



**T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**COVID-19'A BAĞLI AKCİĞER TUTULUMU GÖSTEREN HASTALARDA
PARASPİNÖZ KAS KİTLESİ ÖLÇÜMÜNÜN PROGNOSTİK DEĞERİNİN
RETROSPEKTİF OLARAK BELİRLENMESİ**

Dr. Ümmehan AKBULUT

UZMANLIK TEZİ

Bursa-2022



**T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**COVID-19'A BAĞLI AKCİĞER TUTULUMU GÖSTEREN HASTALARDA
PARASPİNÖZ KAS KİTLESİ ÖLÇÜMÜNÜN PROGNOSTİK DEĞERİNİN
RETROSPEKTİF OLARAK BELİRLENMESİ**

Dr. Ümmehan AKBULUT

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Şule AKKÖSE AYDIN

Bursa-2022

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
KISALTMALAR	iii
TABLolar LİSTESİ	v
ŞEKİLLER LİSTESİ	vi
ÖZET	vii
İNGİLİZCE ÖZET	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. COVID-19	4
2.1.1. Tanım	4
2.1.2. Tarihçe	4
2.1.3. Epidemiyoloji	5
2.1.4. Etken ve Bulaş Yolu	7
2.1.5. Risk Faktörleri	14
2.1.6. Klinik Belirti ve Bulgular	14
2.1.7. Laboratuvar Bulguları	17
2.1.8. Covid-19 Takibinde Kullanılan Bazı Biyobelirteçler	19
2.1.8.1. D-Dimer	20
2.1.8.2. Troponin I	22
2.1.8.3. Lenfosit	23
2.1.8.4. Trombosit	24
2.1.8.5. Ferritin	25
2.1.8.6. C-Reaktif Protein (CRP)	26
2.1.8.7. Prokalsitonin	26
2.1.9. Görüntüleme Bulguları	27
2.1.10. Tanı	30
2.1.11. Tedavi	31
2.2. SARKOPENİ	34
2.2.1. Tanım	34

2.2.2. Epidemiyoloji.....	35
2.2.3. Risk Faktörleri ve Mekanizmaları.....	36
2.2.4. Tanı Koyma Yöntemleri	38
2.2.4.1. Kas Gücü Değerlendirilmesi.....	40
2.2.4.2. Kas Kütlesinin Değerlendirilmesi.....	40
2.2.4.3. Fiziksel Performansın Değerlendirilmesi.....	41
2.2.5. Sarkopeniden Korunma ve Tedavi	42
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	45
3.1. İstatistiksel Yöntem	47
4. BULGULAR.....	48
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	54
6. KAYNAKLAR	64
7. EKLER	78
8. TEŞEKKÜR.....	79
9. ÖZGEÇMİŞ.....	80

KISALTMALAR

SARS: Şiddetli Akut Solunum Sendromu

MERS: Ortadoğu Solunum Sendromu

UVTK: Uluslararası Virüs Taksonomisi Komitesi

COVID-19: Koronavirüs hastalığı 2019

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

RT-PCR: Ters Transkripsiyon Polimeraz Zincir Reaksiyonu

EUGMS: Avrupa Birliği Geriatri Derneği

EWGSOP: Avrupa Yaşlı İnsanlarda Sarkopeni Çalışma Grubu

ESPEN: Avrupa Klinik Beslenme ve Metabolizma Derneği

IANA: Uluslararası Beslenme ve Yaşlanma Akademisi

IAGG-ER: Uluslararası Gerontoloji ve Geriatri Birliği-Avrupa Bölgesi

DEXA: Dual Enerji X-Ray Absorpsiyometri

BIA: Biyoimpedans Analiz

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

BT: Bilgisayarlı Tomografi

COV: Koronavirüs

RNA: Ribonükleik Asit

ORF: Open Reading Frame

HE: Hemagglutinin Esteraz

ACE2: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim 2

NTD: N-Terminal Alan

CTD: C-Terminal Alan

RBD: Reseptör Bağlanma Alanı

TMPRSS2: Transmembran Serin Proteaz 2

ER: Endoplazmik Retikulum

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer İlacı

HT: Hipertansiyon

DM: Diyabetes Mellitus

KAH: Koroner Arter Hastalığı

SKB: Sistolik Kan Basıncı
DKB: Diyastolik Kan Basıncı
CRP: C Reaktif Protein
ARDS: Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu
VTE: Venöz Tromboembolizm
PAI-1: Plazminojen Aktivatör İnhibitörü 1
TNI: Troponin I
TNT: Troponin T
DIC: Dissemine İntravasküler Koagülasyon
DNA: Deoksiribo Nükleik Asit
MAS: Makrofaj Aktivasyon Sendromu
AFP: Akut Faz Protein
TNF- α : Tümör Nekroz Faktör Alfa
IL-6: Interlökin-6
BCO: Buzlu Cam Opasitesi
JAK: Janus Kinazlar
GH: Büyüme Hormonu
IGF-1: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
SSS: Santral Sinir Sistemi
KFPB: Kısa Fiziksel Performans Bataryası
HU: Hounsfield Unit
PACS: Picture Archiving and Communication Systems
PKI: Paraspinoz Kas İndeksi
SD: Standart Sapma
OR: Odds Oranı
GA: Güven Aralığı
VKI: Vücut Kitle İndeksi
İPF: İdiyopatik Pulmoner Fibroz
NIMV: Noninvaziv Mekanik Ventilasyon

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo-1: SARS-CoV-2'nin alfabetik varyant örnekleri

Tablo-2: İnsan koronavirüslerinin sınıflandırılması

Tablo-3: Yapısal olmayan ve yapısal proteinlerin işlevleri

Tablo-4: COVID-19 hastalarında semptomların görülme oranı

Tablo-5: COVID-19 hastalarında anormal laboratuvar değerlerinin klinik ve biyolojik önemi

Tablo-6: COVID-19 toraks bilgisayarlı tomografi bulguları ve raporlama önerileri

Tablo-7: COVID-19' da kullanılan ilaçlara genel bakış

Tablo-8: EWGSOP2 2018 sarkopeni tanımı

Tablo-9: Nedene göre sarkopeni sınıflaması

Tablo-10: Sarkopeni risk faktörleri

Tablo-11: SARC-F anketi

Tablo-12: Kas kütlesi, gücü ve fonksiyon değerlendirilmesinde kullanılan testler

Tablo-13: Hastaların gruplara göre cinsiyet dağılımı

Tablo-14: Hastaların ek hastalıklarının gruplara göre dağılımı

Tablo-15: Hastaların temel özellikleri

Tablo-16: PKI ve klinik parametreleri karşılaştıran korelasyon analizi

Tablo-17: COVID-19'lu hastaların hastane içi mortalitesini etkileyen klinik parametrelerin tek değişkenli lojistik regresyon analizi

Tablo-18: Çok değişkenli lojistik regresyon analizi

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil-1: İnsan koronavirüslerinin tür içi ve türler arası iletimi

Şekil-2: Koronavirüslerin sınıflandırma şeması

Şekil-3: Koronavirüs şematik yapısı

Şekil-4: α , β , γ ve δ koronavirüslerinin genom yapıları

Şekil-5: Spike protein ve ACE2 reseptörün birleşmesi ve TMPRSS2 ile aktivasyonu

Şekil-6: SARS-CoV-2'nin yaşam döngüsü

Şekil-7: COVID-19'un klinik özellikleri

Şekil-8: D-dimer oluşum şeması

Şekil-9: Pıhtılaşma ve fibrinoliz arasındaki dengesizlikteki SARS-CoV-2'ye özgü etkilerin şeması

Şekil-10: COVID-19'un kardiyovasküler tutulumu, temel belirtileri ve varsayımsal mekanizmaları

Şekil-11: 2 günlük aralıklar ile çekilen göğüs radyografileri

Şekil-12: COVID-19 için tipik bilgisayarlı tomografi görüntüleri

Şekil-13: COVID-19 pnömonisinin bilgisayarlı tomografi bulgularının sınıflandırılması

Şekil-14: Sarkopeni tanı algoritması

Şekil-15: Çalışma popülasyonu akış şeması

Şekil-16: COVID-19 pnömonisi olan 2 hastada T12 ölçüm seviyesinde paraspinoz kas alanlarını gösteren BT görüntüleri

ÖZET

COVID-19, 2019 yılında Çin'de ortaya çıkmış ve kısa sürede tüm dünyayı etkileyen bir salgın haline gelmiştir. Enfekte kişiler asemptomatikten kritik hastalığa kadar çeşitli klinik belirtiler gösterebilir. Başarılı aşı çalışmalarına rağmen COVID-19 hastalığının hali hazırda kesin bir tedavisi bulunmamaktadır. COVID-19'da prognoz ve mortalitenin erken dönemde değerlendirilebilmesi için hızlı ve güvenilir testlere gereksinim vardır. Bu çalışma; COVID-19 hastalarında paraspinoz kas kitlesi ve kas radyodansitesindeki azalmanın mortalite ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçladı.

Çalışmamıza 11.03.2020-26.10.2021 tarihleri arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Pandemi Polikliniğine başvuran, COVID-19 servisleri ve yoğun bakım ünitelerine yatışı yapılan COVID-19 tanılı 493 hasta dahil edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, ek hastalıkları, vital bulguları, laboratuvar değerleri, paraspinoz kas boyutu, kas radyodansitesi, hastanede yatış süreleri ve mortalite durumları retrospektif olarak incelendi. Bir radyoloji hekimi tarafından toraks bilgisayarlı tomografi görüntülerin T12 pedikül çıkıntıları düzeyinden paraspinoz kas kitlesi ve kas radyodansitesi ölçüldü. Paraspinoz kas kitlesi, paraspinoz kas indeksi olarak sunuldu. Etkenlerin değerlendirilmesinde tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizleri uygulandı.

Çalışmaya dahil edilen 493 hastanın 194'ü (%39,4) kadın, 299'u (%60,6) erkekti. Hastaların ortalama yaşı $59,34 \pm 15,10$ yılıdır. Çalışmaya dahil edilen hastaların 391'i (%79,3) iyileşme ile taburcu edilmiş olup, 102'si (%20,7) hastanede öldü. Yapılan istatistiksel analizlerin sonucunda yaş ($p<0,001$), diyabetes mellitus ($p<0,001$), immünsüpresyon ($p=0,002$), oksijen saturasyonu ($p<0,001$), hastanede yatış süresi ($p=0,001$) mortalite ile istatistiksel olarak anlamlı izlendi.

Sonuç olarak bu çalışmada ileri yaş, diyabetes mellitüs ve immünsüpresyon varlığı, düşük oksijen satürasyonu ve hastanede yatış süresinin uzunluğu mortalite ile ilişkili bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, paraspinoz kas kitlesi, mortalite

SUMMARY

Retrospective Determination of the Prognostic Value of Paraspinous Muscle Mass Measurement in Patients with Pulmonary Involvement Due to COVID-19

COVID-19 emerged in China in 2019 and has become an epidemic that affects the whole world in a short time. Individuals infected may show clinical signs ranging from asymptomatic to critically ill. Despite successful vaccine studies, there is currently no cure for COVID-19 disease. Rapid and reliable tests are required for early assessment of COVID-19 prognosis and mortality. The purpose of this study was to determine the relationship between decreased paraspinal muscle mass and muscle radiodensity and mortality in COVID-19 patients.

Our study included 493 COVID-19 patients who received treatment at Bursa Uludağ University Faculty of Medicine Emergency Pandemic Clinic between 11.03.2020 and 26.10.2021 and were hospitalized in COVID-19 services and intensive care units. Age, gender, comorbidities, vital signs, laboratory values, paraspinous muscle size, muscle radiodensity, length of hospital stay and mortality of the patients were retrospectively analyzed. Paraspinous muscle mass and muscle radiodensity were measured at the level of T12 pedicle protrusions of thorax computed tomography images by a radiologist. The paraspinous muscle index was calculated using paraspinous muscle mass. The factors were assessed using univariate and multivariate logistics regression analyses.

The study included 493 patients, 194 (39.4%) of whom were female and 299 (60.6%) of whom were male. The patients were 59.34 ± 15.10 years old on average. Of the patients included in the study, 391 (79.3%) were discharged with recovery, and 102 (20.7%) died in the hospital. The statistical analysis showed that age ($p = 0.001$), diabetes mellitus ($p = 0.001$),

immunosuppression ($p = 0.002$), oxygen saturation ($p = 0.001$), length of hospital stay ($p = 0.001$), and death were statistically significant.

In conclusion, this study indicated that factors such as advanced age, the existence of diabetes mellitus and immunosuppression, poor oxygen saturation, and length of hospital stay were linked to mortality.

Keywords: COVID-19, paraspinous muscle mass, mortality

1. GİRİŞ

2019 Aralık ayında Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan kentinde nedeni bilinmeyen pnömoni vakaları bildirilmiştir (1). Yapılan analizler sonucunda, etkenin yeni bir koronavirüs olduğu anlaşılmış ve 2019-nCoV olarak adlandırılmıştır (2). Koronavirüsler insan ve birçok hayvan türünü enfekte ederek çeşitli sistemleri etkiler ve hastalıklara neden olurlar (3). Koronavirüs enfeksiyonları, insanlarda öncelikle solunum ve gastrointestinal sistemi etkiler ve soğuk algınlığı gibi hafif klinik semptomlardan pnömoni gibi ağır klinik tablolara neden olurlar. Koronavirüs türlerinden altı tanesi insanlarda hastalık oluşturmaktadır. Bunlardan dört tanesi; 229E, OC43, NL63, HKU1 yaygındır ve daha çok insanlarda soğuk algınlığı semptomlarına neden olur. Diğer iki tanesi Şiddetli Akut Solunum Sendromu'na (SARS) sebep olan SARS-CoV ve Ortadoğu Solunum Sendromu'na (MERS) sebep olan MERS-CoV'dur (4). Bu yeni koronavirüs, Uluslararası Virüs Taksonomisi Komitesi (UVTK) tarafından SARS-CoV'a benzerliğinden dolayı SARS-CoV-2 olarak adlandırılmış, hastalığın ismi Koronavirüs Hastalığı-2019 (COVID-19) olarak anılmaya başlanmıştır (5).

COVID-19 salgını 2019 Aralık ayında Wuhan şehrinde başladı ve daha sonra kısa zamanda Tayland, Japonya, Güney Kore, İtalya, Amerika Birleşik Devletleri dahil dünya çapında birçok ülkeye yayıldı (6). Salgın, 11 Mart 2020 tarihinde Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından pandemi olarak ilan edilmiştir (7). 03 Mayıs 2022 tarihi itibarıyla dünyada 511 milyondan fazla vaka teyit edilmiş, 6 milyondan fazla ölüm bildirilmiştir (8).

Türkiye'de COVID-19 ile ilgili çalışmalar 10 Ocak 2020 tarihinde başlamış ve 22 Ocak'ta T.C. Sağlık Bakanlığı Bilimsel Danışma Kurulu ilk toplantısını gerçekleştirmiştir. Ülkemizde ilk COVID-19 vakası 11 Mart 2020 tarihinde görülmüştür (9).

SARS-CoV-2, esas olarak damlacık yolu ile bulaşmaktadır. Enfekte kişilerin öksürmesi, hapşırması ile saçılan damlacıklara ağız, burun, göz mukozaları ile temas hastalığın yayılma şekillerindendir (6). Enfekte kişiler ile

doğrudan temasın yanı sıra enfekte kişilerin çevresindeki yüzeylerle ve nesnelerle dolaylı temas da bulaşa neden olmaktadır (10).

Hatalığın en sık semptomları ateş, öksürük ve dispne olmakla beraber; baş ağrısı, boğaz ağrısı, burun akıntısı, kas ve eklem ağrıları, halsizlik, koku ve tat alma duyusu kaybı, ishal gibi semptomlar da görülebilmektedir (9). COVID-19'un kesin tanısı, SARS-CoV-2 RNA'nın ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile saptanmasıyla konulur (11). Morbidite ve mortaliteye etki eden risk faktörleri; yaş, cinsiyet ve etnik köken, diyet ve yaşam tarzı gibi demografik özellikler, kronik hastalıklar ve laboratuvar bulgularıdır (12).

2019 Aralık ayında ortaya çıkan SARS-CoV-2 salgını dünya çapında bir krize neden olmuştur (13). Dezenfektan ve koruyucu yüz maskelerinin kullanılması, sosyal mesafe ve karantina virüsün yayılımını kontrol altına almak için kullanılan yöntemlerdendir (14). Alınan önlemler psikolojik, ekonomik, siyasi, sosyal anlamda olumsuz sonuçlara neden olmuştur (15). COVID-19'un bu geniş çaplı etkisi daha önce görülmemiş bir hızda ve küresel iş birliği içerisinde profilaktik aşıların geliştirilmesini gerektirmiş bu nedenle aşılar ilaç dışı yöntemlerle birlikte pandeminin kontrol altına alınmasındaki en iyi yol olarak görülerek (16) dünyada 02 Mayıs 2022 tarihi itibari ile 11 milyardan fazla doz aşı yapılmıştır (8).

Sarkopeni tanımında değişik tanımlamalar kullanılmıştır. Sarkopeni ilk olarak 1988'de Rosenberg tarafından kas kütlesi ve kas gücünün progresif jeneralize kaybı olarak ifade edilmiştir (17). Sarkopeni kronik hastalıklar, immobilité, yetersiz beslenme gibi durumlar sonucunda erken yaşlarda ortaya çıksa da esas olarak 65 yaş ve üzerinde sık rastlanan bir durumdur. Yaşa bağlı sarkopeni yaygın görülmesine rağmen geniş çapta kabul görmüş bir klinik tanımı bulunmamaktadır (18). Bu nedenle Avrupa Birliği Geriatri Derneği (European Union Geriatric Medicine Society (EUGMS)) 2009 yılında sarkopeni tanı kriterlerini belirlemek amacıyla, Avrupa Yaşlı İnsanlarda Sarkopeni Çalışma Grubu (The European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP))'nu oluşturmuş ve bu grup tarafından sarkopeni; fiziksel yetersizlik, düşük yaşam kalitesi ve ölüm gibi kötü sonuçlara yol

açabilen, jeneralize ve progresif kas kütlesi ve kuvvet kaybı ile karakterize bir sendrom olarak tanımlanmıştır (19).

EWGSOP evreleme için sarkopeniyi; presarkopeni, sarkopeni ve ağır sarkopeni olmak üzere üç gruba ayırmıştır (18). Sarkopeni tanısı için kas kütlesi, kas gücü ve fiziksel performansın değerlendirilmesi gerekmektedir (20). Kas kütlesinin değerlendirilmesinde X-ışını absorpsiyometrisi (DEXA), biyoimpedans analizi (BIA), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve bilgisayarlı tomografi (BT) uygulanabilirlik ve maliyet göz önüne alınarak kullanılmaktadır (21). Sarkopeninin iyileşmesinde, en güçlü ve güvenli etken bedensel etkinlik, yaşam tarzı değişiklikleri ve kişiye özgü beslenmedir (22).

COVID-19, 21. yüzyılın en büyük küresel sorunudur. Ortaya çıktığı ilk andan itibaren birçok bilimsel çalışmaya kaynak olmuş, COVID-19'un prognozu, seyri, mortalitesi, toplum üzerine etkisi araştırılmıştır. COVID-19 prognozuna yaş, cinsiyet, kan grubu, komorbiditelerin etkileri gibi konularda çalışmalar yapılmış ve yapılmaya devam etmektedir. COVID-19 nedeniyle uygulanan karantina kuralları insanlar üzerinde özellikle de yaşlı nüfus üzerinde fiziksel aktivite, yaşam tarzı, beslenme alışkanlıkları gibi birçok alanda değişikliğe neden olmuştur. Biz de COVID-19'a bağlı akciğer tutulumu gösteren hastalarda paraspinoz kas kitlesi ölçümünü yaparak COVID-19 prognozuna etkisini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. COVID-19

2.1.1. Tanım

COVID-19 tek, pozitif zincirli bir RNA virüsü olan SARS-CoV-2'nin etken olduğu solunum yolu semptomları ile kendini gösteren bir Koronavirüs hastalığıdır (23). COVID-19, yirmi yıl içinde görülen tüm dünyanın sosyoekonomik dengesini önemli ölçüde etkileyen koronavirüs ile ilgili üçüncü büyük solunum yolu hastalığı salgınıdır (24). Mayıs 2022 itibari ile dünya üzerinde 500 milyonun üzerinde doğrulanmış COVID-19 vakası vardır (8). Zoonotik bir virüs olan koronavirüs, aerosoller yoluyla hayvanlardan insanlara ve insanlardan insanlara bulaşma yeteneğine sahiptir (25). Yarasalar insan enfeksiyonları için en yaygın bilinen taşıyıcıdır (26).

2.1.2. Tarihçe

2019 Aralık ayında Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan kentinde etiyojisi bilinmeyen pnömoni ön tanısı ile bir grup hasta hastanelere kabul edilmiş (27), incelemeler sonrasında bu hastaların Wuhan'daki bir deniz ürünleri ve ıslak hayvan toptan satış pazarı ile temaslı olduğu anlaşılmıştır (28). 18 Aralık 2019'dan 29 Aralık 2019'a kadar beş hasta akut solunum sıkıntısı sendromu ile hastaneye kaldırılmış ve bu hastalardan biri hayatını kaybetmiştir (29). Hastalık 22 Ocak 2020 itibari ile Çin'in 25 ilinde toplam 571 kişiye yayılmıştır (30). Çin dışındaki ilk vaka 13 Ocak'ta Tayland'da bildirilmiştir (9). Avrupa'da ilk vaka 24 Ocak'ta Fransa'da tespit edilmiştir. Avrupa'daki hastalık kaynaklı ilk ölüm 15 Şubat tarihinde yine Fransa'da gerçekleşmiştir (31). 6 Şubat 2020'de DSÖ tarafından yaklaşık 25 ülkeyi kapsayan 565 ölüm ve 28.276 doğrulanmış vaka yayınlanmıştır (32). Bu gelişmeler sonucunda DSÖ 7 Ocak 2020'de, hastalığın SARS olmadığını yeni bir tip koronavirüsten kaynaklandığını açıklamış ve bu hastalığı 12 Şubat 2020'de COVID-19 olarak adlandırmıştır (5). Ülkemizde ise ilk vaka 11 Mart'ta açıklanmış, COVID-19'a bağlı ilk ölüm 15 Mart tarihinde bildirilmiştir

(9). Çin COVID-19'un ilk çıkış noktası ve merkez üssüdür fakat alınan sıkı tedbirler sonucunda salgın kontrol altına alınmış olup, DSÖ 13 Mart 2020 itibari ile Avrupa'da vaka ve ölüm sayılarının artmasıyla Mart ayı itibari ile Avrupa'nın salgının merkezi olduğunu açıklamıştır (33). Virüsün yüksek virulansı nedeniyle insan popülasyonunda hızla yayılması ve genetik yapısının da mutasyonlarla sürekli değişikliğe uğraması gözlenmiştir. Virüsün geçirdiği mutasyonlar sonucunda farklı varyantlar ortaya çıkmıştır. Bugüne kadar görülen ve diğer varyantlara göre klinik açıdan daha çok insanı etkileyen SARS-CoV-2 varyantları şöyledir (Tablo 1) (34).

Tablo-1: SARS-CoV-2'nin alfabetik varyant örnekleri (34)

Soy	İlk Görülme Yeri ve Tarihi	DSÖ Adı
B.1.1.7	Birleşik Krallık, 2020 Eylül	Alpha
B.1.351	Güney Afrika, 2020 Mayıs	Beta
P.1	Brezilya, 2020 Kasım	Gama
B.1.617.2	Hindistan, 2020 Ekim	Delta
C.37	Peru, 2020 Aralık	Lambda
B.1.621	Kolombiya, 2021 Ocak	Mu
B.1.1.529	Botswana, 2021 Kasım	Omikron

COVID-19, 1918 grip salgınından bu yana belgelenen beşinci salgındır (35). COVID-19 pandemisi süresince etkin tedavi yöntemleri araştırılmaktadır. Bununla birlikte aşı çalışmaları da yapılmakta olup günümüzde; 74 adet aşı adayı faz 3, 66 adet aşı adayı faz 2, 48 adet aşı adayı da faz 1 klinik aşamaya gelmiştir (36).

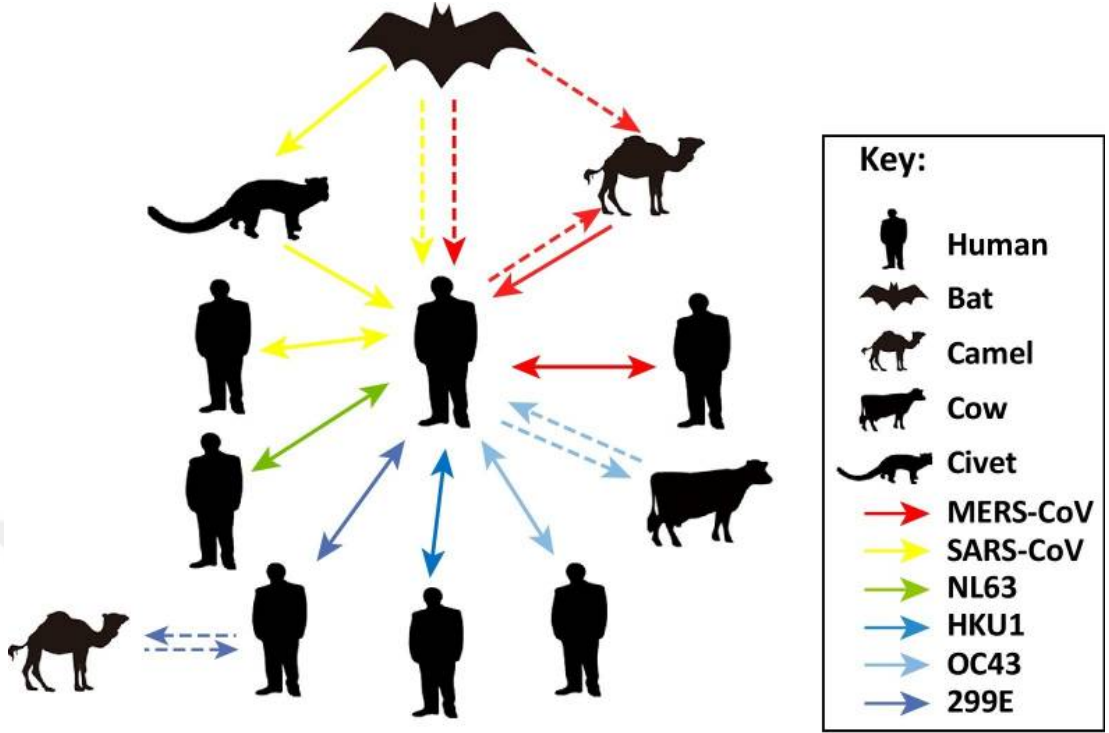
2.1.3. Epidemiyoloji

Aralık 2019'da Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi Wuhan şehrinde nedeni bilinmeyen bir pnömoni salgını bildirdi ve 7 Ocak 2020'de hastaların alt solunum yolu örneklerinden yeni bir koronavirüs tespit ettiğini açıkladı. Hastaların çoğunun epidemiyolojik olarak Wuhan'daki deniz ürünleri ve ıslak hayvan pazarını ziyaret ettiği belirlendi (28). Pazarın çevresel

dezenfeksiyonu 30 Aralık 2019'da başlatıldı ve Pazar 1 Ocak 2020 tarihinde kapatıldı (37). Tespit edilen virüs daha sonra SARS-CoV-2 olarak adlandırıldı. DSÖ, 2019'da tanımlanan SARS-CoV-2'nin neden olduğu enfeksiyonu COVID-19 olarak adlandırdı (38).

