T.C
ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANKARA ŞEHİR HASTANESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

ACİL SERVİSE BAŞVURAN 65 YAŞ ÜSTÜ PCR POZİTİF COVID-19 HASTALARINDA FRAILTY(=KIRILGANLIK) DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Gökhan Sönmez

UZMANLIK TEZİ

ANKARA-2021

T.C
ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANKARA ŞEHİR HASTANESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

ACİL SERVİSE BAŞVURAN 65 YAŞ ÜSTÜ PCR POZİTİF COVID-19 HASTALARINDA FRAILTY(=KIRILGANLIK) DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Gökhan Sönmez

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Havva Şahin Kavaklı

ANKARA-2021

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda patent ve telif haklarını ihlal edici etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tezde kullanılmış olan tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi beyan ederim.

01.07.2021

Dr. Gökhan SÖNMEZ

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim üzerinde emeği büyük olan, gerek tıbbi gerek tıp dışı konularda her zaman desteğini hissettiğim kıymetli hocam ve tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Havva Şahin KAVAKLI'ya; asistanlığım boyunca desteğini ve yardımlarını esirgemeyen, bilgi ve tecrübesiyle her zaman yol göstericimiz olan başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Şervan GÖKHAN olmak üzere kendilerinden çok şey öğrendiğim hocalarım Prof. Dr. Hakan OĞUZTÜRK, Prof. Dr. Ayhan ÖZHASENEKLER, Doç. Dr. Gülhan KURTOĞLU ÇELİK, Doç. Dr. Mehmet ERGİN, Doç. Dr. Afşin Emre KAYIPMAZ, Dr. Öğr. Üyesi Alp ŞENER, Dr. Öğr. Üyesi Gül PAMUKÇU GÜNAYDIN, Dr. Öğr. Üyesi Çağdaş YILDIRIM, Dr. Öğr. Üyesi Fatih TANRIVERDİ ve Dr. Öğr. Üyesi Fatih Ahmet KAHRAMAN'a;

Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi ile Ankara Şehir Hastanesi'nde birlikte çalışma fırsatı bulduğum tez sürecimde de her zamanki gibi yanımda olan yoğun çalışma şartları altında ikinci bir aile olduğumuz uzman ağabey, ablalarım ve asistan kardeşlerime;

Bu günlere gelmeme vesile olan, hiçbir zaman desteklerini ve güvenlerini benden esirgemeyen ve her anımda yanımda hissettiğim değerli annem Fatma SÖNMEZ, babam İsmail SÖNMEZ'e;

Meslek hayatımın her döneminde; iyi günde, kötü günde hastalıkta ve sağlıkta yanımda olan; her türlü desteği sağlamaktan geri kalmayan sevgili eşim Elem Rana SÖNMEZ'e ve biricik oğlum Muhammed Göktuğ SÖNMEZ'e;

Sevgi ve saygılarımla sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Ankara, 2021

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR……..I

İÇİNDEKİLER……II

KISALTMALAR……IV

TABLO LİSTESİ……...VI

ŞEKİL LİSTESİ……....VII

ÖZET……VIII

ABSTRACT…….....X

1. GİRİŞ VE AMAÇ……1
2. GENEL BİLGİLER……..2
2.1. Yeni Tip Koronavirüs (SARS-CoV-2) Enfeksiyonu……...2
2.1.1. Koronavirüs Virolojisi……..3
2.1.2. SARS-CoV-2'nin Patogenezi……4
2.1.3. SARS-CoV-2 Enfeksiyonunun Bulaşması……5
2.1.4. Kişisel Koruyucu Ekipmanların Kullanımı……...7
2.1.5. COVID-19'da BT Bulguları……7
2.1.6. COVID-19 Teşhisinde Kullanılan Bazı Laboratuvar Parametreler……..9
2.1.6.1. Laktat Dehidrogenaz(LDH)……...9
2.1.6.2. Ferritin……..10
2.1.6.3.C-Reaktif Protein……..10
2.1.6.4.Prokalsitonin……10
2.1.6.5.Brain Natriuretic peptide……...10
2.1.6.6.D-dimer……10
2.1.6.7.Fibrinojen……..11
2.1.6.8.Nötrofil……11
2.1.6.9.Lenfosit……11
2.1.6.10. Horowitz veya PaO2/FiO2 Oranı……..11
2.1.6.11. Kan Gazı……11
2.1.7. COVID-19 Enfeksiyonunun Organlar Üzerindeki Etkileri……12
2.1.7.1.Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri……12
2.1.7.2.Santral Sinir Sistemi Üzerine Etkisi……12
2.1.7.3.Gastrointestinal Sistem Üzerine Etkileri……..12
2.1.7.4.Böbrekler Üzerine Etkileri……13
2.2.COVID-19 Enfeksiyonu Tedavisi……13
2.3.**Yaşlılık ve Yaşlı Nüfus**……15
2.3.1. Geriatrik Sendromlar……..15
2.3.2. Kırılganlık……...17
2.3.3. Epidemiyoloji ve Belirleyici Unsurlar……17
2.3.4. Patofizyoloji……17
2.3.5. İmmünsistem ve İnflamasyon……18

2.3.6. Endokrin Sistem……18
2.3.7. Kas-iskelet Sistemi……19
2.3.8. Nörodejenerasyon……..19
2.3.9. Kırılganlık Ölçüm Metotları……..19
2.3.10. Kırılganlığın Etkileri……..20
2.3.11. Kırılganlık Yönetimi……..21
3. MATERYAL-METOT…….……23
3.1.Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri……23
3.2.Araştırmadan Dışlanma Kriterleri……..23
3.3.Araştırmadan Çekilme Kriterleri……23
3.4.Hastalardan Bakılacak Parametreler……..23
3.5.Katılımcılara Ait Verilerin Kayıt Altına Alınması……23
3.6.Ölçümler……24
3.7.İstatiksel analiz……25
4. BULGULAR……26
5. TARTIŞMA……35
6. SONUÇLAR……41
7. KAYNAKLAR……42

KISALTMALAR

ABH: Akut Böbrek Hasarı
ACE: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim
ARK: Arkadaşları
ASKH: Aterosklerotik Kalp Hastalığı
BNP: Beyin Natriüretik Peptid
BT: Bilgisayarlı Tomografi
CRP: C Reaktif Protein
DHEA-S: Dehidroepiandrosteron Sülfat
DIC: Dissemine İntravasküler Koagulasyon
DM: Diyabetes Mellitus
DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü
ECMO: Ekstrakorporeal Membran Oksijenasyonu
ESPEN: Avrupa Enteral ve Parenteral Nutrisyon Derneği
HT: Hipertansiyon
IANA: Uluslararası Yaşlanma ve Beslenme Derneği
IF: İnterferon
IG: Immünglobulin
IGF: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
IL: İnterlokin
ISS: İtalyan Sağlık Enstitüsü
KBH: Kronik Böbrek Hastalığı
KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği
KKY: Konjestif Kalp Yetmezliği
KOAH: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
KVS: Kardiyovasküler Sistem
LDH: Laktat Dehidrogenaz
LYM: Lenfosit
MI: Miyokardiyal Enfarktüs
NCBI: National Center for Biotechnology Information
NK: Doğal Öldürücü
ÖRN: Örnek
PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PCT: Prokalsitonin
PTE: Pulmoner Tromboemboli
RNA: Ribonükleik Asit

RRT: Renal Replasman Tedavisi
SVO: Serebrovasküler Olay
TNF: Tümör Nekroz Faktör
TS: Tedavi Sonrası
TÖ: Tedavi Öncesi
VIT: Vitamin
YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi
25 OH D: 25 Hidroksi D Vitamin

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Frail skalası…….24
Tablo 2. Çalışmaya ilişkin bulguların dağılımı…….26
Tablo 3. Çalışmaya ilişkin bulguların dağılımı 2……..27
Tablo 4. Tedavi öncesi ve sonrası Frailty ilişkin bulgular……27
Tablo 5. 28 günlük mortalite göre TÖ Frailty skorunun karşılaştırılması……28
Tablo 6. 28 günlük mortalite ile TÖ Frailty seviyesi arasındaki ilişki…….28
Tablo 7. Yatış durumuna göre TÖ Frailty skorunun karşılaştırılması……..29
Tablo 8. Hastane yatış durumu ile TÖ Frailty seviyesi arasındaki ilişki……..29
Tablo 9. TÖ Frailty skoru ile LYM,CRP,PCT,FERRİTİN,D-DİMER,FİBRİNOJEN değerleri arasındaki ilişkiler…….30
Tablo 10. BT bulgusuna göre TÖ Frailty skorunun karşılaştırılması……..31
Tablo 11. BT bulgusuna göre TÖ Frailty seviyesi arasındaki ilişki……31
Tablo 12. Tedavi öncesi ve sonrası Frailty skorunun karşılaştırılması……32
Tablo 13. TÖ Frailty skoru ROC analizi sonucu…….....34

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. SARS-CoV-2'nin yapısı……..3

Şekil 2. SARS-CoV-2'nin anahtar rezervuarları ve bulaş yolları…….6

Şekil 3. COVID-19 hastalığında PAAC'de bilateral alt zonlarda tutulum…..……..8

Şekil 4. 47 yaş, erkek, KBY hastası, PCR pozitif, BT'de bilateral periferik infiltrasyon……8

Şekil 5. 72 yaş, PCR negatif, erkek, eşinin PCR sonucu pozitif, BT'de tipik tutulum……9

Şekil 6. Risk faktörleri, geriatrik sendrom ve olumsuz sonuçlar arasındaki bağlantı…….16

Şekil 7. TÖ ve TS Frailty skoru dağılımları……28

Şekil 8. TÖ ve TS Frailty seviyelerinin yüzdelik dağılım ve değişimleri…….……..28

Şekil 9. 28 günlük mortaliteye göre TÖ Frailty seviyelerinin dağılımları……..29

Şekil 10. Yatış durumuna göre TÖ Frailty seviyelerinin dağılımları…….30

Şekil 11. TÖ ve TS Frailty skoru seviyelerinin Wilcoxon İşaretli Sıralar Test grafiği……..33

Şekil 12. TÖ skoru eğri altındaki alan……...34

ÖZET

65 Yaş Üstü PCR Pozitif COVID-19 Hastalarında Frailty(=kırılganlık) Değerlendirilmesi: Prospektif Gözlemsel Çalışma, Dr. Gökhan Sönmez, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2021.

Amaç: COVID-19 hastalığının ileri yaşlarda morbidite ve mortalitesinin yüksek olduğu bilinen bir gerçektir. Bu çalışmanın amacı 65 yaş üstü COVID-19 hastalarında kırılganlık ile mortalite arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmak ve COVID-19 hastalığını geçirip tedavisi tamamlanarak taburcu olan hastalarda ise hastalık öncesi ve sonrası kırılganlık düzeylerinde fark olup olmadığını belirlemektir. Böylece ülkemizde toplumun COVID-19 hastalığı ve kırılganlık düzeyleri arasındaki bağlantıyı raporlamayı hedeflemekteyiz.

Yöntem: Ankara Şehir Hastanesi Erişkin Acil Tıp Kliniği'ne ateş yüksekliği, nefes darlığı, öksürük gibi semptomlarla başvuran ve PCR sonucu pozitif olan ayrıca daha önce test yapılıp test sonucu pozitif gelen 65 yaş üstü hastalara başvuru esnasında frailty (kırılganlık) testi yapılacaktır. Sonraki süreçte klinik ya da yoğun bakıma yatan ve tedavi olan ayrıca taburcu olan hastalara tekrar frailty testi yapılıp fark olup olmadığı karşılaştırılacak ve 65 yaş üstü COVID-19 hastalarında mortalite ve morbidite ile frailty arasındaki bağlantı tespit edilmeye çalışılacaktır.

Bulgular: Toplam 130 kişinin 75'i (%57,7) erkek olup yaş ortalaması 76,77 yıl, 55'i (%42,3) kadın olup yaş ortalaması 78,35 yıldır.

130 hastanın TÖ Frailty ortalaması 2,60 olup TS Frailty ortalaması 2,08 olarak belirlenmiştir. Ayrıca hastaların tedavi öncesi Frailty seviyeleri incelendiğinde 82'sinin (%63,1) Frajil iken tedavi sonrasında 54'e (%41,5) düştüğü belirlenmiştir. Yine tedavi öncesi kırılgan olmayanların sayısının 15 (%11,5)'ten 26 (%20)'ya yükseldiği görülmüştür.

Sonuç: 28 Günlük Mortalite durumuna göre TÖ Frailty Skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p<0,05$). Mortalite gelişen hastaların TÖ Frailty Skoru, Mortalite gelişmeyen hastalara göre anlamlı düzeyde daha yüksektir.

TÖ Frailty skoru ile TS Frailty skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir ($Z=-6;606$; $p=0,000$). TS Frailty skoru TÖ Frailty skorundan anlamlı bir şekilde düşüktür.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, PCR Pozitif, 65 Yaş Üstü, Frailty

ABSTRACT

Evaluation of Frailty in PCR Positive COVID-19 Patients Over 65 Years of Age: Prospective Observational Study, Dr. Gökhan Sönmez, Dissertation, Ankara, 2021.

Objective: It is a known fact that COVID-19 disease has high morbidity and mortality in advanced ages. The aim of this study is to investigate whether there is a relationship between frailty and mortality in COVID-19 patients over the age of 65, and to determine whether there is a difference in frailty levels before and after the disease in patients who have had COVID-19 disease and have been discharged after completing the treatment. Thus, we aim to report the link between the COVID-19 disease and vulnerability levels of the society in our country.

Methods: Patients over 65 years of age who applied to the Ankara City Hospital Adult Emergency Medicine Clinic with symptoms such as high fever, shortness of breath, cough, and who had positive PCR results, and who had a positive test result before, will have a frailty test at the time of admission. In the next period, frailty test will be performed again in patients hospitalized in the clinic or intensive care unit, treated and discharged, and it will be compared whether there is a difference and the link between mortality and morbidity and frailty in COVID-19 patients over 65 will be tried to be determined.

Results: Of the 130 people, 75 (57.7%) were male, with an average age of 76.77 years, 55 (42.3%) were females, with a mean age of 78.35 years.

The mean TÖ Frailty of 130 patients was 2.60 and the mean TS Frailty was determined to be 2.08. In addition, when the patients' Frailty levels were examined before the treatment, it was determined that 82 (63.1%) were Frailty, while it decreased to 54 (41.5%) after the treatment. It was also observed that the number of those who were not frail before treatment increased from 15 (11.5%) to 26 (20%).

Conclusion: A statistically significant difference was found in terms of TÖ Frailty Score according to 28-Day Mortality ($p<0.05$). The TÖ Frailty Score of patients with mortality is significantly higher than patients without mortality.

A statistically significant difference was found between TÖ Frailty score and TS Frailty score ($Z=-6;606$; $p=0.000$). The TS Frailty score is significantly lower than the TÖ Frailty score.

Keywords: COVID-19, PCR Positive, Over 65, Frailty

1. GİRİŞ VE AMAÇ

2019 yılı Aralık ayı sonlarında Çin'in Wuhan kentinde daha önce karşılaşılmamış olan, Coronaviridae ailesinden yeni tip coronavirüs (COVID-19) tanımlandı. Bu yeni tip virüs insandan insana hızlı bir şekilde bulaşmakta ve ağırlıklı olarak solunum sistemi olmak üzere birçok sistemi etkilemektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından COVID-19 pandemisi 11 Mart 2020 tarihinde deklare edilmiştir. Şu ana kadar tüm dünyada üç milyon iki yüz binden fazla insanın ölümüne yol açan virüse karşı etkin bir tedavi henüz bulunamamıştır (1, 2). Şu anda COVID-19 hastalarının tedavisinde antiviral ilaçlar, immün modülatörler, antikoagülan ilaçlar, immun plazma ve çeşitli destek tedavileri (renal replasman tedavileri, sitokin tutucu filtreler, ECMO (Ekstra Korporal Membran Oksijenizasyonu) vb.) kullanılmaktadır (2, 3).

