIZ BU ARAŞTIRMAYA KATILABİLİRSİNİZ.

- Kalp ve akciğer sağlığınızın etkilenip etkilenmediğini merak ediyormusunuz ?
- Hala yorgunluk hissediyor musunuz?
- Vücudunuzda eklem ağrılarınız var mı?
- Yaşam kalitenizin azaldığını mı düşünüyorsunuz.
- Uykusuzluk, anksiyete- depresyon, baş ağrılarınız mı var.
- İnatçı öksürük ve oksijen açlığı çekiyor musunuz?

Bütün bunları öğrenmek istiyorsanız size aşağıdaki kapsamlı testler ile sağlığınız hakkında yorumlar yapabiliriz.

•Anketler (Genel sağlık durumu hakkında)

•KPET-Kardiyopulmoner EgzersizTesti

•KHD- Kalp Hızı Değişkenliği

•Kan tetkikleri



Yaklaşık 10000 TL değerindeki bu testler ücretsiz olarak yapılacak olup tüm test sonuçları sizlere detaylı bir şekilde açıklanacak, kalp damar sağlığınız, akciğer kapasiteniz ile genel sağlık durumunuz hakkında bilgilendirilirken **bilimsel bir çalışmaya katkı** sunmuş olacaksınız.

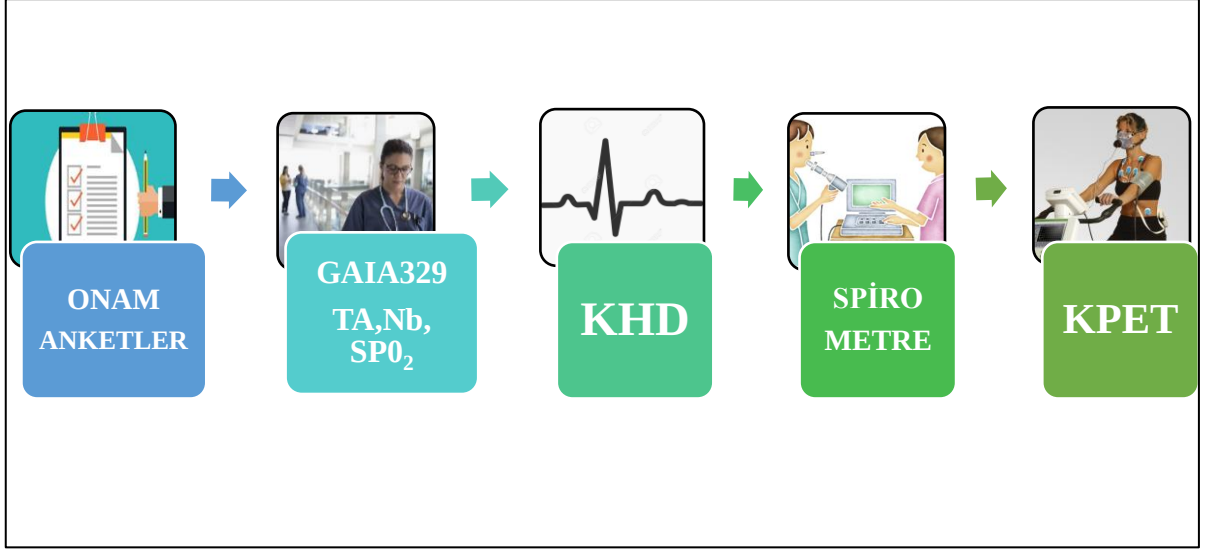
Yer: Yeditepe Üniversitesi Kayışdağı, Tıp Fakültesi Fizyoloji ABD, Metabolik Ölçüm laboratuvarı

İletişim: Dr. Demet Erdoğan

E-Mail: drdemeterdogan1@gmail.com

Tel: (532) 4117529

Şekil 9. Çalışma duyurusu afişi



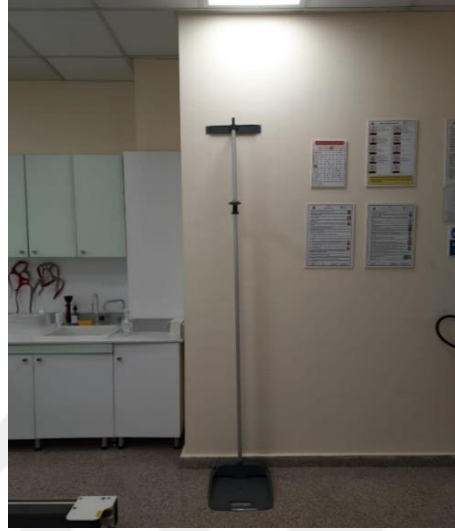
Şekil 10. Çalışma akışı

4.2. Onam formu ve Anketler;

Çalışmaya katılmayı kabul eden gönüllülere randevu verildi. Katılımcılardan ölçümden en fazla 2 saat önce kahvaltı etmiş olmaları, kahvaltı sonrası çay, kahve, sigara içmemeleri, testten önceki 24 saat alkol tüketmemeleri istendi. Ayrıca gönüllülere uygulanacak testler nedeniyle rahat kıyafetler ve spor ayakkabı giymeleri, uzun ise saçların toplanması gerektiği anlatıldı. Randevu saatlerinde geldiklerinde çalışma hakkında tekrar sözlü bilgilendirme yapıldı ve imzalı onam formu alındı. Bu işlemin hemen ardından hastanın ortama ve çalışmayı yürütenlere uyumunu arttırmak için ilk olarak anket formları (SF-36 ve FSS) doldurtuldu. Daha sonra muayeneye geçildi.

4.3. Antropometrik ölçümler;

Antropometrik ölçümler ilk ziyaret gününde yapıldı. Boy uzunlukları stadiometre kullanılarak ayakkabısız ve ayaklar sırt ile aynı hizada olacak şekilde ölçüldü. Vücut kompozisyonunu ölçmek için bir biyoelektrik impedans analizi cihazı, GAIA 359 Body Composition Analyser kullanıldı. Ağırlık, boy, vücut kitle indeksi (BMI), vücut yağ yüzdesi, toplam vücut sıvısı, yumuşak yağsız kütle, bazal metabolizma hızı, bel-kalça oranı gibi parametreler ölçülerek kaydedildi.



Şekil 11. GAIA 329 biyoempedans yöntemiyle vücut kompozisyon ölçümü ve stadiyometre ile boy ölçümü

	KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	TARİH: 07.01.2021
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	VERSİYON: 1
Çalışmanın adı: COVID-19 Geçirilmiş Bireylerin Egzersiz Kapasitelerinin ve Yaşam Kalitelerinin Değerlendirilmesi (Gözetimsel Çalışma)		
• Kişiyi ne için test yapılacağını, • Çalışma için dikey buket üzerinde bir egzersiz testi yapılacağını, • Test sırasında istenmeyen bir durum olması halinde tenn tenisi sonlandırılacağını, • Çalışmada hastadan kolundan kan alınacağını, ve bu kanın analiz için kullanılacağını, Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi laboratuvarlarında çalışılacağını, • Kanın başka amaç ve tedaviler için başka çalışmalarda kullanılmayacağını, • Anketler ve ölçüm bilgilerinin yalnızca araştırmaya ekibi tarafından değerlendirileceği, • Bu çalışmanın, kendisine herhangi bir mali veya bedensel külfet getirmeyeceğini, • Adının hiçbir şekilde ifşa edilmeyeceğini, Hastaya açıkladım. Hastaya kanımı temsilciye yukarıda belirtilen herhangi bir konuda soru sorma <u>imkanı</u> sağladım ve mümkün olduğu kadar tam olarak cevapladım. Hastanın kanımı temsilcinin yukarıdaki bilgileri anladığı kanaatindeyim. Bilgilendirmeyi Yapan Doktor İmzası		
Hastalığım nedeniyle takip ettiğim Yeditepe Üniversitesi Fizyoloji Laboratuvarında • Dikey buket üzerinde bir egzersiz testi yapılacağını, • Yapılacak anketler ve ölçümlerin bilgilerine göre bilimsel değerlendirmeler yapılacağını, • Kolundan 2 kez kanımın alınarak incelenmesiyle, yapılacak olan çalışma konusunda bilgilendirildim. Maliyet ve bir hayatı risk olmadığı konusunda gerekli tüm bilgiler bana anlatıldı. Tarih: Saati:		
Hasta/Kanımı temsilcisi Adı Soyadı: Adresi: Telefon: İmza: Sorumlu Araştırmacı		

Şekil 12. Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam formu

ÖZGEÇMİŞ VE ANTROPOMETRİK ÖZELLİKLER			
TARİH:.....	ARAŞTIRMA KODU:.....		
İSİM			
İLETİŞİM			
DOĞUM TARİHİ/ YAŞI			
CİNSİYET			
BOY / KİLO			
TÜTÜN:	Hayır / Evet / Bıraktım		
ALKOL:	Hayır / Evet / Bıraktım		
GEÇİRİLMİŞ AMELİYAT Veya HASTALIK			
TIBBİ ÖYKÜSÜ Cov-19 PCR (+) var mı? Cov-19 PCR (-) var mı?			

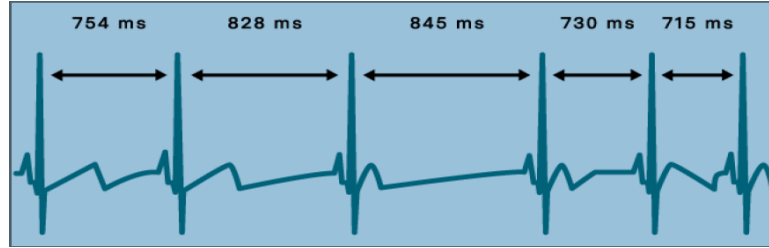
	SİNOVAC	BIONTECH	TURKOVAC	COVID -19 (+) TARİH?	GAIA 329	
1					STD.WT	
2					AMB	
3					PBF %	
4					BMI	
5					WEIGHT	
6					PBF %	
7					SLM	
8					WHR	

Şekil 13. Özgeçmiş ve Antropometri formu

4.4. KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ - KHD

Tüm gönüllülerden KPET öncesinde istirahat halinde iken kısa süreli KHD kayıtları alındı (ReviQuant, Germany). KHD ölçümü tüm gönüllüler için saat 09.00-13.00 arasında, sıcaklığı 22-23 °C olan bir odada uygulandı. İki derivasyon EKG elektrodları, kulak pul ölçeri ve boyun aparatı takılıp, sabit bir veri kaydı sağlamak için 10 dakika dinlenmenin ardından yatar pozisyonda 10 dakika süreyle ölçüm yapıldı. Test süresinde katılımcılara, majör hareketlerden (ayağa kalkmak, başını sağa sola çevirmek, el kol bacak hareketleri yapmaktan, ayaklarını sallamak, konuşmak vb) kaçınmaları ve uyanık kalmaları gerektiği anlatıldı ⁷¹⁻⁷⁴

KHD ne kadar yüksek olursa, değişkenlik o kadar fazla olur, sistem o kadar esnek ve uyumlu olur. Monoton bir şekilde düzenli ritim, sağlıklı ve uzun bir ömür sürmek için aslında kötü bir göstergedir. KHD, bilinen tüm ölüm nedenlerinden ölümü en iyi saptayan bir yöntemdir.



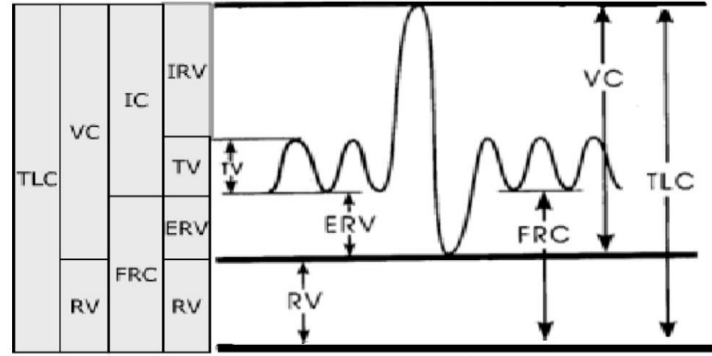
Şekil 14. Kalp Hızı değişkenliği, RR aralıkları

4.5. Solunum Fonksiyon Testleri-SFT

SFT, akciğerlerin iyi çalışıp çalışmadığını değerlendiren bir dizi noninvazif testtir. Bu testler çeşitli akciğer hastalıklarının teşhisine ve solunum koşullarının ciddiyetinin ve tipinin belirlenmesine yardımcı olabilir. COVID geçirmiş kişilerin geçirmeyenlere göre akciğer fonksiyonlarının değerlendirilmesi için spirometri uygulandı.

Avrupa Solunum Derneği (European Respiratory Society- ERS) standartları ile belirlenmiş olan uygulama ve yorumlama kılavuzlarına göre çalışıldı ³⁶

Master Screen CPX (VIASYS Healthcare, Germany) cihazının Spirometri ölçümü kullanıldı. Teste alınan kişiye önce test anlatıldı, spirometri cihazına bağlı bir maske takılarak, sıkıca kapatıldı ve oturtuldu. Bu sırada alınan ölçümler spirometre tarafından kaydedilmeye başlandı, 3-4 adet normal solunum sonrasında olabildiğince derin bir nefes alması ve bu nefesi hızlıca vermesi istenir (böylece zorlu inspiryum ve ekspiryum manevraları yaptırılmış olunur). Spirometrik ölçüm sırasında bu işlemler üç kez tekrarlanır ve bu ölçümlerin en iyi olanı değerlendirmeye alınır.



Şekil 15. Solunum Fonksiyon Testlerinde ölçülen değerler ³⁷

Tablo 6. Obstrüktif, restriktif ve mixt tip akciğer hastalıklarında spirometri parametrelerinin değerlendirilmesi³⁷.

Parametre	Obstrüktif	Restriktif	Mixt tip
FVC	Normal veya □	□	□
FEV1	□	Normal veya □	□
FEV1/FVC	□	Normal veya □	□
FEF₂₅₋₇₅	□	Normal veya □ veya □	□
TLC	Normal veya □	□	□
RV	□	□	□
PEF	□	Normal veya □	□

SFT yorumlanırken FEV1/FVC, FVC, FEV1 ve PEF ölçümlerini değerlendirdik ve akım-volüm halkasını inceledik. Bu değerler 3 tip solunum yolu hastalığını gösterir. Obstrüktif, restriktif ve mixt tip hastalıklar. Restriktif patern için özellikle FVC% beklenen değerinin <80% olması, obstrüktif patern için ise FEV1/FVC değerinin <70 olması beklenir. Obstrüksiyon düşünülüyorsa FEV1 % değerine bakılır, normal ise obstrüksiyon dışlanır. Azalmış ise akım-volüm eğrisi ile birlikte değerlendirmek gerekir. PEF değeri normal veya düşük bulunabilir. Restriksiyon düşünülüyorsa FVC% değerine bakılır, normal ise restriksiyon dışlanır, azalmış bulunursa akım-volüm eğrisi ile birlikte değerlendirmek gerekir (Tablo 6)

4.6. Kardiyopulmoner Egzersiz Testi: KPET

Gönüllülerin egzersiz kapasitelerinin değerlendirilmesi için KPET yapıldı. Oksijen alımını (VO_2) ve karbondioksit üretimini (VCO_2), nefes nefese değerlendirmek için bir yüz maskesi kullanılarak, bisiklet temelli test tekniği ve **Master Screen CPX (VIASYS Healthcare, Germany)** KPET cihazı ile gönüllülere test uygulandı. Gönüllülerin ölçümden en fazla 2 saat önce kahvaltı etmiş oldukları, çay, kahve, sigara içmedikleri, testten önceki 24 saat alkol tüketmedikleri teyit edildi. Gönüllünün egzersiz kapasitelerinin sorgulanmasından sonra egzersiz performansı tahmin edilerek 8 watt/dk veya 10 watt/dk olarak hazırlanmış bisiklet protokolü uygulandı. Testin uygulama şekli egzersize başlamadan önce kişilere detaylı olarak anlatıldı.

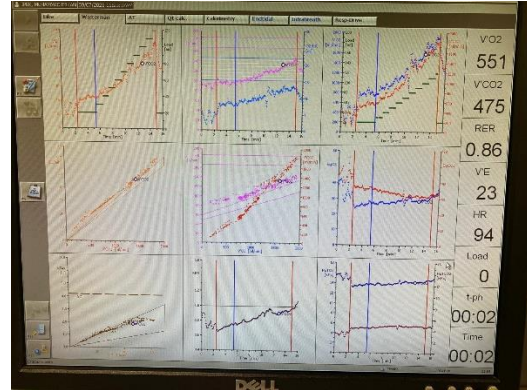
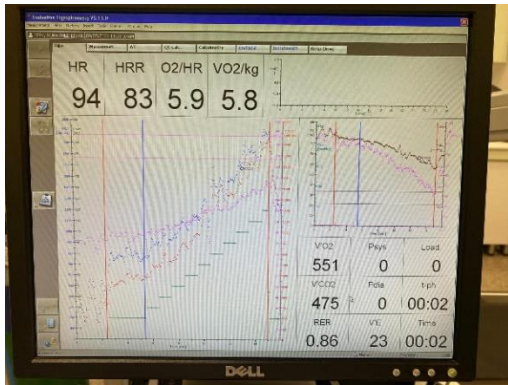
Testler sabah saatlerinde ve aynı zaman dilimi içerisinde yapıldı ve her ölçüm öncesi cihaz kalibre edildi. KPET’de, optimal sonuçların elde edilmesi için yüklü pedal ile testin 8 – 12 dakika sürmesi amaçlandı. Bunun için testin başında gönüllülerin 2-3 dakika sıfır yük ile pedal çevirmeleri sağlanarak sisteme uyum sağlamaları gerçekleştirildi. Yine bu sebeple gönüllülere uygun test protokolü hazırlandı. Sedanter bireyler için bisiklette her bir dakikada 8 Watt/dakika, daha antrene bireylere ise 10 Watt/dakika yük artımlı bir protokol uygulandı. Katılımcının bu testte ulaştığı en yüksek iş gücü tükenme hızı olarak tanımlandı.