Koronavirüsler (CoV) insanları ve çeşitli kuş ve memeli türlerini enfekte eder. İnsanları enfekte ettiği bilinen iki alfa koronavirüs (α CoV (229E ve NL63)), dört beta koronavirüs (β CoV (OC43, HKU1, SARS-CoV ve MERS-CoV)) olmak üzere toplam altı CoV vardır (39). Tüm insan CoV'leri zoonotiktir (40). Yarasalar α CoV ve β CoV'lerin başlıca doğal rezervuarlarıdır (41). Evcil hayvanlar virüsün insanlara bulaşmasına neden olan ara konak olabilirler. SARS-CoV'un misk kedilerinden insanlara ve MERS-CoV'un hörgüçlü develerden insanlara bulaştığı bildirilmiştir (42). Wuhan'daki ıslak hayvan pazarını ziyaret eden pek çok kişide bu hastalığın saptanması COVID-19'un zoonotik bir kökeninin olduğunu düşündürmüştür (22). SARS-CoV-2, Yunnan eyaletinde bulunan *Rhinolophus affinis* olarak bilinen bir yarasa türünde tespit edilen Bat-CoV RaTG13 ile genomik dizilim olarak %96,2 özdeşleştiği bulunmuştur (43). Bu nedenle yarasalar muhtemelen SARS-CoV-2'nin rezervuar konaklarıdır (Şekil 1) (4). Bunun yanında Wuhan'daki hayvan pazarını ziyaret etmeyen kişiler arasında da vakaların görülmesi, COVID-19 enfeksiyonunun insandan insana bulaşmasının olası başka bir yol olduğunu düşündürmüştür (44).

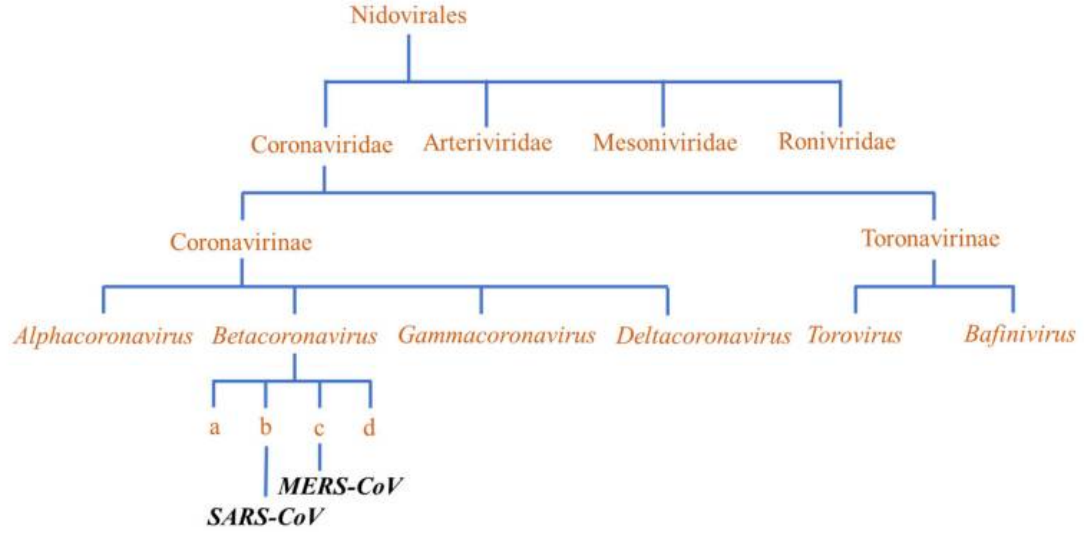
Enfeksiyon; COVID-19 pozitif hastaların öksürmesi, hapşırması veya konuşması sırasında üretilen büyük damlacıkların solunması ya da bu damlacıklar ile kontamine olmuş yüzeylere dokunulması sonucunda ellerin ağız, burun veya göz mukozasına teması ile bulaşmaktadır (45). Koronavirüsler ısıya ve ultraviyole ışınlar karşı oldukça duyarlıdır. -80°C sıcaklıkta uzun yıllar saklanabilir ve araştırmacılar tarafından 56 °C'de 30 dakika inaktive edilebilirler (46). Enfekte damlacıklar 1-2 m yayılabilir ve yüzeylerde birikebilir. Virüs, elverişli atmosfer koşullarında günlerce yüzeylerde yaşayabilir ancak sodyum hipoklorit, hidrojen peroksit vb. gibi yaygın dezenfektanlar tarafından bir dakikadan daha kısa sürede yok edilir (47).



Şekil-1: İnsan koronavirüslerinin tür içi ve türler arası iletimi (4).

2.1.4. Etken ve Bulaş Yolu

SARS-CoV-2, Nidovirüsler takımının Coronaviridae ailesine aittir. Coronaviridae; Coronavirinae ve Torovirinae olmak üzere iki alt aileye ayrılır. Coronavirinae; Alphacoronavirus (α CoV), Betacoronavirus (β CoV), Gammacoronavirüs (γ CoV) ve Deltacoronavirüs (δ CoV) olmak üzere dört cinse ayrılır. Betacoronavirüs daha önce A, B, C, D olarak adlandırılan Embecovirüs (soy A), Sarbecovirüs (soy B), Merbecovirüs (soy C) ve Nobecovirüs (soy D) olarak dört soya bölünür. SARS-CoV-2, Betacoronavirüs cinsine ve Sarbecovirüs soyuna aittir (Şekil 2) (24).



Şekil-2: Koronavirüslerin sınıflandırma şeması (24).

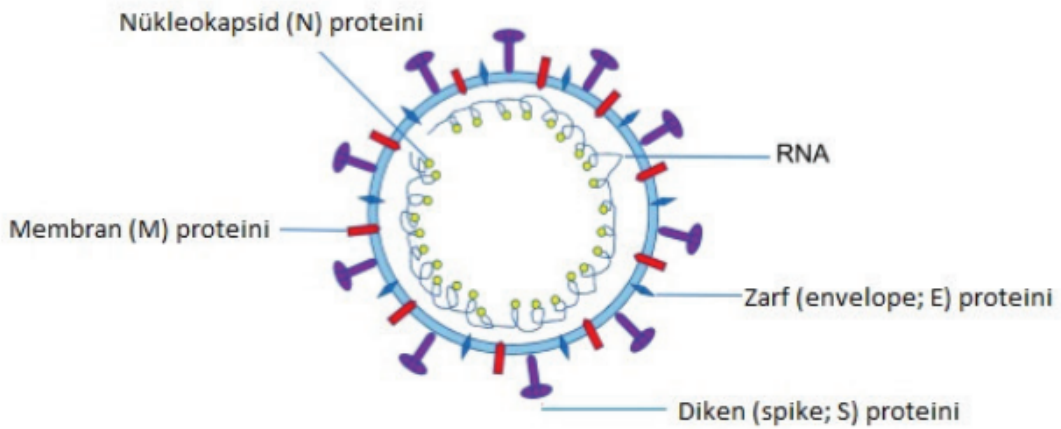
SARS-CoV-2, 2 α CoV (229E, NL63) ve 4 β CoV (OC43, HKU1, SARS-CoV, MERS-CoV)'den sonra insanları enfekte eden yedinci koronavirüstür. α CoV ve β CoV memelilerden özellikle yarasalardan kaynaklanırken, γ CoV ve δ CoV kuşlardan kaynaklanmaktadır (Tablo 2) (35). İnsan koronavirüsleri NL63, 229E, HKU1 ve OC43 genellikle soğuk algınlığı gibi hafif üst solunum yolu hastalıklarına neden olurken; SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2 hayatı tehdit eden ciddi akut solunum hastalıklarına neden olabilir (48).

Tablo-2: İnsan koronavirüslerinin sınıflandırılması (35).

İsim	Keşif	Grup	Doğal Konak	Ara Konak	Semptom
229E	1966	A	Yarasa	Devegiller	Hafif
OC43	1967	β -A	Kemirgen	Sığırlar	Hafif
SARS-CoV	2003	β -B	Yarasa	Misk kedileri	Şiddetli
NL63	2004	A	Yarasa	Bilinmiyor	Hafif
HKU1	2005	β -A	Kemirgen	Bilinmiyor	Hafif
MERS-CoV	2012	β -C	Yarasa	Tek Hörgüçlü Deve	Şiddetli
SARS-CoV-2	2019	β -B	Yarasa	Pangolin?	Şiddetli

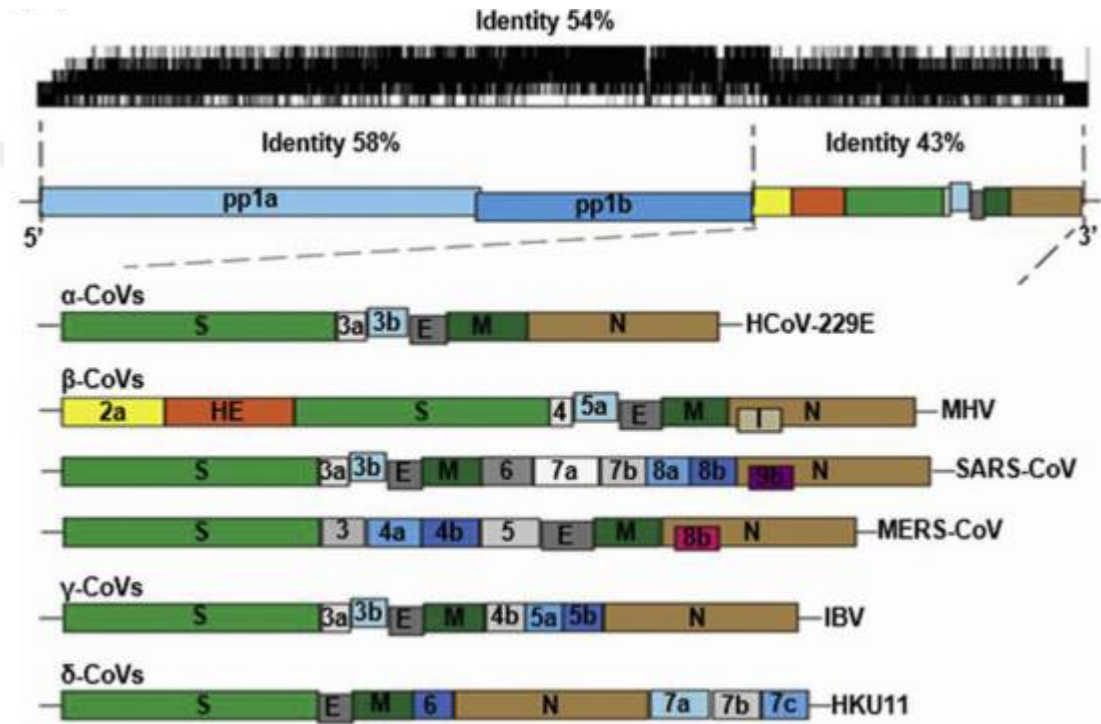
Koronavirüsler yuvarlak, zarflı, yaklaşık 80-220 nm çapında, genom boyutu 26 kb ile 32 kb arasında değişen, pozitif tek sarmallı bir RNA virüsleridir. Hücre dışı kılıfı glikoprotein içerir (49). Bu virüsler ilk olarak 1966'da, soğuk algınlığı olan hastalardan virüsleri izole eden Tyrell ve Bynoe tarafından tanımlanmıştır (50). Latince de korona taç anlamına gelmektedir ve virüs hücre yüzeyindeki çıkıntılar nedeniyle koronavirüs (taçlı virüs) olarak isimlendirilmiştir (4). SARS-CoV-2'nin genetik özellikleri SARS-CoV ve MERS-CoV'dan büyük farklılık gösterir. Yapılan araştırmalar yarasa SARS benzeri koronavirüslerle (bat-SL-CoVZC45) %85'ten fazla benzer homolojiye sahip olduğunu göstermiştir (51).

Bilinen tüm Ribonükleik Asit (RNA) virüsleri arasındaki en büyük genom koronavirüslere aittir. Tipik bir koronavirüsün genomu ve subgenomları en az altı açık okuma çerçeveleri (open reading frame-ORF) içerir. İlk ORF'ler genomun yaklaşık üçte ikisini oluşturan kısmı 16 adet yapısal olmayan proteini kodlar. Genomun kalan üçte birini oluşturan ORF bölgeleri ise dört temel yapısal proteinin kodlanmasında sorumludur (52). Bu proteinler; spike-çıkıntı (S), membran (M), envelope-zarf (E) ve nükleokapsit (N) proteinleridir (Şekil 3) (53). Virüsün isimlendirilmesine katkı sağlayan yüzeyindeki taça benzeyen çıkıntılar spike proteinlerdir (23). Diğer bir yapısal protein olan Hemagglutinin Esteraz (HE) sadece betakoronavirüslerde bulunmaktadır (54).



Şekil-3: Koronavirüs şematik yapısı (53).

Koronavirüslerin farklı alt türlerinin genom sekansları incelendiğinde yapısal olmayan proteinleri kodlayan bölgeler arası %58, yapısal proteinleri kodlayan bölgeler arası %43 ve tüm genom düzeyinde %54 oranında benzerlik bulunmaktadır. Yapısal proteinlerin kodlanmasından sorumlu bölgelerin benzerliğinin azlığı, koronavirüslerin yeni konaklara adaptasyonundan asıl sorumlu bölgeler olduğunu düşündürmektedir (Şekil 4) (52).



Şekil-4: α, β, γ ve δ koronavirüslerinin genom yapıları (52).

S proteini, virüs yüzeyinde büyük çıkıntılar oluşturur ve virüsün reseptöre bağlanması ve membran füzyonundan sorumludur (55). M proteini, koronavirüsün zar bileşenleri içinde en bol bulunan yapısal proteindir. N proteini ile birlikte yeni virüs parçacıkları oluşturulmasında ve salınımında rol oynar (56). N protein, viral RNA'nın replikasyonu ve transkripsiyonundan sorumludur. İnterferon antagonisti olarak görev alır (57). E proteini virüs yapısından az bulunan ve virüsün tomurcuklanarak hücreden ayrılmasında rol oynayan proteindir (Tablo 3) (58).

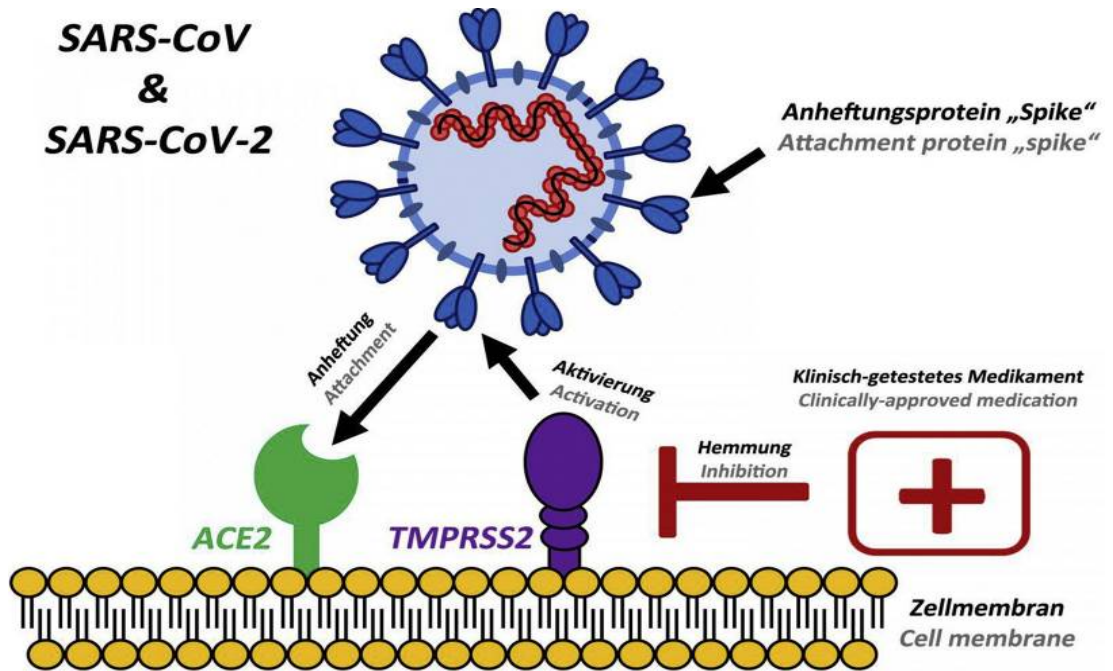
Tablo-3: Yapısal olmayan ve yapısal proteinlerin işlevleri (58).

Yapısal Olmayan Protein (nonstructural protein-nsp)	Görevi
nsp1	IFN sinyalinin inhibisyonu
nsp2	Bilinmiyor
nsp3	Konağın doğal bağışıklık sistemi baskılanması
nsp4	Membranda vezikül oluşumu
nsp5	IFG sinyalinin inhibisyonu
nsp6	Otofagozom büyümesinin sınırlandırılması
nsp7	nsp8 ve nsp12 ile kofaktör
nsp8	nsp7 ve nsp12 ile kofaktör
nsp9	Dimerizasyon ve RNA bağlanması
nsp10	nsp14 ve nsp16 için destek protein
nsp11	Bilinmiyor
nsp12	RNA bağımlı RNA polimeraz
nsp13	RNA helikaz, 5'trifosfataz
nsp14	Ekzoribonükleaz, N7metiltransferaz
nsp15	Endoribonükleaz
nsp16	Doğal bağışıklığın olumsuz yönde etkilenmesi
Yapısal Protein	Görevi
Spike (S) proteini	Konak hücrede reseptöre bağlanma Membran füzyonu ACE2 reseptörüne bağlanma
Membran (M) proteini	Viriyonun şekillenmesi Nükleokapsit proteininin stabilizasyonu Nükleokapsit-RNA kompleksi oluşumu IFN-beta yolağının aktivasyonu
Envelope-zarf (E) proteini	Viral parçaların bir araya getirilmesi Virüs salınımı
Nükleokapsit (N) proteini	Viriyonun şekillenmesi ve salınımı IFN antagonisti
Hemagglutinin Esteraz (HE) proteini	Sialik asit içeren reseptörlere tutunma

SARS-CoV-2, spike proteini aracılığıyla anjiyotensin dönüştürücü enzim 2'ye (ACE2) bağlanır ve COVID-19'un hücrelere girmesine izin verir (Şekil 5) (54). ACE2 reseptörü akciğerler, kalp, böbrek ve bağırsaklar gibi çeşitli organlarda bulunur ve bu organlar tutulum için riskli grupta yer alır. Virüsün hücre içine giriş mekanizması doğrudan hücre girişi veya endositozdur (42).

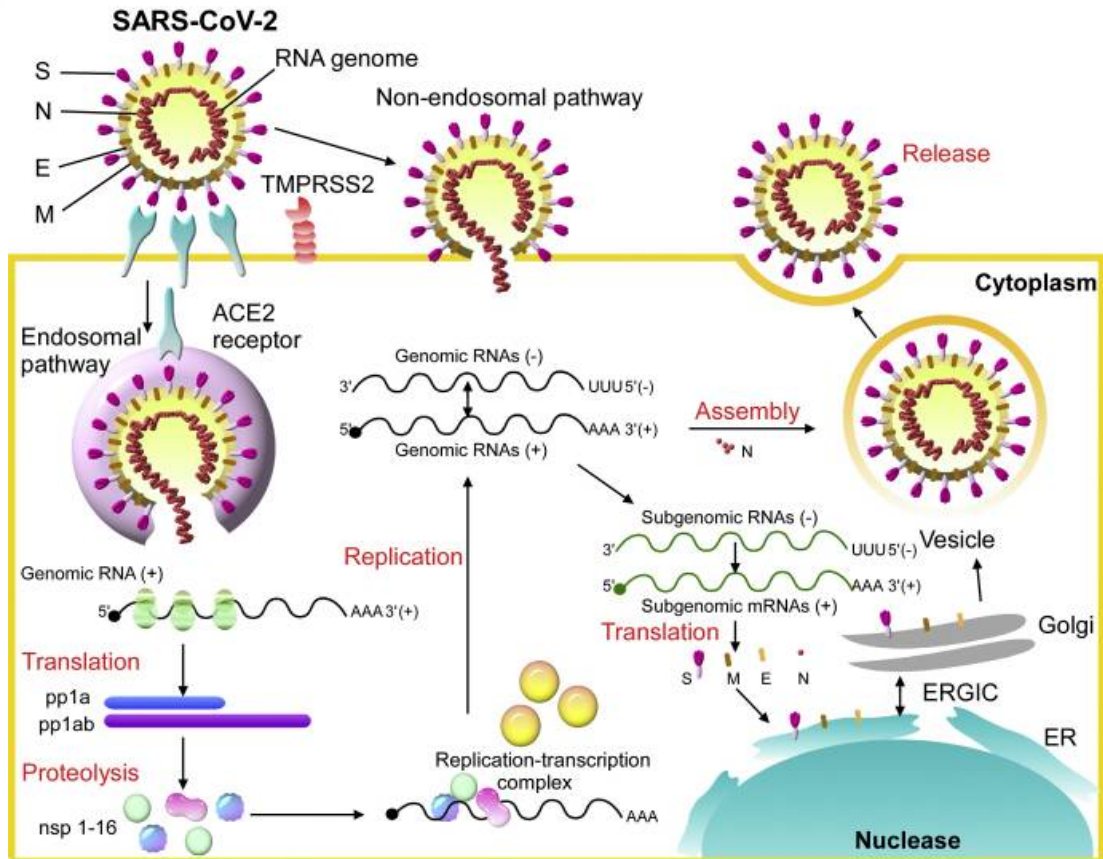
Spike protein, S1 ve S2 alt birimlerinden oluşur. S1 alt biriminin N-terminal alanı (NTD) ve C-terminal alanı (CTD) olmak üzere iki bölümü vardır ve reseptör tanımadan sorumludur. S2 alt birimi ise membran füzyonundan sorumludur. S1 alt biriminin CTD'si ACE2 reseptörüne bağlanır. SARS-CoV-2'nin CTD içindeki reseptör bağlanma alanı (RBD) ACE2 reseptörüne SARS-CoV'nin RBD'sinden 10 kat daha fazla afinite gösterir (59).

SARS-CoV-2'nin konakçı hücredeki yaşam döngüsü S proteininin ACE2 reseptöre bağlanması ile başlar. Virüsün hücre girişini tamamlaması için S proteininin proteaz adı verilen bir enzim tarafından aktif edilmesi gerekir (60). Aktivasyon transmembran serin proteaz 2 (TMPRSS2) tarafından yapılır (61).



Şekil-5: Spike protein ve ACE2 reseptörün birleşmesi ve TMPRSS2 ile aktivasyonu. **ACE2:** anjiyotensin dönüştürücü enzim 2, **TMPRSS2:** transmembran serin proteaz 2 (52).

Reseptör bağlanmasından sonra viral RNA genomu sitoplazmaya salınır ve virüs kodlu proteinazlar tarafından küçük ürünlere bölünebilen viral replikaz poliproteinleri pp1a ve 1ab'ye dönüştürülür. Polimeraz, transkripsiyon yoluyla subgenomik mRNA'yı kopyalar ve bu subgenomik mRNA'lar viral yapısal proteinlere çevrilir. S, E ve M proteinleri endoplazmik retikulum (ER) ve Golgi cisimciğine girer ve N proteini, bir nükleoprotein kompleksi oluşturmak için pozitif sarmallı genomik RNA ile birleştirilir. Yapısal proteinler ve nükleoprotein kompleksi, ER-Golgi ara bölgesinde viral zarf ile birleştirilir. Yeni toplanan viral partiküller daha sonra enfekte hücreden salınır (Şekil 6) (35).



Şekil-6: SARS-CoV-2'nin yaşam döngüsü (35).

Başlangıçtaki COVID-19 vakaları Wuhan'daki Huanan deniz ürünleri pazarı ile ilişkilendirilirken daha sonraki vakaların büyük kısmının bu pazar ile bir bağlantısı olmadığı anlaşılmıştır. Bu durum SARS-CoV-2'nin

yayılmasında insandan insana bulaşın etken olduğunu düşündürmüştür (61). COVID-19'un insanlar arasındaki esas bulaş yolu solunum damlacıklarıdır ancak dolaylı temas, aerosol ve fekal-oral yol ile de bulaşın olabileceği gösterilmiştir (62). Yapılan çalışmalar SARS-CoV-2'nin plastik, karton, cam ve çelik gibi yüzeylerde de canlı kalabildiğini göstermiştir. Bu, SARS-CoV-2'nin kontamine yüzeylerden bulaşmasının mümkün olabileceğini gösterir (10). SARS-CoV-2, pnömoni gelişmeden önce enfekte kişilerin tükürük, kan, balgam ve idrarında tespit edilmiştir ve bu enfekte kişilerin bazılarında takipleri sırasında pnömoni gelişmediği görülmüştür. Böylece asemptomatik kişiler de SARS-CoV-2'nin potansiyel kaynakları haline gelmiştir (63).

2.1.5. Risk Faktörleri

SARS-CoV-2 ile enfekte olan hastaların çoğu başlangıçta hafif semptomlar ile ortaya çıksa da yapılan çalışmalar, COVID-19 olan hastaların %20'sinin hastaneye kaldırıldığını ve %5'inin kritik şekilde hastalandığını bildirmiştir (64). Pandeminin başlangıcından itibaren yaş, hipertansiyon, diyabet, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve kardiyovasküler hastalıklar gibi kronik komorbiditeler önemli bir risk faktörü olarak gösterilmiştir (65).

Yaşlanma birçok komorbidite ile ilişkilidir ve altta yatan hastalıklar COVID-19 enfeksiyonunda mortalitenin ana belirleyicisidir. Bu hastalıklar diyabet, hipertansiyon, KOAH, kardiyovasküler hastalıklar, malign tümörlerdir ve bunlar yaşlı erişkinlerde daha sık görülür (66).

Yaş, COVID-19'un hastaneye yatış oranındaki en önemli faktörlerden biridir ve hastaneye kaldırılan vakaların %70'i 45 yaşın üzerindedir. Bunun yanında obezite COVID-19 riskini daha genç yaşlara kaydırabilir (67). Obezite mortaliteye etki eden hastalıklar için risk faktörlerini artırabilir ve olumsuz sonuçlara neden olabilir (68).

2.1.6. Klinik Belirti ve Bulgular

COVID-19 enfeksiyonunun semptomları ortalama 5,2 günlük bir kuluçka döneminden sonra ortaya çıkar (69). Semptomların başlangıcından ölüme kadar geçen süre, medyan 14 gün olmak üzere 6-41 gün arasında değişmektedir (70). COVID-19 enfeksiyonunun semptomları spesifik değildir

ve hastalık asemptomatik formunun yanı sıra, mekanik ventilasyon gerektiren solunum yetmezlik, sepsis, septik şok, multiorgan yetmezliğine giden tablolar ile prezante olabilmektedir (71). Hastalık solunum, gastrointestinal, kas iskelet ve nörolojik dahil olmak üzere birden fazla sistemi tutabilir (72).

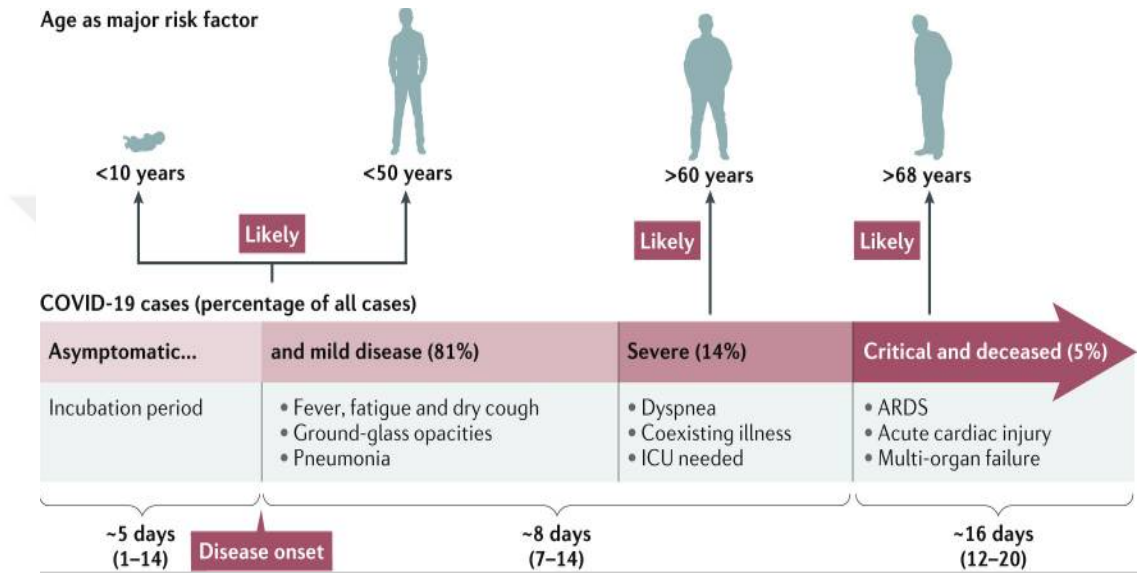
COVID-19'un en yaygın semptomları ateş, öksürük, kas ağrısı veya yorgunluktur, diğer semptomlar ise balgam, baş ağrısı, hemoptizi, kusma ve ishaldir (Tablo 4) (73). Bazı hastalar, ateşin başlamasından birkaç gün önce boğaz ağrısı, burun akıntısı, baş ağrısı şikayetiyle hastaneye başvurabilir (74). Ayrıca bazı hastalar erken uyarı işaretleri olarak kabul edilen tat veya koku kaybı yaşayabilirler (75).