COVID-19 geçiren hastalar genellikle nonspesifik bulgularla (ateş, öksürük, kas ve eklem ağrıları, tat-koku kaybı vb.) başvurmaktadır. Hastaneye yatırılan hastaların sıklıkla yatış nedeni viral pnömoniye bağlı gelişen solunum sıkıntısıdır (4, 5). Tedavi sürecinde COVID-19 hastalarında akciğer tutulumuna ek olarak genellikle böbrek tutulumu, kardiyak tutulum ve diğer sistem tutulumları eşlik etmektedir (6, 7). COVID-19 enfeksiyonu tüm yaş grubundaki insanlar için risk teşkil etse de özellikle 65 yaş üstü insanlar ve diğer komorbid hastalıkları bulunan insanlar için risk daha fazladır. COVID-19 hastalığının ileri yaşlarda morbidite ve mortalitesinin yüksek olduğu bilinmektedir. Bu çalışmanın amacı 65 yaş üstü COVID-19 hastalarında kırılganlık ile mortalite arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmak ve COVID-19 hastalığını geçirip tedavisi tamamlanarak taburcu olan hastalarda ise hastalık öncesi ve sonrası kırılganlık düzeylerinde fark olup olmadığını belirlemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Yeni Tip Koronavirüs (SARS-CoV-2) Enfeksiyonu

2019 yılı Aralık ayı sonlarında Çin'in Hubei Eyaletinde kaynağı belirlenemeyen bir pnömoni tablosu belirlendi. Zamanla bu hastalık "Yeni Tip Ciddi Akut Solunum Yetersizliği Sendromu Koronavirüsü 2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2; SARS-CoV-2)" olarak tanımlandı ve hastalığa Çin'li bilim insanları tarafından "Koronavirüs-19" (COVID-19) adı verildi (4, 8).

COVID-19 enfeksiyonu asemptomatik/hafif semptomlardan şiddetli hastalık ve ölüme kadar değişen geniş bulgularla ortaya çıkmaktadır. Enfeksiyonun sıklıkla görülen bulguları öksürük, ateş ve nefes darlığıdır.

Bu bulguların dışında genel olarak halsizlik, solunum sıkıntısı, kas ve eklem ağrıları, boğaz ağrısı, tat ve/veya koku kaybı görülebilmektedir (9).

COVID-19 enfeksiyonunun tanısında reverse transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) kullanıldı. Bununla birlikte klinik olarak (bulguların varlığı, pnömoni gelişmesi gibi) COVID-19 olarak düşünülen birçok hastada RT-PCR pozitifliği belirlenmedi. Bundan dolayı COVID-19 hastalarında tanı laboratuvar ve klinik olarak iki ayrı yöntem kullanılarak konuldu.

COVID-19 enfeksiyonu laboratuvar tanısı için iki tür test mevcuttur: Birincisi, aktif bir COVID-19 enfeksiyonunu tespit edebilen viral genoma dayanan moleküler bir tanı olan PCR testleridir. PCR yoluyla COVID-19 enfeksiyonunun erken tespiti, hastadan alınan örnekte yeterli miktarda viral genomun olmasına ve RT-PCR testinin hassasiyetine bağlıdır (10, 11).

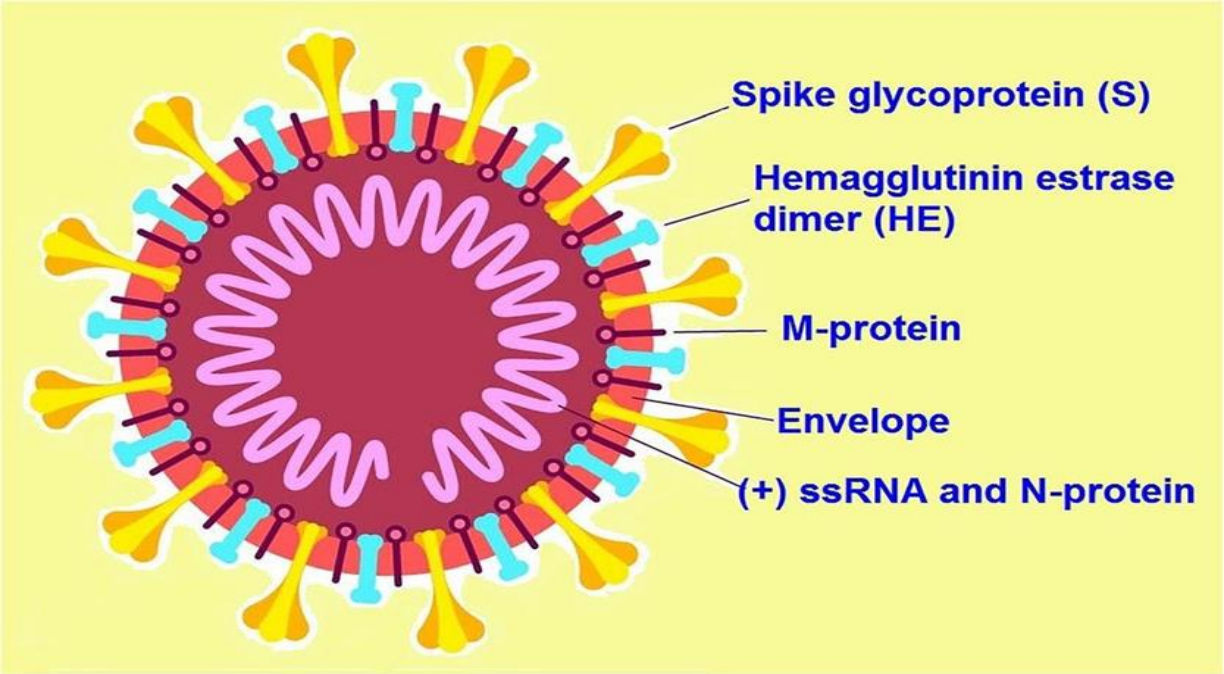
COVID-19 enfeksiyonu tanısında kullanılan ikinci test ise viral proteinlere karşı oluşan antikorlara bağlı serolojik testlerdir. Virüse yanıt olarak gelişen immünglobulin (Ig) IgA, IgM ve IgG'yi içeren üç tip antikor çalışılmaktadır (12).

Serolojik testler ve PCR'ın birlikte çalışılması tanının doğruluğu ve duyarlılığını yükseltmektedir. Fakat pencere dönemi nedeniyle immün testler, yeni başlayan enfeksiyonda teşhis ve taramaya yardımcı olmaz. COVID-19 ile enfeksiyon geliştikten sonra, antikorların tespit edilmesi iki haftadan daha uzun sürer (13). Bundan dolayı IgM/IgG antikor testleri, COVID-19 enfeksiyonunun erken döneminde aktif hastalığı saptayamaz.

COVID-19 enfeksiyonu tanısında kullanılan laboratuvar testlerinin özgünlüğünün %100 olmaması nedeniyle klinik bulgulara göre tanı ön plana çıkmıştır. Hastaların laboratuvar testleri negatif çıksa bile klasik semptomların varlığı ve toraks bilgisayarlı tomografide (BT)'de akciğer tutulumu olmasına göre COVID-19 enfeksiyonu tanısı konulmaktadır (14).

2.1.1. Koronavirüs Virolojisi

İnsan koronavirüsü ilk önce, Tyrell ve Bynoe tarafından 1965 yılında üst solunum yolu enfeksiyonu geçiren bir erkek çocuğun burun salgılarından elde edildi (15). Elektron mikroskobu incelemesinde güneş etrafındaki gaz katmanı; taç (korona) ile olan morfolojik benzerlikleri nedeniyle, virüse 'Koronavirüs' ismi verildi. Bu görüntü, virüs yüzeyinden yayılan sivri [S] glikoproteinden dolayı oluşmaktadır (Şekil 1). S glikoprotein ve transmembran glikoprotein [M], iki majör zarf proteinleridir. S glikoprotein, reseptöre tutunan ve hücresel birleşmeden sorumlu olan antijendir. M glikoprotein, zarf oluşumunda ve virion oluşumunda görevlidir (16, 17). Yaklaşık olarak 26–32 Kbp'lik pozitif tek sarmallı olan RNA genomu, tüm virüsler arasında bilinen en büyük RNA'dır. Genomik RNA, temel fosfoprotein [N] ile kapsid ile bağlantılıdır (18, 19).



Şekil 1. SARS-CoV-2'nin Yapısı (16, 17)

Koronavirüslerin Alfa, Beta, Gama ve Delta olarak dört adet alt sınıfı bulunmaktadır. Alfa ve Beta Koronavirüsler memelilerden, Gama ve Delta Koronavirüsleri kuşlar ve domuzlardan tespit edilmiştir. Betakoronavirüslere yarasa koronavirüsü ismi de verilmektedir. Betakoronavirüslerin ciddi enfeksiyona, Alfakoronavirüslerin ise asemptomatik veya hafif seyirli enfeksiyonlara neden olduğu belirlenmiştir (20, 21). SARS-CoV-2, ciddi semptomlara veya ölümlere sebep olan Betakoronavirüslerin B soyuyla yakından bağlantılıdır (22). SARS-CoV-2 proteinlerinin aminoasit dizilişini ve yapısını tespit etmek ve sonrasında bunların konakçı hücrelere olan etkilerini tahmin etmek için, tam virüs genetiği oluşturuldu ve NCBI (National Center for Biotechnology Information)'da gizlendi (Gen-Bank: MN908947.3) (23, 24).

2.1.2. SARS-CoV-2'nin Patogenezi

Akut SARS-CoV-2 enfeksiyonları ateş, baş ağrısı, boğaz ağrısı, dispne, öksürük, miyalji ve yorgunluk gibi bulgularla mevsimsel gribe çok benzemektedir (4,5).

Çoğu hastada hastalık hafif ya da orta şiddettedir ve hastaneye yatış olmadan tedavi olabilmektedir. Dispne, göğüs ağrısı ve konuşma ya da hareket ederken zorlanma gibi ciddi bulguları olan hastalar acil tıbbi müdahaleye ihtiyaç duyabilmektedir. Akut durumlarda görülen diğer bulgular arasında hemoptizi, gastroenterit, nefes darlığı, akut kalp hastalıkları ve toraks BT'de buzlu cam opasiteleri bulunmaktadır (25).

Akciğerler, SARS-CoV-2 enfeksiyonunun ilk yerleşim bölgesidir. Enfeksiyon bulaşmış hastalarda toraks BT'de çoğunlukla SARS-CoV-2 pnömonisinin özelliği olarak bildirilen akciğerin periferik ve posterior bölgelerinde bilateral buzlu cam opasite lezyonları görülmektedir (26). Ölümcül seyreden COVID-19 hastalarından alınan akciğer, karaciğer ve kalp biyopsileri üzerinde yapılan patolojik çalışmalar, akciğerin, tip II pnömositlerin hiperplazisini, alveolar epitel hücrelerinin hasar gördüğünü, hyalin membran ve yaygın alveoler hasar geliştiğini göstermiştir. Trombotik mikro anjiyopati, küçük trombotik damarlar etrafında önemli miktarda CD4+ mononükleer hücre birikimi ve belirgin kanama bu hastalarda önemli ölüm sebepleri olarak görünmektedir. Akciğerlerde aktive olan bölgesel megakaryositler, trombosit agregasyonu, fibrin toplanması ve pıhtı oluşumu bu süreçte önemli rol oynar (27). Ayrıca alveoler nötrofillerde viral RNA miktarının artışı ve bazı dejenere olmuş nötrofillerin bulunması bu hücrelerdeki viral enfeksiyona işaret eder (28). H1N1 enfeksiyonlarında megakaryosit cevabı ve trombosit oluşumu da bildirilmiştir (29). Multifokal hepatik nekroz, hafif lenfositik infiltrasyon, sinüzoidal genişleme ve yağlanma, orta veya şiddetli hastalığı bulunan COVID-19 enfekte hastalarının karaciğerinde gözlemlenen patolojik bulgulardır (30). Hafif miyokardiyal büyüme ve fokal fibroz, ölümcül giden COVID-19 hastalarının kalp biyopsilerinde gözlemlenen doku değişiklikleridir (6). Bundan dolayı bilim adamları, COVID-19'da etkili tedavinin sadece hedef olarak viral patojenle sınırlı kalmaması gerektiğini, aynı zamanda virüsün mikro anjiyopatik, trombotik etkilerinin ve viral enfeksiyona karşı vücudun immün tepkisinin hastalığın tedavisinde dikkate alınması gerektiğini belirtmektedir (31, 32).

Virüste bulunan S proteini için temel reseptör olan insan anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2), farklı insan hücrelerini tutmak ve enfekte etmek için SARS-CoV-2'ye giriş noktası oluşturur. DC-SIGN (CD209), CD147 ve L-SIGN (CD209L)'de SARS-CoV-2 için diğer giriş reseptörleridir. Bu sebeple, spike proteini/ACE2, CD147, DCSIGN veya L-SIGN etkileşimlerine veya bunların gen ekspresyonuna müdahale eden ilaçlar viral girişi engelleyebilir (25).

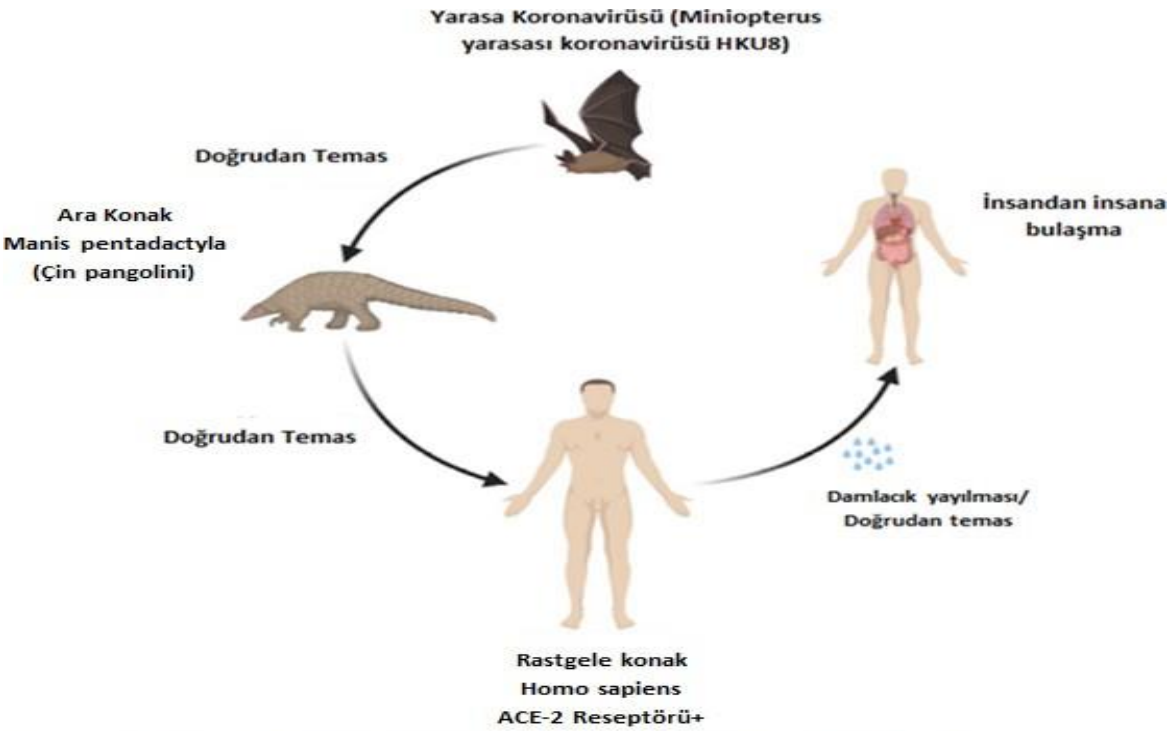
2.1.3. SARS-CoV-2 Enfeksiyonunun Bulaşması

Rhinolophusaffinis yarasası, BatCoV-RaTG13 genomu ile genetik yakınlığının %96,2 olmasından dolayı SARS-CoV-2 enfeksiyonunun doğal konakçısı olarak gösterildi (33). Bulgular, SARS-CoV ve MERS-CoV enfeksiyonlarının hayvanlardan insanlara bulaşması için, SARS-CoV'de Palmiye Misk Kedisi ve MERS-CoV'de develer gibi bir ara konakçıya ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Birçok bilim adamı, SARS-CoV ve SARS-CoV-2 enfeksiyonları arasındaki ortak yanlar sebebiyle, SARS-CoV-2 enfeksiyonunu insanlara bulaştırmak için ara konakçı olarak diğer bir hayvanın gerektiğini belirtmektedir. Eğer bu bilgiler doğru ise, ara SARS-CoV-2 konakçısının tespit edilmesi, türler arası geçişi durdurmak için çok önemlidir. Bu veriler ışığında, pangolinler SARS-CoV-2 enfeksiyonu için bir ara konakçı olarak gösterilmiştir fakat bu teori henüz ispat edilmemiştir (4, 34).