Şekil 16. Bisiklet ergometrisiyle KPET

KPET ÖNCESİ VE SONRASI DEĞERLENDİRME		
GÖNÜLLÜNÜN ADI:	ARAŞTIRMA KODU:	
Tarih:		
En son tükettiği öğün ve saati:		
	TEST ÖNCESİ: +/-	TEST SONRASI: +/-
GÖĞÜS AĞRISI		
EGZERSİZLE GÖĞÜS AĞRISI		
NEFES DARLIĞI		
SERSEMLİK HİSSİ		
SENKOP		
BİLİNÇ DEĞERLENDİRMESİ		
BACAKLARDA YANMA VEYA KRAMP	Yürüme sırasında:	Test sırasında:
	TEST ÖNCESİ	TEST SONRASI
KAN BASINCI		
NABİZ		
AKCİĞER SESLERİ		
Kullanılan ilaçlar:		
.....		
.....		
KARDİOVASKÜLER RİSK DEĞERLENDİRME	EVET	SONLANDIRMA
45 yaş üzeri erkek		NEDENİ:..
55 yaş üzeri kadın (TAH/Menopoz)		
Sigara içmek veya son 6 ay içinde sigarayı bırakmış olmak		
TA > 140/90 mmHg		
Antihipertansif ilaç kullanımı		
Total Kolesterol > 200 mg/dl		
1. derece erkek akrabalarında 55 yaş öncesi, kadınlarda 65 yaş öncesi kalp krizi veya kalp op. hikayesi		

Şekil 17. Test sürecinde yukarıdaki form ile değerlendirmeler kayıt edildi.



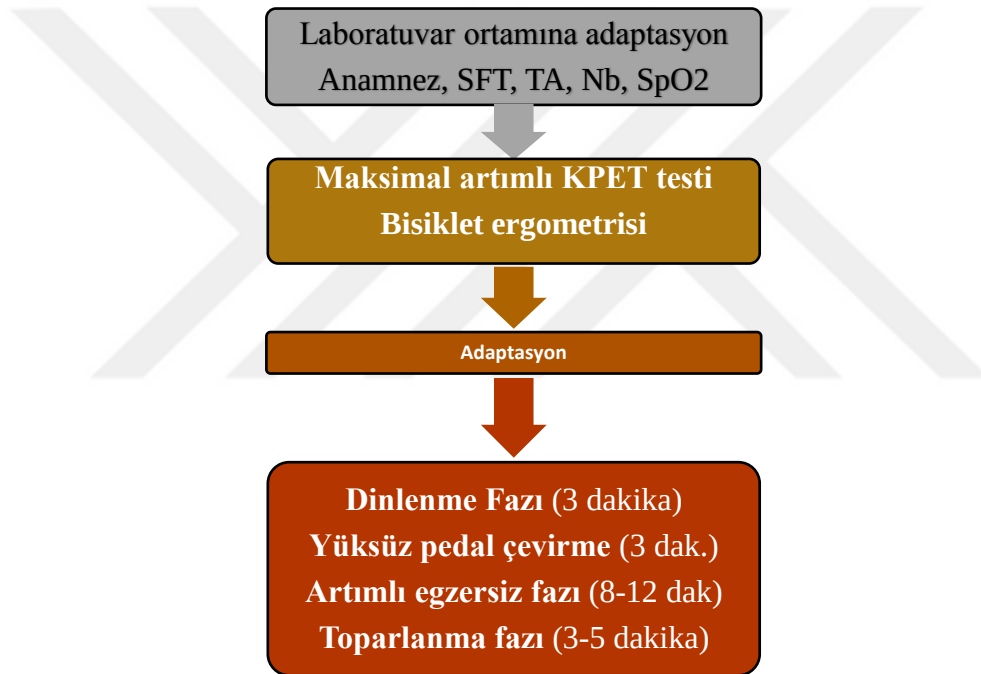
Şekil 18. Master Screen CPX (VIASYS Healthcare, Germany)

Testi sonlandırma kriterleri:

1. Beklenilen kalp atım sayısı $> \%90$
2. Kalp atım sayısının iş yükü artışına rağmen değişmemesi
3. Oksijen alım platosunun $< 2,1$ ml/kg/dak oluşması
4. $RER > 1,05 / 1,1 / 1,15$ olması
5. Bireyin kendi isteği ile testi sonlandırması (yorgunluk, kramp vb. gibi)

Ventilatuar eşik değerin saptanması için takip edilen kriterler:

1. V-slop
2. RER
3. E_{qO_2}



Şekil 19. KPET uygulama basamakları

4.7. Kan Tetkikleri

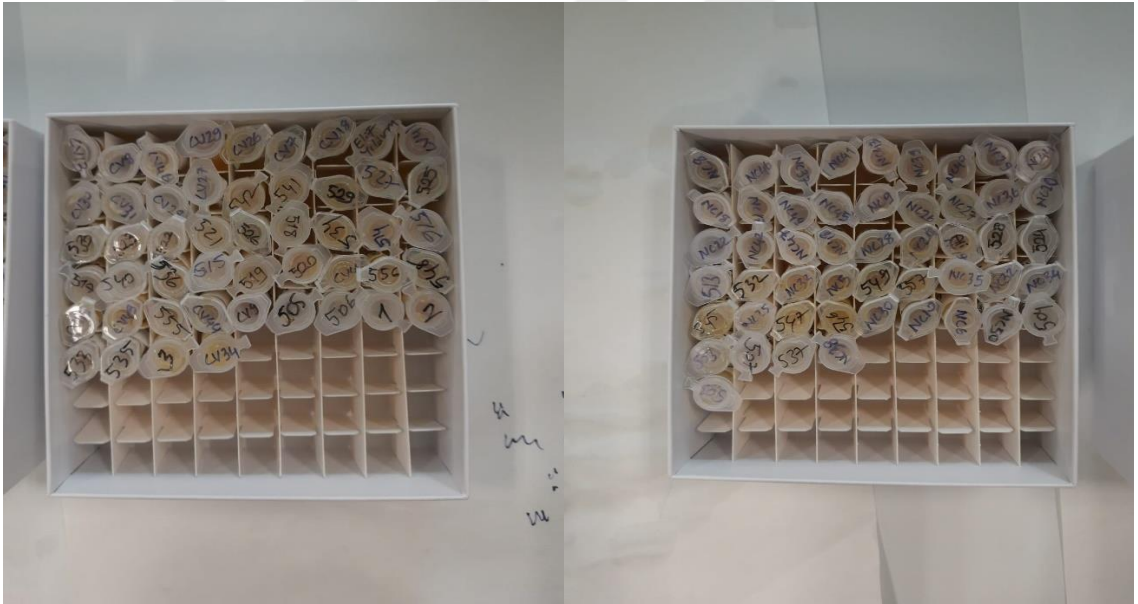
Her gönüllüden hep aynı saatlerde (sabah 09.00-10.00) arası aç karnına antekübital venden kan alındı. Tüm gönüllülerin tetkikleri Y.Ü. Koşuyolu Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında yapıldı. Kopeptin tayini için serum örnekleri ayrılarak ELISA analizleri yapılmıncaya kadar -80 derecede saklandı.

4.7.1. İnflamasyon Belirteçleri

Çeşitli çalışmalarda COVID Sendromu ile inflamasyon belirteçleri arasında tutarlı ilişkiler gözlemlenmiştir ⁷⁵. Tüm gönüllülerde inflamasyonu değerlendirebilmek amacı ile; hsCRP, ferritin, laktat dehidrojenaz (LDH), fibrinojen, D-dimer, tam kan sayımı yapıldı. Bu analizler hizmet satın alımı ile Yeditepe Üniversitesi Hastaneleri Biyokimya laboratuvarlarında yaptırıldı. Ayrıca kopeptin analizleri için 5 ml kan alınarak santrifüj edildi, serum örnekleri elde edildi, ELISA için -80 derecede saklandı.

4.7.2. ELISA ile Kopeptin Tayini

Çalışma kapsamında gönüllülerin Kopeptin düzeyleri değerlendirildi. Değerlendirme ELİSA yöntemi ile yapıldı. Kopeptin ölçümü için 5 ml'lik venöz kan jelli tüplere alındı, 4000 rpm de 10 dakika santrifüj edildi. Serum kısmı ependorflara ayrılarak -80°C'de saklandı.



Şekil 20. Kontrol ve Deney grubu kan örnekleri.

ELİSA ile Kopeptin ölçümü: Tüm kan örnekleri toplandıktan sonra 98 (2 kişinin kanları hemolize oldu) gönüllüden alınan örnekler 30, 30 ve 28 lik 3 gruba ayrılarak üç ayrı günde ölçümlendi. Sonuçlar bilgisayar ortamına özenle kayıt edildi.

1000 g standart vial 1 dakika santrifüj edildi. 1 ml diluent eklendi ve 2000pg/mL stok yani dilue standartlar elde edildi. 7 adet ependorf hazırlandı. (1,5 mL) 2 seri hazırlandı.

S1 A: vial +1 mL diluent = 2000pg/ml

S2 B: 0,5 ml seyreltme solüsyonu + 500 μ L S1

S3 C: 0,5 ml seyreltme solüsyonu + 500 μ L S2

S4 D: 0,5 ml seyreltme solüsyonu + 500 μ L S3

S5 E: 0,5 ml seyreltme solüsyonu + 500 μ L S4

S 6 F: 0,5 ml seyreltme solüsyonu + 500 μ L S5

S7 G: 0,5 ml seyreltme solüsyonu + 500 μ L S6

S8 H: 0,5 ml seyreltme solüsyonu = Blank elde edildi. Standart ve örnek seyreltme solüsyonu boş kontrol ("blank") solüsyonu olarak kullanıldı. Toplam 8 adet standart elde edilmiş oldu.

Prosedür:

Plak üzerindeki kuyucuklara 100 mL standart + 100 mL örnekler yüklendi, üzeri kapatıcı ile kapatılıp, 37 derecede 80 dk inkübasyona bırakıldı. Sürenin sonunda kapak kaldırıldı, kuyucuklardaki sıvı ters çevirerek ve hafifçe vurarak boşaltıldı. 3 defa 250'şer ml buffer (tampolayıcı solüsyon) ile yıkama işlemi uygulandı.

Biyotinle kaplanmış konjugatlar her kuyucuğa 100 mL eklendi, kapatıldı ve 37 derecede 50 dk inkübe edildi. Sürenin sonunda kapak kaldırıldı, kuyucuklardaki sıvı ters çevirilerek ve hafifçe vurarak boşaltıldı. 3 defa 250'şer ml tampon solüsyonu ile yıkama işlemi uygulandı.

Sonraki adımda her kuyucuğa 100 mL Streptavidin-HRP eklendi, kapatıldı ve 37 derecede 50 dk inkübe edildi. Sürenin sonunda 5 defa 250'şer ml tampon solüsyonu ile yıkandı.

5 yıkama sonrası TMB substrat solüsyonu her kuyucuğa 90 ml eklendi. Bu aşama karanlıkta gerçekleştirildi. 37 derecede 20 dk inkübasyon için beklendi. Bu sürede renk değişimi takip edildi. 20. dakikada mavi renge değişim oldu.

Kuyucuklara 50 mL stop solüsyonu eklendi. Mavi renk sarıya döndü. Bu aşamadan sonra kuyucukların bulunduğu plakayı spektrofotometreye alarak 15 dakika sonunda sonuçları aldık.

5.BULGULAR ve İSTATİSTİK:

İstatistiksel Analiz

Veriler IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows 25.0 paket programı ile analiz edilmiştir. Tanımlayıcı verilerde kategorik değişkenlerin sunumunda yüzde ve frekans, sürekli verilerin sunumunda ise verilerin normal dağılım göstermesi durumunda ortalama ve standart sapma, normal dağılım göstermemesi durumunda medyan, 25. Persantil ve 75. Persantil (25P- 75P) değerleri ile ifade edilmiştir. Verilerin istatistiksel analizinde, sürekli verilerin normal dağılıma uygunluğunun değerlendirilmesi için normallik testleri olan “Kolmogorov-Smirnov/ Shapiro-Wilk” testleri ve histogram grafikleri kullanılmıştır. Sürekli veriler için iki bağımsız grubun karşılaştırılmasında veriler normal dağılıma uyduğunda “Student’s t testi”, veriler normal dağılıma uymadığında ise” Mann Whitney-u testi” kullanılmıştır. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında “Pearson Ki-Kare Testi” ve “Fisher’s Exact Testi” kullanılmıştır. Analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Çalışmaya daha önce COVID-19 enfeksiyonu geçiren 50 katılımcı ve COVID-19 enfeksiyonu geçirmeyen 50 katılımcı olmak üzere toplam 100 kişi dahil edilmiştir. Tüm katılımcıların % 56,0’ı (n=56) kadın, %44,0’ı (n=44) erkektir.

COVID-19 enfeksiyonu geçiren ve geçirmeyenler grubu arasında demografik veriler karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Tüm katılımcıların yaş ortalaması $34,65\pm9,40$ ’tır. Bulgularımız, COVID’i evde hafif-orta şiddette geçirmiş önemli bir semptom bildirmeyen deney grubunun yaş, cinsiyet, VKİ verileriyle homojen şekilde eşleşmiş kontrol grubuna karşı kıyaslanmalarıyla elde edilmiştir. Katılımcıların hastalık sonrası geçen süresi minimum 8 ay maksimum 24 aydır. Katılımcıların hastalık sonrası geçen süre ortalama $17,52\pm4,77$ olarak bulunmuştur. Tüm katılımcıların (n=100) yaş ortalaması $34,65\pm9,40$ ’tır. COVID geçirenlerin %54’ü kadın, %46’sı erkek; geçirmeyenlerin %58’i kadın, % 42’si erkektir. COVID geçirenlerin yaş ortalaması 35,50 ve geçirmeyenlerin 36,50; COVIDgeçirenlerin VKİ 24,50 ve geçirmeyenlerin 24,15’tir. Böylelikle deney ve kontrol grubu yaş ve cinsiyet dağılımı ve VKİ bakımından homojen bir yapı göstermektedir. Buna ek olarak her iki çalışma grubumuzun daha çok masa başı çalışan, egzersiz eksikliği olan beyaz yakalılarından oluştuğunu göz önüne almak da gereklidir. Katılımcıların %70’i (n=70)

sigara kullanmazken, %24'ü (n=24) sigara kullandığını, %6'sı (n=6) sigara kullanıp bıraktığını belirtmiştir (Tablo 8).

Tablo 7. Enfeksiyonu Geçiren ve Geçirmeyenlerde Demografik Verilerin Karşılaştırılması*

		COVID-19 enfeksiyonu geçiren (n=50)	COVID-19 enfeksiyonu geçirmeyen (n=50)	P değeri
Yaş <i>Median(25p-75p)</i>		33,50 (27,00-40,00)	36,50 (25,00-43,00)	0,617*
VKI <i>Median(25p-75p)</i>		24,50 (21,60-27,10)	24,15 (21,80-28,20)	0,519*
Toplam aşı dozu <i>Median(25p-75p)</i>		2 (2-3)	3 (2-3)	0,103*
Cinsiyet n(%)	Kadın	27 (%48,2)	29 (%51,8)	0,687**
	Erkek	23(%52,3)	21 (%47,7)	
Sigara kullanım durumu n(%)	Hayır	38 (%54,3)	32 (%45,7)	0,394***
	Bıraktım	3 (%50,0)	3 (%50,0)	
	Evet	9 (%37,5)	15 (%62,5)	
Aşı türü (n%)	Sadece Biontech	33 (%47,8)	36 (%52,2)	0,500***
	Sadece Sinovac	6 (%66,7)	3 (%33,3)	
	Sinovac ve Biontech	46 (%48,4)	49 (%51,6)	

* Mann Whitney u testi kullanılmıştır.

** Pearson Ki-kare testi kullanılmıştır.

*** Fisher's exact testi kullanılmıştır.

COVID-19 enfeksiyonu geçiren ve geçirmeyenler arasında demografik veriler karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo7).