Tablo-4: COVID-19 hastalarında semptomların görülme oranı (73).

Semptom	Oran
Ateş	%82,2
Öksürük	%61,7
Halsizlik	%44
Dispne	%41
İstahsızlık	%40
Balgam	%27,7
Kas ağrısı	%22,7
Boğaz ağrısı	%15,1
Mide bulantısı	%9,4
Baş dönmesi	%9,4
İshal	%8,4
Baş ağrısı	%6,7
Kusma	%3,6
Karın ağrısı	%2,2

Çin Hastalık Önleme ve Kontrol Merkez'inde doğrulanmış 44500 vakalık bir raporda, olguların ağırlık dereceleri incelenmiş ve pnömoni saptanmamış ya da hafif pnömoni saptanmış vakaların oranı %81 iken, %14 oranında ağır hastalık (dispne, hipoksi, 24-48 saat içinde görüntülemeye

%50'den fazla akciğer tutulumu, solunum sayısı ≥ 30 /dk, oksijen satürasyonu $\leq 93\%$ gibi bulgular), %5 olguda ise kritik hastalık (solunum yetmezliği, şok veya multiorgan yetmezliği) bildirilmiştir. COVID-19 enfeksiyonu geçiren herhangi bir yaştaki sağlıklı kişide şiddetli hastalık ortaya çıkabilir; ancak şiddetli hastalık tablosu ağırlıklı olarak ileri yaş veya altta yatan komorbiditesi olan kişilerde görülmektedir (Şekil 7) (6, 76).



Şekil-7: COVID-19'un klinik özellikleri (76).

SARS-CoV-2 enfeksiyonlu hastalar, semptom olmamasından kritik hastalığa kadar çeşitli klinik belirtiler gösterebilir:

1. Asemptomatik veya presemptomatik enfeksiyon: SARS-CoV-2 testi pozitif çıkan ancak COVID-19 ile uyumlu hiçbir semptomu olmayan hastalar.
2. Hafif hastalık: Ateş, öksürük, boğaz ağrısı, halsizlik, kas ağrısı gibi semptomların olduğu ancak nefes darlığının ve akciğer tutulumunun olmadığı hastalar.
3. Orta derecede hastalık: Öksürük ve nefes darlığının eşlik ettiği, akciğer tutulumunun $<50\%$ 'nin altında ve oda havasında oksijen satürasyonunun (SpO_2) ≥ 94 olan hastalar.
4. Şiddetli hastalık: Ateş, nefes darlığı şikayetlerinin olduğu, $SpO_2 < 94$, arteriyel kısmi oksijen basıncının solunan oksijen fraksiyonuna oranı

(PaO₂/FiO₂) <300 mmHg, solunum hızı >30/dk ve akciğer tutulumu >%50 olan hastalar.

5. Kritik hastalık: Solunum yetmezliği, septik şok ve/veya çoklu organ yetmezliği olan hastalar (77).

Türkiye’de yoğun bakım yatış kriterleri Sağlık Bakanlığının yayınladığı COVID-19 rehberinde belirtilmiştir (78). Bu kriterler aşağıda belirtildiği şekildedir:

- Solunum sayısı ≥ 30 /dk
- Dispne ve solunum distressi olan
- PaO₂/FiO₂ <300 mmHg
- Nazal 5 L/dk oksijen tedavisi altında SpO₂ <%90 veya PaO₂ <70 mm/Hg
- Organ disfonksiyonu bulguları ve immünsüresyonu olan
- Hipotansiyon (sistolik kan basıncı (SKB) <90 mmHg ve SKB’nda normal değerine göre >40 mmHg düşüş ve ortalama arteriyel basınç <65 mmHg)
- Taşikardi >100/dk
- Laktat >2 mmol/L
- Ciltte hipoperfüzyon bulguları

2.1.7. Laboratuvar Bulguları

COVID-19, tüm dünyada her gün binlerce insanın ölmesiyle küresel bir salgın ve uluslararası bir halk sağlığı sorunu olmaya devam ediyor. COVID-19 pandemisinin başlangıcından itibaren iki yıldan fazla süre geçmesine ve aşılarda uygulanmasına rağmen, COVID-19’un erken teşhisi hala önemini korumaktadır (79). COVID-19’un yayılmasını önlemek için hastalığı erken bir aşamada teşhis etmek ve enfekte kişileri sağlıklı popülasyondan izole etmek önemlidir (80).

Enfeksiyonun doğrulanması, laboratuvar teşhisi için altın standart olarak kabul edilen ters transkripsiyon gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile gerçekleştirilir, ancak testin sonuçlanması 3-4 saat sürer ve %15 ile %20 arasında yanlış negatif oranları dikkate alınmalıdır. Ayrıca sertifikalı laboratuvarlara, pahalı ekipmanlara ve eğitilmiş personele duyulan ihtiyaç, birçok ülkenin RT-PCR testlerini yalnızca belirgin solunum sendromu semptomları olan kişilerle sınırlandırmasına yol açmıştır. Bu

nedenle alternatif, daha ucuz ve daha erişilebilir testlere ihtiyaç vardır (81). Kimi laboratuvar parametrelerindeki değişiklik RT-PCR testi daha sonuçlanmadan testin pozitif gelebileceği hakkında bir fikir verebilmektedir. Beyaz kan hücre sayımı, antikoagülasyon ölçümleri, C-reaktif protein (CRP), ve prokalsitonin gibi rutin laboratuvar testleri, özellikle zaman ve kaynakların sınırlı olduğu durumlarda hastaların sağlık durumunu değerlendirmek ve COVID-19 enfeksiyonu olan kişilerin triyajını yapmakta kullanılır (82).

CRP, prokalsitonin, D-dimer ve serum ferritin seviyelerindeki yükselme; COVID-19 hastalarının ağır hastalık tablosu, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), yoğun bakım ihtiyacı ve artmış mortalite riski ile ilişkili bulunmuştur (83). Çin'de 552 hastaneden alınan SARS-nCoV-2 enfeksiyonu olan 1099 hastanın verilerini içeren bir çalışmada lenfopeni (%83,2), trombositopeni (%36,2), lökopeni (%33,7), artmış CRP (%60,7) ve artmış D-dimer (%43,2) oranında görülmüştür (84). COVID-19 hastalarını içeren 24 makaleden oluşan farklı bir sistematik derleme ve meta-analizde de şiddetli COVID-19 enfeksiyonu olan hastalarda şiddetli COVID-19 enfeksiyonu olmayan hastalara göre prokalsitonin, CRP, D-dimer düzeyleri yüksek ancak albümin seviyeleri düşük saptanmıştır (85).

Şiddetli COVID-19 hastalarında artan troponin değeri bu hastalarda kötü prognoz ve mortalitenin bir belirteci olarak görülür. Ek olarak troponin artışı olan hastalar; daha yüksek lökosit, D-dimer, CRP, ferritin seviyeleri gösterirler ve bu da miyokart hasarı ile viral enfeksiyon tarafından tetiklenen inflamatuvar hiperaktivite arasında önemli bir korelasyon olduğunu gösterir (86). Bu laboratuvar ölçümlerinin her biri, COVID-19 hastalarında oluşabilecek olumsuz tablolar hakkında bize ipucu verirler (Tablo 5) (87).

Tablo-5: COVID-19 hastalarında anormal laboratuvar değerlerinin klinik ve biyolojik önemi (87).

Laboratuvar parametresi	Klinik ve biyolojik önemi
Lenfopeni	Azalmış immünolojik yanıt
Lökositoz	Bakteriyel (süper) enfeksiyon
Nötrofili	Bakteriyel (süper) enfeksiyon
Trombositopeni	Tüketim koagülopati
Artmış CRP değeri	Şiddetli viral enfeksiyon
Artmış prokalsitonin değeri	Bakteriyel (süper) enfeksiyon
Artmış LDH değeri	Akciğer hasarı ve/veya yaygın organ hasarı
Artmış aminotransferazlar	Karaciğer hasarı ve/veya yaygın organ hasarı
Artmış bilirubin	Karaciğer hasarı
Artmış kreatinin	Böbrek hasarı
Artmış kardiyak troponin	Kardiyak etkilenim
Azalmış albümin	Karaciğer fonksiyon bozukluğu
Protrombin süresinin uzaması	Kan pıhtılaşmasının ve/veya yaygın koagülopatinin aktivasyonu
Artmış D-dimer değeri	Kan pıhtılaşmasının ve/veya yaygın koagülopatinin aktivasyonu

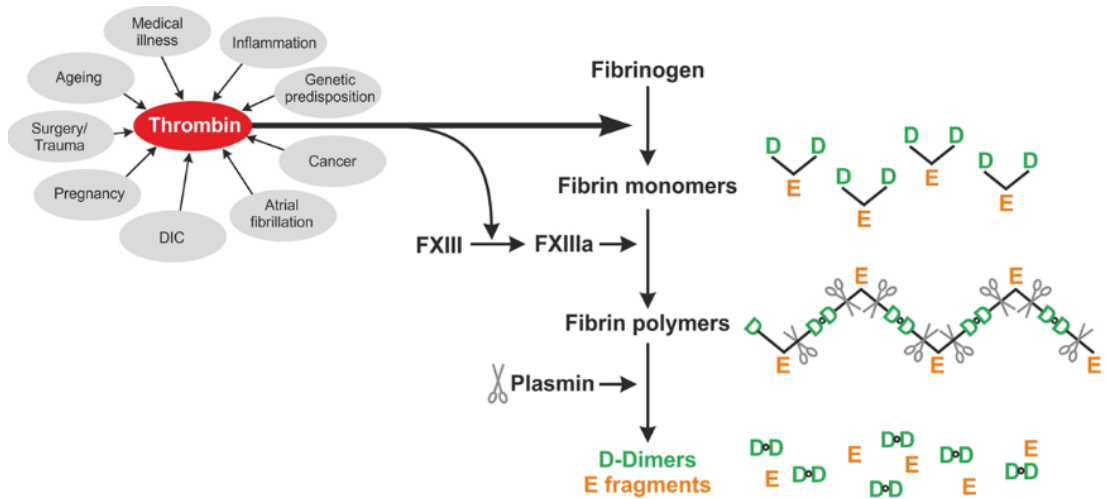
2.1.8. Covid-19 Takibinde Kullanılan Bazı Biyobelirteçler

Biyobelirteçler; normal/patolojik süreçleri veya terapötik uygulamalara karşı verilen farmakolojik cevapları gösteren, objektif olarak ölçülüp değerlendirilmesi yapılabilen parametreler olarak tanımlanır (88).

COVID-19 takibinde kullanılan bazı biyobelirteçler CRP, D-dimer, trombosit, troponin ve lenfosit sayısıdır (89). Bu çalışmada inceleyeceğimiz bazı belirteçler şunlardır: D-dimer düzeyi, troponin düzeyi, prokalsitonin düzeyi, CRP düzeyi, ferritin düzeyi, trombosit sayısı ve lenfosit sayısıdır.

2.1.8.1. D-Dimer

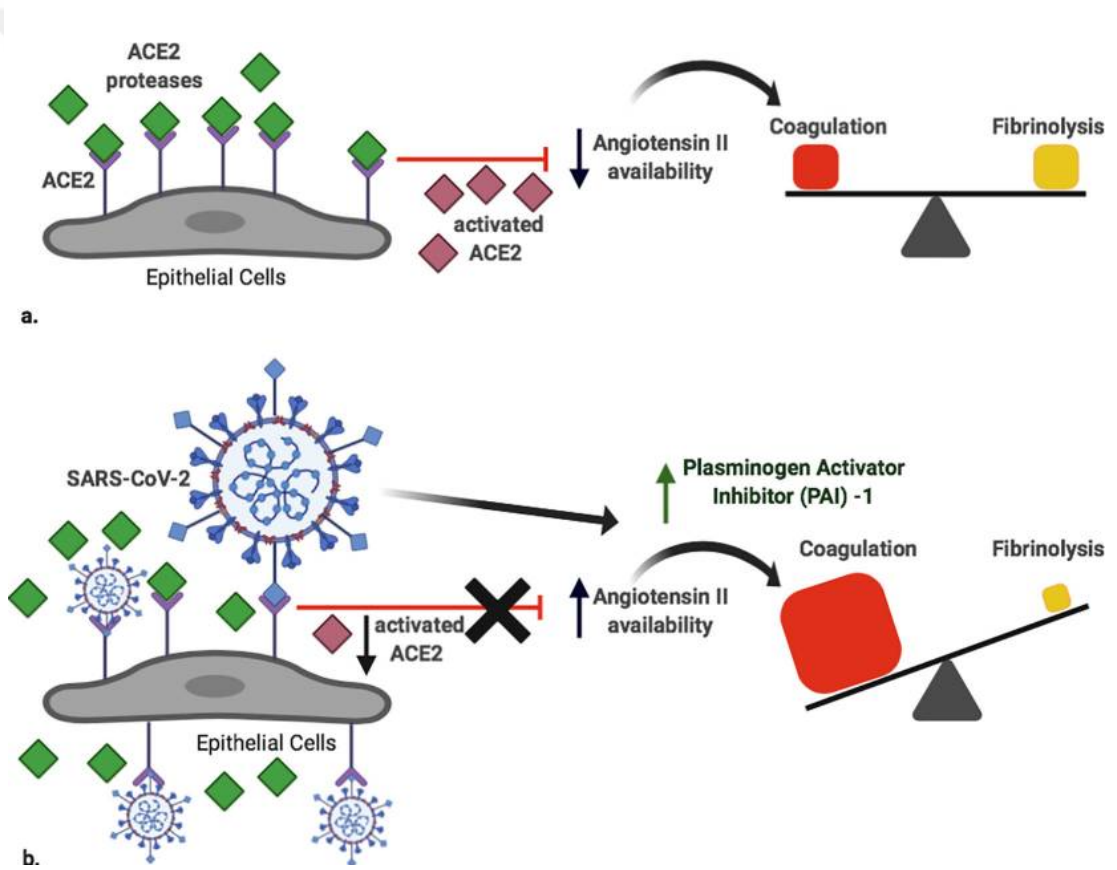
D-dimer, fibrinolitik sistem tarafından trombüsün sıralı parçalanmasından kaynaklanan çözünür bir fibrin bozunma ürünüdür. D-dimer; trombin, aktive edilmiş faktör XIII (faktör XIIIa) ve plazminden oluşan üç enzimin sıralı aktivitesi sonucu oluşur. Çok sayıda çalışma, D-dimer'in pıhtılaşma ve fibrinoliz aktivasyonunun bir belirteci olarak hizmet ettiğini göstermiştir (90). D-dimer üretimi trombinin fibrinojeni, bir merkezi E ve iki periferik D-fragmanlarından oluşan fibrin monomerlerine dönüştürmesi ile başlar. Faktör XIIIa aracılığıyla fibrin monomerleri D alanlarından çapraz bağlanarak fibrin polimerlerini oluşturur. Son olarak da fibrine bağlı plazmin aracılığıyla fibrin molimerleri D-dimer ve E fragmanları olmak üzere parçalara ayrılır (Şekil 8) (91).



Şekil-8: D-dimer oluşum şeması (91).

Yaşla birlikte D-dimer seviyeleri artış gösterir; 70 yaşın üzerindeki kişilerde 50 yaşın altındaki kişilere kıyasla 2,5 kat daha yüksektir (92). Hemen hemen tüm akut venöz tromboembolizm (VTE) vakalarında D-dimer seviyeleri yüksektir. Bunun yanında hamilelik, inflamasyon, kanser ve cerrahi gibi fibrin üretimini veya parçalanmasını artıran durumlarda da D-dimer seviyeleri yükselir (93). Sonuç olarak serum D-dimer seviyelerinin düşük olması dışlama kriteri olarak kabul edilirken, yüksek olması durumu tanı koydurmamaktadır (94).

COVID-19 hastalarında primer hemostaz, pıhtılaşma ve fibrinolitik parametrelerin mekanizmalarında anormallikler bildirilmiştir ve bunlar şiddetli hastalık, ARDS gelişimi ve ölümlle ilişkilendirilmiştir (95). SARS-CoV-2'nin yüzey glikoproteini; kalp, akciğer, böbrek ve bağırsak gibi birçok hücrede bulunan zar reseptörü olan ACE2'ye bağlanır. ACE2'nin fizyolojik etkisi anjiyotensin 2'nin etkinliğini azaltmaktır. ACE2'nin SARS-CoV-2 ile bağlanması ACE2'nin kullanılabilirliğini azaltır ve anjiyotensin 2'nin etkinliğini artırır. Bu durum fibrinolizin inhibitörü olan Plazminojen Aktivatör İnhibitörü-1'in (PAI-1) üretimini artırır ve böylece sistemik prokoagülan ortamın aktivasyonunu desteklenir (Şekil 9) (96).



Şekil-9: Pıhtılaşma ve fibrinoliz arasındaki dengesizlikteki SARS-CoV-2'ye özgü etkilerin şeması. **ACE2:** anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (96).

Çin'de yapılmış 191 hastadan oluşan retrospektif bir kohortta, yükselmiş D-dimer seviyeleri mortalite için risk faktörü olarak kabul edilmiştir (65). Yapılan çok merkezli bir retrospektif çalışmada, yoğun bakım ünitesinde yatan COVID-19 hastalarının yaklaşık %30 civarında trombotik komplikasyon

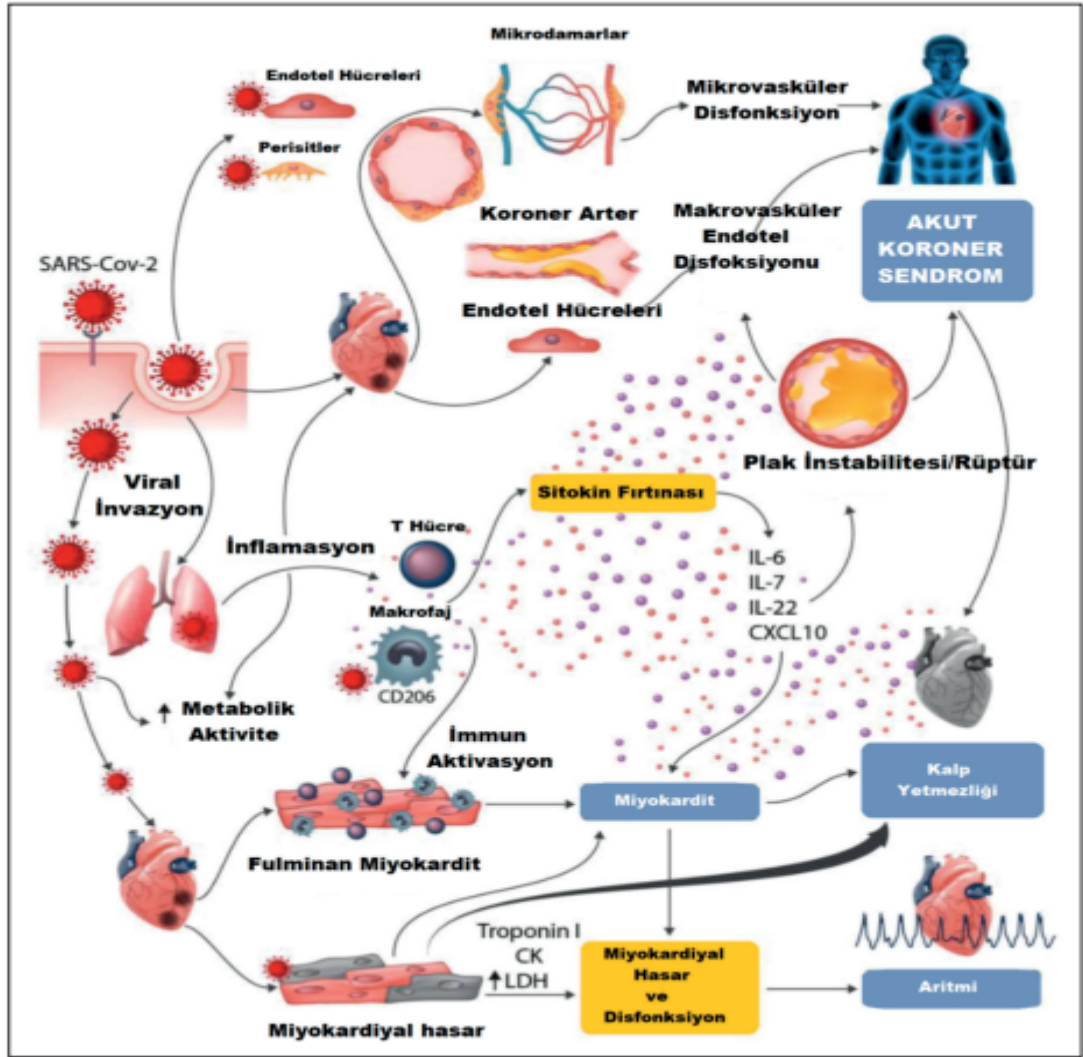
geliştiği gösterilmiş ve bu hastalara uygun bir trombotik profilaksisinin başlanması önerilmiştir (97). şiddetli COVID-19 klinik bulguları olan hasta olgularında yüksek D-dimer seviyesinin prognostik bir faktör olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (98).

2.1.8.2. Troponin I

Troponin kompleksi; troponin I, T ve C olmak üzere üç alt birimden oluşan iskelet ve kalp kasının ince filamentlerinin bir bileşenidir. Troponinler hücre içindeki kalsiyumdaki değişikliklere bağlı olarak kas aktivitesinde rol oynar. Kalp kası dokusuna özgü troponin I (TnI) ve troponin T (TnT) izoformları miyokart enfarktüsü, miyokart travması gibi kardiyomiyosit nekrozu ile ilişkili patolojilerin teşhisi için kullanılır (99).

SARS-CoV-2 hücrelere giriş için konağın ACE2 reseptörüne bağlanır (100). Kardiyovasküler hücrelerin, kan basıncı ve kardiyak kontraktilitenin önemli bir düzenleyicisi olarak hizmet eden ACE2'yi yüksek seviyelerde eksprese ettiği bilinmektedir (101). COVID-19 hastalarında, hastalığın gelişimi sırasında sistemik inflamatuvar yanıtlar ve bağışıklık sistemi işlev bozukluğu sonucu kardiyovasküler semptomlar sıklıkla ortaya çıkabilir. Ayrıca T hücrelerini içeren dengesiz bir yanıt yoluyla uyarılan ve solunum fonksiyon bozukluğu, hipoksemi, şok veya hipotansiyona neden olabilen bir 'sitokin fırtınası' nedeniyle COVID-19 enfeksiyonu ile miyokard hasarının meydana gelebileceği bildirilmiştir (şekil 10) (102).

SARS-CoV-2 enfeksiyonu miyokardiyuma zarar vererek TnI düzeylerinin yükselmesine, elektrokardiyografi ve ekokardiyografide bazı anormalliklere yol açar (103). 138 COVID-19 hastasıyla yapılan bir çalışmada, TnI yüksekliğine bağlı olarak 10 hastaya (%7,2) akut miyokard hasarı teşhisi konmuş ve bunlardan 8'i yoğun bakım ünitesine yatırılmıştır (104). Bu nedenle troponin, COVID-19 hastalarında daha kötü prognoz ve mortalitenin bir belirtici gibi görünmektedir (86).



Şekil-10: COVID-19'un kardiyovasküler tutulumu, temel belirtileri ve varsayımsal mekanizmaları (102).

2.1.8.3. Lenfosit

Lenfopeni, inflamatuvar kaskatın aşırı aktivasyonu ve kardiyak tutulum; COVID-19 hastalığının önemli özelliğidir ve yüksek prognostik değere sahiptir (105). Lenfositopeni, lenfosit sayısının milimetre küpte 1500'den az olması olarak tanımlanır (85). COVID-19 hastalarında lenfosit alt gruplarından CD4+ ve CD8+ T hücre seviyelerinde önemli bir azalma görülmüştür (106). Bununla birlikte B hücrelerinde T hücrelerindeki kadar azalma görülmemektedir (107).

Hastalık patogenezinin daha iyi aydınlatılması için lenfosit oranında düşüşe neden olan mekanizmaların bilinmesi gerekmektedir. SARS-CoV-2, lenfositler ve lenfoid dokulardaki ACE2 reseptörlerine bağlanarak hücrelere

girer ve hücreleri doğrudan enfekte ederek onların parçalanmasına neden olabilir (108). Sitokin salınımındaki artış ile lenfositlerdeki apoptozu hızlandırır (109). Dalak ve lenfoid organları doğrudan invaze ederek atrofiye neden olabilir (110). Son olarak laktik asidoz lenfosit proliferasyonunu inhibe ederek lenfopeniye neden olabilir (111).

Laboratuvar onaylı 1099 COVID-19'lu hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada başvuru anında %83,2'sinde lenfopeni görülmüştür (84). Şiddetli hastalığı ve ölümcül sonuçları olan hastaların, hayatta kalanlara kıyasla hem başvuruda hem de hastanede yatış sırasında daha düşük lenfosit oranı ile başvurdukları da bildirilmiştir (112). Lenfopeninin özellikle yoğun bakım ihtiyacı olan hastalarda ve kritik COVID-19 hastalarında görülmesi lenfosit sayısının hastalığın klinik gidişatında ciddi prognostik faktörlerden biri olduğunu düşündürmektedir.

2.1.8.4. Trombosit

Trombositopeninin hastalık şiddetinin bir göstergesi olduğu yaygın olarak kabul edilmiştir ve trombosit sayılarındaki ilerleyici bir düşüş, artan mortalite ile önemli ölçüde ilişkilendirilmiştir (113). COVID-19 enfeksiyonunda gelişen trombositopenide birkaç mekanizma kabul görmektedir. SARS-CoV-2, ACE2 reseptörleri aracılığıyla hematopoietik kök hücreleri veya megakaryositleri doğrudan enfekte ederek trombosit olgunlaşmasında sekteye uğratabilir (114). İkinci olarak endoteldeki ACE2 reseptörlerine bağlanması sonucu endotel hasarı meydana getirir ve trombosit agregasyonu oluşturur. Bu da trombositopeni, yaygın damar içi koagülasyon (DIC) ve trombozlar ile sonuçlanmaktadır (115).

COVID-19 hastalarında yapılan retrospektif bir çalışma; trombositopeni ile mortalite arasında trombositopenisi olmayan hastalara kıyasla üç kat artış göstermiştir. Bu nedenle trombosit sayısı, yoğun bakım ünitesindeki hastaların hastalık şiddeti ve mortalite riski için basit ve ucuz bir biyobelirteç olarak kullanılabilir (116). Düşük trombosit sayısı, COVID-19 hastaları için hastanede yatış sırasında kötüleşen klinik hastalığın bir göstergesi olarak kullanılabilir (117).