DSÖ'ye göre bulaşma "dağınık", "kümelenmiş" ve "topluluk temelli" olarak tasnif edilebilir. Dağınık vakalar, yerel olarak belirtilen az sayıda vakayı tanımlar. Yerel bulaşma, enfeksiyon kaynağı olarak bildirilen konumlarda ki bulaşları gösterir. Vaka kümesi zaman, coğrafi konum ve/veya ortak bir maruz kalma öyküsü ile kümelenen vakaları belirtir. Topluluk temelli bulaş, bölgesel bulaşma salgınlarının daha çok olduğu bölgeyi tanımlar (35, 36).

SARS-CoV-2 enfeksiyonunun insandan insana bulaşması öksürme veya hapşırma yoluyla çevreye yayılan kontamine damlacıkların direkt olarak solunması ve ağız, burun ve göz mukozası yoluyla temas ile gerçekleşmektedir (37). Hastalığın yayılımına karşı korunmak için en az 1.5 metrelik (m) mesafe kuralına uyulması gerekmesine rağmen yeterli değildir. Çapı 5µm'den daha küçük damlacıklarda bulunan virüsler havada uzun süre kalabilir ve 1 m'den daha uzak mesafelere yayılabilir (38). Diş hastalıkları ile ilgili yapılan işlemler yüz yüze iletişim, tükürük, kan ve diğer vücut sıvıları ile bulaşın varlığı ve ayrıca keskin aletlerin kullanılması sebebiyle yüksek risklidir (39). Bulaşma, virüsle enfekte kişinin çevresindeki nesneler ve kişisel eşyalar yoluyla da olabilmektedir. Bundan dolayı COVID-19, enfekte kişilerle direkt temas yoluyla veya enfekte bir kişi tarafından kontamine edilmiş yüzeyler veya nesneler yoluyla dolaylı olarak bulaşabilir (40). COVID-19 enfekte hastalar, yatak odalarına, tuvaletlerine ve banyolarına aşırı bir şekilde virüsü yaymaktadır; bundan dolayı yaşama alanlarının, temas yüzeylerinin, küvetlerin ve tuvaletlerin günlük dezenfeksiyonu çok önemlidir. Yüzme havuzları, ırmaklar, göller ve göletler gibi yerler de COVID-19'lu kişiler tarafından bulaşa maruz kalabilecek yerlerdir. SARS-CoV-2'nin havuzlarda, ırmaklarda, göllerde bulunan su yoluyla bulaştığına dair hiçbir kanıt yoktur. Fakat tamamen güvenilir olduğu da söylenemez (41).

Barsak enfeksiyonu ve dışkıda SARS-CoV-2 bulunabildiği bildirilmiştir. Fakat SARS-CoV-2'nin fekal-oral geçişi için yeterli delil yoktur. Song ve ark. COVID-19 enfekte hastaların semeninde ve testis biyopsisinde SARS-CoV-2 varlığını araştırdıkları çalışmalarında pozitif RT-PCR bulgusuna ulaşamadıklarını bildirmiştir (42). SARS-CoV-2'nin testislere bulaşmadığını ve virüsün enfekte erkekler tarafından cinsel yolla bulaşmayabileceğini belirtmişlerdir. Bazı çalışmalar, normal laboratuvar ve toraks BT bulguları olan ve semptomları olmayan viral taşıyıcıların bulunduğunu göstermiştir (43, 44). Semptomu bulunmayan taşıyıcıların SARS-CoV-2'yi alıp bulaştırabilme mekanizması ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (25).



Şekil-2: SARS-CoV-2'nin anahtar rezervuarları ve bulaş yolları.

2.1.4 Kişisel Koruyucu Ekipmanların Kullanımı

Genel prensip olarak, henüz tanı konulamamış solunum yolu enfeksiyonu olan hastalara hizmet eden sağlık personeli, hasta semptomları havayolu bulaşı önlemlerini (Örn. Tüberkülozda) gerektirmedikçe, göz koruması ile standart temas ve damlacık önlemlerine uymalıdır. Bu önlemler şunlardır (46):

1. Eldivenler
2. Yüz maskesi
3. Göz koruması (Örn. Gözlük, yüzün önünü ve yanlarını kaplayan tek kullanımlık bir yüz siperi). Kişisel gözlükler ve kontakt lensler yeterli miktarda göz koruması olarak kabul edilmez.
4. İzolasyon elbisesi

2.1.5 COVID-19'da BT Bulguları

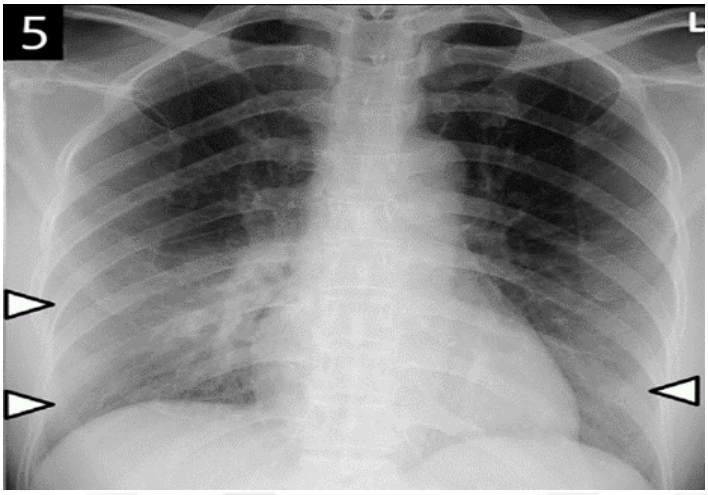
COVID-19'da kullanılan görüntüleme yöntemleri genel olarak akciğer grafisi ve BT'dir. Ülkemizde güncel literatür ışığında ulusal bir kılavuz hazırlanmış ve BT'de COVID-19 pnömonisinden iyileşen hastalarda 4 evre akciğer tutulumu tanımlanmıştır.

1. Erken evre (ilk bulgunun başlangıcından 0-4 gün sonra): Bu evrede, buzlu cam opasiteleri alt loblarda tek taraflı veya bilateral olarak subplevral olarak dağıtılan ana radyolojik göstergedir.

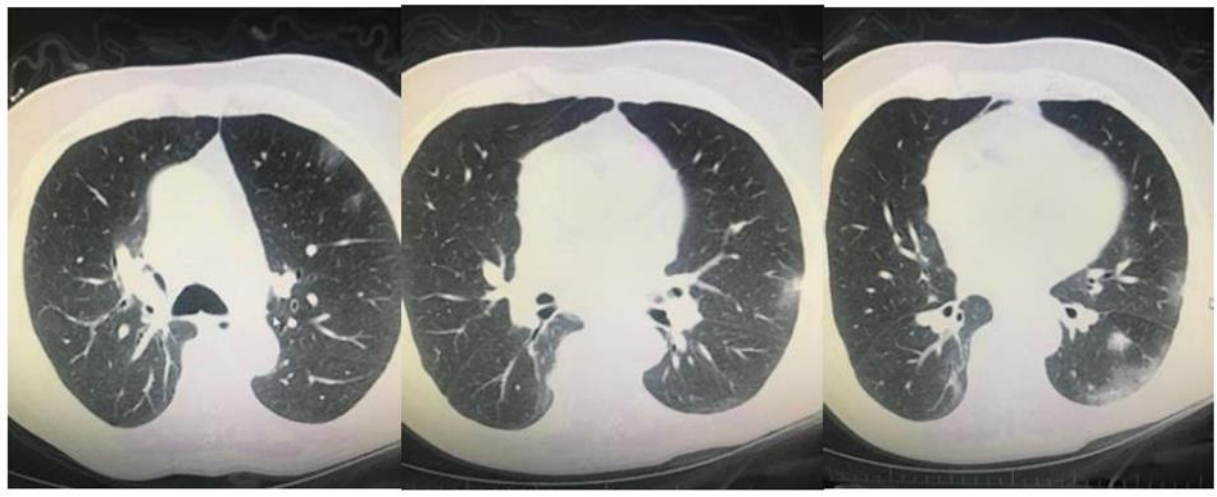
2. İlerleyen evre (ilk bulgunun başlangıcından 5-8 gün sonra): Bu evrede, enfeksiyon hızla şiddetlenir ve yaygın buzlu cam opasiteleri, crazy-paving paterni ve konsolidasyon ile bilateral çok loblu bir yayılma görülür.

3. Zirve aşaması (ilk bulgunun başlangıcından 9–13 gün sonra): Bu evrede, akciğerlerin ilgili alanı yavaş yavaş zirveye yükselir ve yoğun konsolidasyon daha yaygın hale gelir. Semptomlar arasında dağınık ve yaygın buzlu cam opasiteleri, crazy-paving paterni, konsolidasyon ve parankimal bantların varlığı olabilir.

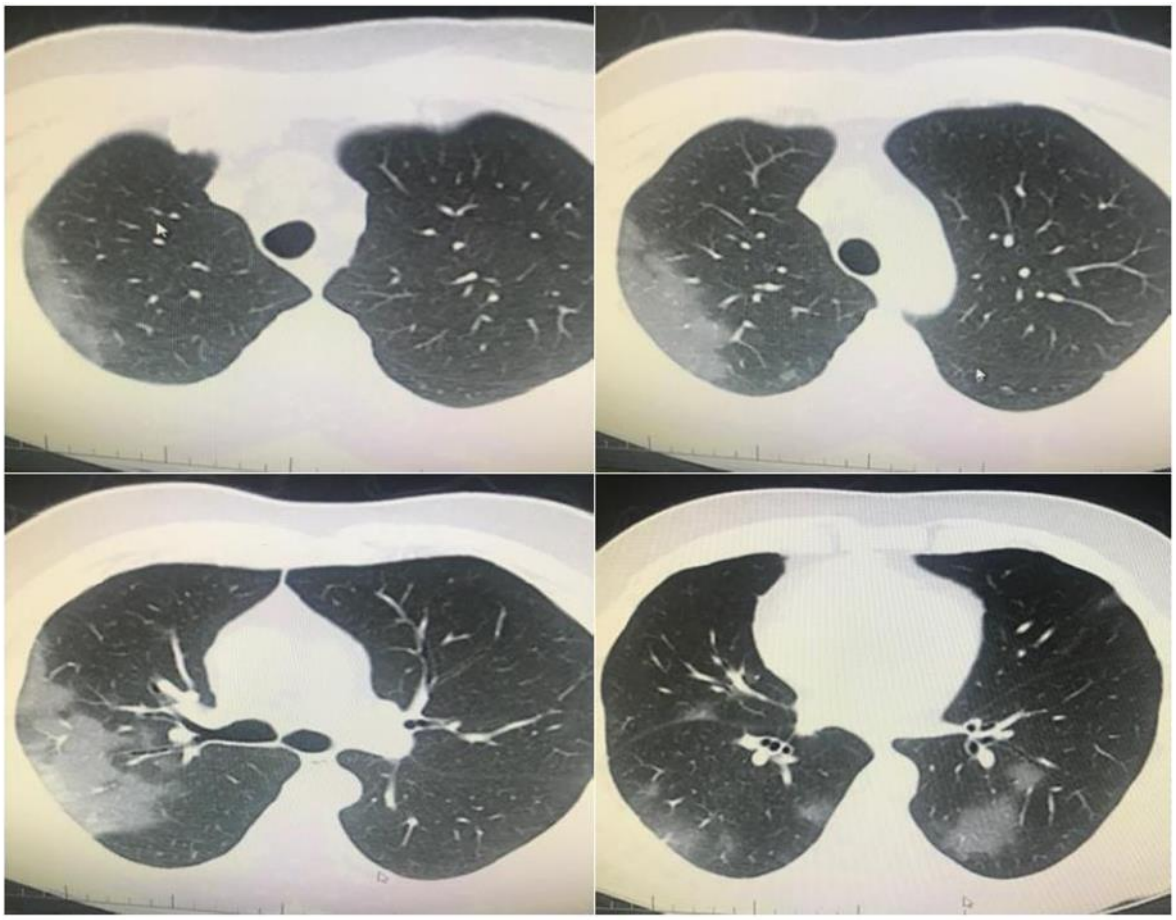
4. Gerileme aşaması (ilk bulgunun başlangıcından ≥14 gün sonra): Bu evrede enfeksiyonun kontrolü ile konsolidasyon yavaş yavaş absorbe olur. Artık crazy- paving paterni yoktur. Bununla birlikte, konsolidasyon absorbsiyonun bir göstergesi olarak yaygın buzlu cam opasiteleri gözlemlenmektedir (47, 48).



Şekil-3: COVID-19 hastalığında posteroanterior direkt akciğer grafisi görüntüsünde bilateral, alt zonlarda tutulum (49)



Şekil-4: Kronik böbrek yetmezliği olan 47 yaşında bir erkek. PCR pozitifti. Göğüs BT'sinde bilateral periferik yamalı infiltrasyon görüldü; Şule Akçay arşivi (49)



Şekil-5: 72 yaşında bir erkek, PCR negatifti. Ancak eşinin PCR pozitifti. Göğüs BT'sinde tipik COVID-19 pnömonisi olarak her iki akciğerin multilobunda yaygın buzlucam opasiteleri var, bu görüntülemeye göre erken pnömoni tedavisi şarttı (49, 50)

2.1.6 COVID-19 Teşhisinde Kullanılan Bazı Laboratuvar Parametreler

2.1.6.1 Laktat Dehidrogenaz (LDH)

LDH, tüm hücre ve dokularda bulunan bir sitoplazmik enzimdir. M (kas) ve H (kalp) olmak üzere en az iki çeşit alt formu bulunmaktadır. Bu test, karaciğer hastalığı olanlarda serum aminotransferazlar kadar hassas değildir ve izoenzim analizi kullanıldığında bile zayıf tanısal özgüllüğü vardır. Hemoliz belirteci olarak daha kullanışlıdır. Klinik olarak iskemik hepatit ile

viral hepatitin ayırıcı tanısı için kullanılabilir. LDH'da meydana gelen yükseklikler, doku zedelenmesi veya hücre yıkımının varlığına işaret eder (51).

2.1.6.2 Ferritin

Ferritin, demirin hücrelerdeki depo proteinidir. Plazmada tespit edilen ferritin, çoğunlukla demir içermeyen bir molekül olan apoferritindir. Plazma düzeyi genel olarak genel demir depo miktarını gösterir. Enfeksiyon veya enflamasyon olmadığı zaman artmış serum ferritin düzeyleri, aşırı demir depolanmasını gösterir. Çeşitli enfektif ve enflamatuar süreçlerde ise serum ferritin seviyesi artabilir. İnterlökin-1a, b (IL-1a, b), IL-6, IL-18, tümör nekroz faktörü-a (TNF-a), interferonlar (IF) ve makrofaj-koloni uyarıcı faktörlerin stimülan etkisiyle hiperferritinemi geliştiği gösterilmiştir (52).

2.1.6.3 C-Reaktif Protein (CRP)

CRP, inflamasyonun birden fazla aşamasını etkileyebilir. Hem proinflamatuar hem de antiinflamatuar etkileri vardır, fakat birincil etki antiinflamatuar etkidir (53). CRP'nin proinflamatuvar etkileri arasında kompleman sistemin aktivasyonu ve inflamatuar sitokinlerin ve doku faktörünün indüksiyonu ve IL-6 reseptörünün atılması sayılabilir. Sonuç olarak, doku harabiyetine yüksek CRP yanıtı bazı durumlarda doku hasarını kötüleştirebilir (54).