Tablo 8. COVID-19 Enfeksiyonu Geçiren ve Geçirmeyenlerde KPET Eşik Değerlerinin Karşılaştırılması*

	Grup								
	COVID-19 enfeksiyonu geçiren				COVID-19 enfeksiyonu geçirmeyen				
	Sayı (n)	Medyan	25 Pers antil	75 Persan til	Sayı (n)	Medyan	25 Pers an til	75 Persa n til	
Load (W)	22	40	20	60	27	40	24	70	0,761
V'E (L/min)	22	23	20	26	27	22	17	32	0,680
HR (/min)	22	110	99	114	27	102	88	117	0,209
EqO2	22	27,7	26,3	30,0	27	28,5	25,1	30,5	0,825
EqCO2	22	33,7	31,3	37,4	27	33,8	30,7	37,5	0,872
BF (/min)	22	24	22	26	27	21	20	25	0,183
V'CO2 (ml/min)	22	590	529	838	27	580	418	905	0,748
V'O2 (ml/min)	22	734	653	908	27	713	567	1040	0,703
VO2 (ml/kg/min)	22	12,1	8,6	15,4	27	9,8	8,4	16,7	0,794
MET	22	3,5	2,5	4,4	27	2,8	2,4	4,8	0,817
RER	22	,83	,79	,87	27	,83	,74	,89	0,928
VTex (L)	22	,957	,817	1,285	27	1,013	,809	1,483	0,615
VTin (L)	22	1,013	,890	1,312	27	1,012	,811	1,523	0,984
FETO2 (%)	22	15,43	14,8 2	15,60	27	15,41	15,0 1	15,85	0,896
FETCO2 (%)	22	4,82	4,46	5,26	27	4,88	4,38	5,09	0,688
VO2/HR (ml)	22	7,1	5,9	8,1	27	7,5	5,5	9,0	0,725
HRR (%)	22	43	40	47	27	43	34	52	0,487

*Mann Whitney u testi kullanılmıştır. HR: Kalp atım hızı, EqCO2: Karbondioksitin ventilatuar eşdeğeri, EqO2: Oksijenin ventilatuar eşdeğeri, V'CO2: Karbondioksit üretimi (ml/dk), V'O2: Oksijen tüketimi (ml/dk), VO2: Oksijen tüketimi (ml/kg/dk), MET: Metabolik eşdeğer, RER: Solunum değişim oranı, VTex: Ekspiryum tidal hacmi, VTin: İnspiryum tidal hacmi, FETO2: End tidal oksijen fraksiyonu, FETCO2: End tidal karbondioksit fraksiyonu, VO2/HR: Oksijen nabızı

COVID-19 enfeksiyonu geçiren ve geçirmeyenler arasında KPET eşik değerleri karşılaştırıldığında, parametreler açısından COVID-19 enfeksiyonu geçiren ve geçirmeyenler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$)(Tablo 8).

Tablo 9. COVID-19 Enfeksiyonu Geçiren ve Geçirmeyenlerde KPET Maksimum Değerlerinin Karşılaştırılması*

	Grup								
	COVID-19 enfeksiyonu geçiren				COVID-19 enfeksiyonu geçirmeyen KONTROL				
	Sayı (n)	Medyan	25 Persantil	75 Persantil	Sayı (n)	Medyan	25 Persantil	75 Persantil	
Load (W)	50	100	72	120	50	100	80	130	0,614
V'E (L/min)	50	56	45	71	50	55	47	65	0,986
HR (/min)	50	148	136	160	50	147	131	165	0,869
EqO2	50	33,2	30,1	37,6	50	33,2	29,4	38,2	0,694
EqCO2	50	33,9	31,4	37,6	50	33,3	30,4	37,0	0,615
BF (/min)	50	34	29	40	50	34	31	38	0,830
V'CO2 (ml/min)	50	1500	1217	1925	50	1566	1327	1904	0,598
V'O2 (ml/min)	50	1484	1260	1915	50	1571	1390	2031	0,486
VO2 (ml/kg/min)	50	23,0	19,0	28,2	50	23,8	19,5	29,2	0,632
MET	50	6,6	5,4	8,0	50	6,8	5,6	8,4	0,600
RER	50	,99	,95	1,04	50	1,00	,93	1,05	0,948
VTex (L)	50	1,628	1,390	2,143	50	1,644	1,459	1,885	0,828
VTin (L)	50	1,593	1,352	2,070	50	1,619	1,445	1,905	0,871
FETO2 (%)	50	16,38	15,81	16,80	50	16,21	15,55	16,66	0,321
FETCO2 (%)	50	4,63	4,32	5,11	50	4,79	4,31	5,21	0,263
VO2/HR (ml)	50	10,05	8,40	13,20	50	10,70	9,20	13,20	0,374
HRR (%)	50	22	14	26	50	20	12	29	0,931

*Mann Whitney u testi kullanılmıştır. HR: Kalp atım hızı, EqCO2: Karbondioksitin ventilatuar eşdeğeri, EqO2: Oksijenin ventilatuar eşdeğeri, V'CO2: Karbondioksit üretimi (ml/dk), V'O2: Oksijen tüketimi (ml/dk), VO2: Oksijen tüketimi (ml/kg/dk), MET: Metabolik eşdeğer, RER: Solunum değişim oranı, VTex: Ekspiryum tidal hacmi, VTin: İnspiryum tidal hacmi, FETO2: End tidal oksijen fraksiyonu, FETCO2: End tidal karbondioksit fraksiyonu, VO2/HR: Oksijen nabızı

COVID-19 enfeksiyonu geçiren ve geçirmeyenler arasında KPET maksimum değerleri karşılaştırıldığında, parametreler açısından COVID-19 enfeksiyonu geçiren ve geçirmeyenler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 9).

Tablo 10. COVID-19 Enfeksiyonu Geçiren ve Geçirmeyenlerde KPET Eşik Değer/Maksimum Değer Yüzdelерinin Karşılaştırılması*

	Grup								P değeri
	COVID-19 enfeksiyonu geçiren				KONTROL				
	Say ı (n)	Medyan	25 Persan til	75 Persan til	Say ı (n)	Medyan	25 Persan til	75 Persan til	
Load (W)	22	34,85	20,00	50,00	27	36,36	28,57	58,82	0,444
V'E (L/min)	22	36,49	26,67	41,38	27	35,94	29,21	41,67	0,786
HR (/min)	22	70,34	64,17	80,14	27	67,61	64,60	75,15	0,560
EqO2	22	75,79	67,89	83,24	27	76,77	65,48	83,16	0,817
EqCO2	22	93,29	87,88	104,25	27	98,08	92,17	101,48	0,755
BF (/min)	22	61,37	52,94	68,57	27	60,53	55,56	76,47	0,928
V'CO2 (ml/min)	22	37,46	25,36	44,90	27	34,03	30,01	49,29	0,992
V'O2 (ml/min)	22	45,00	39,37	53,53	27	46,06	38,97	60,02	0,880
VO2 (ml/kg/min)	22	44,98	39,53	53,66	27	46,32	38,91	60,07	0,880
MET	22	45,07	39,18	53,66	27	46,15	39,71	60,76	0,833
RER	22	79,40	74,29	84,62	27	79,81	73,27	83,96	0,786
VTex (L)	22	61,09	50,00	68,11	27	56,19	48,19	71,31	0,740
VTin (L)	22	63,97	48,48	76,89	27	56,41	47,09	74,73	0,514
FETO2 (%)	22	91,70	91,23	95,16	27	93,00	89,87	94,71	0,833
FETCO2 (%)	22	105,25	100,00	112,24	27	103,93	97,89	110,50	0,644
VO2/HR (ml)	22	68,39	52,17	80,00	27	66,18	55,00	85,50	0,856
HRR (%)	22	202,17	148,00	314,29	27	204,76	109,76	286,67	0,952

*Mann Whitney u testi kullanılmıştır. HR: Kalp atım hızı, EqCO2: Karbondioksitin ventilatuar eşdeğeri, EqO2: Oksijenin ventilatuar eşdeğeri, V'CO2: Karbondioksit üretimi (ml/dk), V'O2: Oksijen tüketimi (ml/dk), VO2: Oksijen tüketimi (ml/kg/dk), MET: Metabolik eşdeğer, RER: Solunum değişim oranı, VTex: Ekspiryum tidal hacmi, VTin: İnspiryum tidal hacmi, FETO2: End tidal oksijen fraksiyonu, FETCO2: End tidal karbondioksit fraksiyonu, VO2/HR: Oksijen nabızı

COVID-19 enfeksiyonu geçiren ve geçirmeyenler arasında KPET eşik değer/maksimum değer yüzdeleri karşılaştırıldığında, parametreler açısından COVID-19 enfeksiyonu geçiren ve geçirmeyenler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 10).

Tablo 11. COVID-19 Enfeksiyonu Geçiren ve Geçirmeyenlerde KPET Verilerinin Eşik Değer ve Maksimum Değerlerinin Karşılaştırılması

	Grup			
	COVID-19 enfeksiyonu geçiren		COVID-19 enfeksiyonu geçirmeyen	
	Sayı (n)	Ortalama $\pm$ sd	Sayı (n)	Ortalama $\pm$ sd
VT Load (W)	22	48 $\pm$ 39	27	47 $\pm$ 29
max Load (W)	50	101 $\pm$ 35	50	105 $\pm$ 32
VT VO₂ (ml/kg/dk)	22	12,6 $\pm$ 6,4	27	12,0 $\pm$ 4,8
max VO₂ (ml/kg/dk)	50	23,6 $\pm$ 6,1	50	24,5 $\pm$ 6,1
VTVO₂ (L/dk)	22	885 $\pm$ 512	27	837 $\pm$ 349
max VO₂ (L/dk)	50	1637 $\pm$ 489	50	1684 $\pm$ 461
VT HR (/dk)	22	109 $\pm$ 15	27	105 $\pm$ 24
max HR (/dk)	50	147 $\pm$ 22	50	148 $\pm$ 22

COVID-19 enfeksiyonu geçirenlerle geçirmeyenler arasında yük, VO₂ ve kalp atımı KPET verilerinin ventilatuar eşik değerleri ve maksimum değerleri Tablo 11’de sunulmuştur. COVID-19 enfeksiyonu geçirenlerin eşik değerdeki yük değeri ortalaması 48 $\pm$ 39, maksimum değerdeki ortalaması 101 $\pm$ 35 olarak bulunmuştur. COVID-19 enfeksiyonu geçirmeyenlerin eşik değerdeki yük değeri ortalaması 47 $\pm$ 29, maksimum değerdeki ortalaması 105 $\pm$ 32 olarak bulunmuştur. COVID-19 enfeksiyonu geçirenlerin eşik değerdeki VO₂ (ml/kg/dk) ortalaması 12,6 $\pm$ 6,4, maksimum değerdeki ortalaması 23,6 $\pm$ 6,1 olarak bulunmuştur. COVID-19 enfeksiyonu geçirmeyenlerin eşik değerdeki VO₂ (ml/kg/dk) ortalaması 12,0 $\pm$ 4,8, maksimum değerdeki ortalaması 24,5 $\pm$ 6,1 olarak bulunmuştur. COVID-19 enfeksiyonu geçirenlerin eşik değerdeki VO₂ (ml/dk) ortalaması 885 $\pm$ 512, maksimum değerdeki ortalaması 1637 $\pm$ 489 olarak bulunmuştur. COVID-19 enfeksiyonu geçirmeyenlerin eşik değerdeki VO₂ (ml/dk) ortalaması 837 $\pm$ 349, maksimum değerdeki ortalaması 1684 $\pm$ 461 olarak bulunmuştur. COVID-19 enfeksiyonu geçirenlerin eşik değerdeki kalp atış hızı (HR) ortalaması 109 $\pm$ 15, maksimum değerdeki ortalaması 147 $\pm$ 22 olarak bulunmuştur. COVID-19 enfeksiyonu geçirmeyenlerin eşik değerdeki kalp atış hızı (/dk) ortalaması 105 $\pm$ 24, maksimum değerdeki ortalaması 148 $\pm$ 22 olarak bulunmuştur.

Tablo 12. COVID-19 Enfeksiyonu Geçiren ve Geçirmeyenlerde Ventilatuvar Eşiğe Ulaşma Durumlarının Karşılaştırılması*

			Ventilatuvar eşiğe ulaşma durumu		Toplam	P Değeri
			Ulaştı	Ulaşmadı		
Grup	COVID-19 enfeksiyonu geçiren	Sayı (n)	22	28	50	0,317
		%	44,0%	56,0%	100,0%	
	COVID-19 enfeksiyonu geçirmeyen	Sayı (n)	27	23	50	
		%	54,0%	46,0%	100,0%	
Toplam		Sayı (n)	49	51	100	
		%	49,0%	51,0%	100,0%	

*Pearson Ki-kare testi kullanılmıştır.

COVID-19 enfeksiyonu geçiren ve geçirmeyenler arasında ventilatuvar eşiğe ulaşma durumları karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,317) (Tablo 12).

Tablo 13. COVID-19 Enfeksiyonu Geçiren ve Geçirmeyenlerde Ventilatuvar Eşiğe Ulaşma Sürelerinin Karşılaştırılması*

	Grup								
	COVID-19 enfeksiyonu geçiren				COVID-19 enfeksiyonu geçirmeyen				
	Sayı (n)	Medyan	25 Persantil	75 Persantil	Sayı (n)	Medyan	25 Persantil	75 Persantil	P değeri
Ventilatuvar eşiğe ulaşma süreleri (sn)	22	380	230	530	27	310	270	580	0,809

*Mann Whitney u testi kullanılmıştır.

COVID-19 enfeksiyonu geçiren ve geçirmeyenler arasında ventilatuvar eşik değere ulaşma süreleri karşılaştırıldığında, COVID-19 enfeksiyonu geçirenlerde medyan değer 380 (230-530) sn iken, geçirmeyenlerde 310 (270-580) sn olarak bulunmuştur ve aradaki istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,809) (Tablo 13).

Tablo 14. COVID-19 Enfeksiyonu Geçiren ve Geçirmeyenlerde KPET Testi Sonlandırma Nedenlerinin Karşılaştırılması*

			Sonlandırma Nedeni		Toplam	P Değeri
			Yorgunluk	Bitirme Kriterlerinden En az Birine Ulaşanlar		
Grup	COVID-19 enfeksiyonu geçiren	Sayı (n)	28	22	50	0,027
		%	56,0%	44,0%	100,0%	
	COVID-19 enfeksiyonu geçirmeyen	Sayı (n)	17	33	50	
		%	34,0%	66,0%	100,0%	
Toplam		Sayı (n)	45	55	100	
		%	45,0%	55,0%	100,0%	

*Pearson kıkare testi kullanılmıştır.

COVID-19 enfeksiyonu geçiren ve geçirmeyenler arasında KPET testinin sonlandırma nedenleri karşılaştırıldığında, COVID-19 enfeksiyonu geçirenlerin % 56,0'sı (n=28) yorgunluk nedeniyle testi sonlandırırken, COVID-19 enfeksiyonu geçirmeyenlerin %34,0'ı (n=17) yorgunluk nedeniyle testi sonlandırmıştır ve gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,027) (Tablo 14).

Tablo 15. COVID-19 Enfeksiyonu Geçiren ve Geçirmeyenlerde Spirometri Değerlerinin Karşılaştırılması*

	Grup								P değeri
	COVID-19 enfeksiyonu geçiren				COVID-19 enfeksiyonu geçirmeyen				
	Sayı (n)	Medyan	25 Persantil	75 Persantil	Sayı (n)	Medyan	25 Persantil	75 Persantil	
FVC (L)	48	3,50	2,95	4,06	49	3,55	2,77	4,20	0,880
FVC (%)	48	93,50	81,50	104,00	49	92,00	79,00	107,00	0,871
FEV1 (L)	48	2,36	1,88	3,18	49	2,72	2,06	3,47	0,120
FEV1 (%)	48	75,00	61,00	90,00	49	84,00	69,00	100,00	0,078
FEV1/FVC (%)	48	71,26	60,81	79,95	49	81,09	69,19	87,62	0,005
MVV (L)	48	94,40	76,00	127,00	49	108,80	82,40	138,80	0,129
VD/VT (%)	48	25,00	21,00	28,00	49	22,00	19,00	25,00	0,013
PEF (L/s)	48	2,95	2,28	4,88	49	3,88	2,82	6,27	0,044
PEF (%)	48	38,95	31,80	60,25	49	57,80	36,80	77,70	0,020

*Mann Whitney u testi kullanılmıştır.

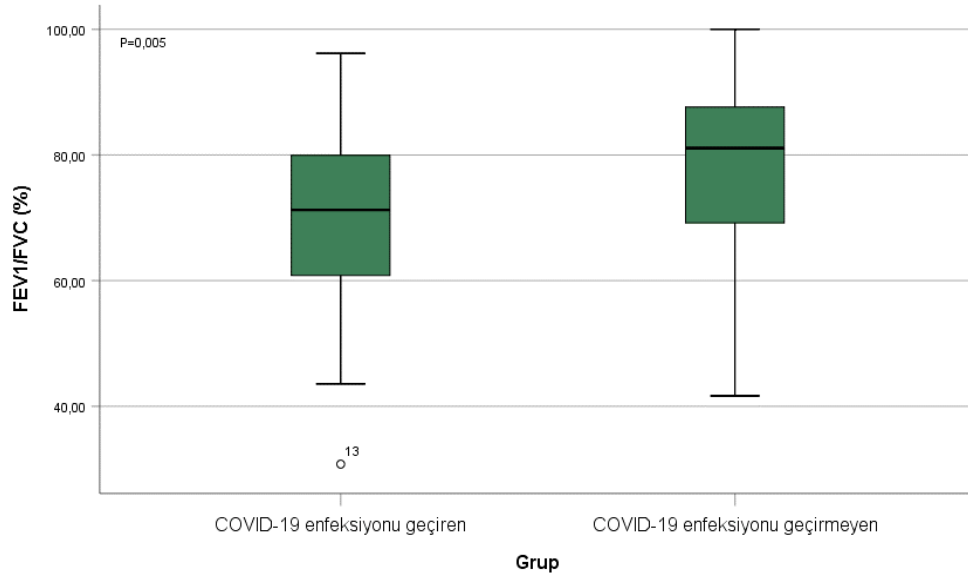
COVID-19 enfeksiyonu geçiren ve geçirmeyenler arasında Spirometri değerleri karşılaştırıldığında,

COVID-19 enfeksiyonu geçirenlerde **FEV1/FVC (%) medyan değeri** 71,26 (60,81- 79,95) iken, geçirmeyenlerde 81,09 (69,19- 87,62) olarak bulunmuştur ve **COVID-19 enfeksiyonu geçirenlerde geçirmeyenlere göre daha düşüktür ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır** ($p= 0,005$) (Şekil 21).