2.1.8.5. Ferritin

Demir dokulara oksijen taşınmasında, hücresel enerji üretiminde görev alan, enzimatik reaksiyonlar için kofaktör veya katalizör olarak işlev gören temel bir elementtir (118). Ferritin, tüm organizmalarda hücre içi demir depolama proteinidir. Proteinleri, lipidleri ve deoksiribo nükleik asit (DNA)'i bu metal elementin potansiyel toksisitesinden korurken, hayati hücresel süreçler için demiri biyolojik olarak kullanılabilir hale getirir (119). Düşük serum ferritin düzeyleri, düşük vücut demir seviyelerini gösterirken, yüksek ferritin düzeyleri normal veya artmış demir seviyelerini gösteren klinik bir biyobelirteç olarak kullanılmaktadır (120). Bununla birlikte bir enfeksiyondan kaynaklansın veya kaynaklanmasın, akut veya kronik inflamatuvar durumlarla serumda yüksek ferritin düzeylerinin saptanması, çeşitli inflamatuvar ve otoimmün hastalıkların patogeneğinde merkezi bir rol oynadığı gösterilmiştir (121). Yüksek ferritin düzeyleri ile karakterize olan hastalıklar “hiperferritinemik sendrom” olarak ele alınmış olup, bunlar arasında Still hastalığı, makrofaj aktivasyon sendromu (MAS), sistemik juvenil septik artrit ve katastrofik anti-fosfolipid sendromu sayılmaktadır (122).

Akut faz tepkileri, doku onarımında yer alan süreçleri teşvik ederken hücre hasarında yer alan süreçleri inhibe etmeyi amaçlar (123). Akut faz reaktanları, hepatositler tarafından sentezlenen akut faz proteinleridir ve nispeten fazla miktarda sentezlenenler “pozitif” akut faz proteini (AFP) olarak adlandırılır. Ferritin, pozitif bir akut faz proteinidir (124).

Sitokinler, AFP’lerin sentezlenmesinde önemli bir role sahiptir. İnterlökin-1 β (IL-1 β), tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α) ve interlökin-6 (IL-6) proinflamatuvar sitokinlerdir ve AFP’lerin üretilmesini pozitif yönde uyarır (125). Şiddetli COVID-19 hastalarında proinflamatuvar sitokinlerin aşırı ve kontrolsüz salınımı olarak tanımlanan “sitokin fırtınası”, COVID-19 hastalarında birincil ölüm nedeni olarak kabul edilmektedir (126). COVID-19 hastalarında gelişen sitokin fırtınası sonucu IL-6 düzeyleri artmakta olup, artan bu düzeyler ferritin sentezini uyarmaktadır (127). Yapılan bir çalışmada şiddetli hastalığı olmayan COVID-19 hastalarının başvuru anındaki ferritin düzeyleri normal aralıkta (30-400 μ g/L) olduğu görülmüş, ancak şiddetli

hastalığı olan COVID-19 hastalarının ferritin düzeyi $>400 \mu\text{g/L}$ olarak ölçülmüştür (128). Bu nedenle ferritin, hastalık şiddetini ve sitokin fırtınasının boyutunu tahmin etmek için yararlı bir parametre olarak kullanılabilir.

2.1.8.6. C-Reaktif Protein (CRP)

C-reaktif protein, ilk olarak Tillet ve Francis tarafından tanımlanmıştır (129). Karaciğerde IL-6'ya yanıt olarak sentezlenen inflamasyon biyobelirtecidir (130). CRP, birçok akut faz proteini gibi serumda eser miktarda bulunur ancak farklı bulaşıcı veya enflamatuar koşullara yanıt olarak hızlıca serum seviyesi artar (131).

Klinik kullanımda CRP'nin normal kabul edilen aralığı 0-5 mg/L'dir. Kardiyovasküler patolojiler, enfeksiyonlar, maligniteler, romatolojik hastalıklarda CRP düzeyleri yükselir. İnflamasyonun ilk 4-6 saatinde yükselir ve inflamasyonun sonlanmasını takiben 3-7 günde normal seviyelerine döner. Bu nedenle, CRP inflamasyonun takibinde kullanılan önemli bir parametre olarak kabul edilebilir (132).

2.1.8.7. Prokalsitonin

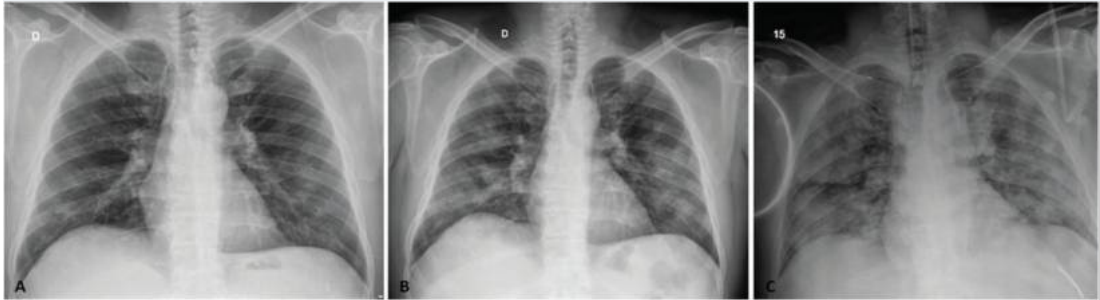
Prokalsitonin, tiroid parafoliküler C hücreleri tarafından sentezlenir ve kalsitonin hormonunun öncüsü olarak işlev görür. Bununla birlikte bakteriyel enfeksiyon sırasında artan TNF-a ve IL-6 aracılığıyla birçok ekstratiroid dokudan da sentezlenebilir (133). Şiddetli bakteriyel enfeksiyonu olan hastaların serum prokalsitonin düzeyleri, hafif bakteriyel enfeksiyonu olan veya viral enfeksiyonu olan hastaların serum prokalsitonin düzeylerinden çok daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Ayrıca antibiyotik kullanımından sonra prokalsitonin düzeylerinin hızla normale döndüğü bildirilmiştir (134). Viral enfeksiyonlarda prokalsitonin seviyesinin yükselmemesi, makrofajlardan salgılanan interferon alfa'nın TNF-a'yı inhibe etmesi nedeniyle olabilir çünkü prokalsitonin sentezlenmesi için TNF-a'ya ihtiyaç vardır (135). Bu nedenle COVID-19'da gözlenen prokalsitonin artışının nedeni, sistemik sepsise neden olan bakteriyel bir koenfeksiyondan ya da daha şiddetli COVID-19 enfeksiyonundan kaynaklandığını düşündürmektedir. Ayrıca antimikrobiklerin daha hedefe yönelik kullanımına olanak sağlamaktadır (136).

2.1.9. Görüntüleme Bulguları

Radyolojik torasik görüntüleme, COVID-19 tanısında akciğer tutulumunu saptamak için kullanılmakta olup, RT-PCR ile viral RNA tespiti ve SARS-CoV-2 antikorlarının serolojik tespiti gibi spesifik tanı testlerinin yerine kullanılamaz. Ayrıca birçok çalışma, hastalık tarama yöntemi olarak görüntülemenin kullanılmasını önermemektedir (137).

Görüntüleme, asemptomatik hastalarda veya hafif semptomları olan kişilerde önerilmemektedir. Orta ile şiddetli hastalık durumunda, komorbiditesi olan kişilerde ve solunum durumu kötüye giden hastalarda önerilmektedir. Ancak RT-PCR testinin yapılamadığı, orta ile şiddetli klinik özellikleri olan hastaların hızlı teşhisinde kullanılabilir (138).

Göğüs radyografisi, yaygın olarak bulunması ve düşük maliyeti nedeniyle sıklıkla kullanılan hızlı ve kolay bir görüntüleme yöntemidir. COVID-19 pnömonisinde özellikle ilk vakalarda %25 düşük duyarlılık nedeniyle tarama yöntemi olarak önerilmemektedir. Daha çok hastalığın ilerlemesini değerlendirmek, ventilatör ile ilişkili pnömoni, plevral efüzyon veya pnömotoraks gibi komplikasyonları göstermek için kullanılması önerilmektedir (Şekil 11) (139).

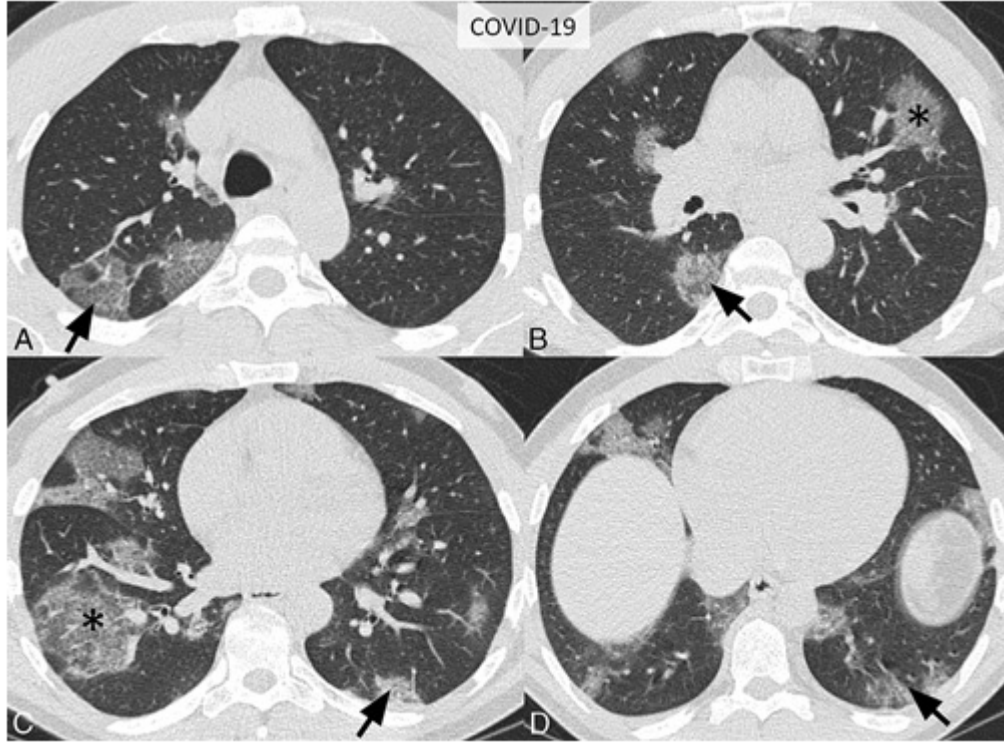


Şekil-11: 2 günlük aralıklarla çekilen göğüs radyografileri (139).

Göğüs grafilerinin ana bulgusu, periferde ve alt pulmoner alanlarda bilateral dağınık yerleşimli akciğer opasiteleridir (140).

Toraks BT; hastanede yatan, kliniği kötüleşen ve komorbiditesi olan hastalarda kullanılmalıdır. Çekilen BT ile hastalığın yaygınlığı, bakteriyel bir koenfeksiyon varlığı, pulmoner tromboemboli ve ayırıcı tanıları belirlenmeye çalışılmaktadır (129). Toraks BT, RT-PCR ile karşılaştırıldığında duyarlılığı

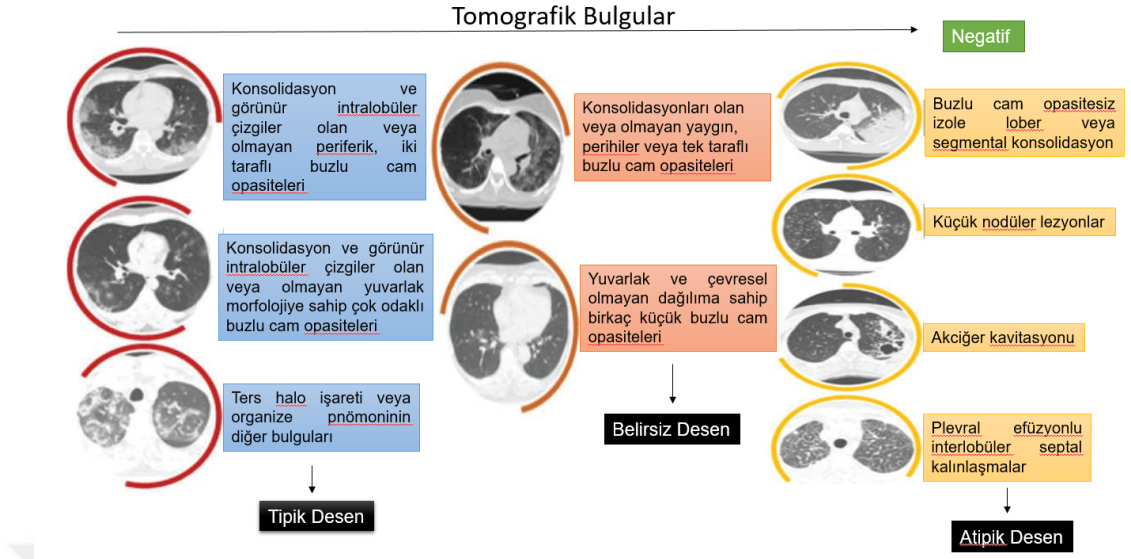
yüksek (%97), özgüllüğü düşüktür (%25) (141). COVID-19 pnömonisinde, BT'de iki taraflı, çok odaklı ve periferik yerleşimli buzlu cam opasiteleri, konsolidasyonlar, kaldırım taşı görüntüsü, hava bronkogramı gibi tipik akciğer bulguları görülmektedir (Şekil 12) (137).



Şekil-12: COVID-19 için tipik bilgisayarlı tomografi görüntüleri (137).

Bronşiyal duvar kalınlaşması, sentrilobüler tomurcuk opasiteleri, plevral efüzyon ve lenfadenopati COVID-19'un tipik BT bulguları arasında sayılmaz (139).

Pandemi sırasında hasta yönetimine yardımcı olmak ve radyolojik bulguların daha kolay anlaşılır olması için toraks BT bulguları; tipik, belirsiz, atipik ve negatif olmak üzere sınıflandırılmıştır (Şekil 13) (139). Pandemi döneminde hasta triyajının objektif yönetilmesi, olası COVID-19 enfeksiyonunun atlanmaması ve hem de alternatif tanıların ortaya konmasının önüne geçilmemesi için ortak bir raporlama dili oluşturulmuştur (Tablo 6) (9).



Şekil-13: COVID-19 pnömonisinin bilgisayarlı tomografi bulgularının sınıflandırılması (139).

Tablo-6: COVID-19 toraks bilgisayarlı tomografi bulguları ve raporlama önerileri (9).

Sınıflandırma	Gerekçe	BT bulgusu	Önerilen raporlama dili
Tipik	COVID-19 pnömonisi için sıklıkla bildirilen görüntüleme bulguları	-Periferik, bilateral BCO* (konsolidasyon ve kaldırım taşı görünümü de eşlik edebilir) -Multifokal yuvarlak BCO (konsolidasyon ve kaldırım taşı görünümü de eşlik edebilir) -Ters hale veya organize pnömoninin diğer bulguları	COVID-19 pnömonisinin sık olarak bildirilen görüntüleme bulguları mevcuttur ama influenza pnömonisi ve organize pnömoni benzer görünüm oluşturabilir.
Belirsiz	COVID-19 pnömonisi için spesifik olmayan görüntüleme bulguları	-Tipik bulguların yokluğu ve aşağıdakilerin varlığı: -Yuvarlak veya periferik olmayan multifokal, diffüz, perihiler veya tek taraflı BCO (+/- konsolidasyon) -Yuvarlak ve periferik olmayan az sayıda küçük	Bulgular COVID-19 pnömonisinde görülebilir ama nonspecific ve bir dizi enfeksiyonda ve enfeksiyon dışı hastalıkta izlenebilir.

		BCO	
Atipik	COVID-19 pnömonisi için nadir bildirilmiş ya da daha önce raporlanmamış bulgular	-Tipik veya belirsiz bulguların yokluğu ve aşağıdakilerin varlığı: -BCO'nun olmadığı lobar veya segmental konsolidasyon -Ayrık küçük nodüller (tomurcuklanmış ağaç görünümü) -Kavitasyon -İnterlobüler septal kalınlaşmanın eşlik ettiği plevral efüzyon	Görüntülem bulguları COVID-19 pnömonisi için atipiktir. Alternatif tanılar göz önünde bulundurulmalıdır.
Negatif	Pnömoni bulguları mevcut değil	-Pnömoniyi düşündürecek BT bulguları yok	Pnömoni lehine BT bulgusu yoktur (BT COVID-19 hastalığının erken aşamalarında negatif olabilir).

BCO: Buzlu cam opasiteleri, **BT:** Bilgisayarlı tomografi

2.1.10. Tanı

SARS-CoV-2 enfeksiyonu, solunum semptomları, ateş, nefes darlığı, öksürük ve viral pnömoni dahil asemptomatikten semptomatik olana kadar geniş bir klinik görünüme sahiptir ve ciddi vakalar pnömoni, şiddetli akut solunum sendromu, kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği ve hatta ölüm ile sonuçlanabilir (71). Bu nedenle COVID-19'un doğru teşhisi zordur. Ateş, öksürük, nefes darlığı, baş ağrısı, halsizlik, tat/koku kaybı, ishal gibi belirti ve bulgularından en az biri ve semptomların başlamasından önceki 14 gün içerisinde doğrulanmış bir COVID-19 vakası ile yakın temasta bulunan kişiler yüksek riskli kabul edilmektedir (9). COVID-19'un tanısı için epidemiyolojik öyküye, klinik belirtilere, radyolojik görüntülere, nükleik asit amplifikasyon testine ve serolojik testler dahil laboratuvar testlere ihtiyaç vardır (142).

Enfeksiyonun doğrulanması, laboratuvar teşhisi için altın standart olarak kabul edilen ters transkripsiyon gerçek zamanlı polimeraz zincir

reaksiyonu ile gerçekleştirilir, ancak testin sonuçlanması 3-4 saat sürer ve %15 ile %20 arasında yanlış negatif oranları dikkate alınmalıdır (81).

RT-PCR sonuçları; alınan numune örneklerine, alınma zamanına göre farklılık gösterebilir. En yüksek virüsü saptama oranları bronkeoalveolar lavaj sıvısı, balgam ve nazal sürüntülerde bildirilmiştir. Çin'de yapılan bir çalışmada 205 COVID-19 hastasından toplam 1070 örnek toplanmış. Bronkoalveolar lavaj sıvısı örneklerinde en yüksek pozitif oranlarına ulaşılmış (15'in 14'ü; % 93), ardından balgam (104'ün 72; %72), nazal sürüntüler (8'de 5; %63), fibrobronkoskop fırça biyopsisi (13'te 6; %46), orofaringeal sürüntüler (398'de 126; %32), dışkı (153'te 44; %29), kan (307'de 3; %1) örneklerinde pozitiflik oranları gösterilmiştir. 72 idrar örneğinin hiçbirinden pozitif sonuç gösterilememiştir (143).

Numunelerin doğru şekilde alınmaması ve uygun koşullarda laboratuvara teslim edilmemesi yanlış negatif test sonuçlarına neden olmaktadır. İlk test sonucu negatif olan ancak COVID-19 şüphesi yüksek olan hastalardan 24 saat sonra ikinci test alınması önerilmektedir. COVID-19 için şüphe yoksa ikinci test alınmasına gerek yoktur (9).

2.1.11. Tedavi

Ağustos 2022 itibari ile 593 milyondan fazla onaylanmış COVID-19 vakası ve 6,4 milyondan fazla ölüm bildirilmiştir (146). SARS-CoV-2'nin 2020 yılının başlarında tanımlanmasına rağmen COVID-19 için güvenilirliği ve etkinliği kesin olarak kanıtlanmış bir antiviral tedavi henüz bulunmamaktadır (78). Hastalığın yönetimi esas olarak destekleyici bakım, semptomatik tedavi ve solunum yetmezliğini önlemeye dayanmaktadır (145). Ciddi olmayan COVID-19 vakalarının tedavisinde; yeterli hidrasyon, beslenme, ateş/boğaz ağrısı/öksürük gibi semptomların tedavisi ve izolasyon önerilmektedir (38). Hastaneye yatış gereken COVID-19 hastalarının tedavisinde standart destekleyici bakımın yanında önerilen terapötik yaklaşımlar: viral replikasyonu önlemek için antiviral ajanların kullanımı ve sitokin fırtınasını önlemek için bağışıklık sisteminin yanıtını azaltan immünomodülatörlerin kullanımı içermektedir (146). DSÖ, SARS-CoV-2 tedavisinde önerilen

ilaçları Terapötikler ve COVID-19: Yaşam Rehberi'nde güncel olarak yayınlamaktadır (Tablo 7) (147).

Tablo-7: COVID-19' da kullanılan ilaçlara genel bakış (147).

	Şiddetli olmayan	Şiddetli	Kritik
COVID-19 Hastaları	-Şiddetli veya kritik hastalık belirtilerinin olmaması	-Oda havasında SpO ₂ <%90 - Pnömoni belirtileri - Şiddetli solunum sıkıntısı belirtileri	-İnvaziv veya noninvaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı - Akut solunum sıkıntısı sendromu - Sepsis - Septik şok
Kullanılmasına Karşı Güçlü Öneri	-Nirmatrelvir and Ritonavir	-Kortikosteroidler -IL-6 reseptör blokörleri veya Barisitinib	
Kullanılmasına Karşı Zayıf veya Koşullu Öneri	-Molnupiravir -Sotrovimab -Remdesivir -Casirivimab ve İmdevimab	-Casirivimab ve İmdevimab	
Kullanılmamasına Karşı Zayıf veya Koşullu Öneri	-Kortikosteroidler -İvermektin	-Ruxolitinib ve Tofacitinib -İvermektin -Plazma	
Kullanılmamasına Karşı Güçlü Öneri	-Plazma -Hidroksiklorokin -Lopinavir-Ritonavir		

Molnupiravir, hafif-orta seyirli, semptomların ilk 5 gününde olan ve ağır COVID-19'a ilerleme açısından yüksek riskli hasta gruplarında yer alan COVID-19 hastalarında, aşılama bakımsızın kullanılması önerilmektedir. Gebelerde, çocuklarda ve profilaksi amacıyla COVID-19 hastalarında kullanılmamalıdır (78).

Janus kinazlar (JAK), hücre sinyalleşmesinde önemli rol oynayan tirozin kinazlardır. JAK1, JAK2, JAK3 ve TYK2 olmak üzere dört aileye ayrılır (148). Baricitinib, JAK1 ve JAK2'nin geri dönüşümlü bir inhibitörüdür. JAK3 ve TYK2'ye daha az afinite gösterir (149). Baricitini, şiddetli veya kritik COVID-19 hastaların tedavisinde önerilmektedir ancak IL-6 reseptör blokerleri ile birlikte verilmemelidir (147).

Konvelesan plazma, bir hastalıktan iyileşen ve ilgili ajana karşı antikorlar içeren donörlerden elde edilir (150). İlgili ajana karşı spesifik tedavi yokluğunda konvelesan plazma, pasif bağışıklığı sağlamak için profilaksi veya tedavi olarak kullanılabilir. MERS, Ebola ve H1N1 gibi bir dizi bulaşıcı hastalıkta konvelesan plazma tedavisi denenmiştir (151). 2020'de yapılan birkaç retrospektif gözlemsel çalışma, şiddetli COVID-19 nedeni hastaneye yatırılan hastaların tedavisinde konvelesan plazmanın yararlı olduğunu öne sürmüştür (152). Ancak bu ilk raporların ardından yapılan bir randomize, açık etiketli çalışmada COVID-19 nedeni hastaneye kabul edilen hastaların tedavisinde konvelesan plazmanın terapötik bir faydasının olmadığı açıklanmıştır (153).

Tocilizumab, IL-6 reseptörünü bloke eden rekombinat bir anti-IL-6 monoklonal antikorudur ve şiddetli COVID-19 hastalarında sitokin fırtınasının tedavisinde önerilen terapötik bir ajandır (154). 4116 COVID-19 hastasından oluşan randomize bir çalışmada, tocilizumabın 28 günlük mortaliteyi azalttığı ve taburcu olma ihtimalini artırdığı gösterilmiştir (155).

Hastanede yatan 6425 COVID-19 hastasında yapılan RECOVERY çalışmasında, kortikosteroid tedavisinin 28 günlük mortaliteye etkisi araştırılmıştır. 2104 hastaya 6 mg deksametazon, 4321 hastaya klasik bakım verilmiştir. Ölüm oranları deksametazon verilen hasta grubunda %22,9 verilmeyen grupta %25,7 olarak bildirilmiştir. Mortalitede %2,8'lik mutlak bir azalma gösterilmiştir. En büyük fayda invaziv mekanik ventilasyon uygulanan hastalar arasında gösterilmiş olup mortalite oranı deksametazon kullanan ve kullanmayan hasta gruplarında sırası ile %29,3-%41,4 olarak açıklanmıştır (156).

2.2. SARKOPENİ

2.2.1. Tanım

Sarkopeni terimi (Yunanca 'sarx' veya et + 'penia' veya kayıp), ilk kez 1989'da Irwin Rosenberg tarafından yaşla ilişkili kas kütlesindeki azalmayı tanımlamak için kullanılmıştır (17). Baumgartner ve arkadaşları ise 1998 yılında sarkopeniyi; apendiküler iskelet kas kitlesi (kg)/boy² (m²) gençlerdeki ortalamasının 2 standart sapma altında olması olarak tanımlamıştır (157). Sarkopeni o zamanlardan beri ilerleyen yaşla birlikte ortaya çıkan iskelet kası kütlesi ve gücü kaybı olarak tanımlanmaktadır (158). Bununla birlikte, yaşa bağlı sarkopeni yaygın olmasına ve büyük finansal maliyetler gerektirmesine rağmen sarkopeninin hala geniş çapta kabul görmüş bir klinik tanımı, tedavi kılavuzu bulunmamaktadır.

Avrupa Birliği Geriatrik Tıp Derneği (EUGMS); 2009 yılında bu eksikleri gidermek için içinde Avrupa Klinik Beslenme ve Metabolizma Derneği (ESPEN), Uluslararası Beslenme ve Yaşlanma Akademisi (IANA), Uluslararası Gerontoloji ve Geriatri Birliği-Avrupa Bölgesi (IAGG-ER) gibi kurumların da bulunduğu Yaşlılarda Sarkopeni Avrupa Çalışma Grubu'nu (EWGSOP) oluşturmuştur. Bu çalışma grubu 2010 yılında sarkopeni ile ilgili bir konsensus raporu yayınlamıştır (18). Rapora göre sarkopeni; iskelet kas kitlesinin, kas gücünün kaybı ve bu kayıplara bağlı kas fonksiyonunda bozulma, yaşam kalitesinde azalma, ölüm gibi olumsuz sonuçlara sebep olan geriatrik bir sendromdur (18, 159). Bu raporda sarkopeni tanısı için hem düşük kas kütlesinin hem de düşük kas fonksiyonunun (güç veya performans) kullanılması önerilmiştir (18).

2018'de EUGMS tarafından sarkopeni tanımında güncellemelerin olup olmadığını belirlemek için EWGSOP2 toplantıları gerçekleştirildi. EWGSOP2'nin 2018 tanımında sarkopeninin birincil parametresi olarak düşük kas gücü kullanılması gerektiğini, kas gücünün kas fonksiyonunun en güvenilir ölçüsü olduğu ifade edilmiştir. Spesifik olarak, düşük kas gücü tespit edildiğinde sarkopeni olasıdır. Sarkopeni teşhisi, düşük kas miktarı veya kalitesinin varlığı ile de doğrulanmakta olup düşük kas gücü, düşük kas

miktarı/kalitesi ve düşük fiziksel performans tespit edildiğinde, ciddi sarkopeni olarak tanımlanmaktadır (Tablo 8) (160).

Tablo-8: EWGSOP2 2018 sarkopeni tanımı (160).