2.1.6.4 Prokalsitonin (PCT)

116-amino asit içeren polipeptid kalsitonin prohormonu olan prokalsitonin (PCT), sepsis tanısına yardımcı olmak üzere bir biyobelirteç olarak kullanılmaya başlanmıştır ve hastaların klinik değerlendirmesini iyileştirmek için yüksek bir potansiyele sahiptir (55). Oluşumu hemen hemen her organda inflamatuvar sitokinler ve özellikle sepsis esnasında var olan bakteriyel endotoksinler tarafından uyarılır ve bu da kan içinde fazla miktarda prokalsitoninin salınmasına sebep olur. Bu, prokalsitonin seviyelerinin sepsis için bir biyobelirteç olarak kullanılmasına olanak tanır.

PCT seviyesi ne kadar fazla ise, sistemik enfeksiyon ve sepsis ihtimali de o kadar yüksektir (56). PCT'nin olumlu kinetiği, potansiyel olarak sepsisin daha erken tanınmasını ve ilerlemesinin daha iyi gözlemlenmesini sağlar. Bu nedenle PCT'nin temel kullanım amacı sepsis gibi sistemik bakteriyel infeksiyonların varlığını tespit etmeye yardımcı olmaktır. Bundan dolayı çok sayıda çalışma, PCT'nin sepsis tanı ve tedavisindeki potansiyel rollerini göstermiştir (57).

2.1.6.5 Brain Natriuretic Peptid (BNP)

Pro-BNP günümüzde kalp yetmezliğinin ön tanısı için anlamlı bulunmaktadır. Klinik çalışmalarda BNP ve NT-proBNP ölçümleri arasında çok az bir fark vardır. Bu iki molekül arasındaki temel fark stabiliteleridir. NT-proBNP daha kararlı özelliklere sahiptir. Vücutta temel etki gösteren aktif hormon BNP'dir. Kalp yetmezliği risk grubundaki hastalarda da önemli bir değerlendirme parametresidir. BNP tanısal değerinin yanı sıra iyi bir nörohormonal prognostik belirteç olup akut kalp yetmezliğinin tedavisinde, tedavi başarısının değerlendirilmesinde oldukça yararlı bir nörohumoral belirteç olarak kabul edilmektedir (58).

2.1.6.6 D-dimer

D-dimer, birbirlerine çapraz olarak bağlı olan fibrinin plazmin tarafından parçalanması ile salınan başlıca fibrin yıkım ürünlerinden biridir. Kandaki D-dimer düzeyi <500 ng/mL, fibrin <250 ng/mL olmalıdır. Bu düzeylerden yüksek çıkan sonuçlar D-dimer yüksekliği olarak yorumlanmalıdır. Derin ven trombozu, pulmoner tromboemboli (PTE), disemine intravasküler koagulasyon (DIC), primer hiperfibrinolizis gibi durumlarda D-dimer ölçülür (59). COVID-19 pandemisi sonrası D-dimer düzeylerinin önemi çok daha fazla artmıştır. Bilimsel çalışmalar, COVID-19 enfeksiyonu geçiren hastalarda pıhtılaşma bozukluğuna bir yatkınlık olduğunu göstermektedir. D-dimer düzeyleri özellikle yoğun bakım ünitelerinde yatmakta olan hastalarda çok daha yüksek seyretmektedir. D-dimer düzeylerinin COVID-19 enfeksiyonu tanı ve takip aşamasındaki önemli bir kullanım alanı ise, COVID-19 hastalığının mortal seyreden ciddi bir komplikasyonu olan DIC teşhisinde önemli bir yeri bulunmasıdır (60).

2.1.6.7 Fibrinojen

Fibrinojen, bir fibrin pıhtısının temel parçası olan fibrinin öncüsüdür. Fibrinojen plazmada yaklaşık 200 ila 400 mg/dL'lik bir konsantrasyonda bulunur (61, 62). Dolaşımdaki plazma fibrinojen miktarları yaş, obezite, sigara içme ve enflamasyon durumları ile yükselir; alkol tüketimi ile miktarları azalır. Bir akut faz reaktanı olarak, fibrinojen sentezi IL-6 ile yükseltilir ve plazma fibrinojenini 2 ila 20 kat artırabilir, IL-1 ve TNF-a, fibrinojen sentezini inhibe eder (63, 64).

2.1.6.8 Nötrofil

Akyuvarlar arasında miktarı en fazla olan kan hücre grubudur. Yaklaşık %75'i nötrofiler hücrelerden meydana gelmektedir ve degranülasyon, fagositoz ve enflamasyonda görev almaktadır (65).

2.1.6.9 Lenfosit (LYM)

Lenfosit (LYM) kemik iliğinde üretilen, vücudun savunma sistemini oluşturan temel bileşenlerden biridir. Periferik dolaşımda bulunan lenfosit alt grupları temel olarak T, B ve NK (doğal öldürücü) hücreler olarak sınıflandırılabilir. Kanda bulunan lenfositlerin ortalama %80'i T hücre, %10'u B hücre geri kalan %10'luk kısmı ise NK hücreler tarafından oluşturulmaktadır (66). Kandaki ortalama değerleri 1000- 4800 mikrolitre civarındadır. Bu değerlerin dışındaki değerler LYM yüksekliği veya LYM düşüklüğü olarak isimlendirilir. Lenfopeni, özellikle lenfosit oranı <%20 ise, COVID-19 prognozu ile direkt bağlantılıdır. SARS-Cov-2, lenfositler ve lenfoid dokulardaki ACE2 reseptörlerine bağlanarak hücrelere girer. Sitokin salınımı lenfositlerde apopitozisin hızlanması, virüsün dalak ve timusa direkt invazyonu ve apopitozisin lenfosit proliferasyonunu baskılamasına sebep olur. Bundan dolayı şiddetli lenfopeni (<0,6 X 109/L) yoğun bakıma erken yatış göstergelerinden biri olarak kabul edilebilir (67). SARS-Cov-2'nin lenfopeni ile seyrettiği konusundaki araştırmalar gün geçtikçe artmaktadır (68).

2.1.6.10 Horowitz veya PaO2/FiO2 Oranı

Ventile edilen hastaların değerlendirmesinde sıklıkla kullanılan, PaO2/FiO2 oranı olarak bilinen bu hesaplamanın, normal aralığı 300-500 mmHg'dır. 200 mmHg'nın altındaki değerler "Ciddi Hipoksemi"yi gösterir (69).

2.1.6.11 Kan Gazı

Arteriyel kan gazı analizi, kritik hastalıkların değerlendirilmesinde, hastalıkların sebeplerinin ve ciddiyetinin belirlenmesinde önemli role sahiptir. Asit-baz dengesinin ve solunum fizyolojisinin değerlendirmesinde, arteriyel kanda oksijen (PaO2) ile karbondioksit parsiyel basınçlarının (PaCO2), oksijen satürasyonunun (SaO2), hidrojenin gücü (pH) ve bikarbonat miktarlarının ölçümü, arter kan gazı analiziyle yapılmaktadır. Kan gazında solunumun iki ana işlevine bakılmaktadır; ventilasyon ve oksijenizasyon. Son zamanlarda geliştirilen cihazlarla arter kan gazı analizinde glukoz, elektrolitler, böbrek fonksiyonları, bilirubin ve hemoglobin düzeyine de bakılabilmekte ve metabolik durumla ilgili fikir de edinilmektedir (70, 71).

2.1.7. COVID-19 Enfeksiyonunun Organlar Üzerindeki Etkileri

Pnömoni, sepsis veya solunum yetmezliği ile bağlantılı olabilecek solunum hastalıklarına ilaveten, yapılan araştırmalar COVID-19'un vücudun diğer sistemlerini de etkileyebileceğini göstermektedir (44).

2.1.7.1. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri

Yapılan çalışmalara göre; SARS-CoV-2 enfeksiyonu, birtakım viral enfeksiyonlara benzer şekilde kalp hasarına sebep olabilir. Çin'de Wuhan şehrinde hastaneye yatışı yapılan 400 hasta üzerinde yapılan bir araştırma, COVID-19 hastalarının beşte birinde kalp hastalığı meydana geldiğini ve bu da hastalardaki ölüm hızını arttırdığını bildirmiştir (72). Kalp kasında meydana gelen şiddetli ve ani enflamasyon, aritmilere sebep olur ve kalbin etkili bir şekilde çalışma yeteneğini bozar (73). Bu sebeple, kardiyovasküler hastalığı bulunan hipertansiyonlu hastalar, normal insanlara göre daha yüksek ölüm riski taşımaktadır. Akciğerlerdeki travmaya bağlı oksijen miktarında azalma, kalp ve diğer damarlara zarar verir (74). Ayrıca, kardiyovasküler hastalık bulguları olan veya olmayan kişilerin kalp arterlerindeki plaklar ateş ve enflamasyon sebebiyle unstabil hale gelebilir ve bu da vasküler tıkanmalara ve kardiyovasküler sorunlara yol açabilir (7).

Hastaneye yatışı gereken COVID-19 enfeksiyonlu hastalarda görülen diğer bozukluklar, anormal kan pıhtılaşması ve antikoagülan veya tromboemboli profilaksisi uygulanmasını gerektiren venöz tromboembolizmdir (75). Bu durumlarda birtakım enflamatuvar sitokinlerin salgılanması bu komplikasyonların şiddetini arttırabilir (8). Bu sebepten dolayı sitokin inhibitörleri, hastalığın şiddetini azaltmada etkin olabilir (25).

2.1.7.2. Santral Sinir Sistemi Üzerine Etkisi

Bazı araştırmalar COVID-19 enfeksiyonunun merkezi sinir sistemine zarar verebileceğini belirtmiştir. Gözlemlenen bazı bulgular koku, tat veya görme duyularında kayıp olduğunu ve uyku halini arttırdığını göstermektedir (76). Ayrıca şiddetli COVID-19 enfeksiyonu olan hastalarda konfüzyonlar, serebrovasküler hastalık ve akut nekrotizan hemorajik ensefalopati rapor edilmiştir (77). Tedaviye verilen cevap, viralensefalit tedavisi gören hastalarda nörolojik bulguların giderek kaybolduğunu göstermiştir (76).

2.1.7.3. Gastrointestinal Sistem Üzerine Etkileri

COVID-19'lu birtakım hastaların gaita örneklerinde virüsün bulunması, virüsün insan gastrointestinal traktına ulaşabildiğini göstermektedir. Tüm hastaların yarısı bulantı ve kusma, gastroenterit ve diğer gastrointestinal semptomlarla başvurmaktadır. Bu hastaların bir kısmında akut viral hepatit de bildirilmiştir (78, 79). Araştırmacılar ateş ve öksürük bulguları meydana geldikten sonra, gastrointestinal bozuklukları COVID-19 ile ilişkilendirmektedir.

2.1.7.4. Böbrekler Üzerine Etkileri

COVID-19'lu hastaların yaklaşık yarısının idrarında proteinüri veya hematüri görülmektedir. Bunlar akut böbrek hasarını göstermektedir (80). Çin ve New York'ta hastaneye yatışı planlanan COVID-19 hastalarının %15 ila %30'unda Renal Replasman Tedavisi (RRT) gerektiği rapor edilmiştir (81, 82). Bununla birlikte COVID-19 hastalarında meydana gelen akut böbrek hasarı (ABH) virüsün direkt etkisi mi yoksa tedavi sürecinin bir sonucumu hala netlik kazanmamıştır.

COVID-19 enfeksiyonu ilk olarak hafif üst solunum yolu enfeksiyonundan şiddetli pnömoniye, akut solunum sıkıntısı sendromuna ve ölüme kadar değişkenlik gösteren bulguları olan bir akciğer enfeksiyonu olarak kendini göstermektedir. Birçok hastada tedavi esnasında ABH da gelişebilmektedir. ABH gelişimi özellikle yoğun bakımda yatan hastalarda meydana gelmektedir. Hastalarda ABH gelişmesi mortalite ve morbiditeyi ciddi oranda yükseltmektedir (78).

2.2. COVID-19 Enfeksiyonu Tedavisi

SARS-CoV-2'ye karşı geliştirilen ilaçların birçoğu immünomodülatörler, monoklonal antikor üretimi ve viral proteinaz, helikaz ve polimerazlara karşı inhibe edici ajanlara yönelmiştir (83). Kısa genetik kopyalama süreleri ve yüksek viral verimler sebebiyle, pozitif duyarlı viral RNA genomunun kopyalanması, yüksek hata oranlarına, homolog ve homolog olmayan rekombinasyona sebep olur. Bu genetik durum, bir anti-COVID-19 ilacı ve aşısı oluşturmayı zorlaştırır (84, 85).

Hastalığın mevcut tedavisi yalnızca hali hazırda bulunan terapötik ilaçlar yoluyla bulgulara ve ağır hastalarda oksijen ve mekanik ventilasyon dahil destekleyici bakım yoluyla sağlanır. COVID-19 hastalarının tedavisinde kullanılan terapötik ilaçlar; remdesivir, klorokin, tokilizumab, hidroksiklorokin, umifenovir, lopinavir, oseltamivir ve favipiravir gibi antiviral ajanlar ve çinko, vitamin D (vit D), azitromisin, askorbik asit, nitrik oksit, kortikosteroidler, IL-6 antagonistleri gibi yardımcı ajanlardır. Viral yük bulgular ilk olarak ortaya çıktığı zaman pik yaptığı için, birden fazla antiviral ilaçla birlikte yardımcı ajanların birlikte kullanılması, bir hastanın vücudundaki viral yükü hızlı bir şekilde azaltabilir ve hastalığın şiddetini ve süresini azaltmada etkili olabilir (86). Yardımcı bir ajan olan vit D, viral enfeksiyon bulaşma riskini azaltabilir ve proinflamatuar sitokinlerin miktarını azaltma ve antiinflamatuar sitokin miktarını artırma dahil olmak üzere birtakım mekanizmalar yoluyla pnömoni ve akciğer hasarını önleyebilir (87). Bu sebepten dolayı Vit D, COVID-19 hastalığının şiddetini azaltmada etkin olabilir. Çinko; antiviral, antibakteriyel ve antiinflamatuar özellikleri olan bir diğer yardımcı ajandır. NF-Kb sinyallemesinin baskılanması, T hücresinin düzenlenmesi ve sitokin fırtınalarının etkilerinin azaltılması dahil olmak üzere çeşitli mekanizmalarda görev alır (88). Speth ve ark. hayvanlar üzerinde yaptıkları çalışmalarında çinkonun fare akciğerlerinde rekombinant human ACE2 aktivitesini baskıladığını bildirmiştir (89).

Adı geçen antiviral ilaçlar SARS-CoV-2'ye spesifik değildir ve tedavi için kullanımda kısıtlamalar mevcuttur. Örnek olarak tokilizumab, IgG1τ alt sınıfından rekombinant human IL-6 reseptörüne karşı olan bir monoklonal antikordur. İlk olarak romatoid artrit ve juvenil idiyopatik artrit tedavisi için kullanılmıştır. Daha sonra yüksek düzeyde IL-6 ve diğer sitokinlerle karakterize olan koronavirüs ve influenza enfeksiyonlarında sitokin fırtınalarına karşı kullanılmıştır. Tokilizumabın, viral enfeksiyonlara bağlı oluşan sitokin fırtınasını başarılı bir şekilde azalttığı gösterilmiştir. Diğer örnekler, uzun yıllardır antimalaryal tedavide kullanılan ve ayrıca antiamobiyoz ve anti-insan immün yetmezlik virüsü tedavisinde kullanılmakta olan klorokin ve hidroksiklorokindir. Invitro ve küçük klinik araştırmalar, her iki ilacın da SARS-CoV enfeksiyonu tedavisinde etkili olabileceğini ve virüsün yayılımını önleyebileceğini göstermiştir (90). Fakat birkaç klinik araştırma, klorokin ve hidroksiklorokin tedavisinin kardiyak problem riskinin artmasıyla bağlantılı olduğunu göstermiştir (91).