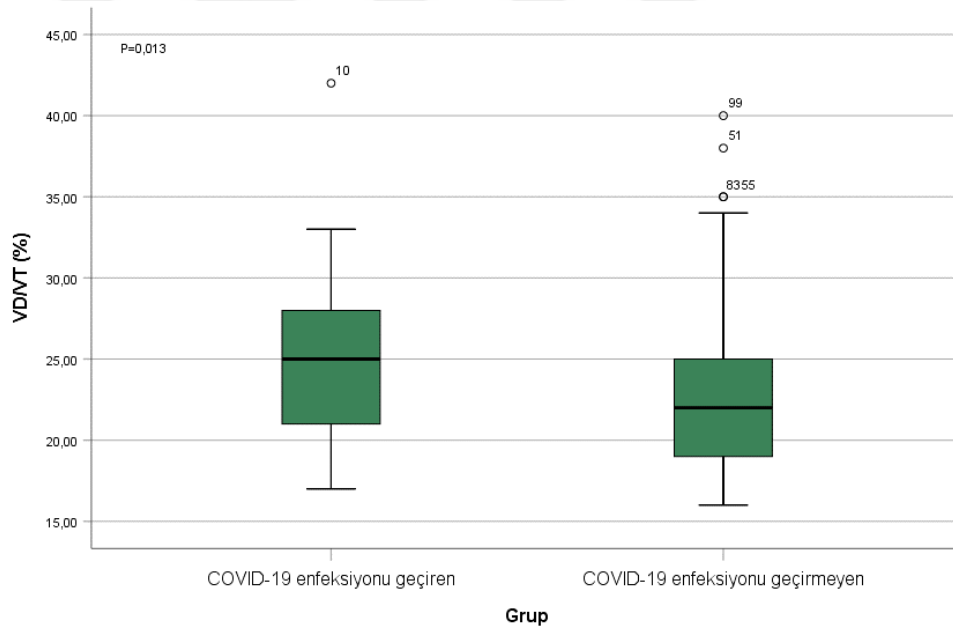
COVID-19 enfeksiyonu geçirenlerde **VD/VT (%) medyan değeri** 25 (21- 28) iken, geçirmeyenlerde 22 (19- 25) olarak bulunmuştur ve **COVID-19 enfeksiyonu geçirenlerde geçirmeyenlere göre daha yüksektir ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır** ($p= 0,013$) (Şekil 22).

COVID-19 enfeksiyonu geçirenlerde **PEF (L/s) medyan değeri** 2,95 (2,28- 4,88) iken, geçirmeyenlerde 3,88 (2,82- 6,27) olarak bulunmuştur ve COVID-19 enfeksiyonu geçirenlerde geçirmeyenlere göre daha düşüktür ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p= 0,044$) (Şekil 23).

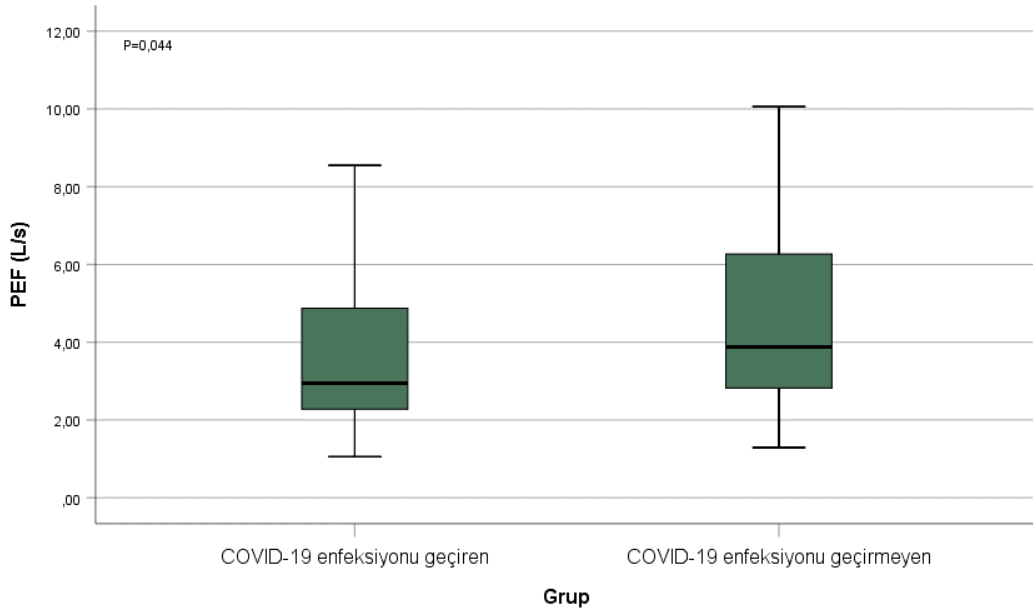
COVID-19 enfeksiyonu geçirenlerde **PEF (%) medyan değeri** 38,95 (31,80- 60,25) iken, geçirmeyenlerde 57,80 (36,80- 77,70) olarak bulunmuştur ve **COVID-19 enfeksiyonu geçirenlerde geçirmeyenlere göre daha düşüktür ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır** ($p= 0,025$) (Şekil 4). (Tablo 2). Diğer parametreler açısından COVID-19 enfeksiyonu geçirenler ve geçirmeyenler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 15).



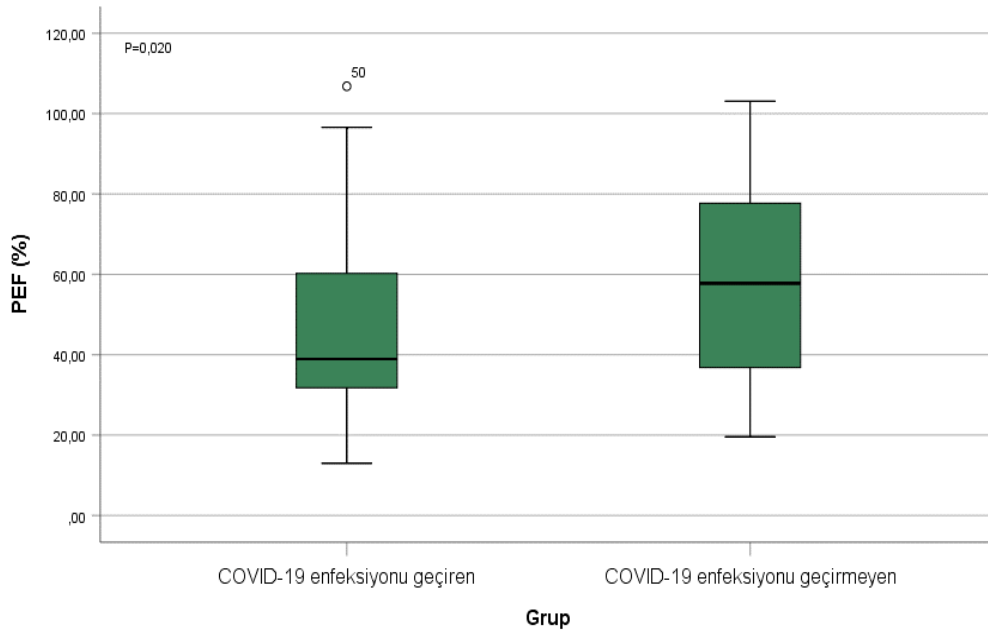
Şekil 21. COVID-19 Enfeksiyonu Geçiren ve Geçirmeyenlerde FEV1/FVC (%) Değerlerinin Karşılaştırılması



Şekil 22. COVID-19 Enfeksiyonu Geçiren ve Geçirmeyenlerde VD/VT (%) Değerlerinin Karşılaştırılması



Şekil 23. COVID-19 Enfeksiyonu Geçiren ve Geçirmeyenlerde PEF (L/s) Değerlerinin Karşılaştırılması



Şekil 24. COVID-19 Enfeksiyonu Geçiren ve Geçirmeyenlerde PEF (%) Değerlerinin Karşılaştırılması

Tablo 16. Cinsiyetler Arasında Spirometri Değerlerinin Karşılaştırılması*

	Cinsiyet								
	Kadın				Erkek				
	Sayı (n)	Medyan	25 Persantil	75 Persantil	Sayı (n)	Medyan	25 Persantil	75 Persantil	
FVC (L)	54	3,01	2,60	3,54	43	4,11	3,55	4,86	<0,001
FVC (%)	54	92,00	80,00	102,00	43	93,00	82,00	108,00	0,490
FEV1 (L)	54	2,08	1,86	2,65	43	3,12	2,64	3,83	<0,001
FEV1 (%)	54	74,00	61,00	88,00	43	86,00	71,00	103,00	0,062
MVV (L)	54	85,20	74,80	106,00	43	124,80	105,60	153,20	<0,001
VD/VT (%)	54	22,00	19,00	26,00	43	24,00	21,00	27,00	0,085
PEF (L/s)	54	2,70	2,28	4,03	43	5,43	3,28	7,19	<0,001
PEF (%)	54	40,60	34,10	57,80	43	63,40	36,60	81,50	0,035
FEV1/FVC (%)	54	73,10	62,67	83,91	43	79,66	67,75	87,63	0,157

*Mann Whitney u testi kullanılmıştır.

Cinsiyetler arasında Spirometri değerleri karşılaştırıldığında, kadınlarda FEV1 medyan değeri 2,08 (1,88-2,65) L iken, erkeklerde 3,12 (2,64-3,83) olarak bulunmuştur ve **kadınlarda erkeklere göre istatistiksel olarak daha düşüktür** ($p<0,001$).

Kadınlarda MVV medyan değeri 85,20 (74,80-106,00) L iken, erkeklerde 124,80 (105,60-153,20) L olarak bulunmuştur ve **kadınlarda erkeklere göre istatistiksel olarak daha düşüktür** ($p<0,001$).

Kadınlarda PEF medyan değeri 2,70 (2,28-4,03) L/s iken, erkeklerde 5,43 (3,28-7,19) L/s olarak bulunmuştur ve **kadınlarda erkeklere göre istatistiksel olarak daha düşüktür** ($p<0,001$).

Kadınlarda PEF (%) medyan değeri 40,60 (34,10-57,80) iken, erkeklerde 63,40 (36,60-81,59) olarak bulunmuştur ve **kadınlarda erkeklere göre istatistiksel olarak daha düşüktür** ($p=0,035$).

Kadınlarda FVC medyan değeri 3,01 (2,60-3,54) L iken, erkeklerde 4,11 (3,55-4,86) L olarak bulunmuştur ve **kadınlarda erkeklere göre istatistiksel olarak daha düşüktür** ($p<0,001$).

Diğer parametreler açısından cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 16).

Tablo 17. COVID-19 Enfeksiyonu Geçiren ve Geçirmeyenlerde Solunum Paternlerinin Yüzdesi

			Solunum paterni			Toplam
			Normal	Obstrüktif	Restriktif	
Grup	COVID-19 enfeksiyonu geçiren	Sayı (n)	25	20	3	48
		%	52,1%	41,7%	6,3%	100,0%
	COVID-19 enfeksiyonu geçirmeyen	Sayı (n)	35	11	3	49
		%	71,4%	22,4%	6,1%	100,0%
Toplam		Sayı (n)	60	31	6	97
		%	61,9%	32,0%	6,2%	100,0%

*Fisher exact testi kullanılmıştır.

COVID-19 enfeksiyonu geçiren ve geçirmeyenler arasında solunum paternlerinin sayısal ve oransal durumu (Tablo 17).

Tablo 18. Obstrüktif Solunum Paterni Olanlarda COVID-19 Enfeksiyonu Geçiren ve Geçirmeyenlerde Cinsiyet ve Sigara İçme Durumlarının Karşılaştırılması*

		Grup						
		COVID-19 enfeksiyonu geçiren		COVID-19 enfeksiyonu geçirmeyen		Toplam		
		Sayı (n)	%	Sayı (n)	%	Sayı (n)	%	
Cinsiyet	Kadın	13	68,4%	6	31,6%	19	100%	0,706
	Erkek	7	58,3%	5	41,7%	12	100%	
Sigara içme durumu	Hayır	16	66,7%	8	33,3%	24	100%	0,676
	Evet	4	57,1%	3	42,9%	7	100%	

*Fisher exact testi kullanılmıştır.

Obstrüktif solunum paterni olanlarda COVID-19 enfeksiyonu geçiren ve geçirmeyenler arasında cinsiyet ve sigara içme durumları karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (sırasıyla p=0,706, p=676) (Tablo 18).

Tablo 19. COVID-19 Enfeksiyonu Geçiren ve Geçirmeyenlerde Solunum Paternlerinin Karşılaştırılması*

			Solunum paterni		Toplam	p değeri
			Normal	Patolojik		
Grup	COVID-19 enfeksiyonu geçiren	Sayı (n)	25	23	48	0,049
		%	52,1%	47,9%	100,0%	
	COVID-19 enfeksiyonu geçirmeyen	Sayı (n)	35	14	49	
		%	71,4%	28,6%	100,0%	
Toplam		Sayı (n)	60	37	97	
		%	61,9%	38,1%	100,0%	

*Pearson kare testi kullanılmıştır.

COVID-19 enfeksiyonu geçiren ve geçirmeyenler arasında solunum paternleri karşılaştırıldığında, COVID-19 enfeksiyonu geçirenlerin % 47,9'u (n=23) patolojik iken, COVID-19 enfeksiyonu geçirmeyenlerin %28,6'sı (n=14) patolojik olarak tespit edilmiştir ve gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,049) (Tablo 19).

Tablo 20. COVID-19 Enfeksiyonu Geçiren ve Geçirmeyenlerde KHD Değerlerinin Karşılaştırılması*

	Grup								P Değer i
	COVID-19 enfeksiyonu geçiren				COVID-19 enfeksiyonu geçirmeyen				
	Say ı (n)	Medya n	25 Persa ntil	75 Persanti l	Say ı (n)	Medya n	25 Persa ntil	75 Persan til	
Mean HR (bpm)	50	70,94	66,13	77,22	50	68,68	63,96	75,17	0,188
Mean RR (ms)	50	847,44	778,81	910,06	50	880,47	810,50	941,80	0,144
SDNN (ms)	50	42,49	32,31	54,92	50	45,63	33,94	65,55	0,190
PNN50 (%)	50	11,36	1,97	28,42	50	14,18	3,47	36,69	0,293
RMSSD (ms)	50	32,18	20,20	45,87	50	35,19	24,28	56,82	0,138
SD1 (ms)	50	22,76	14,29	32,43	50	25,44	17,58	40,18	0,078
SD2 (ms)	50	54,84	43,37	71,39	50	60,48	44,30	79,64	0,304
SD1/SD2 (ms)	50	0,42	0,30	0,50	50	0,45	0,36	0,57	0,082
LF (ms ²)	50	160,97	98,67	305,06	50	162,44	100,00	438,26	0,563
HF (ms ²)	50	99,01	37,45	195,45	50	147,19	89,21	361,95	0,013
VLF (ms ²)	50	188,82	113,57	325,89	50	220,52	125,74	398,53	0,287
LF (nu)	50	32,23	24,84	40,15	50	26,46	22,56	37,86	0,301
HF (nu)	50	18,13	12,13	30,59	50	28,21	17,69	38,50	0,009
VLF (nu)	50	46,70	28,16	58,30	50	38,38	26,53	53,74	0,452
log LF (ms ²)	50	2,21	1,99	2,48	50	2,21	2,00	2,64	0,563
log HF (ms ²)	50	2,00	1,57	2,29	50	2,17	1,95	2,56	0,013
log VLF (ms ²)	50	2,28	2,06	2,51	50	2,34	2,10	2,60	0,287
LF/HF	50	1,81	0,87	3,19	50	1,00	0,71	2,00	0,016
Kalp atış sayısı	50	683	590	737	50	673	610	742	0,610
Toplam Güç (ms ²)	50	531,33	326,40	1142,64	50	759,67	375,58	1287,50	0,244
Stres dizini (Pts)	50	157,61	98,38	295,95	50	143,35	80,65	242,46	0,154
Bio KHD (yıl)	50	68	52	81	50	63	36	80	0,206

COVID-19 enfeksiyonu geçiren ve geçirmeyenler arasında KHD değerleri karşılaştırıldığında, COVID-19 enfeksiyonu geçirenlerde **HF (ms²)** medyan değeri 99,01 (37,45- 195,45) ms² iken, geçirmeyenlerde 147,19 (89,21- 361,95) ms² olarak bulunmuştur ve **COVID-19 enfeksiyonu geçirenlerde geçirmeyenlere göre daha düşüktür ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır** (p= 0,013).

COVID-19 enfeksiyonu geçirenlerde **HF (nu)** medyan değeri 18,13 (12,13- 30,59) nu iken, geçirmeyenlerde 28,21 (17,69- 38,50) nu olarak bulunmuştur ve **COVID-19 enfeksiyonu geçirenlerde geçirmeyenlere göre daha düşüktür ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır** (p= 0,009).