Birinci kriter ile muhtemel sarkopeni tanımlanır.
İkinci kriter ile sarkopeni tanısı doğrulanır.
Üç kriterin birlikte olması durumunda ciddi sarkopeni olarak kabul edilir.
1.Düşük kas gücü 2.Düşük kas miktarı veya kalitesi 3.Düşük fiziksel performans

2.2.2. Epidemiyoloji

Sarkopeninin yaşlı popülasyonlarda daha sık görüldüğü bilinmektedir ancak yaşlı yetişkinlere ek olarak zayıf insanlarda, kadınlarda, kronik hastalıkları olan kişilerde sarkopeni ve sarkopeni ile ilgili olumsuz sonuçların görülme ihtimali daha yüksektir. Sarkopeni ile ilgili yapılan çalışmalarda; çalışmanın yapıldığı ırk, yaş grubu, cinsiyet, kas kütlesini ölçmek için kullanılan yöntemlerin çeşitlilik göstermesi sarkopeni prevalansında büyük farklılıklara yol açmaktadır. Yapılan bir meta-analizde sarkopeni genel prevalansı; EWGSOP2 kullanıldığında %10, genel kas kütlesi tanımı kullanıldığında %27 olarak açıklanmıştır (161). Farklı bir çalışmada 60-70'li yaşlarda %5-%13 arasında, 80 yaş ve üzerindekilerde %11-%50 arasında değişmektedir (162).

Shafiee ve arkadaşları; sadece sağlıklı yaşlı erişkinlerde yapılan 35 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde sarkopeni genel prevalansını her iki cinsiyette %10 olarak açıklamıştır (163). Papadopoulou ve arkadaşlarının 41 çalışmayı dahil ederek yaptığı bir meta-analizde farklı çevre gruplarındaki sarkopeni prevalansını araştırmışlardır. Toplumda yaşayan erkeklerde %11, kadınlarda %9; huzurevinde yaşayan erkeklerde %51, kadınlarda %31; hastanede yatan erkeklerde %23, kadınlarda %24 olarak hesaplayarak huzurevinde yaşayanların ve hastanede yatan hastaların sarkopeni olma ihtimalinin daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (164).

2.2.3. Risk Faktörleri ve Mekanizmaları

Sarkopeni daha çok yaşlılarda görülmekle birlikte etiyolojisinde birçok faktör rol oynayabilmektedir. Bazı kişilerde sarkopeni tek bir etkene bağlı olabilirken bazı kişilerde birden çok etkene bağlı olabilir. Bu nedenle klinisyene yardımcı olması için klinik pratikte sarkopeni primer ve sekonder olmak üzere ikiye ayrılmıştır. Primer sarkopeni gelişiminde yaşlanma harici başka neden bulunmamaktadır (Tablo 9) (18). Sekonder sarkopeni gelişiminde birden fazla etken rol alır ve Tablo 10'da aşağıda gösterilmiştir (165).

Tablo-9: Nedene göre sarkopeni sınıflaması (18).

Primer sarkopeni -Yaşa bağlı sarkopeni	-Yaşlanma dışında ek bir etken yok
Sekonder sarkopeni -Aktivite ilişkili -Hastalık ilişkili -Beslenme ilişkili	-Yatak istirahati, sedanter yaşam -İleri organ yetmezlikleri, inflamatuvar ve endokrin hastalıklar ve maligniteler -Yetersiz enerji ve/veya protein alımı (emilim bozuklukları, anoreksiya)

Yaşlanmayla birlikte iskelet kasında atrofi meydana gelir. Yapılan bir incelemede, yaşam boyu kas kütlelerinde yılda kadınlarda %0,37, erkeklerde %0,47 oranında kayıp olduğu gösterilmiştir (166). İskelet kasını oluşturan tip 2 kas lifi boyutunun yaşlılarda gençlere göre %10-%40 oranında daha az olduğu, tip 1 kas lifi boyutunun ise büyük oranda korunduğu gösterilmiştir (167). Satelit hücreler insan kas dokusunun kök hücreleridir ve iskelet kası liflerinin büyümesi, onarımı ve yenilenmesinden sorumludur. Tip 2 kas lifindeki satelit hücrelerde yaşa bağlı azalma gösterilmiştir. Yaşlanma ile meydana gelen tip 2 kas lifi atrofisinde bu hücrelerdeki azalmanın sorumlu olduğu düşünülmektedir (168). İskelet kası kaybının birinci nedeni, iskelet kası protein döngüsündeki bozulmaya bağlıdır bu durumda kas protein sentezi ve yıkımı arasında dengesizliğe yol açar (169).

Yaşlanma, anabolik hormonlarda düşüşe neden olur. Gözlemsel bir çalışmada, plazma testosteron seviyesinin 4 yılda %7 oranında azaldığı gösterilmiştir (170). Aynı şekilde farklı bir çalışmada büyüme hormonu (GH) üretiminin her on yılda %14 azaldığı bulunmuştur (171). Testosteron ve GH kas protein sentezinde önemli rol alan anabolik ajanlardır (172).

IL-6 ve TNF-a seviyelerinde yaşlılarda gençlere kıyasla artış olduğu gösterilmiştir (173). Kesitsel bir çalışmada, yüksek IL-6 ve TNF-a seviyelerinin düşük kas kütlesi ve gücüyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (174). Sarkopeni patogenezinde beslenme, egzersiz, genetik, psikososyal gibi faktörlerin de rol oynadığı vurgulanmıştır (175).

Tablo-10: Sarkopeni risk faktörleri (165).

Risk Faktörleri	Yaşlanmanın Etkileri	Kronik Sağlık Problemleri
Yapısal Kadın cinsiyet Düşük doğum ağırlığı Genetik	Kas döngüsünde değişim Katabolik uyarıda artış Anabolik uyarıda azalış	Psikiyatrik sorunlar Bilişsel bozukluk Duygudurum bozukluğu
Yaşam tarzı ve koşulları Malnutrisyon Azalmış protein alımı Alkol, sigara Fiziksel inaktivite İmmobilite Kondisyon kaybı	Hormonal deregülasyon Testosteron üretimi ↓ Östrojen üretimi ↓ GH ve IGF-1 üretimi ↓ 1,25-dOHD vitamini ↓ Tiroid fonksiyonlarında ↑ İnsülin direncinde ↑	Organ yetmezlikleri Kalp yetmezliği Karaciğer yetmezliği Böbrek yetmezliği Solunum yetmezliği
	Kas hücrelerinde azalma Miyostatin artışı Apopitoz artışı	Kronik hastalıklar Diyabetes mellitus Osteoartrit Obezite, kronik ağrı
	Nöromusküler değişiklikler SSS input azalması Nöromusküler ayrışım	İlaçların katabolik etkisi Malignite? Kronik inflamatuvar hastalık?
	Mitokondriyal disfonksiyon Periferel vasküler akım	

GH: Büyüme hormonu, **IGF-1:** İnsülin benzeri büyüme faktörü 1, **SSS:** Santral sinir sistemi
1,25-dOHD: 1,25 Dihidroksi vitamin D

2.2.4. Tanı Koyma Yöntemleri

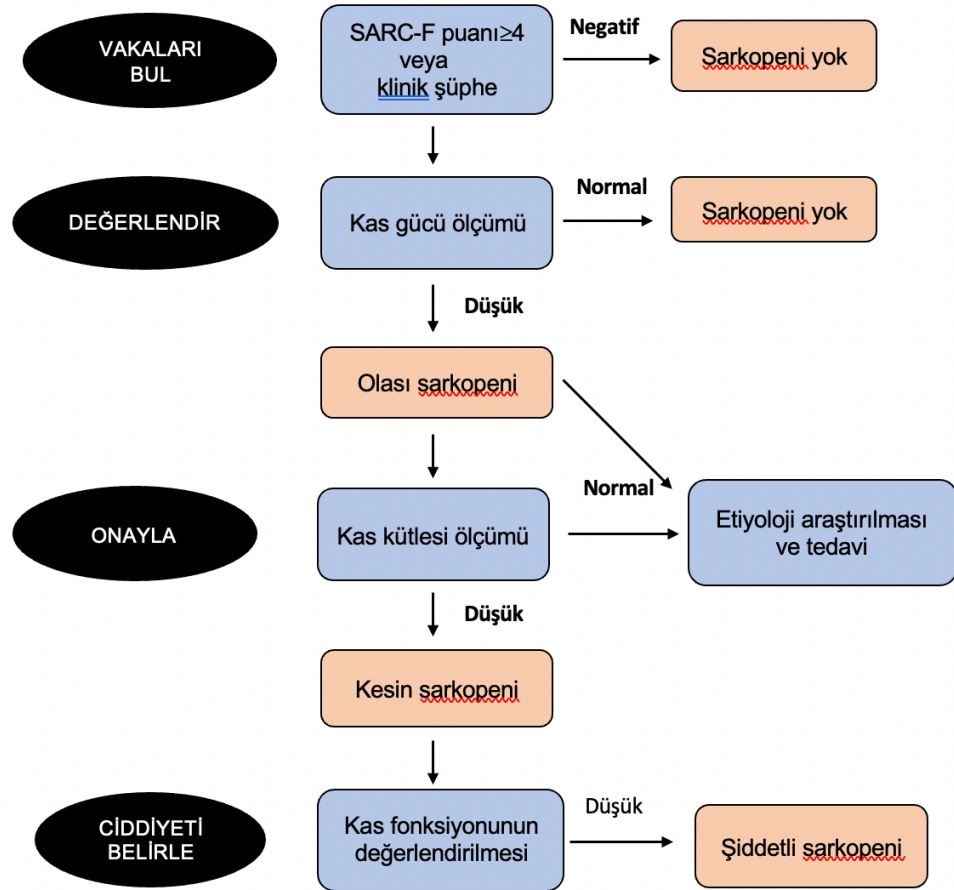
EWGSOP, 2010 yılında sarkopeni tanısında kas kütlesi, kas gücü ve kas performansını içeren üç tanı kriterinin kullanılmasını önerdi (18). 2018 yılında EWGSOP2 klinik uygulamada kolaylık sağlaması için sarkopeni tespit algoritmasını güncelledi. Algoritma bul-değerlendir-onayla-şiddet olmak üzere dört aşamadan oluşan bir yol izler. EWGSOP2, sarkopenisi olan kişileri bulmak için SARC-F anketinin kullanılmasını önermektedir (160).

SARC-F, sarkopeni tanısında tarama için kullanılan 5 maddeden oluşan bir ankettir. Kuvvet, yürürken yardım alma, sandalyeden kalkma, merdiven çıkma ve düşme sorularına cevap aranır. Sorulara 'hiç' ile 'çok zor' arasında değişen cevaplar verilir. Her cevap 0-2 puan arasında değerlendirilir ve anket toplam 10 puan üzerinden hesaplanır (0=en iyi, 10=en kötü). 4 ve üzerinde bir puan almak sarkopeni için anlamlı kabul edilir (Tablo 11) (176).

Tablo-11: SARC-F anketi (176).

	Soru	Puan
Kuvvet	4.5 kg bir ağırlığı kaldırmakta ve taşımakta ne kadar zorlanırsınız?	Hiç=0 Biraz=1 Çok fazla veya hiç yapamam=2
Yürürken yardım alma	Bir oda boyunca yürümede ne kadar zorlanırsınız ve yardım alır mısınız?	Hiç=0 Biraz=1 Çok fazla veya hiç yapamam, yardımcı alet kullanırım=2
Sandalyeden kalkma	Bir sandalyeden veya yataktan kalkmada ne kadar zorlanırsınız?	Hiç=0 Biraz=1 Çok fazla veya yardım almadan yapamam=2
Merdiven çıkma	10 basamaklı bir merdiveni çıkmakta ne kadar zorlanırsınız?	Hiç=0 Biraz=1 Çok fazla veya yapamam=2
Düşme	Son bir yıl içinde kaç kere düştünüz?	Hiç=0 1-3 arası=1 4 ve üzeri=2

SARC-F anketinden 4 ve üzerinde puan alındığında sarkopeniden şüphelenilmelidir. Sarkopeni için riskli kişiler bulunduğundan sonra EWGSOP2 rehberinin önerdiği tanı algoritmasına uygun şekilde ilk olarak kas gücü değerlendirilmelidir. Kas gücü yetersiz saptanan kişiler olası sarkopeni olarak tanımlanır ve bu kişilere algoritmaya göre bir sonraki aşama olan kas kütlesi ölçümü yapılmalıdır. Kas kütlesi de düşük saptanan kişilere kesin sarkopeni tanısı konur. Algoritmaya göre olası sarkopeni ve kesin sarkopeni aşamalarında uygun tedaviye başlanması önerilmektedir. Son olarak kesin sarkopeni tanısı konan kişilerin kas fonksiyonu da değerlendirilir ve kas fonksiyonu etkilenen kişiler ciddi sarkopeni tanısı alır (Şekil 14) (160).



Şekil-14: Sarkopeni tanı algoritması (160).

2.2.4.1. Kas Gücü Değerlendirilmesi

Kas gücünü değerlendiren yöntemler sınırlı sayıdadır. Klinik pratikte kas gücünü değerlendirmek için en sık kullanılan el sıkma gücü testidir. Araştırma amacıyla ise diz fleksiyon/ekstansiyon ve tepe ekspiratuvar akım testleri de kullanılabilir (18).

El sıkma gücü değerlendirilmesi el kavrama dinamometresi adı verilen cihazlar ile yapılır. Test için hastalar standart bir sandalyeye oturtulur. Her kolda 3 kereden toplam 6 kere dinamometreyi 3-5 saniye boyunca çok sert sıkmaları söylenir. Yapılan 6 denemenin en yüksek okuması sonuç olarak rapor edilir (177). EWGSOP2 rehberinde önerilen kesme değerler kadınlar için 16 kg, erkekler için 27 kg'dır. Bu değerlerin altı kas gücü için yetersiz kabul edilir (160).

2.2.4.2. Kas Kütlesinin Değerlendirilmesi

Klinik kullanımda kas kütlesini değerlendirmek için kullanılan testler; biyoelektrik impedans analizi (BIA), dual-energy-X-ray absorptiometry (DEXA) ve antropometrik ölçümlerdir. Araştırma amacıyla bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve parsiyel vücut potasyumu testleri de kullanılabilir (18).

BT ve MRG, kas kütlesini değerlendirmek için altın standart olarak kabul edilir. Ancak birinci basamakta erişim güçlükleri, maliyetleri ve BT'nin içerdiği radyasyon nedeniyle klinik kullanımları kısıtlıdır (177).

DEXA; iki farklı enerji spektrumunun dokulardaki emilim düzeyi esasına dayanan hızlı, ucuz, non-invaziv ve düşük radyasyon içeren vücut kompozisyonunu ölçmek için kullanılan en yaygın tekniktir. Yağ, kemik ve yağ dışı dokular olmak üzere üç vücut bölmesinin ölçümünde kullanılabilir. DEXA ile toplam vücut yağsız yumuşak doku kütlesi ve apendiküler yağsız kütle ölçümü yapılabilir (178).

Hastaların vücut kalınlığı ve hidrasyon durumu kas kütlesi ölçümünü etkileyebilir. Taşınabilir değildir çalışmalarda kullanımı engelleyebilir. Çok uzun boylu ve obez insanlar ölçülemez. Kasın yağ infiltrasyonunu ölçemez ve ölçüm için bir standardizasyonunun olmaması DEXA tekniğinin kullanımını sınırlandırmaktadır (179).

BIA, bir iletkenin hacmi ile elektrik direnci arasındaki ilişkiye dayalı olarak yağ ve yağsız vücut kütlelerinin hacmini tahmin eden ve klinik uygulamada sık kullanılan bir yöntemdir (177). Ucuz, taşınabilir, radyasyon içermemesi ve kullanımının kolay olması nedeniyle DEXA'ya iyi bir alternatif yöntem olabilir (180). BIA kullanılarak ölçülen apendiküler kas kütlesi normal değerleri EWGSOP2 rehberinde kadınlar için 15 kg ve üzeri, erkekler için 20 kg ve üzeri olarak belirlenmiştir. Bu değerlerin altında düşük kas kütlesi olarak kabul edilir (160).

Kas kütlesi ölçümünde kullanılan bir diğer yöntem antropometrik ölçümlerdir. Taşınabilir, ucuz, yaygın kullanım ve invaziv olmaması nedeniyle klinikte kolay kullanım olanağı sunarlar. Bununla birlikte ölçüm hataları, düşük kas kütlelerini belirlemek için kesme noktaları olmaması nedeniyle tek başına kullanılmaları önerilmez (177).

2.2.4.3. Fiziksel Performansın Değerlendirilmesi

Sarkopeni şiddetini belirlemek için kullanılmaktadır. Kasın performansını değerlendirmek için yürüme hızı, kalk ve yürü testi, kısa fiziksel performans bataryası (KFPB) testi, 400 metre yürüme testi ve merdiven çıkma testleri kullanılmaktadır. Klinik ortamda hızlı ve kolay kullanılması, bir ekipmana ihtiyaç duyulmamasından dolayı en çok yürüme hızı testi tercih edilir (177). 4 metrelik yürüme hızı testinde, yürüme hızı $\leq 0,8$ m/s olan kadın ve erkeklerin performansı düşük olarak tanımlanır (160).

Kısa fiziksel performans bataryası testi; denge, yürüme, güç ve dayanıklılık üzerine olan toplam 12 puan üzerinden hesaplanan bir testtir. ≤ 8 puan alan kişiler düşük fiziksel performansa sahiptir (18).

Kalk ve yürü testi; sandalyeden kalkmaları, 3 metre yürümeleri, geri dönmeleri ve tekrar oturmaları istenir. Bunu ≥ 20 saniyeden uzun sürede yapmaları düşük fiziksel performansı gösterir (160).

Sarkopeni tanısında klinik uygulama ve araştırma amaçlı kullanılan testler Tablo 12'de gösterilmiştir (18).

Tablo-12: Kas kütlesi, gücü ve fonksiyon değerlendirilmesinde kullanılan testler (18).

Değişken	Araştırma Amaçlı Kullanılan Testler	Klinik Uygulama Kullanılan Testler
Kas Gücü	-El sıkma gücü -Diz fleksiyon/ekstansiyon -Tepe ekspiratuar akım	-El sıkma gücü
Kas Kütlesi	-BT -MRG -BIA -DEXA -Potasyum/yağsız ağırlık	-BIA -DEXA -Antropometri
Fiziksel Performans	-KFPB -Yürüme hızı -Kalk ve yürü testi -Merdiven tırmanma gücü	-KFPB -Yürüme hızı -Kalk ve yürü testi

BT: Bilgisayarlı tomografi, **MRG:** Magnetik rezonans görüntüleme, **DEXA:** Dual enerji X-ray absorptiometri, **BIA:** Bioelektrik-empedans analiz, **KFPB:** Kısa fiziksel performans bataryası.

2.2.5. Sarkopeniden Korunma ve Tedavi

Sarkopeni yönetimi; patofizyolojisinin anlaşılmasına, farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedavi yaklaşımlarının birlikte gerçekleştirilmesine dayanır. Doğru beslenme ve fiziksel aktivite farmakolojik olmayan sarkopeni yaklaşımlarını oluşturur (181). Direnç egzersizleri, sarkopeninin farmakolojik olmayan ana tedavisini oluşturur (19). İskelet kas kütlesini, gücünü ve fiziksel işlevini artırmak için en etkili yöntemdir (182). Yapılan bir çalışmada 3 aylık direnç egzersizleri eğitiminden sonra kas kütlesinde kadınlarda 1 kg, erkeklerde 2,2 kg artış olduğu gösterilmiştir (183). Birçok çalışmada beslenme desteğiyle birlikte haftada 2-3 kez düzenli yapılan direnç egzersizlerinin kas kütlesiyle birlikte kas gücünde ve fiziksel performansında anlamlı artışın olduğu tespit edilmiştir (19). Aerobik egzersizler direnç egzersizleri gibi kas kütlesini ve gücünü artırarak sarkopeniyi önlemede

etkilidir. Tüm erişkinlere en az 30 dakika süren haftada 2-3 kez orta şiddette aerobik egzersiz önerilmektedir (184).

Fiziksel aktivitenin yanında günlük protein alımı iskelet kası kütlesinin önemli belirleyicileri arasında sayılmaktadır (182). Avrupa Klinik Beslenme ve Metabolizma Derneği, yaşlı yetişkinlerin 1-1,5 g/kg/gün arasında protein tüketmesini önermiştir (185). Klinik araştırma grupları yaşlı yetişkinlerin kas protein sentezini maksimum düzeyde artırmak için >1,2 g/kg/gün protein alımına ihtiyaç duyduklarını göstermişlerdir (186). Günlük protein tüketim miktarları karşılaştırılan bir çalışmada kas protein sentezi; 1,5 g/kg/gün protein tüketenlerde 0,8 g/kg/gün protein tüketenlere göre daha yüksek bulunmuştur (187). Sonuç olarak günlük protein tüketimi sarkopeniye karşı faydalı görünmektedir.

D vitamini sentezi; yaşlı bireylerde bağırsak emiliminin bozulması, güneşe maruz kalmanın azalması, karaciğer ve böbrekte bozulmuş hidroksilasyon metabolizması nedeniyle azalmaktadır (188). D vitamini sentezindeki azalma bireylerde; sarkopeninin ilerlemesine, düşme ve kırık riskinde artışa sebep olabilir (189). İskelet sağlığını korumak için önerilen D vitamini miktarı 800 IU/gün'dür (182). Direnç egzersizlerinin D vitamini takviyesiyle birlikte yapıldığında kas gücü ve fiziksel performans üzerine etkisi tek başına yapılan egzersizden daha fazla olduğu görülmüştür (190).

Testosteron seviyeleri genç yetişkinlikten sonra düzenli olarak azalır ve salgılanma oranları 80 yaşındaki bir bireyde genç bireylere göre %50 daha azdır. Birkaç çalışmada testosteron takviyesinin kas ve kemik dokusu üzerine olumlu etkisi gösterilmiş olmasına rağmen; yaşlılarda testosteron tedavisinin sıvı retansiyonu, jinekomasti, uyku apnesi, polisitemi ve prostat büyümesi gibi istenmeyen olaylara da yol açabileceği bildirilmiştir. Yan etkileri doza bağımlıdır ve sarkopeni tedavisinde daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (191).

Menopoz dolaşımdaki östradiol seviyelerinin azalması ile ilişkilidir. Postmenopozal dönemde azalan östradiolle birlikte kas performansında azalmalar olduğu görülmektedir. Östrojen replasman tedavisinin kas kütlesi

ve fonksiyonu üzerine belirgin etkisi görülmemiş olup meme kanseri riskinden dolayı sarkopeni tedavisinde önerilmemektedir (192).

GH anabolik etkilerini IGF-1 üzerinden gerçekleştirir. Yaşlanmayla birlikte GH ve IGF-1 seviyelerinde azalma meydana gelir. Bazı çalışmalar yaşlılarda GH replasmanından sonra kas kütlesinde artış olduğunu ancak kas gücünde belirgin bir etki olmadığını göstermiştir. Bunun yanında GH replasman tedavisinin sıvı retansiyonu, jinekomasti, ortostatik hipotansiyon ve karpal tünel sendromuna neden olmasından dolayı kullanılması önerilmemektedir (192).

Sarkopeni patolojisinde birçok etken rol almaktadır ve yaşlanma en önemli etkenlerden biridir. Doğru fiziksel aktivite ve uygun beslenme ile sarkopeniden korunmak ve tedavisini gerçekleştirmek mümkündür.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 03 Kasım 2021 tarih ve 2021-16/20 karar no'lu izni ile başlandı (Ek-1). Çalışmamıza 11.03.2020-26.10.2021 tarihleri arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Pandemi Polikliniğine başvuran, COVID-19 servisleri ve yoğun bakım ünitelerine yatışı yapılan COVID-19 tanılı hastalar dahil edildi. Hastaların dosyaları, hastanemiz bilgi işletim sisteminden yararlanılarak retrospektif olarak tarandı ve hastaların yatışı yapılmadan acil pandemi polikliniğinde alınan kan tetkikleri ve toraks BT görüntüleri incelendi.

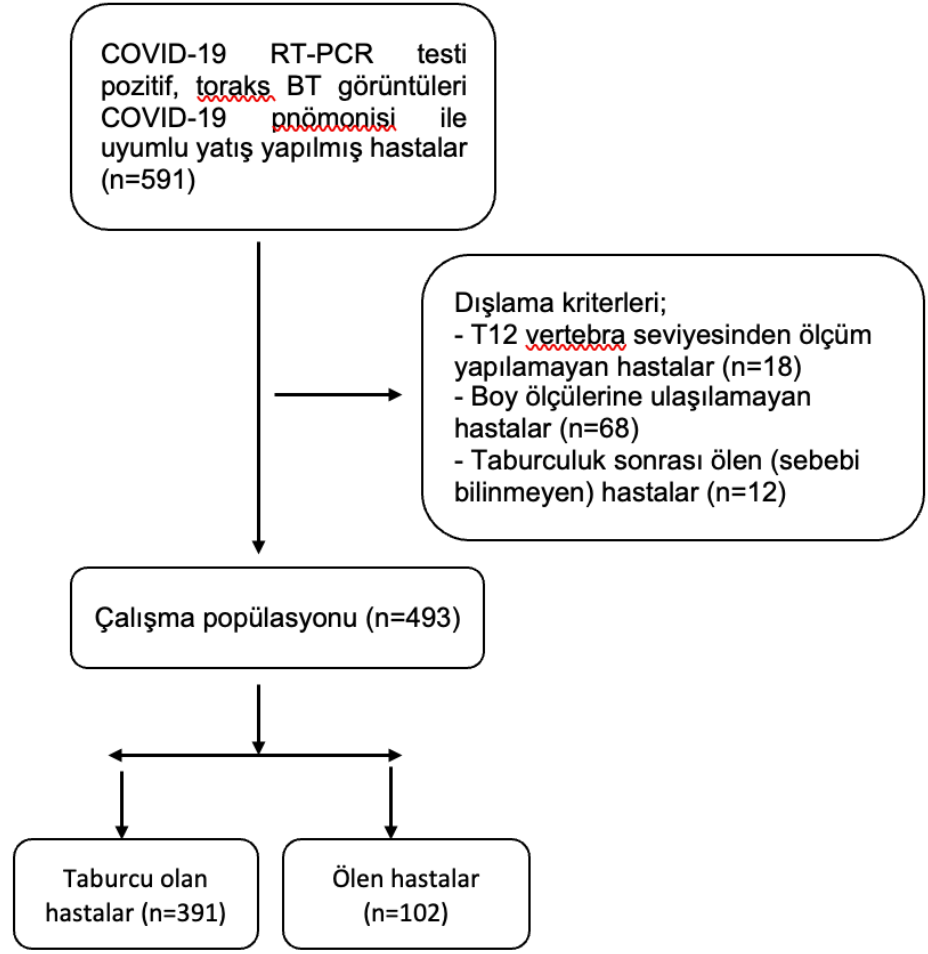
Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- SARS-CoV-2 RT-PCR testi pozitif olmak
- COVID-19 servis ve yoğun bakım ünitelerine yatış yapılmak
- 18 yaş ve üzerinde olmak
- Toraks Bt görüntülerinde COVID-19 pnömoni bulguları olmak

Dışlanma kriterleri:

- 18 yaş altında olmak
- RT-PCR testi negatif olmak
- Toraks BT görüntüleri olmaması

Bu kapsamda çalışmamıza acil pandemi polikliniğine başvuran 42.218 hasta arasından yatışı yapılan 2.033 hasta dosyası retrospektif olarak tarandı. RT-PCR testi pozitif ve çekilen toraks BT görüntülerinde tipik COVID-19 pnömoni bulguları olan 591 hasta alındı. Çekilen toraks BT'lerinden ölçüm yapılmaya uygun olmayan 18 hasta, boy ölçümlerine ulaşılamayan 68 hasta ve taburculuktan hemen sonra ölen (sebebi bilinmeyen) 12 hasta çalışmadan çıkarıldı. Nihai olarak çalışmaya 493 hasta dahil edildi (Şekil 15).