Kimyasal ilaçlara ilaveten, COVID-19 enfeksiyonunu tedavi etmek için bitkisel ilaçlar ve hastalığı geçiren bireylerin plazmasının kullanılması da önerilmiştir (92, 93).

2.3. Yaşlılık ve Yaşlı Nüfus

Yaşlanma; yaşam boyunca biriken, oluşmasında yeniden yapım ve onarım faktörlerinin etkili olduğu, hücresel ve moleküler seviyede meydana gelen hasarların sonucudur (94). Aynı zamanda yaşlılık; fiziksel, psikolojik ve sosyal boyutlarıyla ele alınması gereken bir süreçtir ve bu bağlamda birçok farklı tanım bulunmaktadır fakat yaşlılık tanımlamasında insanların hangi yaş grubundan itibaren yaşlı sayılması gerektiği konusunda fikir birliği yoktur. 60 yaş ve üzeri insanların yaşlı olarak belirtilmesini uygun gören tanımlamalar olsa da DSÖ yaşlılığı 65 yaş ve üzeri olarak ifade etmektedir; fakat bu tanımın ülkelerin gelişim seviyelerine göre değerlendirilmesi gerektiğini de belirtmektedir (95, 96). Gerontolojistler ise yaşlılığı 65-74 yaş arasını genç yaşlılık, 75-84 yaş arasını orta yaşlılık, 85 yaş ve üzerini ise ileri yaşlılık (ihtiyarlık) evresi olarak tariflemiştir (96).

Türkiye'de 20. yüzyılın başlarında 32 yıl olan ortalama yaşam süresi 2013 yılında 76,9 yıla çıkmıştır, bu süre 2017 yılı itibariyle 78 yıla ulaşmıştır. Türkiye nüfusu 2009 yılı itibari ile yaşlı nüfus özellikleri kazanmaya başlamıştır. Günümüzde % 7.7 olan 65 yaş ve üstü nüfusun 2023 yılında % 10,2'ye, 2075 yılında % 27,7'ye ulaşması öngörülmektedir (97, 95, 98). Netice itibari ile tüm dünyada ve Türkiye'de yaşanan bu demografik değişim bütün alanlarda olduğu gibi sağlık alanında da yaşlı bakımının öneminin arttığı yeni bir dönemin başlamasına rehberlik etmektedir.

2.3.1. Geriatrik Sendromlar

Yaşlı hastaların değerlendirilmesi daha fazla komorbiditeye sahip olmaları, artan yaşla birlikte olan fizyolojik değişimler ve iatrojenik hastalıklara daha yatkın olmaları gibi sebeplerle genç hastalara göre birçok yönden farklılıklar göstermektedir. Artan yaşlı nüfusla birlikte bu özel hasta grubuna yaklaşım giderek önem arzetmektedir.

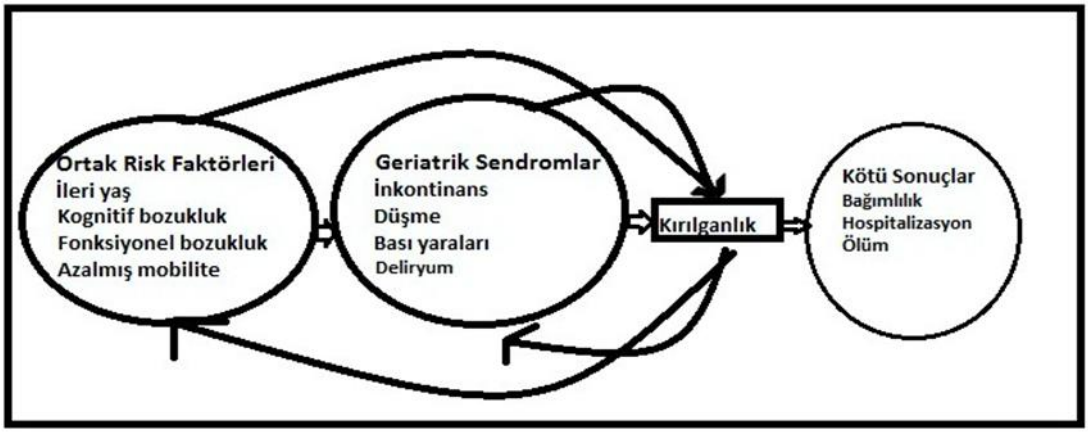
Yaşlı populasyonu değerlendirme, bu bireyleri fiziksel, bilişsel, psikolojik ve sosyal alanlarda anlamaya odaklanan çok faktörlü bir yaklaşımdır. Atipik bulgularla seyreden ve hastalık tanımı ile tam olarak ifade edilemeyen klinik durumlarla karakterize geriatrik sendromların taranması ve saptanması geriatrik değerlendirmenin en önemli amaçlarından biridir (99).

Ortaya çıkmasında tek bir sebepten ziyade birçok farklı etkenin rol alması ve birçok semptom yerine tek bir klinik sonuç olarak kendini göstermesi sebebiyle geriatrik sendrom terimi geleneksel sendrom teriminden farklılık göstermektedir. Bu bağlamda bazı otörlere göre diğer sendromlardaki gibi farklı bulgular olmasa da farklı etiyoloji ve patogenezlerin birlikte bulunması sebebiyle geriatrik sendrom terimi doğru bir kullanım olsa da bazı otörlere göre de yeni terim kullanılmasına ihtiyaç vardır (100, 101).

Geriatrik sendromlar birçok açıdan ortak özellikler sergilemektedir. Öncelikle yaşlılarda sık görülen ve kişinin yaşam kalitesini ciddi şekilde etkileyen durumlardır. Hastanın başvuru şikayeti genellikle sağlık durumunda değişikliğe sebep olan esas nedeni yansıtmamaktadır. Ayrıca birçok etiyolojik sebebin rol oynadığı bu sendromların tanısal aşaması yorucu, pahalı ve kimi zaman başarısız olmaktadır. Fakat altta yatan sebep bulunamasa bile tedavi girişimleri klinik iyileşmede etkin olabilmektedir.

Sık karşılaşılan geriatrik sendromlar arasında; düşme, deliryum, bası yaraları, inkontinans, demans, immobilizasyon, kırılganlık bulunmaktadır. Her biri ayrı durumlar olsa da bazı çalışmalarda çeşitli sendromlar için ortak risk faktörleri belirlenmiştir. Tinetti ve ark. düşme, inkontinans ve fonksiyonel bağımlılıkta ortak risk parametrelerini incelemişlerdir. Ortak risk parametrelerini görsel ve işitsel kayıp, depresyon ve anksiyete ile alt ve üst ekstremitelerde zayıflık olarak tespit etmişlerdir (102). Inouye ve ark. ise 1990 ile 2005 seneleri arasındaki geriatrik sendromlarda ortak risk parametrelerini inceleyen çalışmaları araştırmışlardır. Bası yarası, inkontinans, düşme, deliryum ve azalmış fonksiyonel kapasite için ortak risk parametrelerini ileri yaşta olma, kognitif fonksiyonlarda bozulma, fonksiyonel kapasitede azalma ve mobilitenin azalması olarak tariflemişlerdir (103). Ortak risk parametrelerinin tespiti sık görülen geriatrik sendromların önlenmesi safhasında önem arzetmektedir.

Kırılganlık önem arzeden bir geriatrik kavram olmanın yanı sıra diğer geriatrik sendromları da kapsayıcı bir özellik gösterir ve bulunması diğer geriatrik sendromların ortaya çıkması için bir risk faktörüdür, bu ilişki şekil 2.2'de gösterilmiştir (99). Fried ve ark. yapmış olduğu bir araştırmaya göre kırılganlığın 3 yıllık gözlemde düşme, yetersizlik, hastaneye yatış ihtiyacı ve mortaliteleri öngördüğü belirtilmiştir (104). Başka geriatrik sendromlarla yakın ilişkisi ve prognozla tedavi başarısını tahmin etme özellikleri düşünüldüğünde kırılganlığın tespiti hasta tedavisinde önemli bir yer tutar.



Şekil-6: Risk faktörleri, geriatrik sendrom ve olumsuz sonuçlar arasındaki bağlantı. Carlson ve ark.'dan alınmıştır.

2.3.2. Kırılganlık

Kırılganlık kötü sağlık sonuçlarına yatkınlıkla karakterize fizyolojik eksikliği ve stres faktörlerine karşı artmış hassasiyeti belirten bir sendromdur. Bu durum artmış yaşla birlikte meydana gelen organ sistemlerinin rezerv ve işlevlerinin azalmasıyla bağlantılıdır. Günümüzde altın standart olan ortak bir tanım ve tanı kriteri ifade edilememekle birlikte kırılganlık tespitinde güvenilirliği ispatlanmış birçok ölçüm metotu bulunmaktadır. Kırılganlık biyolojisine ışık tutmak adına çalışmalar halen devam etmektedir. Klinik prezentasyonu ve patogenezinde etkin olan sebepler düşünüldüğü zaman kırılganlık soğan zarına benzer üç katmandan oluşan bir yapı şeklinde gösterilebilir. En iç tabakada biyolojik mekanizmaları barındıran kırılganlığın temel nedenleri yer alır. İkinci tabakayı ise patofizyolojide etkin olduğu gösterilen sistem bozuklukları oluşturur. Son olarak dıştaki tabaka ise kırılganlığın kognitif bozukluk, azalmış fiziksel aktivite gibi farklı karakteristik özelliklerini içerir. Bu tabaka prognostik bilgileri anlamamızı sağlayan dinamik farklılıklardan (örneğin, kas gücü, yürüme hızı, hafıza, kullanılan ilaç sayısı) oluşur (105) .

Kırılgan yaşlıların hastalıklara ve hospitalizasyona bağlı meydana gelen strese dayanıklılıkları gençlere ve kırılgan olmayan yaşlılara göre daha azdır (94). Bu bağlamda kırılganlık tıbbi işlemlere bağlı meydana gelen komplikasyonlarda erken mortalitede artmış riskle ilişkilidir. Aynı zamanda düşme, deliryum, inkontinans gibi birçok geriatrik sendroma öncülük etmektedir.

Yaşlılık ve kırılganlık aynı kavramlar değildir fakat kırılganlık sıklığı yaşla birlikte artmaktadır. Ayrıca bazı teorilere göre kırılganlık ve yaşlılık aynı biyolojik mekanizmaların ortaya çıkış biçimidir ve kırılganlık yalnız hızlanmış yaşlanmadır. Yaşlılık ve kırılganlık bağlantısı ve bütün dünyada ve ülkemizde gözlemlenen demografik dönüşüm dikkate alındığında kırılganlık bir halk sağlığı problemi olarak da ele alınabilir (106).

2.3.3. Epidemiyoloji ve Belirleyici Unsurlar

Kırılganlıkla alakalı dünya çapında yapılmış birçok epidemiyolojik araştırma vardır. Fakat kırılganlık prevelansı kullanılan ölçüm metotu ve çalışmanın yapıldığı popülasyona göre değişkenlik göstermektedir. Dünya genelinde %3 ila %23 arasında değişen bir sıklıktan söz edilmektedir. Yapılan bir sistematik çalışmada fiziksel bulgulara göre yapılan tanımlamalarda 15 araştırmadan elde edilen prevelans %9,9 iken, psikososyal unsurlar da ele alındığında bu değer %13,6'ya yükselmektedir (107). Avrupa'da yapılmış olan 8 farklı kırılganlık skalasının karşılaştırıldığı SHARE çalışmasında 50-104 yaşları arasında prevelansın %6 ila %44 arasında değiştiği tespit edilmiştir. Türkiye'de 13 ayrı merkezden 65 yaş ve üstünde olan toplam 1126 bireyin dahil edildiği bir çalışmada ise Fried kırılganlık kriterleri kullanılarak yapılan ölçümlerle kırılganlık prevelansı %39,2 olarak tespit edilmiştir (108). Fakat Türkiye'de bu alanda daha çok araştırmaya ihtiyaç vardır ve kırılganlık epidemiyolojisiyle alakalı net bilgiler bulunmamaktadır.

Kırılganlık prevelansıyla bağlantılı olduğu gösterilen bazı belirleyici faktörler vardır. Yapılan farklı araştırmalardan elde edilen bilgiler ışığında ileri yaş, düşük eğitim düzeyi, sigara kullanımı, bekar olmak, depresyon mevcudiyeti veya antidepresan ilaç kullanımı, entelektüel yetersizlik gibi durumlar bu faktörler arasında sayılabilir (109, 110). Bununla birlikte kadınlarda erkeklere oranla daha sık görülmektedir.

2.3.4. Patofizyoloji

Kırılganlık birçok fizyolojik sistemin (111) birbirlerini etkilemesiyle meydana gelen bir durumdur (94). İmmün, endokrin sistem, kas-iskelet sistemi gibi sistemlerde gelişen bozukluklar dinamik homeostazisin yok olmasına sebep olmaktadır (112). Bu bozuklukların temelinde yaşlanmayla bağlantılı moleküler değişmeler, genetik ve çevresel etkenler bulunmaktadır (113). Patogenezde yer aldığı varsayılan sistem değişiklikleri bütün yaşlılarda izlenen değişimleri içerir. Örneğin herhangi bir hastalık gelişme riski yaşla birlikte artarken tüm yaşlı bireylerde görülmeyebilir fakat visseral yağ doku miktarındaki artış yaşlanmayla tüm bireylerde meydana gelen bir değişimdir ve sarkopeni gibi etkileri göz önüne alındığında patofizyolojide etkilidir. Buna bağlı olarak sinyal iletimini üstlenen sistemler (immün ve endokrin sistem), kas-iskelet sistemi, enerji metabolizması ve sinir sistemi çeşitli etkileşimlerle kırılganlığın oluşmasına sebebiyet verir (105). Kronik enflamasyon ve immün sistem aktivasyonunun direkt ve indirekt yollarla kilit rol oynadığı düşünülmektedir (112).

2.3.5. İmmün Sistem ve Enflamasyon

Yaşlı bireylerde immün sistem; azalmış kök hücreler, T lenfosit yapımında meydana gelen değişiklikler, B lenfosit aracılı antikor yanıtında azalma ile makrofaj ve nötrofillerin fagositik kapasitelerinin azalmasıyla karakterizedir (94). Bu şartlar altında, değişen immün sistem bir sorun oluşturmazken akut inflamasyonun sebebiyet verdiği stres hallerinde uygun yanıt verememektedir. Akut durumlarda meydana gelen artmış immün yanıt ve inflamasyon durumu etkenin ortadan kalkması sonrasında da uzun süre devam edebilir. IL-6, CRP, TNF gibi birçok proinflamatuar sitokinin kırılganlıkla bağımsız olarak bağlantılı olduğu araştırmalarda gösterilmiştir (94). Bununla birlikte lökosit ve monosit miktarlarının kırılgan yaşlılarda artmış olduğu da tespit edilmiştir. İnflamasyon; iştahta azalma, kas ve yağ doku harabiyeti, anemiyle bağlantılı bulunmuştur (114). Aynı zamanda immün sistem aktivasyonu koagülasyon kaskadını aktive edebilmektedir (115).

2.3.6. Endokrin Sistem

Yaşlanmayla birlikte endokrin sistemde gelişen birçok değişiklikle kırılganlık arasında ilişki saptanmıştır. Seks steroidleri ve IGF-1, iskelet kasının metabolik disregülasyonunda düzenleyici role sahiptir. Örnek olarak postmenapozal dönemde azalan östrojen veya ilerleyen yaşla birlikte erkeklerde azalan testosteron miktarları kas hacminin ve gücünün azalmasına sebep olur (112). Yapılan bir araştırmaya göre azalan growth hormon ve IGF-1 miktarlarının azalmış direnç ve mobiliteyle ilişkisi saptanmıştır (116). Bununla birlikte azalmış dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S) düzeyi de kırılganlıkla bağlantılı bulunmuştur (117). DHEA-S kas hacminin korunmasında direkt rol oynarken enflamatuar yolakların aktivasyonunu da indirekt olarak engellemektedir (118). Yükselen kortizol miktarları da yine iskelet kası ve immün sistem üzerindeki etkileriyle kırılganlığa katkı sağlamaktadır (119).