COVID-19 enfeksiyonu geçirenlerde **logHF** medyan değeri 2,00 (1,57- 2,29) ms² iken, geçirmeyenlerde 2,17 (1,95- 2,56) ms² olarak bulunmuştur ve **COVID-19 enfeksiyonu geçirenlerde geçirmeyenlere göre daha düşüktür ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır** (p= 0,013).

COVID-19 enfeksiyonu geçirenlerde **LF/HF** medyan değeri 1,81 (0,87- 3,19) iken, geçirmeyenlerde 1,00 (0,71- 2,00) olarak bulunmuştur ve **COVID-19 enfeksiyonu geçirenlerde geçirmeyenlere göre daha yüksektir ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır** (p= 0,016).

Diğer parametreler açısından COVID-19 enfeksiyonu geçirenler ve geçirmeyenler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p>0,05) (Tablo 20).

Tablo 21. Cinsiyetler Arasında KHD Değerlerinin Karşılaştırılması*

	Cinsiyet								P Değer i
	Kadın				Erkek				
	Say ı (n)	Medya n	25 Persanti l	75 Persanti l	Say ı (n)	Medya n	25 Persanti l	75 Persanti l	
Mean HR (bpm)	56	69,10	65,02	76,03	44	70,40	64,23	76,22	0,612
Mean RR (ms)	56	870,67	794,58	924,78	44	863,52	790,80	937,15	0,703
SDNN (ms)	56	44,44	32,39	58,14	44	44,18	35,85	61,32	0,546
PNN50 (%)	56	17,53	2,74	34,21	44	11,24	2,09	25,99	0,397
RMSSD (ms)	56	36,75	22,76	53,27	44	33,45	20,79	51,24	0,890
SD1 (ms)	56	26,30	16,48	37,81	44	23,65	14,70	36,23	0,728
SD2 (ms)	56	55,78	43,44	74,91	44	58,74	46,28	77,48	0,409
SD1/SD 2 (ms)	56	,44	,36	,57	44	,37	,31	,52	0,143
LF (ms ²)	56	162,44	99,87	295,03	44	156,97	100,53	385,49	0,682
HF (ms ²)	56	137,29	51,46	311,37	44	116,70	65,13	203,21	0,632
VLF (ms ²)	56	192,71	99,83	377,04	44	210,05	141,33	436,51	0,274
LF (nu)	56	32,10	23,61	36,91	44	28,91	23,46	43,82	0,873
HF (nu)	56	27,07	15,80	40,33	44	19,67	12,26	31,85	0,120
VLF (nu)	56	42,02	24,35	52,96	44	45,66	32,54	60,16	0,201
log LF (ms ²)	56	2,21	2,00	2,47	44	2,20	2,00	2,59	0,682
log HF (ms ²)	56	2,14	1,71	2,49	44	2,07	1,81	2,31	0,632
log VLF (ms ²)	56	2,28	2,00	2,58	44	2,32	2,15	2,64	0,274
LF/HF	56	0,98	0,70	2,21	44	1,81	0,90	2,80	0,042
Kalp atış sayısı	56	681	611	737	44	678	587	747	0,734
Toplam Güç (ms ²)	56	564,39	298,31	1153,33	44	519,74	361,55	1144,62	0,574

Stres dizini (Pts)	56	140,12	86,86	282,54	44	163,09	84,91	235,70	0,792
Bio KHD (yıl)	56	65	45	83	44	67	46	77	0,739

*Mann Whitney u testi kullanılmıştır.

Cinsiyetler arasında KHD değerleri karşılaştırıldığında, kadınlarda **LF/HF medyan değeri** 0,98 (0,70- 2,21) iken, erkeklerde 1,81 (0,90- 2,80) olarak bulunmuştur ve **kadınlarda erkeklere göre istatistiksel olarak daha düşüktür** (p=0,042).

Diğer parametreler açısından cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p>0,05) (Tablo 21).

Tablo 22. COVID-19 Enfeksiyonu Geçiren ve Geçirmeyenlerde SDNN Düzeylerinin Karşılaştırılması*

			SDNN		Toplam	P Değeri	
			SDNN ≤60 ms	SDNN >60 ms			
Grup	COVID-19 enfeksiyonu geçiren	Sayı (n)	42	8	50	0,096	
		%	84,0%	16,0%	100,0%		
	COVID-19 enfeksiyonu geçirmeyen	Sayı (n)	35	15	50		
		%	70,0%	30,0%	100,0%		
	Toplam		Sayı (n)	77	23		100
			%	77,0%	23,0%		100,0%

*Pearson kıkare testi kullanılmıştır.

COVID-19 enfeksiyonu geçiren ve geçirmeyenler arasında SDNN düzeyleri karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,096) (Tablo 22).

Tablo 23. COVID-19 Enfeksiyonu Geçiren ve Geçirmeyenlerde RMSSD Düzeylerinin Karşılaştırılması*

			RMSSD		Toplam	P Değeri
			RMSSD ≤40 ms	RMSSD>40 ms		
Grup	COVID-19 enfeksiyonu geçiren	Sayı (n)	31	19	50	0,542
		%	62,0%	38,0%	100,0%	
	COVID-19 enfeksiyonu geçirmeyen	Sayı (n)	28	22	50	
		%	56,0%	44,0%	100,0%	
Toplam		Sayı (n)	59	41	100	
		%	59,0%	41,0%	100,0%	

*Pearson kıkare testi kullanılmıştır.

COVID-19 enfeksiyonu geçiren ve geçirmeyenler arasında RMSSD düzeyleri karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,542) (Tablo 23).

Tablo 24. COVID-19 Enfeksiyonu Geçiren ve Geçirmeyenlerde Biyokimyasal Parametrelerin Karşılaştırılması*

	Grup								P değeri
	COVID-19 enfeksiyonu geçiren				COVID-19 enfeksiyonu geçirmeyen				
	Sayı (n)	Medyan	25 Persantil	75 Persantil	Sayı (n)	Medyan	25 Persantil	75 Persantil	
Nötrofil($\times 10^3/UL$)	49	3,05	2,45	3,82	49	3,34	2,66	4,04	0,242
Lenfosit($\times 10^3/UL$)	49	1,87	1,58	2,01	49	2,06	1,72	2,35	0,044
N/L	49	1,60	1,40	2,20	49	1,70	1,40	2,00	0,994
Fibrinojen(ng/ml)	49	301,00	267,00	329,00	49	299,00	260,00	344,00	0,994
D-dimer(mcg/ml)	49	0,22	0,22	0,26	49	0,22	0,22	0,28	0,356
LDH (U/L)	49	149,00	137,00	162,00	49	154,00	139,00	171,00	0,193
Ferritin (ng/ml)	49	51,83	29,69	95,60	49	41,72	20,00	113,30	0,823
hsCRP (mg/L)	49	0,90	0,50	1,60	49	0,80	0,50	1,80	0,926

*Mann Whitney u testi kullanılmıştır.

N/L: Nötrofil/Lenfosit

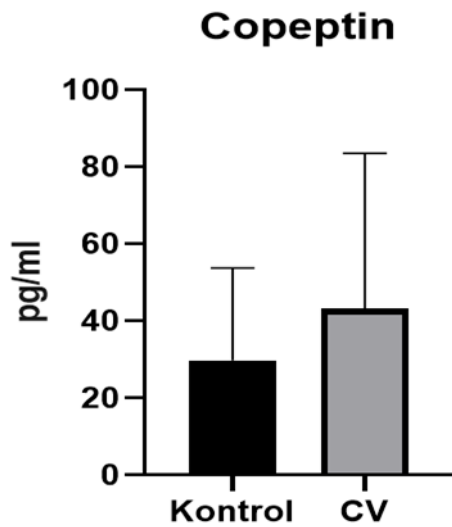
COVID-19 enfeksiyonu geçiren ve geçirmeyenler arasında biyokimya değerleri karşılaştırıldığında, COVID-19 enfeksiyonu geçirenlerde **Lenfosit medyan değeri** 1,87 (1,58- 2,01) iken, geçirmeyenlerde 2,06 (1,72- 2,35) olarak bulunmuştur ve COVID-19

enfeksiyonu geçirenlerde geçirmeyenlere göre daha düşüktür ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p= 0,044$). Diğer parametreler açısından COVID-19 enfeksiyonu geçirenler ve geçirmeyenler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 24).

Tablo 25. COVID-19 Enfeksiyonu Geçiren ve Geçirmeyenlerde Kopeptin Değerlerinin Karşılaştırılması*

	Grup								
	COVID-19 enfeksiyonu geçiren				COVID-19 enfeksiyonu geçirmeyen				
	Sayı (n)	Medyan	25 Persantil	75 Persantil	Sayı (n)	Medyan	25 Persantil	75 Persantil	
Serum kopeptin düzeyi (pg/L)	49	18,76	12,88	52,45	49	30,68	7,65	75,69	P değeri

*Mann Whitney u testi kullanılmıştır.



Şekil 25. Serum Kopeptin Değerleri

COVID-19 enfeksiyonu geçiren ve geçirmeyen bireylerde serum kopeptin değerleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$) (Tablo 25).

Tablo 26. COVID-19 Enfeksiyonu Geçiren ve Geçirmeyenlerde Ölçek Puanlarının Karşılaştırılması*

	Grup								P değeri
	COVID-19 enfeksiyonu geçiren				COVID-19 enfeksiyonu geçirmeyen				
	Sayı (n)	Medyan	25 Persantil	75 Persantil	Sayı (n)	Medyan	25 Persantil	75 Persantil	
FSS	50	4,00	2,80	5,00	50	3,20	2,44	4,33	0,026
SF36 Fiziksel Fonksiyon	50	95,00	80,00	100,00	50	95,00	90,00	100,00	0,225
SF36 Fiziksel Rol Güçlüğü	50	100,00	50,00	100,00	50	100,00	75,00	100,00	0,040
SF36 Emosyonel Rol Güçlüğü	50	74,95	33,30	100,00	50	100,00	66,67	100,00	0,016
SF36 Vitalite	50	57,50	40,00	70,00	50	65,00	35,00	80,00	0,363
SF36 Ruhsal Sağlık	50	68,00	52,50	80,00	50	68,00	56,00	80,00	0,371
SF36 Sosyal işlevsellik	50	70,00	50,00	75,00	50	75,00	62,50	100,00	0,048
SF36 Ağrı	50	67,50	45,00	87,50	50	83,75	62,50	90,00	0,004
SF36 Genel Sağlık Algısı	50	62,50	50,00	80,00	50	65,00	55,00	80,00	0,645

*Mann Whitney u testi kullanılmıştır.

FSS: Fatigue severe scale,SF 36: Kısa form 36

COVID-19 enfeksiyonu geçiren ve geçirmeyenler arasında uygulanan ölçek puanları karşılaştırıldığında,

COVID-19 enfeksiyonu geçirenlerde **FSS ölçeği** medyan değeri 4,00 (2,80- 5,00) iken, geçirmeyenlerde 3,20 (2,44- 4,33) olarak bulunmuştur ve **COVID-19 enfeksiyonu geçirenlerde geçirmeyenlere göre daha yüksektir ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır** (p= 0,026).

COVID-19 enfeksiyonu geçirenlerde SF36 **Fiziksel Rol Güçlüğü** alt ölçeğinden aldığı puan medyanı 100,00 (50,00- 100,00) iken, geçirmeyenlerde 100,00 (75,00-

100,00) olarak bulunmuştur ve **COVID-19 enfeksiyonu geçirenlerde geçirmeyenlere göre daha düşüktür ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır** ($p= 0,040$).

COVID-19 enfeksiyonu geçirenlerde SF36 **Emosyonel Rol Güçlüğü** alt ölçeğinden aldığı puan medyanı 74,95 (33,30- 100,00) iken, geçirmeyenlerde 100,00 (66,67- 100,00) olarak bulunmuştur ve **COVID-19 enfeksiyonu geçirenlerde geçirmeyenlere göre daha düşüktür ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır** ($p= 0,016$).

COVID-19 enfeksiyonu geçirenlerde SF36 **Sosyal İşlevsellik alt ölçeğinden** aldığı puan medyanı 70,00 (50,00- 75,00) iken, geçirmeyenlerde 75,00 (62,50- 100,00) olarak bulunmuştur ve **COVID-19 enfeksiyonu geçirenlerde geçirmeyenlere göre daha düşüktür ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır** ($p= 0,048$).

COVID-19 enfeksiyonu geçirenlerde SF36 **Ağrı alt ölçeğinden** aldığı puan medyanı 67,50 (45,00- 87,50) iken, geçirmeyenlerde 83,75 (62,50- 90,00) olarak bulunmuştur ve **COVID-19 enfeksiyonu geçirenlerde geçirmeyenlere göre daha düşüktür ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır** ($p= 0,004$).

Diğer alt ölçek puanları açısından COVID-19 enfeksiyonu geçirenler ve geçirmeyenler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$)(Tablo 26).

6. TARTIŞMA

Bu tez çalışmasında COVID-19 enfeksiyonunu hafif ve orta şiddette geçirmiş, hastane yatışı olmayan halen herhangi bir şikayeti ya da problemi olmayan asemptomatik bireyler ile enfeksiyonu geçirmemiş ve demografik olarak benzer özelliklere sahip gönüllülerden oluşan gruplar değerlendirildi (**Tablo 7**). Tüm gönüllülerin kardiyopulmoner egzersiz testleri, antropometrik ölçümleri, kalp hızı değişkenlikleri, solunum fonksiyon testleri, inflamasyon belirteçleri, kopeptin düzeyleri ve sağlıklı yaşam ve yorgunluk ölçeklerinin sonuçları değerlendirildi.

Çalışmamızda, COVID-19 enfeksiyonu geçiren ve geçirmeyen bireyler arasında Kardiyopulmoner Egzersiz Testi (KPET) sonuçları karşılaştırıldı. Elde edilen bulgular, COVID-19 enfeksiyonunun sonrasında egzersiz kapasitesi ve kardiyopulmoner fonksiyonlar üzerindeki etkilerini değerlendirmek için önemli veriler sunmaktadır.

Tablo 8'de COVID-19 geçiren ve geçirmeyen bireyler arasında KPET eşik değerleri karşılaştırılmıştır. Tabloda sunulan parametrelerde gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Bu sonuçlar, COVID-19 enfeksiyonunun akut dönem sonrasında KPET eşik değerleri üzerinde belirgin bir etki yaratmadığını göstermektedir. **Tablo 9**'da maksimum KPET parametreleri de benzer şekilde analiz edilmiş ve gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. **Tablo 10**'de sunulan eşik değer/maksimum değer yüzdeleri analizinde de benzer bir sonuç elde edilmiştir.

Tablo 11'de COVID-19 enfeksiyonu geçiren ve geçirmeyenlerde KPET verilerinin eşik değer ve maksimum değerlerinin karşılaştırılması yapılmıştır. COVID-19 enfeksiyonu geçirenlerin eşik değerdeki VO₂ (ml/kg/dk) ortalaması 12,6±6,4, maksimum değerdeki ortalaması 23,6±6,1 olarak bulunmuştur. COVID-19 enfeksiyonu geçirmeyenlerin eşik değerdeki VO₂ (ml/kg/dk) ortalaması 12,0±4,8, maksimum değerdeki ortalaması 24,5±6,1 olarak bulunmuştur. Her iki grubun değerleri de yaşa göre normal referans aralıklarının altında kalmaktadır. Grubun yaş ortalamasına göre (34,65±9,40) eşik değerde VO₂ için normal aralık: 15-20 ml/kg/dk; maksimum değerde VO₂ için normal aralık: 30-40 ml/kg/dk'dır. Son zamanlarda, egzersiz testlerinin değerlendirilmesinde hem maksimum değerler hem de eşik değerlerin yorumlanmasının egzersiz kapasitesi ve aerobik performans üzerindeki etkilerin açıklanmasında daha aydınlatıcı olabileceği düşünülmektedir ⁷⁶.

Tablo 12'de KPET esnasında ventilatuar eşik ve eşik süreleri açısından değerlendirildiğinde, COVID-19 geçiren bireylerin %44'ü ventilatuar eşiğe ulaşırken, geçirmeyenlerde bu oran %54 olarak bulunmuştur ($p=0.317$). **Tablo 13**'e göre ventilatuar eşiğe ulaşma süreleri açısından iki grup benzerlik göstermektedir ($p=0.809$). Diğer taraftan, **Tablo 14**'de sunulan KPET testinin sonlandırma nedenleri incelendiğinde, COVID-19 geçiren bireylerin %56'sının yorgunluk nedeniyle testi sonlandırdığı, geçirmeyenlerde ise bu oranın %34 olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p=0.027$) belirlenmiştir.

Elde edilen bu bulgulara göre, COVID-19 enfeksiyonunun akut dönem sonrasında kardiyopulmoner fonksiyonlar üzerinde belirgin bir etkisi olmadığı sonucuna ulaşılmıştır. Bu bulgular, COVID-19 geçiren bireylerin egzersiz sırasında daha yüksek yorgunluk seviyelerine ulaştığını ve bu durumun egzersiz toleransını olumsuz etkilediğini gösterebilir. Genel olarak, KPET eşik değerleri ve KPET eşik değer/maksimum değer yüzdeleri her iki grup için de normal referans aralıkları içinde yer almaktadır. Ancak, KPET maksimum değerleri için VO_2 (ml/kg/dk) değeri her iki grupta da (yaş ortalaması: 35 yaş) normal referans aralığının altında kalmaktadır (Sovová et al. 2020).