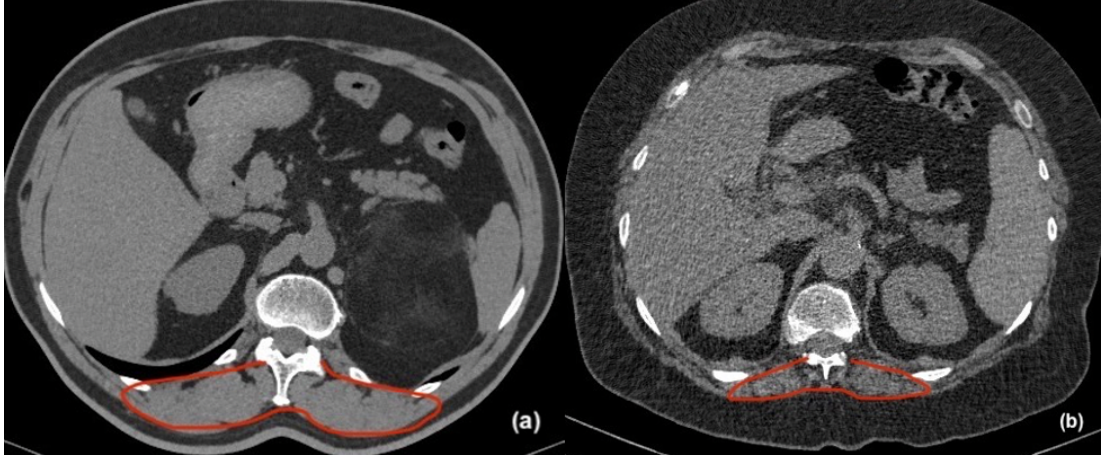


Şekil-15: Çalışma popülasyonu akış şeması

Çalışmada hastaların yaş, cinsiyet, ek hastalıkları, vital bulguları (ateş, nabız, oksijen satürasyonu, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı), D-dimer, troponin, lenfosit, trombosit, CRP, ferritin, prokalsitonin değerleri, paraspinoz kas boyutu, kas radyodansitesi, hastanede yatış süreleri ve mortalite durumları incelendi.

Toraks BT taramaları 16 dilimli, tek dedektörlü bir BT tarayıcı (Somatom Perspective VC30B, Siemens Healthineers Corporation, Berlin, Almanya) kullanılarak yapıldı. Hastane resim arşivleme ve iletişim sisteminde (PACS) saklanan görüntüler elde edildi. Bir radyoloji hekimi tarafından görüntülerin T12 pedikül çıkıntıları düzeyinden paraspinoz kas boyutu ve kas radyodansitesi (Hounsfield Unit (HU)) ölçüldü (Şekil 16) (21, 193-195).

Ölçümler iki taraflı yapıldı ve iki tarafın ortalaması hesaplandı. Paraspinoz kas boyutu, paraspinoz kas indeksi (PKI) (toplam paraspinoz kas alanı (mm^2) / hastanın boyunun karesi (m^2)) olarak sunuldu.



Şekil-16: COVID-19 pnömonisi olan 2 hastada T12 ölçüm seviyesinde paraspinoz kas alanlarını gösteren BT görüntüleri. (a) 53 yaşında erkek hasta; sağ ve sol paraspinoz kas alanı sırasıyla 1814 mm^2 ve 1866 mm^2 olarak ölçüldü. Sağ ve sol kas radyodansitesi sırasıyla 48,7 HU (SD:11,2) ve 48 HU (SD:10,4) olarak hesaplandı. (b) 69 yaş kadın hasta; sağ ve sol paraspinoz kas alanı sırasıyla 542 mm^2 ve 522 mm^2 olarak ölçüldü. Sağ ve sol kas radyodansite sırasıyla 23 HU (SD:34) ve 15 HU (SD:27) olarak hesaplandı.

3.1. İstatistiksel Yöntem

Tanımlayıcı istatistikler nicel veri için ortalama ve standart sapma, nitel veri için frekans ve yüzde olarak belirtilmiştir. Mortaliteyi etkileyen risk faktörlerin incelenmesinde ikili lojistik regresyon analizi ile tek değişkenli olarak incelenmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı bulunan değişkenler çok değişkenli ikili lojistik regresyon analizi ile incelenmiştir. Lojistik regresyon analizi sonucunda odds oranı (OR) ile birlikte %95 güven aralıkları (GA) belirtilmiştir. Değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon katsayısı ile incelenmiştir. Anlamlılık düzeyi $\alpha=0.05$ olarak belirlenmiştir. Verinin istatistiksel analizi IBM SPSS 28.0 (IBM Corp. Released 2021. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 28.0. Armonk, NY: IBM Corp.) istatistik paket programında yapılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamıza katılım kriterlerini sağlayan 493 COVID-19 tanılı hasta dahil edildi. Hastaların 194'ü (%39,4) kadın, 299'u (%60,6) erkekti. Çalışmaya dahil edilen hastaların 391'i (%79,3) iyileşme ile taburcu edilmiş olup, 102'si (%20,7) hastanede öldü. Ölen hastaların 30'u (%29,4) kadın, 72'si (%70,6) erkekti. Çalışma popülasyonundaki toplam, iyileşen ve ölen hastaların cinsiyet dağılımları Tablo-13'te verilmiştir.

Tablo-13: Hastaların gruplara göre cinsiyet dağılımı.

Cinsiyet	İyileşen Hastalar (n=391)		Ölen Hastalar (n=102)		Toplam (n=493)	
	N	%	N	%	N	%
Kadın	164	41,9%	30	29,4%	194	39,4%
Erkek	227	58,1%	72	70,6%	299	60,6%

Çalışma popülasyonu içerisinde ek hastalıkların sıklığı en siktan en aza doğru; hipertansiyon (HT) 193 hastada (%39,1), diyabetes mellitus (DM) 131 hastada (%26,6), immünsüpresyon 80 hastada (%16,2), koroner arter hastalığı (KAH) 78 hastada (%15,8), astım 22 hastada (%4,5), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) 19 hastada (%3,9) saptanmıştır. Ölen hastalar arasında ek hastalıkların görülme sıklığı sırasıyla HT (%52), DM (%43,1), KAH (%31,4), immünsüpresyon (%30,4), KOAH (%6,9), astım (%3) olarak saptandı. Çalışma popülasyonundaki toplam, iyileşen ve ölen hastaların ek hastalık dağılımları Tablo-14'te verilmiştir.

Tablo-14: Hastaların ek hastalıklarının gruplara göre dağılımı.

Ek Hastalık	İyileşen Hastalar (n=391)		Ölen Hastalar (n=102)		Toplam (n=493)	
	N	%	N	%	N	%
Hipertansiyon						
Var	140	35,8 %	53	52 %	193	39,1 %
Yok	251	64,2 %	49	48 %	300	60,9 %
Diyabet						
Var	87	22,2 %	44	43,1 %	131	26,6 %
Yok	304	77,8 %	58	56,9 %	362	73,4 %
KAH						
Var	46	11,8 %	32	31,4 %	78	15,8 %
Yok	345	88,2 %	70	68,6 %	415	84,2 %
KOAH						
Var	12	3 %	7	6,9 %	19	3,9 %
Yok	379	97 %	95	93,1 %	474	96,1 %
İmmünsüpresyon						
Var	49	12,5 %	31	30,4 %	80	16,2 %
Yok	342	87,5 %	71	69,6 %	413	83,8 %
Astım						
Var	19	4,9 %	3	3 %	22	4,5 %
Yok	372	95,1 %	99	97 %	471	95,5 %

KAH: Koroner arter hastalığı, **KOAH:** Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

Çalışmaya dahil edilen hastaların temel özellikleri Tablo-15'te sunulmuştur. Hastaların ortalama yaşı $59,34 \pm 15,10$ yıldır. Hastaların ortalama vücut sıcaklığı $36,66 \pm 0,66$ °C, ortalama nabız sayısı $93,30 \pm 15,99$ atım/dk, ortalama oksijen satürasyonu $\%91,21 \pm 7,83$, ortalama SKB $129,85 \pm 20,08$ mmHg, ortalama DKB $76,25 \pm 13,03$ mmHg olarak ölçüldü. Başvuru anı laboratuvar testlerinde ortalama D-dimer $1,6 \pm 4,16$ µg/L, ortalama troponin $80,53 \pm 915,98$ ng/L, ortalama lenfosit sayısı $1,35 \pm 0,95 \times 10^9/L$, ortalama prokalsitonin $0,74 \pm 5,38$ µg/L, ortalama CRP $92,44 \pm 73,46$ mg/L, ortalama trombosit sayısı $204,00 \pm 92,12 \times 10^9/L$, ortalama ferritin $737,90 \pm 1349,62$ µg/L olarak izlendi. Hastaların ortalama boy $1,68 \pm 0,09$ m, ortalama PKI değeri $949,25 \pm 287,79$ mm²/m² olarak ölçüldü. Ortalama kas radyodansitesi $39,58 \pm 11,39$ HU olarak hesaplandı. Hastaların hastanede ortalama yatış süresi $10,37 \pm 9,21$ gün olarak belirlendi.

Tablo-15: Hastaların temel özellikleri.

Değişken	Ortalama	Standart Sapma
Yaş	59,34	15,10
Vücut Sıcaklığı (°C)	36,66	0,66
Nabız Sayısı (atım/dk)	93,30	15,99
Oksijen Satürasyonu (%)	91,21	7,83
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	129,85	20,08
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)	76,25	13,03
D-dimer (µg/L)	1,6	4,16
Troponin (ng/L)	80,53	915,98
Lenfosit Sayısı (10 ⁹ /L)	1,35	0,95
Prokalsitonin (µg/L)	0,74	5,38
C-Reaktif Protein (mg/L)	92,44	73,46
Trombosit Sayısı (10 ⁹ /L)	204,00	92,12
Ferritin (µg/L)	737,90	1349,62
Boy (m)	1,68	0,09
PKI (mm ² /m ²)	949,25	287,79
Kas Radyodansitesi (HU)	39,58	11,39
Hastane Yatış Süresi (gün)	10,37	9,21

Veriler ortalama ve standart sapma olarak sunulmuştur.

PKI: Paraspinoz kas indeksi, **HU:** Hounsfield unit

PKI ve klinik parametreleri karşılaştıran iki değişkenli korelasyon analizi Tablo-16'da sunulmuştur. PKI, yaş ($r = -0,362$; $p < 0,001$) ile zayıf korelasyon gösterdi. PKI, D-dimer ($r = -0,125$; $p = 0,005$) ile çok zayıf korelasyon gösterdi. PKI, ferritin ($r = -0,90$; $p = 0,045$) ve kas kitlesi ($r = 0,943$; $p < 0,001$) ile çok yüksek korelasyonlar gösterdi. PKI, kas radyodansitesi ($r = 0,504$; $p < 0,001$) ile orta şiddette korelasyon gösterdi. PKI, vücut sıcaklığı ($r = -0,091$; $p = 0,044$) ve hastanede yatış süresi ($r = -0,091$; $p = 0,042$) ile çok zayıf korelasyonlar gösterdi.

Tablo-16: PKI ve klinik parametreleri karşılaştıran korelasyon analizi.

Değişkenler	r	P-değeri
Yaş	-0,362	<0,001
D-dimer (µg/L)	-0,125	0,005
Troponin (ng/L)	-0,069	0,127
Lenfosit Sayısı (10*9/L)	0,016	0,716
Prokalsitonin (µg/L)	-0,075	0,095
C-Reaktif Protein (mg/L)	-0,086	0,055
Trombosit Sayısı (10*9/L)	0,000	0,922
Ferritin (µg/L)	-0,90	0,045
Kas Kütlesi (mm ²)	0,943	<0,001
Kas Radyodansitesi (HU)	0,504	<0,001
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	0,034	0,455
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)	0,062	0,167
Nabız Sayısı (vuruş/dk)	0,003	0,953
Oksijen Satürasyonu (%)	0,087	0,054
Vücut Sıcaklığı (°C)	-0,091	0,044
Hastanede Yatış Süresi	-0,091	0,042

Spearman korelasyonu, r: korelasyon değeri, p <0,05 iki değişken arasında anlamlı ilişki.

COVID-19'lu hastaların hastane içi mortalitesini etkileyen klinik parametrelerin tek değişkenli lojistik regresyon analizlerinde OR, %95 GA ve p değerleri Tablo-17'de sunulmuştur. Tek değişkenli lojistik regresyon analizinde; yaş, erkek cinsiyet, D-dimer, troponin, prokalsitonin, CRP, ferritin, kas kütlesi, PKI, kas radyodansitesi, hipertansiyon, DM, KAH, immünsüpresyon, DKB, oksijen satürasyonu ve hastanede yatış süresi mortalite ile istatistiksel olarak anlamlı izlendi. Tek değişkenli lojistik regresyon analizinde; lenfosit sayısı, trombosit sayısı, KOAH, astım, SKB, nabız sayısı ve vücut sıcaklığı mortalite ile istatistiksel olarak anlamlı izlenmedi.

Tablo-17: COVID-19'lu hastaların hastane içi mortalitesini etkileyen klinik parametrelerin tek değişkenli lojistik regresyon analizi.

Değişkenler	OR	%95 GA	P- değeri
Yaş	1,073	1,053-1,094	<0,001
Cinsiyet (Erkek)	1,734	1,083-2,777	0,022
D-dimer (µg/L)	1,063	1,007-1,122	0,026
Troponin (ng/L)	1,003	1,001-1,005	0,004
Lenfosit Sayısı (10 ⁹ /L)	0,880	0,667-1,160	0,365
Prokalsitonin (µg/L)	1,436	1,134-1,819	0,003
C-Reaktif Protein (mg/L)	1,009	1,006-1,012	<0,001
Trombosit Sayısı (10 ⁹ /L)	0,998	0,995-1,000	0,089
Ferritin (µg/L)	1,001	1,000-1,001	<0,001
Kas Kitlesi (mm ²)	0,999	0,999-0,999	<0,001
PKI (mm ² /m ²)	0,995	0,993-0,996	<0,001
Kas Radyodansitesi (HU)	0,945	0,927-0,963	<0,001
Hipertansiyon	1,939	1,249-3,011	0,003
DM	2,651	1,679-4,193	<0,001
KAH	3,429	2,040-5,762	<0,001
KOAH	2,346	0,899-6,121	0,081
İmmünsüpresyon	3,047	1,817-5,112	<0,001
Astım	0,593	0,172-2,045	0,408
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	0,989	0,978-1,001	0,065
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)	0,971	0,955-0,988	0,001
Nabız Sayısı (atım/dk)	1,011	0,998-1,025	0,104
Oksijen Satürasyonu (%)	0,980	0,862-0,918	<0,001
Vücut Sıcaklığı (°C)	1,107	0,802-1,528	0,536
Hastanede Yatış Süresi (gün)	1,039	1,017-1,062	0,001

OR: Odds ratio, **GA:** Güven aralığı, **PKI:** Paraspinoz kas indeksi, **HU:** Hounsfield unit, **DM:** Diyabetes mellitus, **KAH:** Koroner arter hastalığı, **KOAH:** Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

Tek değişkenli lojistik regresyon analizinde mortalite için anlamlı olan değişkenlerin katkılarını karşılaştırmak için çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı. Çok değişkenli lojistik regresyon analizlerinde OR, %95 GA ve p değerleri Tablo-18’de sunulmuştur. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinin sonucunda yaş (OR 1,079; %95 GA 1,052-1,107; p <0,001), DM (OR 3,103; %95 GA 1,652-5,830; p <0,001), immünsüpresyon (OR 3,269; %95 GA 1,526-7,006; p =0,002), oksijen satürasyonu (OR 0,941; %95 GA 0,916-0,967; p <0,001), hastanede yatış süresi (OR 1,047; %95 GA 1,020-1,075; p =0,001) istatistiksel olarak anlamlılığını korudu (Tablo-18). Yaşın yüksek olması, DM ve immünsüpresyon varlığı, düşük oksijen satürasyon varlığı, hastanede yatış süresinin uzunluğu mortalite ile ilişkili izlendi.

Tablo-18: Çok değişkenli lojistik regresyon analizi.

Değişkenler	OR	%95 GA	P- değeri
Yaş	1,079	1,052-1,107	<0,001
Cinsiyet (Erkek)	1,940	0,840-4,479	0,121
D-dimer (µg/L)	1,008	0,956-1,062	0,775
Troponin (ng/L)	1,001	1,000-1,003	0,153
Prokalsitonin (µg/L)	1,150	0,996-1,329	0,057
C-Reaktif Protein (mg/L)	1,003	0,999-1,007	0,178
Ferritin (µg/L)	1,000	1,000-1,001	0,093
Kas Kitlesi (mm ²)	1000	0,999-1,002	0,756
PKI (mm ² /m ²)	0,998	0,993-1,002	0,250
Kas Radyodansitesi (HU)	1013	0,980-1,047	0,437
Hipertansiyon	1,013	0,532-1,930	0,968
DM	3,103	1,652-5,830	<0,001
KAH	1,674	0,843-3,322	0,141
İmmünsüpresyon	3,269	1,526-7,006	0,002
Diyastolik Kan Basıncı (mmHg)	0,993	0,972-1,015	0,555
Oksijen Satürasyonu (%)	0,941	0,916-0,967	<0,001
Hastanede Yatış Süresi (gün)	1,047	1,020-1,075	0,001

PKI: Paraspinoz kas indeksi, **DM:** Diyabetes mellitüs, **KAH:** Koroner arter hastalığı

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

COVID-19, 2019 yılında Çin'de ortaya çıkmış ve kısa sürede tüm dünyayı etkileyen bir salgın haline gelmiştir. Virüs ile enfekte kişilerin bir kısmında öksürük, ateş, miyalji gibi semptomlar görülmekte olup; PCR, görüntüleme ve laboratuvar testleri ile tanısı konulmaktadır. Enfekte kişiler asemptomatikten kritik hastalığa kadar çeşitli klinik belirtiler gösterebilir. Son dönemdeki gelişmeler ve başarılı aşı çalışmalarına rağmen COVID-19 hastalığının hali hazırda kesin bir tedavisi bulunmamaktadır. Bu nedenle mortalite riski yüksek olan hastaların belirlenmesi ve tedavinin planlanması büyük önem arz etmektedir. COVID-19'da prognoz ve mortalitenin erken dönemde değerlendirilebilmesi için hızlı ve güvenilir testlere gereksinim vardır. Bu çalışmada; hastanede yatışı yapılan kesinleşmiş COVID-19 tanısı bulunan hastaların acil servise ilk başvuru anındaki laboratuvar parametreleri, kronik hastalıkları ve paraspinoz kas kitlesi ölçümünün mortalite ile ilişkisi araştırılmıştır. Çalışmamızda ileri yaş, DM ve immünsüpresyon varlığı, düşük oksijen satürasyonu, hastanede yatış süresinin uzunluğu mortalite ile ilişkili bulunmuştur.

Çalışmaya alınan hasta grubunda cinsiyet ile mortalite arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, erkeklerin (%70,6) kadınlara (%29,4) göre daha yüksek oranda öldükleri görülmüştür. Li ve ark. yapmış olduğu 548 hastanın dahil edildiği bir çalışmada COVID-19 hastalarında şiddet ve mortalite için risk faktörlerini incelemiş erkek cinsiyetin mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (196). Fortunato ve ark. tarafından İtalya Apollian bölgesinde yapılan 1175 COVID-19 tanılı hastaların demografik ve klinik özelliklerinin mortalite üzerindeki etkisini araştıran bir çalışmada; erkeklerde hastanede yatış ve ölüm riskinin kadınlardan daha yüksek olduğu bulunmuş olup, bu sonuç X kromozomu ile ilişkili bağışıklık fonksiyonundaki farklılıklar, seks hormonlarının etkileri, cinsiyete bağlı davranışsal ve sosyokültürel farklılıkların olmasıyla açıklanmıştır (197). Çalışmamızda; beklenen üzere erkeklerin ölüm oranı kadınlara göre daha yüksek bulundu. Tek değişkenli

analizde erkek cinsiyet ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenmesine rağmen çok değişkenli analizin sonucunda erkek cinsiyet ile mortalite arasında ilişki olmadığı görüldü.

İleri yaş, COVID-19 hastalarının hastaneye yatış oranındaki en önemli faktörlerden biridir (67). Izcovich ve ark. tarafından 207 çalışmanın dahil edildiği sistematik bir derlemede şiddetli COVID-19 hastalığı veya ölüm riskinin yaşlı hastalarda daha yüksek olduğu açıklanmıştır (198). Mi ve ark. tarafından 189 COVID-19 hastasında klinik faktörlerin prognostik değerinin araştırıldığı bir çalışmada genç yaş grubundaki (<60 yaş) hastaların, daha büyük yaş grubundaki (≥ 60 yaş) hastalara göre daha iyi sağkalım sonucuna sahip olduğu bildirilmiştir (199). Norooznezhad ve ark. tarafından 431 RT-PCR sonuçları pozitif hastaları incelediği çalışmada; hastaları <18 yaş=çocuk ve adolesan (%3,5), 18-65 yaş arası=yetişkin (%77,5) ve >65 yaş=yaşlı (%19) olarak gruplandırmış olup sırasıyla ölüm oranlarını %0, %4,8 ve %28,1 olarak açıklanmıştır (200). Çalışmamızda, COVID-19 hastalarında yaş mortalite ilişkisi açısından elde edilen veriler dünyada yayınlanan diğer çalışma sonuçlarını desteklemektedir. Yaş ve mortalite arasındaki ilişki çok değişkenli analizlerde istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p<0,001$). Bu durum; ileri yaş hasta grubunda komorbid hastalıklarının sıklığının artması, yaşlı hastaların beslenme durumunun ve bağışıklık fonksiyonunun nispeten zayıf olması ile ilgili düşünülmektedir.

COVID-19'un ciddi ve kritik bir aşamaya ilerlemesinde yaşlılık ve erkek cinsiyetin yanında; altta yatan komorbiditeler de rol oynamaktadır (12). Hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, diyabet, malignite, KOAH ve astım gibi altta yatan hastalıklar şiddetli hastalık için risk faktörleri olarak gösterilmiş ve mortalite oranını artırdığı bildirilmiştir (201). Çalışmamızda kronik hastalık mortalite ilişkisi incelenmiş olup, yapılan istatistiksel analizler sonucunda kronik hastalıkların varlığı mortalite ile ilişkili saptanmıştır. Guan ve ark. tarafından Çin'de 1590 COVID-19 hastasının kapsandığı komorbiditelerin klinik özelliklerinin ve prognoz üzerindeki etkisinin incelendiği araştırmada, komorbiditelerin prevalansı hipertansiyon (%16,9), diyabet (%8,2), kardiyovasküler hastalıklar (%3,7), serebrovasküler hastalıklar (%1,9), KOAH

(%1,5), kronik böbrek hastalıkları (%1,3), malignite (%1,1) olarak saptanmıştır. Komorbidite ve mortalite arasındaki ilişki Cox regresyon modeline göre hipertansiyon ($p=0,022$), diyabet ($p=0,037$), KOAH ($p=0,002$) ve malignite ($p=0,002$) ile ilişkili bulunmuştur. Aynı çalışmada en az bir komorbiditesi olan ($p=0,009$) ve iki veya daha fazla komorbiditesi olan ($p<0,001$) hastalar komorbiditesi olmayan hastalar ile karşılaştırıldığında kötü klinik sonuçlar ile ilişkilendirilmiştir (202). Martos ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada en sık eşlik eden hastalıklar hipertansiyon (%40), DM (%16) ve kardiyopati (%14) olarak açıklanmış olup, çok değişkenli analizde kardiyopati ile mortalite arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ($p=0,002$) (203). Ciceri ve ark. tarafından İtalya Milano'da yapılan 410 COVID-19 tanılı hastada mortalitenin erken öngörücüleri araştırılmış olup çok değişkenli analizlerde koroner arter hastalığı ($p<0,001$), malignite ($p=0,01$) artan mortalite riski ile ilişkili gösterilmiştir (204). Richardson ve ark. tarafından New York City bölgesinde 5700 COVID-19 hastasında klinik özelliklerin ve komorbiditelerin araştırıldığı bir çalışmada, en sık hipertansiyon (%56,6), obezite (%41,7) ve diyabetin (%33,8) eşlik ettiği bildirilmiştir (205). Zhou ve ark. tarafından Çin'de yapılan retrospektif bir kohort çalışmada, hastaların komorbiditeleri en sık hipertansiyon (%30), diyabet (%19) ve koroner kalp hastalığı (%8) olarak izlenmiş, aynı çalışmada tek değişkenli analizlerde koroner kalp hastalığı ($p<0,0001$), diyabet ($p=0,0062$) ve hipertansiyon ($p=0,0010$) varlığı mortalite ile istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Ancak çok değişkenli analizlerde komorbidite varlığı mortalite ile anlamlı ilişki göstermemiştir (65). Bizim çalışmamızda da komorbiditelerin görülme sıklığı literatürdeki çalışmaları destekler niteliklerde olup en sık hipertansiyon ($n=193$ (%39,1)), DM ($n=131$ (%26,6)), immüsupresyon ($n=80$ (%16,2)), KAH ($n=78$ (%15,8)), astım ($n=22$ (%4,5)) ve KOAH ($n=19$ (%3,9)) şeklinde sıralanmıştır. Tek değişkenli lojistik regresyon analizinde; hipertansiyon ($p=0,003$), DM ($p<0,001$), KAH ($p<0,001$) ve immüsupresyon ($p<0,001$) varlığı mortalite ile istatistiksel olarak anlamlı saptanmış, çok değişkenli lojistik regresyon analizinde DM ($p<0,001$) ve immüsupresyon ($p=0,002$) istatistiksel olarak anlamlılığını korumuştur.