Vit D, kalsiyum metabolizmasındaki önemi ve kemik turnoveri ile olan ilişkisi iyi bilinen bir hormondur. Vit D ölçümü 25-hidroksi-vitamin D (25(OH)D) miktarı ile yapılmaktadır ve 30 ng/ml üzerindeki değerler yeterli, 12-30 ng/ml arasındaki değerler yetersiz ve 12 ng/ml altındaki değerler eksiklik olarak kabul edilmektedir (120). Yaşlı insanlar arasında vit D eksikliği oldukça fazladır ve yaşlıların yaklaşık olarak % 90'ında vit D eksikliği olduğu öngörülmektedir (121). Düşük 25(OH)D değerleriyle denge değişimi, düşme, kırıklar ve ağrı arasında bağlantı bulunmaktadır (120). Vit D'nin immün sistem, kardiyovasküler sistem, onkogenez ve bilişsel fonksiyonlarda etkin olduğunu gösteren kanıtlar mevcuttur. Vit D'nin diyabet, osteoartrit, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar gibi kronik hastalıklar

üzerindeki indirekt etkileriyle de yetersizlik gelişiminin hızlanmasında önemli bir hormon olduğu görüşünü savunan çalışmalar artmaktadır. Houston ve ark. ilk olarak fonksiyonel durumu iyi olan (çeyrek mil yürüme ve 10 basamak çıkma ile değerlendirilmiş) 2099 hastayı 6 yıl boyunca takip etmişler ve düşük 25(OH)D miktarı ile mobilite kısıtlanması ve yetersizlik gelişmesi arasında bağlantı olduğunu tespit etmişlerdir (122). Zhu ve ark. yapmış oldukları bir araştırmada bir sene boyunca 25(OH)D ve kalsiyum ile tedavi sonrasında kas gücü ve fonksiyonunda kalk ve yürü test ile yapılan ölçümlerle iyileşme olduğunu tespit etmişlerdir (123). Vit D miktarı ve kırılganlık arasındaki bağlantıyı gösteren birçok gözlemsel araştırma vardır. Hirani ve ark.'nın yapmış olduğu 1659 hastanın dahil edildiği toplum temelli bir araştırmada düşük vit D miktarı ve kırılganlık arasında bağımsız bir bağlantı olduğu tespit edilmiştir (124). Yapılan bir prospektif araştırmada bazalde kırılgan olmayan 69 yaş ve üzeri kadın hastalar 4,5 sene takip edilmiş ve düşük vit D düzeyiyle kırılganlık gelişim riski arasında bağlantı olduğu gösterilmiştir (125). Tüm bu bilgilere dayanarak düşük vit D değerlerinin sedanter yaşam tarzına, immobiliteye ve sonuç olarak kırılganlık gelişime katkıda bulunduğu söylenebilir (120).

2.3.7. Kas-İskelet Sistemi

Kas gücü ve miktarı yaşla birlikte azalmaktadır, bu azalma 50 yaş sonrasında hızlanır ve 'sarkopeni' olarak tarif edilir. Sarkopeni sebepleri arasında alfa motor nöronlarındaki ve tip 2 fiberlerdeki yaşla bağlantılı değişimler, yaşla birlikte artan adipoz doku kütlesi, satellit hücrelerin disfonksiyonu, yenilenme kapasitesinin azalması, beslenme durumu, büyüme hormonunda, seks steroidlerinde ve fiziksel kapasitede azalma ve enflamasyon sayılabilir. Azalmış kas gücü kemik sağlığına da olumsuz etkilerde bulunmaktadır. Bununla birlikte artan yaşla devam eden demineralizasyon, yapısal değişiklikler iskelet sisteminde güçsüzlüğe ve kırık gelişme riskinde artışa sebep olur (112).

2.3.8. Nörodejenerasyon

Yaşlılıkla birlikte santral ve periferik sinir sisteminde meydana gelen dejenerasyon kırılganlık için önemli bir belirteçtir (105). Sinaptik iletimde, mitokondriyal fonksiyonda ve protein transportunda olan değişimler sonucu dejenerasyon meydana gelir. Kortikal alanda bulunan nöronlardan ziyade hipokampal nöronlar gibi yüksek enerji ihtiyacı olan alanlar etkilenir. Aynı zamanda santral sinir sisteminin immün hücreleri olarak adlandırılan mikroglial hücrelerin artmış hassasiyeti sonucu nöron kaybı meydana gelebilir (94). Bilişsel fonksiyonlarda azalma hafıza, hız ve yürütme fonksiyonlarında bozulmayla kendini gösterir. Bağımsız günlük yaşam aktivitelerini meydana getirebilme ve mobiliteyle yakından bağlantılıdır (105). Yapılan gözlemsel araştırmalarda kırılganlık, bilişsel bozukluk ve demans arasında zamansal bağlantı olduğu gösterilmiştir (94). Yapılan bir araştırmada 12 yıllık gözlem sonucunda kırılganlığın kognitif bozukluk gelişme riskiyle bağlantılı olduğu tespit edilmiştir (126).

Periferik sinir sistemi özellikle 60 yaşından sonra motor nöronlar ve nöromusküler bağlantı noktalarında oluşan yapısal ve fonksiyonel dejenerasyon sonucunda kırılganlık gelişiminde rol alır. Sonuç olarak motor nöron sayısı ve motor ünite sayısı azalma gösterir, sinir iletimi yavaşlar. Kaslarda iletim kusurlarına bağlı sekonder fonksiyonel azalma görülür (105).

2.3.9. Kırılganlık Ölçüm Metotları

Kırılganlık tanısında günümüzde halen ortak görüş birliğine varılmış altın standart bir ölçüm aracı bulunmamaktadır fakat kırılgan bireyleri tespit etmek ve kırılganlığın sonuçlarını öngörmek adına birçok yöntem geliştirilmiştir. 2016 yılına ait bir çalışmada 67 farklı ölçüm yöntemi belirlenmiştir (127). Bu metotların çoğu fiziksel veya fenotipik kırılganlık ve defisit akümülasyon modelinden temel almaktadır. Aşağıda frail indeksinden kısaca bahsedilmiştir.

FRAIL İndeksi: Uluslararası Yaşlanma ve Beslenme Derneği (International Association of Nutrition and Aging, IANA) tarafından oluşturulmuş, düşkünlüğün farklı boyutlarının da değerlendirildiği bir ölçektir (128). 'FRAIL' kelimesi bir akronim olup, her harf bir düşkünlük kriterini temsil etmektedir [F=Fatigue (Yorgunluk), R=Resistance (Dayanma gücü: Bir kat merdiven çıkabilme), A=Aerobic (Aerobik alıştırmalar: Bir blok yürüyebilme), I=Illness (Hastalık sayısı: 5 veya daha fazla), L=Loss of weight (Kilo kaybı: Son bir yıl içinde, vücut ağırlığının >%5'i kadar)]. Fried fenotipinde olduğu gibi, burada da ≥3 kriteri karşılayan hasta 'düşkün', 1-2 adet kriteri karşılayan hasta 'düşkünlük öncesi =düşkünlük riski altında', hiçbir kriteri karşılamayan hasta ise 'düşkün olmayan' olarak değerlendirilmektedir (128, 129). FRAIL indeksi düşkünlüğün 'biyolojik ve fonksiyonel' yönüne ağırlık veren ölçekler ile örtüşmektedir; uygulaması yanlızca anamneze dayalı olduğu için de uygulaması diğer ölçeklere göre daha kolay olup, klinik kullanımda giderek daha fazla önerilmektedir (130).

2.3.10. Kırılganlığın Etkileri

Kırılganlığın olmaması sağlıklı yaşlanmanın en iyi göstergesidir. Fenotip kırılganlık modeli veya akümülasyon modeli kullanılarak yapılan farklı araştırmaların incelendiği bir derlemede kırılganlıkla mortalite arasında belirgin bağlantı tespit edilmiştir (111). Kırılgan olmayan yaşlılara göre kırılgan yaşlılarda mortalite riski fenotip modeliyle yapılan araştırmalara göre ortalama % 50, akümülasyon modeliyle yapılan araştırmalara göre % 15 artmıştır. Kırılganlığın mortalite üzerine etkisi özellikle 4 senelik takip sürecinde görülmüştür, uzayan takiplerde etkinin azaldığı bildirilmiştir. Bu bağlamda kırılganlığın 5 yıllık sağ kalım üzerine negatif etkisinin daha fazla olduğu söylenebilir. Avrupa'da yapılan bir araştırmada Kırılganlık İndeksi ve Edmonton Kırılganlık Skalası'nın mortaliteyi en iyi tespit eden ölçekler olduğu belirtilmiştir. Bu araştırmaya göre kırılgan kişilerde ölüm oranlarının 3-5 kat daha fazla olduğu bulunmuştur (131).

Kanada'da bir üniversite hastanesinin akut bakım ünitesinde yapılan 65 yaş ve üzeri hastaların Klinik Kırılganlık Skalası kullanılarak gözlemlendiği bir araştırmada ileri kırılgan yaşlıların hafif-orta kırılgan veya kırılgan olmayan yaşlılara göre hastanede yatış süresinin daha uzun olduğu tespit edilmiştir (132). Klinik Kırılganlık Skalası'nın kullandığı İngiltere'de yapılan başka bir araştırmada ise kırılganlığın hospitalizasyon süresi üzerinde etkisi bulunmamıştır (132, 133). Kanada'da yapılan bir araştırmada ise kırılganlığın taburculuktan sonraki ilk 30 günde gelişen mortalite üzerinde ve tekrar eden başvurularda etkili olduğu bulunmuştur. Fakat bu araştırmada kırılganlığın hospitalizasyon üzerine etkisi incelenmemiştir (134).

Amerika'da yapılan bir araştırmada kırılganlık ve günlük yaşam faaliyetlerinde bağımlılık arasında güçlü bir bağıntı olduğu gösterilmiştir. Ayrıca araya giren hospitalizasyon varlığında bu riskin 4 kat arttığı belirtilmiştir. Avustralya'da yapılan bir araştırmada ise akut bakıma yatan yaşlı hastalarda kırılganlığın taburculukta yeni başlayan bakım evi ihtiyacı için risk unsuru olduğu belirtilmiştir (135).

2.3.11. Kırılganlık Yönetimi

Kırılganlık yönetiminin;

1. Kırılganlığın önlenmesi, geri döndürülmesi veya evresinin azaltılması,

2. Geri dönüşümsüz kırılganlık durumlarında olumsuz sağlık sonuçlarının önlenmesi veya en aza indirilmesi olmak üzere başlıca iki hedefi olmalıdır (112).

Kırılganlığın önlenmesinde ek kronik hastalıkların ve araya giren akut hastalıkların uygun tedavisi, çoklu ilaç kullanımından sakınılması, hipnosedatif ve psikotrop ilaçların dikkatli kullanılması önemlidir. Yaşlı hastaların yaşla uyumlu uygun takibinin yapılması ve en önemlisi yaşam tarzı değişiklikleri önlem aşamasında etkili olacak temel yaklaşımlardır (121).

Egzersizin sinir sistemi, endokrin sistem, immün sistem ve kas-iskelet sistemi üzerinde fizyolojik tesirleri bulunmaktadır ve bu etkiler dengede düzelme, kemik mineral miktarında artış, fonksiyonellikte artış, genel iyilik halinde artış gibi olumlu sonuçlarla kendini gösterir (94, 136, 137). Bu yararın ileri derecede kırılgan hastalarda en az olduğu belirtilmektedir fakat 49 randomize kontrollü çalışmayı kapsayan bir araştırmada ileri kırılgan hastalara uygulanan güçlenme ve denge egzersizlerinin kas gücünü ve fonksiyonel kapasiteyi başarılı bir şekilde arttırdığı belirlenmiştir (138). İleri yaş grubunda uygulanan egzersiz programlarının yararlı etkilerinden birçok araştırmada söz edilmektedir ve devamlılık önem arz etmektedir (94). Fakat hangi egzersizin ne sıklıkta ve sürede yapılacağı konusu tam olarak belirlenememiştir. Haftada 1500 metre yürüyüş, Tai chi egzersizleri ve kaldırım taşı benzeri mat üstünde yürüme eğitimi gibi egzersizler faydalı olduğu gösterilmiş programlar arasında bulunmaktadır (121).

Beslenme desteğinin kilo kaybı ve yetersiz beslenme üzerine etkileriyle kırılganlık yönetiminde önemli bir yere sahip olduğu düşünülmektedir. Beslenme bozukluğu ve kırılganlık eş kavramlar olmamakla beraber kırılgan hastaların % 50'si yüksek malnütrisyon riski taşırken malnütrisyonlu hastaların % 90'nında kırılganlık riski bulunmaktadır (96). Yapılan birçok araştırmada beslenme bozukluğu ve kırılganlık arasında bağlantı olduğu bildirilmiştir. Slee ve ark.'nın ortalama yaşın 82 olduğu hastanede yatan hastalarda yaptıkları bir araştırmada Mini-nütrisyonel teste (kısa form) göre malnütre olan hastaların bioempedans incelemelerinde daha az yağsız vücut kitle indeksine sahip oldukları bildirilmiştir (139). Bartali ve ark. 65 yaş ve üstü 802 hastanın olduğu bir araştırmada düşük enerji ve gıda alımı ile kırılganlık arasındaki bağlantıyı incelemişlerdir. Bu araştırmada düşük kas gücü, yorgunluk hissi, yavaş yürüme hızı ve azalmış fiziksel aktivite kriterlerinden en az ikisine sahip olan bireyler kırılgan olarak belirtilmiş ve hastaların beslenme durumu 'Avrupa Kanser ve Nütrisyon Araştırma Anketi' baz alınarak değerlendirilmiştir. 21 kcal/kg'dan daha az enerji alımıyla kırılganlık arasında belirgin bir bağlantı olduğu belirtilmiştir. Bunula birlikte düşük enerji alımı dışında protein, vit D açısından fakir beslenmenin kırılganlıkla bağımsız olarak bağlantılı olduğu belirtilmiştir (140). Nutrisyon kırılganlık gelişiminde önemli bir engellenebilir risk faktörüdür. Avrupa Enteral ve Parenteral Nutrisyon Derneği (ESPEN) 2017 nütrisyon kılavuzuna göre klinik nütrisyon; beslenme durumu ve yıkım süreçleri arasındaki bağlantıya göre ifade edilmektedir. Klinik nütrisyon gruplandırılmasında malnütrisyon, mikro besin eksiklikleri, yeniden beslenme sendromu ve obezite nütrisyonel bozukluklar; kırılganlık ve sarkopeni ise nütrisyon bağlantılı durumlar olarak sınıflandırılmıştır. ESPEN kırılgan yaşlı bireylerin sağlık durumunu

geliştirmek ve korumak maksadıyla beslenme desteği verilmesini kanıt A düzeyinde tavsiye etmektedir (141).

Kırılganlığın kas miktarında azalma ve kas yıkımını hızlandırıcı özelliği yaşlılığın protein metabolizması üstündeki olumsuz etkisini arttırmaktadır (142). Yaşlılarda kas oluşumunu kısıtlayan temel faktör yetersiz protein alımıdır (143). Kırılgan yaşlı hastalara kalsiyum (1000-1200 mg/gün) ve vit D (>800 IU/gün) takviyesiyle birlikte yemeklere dengeli dağıtılmış yüksek proteinli diyet verilmesi (1.5 g/kg/gün) kemik ve kas sağlığını iyileştirir ve düşme ile kırık oluşma riskini azaltır (144).

Genç bireylerde ve yaşlılarda aminoasit takviyesi kas protein sentezini arttırmaktadır (145). Fakat yaşlı bireyler genç bireylere göre benzer diyet programlarına farklı anabolik cevap vermektedirler. Örneğin yaşlıların gençlerle benzer miktarda kas protein üretimi meydana gelmesi için yüksek doz esansiyel aminoasit alımına ihtiyaçları olduğu bildirilmiştir (146).