İlk COVID-19 dalgası sırasında yoğun bakım ünitesine giren çoğu erkek ve ileri yaş, yüksek VKİ'ne sahip 60 hastada, 12 ay sonra KPET'i değerlendiren bir çalışmada ilk klinik tablonun şiddetine rağmen, KPET ile değerlendirilen egzersiz kapasitesi, hastaların çoğunda normal sınırlar içindeydi. Bozukluk, ağırlıklı olarak kalıcı kondisyon kaybı veya önceki solunum komorbiditeleriyle ilişkiliydi⁷⁷. COVID-19 enfeksiyonundan sonra hastaneden çıktıktan 3 ila 6 ay sonra KPET ile egzersiz kapasitesini değerlendirilen çeşitli çalışmalarda görülen egzersiz sınırlamasının, fizyolojik bozukluktan ziyade öncelikli olarak fiziksel kondisyon eksikliğine bağlı olarak geliştiğini bildirmişlerdir.⁷⁸

79 80 81

Lopez ve arkadaşları bir meta analizde COVID19'un uzun süreli etkilerini incelemişler ve en sık görülen semptom %58 oranında yorgunluk olarak belirlenmiş, onu izleyen semptomlar, %44 baş ağrısı, %27 dikkat bozukluğu, % 24 dispne, %19 öksürük, %16 hafıza bozuklukları şeklinde sıralanmıştır. Sonuç olarak 50'den fazla semptom varlığını göstermişlerdir⁸². Rinaldo ve ark. ise egzersiz kapasitesi azalmış olan hastaların

daha erken ventilatuar eşiğe girdiklerini, daha düşük performans seviyelerinde kaldıklarını ve testi daha erken sonlandırmak zorunda kaldıklarını gösterdiler. Bu da önemli derecede bir kondisyon kaybını gösteriyordu ⁷⁸.

Dorelli ve ark. 2021 yılında ağır COVID geçirmiş 28 kişiye KPET ve SFT testleri uyguladıktan sonra 8 kişide Solunum fonksiyon testleri-SFT normal olmasına rağmen Egzersiz Ventilasyonunda yetersizlik tespit etmişlerdi. Bu sonucu COVID sonrasında sistemik değişikliklerin düşüncesine bağlamışlardır ⁸³. Aynı ekip bu kişilere 34 ay sonra tekrar egzersiz testi yapmışlar, %16'sında egzersiz kapasitesinde yetmezliğin devam ettiğini saptamışlardır. Egzersize karşı olumsuz kardiyovasküler yanıt ile ilişkili bir hiperventilasyon olduğunu tespit etmişlerdir. Sonuç olarak, COVID-19'dan iyileşen bireylerde uzun süreli takibin önemli olduğunu bildirmişlerdir ⁸⁴.

Bizim çalışmamızın sonuçlarına göre, COVID-19 enfeksiyonunun akut dönem sonrasında kardiyopulmoner egzersiz kapasitesi üzerinde belirgin bir etkisinin olmadığını, ancak yorgunluk düzeylerinin artması sebebiyle egzersiz toleransının olumsuz etkilendiği söylenebilir. Literatürdeki pek çok çalışmanın kondisyon eksikliği bulguları ile bizim sonuçlarımız uyumludur.

Çalışmamızda gönüllülerin Solunum Fonksiyon Testleri **Spirometri** ile değerlendirildi. Çalışma sonuçlarımızda **Tablo. 15'**de **FEV₁/FVC(%)** ($p=0,005$), **PEF(L/s)** ($p=0,044$) ve **PEF %**($p=0,020$) değerleri COVID-19 geçirenler grubunda kontrol grubuna kıyasla belirgin bir azalma gösterdi. FEV₁/FVC oranı ile tıkanıklığın ciddiyeti, belirlenebilir. Restriktif patolojilerde oran korunmuş olarak bulunur. FEV₁/FVC oranı %60-70 arasında hafif obstrüksiyon, %49-59 arasında orta obstrüksiyon ve %49'un altında ciddi obstrüksiyon olarak sınıflandırılır ⁴⁰. Literatürde COVID geçirmiş kişilerde obstrüktif patern bulan çalışmalar da olmasına rağmen restriktif patern daha sıklıkla saptanmıştır ^{85,86}. Literatürdeki çeşitli çalışmalarda teste alınan kişilerin post-enfeksiyon süreleri 3ay-6 ay gibi daha kısa sürelerdi. Literatürden farklı olarak bizim çalışma dizaynına göre spirometri yapılan gönüllüler 17,52±4,77 ay önce enfeksiyon geçirmişlerdi.

Çalışmamızın verilerine göre COVID-19 geçiren grupta kontrol grubuna kıyasla **VD/VT(%)** ($p=0,013$) artmıştır. Sağlıklı bireylerde, VD/VT genellikle egzersiz sırasında azalır çünkü VT, VD'deki küçük artıştan çok daha büyük bir oranda artar. Bu nedenle,

egzersiz sırasında fizyolojik ölü boşluk ventilasyonunun artması genellikle anormal olarak kabul edilir ve çeşitli kardiyak ve pulmoner bozuklukların varlığını gösterebilir. Fizyolojik ölü boşluk ventilasyonunun artışı pulmoner mikrovasküler hastalığa işaret edebilir⁷⁷.

Ek olarak, COVID-19 geçiren ve geçirmeyen grupta yapılan spirometri testi cinsiyetlere göre analiz edildiğinde, kadınlarda **FEV1**, **MVV**, **PEF**, **FVC** değerleri erkeklere oranla düşük çıkmıştır (**Tablo 16**). Toraks içi veya dışı nedenlerle merkezi hava yolu tıkanıklığı olursa FEV1’de veya VC’de belirgin bir azalmaya yol açmaz ancak PEF ciddi şekilde etkilenebilir. PEF ve maksimum inspiratuar akışlar gibi ek parametrelerin ekstratorasik hava yolu tıkanıklığının teşhisinde yardımcı olabileceği gösterilmiştir⁴⁰.

Tablo17’de, COVID-19 enfeksiyonu geçiren ve geçirmeyenler arasında solunum paternleri karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,105) **Tablo 18**’de, Obstrüktif solunum paterni olanlarda COVID-19 enfeksiyonu geçiren ve geçirmeyenler arasında cinsiyet ve sigara içme durumları karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (sırasıyla p=0,706, p=676).

Sonuç olarak COVID geçirmiş ve SFT yaptığımız 48 gönüllü bireyin 25(%52) tanesi normal, 23 (%48) tanesi patolojik SFT sonucu gösterdi. 20 kişi obstrüktif patern, 3 kişi restriktif paterne sahipti. **Tablo 19**’ da COVID-19 enfeksiyonu geçiren ve geçirmeyenler arasında solunum paternleri karşılaştırıldığında, COVID-19 enfeksiyonu geçirenlerin % 47,9’u (n=23) patolojik iken, COVID-19 enfeksiyonu geçirmeyenlerin %28,6’sında (n=14) patolojik solunum paterni olduğu tespit edilmiştir ve gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,049).

Çalışmamızın elde edilen **Kalp Hızı Değişkenliği-KHD** verileri değerlendirildiğinde gruplar arasında zaman alanı parametreleri SDNN, RMSSD, PNN50 ve nonlinear parametreler SD1, SD2 arasında anlamlı bir fark görülmedi. Ancak frekans alanı parametrelerinde önemli farklılıklar olduğu bulundu. **Tablo 20**’de COVID-19 enfeksiyonu geçirenlerde ve geçirmeyenlerde sırasıyla yüksek frekans-**HF (ms²)** medyan değeri 99,01 ve 147,19 ms² olarak bulunmuştur (p= 0,013). **HF (nu)** medyan değeri 18,13

ve 28,21 nu olarak bulunmuştur ($p= 0,009$). **logHF** medyan değeri 2,00 ms² ve 2,17 ms² olarak bulunmuştur ($p= 0,013$). Tüm HF değerleri COVID-19 enfeksiyonu geçirenlerde geçirmeyenlere göre daha düşüktür ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. LF değeri ise iki grup arasında farklılık göstermemektedir. **LF/HF** medyan değeri COVID-19 enfeksiyonu geçirenlerde ve geçirmeyenlerde sırasıyla 1,81 (0,87- 3,19) ve 1,00 (0,71- 2,00) olarak bulunmuştur ve COVID-19 enfeksiyonu geçirenlerde geçirmeyenlere göre daha yüksektir ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p= 0,016$).

Cinsiyetler arasında KHD değerleri karşılaştırıldığında, LF/HF medyan değeri kadınlarda erkeklere göre istatistiksel olarak daha düşük bulunmuştur. ($p=0,042$)(**Tablo 21**). Diğer yandan COVID-19 enfeksiyonu geçiren ve geçirmeyenler arasında SDNN (**Tablo 22**) ve RMSSD (**Tablo 23**) düzeyleri karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,542$).

Literatürde bu konuda farklı çalışmalar bulunmaktadır. Kaliyaperumal ve ark, çalışmalarında 63 adet COVID-19 enfekte hastayı yaş ve cinsiyete göre eşleştirilmiş 43 sağlıklı kontrolle karşılaştırdılar. Frekans alanı ölçümleri HF ve LF değerlerinin COVID-19 hastalarında kontrollerle kıyasla önemli ölçüde azaldığını gösterdiler. RMSSD ve SDNN ise önemli ölçüde artmıştı. Yaş, cinsiyet ve komorbiditeler gibi etkileyebilecek faktörlerden bağımsız olarak COVID-19 hastalarında parasempatik aktivitenin arttığını ileri sürmüşlerdir ⁷¹.

Hasty F ve ark. ise COVID19 akut enfeksiyonu sırasında 17 hastanın gün boyunca KHD verilerini, CRP seviyeleri ile birlikte gözlemlediler. CRP'de %50'den fazla artış görülen 12 hastadan 10'unda CRP'deki artıştan önceki 72 saatlik pencerede KHD'de %40'tan fazla düşüş görüldü. KHD'deki dramatik düşüşler CRP'deki artışlarla ilişkilendirildi. Günlük kısa segment aralıklı KHD analizi, yaklaşan bir inflamatuvar reaksiyonun (örneğin, sitokin fırtınası) erken uyarısını verebilir, bu nedenle KHD'nin klinisyenlere hastalığın ilerlemesinin izlenmesi ve tedavisi konusunda yardımcı olabileceğini ileri sürmüşlerdir ⁷².

COVID-19'un KHD üzerinde uzun dönemdeki etkisini araştıran 2023 tarihli bir sistematik derlemede, 12 kesitsel çalışma incelemeye dahil edilmiştir. Bu inceleme, çalışmaları üç gruba ayırmıştır. 1)Long COVID'li bireyler (septomatik); 2) Long

COVID olmayan ama COVID-19 geçirmiş bireyler (asemptomatik); 3)Long COVID'in varlığı belirsiz olan bireyler (belirsiz) ⁷³. İlk Sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, SDNN, VLF ve HF Long-COVID'li bireylerde anlamlı şekilde daha düşük ve LF/HF oranı anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur. Bu farklılıklar, daha önceki çalışmaların sonuçlarına göre Long-COVID'in azalmış parasempatik aktivite ve artmış sempatik aktivite ile ilişkili olma olasılığını gösteriyordu ⁷³. İkinci grupta olan iki çalışmada Long-COVID olmayan COVID-19 geçirmiş asemptomatik bireylerde KHD parametrelerindeki değişiklikler analiz edilmiştir. Bu iki çalışmada pNN50, LF, HF ve LF/HF oranı dahil olmak üzere dört ortak KHD parametresi, her iki çalışmada da anlamlı bir fark göstermedi. Üçüncü grupta uzun COVID-19 varlığı belirsiz olan bireylerde SDNN ve RMSSD sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha düşüktü. Çoğu çalışmada benzer tartışmalar otonomik işlev bozukluklarını, özellikle bu popülasyonda KHD'nin bozulmuş parasempatik modülasyonunu ve artmış sempatik aktiviteyi gösterdi⁷³.

Aranyó ve arkadaşları COVID-19'dan sonra azalmış parasempatik aktivite yorumu yaparken, Asarcikli ve arkadaşları parasempatik artış eğilimi olduğuna dikkat çekti. Diğer yandan Asarcikli ve arkadaşları SDNN ve RMSSD'nin sağlıklı kontrollere kıyasla arttığını buldular ve bulgulara dayanarak COVID-19'dan sonra KHD'de bir artış olduğunu vurguladılar ⁷³. Pan,Y ve ark. nın Wuhan hastanesinde yaptıkları çalışmaya göre, otonomik disfonksiyonu olan COVID-19 hastalarında hastalık şiddetinin artma olasılığının daha yüksek olduğu ileri sürüldü. COVID-19'da tanı veya takip için tek bir araç olmadığı için KHD biyobelirteçlerinin, hastalığı izlemek ve prognozu tahmin etmek için diğer klinik belirteçlerle birleştirilebileceği tavsiye edilmiştir ⁸⁷.

COVID-19'un uzun süreli etkileri multi-faktöryeldir. Kronik düşük dereceli bir inflamasyon, oksidatif stres ve bunlara bağlı bazı disfonksiyonlar çok karışık bir fizyopatolojik sürece bağlı gelişebilir. Doğuştan gelen bağışıklık sisteminin anormal aşırı yanıtları, dengesiz adaptif bağışıklık yanıtı, zamanında antiviral yanıt oluşturmama ve inflamatuvar yanıtların kontrol edilememesi, akut enfeksiyon sırasında oluşmuş olabilecek organ ve damar hasarları, bağırsak disbiyozisi olası nedenler arasındadır. Bu fizyopatolojik yaklaşım yalnızca koronavirüs enfeksiyonlarına özgü değildir, aynı zamanda diğer post-akut enfeksiyöz sendromların ve kronik viral enfeksiyonların da karakteristiğidir. Düşük dereceli inflamasyon belirli bir hastalığı veya sendromu değil, daha ziyade farklı klinik tabloların kompleks nedenlerini oluşturabilir ⁸⁸.

COVID19 geçirmiş bireylerde de sempatik aktivitenin artışı ve parasempatik aktivitenin azalması ile birlikte vücutta “düşük dereceli bir inflamasyon” ve buna bağlı hafif ama rahatsızlık verici klinik şikayetler ortaya çıkabileceği ileri sürülebilir. Sempatik sinirler hem α - hem de β 2-adrenerjik reseptörler ve adrenal medulla yoluyla nöroendokrin regülasyon aracılığıyla immün tepkiyi yönlendirir. Çözülmemiş yerel veya sistemik inflamasyon kronikleşmeye doğru ilerler ve Sempatik Sinir Sistemi-SNS'yi aktive eder. Kronik stres, (SNS) aktivitesini kronik olarak yükseltir. Bağışıklık sisteminin (danger-associated molecular patterns (DAMPs) ve/veya pathogen-associated molecular patterns (PAMPs)) tarafından aktivasyonu, SNS'yi daha da aktive eder. Tipik olarak, parasempatik sinir sistemi (PNS) baskılanır⁸⁹.

Literatürdeki çalışmaların çoğunda COVID-19 geçirmiş ve sonrasında semptom göstermeyen bireylerde parasempatik aktivitenin azaldığı ve/veya buna bağlı olarak sempatik aktivitenin baskın olduğu gösterilmiştir. HF değeri parasempatik aktiviteyi göstermektedir. Bizim çalışmamızda HF düşüklüğü ve LF/HF oranının yüksekliği bize sempatik aktiviteyi göstermiştir, parasempatik geri çekilme ve sempatik aktivite artışı görülmüştür. Bu sonuçlar da literatürde bulunan çalışmaların sonuçlarıyla uyumlu görünmektedir.

KHD verileri yaşı, cinsiyet ve VKİ'ne göre farklılıklar göstermektedir, iki çalışma grubumuzun homojen dağılımı olmasıyla ve kronik hastalıkları ve obeziteyi dışlama kriteri kabul ederek bu tür karışıklık faktörlerini ele miştik. Bizim elde ettiğimiz verileri incelediğimizde, COVID-19 geçiren gönüllülerde HF düşüklüğü ve LF/HF oranının yüksekliği bulunmaktadır, bu verilere göre COVID-19 geçirenlerde parasempatik aktivitede azalma ve sempatik aktivite artışı olduğu söylenebilir.

İnflamasyon COVID-19 hastalığının fizyopatolojisinde önemli bir yer tutmaktadır ve solunum sisteminde de hasara sebep olmaktadır. COVID-19'dan iyileşenlerde uzun zaman sonra asemptomatik olsalar da geçirilmiş enfeksiyonun fizyopatolojik olarak akciğerde yaygın inflamasyona ve düşük dereceli bir interstisyel hasara sebep olabileceği görülmektedir ki, bu durum solunum fonksiyon testleri ile ortaya konulabilir⁸⁸. Serum ve kan örneklerinde seçilen biyokimyasal parametrelerde (hsCRP, ferritin, laktat dehidrojenaz (LDH), fibrinojen, D-dimer, tam kan sayımı) COVID-19 geçiren ve

geçirmeyen gruplar arasında önemli bir fark çıkmamıştır. COVID-19 enfeksiyonu geçiren ve geçirmeyenler arasında karşılaştırıldığında, COVID-19 enfeksiyonu geçirenlerde Lenfosit medyan değeri 1,87 (1,58- 2,01) iken, geçirmeyenlerde 2,06 (1,72- 2,35) olarak bulunmuştur ve COVID-19 enfeksiyonu geçirenlerde geçirmeyenlere göre daha düşüktür ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p= 0,044$). Diğer parametreler açısından COVID-19 enfeksiyonu geçirenler ve geçirmeyenler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (**Tablo 24**).