COVID-19 hastalarında mortalite üzerinde anlamlı olacağını düşündüğümüz diğer faktörlerden biri de laboratuvar tetkikleridir. Çalışmamızda D-dimer, troponin, lenfosit sayısı, prokalsitonin, CRP, trombosit sayısı ve ferritin değerlerinin mortalite ile ilişkisi incelenmiştir. Wu ve ark. 201 COVID-19 hastasında ARDS gelişimi ve mortalite ile ilişkili risk faktörlerini belirlemeyi amaçlamışlardır. İki değişkenli Cox regresyon analizlerinde lenfopeni ($p<0,001$), CRP yüksekliği ($p=0,008$), ferritin yüksekliği ($p=0,003$) ve D-dimer yüksekliği ($p<0,001$) istatistiksel olarak mortalite ile ilişkili saptanmıştır (206). Cummings ve ark. tarafından New York'ta COVID-19 teşhisi konan ve akut hipoksemisi olan 257 hastanın mortalite risk faktörleri araştırılmıştır. Çalışma grubunda lenfopeni yaygın görülmüş olup CRP, ferritin, D-dimer, troponin ve prokalsitonin değerleri yüksek saptanmıştır. Çok değişkenli Cox analizlerinde yüksek D-dimer konsantrasyonlarının hastane içi mortalite ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (207). Zhou ve ark. tarafından Çin'de yapılan retrospektif bir kohort çalışmada 191 hastanın hastane içi ölümle ilişkili risk faktörleri analiz edilmiştir. Tek değişkenli analizde lenfopeni ($p<0,0001$), yüksek troponin ($p<0,0001$), $>1\mu\text{g/ml}$ 'den yüksek D-dimer ($p<0,0001$), yüksek ferritin ($p=0,0038$), yüksek prokalsitonin ($p=0,011$) değerleri artmış ölüm oranları ile ilişkili olduğu gösterilmiş, çok değişkenli analizde ise D-dimer yüksekliği istatistiksel olarak anlamlılığını korumuştur ($p=0,0033$) (65). Zhang ve ark. tarafından 127 kritik durumdaki COVID-19 hastasının klinik, radyolojik ve laboratuvar özelliklerin mortalite üzerindeki etkisinin incelendiği çalışmada; lökosit/lenfosit/nötrofil/trombosit sayıları, CRP, prokalsitonin, D-dimer değerleri analiz edilmiştir. Tek değişkenli ve çok değişkenli Cox regresyon analizlerinde; CRP mortalite ile istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,0094$) (208). Henry ve ark. tarafından yapılan bir meta analizde lenfopeninin COVID-19 hastalarında daha kötü sonuçların bir göstergesi olduğu amaçlanmıştır. Hastalık şiddetine etkisini değerlendirmek için 21 çalışmadan 4133 hastaya ait verileri incelemişlerdir. Hastalarda başvuru sırasında lenfopeni saptanmasının ciddi hastalığa ilerleme olasılığını 4 kattan fazla artıracığı saptanmıştır ($p<0,001$). Mortalite üzerine etkisini

değerlendirmek için 9 çalışmadan 1708 hastaya ait verileri incelemişlerdir. Yapılan analizlerde lenfopeninin 4 kat artmış mortalite oranı ile ilişkili olduğu bulunmuştur ($p=0,002$) (209). Vanhomwegen ve ark. tarafından 66 COVID-19 hastasını içeren bir çalışmada, yüksek prokalsitonin değerleri istatistiksel olarak mortalite ile anlamlı ilişki göstermiştir ($p=0,0004$) (210). Majure ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 6247 COVID-19 hastanın serum troponin düzeyleri değerlendirilmiştir. Normal troponin düzeyi olan hasta grubunda 605 (%13), >1 troponin düzeyi $\leq 3x$ olan hasta grubunda 304 (%33), troponin düzeyi $>3x$ olan hasta grubunda 488 (%54) ölüm meydana geldiği görülmüştür. Troponin düzeyi artışı ile ölüm oranı arasında istatistiksel olarak anlamlılık görülmüştür ($p<0,0001$) (211). Parimoo ve ark. tarafından 142 COVID-19 hastasında ferritin, CRP, IL-6, prokalsitonin ve laktik asit dahil inflamatuvar belirteçlerin mortalite üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Tek değişkenli analizde ferritin ($p<0,001$), CRP ($p<0,001$), IL-6 ($p=0,007$), prokalsitonin ($p=0,005$), laktik asit ($p=0,004$) değerlerinin yüksek bulunması istatistiksel olarak mortalite ile anlamlı ilişki bulunmuş ancak çok değişkenli analizlerde CRP yüksekliği mortalite riski ile ilişkilendirilmiştir ($p=0,002$). Çok değişkenli analiz sonuçları örnek büyüklüğünün küçük olmasına bağlanmıştır (212). Bizim çalışmamızda mortalite riski için tek değişkenli lojistik regresyon analizinde laboratuvar değerlerinden; D-dimer ($p=0,026$), troponin ($p=0,004$), prokalsitonin ($p=0,003$), CRP ($p<0,001$) ve ferritin ($p<0,001$) yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Lenfosit ve trombosit düşüklüğü mortalite riski ile anlamlılık göstermemiştir. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde mortalite riski ile laboratuvar bulguları arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

COVID-19 ile hastaneye yatırılan hastalarında, düşük oksijen satürasyonu ve yüksek solunum hızı şiddetli hastalık ile ilişkilendirilmiştir (213). Çalışmamızda hasta popülasyonunun acil servise ilk başvuru anındaki SKB, DKB, nabız sayısı, oksijen satürasyonu ve vücut sıcaklığının mortalite ile ilişkisi incelenmiştir. Gao ve ark. tarafından 79 COVID 19 hastasında taşikardi ve mortalite arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmada, kalp atış hızı ölen grupta anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterilmiş ($p=0,004$) (214).

Li ve ark. tarafından yapılmış olan COVID-19'lu 1108 hastayı içeren retrospektif çalışmada, yoğun bakım ünitesine yatış ve mortalite üzerine etkili klinik değişkenler incelenmiştir. Yoğun bakım ünitesindeki hastalarda; kalp hızı, solunum hızı, vücut sıcaklığı anlamlı olarak daha yüksek, SKB ve oksijen satürasyonu anlamlı olarak daha düşük bildirilmiş ($p<0,05$) olup ölen hasta grubunda solunum hızı anlamlı olarak daha yüksek, oksijen satürasyonu anlamlı olarak daha düşük bildirilmiştir ($p<0,05$) (215). Ikram ve ark. tarafından 236 COVID-19 hastasının dahil edildiği retrospektif çalışmada vital bulguların mortalitenin öngörücüleri olduğu amaçlanmıştır. Tek değişkenli analizde düşük oksijen satürasyonu ($p<0,001$), düşük DKB ($p<0,033$) ve yüksek solunum hızı ($p<0,001$) istatistiksel olarak mortalite ile anlamlı gösterilmiştir. Çok değişkenli analizde düşük oksijen satürasyonu istatistiksel olarak mortalite ile anlamlılığını korumuştur ($p<0,001$) (213). Bizim çalışmamızda da elde ettiğimiz veriler diğer ülkelerden bildirilen veriler ile benzerlik göstermiştir. Çalışmamızda tek değişkenli lojistik regresyon analizinde düşük DKB ($p=0,001$) ve düşük oksijen satürasyonu ($p<0,001$) istatistiksel olarak mortalite ile anlamlı ilişki göstermiş olup SKB ($p=0,065$), nabız sayısı ($p=0,104$) ve vücut sıcaklığı ($p=0,536$) arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde ise düşük oksijen satürasyonu mortalite ile anlamlı bir şekilde ilişkili bulunmuştur ($p<0,001$).

COVID-19, başlangıcından bu yana iki yıldan fazla süre geçmesine rağmen küresel olarak önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Dünyadaki birçok ülkede COVID-19 salgını tekrarlayan dalgalar halinde devam etmiştir. Bu nedenle hastalığın kötü prognozunu öngören faktörleri çok iyi tanımlamak gerekmektedir.

Obezite ve ileri yaş, COVID-19 hastalarında kötü prognoz göstergesi için kabul edilen en önemli risk faktörlerindendir (216). Vücut kitle indeksi (VKİ) yaygın olarak obeziteyi değerlendirmek için kullanılır ancak aynı VKİ'ye sahip hastalar arasında kardiyometabolik risk ve mortalitenin önemli ölçüde farklılık gösterdiği bildirilmiştir. Bu nedenle yağ dağılımı ve kas kütlesi miktarı, kardiyometabolik risk için VKİ'den daha doğru bir risk faktörü göstergeleridir (217). Weijs ve ark. tarafından 240 yoğun bakımda hastasında yapılan

retrospektif bir çalışmada; düşük iskelet kası kütlesinin mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir ($p=0,001$) (218). Bae ve ark. tarafından pnömonisi olan 509 hastada yapılan bir çalışmada; hastaların prognozuna etkisi olduğu düşünülen paraspinoz kas kitlesi ölçülmüştür. Ölçümler T12 vertebra düzeyinden yapılmış olup hastaların boy karesine bölünerek paraspinoz kas indeksi olarak sunulmuştur. Çalışma sonucunda düşük PKI düzeylerinin, hastane içi mortaliteyi ve yoğun bakım ünitesine kabulü öngörmede istatistiksel olarak anlamlı olduğu bildirilmiştir ($p<0,001$) (21). Moon ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 180 idiyopatik pulmoner fibrozlu (İPF) hastanın çekilen göğüs BT'lerinden T4 ve T12 vertebra seviyesinden kas kesit alanı ölçülmüş olup İPF hastalarında mortalite ile ilişkisi incelenmiştir. Ölçülen kas kesit alanları hastaların boy karelerine bölünüp normalize edilerek kas indeksi elde edilmiştir. Tek değişkenli analizde düşük T4 kas indeksi ($p=0,015$) ve düşük T12 kas indeksi ($p=0,019$) mortalite ile anlamlı şekilde ilişkili saptanmıştır. Çok değişkenli analizde ise düşük T4 kas indeksi ($p=0,041$) tüm nedenlere bağlı mortalite için anlamlılığını korurken, T12 kas indeksi ($p=0,766$) mortalite için anlamlı görülmemiştir (195). Feng ve ark. tarafından 116 COVID-19 hastasında çekilen göğüs BT'den paraspinal kas indeksi ve kas radyodansitesi ölçümleri elde edilmiş, klinik sonuçlar ile ilişkisi incelenmiştir. Çalışma sonuçları yüksek kas radyodansitesinin kadın hastalarda mortalite ve viral bulaştırmıcılık üzerinde azalma ile ilişkili olduğunu göstermiştir (193). Visseral ve kas yağ depoları; artan proinflamatuvar sitokin üretimi, daha yüksek kardiyovasküler olay insidansı, insülin direnci ve tip 2 diyabet ile ilişkilidir (219). Düşük kas radyodansitesinin, iskelet kasında azalmayı ve kas içi yağ birikimini yansıttığı düşünülmektedir. Kas içi yağ; sistemik inflamasyona yol açan inflamatuvar sitokinleri salgılayabilen ve ardından kritik hastalık riskini artıran metabolik olarak aktif kas bileşenidir (220). Visseral ve kas yağ oranları yüksek olan kişilerde inflamatuvar sitokin düzeyleri daha yüksek saptanmış bu kişilerde COVID-19 seyri sırasında sitokin fırtınası gelişme ihtimalinin daha yüksek olduğu düşünülmüştür (221). Son yayınlar, COVID-19 hastalarında artmış

visseral ve kas yağ dokusu, azalmış kas kitle alanının hastalık şiddeti ve mortalite ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (216).

COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılan hastalara klinik bakım için sıklıkla göğüs BT çekilmektedir. Çalışmamızda ek maliyet veya radyasyona maruz kalmadan çekilen BT'ler kullanılarak COVID-19 hastalarında mortalite üzerinde etkili olduğunu düşündüğümüz paraspinoz kas kitlesi ve kas radyodansitesi ölçümleri incelenmiştir. Moctezuma – Velazquez ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 519 COVID-19 tanısı ile hospitalize edilen hastalarda düşük iskelet kas indeksinin hastane içi mortaliteye etkisini incelemişlerdir. Kas kitle indeksi; T12 vertebra düzeyinden ölçülen kas kesit alanının hastanın boyunun karesine bölümünden elde edilmiştir. Çalışma sonucunda kas kitle indeksi ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmemiştir ($p=0,2$) (222). Osuna-Padilla ve ark. tarafından 86 COVID-19 hastasının dahil edildiği bir çalışmada, düşük kas kütlesinin prognostik önemi incelenmiştir. Çalışma sonucunda düşük kas kütlesi uzamış yoğun bakım ünitesi ($p=0,024$) ve hastanede kalış süresi ($p=0,014$) ile istatistiksel olarak anlamlı olduğu bildirilmiştir (223). Şahin C. ve ark. tarafından COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle hastanede tedavi gören hastalarda iskelet kas kütlesinin prognoz ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Çalışmada T12 omurga seviyesinden iskelet kas alanı, iskelet kas indeksi, iskelet kas yoğunluğu ölçülmüştür. Çalışma sonucunda düşük iskelet kas yoğunluğunun VKİ'den bağımsız olarak mortalite ($p=0,036$), noninvaziv mekanik ventilatör ihtiyacı (NIMV) ($p=0,047$) ve yoğun bakım ihtiyacı ($p=0,044$) gibi olumsuz sonuçlarla istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterilmiştir (224). Kang ve ark. tarafından 127 COVID-19 hastasının dahil edilerek yapıldığı bir çalışmada vücut kompozisyon parametreleri mortalite ilişkisi araştırılmıştır. Kas kütlesi, visseral yağ dokusu, subkutan yağ dokusu, kas içi yağ dokusu olarak bilinen miyosteatoz ve HU kullanılarak kas yoğunluğu ölçülmüştür. Çalışma sonuçlarında ölen hastalarda daha düşük HU değerleri ($p<0,001$) ve yüksek oranda miyosteatoz ($p<0,001$) görülmüştür. Çok değişkenli analizde miyosteatoz varlığı mortaliteyi öngörmede önemli bir risk faktörü olarak saptanmıştır ($p=0,023$) (225).

Çalışmamızda hastaların göğüs BT'lerinin T12 vertebra düzeyinden paraspinoz kas boyutu ve kas radyodansitesi iki taraflı olarak ölçüldü ve ortalaması hesaplanmıştır. Paraspinoz kas boyutları hastaların boy karelerine bölünerek PKI olarak sunulmuştur. Yapılan tek değişkenli lojistik regresyon analizinde düşük kas kitlesi ($p<0,001$), PKI ($p<0,001$) ve kas radyodansitesi ($p<0,001$) COVID-19 hastalarının hastane içi mortalitesinde istatistiksel olarak anlamlı izlenmiştir. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde kas kitlesi ($p=0,756$), PKI ($p=0,250$) ve kas radyodansitesi ($p=0,437$) mortaliteyle istatistiksel olarak anlamlı ilişkili saptanmamıştır.

Çalışmamızda COVID-19 hastalarının hastanede yatış süresi ile mortalite arasındaki ilişki çok değişkenli analizlerde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$). Çil ve Sayiner tarafından 164 COVID-19 hastasının dahil edildiği çalışmada; hataların hastanede kalış süresi ve prognostik risk faktörleri araştırılmış, hastanede ve yoğun bakımda kalış süreleri ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bildirilmiş olup mortalitenin önemli belirleyicileri olarak gösterilmiştir (226). Alharthy ve ark. yoğun bakımda yatan COVID-19'lu 352 kritik hastada 28 günlük mortalitenin klinik özelliklerini incelediği bir çalışmada, hastanede kalış süresi ile 28 günlük mortalite arasında tek değişkenli analizlerde istatistiksel olarak anlamlı bulunmasına rağmen ($p=0,001$) çok değişkenli analizlerde istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır ($p=0,069$) (227). Çalışmamızdan elde ettiğimiz veriler literatürde bildirilen sonuçlara benzer saptanmış olup hastanede kalış süresiyle mortalite riski paralel olarak artmaktadır.

Literatürde paraspinoz kas kitlesi ve COVID-19'u ayrı ayrı konu alan çok sayıda çalışma mevcuttur. Ancak çalışmamızda olduğu gibi paraspinoz kas kitlesinin ve dansite yoğunluğunun COVID-19 mortalite ve prognozuna olan etkisini inceleyen çalışmalar sınırlı sayıdadır. Bu nedenle çalışmamız COVID-19 hastalarında paraspinoz kas kitlesinin mortalite ile ilişkisini tanımlayan ilk çalışmalardan biridir. Ek olarak ölçümlerin BT gibi altın standart bir yöntemle ile radyoloji uzmanı tarafından yapılması çalışmamızın gücünü artırmıştır. Ancak tek merkezli, retrospektif özellikte bir çalışma olması çalışmamızın kısıtlı yönüdür. Retrospektif özellikte olması nedenli boy

ölçülerine ulaşamayan hastalar çalışma dışı bırakılmak zorunda kalmış ve örnek sayımızın azalmasına neden olmuştur. Hastanemiz, bölgemizde COVID-19 için referans hastane değildir bu nedenle klinik durumu ağır hasta sayısı diğer hastanelere göre daha azdır.

Sonuç olarak biz çalışmamızda paraspinoz kas kitlesinin ve kas radyodansitesinin COVID-19'un mortalitesi ve prognozunu öngörmede önemli olduğu hipotezini kanıtlamaya çalıştık. Toplanan veriler öncelikle tek değişkenli lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi, istatistiksel olarak anlamlı çıkanlar çok değişkenli lojistik regresyon analizine tabi tutulmuştur. Hastalarda mortalite ve prognostik faktör olarak ele aldığımız yaş, laboratuvar parametrelerinin bir kısmı ve bazı ek hastalıkların analizleri hipotezimizi destekler nitelikte sonuç vermiştir. Ayrıca ileri yaş, DM ve immünsüpresyon varlığı, düşük oksijen satürasyonu ve hastanede yatış süresinin mortalite ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkide olduğu belirlenmiştir.

6. KAYNAKLAR

1. WHO, World Health Organization. "Novel Coronavirüs – China. Jan 12, 2020". <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2020-DON233> Erişim Tarihi: 03.05.2022
2. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727-33.
3. Weiss SR, Leibowitz JL. Coronavirus pathogenesis. *Adv Virus Res* 2011;81:85-164.
4. Su S, Wong G, Shi W, et al. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. *Trends Microbiol*. 2016;24(6):490-502.
5. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, et al. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol*. 2020;5(4):536-44.
6. Umakanthan S, Sahu P, Ranade AV, et al. Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Postgrad Med J*. 2020;96(1142):753-8.
7. WHO, World Health Organization. "WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 – 11 March 2020". <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020> Erişim Tarihi: 03.05.2022.
8. WHO, World Health Organization. "WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard". <https://covid19.who.int/> Erişim Tarihi: 03.05.2022.
9. T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Bilgilendirme Platformu. "Genel Bilgiler, Epidemiyoloji ve Tanı". <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66337/genel-bilgiler-epidemiyoloji-ve-tani.html> Erişim Tarihi: 03.05.2022.
10. Ong SWX, Tan YK, Chia PY, et al. Air, Surface Environmental, and Personal Protective Equipment Contamination by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) From a Symptomatic Patient. *JAMA*. 2020;323(16):1610-2.
11. Patel A, Jernigan DB. Initial public health response and interim clinical guidance for the 2019 novel coronavirus outbreak—United States, December 31, 2019– February 4, 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2020;69:140.
12. Gao YD, Ding M, Dong X, et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy*. 2021;76(2):428-55.
13. Kostoff RN, Briggs MB, Porter AL, Spandidos DA, Tsatsakis A. [Comment] COVID-19 vaccine safety. *Int J Mol Med*. 2020;46(5):1599-602.
14. Fathizadeh H, Maroufi P, Momen-Heravi M, et al. Protection and disinfection policies against SARS-CoV-2 (COVID-19). *Infez Med*. 2020;28(2):185-91.
15. Li Y, Tokura H, Guo YP, et al. Effects of wearing N95 and surgical facemasks on heart rate, thermal stress and subjective sensations. *Int Arch Occup Environ Health*. 2005;78:501–9.

16. Tregoning JS, Flight KE, Higham SL, Wang Z, Pierce BF. Progress of the COVID-19 vaccine effort: viruses, vaccines and variants versus efficacy, effectiveness and escape. *Nat Rev Immunol*. 2021;21(10):626-36.
17. Rosenberg IH. Sarcopenia: Origins and clinical relevance. *J Nutr* 1997;127:990-1.
18. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010;39(4):412-23.
19. Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Schneider SM, et al. Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: a systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS). *Age Ageing* 2014;43(6):748-59.
20. Halil M, Ülger Z, Arıoğlu S. Sarkopeniye Yaklaşım. *Hacettepe Tıp Dergisi*. 2011;42:123-32.
21. Bae SJ, Kim K, Yun SJ, Lee SH. Sarcopenia measured with paraspinal muscle using computed tomography for predicting prognosis in elderly pneumonia patients. *Hong Kong Journal of Emergency Medicine*. August 2021. Doi: 10.1177/10249079211041872.
22. Benton MJ, Whyte MD, Dyal BW. Sarcopenic obesity: strategies for management. *Am J Nurs*. 2011;111(12):38-44.
23. Yesudhas D, Srivastava A, Gromiha MM. COVID-19 outbreak: history, mechanism, transmission, structural studies and therapeutics. *Infection*. 2021;49(2):199-213
24. Khan M, Adil SF, Alkhathlan HZ, et al. COVID-19: A Global Challenge with Old History, Epidemiology and Progress So Far. *Molecules*. 2020;26(1):39.
25. Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris D.H, et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N. Engl. J. Med*. 2020;382:1564–7.
26. Anthony SJ, Johnson CK, Greig DJ, et al. Global patterns in coronavirus diversity. *Virus Evol*. 2017;3:1–15.
27. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun*. 2020;109:102433.
28. Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle. *J Med Virol*. 2020;92(4):401-2.
29. Ren LL, Wang YM, Wu ZQ, et al. Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: a descriptive study. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133(9):1015-24.
30. Lu H. Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV). *Biosci Trends*. 2020;14(1):69-71.
31. Spiteri G, Fielding J, Diercke M, et al. First cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the WHO European Region, 24 January to 21 February 2020. *Euro Surveill*. 2020;25(9):2000178.
32. WHO, World Health Organization. “2019-nCoV Situation Report”. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports> Erişim Tarihi: 11.05.2022.

33. WHO, World Health Organization. "Coronavirus disease (COVID-19) pandemic". <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> Erişim Tarihi: 12.05.2022.
34. cov-lineages.org. "Lineage List". https://cov-lineages.org/lineage_list.html Erişim Tarihi: 12.05.2022.
35. Liu YC, Kuo RL, Shih SR. COVID-19: The first documented coronavirus pandemic in history. *Biomed J.* 2020;43(4):328-33.
36. COVID19 Vaccine Tracker. "Vaccines Candidates in Clinical Trials". <https://covid19.trackvaccines.org/vaccines/#approved> Erişim Tarihi: 12.05.2022.
37. The Beijing News. "Açıklanamayan Pnömoni Vakaları Huanan Deniz Ürünleri Pazarı ile Bağlantılı- 20 Ocak 2020". http://epaper.bjnews.com.cn/html/2020-01/02/content_775695.htm Erişim Tarihi: 18.05.2022.
38. Singhal T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *Indian J Pediatr.* 2020;87(4):281-6.
39. Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus AD, Fouchier RA. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med* 2012; 367:1814–20.
40. Corman VM, Muth D, Niemeyer D, Drosten C. Hosts and sources of endemic human coronaviruses. *Adv Virus Res* 2018; 100:163–88.
41. Woo PC, Lau SK, Lam CS, et al. Discovery of seven novel Mammalian and avian coronaviruses in the genus deltacoronavirus supports bat coronaviruses as the gene source of alphacoronavirus and betacoronavirus and avian coronaviruses as the gene source of gammacoronavirus and deltacoronavirus. *J Virol.* 2012;86(7):3995-4008.
42. Rudrapal M, Khairnar SJ, Borse LB, Jadhav AG. Coronavirus Disease-2019 (COVID-19): An Updated Review. *Drug Res (Stuttg).* 2020;70(9):389-400
43. Zhou P, Yang X.L, Wang X.G, Hu B, Zhang L, Zhang W. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020;579:270–3.
44. Wu P, Hao X, Lau EHY, et al. Real-time tentative assessment of the epidemiological characteristics of novel coronavirus infections in Wuhan, China, as at 22 January 2020. *Euro Surveill.* 2020;25(3):2000044.
45. Tang X, Wu C, Li X, et al. On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. *Natl Sci Rev.* 2020;7(6):1012-23.
46. Yang P, Wang X. COVID-19: a new challenge for human beings. *Cell Mol Immunol.* 2020;17(5):555-7.
47. Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect.* 2020;104(3):246-51.
48. Yin Y, Wunderink RG. MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia. *Respirology.* 2018;23(2):130-7.
49. Pollard CA, Morran MP, Nestor-Kalinoski AL. The COVID-19 pandemic: a global health crisis. *Physiol Genomics.* 2020;52(11):549-57.
50. Tyrrell DA, Bynoe ML. Cultivation of viruses from a high proportion of patients with colds. *Lancet* 1966;1:76–7.

51. Wei P. Diagnosis and Treatment Protocol for Novel Coronavirus Pneumonia (Trial Version 7). *Chin Med J (Engl)*. 2020;133(9):1087-95.
52. Mousavizadeh L, Ghasemi S. Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. *J Microbiol Immunol Infect*. 2021;54(2):159-63.
53. Zhou Y, Yang Y, Huang J, Jiang S, Du L. Advances in MERS-CoV Vaccines and Therapeutics Based on the Receptor-Binding Domain. *Viruses*. 2019;11(1):60.
54. Lissenberg A, Vrolijk MM, van Vliet AL, et al. Luxury at a cost? Recombinant mouse hepatitis viruses expressing the accessory hemagglutinin esterase protein display reduced fitness in vitro. *J Virol*. 2005;79(24):15054-63.
55. Huang Y, Yang C, Xu XF, Xu W, Liu SW. Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: potential antivirus drug development for COVID-19. *Acta Pharmacol Sin*. 2020;41(9):1141-9.
56. De Haan CA, De Wit M, Kuo L, et al. The glycosylation status of the murine hepatitis coronavirus M protein affects the interferogenic capacity of the virus in vitro and its ability to replicate in the liver but not the brain. *Virology*. 2003;312(2):395-406.
57. McBride R, van Zyl M, Fielding BC. The coronavirus nucleocapsid is a multifunctional protein. *Viruses*. 2014;6(8):2991-3018.
58. Evren E, Us E. COVID-19 Etkeni. Ed: Memikoğlu O, Genç V. COVID-19. Birinci baskı. Ankara: Ankara Üniversitesi Basımevi; 2020. 9-16.
59. Wang Q, Zhang Y, Wu L, et al. Structural and Functional Basis of SARS-CoV-2 Entry by Using Human ACE2. *Cell*. 2020;181(4):894-904.
60. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-80.
61. Gralinski LE, Menachery VD. Return of the Coronavirus: 2019-nCoV. *Viruses*. 2020;12(2):135.
62. Park SE. Epidemiology, virology, and clinical features of severe acute respiratory syndrome -coronavirus-2 (SARS-CoV-2; Coronavirus Disease-19). *Clin Exp Pediatr*. 2020;63(4):119-24.
63. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, et al. Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. *N Engl J Med*. 2020;382(10):970-1.
64. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020;324(8):782-93.
65. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-62.
66. Farshbafnadi M, Zonouzi S.K, Sabahi M, Dolatshahi M, Aarabi MH. Aging & COVID-19 susceptibility, disease severity, and clinical outcomes: The role of entangled risk factors. *Exp Gerontol*. 2021;154:111507.
67. Kass DA, Duggal P, Cingolani O. Obesity could shift severe COVID-19 disease to younger ages. *Lancet*. 2020;395(10236):1544-5.
68. Yu W, Rohli KE, Yang S, Jia P. Impact of obesity on COVID-19 patients. *J Diabetes Complications*. 2021;35(3):107817.

69. Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med*. 2020;382(13):1199-207.
70. Wang W, Tang J, Wei F. Updated understanding of the outbreak of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in Wuhan, China. *J Med Virol*. 2020;92(4):441-7.
71. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
72. Wu YC, Chen CS, Chan YJ. The outbreak of COVID-19: An overview. *J Chin Med Assoc*. 2020;83(3):217-20.
73. Siordia JA Jr. Epidemiology and clinical features of COVID-19: A review of current literature. *J Clin Virol*. 2020;127:104357.
74. Singh R, Kang A, Luo X, et al. COVID-19: Current knowledge in clinical features, immunological responses, and vaccine development. *FASEB J*. 2021;35(3):21409.
75. Lao WP, Imam SA, Nguyen SA. Anosmia, hyposmia, and dysgeusia as indicators for positive SARS-CoV-2 infection. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2020;6(1):22-5.
76. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol*. 2021;19(3):141-54.
77. NIH. COVID-19 Treatment Guidelines. "Clinical Spectrum of SARS-CoV-2 Infection". <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/clinical-spectrum/> Erişim Tarihi: 05.06.2022.
78. T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Bilgilendirme Platformu. "Erişkin Hasta Tedavisi". <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66926/eriskin-hasta-tedavisi.html> Erişim Tarihi:05.06.2022.
79. Colak A, Oncel D, Altın Z, et al. Usefulness of laboratory parameters and chest CT in the early diagnosis of COVID-19. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2022;64:28.
80. Ai T, Yang Z, Hou H, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology*. 2020;296(2):32-40.
81. Ferrari D, Motta A, Strollo M, Banfi G, Locatelli M. Routine blood tests as a potential diagnostic tool for COVID-19. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(7):1095-9.
82. Stegeman I, Ochodo EA, Guleid F, et al. Cochrane COVID-19 Diagnostic Test Accuracy Group. Routine laboratory testing to determine if a patient has COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;11(11):CD013787.
83. Huang I, Pranata R, Lim MA, Oehadian A, Alisjahbana B. C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis*. 2020;14:1753466620937175
84. Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-20.
85. Hariyanto TI, Japar KV, Kwenandar F, et al. Inflammatory and hematologic markers as predictors of severe outcomes in COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med*. 2021;41:110-9.