Farmakolojik tedaviler içinde özellikle hormonal ve anti inflamatuar tedavilerin etkin olabilecekleri bildirilmiştir. Fakat günümüzde kullanılan anti inflamatuar ilaçlarla yapılmış klinik araştırma bulunmamaktadır ve bu tedavilerin belirgin yan etki profili vardır. Aynı zamanda Kadın Sağlığı Gözlemsel Çalışması'nda düşük doz statin kullanımının kırılganlık riskini azalttığı bildirilmiş ve bilim insanları bu ilişkinin statin tedavisinin CRP ve IL-6 gibi enflamatuar sitokinlerde yapmış olduğu azalma ile açıklanabileceğini belirtmişlerdir. Anabolik hormon desteğinin kas gücü ve hacminde yapacağı artışın kırılganlığın tedavisinde etkili olacağı düşünülse de yan etkiler ve güvenlik profilleri bu alanda kullanımlarını sınırlandırmaktadır. ACE inhibitörlerinin iskelet kası üstünde biyokimyasal ve fonksiyonel faydalı etkileri gösterilmiştir ve kanıtlar bu ilaçların yaşlılarda kas gücü azalmasını yavaşlattığını ve egzersiz kapasitesini arttırdığını göstermektedir. Bahsedilen bütün farmakolojik tedavilerin kırılganlık önlenmesi veya geri döndürülmesinde kullanılması açısından ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (112).

Kırılganlığın yavaşlatılması ve olumsuz sağlık sonlanımlarını engellemek amacıyla yapılacak en iyi yaklaşım biyolojik, sosyoekonomik ve çevresel faktörlerin engellenmesiyle birlikte kapsamlı geriatrik değerlendirme ve tedavidir (112).

3. MATERYAL-METOT

Çalışmaya 2020 yılında Haziran-Aralık ayları arasında Ankara Şehir Hastanesi Acil Servisi'ne başvuran 65 yaş üstü COVID-19 PCR testi pozitif olup tanı konulan hastalar dahil edilmiştir. Çalışma, Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi'ne uygun şekilde yapılmış olup etik kurul onayı 17.03.2021 tarih ve E1-21-1612 No'lu karar ile Ankara Şehir Hastanesi Etik Kurul'undan alınmıştır. G*Power 3.0.10 programı kullanılarak yapılan güç analizi sonucunda; %80 güç ve %5 hata payı ile iki bağımlı grup analizi için toplamda en az 128 örnek sayısı yeterli bulunmuştur (N=128). Toplamda 130 hastaya ulaşılmıştır.

3.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri:

- 65 yaş üstü olmak
- Çalışmaya katılmaya gönüllü olmak
- PCR testi pozitif olmak

3.2. Araştırmadan Dışlanma Kriterleri:

- 65 yaşından küçük olmak
- Çalışmaya katılmayı istememek
- PCR test sonucu negatif olmak

3.3. Araştırmadan Çekilme Kriterleri:

- Gönüllüler istedikleri zaman araştırmadan çekilebilirler.

3.4. Hastalardan Bakılacak Parametreler:

- PCR testi
- Tam kan sayımı
- Biyokimya testleri
- D-dimer
- Ferritin
- Troponin
- Fibrinojen
- CRP
- PCT
- BT
- Frail Skalası'na göre kırılganlık

3.5. Katılımcılara Ait Verilerin Kayıt Altına Alınması:

Katılımcıların yaş, cinsiyet gibi demografik özellikleri, mevcut kronik hastalıkları diabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), astım, kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH), kronik böbrek yetmezliği (KBY), konjestif kalp yetmezliği (KKY), aterosklerotik kalp hastalığı (ASKH) ve serebrovasküler olay (SVO) geçmişleri kaydedildi.

Hastaların başvuru anı ve tedavi sonrası Frailty skoru kayıt altına alındı.

Hastalardan başvuru anında alınan ilk kan örneklerine ait rutin laboratuvar sonuçları, D-dimer düzeyleri, ferritin değerleri, troponin değerleri, CRP ve PCT değerleri, koagülasyon parametreleri ile hastalara ait görüntüleme (BT) raporları da kayıt altına alındı.

Sistem üzerinden hastaların yatış durumu, ne kadar süre hastanede kaldığı, entübe edilip edilmediği ve 28 günlük mortalite durumu araştırıldı.

3.6. ÖLÇÜMLER:

Frailty indeksinin; 2017 yılında Türkçe geçerlilik güvenirlik çalışması gerçekleşmiştir. 5 parametresi vardır; Yorgunluk, dayanıklılık, ambulasyon, kronik hastalıklar ve son bir yıl içinde olan en az %5 kilo kaybı. Bu parametrelerin her biri için 0 ve 1 puan alınmaktadır. Toplam puan 0 ile 5 arasındadır. 0: Normal, 1-2: Prefrajil, 3-5: Frajil olarak değerlendirilmektedir.

Tablo-1: FRAİL SKALASI

Yorgunluk	Son 4 haftanın ne kadarlık kısmında kendinizi yorgun hissettiniz?
Dayanıklılık	10 basamak merdiveni dinlenmeden, tek başınıza ve yardımsız yürümekte zorluk çekiyor musunuz?
Ambulasyon	200 metreyi tek başınıza, yardımsız ve güçlük çekmeden yürüyebiliyor musunuz?
Hastalıklar	Şu 11 hastalıktan 5'ten fazla bulunması: HT, DM, MI, KKY, KOAH, Angina, Astım, Artrit, SVO, KBH, Kanser (küçük deri kanseri dışında)
Kilo Kaybı	Son 1 yıl içerisinde vücut ağırlığınızın %5'inden fazlasını kaybettiniz mi?

3.7. İstatiksel Analiz:

İstatistiksel analizler SPSS (IBM SPSS Statistics 25) adlı paket program kullanılarak yapılmıştır. Bulguların yorumlanmasında frekans tabloları ve tanımlayıcı istatistikler kullanılmıştır.

İki nitel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde beklenen değer düzeylerine göre "süreklilik düzeltmesi" veya "Pearson-$\chi 2$ çapraz tabloları" kullanılmıştır. İki bağımlı nitel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde "McNemar-Bowker Test -$\chi 2$ çapraz tabloları" kullanılmıştır.

Normal dağılıma uygun olmayan ölçüm değerleri için parametrik olmayan yöntemler kullanılmıştır. Parametrik olmayan yöntemlere uygun şekilde, iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında "Mann-Whitney U " test (Z-istatistiği) yöntemi kullanılmıştır. İki bağımlı grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında "Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi" test (Z-istatistiği) yöntemi kullanılmıştır.

Normal dağılıma sahip olmayan ölçüm değerlerinin birbirleriyle ilişkisinin incelenmesinde Spearman korelasyon katsayısı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

1. Demografik özellikler

Tablo-2: Çalışmaya ilişkin bulguların dağılımı

Değişken (N=130)	n	%
Cinsiyet		
Kadın	55	42,3
Erkek	75	57,7
KVS ek hastalık		
Yok	65	50
Var	65	50
Respiratuvar ek hastalık		
Yok	100	76,9
Var	30	23,1
Kanser/ İmmünsuprese		
Yok	120	92,3
Var	10	7,7
DM		
Yok	89	68,5
Var	41	31,5
HT		
Yok	38	29,2
Var	92	70,8
KBY		
Yok	108	83,1
Var	22	16,9
SVO		
Yok	112	86,2
Var	18	13,8
Diğer		
Yok	92	70,8
Var	38	29,2
Tomografi		
Bulgu yok	49	37,7
Bulgu var	81	62,3
Entübasyon		
Hayır	85	65,4
Evet	45	34,6
Takip Türü		
Ayakta	41	10,8
Servis	58	44,6
Yoğun Bakım Ünitesi (YBÜ)	58	44,6
28 Günlük Mortalite		
Yok	86	66,2
Var	44	33,8

Toplam 130 kişinin 75'i (%57,7) erkek olup yaş ortalaması 76,77 yıl, 55'i (%42,3) kadın olup yaş ortalaması 78,35 yıldır. Ayrıca kişilerin 65'inde (%50) KVS ek hastalık bulunduğu, 100'ünde (%76,9) respiratuar ek hastalık bulunmadığı, 89'unda (%68,5) DM olmadığı, 92'sinde (%70,8) HT olduğu, 108'inde (%83,1) KBY olmadığı, 120'sinde (%92,3) kanser olmadığı, 112'sinde (%86,2) SVO olmadığı, 92'sinde (%70,8) diğer hastalıklar olmadığı, 81'inde (%62,3) BT bulgusunun olduğu, 85'inde (%65,4) entübasyon gerçekleşmediği, 58'inin (%44,6) yoğun bakım ünitesinde yattığı ve 86'sında (%66,2) 28 günlük mortalite gerçekleşmediği belirlenmiştir.

Tablo-3: Çalışmaya ilişkin bulguların dağılımı-2

Değişken (N=130)	**n**	**%**
Yaş sınıfları [$\bar{X} \pm$ S.S.→77,44±8,04 (yıl)]		
<75	51	39,2
75-85	53	40,8
>85	26	20
Servis Süresi [$\bar{X} \pm$ S.S.→5,86±7,65 (gün)]		
Hiç Yatmamış	63	48,5
1 gün ve üzeri	67	51,5
YBÜ Süresi [$\bar{X} \pm$ S.S.→4,30±8,17 (gün)]		
Hiç Yatmamış	71	54,6
1 gün ve üzeri	59	45,4

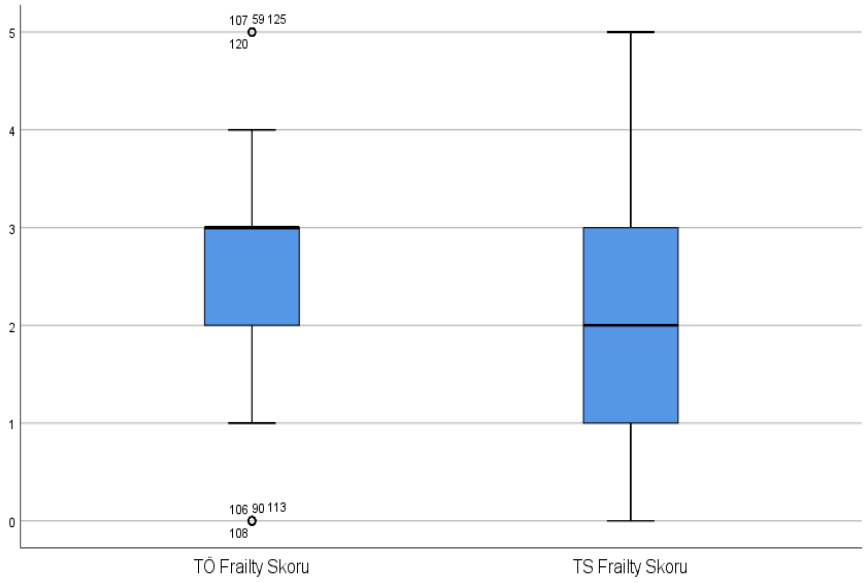
Toplam 130 kişinin yaş dağılımı 65-95 arası olup, yaş ortalamasının 77,44 yıl olduğu tespit edilmiş ve 53 kişinin (%40,8) 75-85 yaş grubunda olduğu belirlenmiştir. Servis süresinin dağılımı 0-50 gün arası olup, ortalaması 5,86 gün olduğu tespit edilmiş ve 63 kişi (%48,5) serviste hiç yatmamıştır. YBÜ süresinin dağılımı 0-66 gün arası olup, ortalaması 4,30 gün olduğu tespit edilmiş ve 71 kişi (%54,6) hastanede YBÜ'de hiç yatmamıştır.

Tablo-4: Tedavi öncesi ve sonrası Frailty ilişkin bulgular

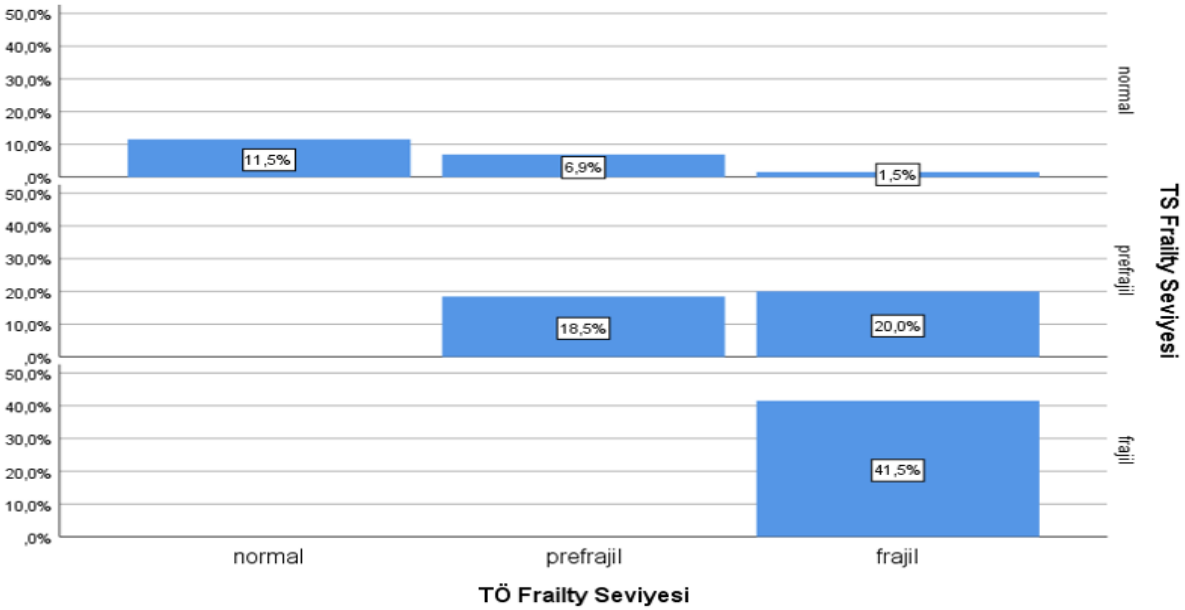
Değişken (N=130)	**n**	**%**
TÖ_Frailty [$\bar{X} \pm$ S.S.→2,60±1,34]		
Kırılgan değil	15	11,5
Prefrajil	33	25,4
Frajil	82	63,1
TS_Frailty [$\bar{X} \pm$ S.S.→2,08±1,43]		
Kırılgan değil	26	20
Prefrajil	50	38,5
Frajil	54	41,5

130 hastanın TÖ Frailty ortalaması 2,60 olup TS Frailty ortalaması 2,08 olarak belirlenmiştir. Ayrıca hastaların tedavi öncesi Frailty seviyeleri incelendiğinde 82'sinin (%63,1) Frajil iken tedavi sonrasında 54'e (%41,5) düştüğü belirlenmiştir. Yine tedavi öncesi kırılgan olmayanların sayısının 15 (%11,5)'den 26 (%20)'ya yükseldiği görülmüştür.

Hastaların TÖ ve TS Frailty skoru ile seviyelerine ilişkin dağılımı aşağıdaki şekillerde verilmiştir.



Şekil 7. TÖ ve TS Frailty skoru dağılımları



Şekil 8. TÖ ve TS Frailty seviyelerinin yüzdelik dağılım ve değişimleri

2.Başlangıç Frailty skorunun 28 günlük mortalite üzerindeki etkisi

Tablo-5: 28 Günlük Mortalite göre TÖ Frailty skoru nun karşılaştırılması

Değişken	n	TÖ Frailty Skoru $\bar{X} \pm S.S.$	Median [Min-Max]	İstatistiksel analiz* Olasılık
28 Günlük Mortalite				
Yok	86	2,35±1,44	3 [0-5]	Z=-2,796
Var	44	3,09±0,96	3 [1-5]	**p=0,005**

*Normal dağılıma sahip olmayan iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında "Mann-Whitney U testi" test (Z) istatistiği kullanılmıştır.