Lenfopeni, COVID-19 hastalarında yaygın bir anomali olarak bildirilmiştir. Qin ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada, COVID-19 hastalarında lenfositlerin neredeyse yarı yarıya azaldığı bildirilmiştir ve koronavirüslerin özellikle T-lenfosit sayısını azaltarak etkili olduğu belirtilmiştir. Çin'de 141 COVID-19 hastasının incelendiği bir çalışmada, hastaların yaklaşık yarısında (%46.8) başvuru sırasında lenfopeni varken, bu oran şiddetli hastalarda % 82.8'i olarak saptanmış olup klinik tablo ağırlaştıkça lenfopeninin belirginleştiği rapor edilmiştir. Çalışmamızda da deney grubunda anlamlı olarak lenfosit sayısının azaldığı saptandı ⁶⁴. Çalışmamızda COVID geçirmiş bireylerde lenfopeni düzeyinde olmamakla birlikte, enfeksiyon sonrası lenfosit sayılarının hala biraz düşük seyrettiği söylenebilir. N/L oranı ise normal değerlerde bulunmuştur.

Tablo 25'de COVID-19 enfeksiyonu geçiren ve geçirmeyen bireylerde serum kopeptin değerleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. Çalışmalar, Kopeptin'in kronik psikolojik stresi olan hastalarda da biyobelirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir. ^{66,90} Kopeptin, endojen stres altında dolaşıma salınan bir biyobelirteç olarak, çeşitli hastalıkların teşhisinde ve fonksiyonel sonuçların öngörülmesinde kullanılabilir. Yapılan çalışmalarda COVID-19 hastalığının tanı aldığı başlangıç evresinde yüksek serum kopeptin düzeylerinin hastalığın ciddiyetini gösteren erken bir biyobelirteç olabileceği gösterilmiştir ⁹¹. Ancak kopeptin belirli bir hastalığa özgü olmadığı için, hastalığın ciddiyetini ön görmede yol gösterebileceği ve daha spesifik biyobelirteçler ile birlikte klinisyenlere yardımcı olabileceği ileri sürülmüştür ⁹². Bizim çalışmamızda Kopeptin seviyeleri iki grup arasında farklı bulunmamıştır.

COVID-19 enfeksiyonu geçirenlerde geçirmeyenlere göre SF36 genel sağlık ölçeğinde **Fiziksel Rol Güçlüğü** ($p= 0,040$), **Emosyonel Rol Güçlüğü** ($p= 0,016$), **Sosyal İşlevsellik** ($p= 0,048$) ve **Ağrı alt ölçeğinden** ($p= 0,004$) aldıkları puanlar anlamlı ölçüde daha düşüktür (**Tablo 26**).

Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinin belirlenmesinde, hastanın sağlık durumu, kişisel ve sosyokültürel özelliklerinin yansıması olan istek ve beklentileri, sağlık durumu nedeniyle bu istek ve beklentileri gerçekleştirme yeteneğindeki kısıtlanmalar ve hastanın bu kısıtlanmalar karşısındaki tepkisi ve emosyonel durumu rol oynamaktadır^{93, 69}. Boylamsal bir çalışmada COVID-19 pnömonisinin SF-36 anketiyle 3 ay ve 12. Ayda tekrarlanan ölçümlerle sağlıkla ilgili yaşam kalitesinde bozulmaya neden olduğunu ve bu etkinin zamanla devam edebileceğini doğrulamaktadır ⁹⁴.

Bizim çalışmamızdaki verilere dayanarak COVID geçirmiş hastaların hem sağlık durumları nedeniyle, hem pandemi koşullarının getirdiği kaygı ortamı ve sosyal izolasyonlar nedeniyle yaşam kalitelerinin olumsuz etkilendiğini, ortalama 18 aya yakın zaman geçmesine rağmen hala sorunlarının var olduğunu ve kısıtlılığın da fiziksel ve emosyonel komponent üzerinde yoğunlaştığını söyleyebiliriz.

FSS, yorgunluk seviyesini ve bunun bireyin günlük yaşam aktiviteleri üzerindeki etkisini ölçmek için kullanılan bir öz bildirim ölçeğidir ⁶⁸. FSS, yorgunluğun şiddetini değerlendirmede yaygın olarak kullanılan, geçerli ve güvenilir bir ölçektir. Özellikle kronik hastalıkların yönetiminde önemli kullanım alanı vardır. Çok farklı hastalıklarda kullanılabilir ve değerli bilgiler verir.

Elde ettiğimiz verilere göre COVID-19 enfeksiyonu geçirenlerde FSS ölçeğinde elde edilen değerler, COVID-19 enfeksiyonu geçirenlerde geçirmeyenlere göre daha yüksektir ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p= 0,026$). Bizim çalışmamızda da FSS sonuçları ile SF-36 ölçeğindeki fiziksel rol güçlüğü sonuçları ve KPET egzersiz kapasitesindeki kısıtlılık sonuçları birbirini desteklemektedir. KHD verileri yaş, cinsiyet ve VKİ'ne göre farklılıklar göstermektedir, iki çalışma grubumuzun homojen dağılımı olmasıyla ve kronik hastalıkları ve obeziteyi dışlama kriteri kabul ederek bu tür karışıklık faktörlerini elemiştik. Bizim elde ettiğimiz verileri incelediğimizde, COVID-19 geçiren gönüllülerde HF düşüklüğü ve LF/HF oranının yüksekliği bulunmaktadır, bu verilere göre COVID-19 geçirenlerde parasempatik aktivitede azalma ve sempatik aktivite artışı olduğu söylenebilir.

Bu çalışmanın güçlü yönlerinden biri hastaların kapsamlı testlerle pek çok yönden incelenmesiydi. Sadece akut COVID sırasında hastaneye yatırılmamış ve post enfeksiyon süresi 3-24 ay olan genel olarak asemptomatik hastaların çalışmaya dahil edilmesi

Çalışma popülasyonunu daha homojen hale getirdi. Karıştırıcı faktör olarak kronik hastalığı olanlar, kalp-dolaşım sistemi ve akciğer hastalığı ve obez olanlar hariç tutuldu. Sigara içenlerin oranı %24 idi ve ağır bağımlılık yoktu.18-65 yaş arasında 100 gönüllü katılımcı (56 erkek-44 kadın), iki (n=50,n=50), gruba ayrıldı. Deney grubu ve kontrol grubu demografik verileri benzerdi. Bildiğimiz kadarıyla, COVID-19 geçirmiş ve iyileşmiş, hastane yatışı olmayan bireylerin 24 aya kadar uzayan uzun bir süre sonunda kardiyopulmoner dayanıklılıkları, egzersiz kapasiteleri, genel sağlıkları ve yaşam kalitelerini araştıran geniş kapsamlı bir çalışma henüz bulunmamaktadır.



7.SONUÇ:

Çalışmamızın sonuçlarına göre, COVID-19 enfeksiyonunun akut dönem sonrasında kardiyopulmoner egzersiz kapasitesi üzerinde belirgin bir değişikliğe neden olmadığı, ancak yorgunluk düzeylerinin artması ve/veya COVID-19'un diğer sistemik etkileri nedeniyle egzersiz toleransının olumsuz etkilendiği söylenebilir. Literatürdeki diğer uzun post enfeksiyon sürecinde yapılmış pek çok çalışma da bizim sonuçlarımız ile paralellik göstermektedir.

KPET'de belirgin bir değişiklik olmamasına rağmen Spirometri testlerinde FEV₁/FVC, FEV₁, FVC, MVV, PEF, VD/VT parametrelerinde bozulma tespit edildi. SFT sonuçlarımız hafif dereceli obstrüktif patern şeklinde akciğer hastalığını ve/veya mikrovasküler bir akciğer hasarı olduğunu düşündürmektedir. Daha iyi sonuçlar elde edilebilmesi için DLCO (Difüzyon kapasitesi) ve TLC (Total Akciğer kapasitesi) gibi testlerinde yapılması gerekirdi.

KHD ölçümlerimizde HF düşüklüğü ve LF/HF oranının yüksekliği bize sempatik aktivite artışı ve parasempatik aktivite azalmasını göstermiştir. Bu sonuçlar da literatürde bulunan çalışmaların sonuçlarıyla uyumlu görünmektedir. KHD verilerinde sempatik sinir sistemi aktivitesinin yüksek çıkması aslında immün sistemin henüz normale dönemediğini ve düşük dereceli bir inflamasyona bağlı olarak yorgunluk, ağrılı durumlar ve genel fiziksel güç kaybı gibi sorunlara neden olabileceğini düşündürmektedir.

İnflamasyonu değerlendirebilmek amacı ile; hsCRP, Ferritin, Laktat Dehidrojenaz (LDH), Fibrinojen, D-dimer, tam kan sayımı yapıldı. Bunlardan sadece lenfosit sayıları normal aralıkta olmasına rağmen iki grup arasında karşılaştırıldığında COVID-19 geçirenlerde anlamlı olarak daha düşüktü. Bir stres biyobelirteci olarak kabul edilen Kopeptin değerlerinde bir farklılık görülmedi.

Yorgunluk Şiddet Ölçeği-FSS' ne göre COVID-19 enfeksiyonu geçirenler istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yorgun olarak değerlendirildiler. SF-36 ölçeğine göre yaşam kalitelerinin olumsuz etkilendiğini, üzerinden uzun zaman geçmesine rağmen hala var olduğunu ve kısıtlılığın da fiziksel ve emosyonel komponent üzerinde yoğunlaştığını söyleyebiliriz. Sağlık bir bütündür ve her türlü fiziksel ve emosyonel güçlükler eğer

Bu tez çalışmasında enfeksiyonu hafif geçirşeler dahi COVID-19 geçirmiş olmanın bireylerde bazı kronik etkilere yol açabileceği ortaya konulmuştur. Bu nedenle; hafif klinik seyirli COVID-19 geçiren bireylerde görölmesi muhtemel bu fiziksel ve emosyonel güçlüklerin atlatılması için rehabilitasyon programları düzenlenmesi planlanabilir; fiziksel egzersiz ve solunum egzersizleri önerilebilir. Ek olarak rutin sağlık kontrolleri için uzun dönemde takiplerinin de önerilmesi faydalı olabilir. Mevcut çalışma kesitsel bir tasarıma sahip olduğundan ve maruziyet ve sonuç aynı anda ölçüldüğünden, nedensellik belirlenemez. Bu çalışmadaki örneklem büyüklüğü nispeten küçüktür; ancak daha önce yayınlanmış karşılaştırılabilir çalışmalarda benzer örneklem büyüklükleri vardır. COVID'in uzun dönem etkilerini yorumlayabilmek için uzun süreli boylamsal çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR:

1. MORABIA A. Epidemic and population patterns in the Chinese Empire (243 <scp>b.c.e</scp> . to 1911 <scp>c.e</scp> .): quantitative analysis of a unique but neglected epidemic catalogue. *Epidemiol Infect.* 2009;137(10):1361-1368. doi:10.1017/S0950268809990136
2. Holmes EC, Goldstein SA, Rasmussen AL, et al. The origins of SARS-CoV-2: A critical review. *Cell.* 2021;184(19):4848-4856. doi:10.1016/j.cell.2021.08.017
3. Timeline of WHO's response to COVID-19. Accessed July 7, 2024. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/interactive-timeline>
4. Covid19. Accessed July 7, 2024. <https://covid19.saglik.gov.tr/>
5. Lai CC, Shih TP, Ko WC, Tang HJ, Hsueh PR. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;55(3):105924. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105924
6. Öztan G, İşsever H. Yeni Koronavirüsün (Covid-19) Moleküler Yapısı ve Genomik Karakterizasyonu. *Istanbul University Institute of Health Sciences Journal of Advanced Research in Health Sciences.* 2020;3(2). doi:10.26650/JARHS2020-726533
7. Florindo HF, Kleiner R, Vaskovich-Koubi D, et al. Immune-mediated approaches against COVID-19. *Nat Nanotechnol.* 2020;15(8):630-645. doi:10.1038/s41565-020-0732-3
8. Fauci AS, Lane HC, Redfield RR. Covid-19 — Navigating the Uncharted. *New England Journal of Medicine.* 2020;382(13):1268-1269. doi:10.1056/NEJMe2002387
9. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine.* 2020;382(17):1653-1659. doi:10.1056/NEJMs2005760
10. Merad M, Blish CA, Sallusto F, Iwasaki A. The immunology and immunopathology of COVID-19. *Science (1979).* 2022;375(6585):1122-1127. doi:10.1126/science.abm8108
11. Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, Lely AT, Navis GJ, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first

- step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* 2004;203(2):631-637. doi:10.1002/path.1570
12. Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens W, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Pathol.* 2020;251(3):228-248. doi:10.1002/path.5471
 13. Ge H, Wang X, Yuan X, et al. The epidemiology and clinical information about COVID-19. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020;39(6):1011-1019. doi:10.1007/s10096-020-03874-z
 14. Zhang H, Zhou P, Wei Y, et al. Histopathologic Changes and SARS-CoV-2 Immunostaining in the Lung of a Patient With COVID-19. *Ann Intern Med.* 2020;172(9):629-632. doi:10.7326/M20-0533
 15. Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):811. doi:10.1001/jamacardio.2020.1017
 16. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18(4):844-847. doi:10.1111/jth.14768
 17. Cheng Y, Luo R, Wang K, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int.* 2020;97(5):829-838. doi:10.1016/j.kint.2020.03.005
 18. Madden EA, Diamond MS. Host cell-intrinsic innate immune recognition of SARS-CoV-2. *Curr Opin Virol.* 2022;52:30-38. doi:10.1016/j.coviro.2021.11.002
 19. Witkowski M, Tizian C, Ferreira-Gomes M, et al. Untimely TGFβ responses in COVID-19 limit antiviral functions of NK cells. *Nature.* 2021;600(7888):295-301. doi:10.1038/s41586-021-04142-6
 20. Liao M, Liu Y, Yuan J, et al. Single-cell landscape of bronchoalveolar immune cells in patients with COVID-19. *Nat Med.* 2020;26(6):842-844. doi:10.1038/s41591-020-0901-9
 21. Delorey TM, Ziegler CGK, Heimberg G, et al. COVID-19 tissue atlases reveal SARS-CoV-2 pathology and cellular targets. *Nature.* 2021;595(7865):107-113. doi:10.1038/s41586-021-03570-8
 22. Israelow B, Song E, Mao T, et al. Mouse model of SARS-CoV-2 reveals inflammatory role of type I interferon signaling. *Journal of Experimental Medicine.* 2020;217(12). doi:10.1084/jem.20201241

23. Perico L, Benigni A, Casiraghi F, Ng LFP, Renia L, Remuzzi G. Immunity, endothelial injury and complement-induced coagulopathy in COVID-19. *Nat Rev Nephrol.* 2021;17(1):46-64. doi:10.1038/s41581-020-00357-4
24. Li J, Zhou Y, Ma J, et al. The long-term health outcomes, pathophysiological mechanisms and multidisciplinary management of long COVID. *Signal Transduct Target Ther.* 2023;8(1):416. doi:10.1038/s41392-023-01640-z
25. Zhou R, To KKW, Wong YC, et al. Acute SARS-CoV-2 Infection Impairs Dendritic Cell and T Cell Responses. *Immunity.* 2020;53(4):864-877.e5. doi:10.1016/j.immuni.2020.07.026
26. Webb BJ, Peltan ID, Jensen P, et al. Clinical criteria for COVID-19-associated hyperinflammatory syndrome: a cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2020;2(12):e754-e763. doi:10.1016/S2665-9913(20)30343-X
27. Proal AD, VanElzakker MB. Long COVID or Post-acute Sequelae of COVID-19 (PASC): An Overview of Biological Factors That May Contribute to Persistent Symptoms. *Front Microbiol.* 2021;12. doi:10.3389/fmicb.2021.698169
28. Neder JA, Phillips DB, Marillier M, Bernard AC, Berton DC, O'Donnell DE. Clinical Interpretation of Cardiopulmonary Exercise Testing: Current Pitfalls and Limitations. *Front Physiol.* 2021;12. doi:10.3389/fphys.2021.552000
29. Pritchard A, Burns P, Correia J, et al. ARTP statement on cardiopulmonary exercise testing 2021. *BMJ Open Respir Res.* 2021;8(1):e001121. doi:10.1136/bmjresp-2021-001121
30. GOREK DILEKTASLI A. Kardiyopulmoner Egzersiz Testleri ve Alan Testleri. *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi.* 2020;7(1):26-38. doi:10.5152/gghs.2019.003
31. GOREK DILEKTASLI A. Cardiopulmonary Exercise Tests and Field Tests. *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi.* 2020;7(1):26-38. doi:10.5152/gghs.2019.003
32. Weisman IM, Weisman IM, Marciniuk D, et al. American Thoracic Society / American College of Chest Physicians ATS / ACCP Statement on Cardiopulmonary. 2003;167:211-277. doi:10.1164/rccm.167.2.211
33. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(2):211-277. doi:10.1164/rccm.167.2.211
34. velibey yalçın. Kalp yetersizliğinde kardiyopulmoner egzersiz testi nasıl yorumlanmalı ? *Türk Kardiyoloji Dernegi Arsivi-Archives of the Turkish Society of Cardiology.* Published online 2019. doi:10.5543/tkda.2019.15899