86. Azevedo RB, Botelho BG, Hollanda JVG, et al. Covid-19 and the cardiovascular system: a comprehensive review. *J Hum Hypertens*. 2021;35(1):4-11.
87. Lippi G, Plebani M. The critical role of laboratory medicine during coronavirus disease 2019 (COVID-19) and other viral outbreaks. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(7):1063-9.
88. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*. 2001;69(3):89-95.
89. Kermali M, Khalsa RK, Pillai K, Ismail Z, Harky A. The role of biomarkers in diagnosis of COVID-19 - A systematic review. *Life Sci*. 2020;254:117788.
90. Weitz JI, Fredenburgh JC, Eikelboom JW. A Test in Context: D-Dimer. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(19):2411-20.
91. Kyrle PA, Eichinger S. D-Dimer for Long-Term Risk Prediction in Patients After Acute Coronary Syndrome: Jack of All Trades, or Master of None?. *Circulation*. 2018;138(7):724-6.
92. Haase C, Joergensen M, Ellervik C, Joergensen MK, Bathum L. Age- and sex-dependent reference intervals for D-dimer: evidence for a marked increase by age. *Thromb Res*. 2013;132(6):676-80.
93. Linkins LA, Lapner ST. Review of D-dimer testing: Good, Bad, and Ugly. *Int J Lab Hematol*. 2017;39 Suppl 1:98-103.
94. Donzé J, Le Gal G, Fine MJ, et al. Prospective validation of the Pulmonary Embolism Severity Index. A clinical prognostic model for pulmonary embolism. *Thromb Haemost*. 2008;100(5):943-8.
95. Han H, Yang L, Liu R, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(7):1116-20.
96. Lazzaroni MG, Piantoni S, Masneri S, et al. Coagulation dysfunction in COVID-19: The interplay between inflammation, viral infection and the coagulation system. *Blood Rev*. 2021;46:100745.
97. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020;191:145-7.
98. Bosevski M, Krstevski G, Bosevska G, et al. The role of D-dimer in relation to the clinical course of patients with COVID-19. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*. 2021;53(1):119-20.
99. Katrukha IA. Human cardiac troponin complex. Structure and functions. *Biochemistry (Mosc)*. 2013;78(13):1447-65.
100. Geng YJ, Wei ZY, Qian HY, et al. Pathophysiological characteristics and therapeutic approaches for pulmonary injury and cardiovascular complications of coronavirus disease 2019. *Cardiovasc Pathol*. 2020;47:107228.
101. Oudit GY, Crackower MA, Backx PH, Penninger JM. The role of ACE2 in cardiovascular physiology. *Trends Cardiovasc Med*. 2003;13(3):93-101.
102. Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res*. 2020;116(10):1666-87.

103. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018) *Eur Heart J*. 2019;40:237–69
104. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061–9.
105. Ponti G, Maccaferri M, Ruini C, Tomasi A, Ozben T. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2020;57(6):389-99.
106. Wang F, Nie J, Wang H, et al. Characteristics of Peripheral Lymphocyte Subset Alteration in COVID-19 Pneumonia. *J Infect Dis*. 2020;221(11):1762-9.
107. Liu Z, Long W, Tu M, et al. Lymphocyte subset (CD4+, CD8+) counts reflect the severity of infection and predict the clinical outcomes in patients with COVID-19. *J Infect*. 2020;81(2):318–56.
108. Xu H, Zhong L, Deng J, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci*. 2020;12(1):8
109. Liao YC, Liang WG, Chen FW, et al. IL-19 induces production of IL-6 and TNF-alpha and results in cell apoptosis through TNF-alpha. *J Immunol*. 2002;169(8):4288-97.
110. Chan JF, Zhang AJ, Yuan S, et al. Simulation of the Clinical and Pathological Manifestations of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in a Golden Syrian Hamster Model: Implications for Disease Pathogenesis and Transmissibility. *Clin Infect Dis*. 2020;71(9):2428-46.
111. Fischer K, Hoffmann P, Voelkl S, et al. Inhibitory effect of tumor cell-derived lactic acid on human T cells. *Blood*. 2007;109(9):3812-9.
112. Deng Y, Liu W, Liu K, et al. Clinical characteristics of fatal and recovered cases of coronavirus disease 2019 in Wuhan, China: a retrospective study. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133(11):1261-7.
113. Yang X, Yang Q, Wang Y, et al. Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(6):1469–72.
114. Chen W, Li Z, Yang B, et al. Delayed-phase thrombocytopenia in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) *Brit J Haematol*. 2020;190(2):179–84.
115. Liu X, Zhang R, He G. Hematological findings in coronavirus disease 2019: indications of progression of disease. *Ann Hematol*. 2020;99(7):1421-8.
116. Liu Y, Sun W, Guo Y, et al. Association between platelet parameters and mortality in coronavirus disease 2019: Retrospective cohort study. *Platelets*. 2020;16:1–7.
117. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2020;506:145–8.
118. Harigae H, Hino K, Toyokuni S. Iron as Soul of Life on Earth Revisited: From Chemical Reaction, Ferroptosis to Therapeutics. *Free Radic Biol Med*. 2019;133:1-2.
119. Knovich MA, Storey JA, Coffman LG, Torti SV, Torti FM. Ferritin for the clinician. *Blood Rev*. 2009;23(3):95-104.

120. Jacobs A, Miller F, Worwood M, Beamish MR, Wardrop CA. Ferritin in the serum of normal subjects and patients with iron deficiency and iron overload. *Br. Med. J.* 1972;4(5834):206–8.
121. Recalcati S, Invernizzi P, Arosio P, Cairo G. New functions for an iron storage protein: the role of ferritin in immunity and autoimmunity. *J Autoimmun.* 2008;30(1-2):84-9.
122. Rosário C, Zandman-Goddard G, Meyron-Holtz EG, D'Cruz DP, Shoenfeld Y. The hyperferritinemic syndrome: macrophage activation syndrome, Still's disease, septic shock and catastrophic antiphospholipid syndrome. *BMC Med.* 2013;11:185.
123. Pannen BH, Robotham JL. The acute-phase response. *New Horiz.* 1995;3(2):183–97.
124. Mahroum N, Alghory A, Kiyak Z, et al. Ferritin - from iron, through inflammation and autoimmunity, to COVID-19. *J Autoimmun.* 2022;126:102778.
125. Moshage H. Cytokines and the hepatic acute phase response. *J. Pathol.* 1997;181(3):257–66.
126. Chen G, Wu D, Guo W, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest.* 2020;130(5):2620-9.
127. Edeas M, Saleh J, Peyssonnaud C. Iron: Innocent bystander or vicious culprit in COVID-19 pathogenesis?. *Int J Infect Dis.* 2020;97:303-5.
128. Gómez-Pastora J, Weigand M, Kim J, et al. Hyperferritinemia in critically ill COVID-19 patients - Is ferritin the product of inflammation or a pathogenic mediator?. *Clin Chim Acta.* 2020;509:249-51.
129. Tillett WS, Francis T. Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of *Pneumococcus*. *J Exp Med* 1930;52:561–71.
130. Morley JJ, Kushner I. Serum C-reactive protein levels in disease. *Ann N Y Acad Sci* 1982;389:406–18.
131. Kolb-Bachofen V. A review on the biological properties of C-reactive protein. *Immunobiology.* 1991;183(1-2):133-45.
132. Young B, Gleeson M, Cripps AW. C-reactive protein: a critical review. *Pathology.* 1991;23(2):118-24.
133. Lippi G, Cervellin G. Procalcitonin for diagnosing and monitoring bacterial infections: for or against? *Clin Chem Lab Med.* 2018;56:1193-5.
134. Hamade B, Huang DT. Procalcitonin: Where Are We Now?. *Crit Care Clin.* 2020;36(1):23-40.
135. Gilbert DN. Use of plasma procalcitonin levels as an adjunct to clinical microbiology. *J Clin Microbiol.* 2010;48(7):2325-9.
136. Han J, Gatheral T, Williams C. Procalcitonin for patient stratification and identification of bacterial co-infection in COVID-19. *Clin Med (Lond).* 2020;20(3):47.
137. Simpson S, Kay FU, Abbara S, et al. Radiological Society of North America Expert Consensus Statement on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19. Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA - Secondary Publication. *J Thorac Imaging.* 2020;35(4):219-27.

138. Rubin GD, Ryerson CJ, Haramati LB, et al. The Role of Chest Imaging in Patient Management during the COVID-19 Pandemic: A Multinational Consensus Statement from the Fleischner Society. *Radiology*. 2020;296(1):172-80.
139. Farias LPG, Fonseca EKUN, Strabelli DG, et al. Imaging findings in COVID-19 pneumonia. *Clinics (Sao Paulo)*. 2020;75:2027.
140. Wong HYF, Lam HYS, Fong AH, et al. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19. *Radiology*. 2020;296(2):72-8.
141. Ai T, Yang Z, Hou H, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology*. 2020;296(2):32-40.
142. Rai P, Kumar BK, Deekshit VK, Karunasagar I, Karunasagar I. Detection technologies and recent developments in the diagnosis of COVID-19 infection. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2021;105(2):441-55.
143. Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA*. 2020;323(18):1843-4.
144. WHO, World Health Organization. "WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard". <https://covid19.who.int/> Erişim Tarihi: 22.08.2022
145. Pascarella G, Strumia A, Pilliego C, et al. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *J Intern Med*. 2020;288(2):192-206.
146. Anka AU, Tahir MI, Abubakar SD, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): An overview of the immunopathology, serological diagnosis and management. *Scand J Immunol*. 2021;93(4):12998.
147. MAGIC Evidence Ecosystem Foundation. "Therapeutics and COVID-19: living guideline – 14/07/2022". <https://app.magicapp.org/#/guideline/6290> Erişim Tarihi: 23.08.2022.
148. Clark JD, Flanagan ME, Telliez JB. Discovery and development of Janus kinase (JAK) inhibitors for inflammatory diseases. *J Med Chem*. 2014;57(12):5023-38.
149. Mayence A, Vanden Eynde JJ. Baricitinib: A 2018 Novel FDA-Approved Small Molecule Inhibiting Janus Kinases. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2019;12(1):37.
150. Garraud O. Passive immunotherapy with convalescent plasma against COVID-19? What about the evidence base and clinical trials?. *Transfus Apher Sci*. 2020;59(4):102858.
151. Wood EM, Estcourt LJ, McQuilten ZK. How should we use convalescent plasma therapies for the management of COVID-19?. *Blood*. 2021;137(12):1573-81.
152. Joyner MJ, Carter RE, Senefeld JW. Convalescent plasma antibody levels and the risk of death from Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384:1015–27.
153. RECOVERY Collaborative Group. Convalescent plasma in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2021;397(10289):2049-59.
154. Hasanin A, Mostafa M. Tocilizumab in patients with COVID-19: which patient, time, and dose?. *J Anesth*. 2021;35(6):896-902.

155. RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2021;397(10285):1637-45.
156. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(8):693-704.
157. Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol*. 1998;147(8):755-63.
158. Morley JE, Baumgartner RN, Roubenoff R, Mayer J, Nair KS. Sarcopenia. *J Lab Clin Med*. 2001;137(4):231-43.
159. Goodpaster BH, Park SW, Harris TB, et al. The loss of skeletal muscle strength, mass, and quality in older adults: the health, aging and body composition study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2006;61(10):1059-64.
160. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1):16-31.
161. Petermann-Rocha F, Balntzi V, Gray SR, et. al. Global prevalence of sarcopenia and severe sarcopenia: a systematic review and meta-analysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2022 Feb;13(1):86-99.
162. Morley JE. Sarcopenia: diagnosis and treatment. *J Nutr Health Aging*. 2008;12(7):452-6.
163. Shafiee G, Keshtkar A, Soltani A, et al. Prevalence of sarcopenia in the world: a systematic review and meta- analysis of general population studies. *J Diabetes Metab Disord*. 2017;16:21.
164. Papadopoulou SK, Tsintavis P, Potsaki P, Papandreou D. Differences in the Prevalence of Sarcopenia in Community-Dwelling, Nursing Home and Hospitalized Individuals. A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Nutr Health Aging*. 2020;24(1):83-90.
165. Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Topinková E, Michel JP. Understanding sarcopenia as a geriatric syndrome. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010;13(1):1-7.
166. Mitchell WK, Williams J, Atherton P, et al. Sarcopenia, dynapenia, and the impact of advancing age on human skeletal muscle size and strength; a quantitative review. *Front Physiol*. 2012;3:260.
167. Larsson L. Morphological and functional characteristics of the ageing skeletal muscle in man. A cross-sectional study. *Acta Physiol Scand Suppl*. 1978;457:1-36.
168. Verdijk LB, Snijders T, Drost M, et al. Satellite cells in human skeletal muscle; from birth to old age. *Age (Dordr)*. 2014;36(2):545-7.
169. Koopman R, van Loon LJ. Aging, exercise, and muscle protein metabolism. *J Appl Physiol* (1985). 2009;106(6):2040-8.
170. Lapauw B, Goemaere S, Zmierzczak H, et al. The decline of serum testosterone levels in community-dwelling men over 70 years of age: descriptive data and predictors of longitudinal changes. *Eur J Endocrinol*. 2008;159(4):459-68.
171. Veldhuis JD, Liem AY, South S, et al. Differential impact of age, sex steroid hormones, and obesity on basal versus pulsatile growth hormone

secretion in men as assessed in an ultrasensitive chemiluminescence assay. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80(11):3209-22.

172. Rolland Y, Czerwinski S, Abellan Van Kan G, et al. Sarcopenia: its assessment, etiology, pathogenesis, consequences and future perspectives. *J Nutr Health Aging.* 2008;12(7):433-50.

173. Stowe RP, Peek MK, Cutchin MP, Goodwin JS. Plasma cytokine levels in a population-based study: relation to age and ethnicity. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2010;65(4):429-33.

174. Visser M, Pahor M, Taaffe DR, et al. Relationship of interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha with muscle mass and muscle strength in elderly men and women: the Health ABC Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2002;57(5):326-32.

175. Tieland M, Trouwborst I, Clark BC. Skeletal muscle performance and ageing. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2018;9(1):3-19.

176. Malmstrom TK, Miller DK, Simonsick EM, Ferrucci L, Morley JE. SARC-F: a symptom score to predict persons with sarcopenia at risk for poor functional outcomes. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2016;7(1):28-36.

177. Beaudart C, McCloskey E, Bruyère O, et al. Sarcopenia in daily practice: assessment and management. *BMC Geriatr.* 2016;16(1):170.

178. Blake GM, Fogelman I. Technical principles of dual energy x-ray absorptiometry. *Semin Nucl Med.* 1997;27(3):210-28.

179. Buckinx F, Landi F, Cesari M, et al. Pitfalls in the measurement of muscle mass: a need for a reference standard. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2018;9(2):269-78.

180. Yamada Y, Nishizawa M, Uchiyama T, et al. Developing and Validating an Age-Independent Equation Using Multi-Frequency Bioelectrical Impedance Analysis for Estimation of Appendicular Skeletal Muscle Mass and Establishing a Cutoff for Sarcopenia. *Int J Environ Res Public Health.* 2017;14(7):809.

181. Cho MR, Lee S, Song SK. A Review of Sarcopenia Pathophysiology, Diagnosis, Treatment and Future Direction. *J Korean Med Sci.* 2022;37(18):146.

182. McKendry J, Currier BS, Lim C, et al. Nutritional Supplements to Support Resistance Exercise in Countering the Sarcopenia of Aging. *Nutrients.* 2020;12(7):2057.

183. Yarasheski KE, Pak-Loduca J, Hasten DL, et al. Resistance exercise training increases mixed muscle protein synthesis rate in frail women and men ≥ 76 yr old. *Am J Physiol.* 1999;277(1):118-25.

184. Sökmén Ü, Dişçigil G. Sarcopenia in the elderly. *The Journal of Turkish Family Physician.* 2017;8:49-54.

185. Deutz NE, Bauer JM, Barazzoni R, et al. Protein intake and exercise for optimal muscle function with aging: recommendations from the ESPEN Expert Group. *Clin Nutr.* 2014;33(6):929-36.

186. Traylor DA, Gorissen SHM, Phillips SM. Perspective: Protein Requirements and Optimal Intakes in Aging: Are We Ready to Recommend More Than the Recommended Daily Allowance?. *Adv Nutr.* 2018;9(3):171-82.

187. Kim IY, Schutzler S, Schrader A, et al. Quantity of dietary protein intake, but not pattern of intake, affects net protein balance primarily through differences in protein synthesis in older adults. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2015;308(1):21-8.
188. Janssen HC, Samson MM, Verhaar HJ. Vitamin D deficiency, muscle function, and falls in elderly people. *Am J Clin Nutr.* 2002;75(4):611-5.
189. Campbell PM, Allain TJ. Muscle strength and vitamin D in older people. *Gerontology.* 2006;52(6):335-8.
190. Antoniak AE, Greig CA. The effect of combined resistance exercise training and vitamin D₃ supplementation on musculoskeletal health and function in older adults: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2017;7(7):014619.
191. Borst SE, Mulligan T. Testosterone replacement therapy for older men. *Clin Interv Aging.* 2007;2(4):561-6.
192. Burton LA, Sumukadas D. Optimal management of sarcopenia. *Clin Interv Aging.* 2010;5:217-28.
193. Feng Z, Zhao H, Kang W, et al. Association of Paraspinal Muscle Measurements on Chest Computed Tomography With Clinical Outcomes in Patients With Severe Coronavirus Disease 2019. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2021;76(3):78-84.
194. Nakano A, Ohkubo H, Taniguchi H, et al. Early decrease in erector spinae muscle area and future risk of mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. *Sci Rep.* 2020;10(1):2312.
195. Moon SW, Choi JS, Lee SH, et al. Thoracic skeletal muscle quantification: low muscle mass is related with worse prognosis in idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Respir Res.* 2019;20(1):35.
196. Li X, Xu S, Yu M, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(1):110-8.
197. Fortunato F, Martinelli D, Lo Caputo S, et al. Sex and gender differences in COVID-19: an Italian local register-based study. *BMJ Open.* 2021;11(10):051506.
198. Izcovich A, Ragusa MA, Tortosa F, et al. Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review. *PLoS One.* 2020;15(11):0241955.
199. Mi J, Zhong W, Huang C, et al. Gender, age and comorbidities as the main prognostic factors in patients with COVID-19 pneumonia. *Am J Transl Res.* 2020;12(10):6537-48.
200. Norooznezhad AH, Najafi F, Riahi P, et al. Primary Symptoms, Comorbidities, and Outcomes of 431 Hospitalized Patients with Confirmative RT-PCR Results for COVID-19. *Am J Trop Med Hyg.* 2020;103(2):834-7.
201. Ejaz H, Alsrhani A, Zafar A, et al. COVID-19 and comorbidities: Deleterious impact on infected patients. *J Infect Public Health.* 2020;13(12):1833-9.
202. Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, et al. Komorbidite ve Çin'de COVID-19'lu 1590 hasta üzerindeki etkisi: ülke çapında bir analiz. *Eur Respir J.* 2020;55(5).

203. Pérez FM, Pino JL, García NJ, et al. Comorbidity and prognostic factors on admission in a COVID-19 cohort of a general hospital. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2021;221(9):529-35.
204. Ciceri F, Castagna A, Rovere-Querini P, et al. Early predictors of clinical outcomes of COVID-19 outbreak in Milan, Italy. *Clin Immunol*. 2020;217:108509.
205. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020;323(20):2052-9.
206. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020;180(7):934-43.
207. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10239):1763-70.
208. Zhang JJ, Cao YY, Tan G, et al. Clinical, radiological, and laboratory characteristics and risk factors for severity and mortality of 289 hospitalized COVID-19 patients. *Allergy*. 2021;76(2):533-50.
209. Henry B, Cheruiyot I, Vikse J, et al. Lymphopenia and neutrophilia at admission predicts severity and mortality in patients with COVID-19: a meta-analysis. *Acta Biomed*. 2020;91(3):2020008.
210. Vanhomwegen C, Veliziotis I, Malinverni S, et al. Procalcitonin accurately predicts mortality but not bacterial infection in COVID-19 patients admitted to intensive care unit. *Ir J Med Sci*. 2021;190(4):1649-52.
211. Majure DT, Gruberg L, Saba SG, et al. Usefulness of Elevated Troponin to Predict Death in Patients With COVID-19 and Myocardial Injury. *Am J Cardiol*. 2021;138:100-6.
212. Parimoo A, Biswas A, Baitha U, et al. Dynamics of Inflammatory Markers in Predicting Mortality in COVID-19. *Cureus*. 2021;13(10):e19080.
213. Ikram AS, Pillay S. Admission vital signs as predictors of COVID-19 mortality: a retrospective cross-sectional study. *BMC Emerg Med*. 2022;22(1):68.
214. Gao P, Wu W, Tian R, et al. Association between tachyarrhythmia and mortality in a cohort of critically ill patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Ann Transl Med*. 2021;9(10):883.
215. Li X, Ge P, Zhu J, et al. Deep learning prediction of likelihood of ICU admission and mortality in COVID-19 patients using clinical variables. *PeerJ*. 2020;8:10337.
216. Besutti G, Pellegrini M, Ottone M, et al. The impact of chest CT body composition parameters on clinical outcomes in COVID-19 patients. *PLoS One*. 2021;16(5):0251768.
217. Bunnell KM, Thaweethai T, Buckless C, et al. Body composition predictors of outcome in patients with COVID-19. *Int J Obes (Lond)*. 2021;45(10):2238-43.

218. Weijs PJ, Looijaard WG, Dekker IM, et al. Low skeletal muscle area is a risk factor for mortality in mechanically ventilated critically ill patients. *Crit Care*. 2014;18(2):12.
219. Chait A, den Hartigh LJ. Adipose Tissue Distribution, Inflammation and Its Metabolic Consequences, Including Diabetes and Cardiovascular Disease. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:22.
220. Zamboni M, Gattazzo S, Rossi AP. Myosteatorsis: a relevant, yet poorly explored element of sarcopenia. *Eur Geriatr Med*. 2019;10:5–6.
221. Finelli C. Obesity, COVID-19 and immunotherapy: the complex relationship. *Immunotherapy*. 2020;12(15):1105-9.
222. Moctezuma-Velázquez P, Miranda-Zazueta G, Ortiz-Brizuela E, et al. Low Thoracic Skeletal Muscle Area Is Not Associated With Negative Outcomes in Patients With COVID-19. *Am J Phys Med Rehabil*. 2021;100(5):413-8.
223. Osuna-Padilla IA, Rodríguez-Moguel NC, Rodríguez-Llamazares S, et al. Low muscle mass in COVID-19 critically-ill patients: Prognostic significance and surrogate markers for assessment. *Clin Nutr*. 2022;S0261-5614(22)00070-X.
224. Sahin C, Yeniceri IO, Tapan O, et al. Evaluation of skeletal muscle mass as a predictor of prognosis in patients treated in hospital for COVID-19 infection. *Bratisl Lek Listy*. 2022;123(3):197-204.
225. Kang MK, Lee YR, Song JE, et al. Prognostic Impact of Myosteatorsis on Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(9):2255.
226. Çil E, Sayiner HS. Length of hospital stay and risk factors associated with prognosis in COVID-19 patients: surprising results. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2022;26(14):5268-77.
227. Alharthy A, Aletreby W, Faqihi F, et al. Clinical Characteristics and Predictors of 28-Day Mortality in 352 Critically Ill Patients with COVID-19: A Retrospective Study. *J Epidemiol Glob Health*. 2021;11(1):98-104.

7. EKLER

EK-1: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		COVID-19'a Bağlı Akciğer Tutulumu Gösteren Hastalarda Paraspinoz Kas Kitlesi Ölçümünün Prognostik Değerinin Retrospektif Olarak Belirlenmesi									
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2021-16/20					Tarih: 03 Kasım 2021					
	Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelendi.										
	1-Araştırmanın başvurusu dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna,										
	2-Araştırmanın başlama tarihinin bildirilmesi ve araştırma tamamlandığında özet bir sonuç raporunun hazırlanarak kurulumuza iletilmesine,										
3-Araştırma protokolünde ve başvuru formunda yapılacak tüm değişiklikler için Etik Kuruldan izin alınması gerektiğinin sorumlu araştırmacılara iletilmesine toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.											
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU											
ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu									
BAŞKANIN UNVANI/ADI SOYADI		Prof.Dr.Mustafa HACIMUSTAFAOĞLU									
ÜYELER											
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza		
Prof.Dr.Mustafa HACIMUSTAFAOĞLU Başkan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Bursa UÜ.Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒			
Prof.Dr.Elif BAŞAĞAN MOĞOL Başkan Yardımcısı/Başkan Vek.	Anesteziyoloji	Bursa UÜ.Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐			
Prof.Dr.M.Sertaç YILMAZ Üye	Farmakoloji	Bursa UÜ.Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐			
Prof.Dr.Hilal ÖZKAN Üye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Bursa UÜ.Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD Yenidoğan BD	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☒			
Prof.Dr.Hasan ARI Üye	Kardiyoloji	Bursa Yüksek İhtisas EAH Kardiyoloji Kliniği	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒			
Doç.Dr.Alpaslan TÜRKKAN Üye	Halk Sağlığı	Bursa UÜ. Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐			
Doç.Dr.Kağan HUYSAL Üye	Biyokimya	Bursa Yüksek İhtisas EAH Biyokimya	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐			
Doç.Dr.Özen ÖZ GÜL Üye	İç Hastalıkları Endokr.ve Metab.	BUÜ.Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD Endokrinoloji ve Metabolizma BD	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐			
Doktor Öğretim Üyesi Engin SAĞDİLEK Üye	Biyofizik	Bursa UÜ.Tıp Fakültesi Biyofizik AD	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐			
Doktor Öğretim Üyesi Sezer ERER KAFA Üye	Tıp Tarihi ve Etik	Bursa UÜ.Tıp Fakültesi. Tıp Tarihi ve Etik AD.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐			
Av. Ahmet BAYRAM	Hukuk	Bursa UÜ.Rektörlüğü Hukuk Bürosu	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒			
Tolga MUHTAR Üye	Sağlık mesleği mensubu olmayan üye	Serbest Meslek	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐			

*:Toplantıda Bulunma

8. TEŞEKKÜR

Acil Tıp Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, desteğini ve ilgisini hiçbir zaman esirgemeyen çok değerli tez hocam sayın Prof. Dr. Şule AKKÖSE AYDIN'a, saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Erol ARMAĞAN, Prof. Dr. Şahin ASLAN, Prof. Dr. Özlem KÖKSAL, Doç. Dr. Halil İbrahim ÇIKRIKLAR ve Öğr. Gör. Dr. Fatma ÖZDEMİR' e sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

Eğitimim boyunca değerli fikirleriyle bana yol gösteren, bilgi ve tecrübelerini paylaşan, tezimin hazırlanmasında katkı ve desteğini esirgemeyen ve asistanlık sürecimde bana ablalık yapan Doç. Dr. Vahide Aslıhan DURAK'a sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince her zaman saygı ve sevgi içinde omuz omuza çalıştığımız değerli asistan arkadaşlarıma, birlikte çalıştığımız saygıdeğer hemşire ve personel arkadaşlarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Tezimin verilerinin toplanmasında büyük katkısı olan Dr. Ömer Nasuhi AYDIN'a teşekkürlerimi sunarım.

Bugünlere gelmemde büyük emekleri olan, hayatım boyunca beni hep destekleyen, her zaman yanımda olan canım annem Havva AKBULUT'a, babam Recai AKBULUT'a, kardeşlerim Cansın AKBULUT ve Umut AKBULUT' a sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Hayatıma girdiği andan itibaren dünyamı güzelleştiren, her an ve her koşulda yanımda olan sevgili eşim ve yol arkadaşım Mustafa Semih YILDIZ'a teşekkür ederim.

9. ÖZGEÇMİŞ

..... yılında doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Samsun Alaçam ilçesinde tamamladım. Liseyi Sinop Anadolu Öğretmen Lisesi'nde okudum. 2011 yılında Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne başladım. 2017 yılında mezun oldum.

2018 yılı haziran ayında uzmanlık eğitimim amacıyla Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı'nda Araştırma Görevlisi Doktor olarak göreve başladım. 2020-2022 yılları arasında Afet Tıbbı Tezsiz Yüksek Lisans programını bitirdim.