35. Ding X, Clifton D, Ji N, et al. Wearable Sensing and Telehealth Technology with Potential Applications in the Coronavirus Pandemic. *IEEE Rev Biomed Eng.* 2021;14:48-70. doi:10.1109/RBME.2020.2992838
36. King GG, Bates J, Berger KI, et al. Technical standards for respiratory oscillometry. *Eur Respir J.* 2020;55(2). doi:10.1183/13993003.00753-2019
37. Ulubay G, Gorek Dilektasli A, Borekci S, et al. Turkish Thoracic Society Consensus Report: Interpretation of Spirometry. *Turk Thorac J.* 2019;20(1):69-89. doi:10.5152/TurkThoracJ.2018.180175
38. Ueyama M, Hashimoto S, Takeda A, et al. Prediction of forced vital capacity with dynamic chest radiography in interstitial lung disease. *Eur J Radiol.* 2021;142:109866. doi:10.1016/j.ejrad.2021.109866
39. Ioachimescu OC, Stoller JK. Area Under the Expiratory Flow–Volume Curve (AEX): Actual versus Approximated Values. *Journal of Investigative Medicine.* 2020;68(2):403-411. doi:10.1136/jim-2019-001137
40. Ruffin R. Peak expiratory flow (PEF) monitoring. *Thorax.* 2004;59(11):913-914. doi:10.1136/thx.2004.027029
41. Andrello AC, Donaria L, de Castro LA, et al. Maximum Voluntary Ventilation and Its Relationship With Clinical Outcomes in Subjects With COPD. *Respir Care.* 2021;66(1):79-86. doi:10.4187/respcare.07855
42. Kayıkçıoğlu M, Pazın S. Kalp Hızı Değişkenliği. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2001. 2001;29:238-245.
43. Shaffer F, Ginsberg JP. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Front Public Health.* 2017;5. doi:10.3389/fpubh.2017.00258
44. Tiwari R, Kumar R, Malik S, Raj T, Kumar P. Analysis of Heart Rate Variability and Implication of Different Factors on Heart Rate Variability. *Curr Cardiol Rev.* 2021;17(5):e160721189770. doi:10.2174/1573403X16999201231203854
45. Saul JP, Valenza G. Heart rate variability and the dawn of complex physiological signal analysis: methodological and clinical perspectives. *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences.* 2021;379(2212). doi:10.1098/rsta.2020.0255
46. Asarcikli LD, Hayiroglu Mİ, Oskan A, Keskin K, Kolak Z, Aksu T. Heart rate variability and cardiac autonomic functions in post-COVID period. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology.* 2022;63(3):715-721. doi:10.1007/s10840-022-01138-8

47. Naranjo Orellana J, de la Cruz Torres B, Sarabia Cachadiña E, de Hoyo M, Domínguez Cobo S. Two new indexes for the assessment of autonomic balance in elite soccer players. *Int J Sports Physiol Perform*. 2015;10(4):452-457. doi:10.1123/ijsp.2014-0235
48. Marek Malik (Chairman), J. Thomas Bigger, A. John Camm, et al. guidelines-Heart-Rate-Variability-FT-1996. *Eur Heart J*, Vol 17, March 1996. Published online 1996:354-381.
49. Pham T, Lau ZJ, Chen SHA, Makowski D. Heart Rate Variability in Psychology: A Review of HRV Indices and an Analysis Tutorial. *Sensors (Basel)*. 2021;21(12). doi:10.3390/s21123998
50. Thayer JF, Yamamoto SS, Brosschot JF. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. *Int J Cardiol*. 2010;141(2):122-131. doi:10.1016/j.ijcard.2009.09.543
51. Umetani K, Singer DH, McCraty R, Atkinson M. Twenty-four hour time domain heart rate variability and heart rate: relations to age and gender over nine decades. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31(3):593-601. doi:10.1016/s0735-1097(97)00554-8
52. de Lartigue G. Putative roles of neuropeptides in vagal afferent signaling. *Physiol Behav*. 2014;136:155-169. doi:10.1016/j.physbeh.2014.03.011
53. Schmidt H, Müller-Werdan U, Hoffmann T, et al. Autonomic dysfunction predicts mortality in patients with multiple organ dysfunction syndrome of different age groups*. *Crit Care Med*. 2005;33(9):1994-2002. doi:10.1097/01.CCM.0000178181.91250.99
54. Taylor SE. Tend and Befriend: Biobehavioral Bases of Affiliation Under Stress. *Curr Dir Psychol Sci*. 2006;15(6):273-277. doi:10.1111/j.1467-8721.2006.00451.x
55. Tsuji H, Venditti FJ, Manders ES, et al. Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1994;90(2):878-883. doi:10.1161/01.CIR.90.2.878
56. Hadase M, Azuma A, Zen K, et al. Very Low Frequency Power of Heart Rate Variability is a Powerful Predictor of Clinical Prognosis in Patients With Congestive Heart Failure. *Circulation Journal*. 2004;68(4):343-347. doi:10.1253/circj.68.343
57. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1987;59(4):256-262. doi:10.1016/0002-9149(87)90795-8

58. Otzenberger H, Gronfier C, Simon C, et al. Dynamic heart rate variability: a tool for exploring sympathovagal balance continuously during sleep in men. *Am J Physiol.* 1998;275(3):H946-50. doi:10.1152/ajpheart.1998.275.3.H946
59. Ewing DJ, Clarke BF. Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. *BMJ.* 1982;285(6346):916-918. doi:10.1136/bmj.285.6346.916
60. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care.* 2003;26(5):1553-1579. doi:10.2337/diacare.26.5.1553
61. Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res.* 1986;59(2):178-193. doi:10.1161/01.RES.59.2.178
62. Atalay B, Cesur A, Agirbasli M. Discrepancy between biomarkers of lung injury and 1- year mortality in <scp>COVID</scp> - 19. *Eur J Clin Invest.* 2022;52(9). doi:10.1111/eci.13827
63. HARBALIOĞLU H, GENC O, YILDIRIM A. COVID-19 tanısı alan hastalarda yatarak tedavi görmeyi öngörmede 3 prediktör: Yaş, laktat dehidrogenaz ve nötrofil/Lenfosit oranı. *Pamukkale Medical Journal.* Published online January 1, 2021. doi:10.31362/patd.751093
64. Ünver-Ulusoy T, Demirköse M, Bilek HCB. Diagnostic Utility and Prognostic Value of Basic Laboratory Parameters in COVID-19. *Klimik Dergisi/Klimik Journal.* 2021;34(3):178-181. doi:10.36519/kd.2021.3666
65. Kaufmann CC, Ahmed A, Kassem M, et al. Improvement of outcome prediction of hospitalized patients with COVID-19 by a dual marker strategy using high-sensitive cardiac troponin I and copeptin. *Clinical Research in Cardiology.* 2022;111(3):343-354. doi:10.1007/s00392-021-01970-4
66. Nonglait PL, Madhu SV, Raizada N, Aggarwal A, Ahmed R, Aslam M. High level of psychological stress in COVID-19 recovered individuals: role of copeptin as a potential biomarker. *Front Psychol.* 2023;14. doi:10.3389/fpsyg.2023.1253396
67. Hammad R, Elshafei A, Khidr EG, et al. Copeptin: A Neuroendocrine Biomarker of Covid-19 Severity. *Biomark Med.* 2022;16(8):589-597. doi:10.2217/bmm-2021-1100
68. Gencay-Can A, Can SS. Validation of the Turkish version of the fatigue severity scale in patients with fibromyalgia. *Rheumatol Int.* 2012;32(1):27-31. doi:10.1007/s00296-010-1558-3

69. Ware JE, Gandek B. Overview of the SF-36 Health Survey and the International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project. *J Clin Epidemiol*. 1998;51(11):903-912. doi:10.1016/S0895-4356(98)00081-X
70. McHorney CA, Ware JE, Rachel Lu JF, Sherbourne CD. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): III. Tests of Data Quality, Scaling Assumptions, and Reliability Across Diverse Patient Groups. *Med Care*. 1994;32(1):40-66. doi:10.1097/00005650-199401000-00004
71. Kaliyaperumal D, Rk K, Alagesan M, Ramalingam S. Characterization of cardiac autonomic function in COVID-19 using heart rate variability: A hospital based preliminary observational study. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2021;32(3):247-253. doi:10.1515/jbcpp-2020-0378
72. Hasty F, García G, Dávila CH, Wittels SH, Hendricks S, Chong S. Heart Rate Variability as a Possible Predictive Marker for Acute Inflammatory Response in COVID-19 Patients. *Mil Med*. 2021;186(1-2):E34-E38. doi:10.1093/milmed/usaa405
73. Suh HW, Kwon CY, Lee B. Long-Term Impact of COVID-19 on Heart Rate Variability: A Systematic Review of Observational Studies. *Healthcare (Switzerland)*. 2023;11(8). doi:10.3390/healthcare11081095
74. Pan Y, Yu Z, Yuan Y, et al. Alteration of Autonomic Nervous System Is Associated With Severity and Outcomes in Patients With COVID-19. *Front Physiol*. 2021;12. doi:10.3389/fphys.2021.630038
75. Tobalina M, Sara D, Olmos M. Post-COVID-19 syndrome , low-grade inflammation and inflammatory markers : a cross-sectional study. Published online 2022.
76. Sovová M, Sovová E, Asswad AG, Sova M. Is population's cardiorespiratory fitness really declining? *Cent Eur J Public Health*. 2020;28(2):120-123. doi:10.21101/cejph.a5912
77. Noureddine S, Roux-Claudé P, Laurent L, et al. Evaluation of long-term sequelae by cardiopulmonary exercise testing 12 months after hospitalization for severe COVID-19. *BMC Pulm Med*. 2023;23(1):13. doi:10.1186/s12890-023-02313-x
78. Rinaldo RF, Mondoni M, Parazzini EM, et al. Deconditioning as main mechanism of impaired exercise response in COVID-19 survivors. *European Respiratory Journal*. 2021;58(2):2100870. doi:10.1183/13993003.00870-2021

79. Skjørten I, Ankerstjerne OAW, Trebinjac D, et al. Cardiopulmonary exercise capacity and limitations 3 months after COVID-19 hospitalisation. *European Respiratory Journal*. 2021;58(2):2100996. doi:10.1183/13993003.00996-2021
80. Clavario P, De Marzo V, Lotti R, et al. Cardiopulmonary exercise testing in COVID-19 patients at 3 months follow-up. *Int J Cardiol*. 2021;340:113-118. doi:10.1016/j.ijcard.2021.07.033
81. Ribeiro Baptista B, d'Humières T, Schlemmer F, et al. Identification of factors impairing exercise capacity after severe COVID-19 pulmonary infection: a 3-month follow-up of prospective COVulnerability cohort. *Respir Res*. 2022;23(1):68. doi:10.1186/s12931-022-01977-z
82. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021;11(1):16144. doi:10.1038/s41598-021-95565-8
83. Dorelli G, Braggio M, Gabbiani D, et al. Importance of cardiopulmonary exercise testing amongst subjects recovering from covid-19. *Diagnostics*. 2021;11(3). doi:10.3390/diagnostics11030507
84. Dorelli G, Sartori G, Fasoli G, et al. Persisting exercise ventilatory inefficiency in subjects recovering from COVID-19. Longitudinal data analysis 34 months post-discharge. *BMC Pulm Med*. 2024;24(1):258. doi:10.1186/s12890-024-03070-1
85. Afsin E, Demirkol ME. Post-COVID Pulmonary Function Test Evaluation. *Turk Thorac J*. 2022;23(6):387-394. doi:10.5152/TurkThoracJ.2022.21230
86. Torres-Castro R, Vasconcello-Castillo L, Alsina-Restoy X, et al. Respiratory function in patients post-infection by COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Pulmonology*. 2021;27(4):328-337. doi:10.1016/j.pulmoe.2020.10.013
87. Pan Y, Yu Z, Yuan Y, et al. Alteration of Autonomic Nervous System Is Associated With Severity and Outcomes in Patients With COVID-19. *Front Physiol*. 2021;12:630038. doi:10.3389/fphys.2021.630038
88. Gusev E, Sarapultsev A. Exploring the Pathophysiology of Long COVID: The Central Role of Low-Grade Inflammation and Multisystem Involvement. *Int J Mol Sci*. 2024;25(12):6389. doi:10.3390/ijms25126389
89. Bellinger D, Lorton D. Sympathetic Nerve Hyperactivity in the Spleen: Causal for Nonpathogenic-Driven Chronic Immune-Mediated Inflammatory Diseases (IMIDs)? *Int J Mol Sci*. 2018;19(4):1188. doi:10.3390/ijms19041188

90. İn E, Kuluöztürk M, Telo S, Toraman ZA, Karabulut E. Can copeptin predict the severity of coronavirus disease 2019 infection? *Rev Assoc Med Bras.* 2021;67(8):1137-1142. doi:10.1590/1806-9282.20210525
91. Hammad R, Elshafei A, Khidr EG, et al. Copeptin: A Neuroendocrine Biomarker of Covid-19 Severity. *Biomark Med.* 2022;16(8):589-597. doi:10.2217/bmm-2021-1100
92. Kaufmann CC, Ahmed A, Kassem M, et al. Improvement of outcome prediction of hospitalized patients with COVID-19 by a dual marker strategy using high-sensitive cardiac troponin I and copeptin. *Clinical Research in Cardiology.* 2022;111(3):343-354. doi:10.1007/s00392-021-01970-4
93. Kronik Bel Ağrılı Hastalarda Sağlıkla İlişkili Yaşam Kalitesi: Ağrı, Klinik ve Fonksiyonel Durumun Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisi. *Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi.* 2012;58(2):93-98. doi:10.4274/tftr.72324
94. Rodríguez-Galán I, Albaladejo-Blázquez N, Ruiz-Robledillo N, Pascual-Lledó JF, Ferrer-Cascales R, Gil-Carbonell J. Impact of COVID-19 on Health-Related Quality of Life: A Longitudinal Study in a Spanish Clinical Sample. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(16):10421. doi:10.3390/ijerph191610421

EK 13. Özgeçmiş

Kişisel Bilgiler

Adı	Ragibe Demet	Soyadı	Erdoğan
Doğum Yeri		Doğum Tarihi	
Uyruğu		TC Kimlik No	
E-mail		Tel	

Öğrenim Durumu

Derece	Alan	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora			
Yüksek Lisans	Fitoterapi	Yeditepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enst.	2015
Yük. Lisans	Tıp Fakültesi	Trakya Üniversitesi	1985
Lise	Fen bilimleri	Fatih Kız Lisesi	1979

Başarılmış birden fazla sınav varsa (KPDS, ÜDS, TOEFL; EELTS vs), tüm sonuçlar yazılmalıdır

Bildiği Yabancı Dilleri	Yabancı Dil Sınav Notu (#)
İngilizce- YÖKDİL	68,75

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
Serbest Hekimlik	Özel muayenehane	1997- halen
Eğitmen	Medipol Üniversitesi GETAT uygulama merkezi / Akupunktur Eğitimi Sertifika Kursu	2015- halen
Eğitmen	Aydın Adnan Menderes Üniversitesi GETAT uygulama merkezi / Akupunktur Eğitimi Sertifika Kursu	2023- halen
Eğitmen	Sakarya Üniversitesi GETAT uygulama merkezi / Akupunktur Eğitimi Sertifika Kursu	2023-halen
Eğitmen	Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Akupunktur Eğitimi Sertifika Kursu	2015-halen

Eğitmen	İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Akupunktur Kursu	2005
Tabip	T.C. Sağlık Bakanlığı	1985-2005

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft Office (Word, Excel, PPT)	İyi

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

Bilimsel Çalışmaları

SCI, SSCI, AHCI indekslerine giren dergilerde yayınlanan makaleler

Acarkan T, **Erdoğan D**, Kacar M. COVID-19 ile Mücadelede Akciğer ve Bağırsak Mikrobiyotalarının Rolü. Anadolu Klin. 2020;25(Special Issue on COVID19):284-93

Diğer dergilerde yayınlanan makaleler

ERDOĞAN, D., & ACARKAN, T. (2023). Sportif Performans ve Mental Stres Yönetiminde Regülasyonun Önemi ve Regülatif Tedaviler. *Türkiye Klinikleri Sports Medicine-Special Topics*, 9(1), 41-45.

Erdoğan D, Acarkan T. Metabolik sendrom ve obezitede nöralterapinin etkinliği: Tedavide sempatik ve parasempatik sinir sisteminin hedeflenmesi. Babacan CA, editör. Ozon ve Nöralterapi. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2022. p.67-72.

ACARKAN, T., ÖZKAN, N., & **ERDOĞAN, D.** (2022). Dünyada ve Türkiye'de Nöralterapinin Gelişimsel Tarihçesi-Etki Mekanizmaları Endikasyonları, Kontrendikasyonları ve Uygulama Alanları Nelerdir?. *Türkiye Klinikleri Traditional and Complementary Medicine-Special Topics*, 3(1), 30-35.

Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında (*Proceedings*) basılan bildiriler

Tijen Acarkan, Meltem Yalçın Oğuz, Burçin Tuvana Us, Demet Erdoğan, Yaşar Küçükardalı, Mehtap Kaçar,;A Different Approach for Evaluation of Patients with Chronic Fatigue Syndrome; Abstract book of the 22nd ECIM Congress 2024

Hakemli konferans/sempozyumların bildiri kitaplarında yer alan yayınlar

Diğer (Görev Aldığı Projeler/Sertifikalari/Ödülleri)

Demet Erdoğan - Geleneksel ve Güncel yaklaşımlarla AKUPUNKTUR- 2020 Nobel Tıp Kitapevi
Mikrosistemler Akupunkturu (MAPS) – 2022 Çeviri editörü