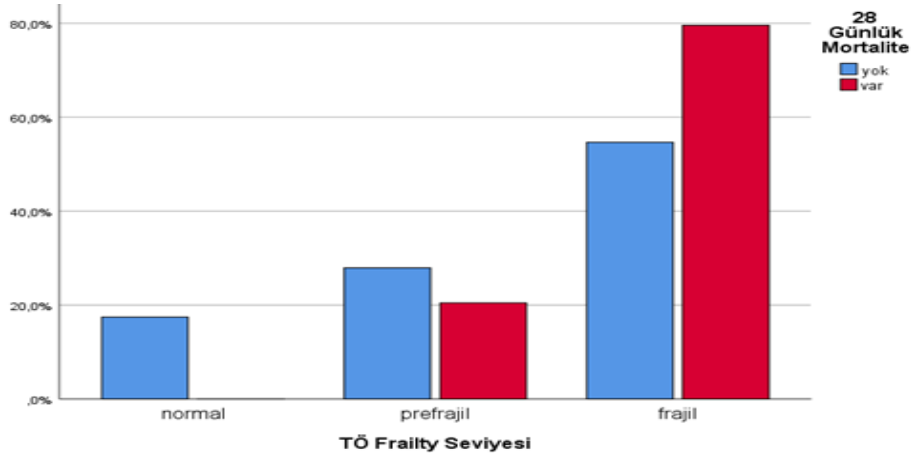
28 Günlük Mortalite durumuna göre TÖ Frailty Skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p<0,05$). Mortalite gelişen hastaların TÖ Frailty Skoru, Mortalite gelişmeyen hastalara göre anlamlı düzeyde daha yüksektir.

Tablo-6: 28 Günlük Mortalite ile TÖ Frailty seviyesi arasındaki ilişkinin incelenmesi

TÖ Frailty	kırılgan değil		prefrajil		frajil		İstatistiksel analiz* Olasılık
	n	%	n	%	n	%	
28 Günlük Mortalite							
Yok	15	100	24	72,7	47	57,3	χ^2=11,171
Var	0	0	9	27,3	35	42,7	**p=0,004**

*İki nitel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde "Pearson-χ^2 çapraz tabloları" kullanılmıştır.

TÖ Frailty ile 28 Günlük Mortalite (yok-var) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir (χ^2=11,171; p=0,004). Hastaların kırılgan olmayanların %100'de, prefrajil seviyesindekilerin %72,7'sinde ve frajil seviyesindekilerin %57,3'ünde mortalite gerçekleşmediği belirlenmiştir. Kırılgan olmayan hastaların hiç birinde mortalite gerçekleşmezken, frajil seviyesindekilerin %42,7'si mortalite ile sonuçlanmıştır. Frailty seviyesindeki artışın mortaliteyi de arttırdığı belirlenmiştir.



Şekil 9. 28 günlük mortaliteye göre TÖ Frailty seviyelerinin dağılımları

3.Başlangıç Frailty skorunun hastaneye yatış üzerindeki etkisi

Tablo-7: Yatış durumuna göre TÖ Frailty skorunun karşılaştırılması

Değişken	n	TÖ Frailty Skoru $\bar{X} \pm S.S.$	TÖ Frailty Skoru Median [Min-Max]	İstatistiksel analiz* Olasılık
Yatış Durumu				
Hiç yatmamış	14	2,14±1,51	3 [0-4]	Z=-1,086
Servis ya da YBÜ	116	2,66±1,31	3 [0-5]	p=0,277

*Normal dağılıma sahip olmayan iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında "Mann-Whitney U testi" test (Z) istatistiği kullanılmıştır.

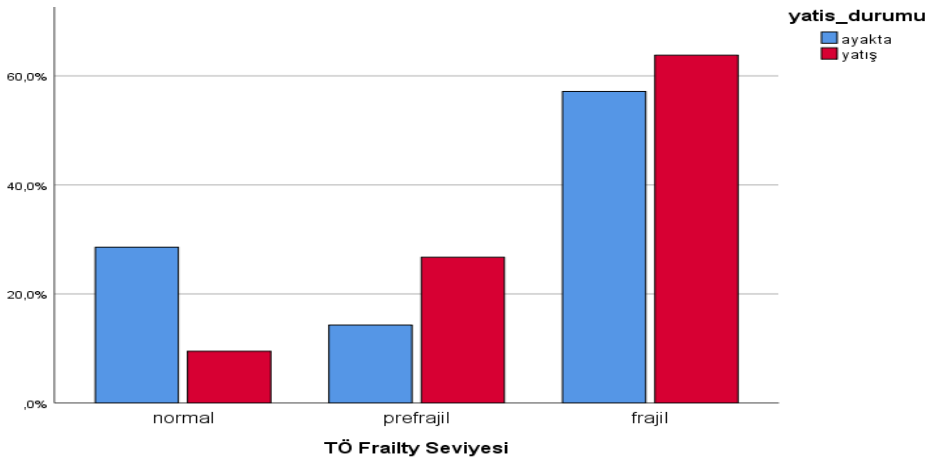
Hastanın yatış durumuna göre TÖ Frailty Skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (p>0,05).

Tablo-8: Hastane yatış durumu ile TÖ Frailty seviyesi arasındaki ilişkinin incelenmesi

TÖ Frailty	kırılgan değil		prefrajil		frajil		İstatistiksel analiz*
	n	%	n	%	n	%	Olasılık
Yatış Durumu							
Hiç yatmamış	4	26,7	2	6,1	8	9,8	χ^2=4,153
Servis ya da YBÜ	11	73,3	31	93,9	74	90,2	**p=0,101**

*İki nitel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde "Fisher's Exact Test-χ^2 çapraz tabloları" kullanılmıştır.

TÖ Frailty seviyesi ile hastane yatış durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktur (p>0,05). Bunun nedeni COVID-19 pandemi başlangıç sürecinde servis ve YBÜ yatışlarının cok fazla yapılmış olması olabilir.



Şekil 10. Yatış durumuna göre TÖ Frailty seviyelerinin dağılımları

4.Başlangıç Frailty skorunun LYM, CRP, PCT, FERRİTİN, D-DİMER, FİBRİNOJEN düzeyleri ile karşılaştırılması

Tablo-9: TÖ Frailty skoru ile LYM, CRP, PCT, FERRİTİN, DDİMER, FİBRİNOJEN değerleri arasındaki ilişkiler

Korelasyon*		LYM	CRP	PCT	FERRİTİN	DDİMER	FİBRİNOJEN
TÖ Frailty skoru	*r*	-0,179	0,004	0,191	-0,146	0,283	-0,110
	p	**0,042**	0,965	**0,033**	0,101	**0,002**	0,252

*Normal dağılıma sahip olmayan iki nicel verinin ilişkisinin incelenmesinde "Spearman" korelasyon katsayısı kullanılmıştır.

Hastaların TÖ Frailty skoru ile D-dimer değeri arasında pozitif yönde zayıf derecede ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($p<0,05$). Hastaların TÖ Frailty skoru arttıkça D-dimer değeri de artacaktır.

Hastaların TÖ Frailty skoru ile LYM arasında negatif yönde zayıf derecede ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($p<0,05$). Hastaların TÖ Frailty skoru arttıkça LYM değeri azalacaktır.

Hastaların TÖ Frailty skoru ile PCT değeri arasında pozitif yönde zayıf derecede ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($p<0,05$). Hastaların TÖ Frailty skoru arttıkça PCT değeri de artacaktır.

Hastaların TÖ Frailty skoru ile CRP, Ferritin ve Fibrinojen değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmemiştir ($p>0,05$).

5.Başlangıç Frailty skorunun BT ile olan ilişkisi

Tablo-10: BT bulgusuna göre TÖ Frailty skorunun karşılaştırılması

Değişken	n	TÖ Frailty Skoru $\bar{X} \pm S.S.$	TÖ Frailty Skoru Median [Min-Max]	İstatistiksel analiz* Olasılık
BT				
Bulgu Yok	49	2,80±1,40	3 [0-5]	Z=-1,377
Bulgu Var	81	2,48±1,30	3 [0-5]	p=0,168

*Normal dağılıma sahip olmayan iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında "Mann-Whitney U testi" test (Z) istatistiği kullanılmıştır.

BT durumuna göre TÖ Frailty Skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (p>0,05).

Tablo-11: BT bulgusu ile TÖ Frailty seviyesi arasındaki ilişkinin incelenmesi

TÖ Frailty	kırılgan değil		prefrajil		frajil		İstatistiksel analiz* Olasılık
	n	%	n	%	n	%	
BT							
Bulgu Yok	6	40	8	24,2	35	42,7	χ^2=3,446
Bulgu Var	9	60	25	75,8	47	57,3	p=0,179

*İki nitel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde "Pearson-χ^2 çapraz tabloları" kullanılmıştır.

TÖ Frailty seviyesi ile BT bulgusu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmemiştir (χ^2=3,446; p=0,179).

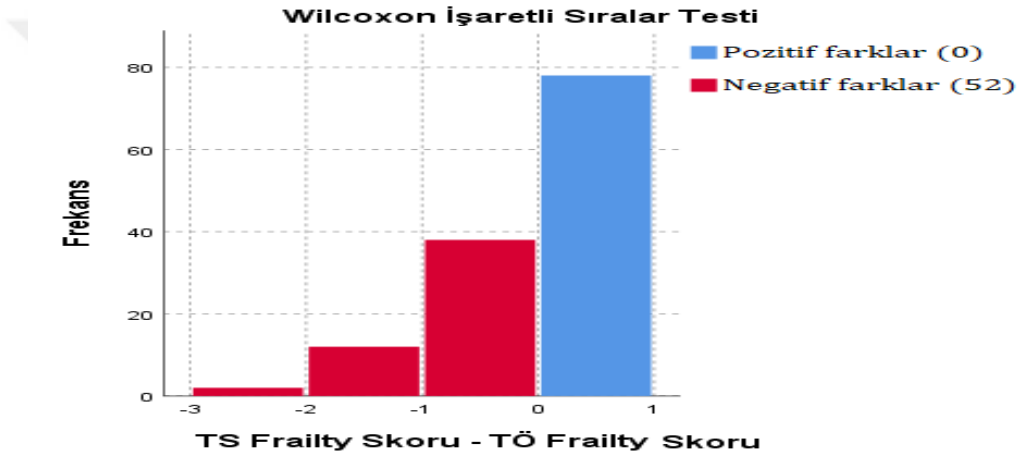
6.TS Frailty skoru ile TÖ Frailty skoru arasında anlamlı bir fark var mı?

Tablo-12: TÖ ve TS Frailty skorunun karşılaştırılması

Değişken	N	$\bar{X} \pm S.S.$	Median [Min-Max]	İstatistiksel analiz*
TÖ_Frailty skoru	130	2,60±1,34	3 [0-5]	Z=-6,606
TS_Frailty skoru	130	2,08±1,43	3 [0-5]	**p=0,000**

*Normal dağılıma sahip olmayan iki bağımlı grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında "Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi" test (Z) istatistiği kullanılmıştır.

TÖ Frailty skoru ile TS Frailty skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir (Z=-6;606; p=0,000). TS Frailty skoru TÖ Frailty skorundan anlamlı bir şekilde düşüktür. Ayrıca analiz sonucuna göre 52 hastanın TS Frailty skoru, TÖ Frailty skorundan düşük olup TS Frailty skoru artan hiçbir hasta tespit edilmemiştir. Geriye kalan 78 hastanın ise Frailty skoru sabit kalmıştır.



Şekil 11. TÖ ve TS Frailty skoru seviyelerinin Wilcoxon İşaretli Sıralar Test grafiği

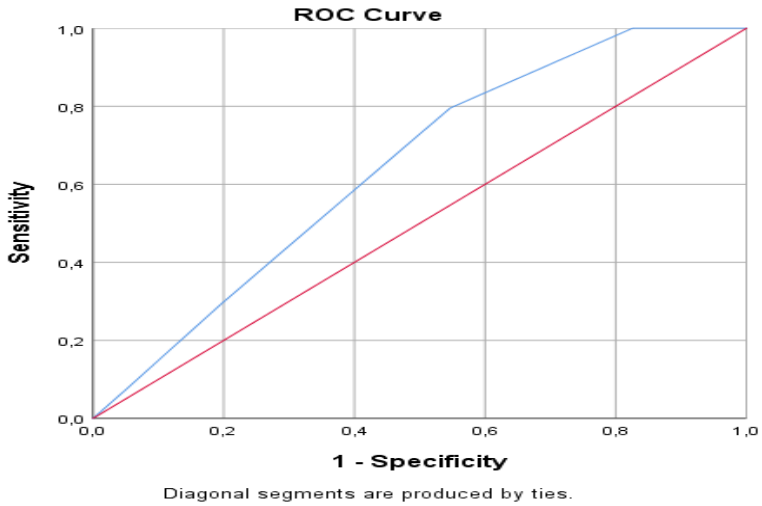
TÖ Frailty seviyesi ile TS Frailty seviyesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir (χ^2=37; p=0,000). TÖ kırılgan olmayan 15 hastanın 15'inin (%100) de TS'da kırılgan olmadığı; TÖ prefrajil seviyesindeki 33 hastanın TS'da 24'ünün (%72,7) prefrajil ve 9'unun (%27,3) kırılgan olmadığı; TÖ frajil seviyesindeki 82 hastanın TS'da 54'ünün (%65,9) frajil, 26'sının (%31,7) prefrajil ve 2'sinin (%2,4) kırılgan olmadığı belirlenmiştir. Tedavi uygulandıktan sonra Frailty seviyesinde anlamlı bir şekilde düşüşler gözlemlenmiştir.

7. 28 Günlük Mortalite ile TÖ Frailty skoru arasındaki ROC analizi

ROC eğrisi, doğru ve yanlış pozitif oranları arasında uygun bir denge belirlemek için özgüllüğe karşı duyarlılığı grafiksel olarak gösterir. ROC eğrisi, klinik çalışmalardaki önemli karşılaştırma ölçütlerinden biridir. Eğri altında kalan alan (AUC) toplamının daha büyük olması daha iyi sınıflandırma sonuçlarını göstermektedir. Tablo 13'e göre 28 günlük mortalite ile TÖ Frailty skoru arasındaki ROC analizi sonucunda AUC değeri 0,644 olup bu değerin istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ($p<0,05$). Analiz sonucuna göre Frailty skoru için özgüllük ve duyarlılık değerleri incelenmiş olup en uygun cut-off değerinin 3 olduğu belirlenmiştir. Yani 3 ve üzeri Frailty skoru olan hastaların 28 Günlük Mortalitesi tanı testi %79,3 duyarlılık ve %45,3 özgüllük değerlerine sahiptir.

Tablo-13: TÖ Frailty skoru ROC analizi sonucu

			%95 G.A.				
AUC	**S.H**	**p değeri**	**Alt Sınır**	**Üst Sınır**	**Cutoff**	**Sensitivity**	**Specificity**
0,644	0,048	**0,007**	0,550	0,739	3	0,795	0,453



Şekil 12. TÖ skoru eğri altındaki alan

5. TARTIŞMA

Yapmış olduğumuz bu prospektif çalışmaya göre 65 yaş üstü olup, acil servise başvuran ve COVID-19 PCR testi pozitif saptanan hastalarda TÖ frajilite prevalansı %63.1 olarak tespit edilmiştir. Hastaların %25.4'ü ise prefrajil grupta yer almaktadır. Takip süresi içinde kırılgan olmayan hasta grubundan hiç kimse ölmemiş olup prefrajil hasta grubunun %27.3'ü, frajil hasta grubunun ise %42.7'si ölmüştür. Kırılganlık değeri arttıkça 28 günlük sürede ölüm oranlarının anlamlı olarak yükseldiği görülmüştür.

Acil servise başvuran 65 yaş ve üstü toplam 130 hastanın yaş dağılımları incelendiğinde; 65-74 yaş grubundaki hasta sayısının 51 (%39,2), 75-84 yaş grubundaki hasta sayısının 53 (%40,8), 85 yaş ve üzeri gruptaki hasta sayısının 26 (%20) olduğu saptanmıştır. Elde edilen verilere göre en fazla hasta sayısının 75-84 yaş arası grupta ve en az hasta sayısının >85 yaş grubunda olduğu bulunmuştur. Sonuçlarımız literatür verileri ile paralellik göstermektedir. Fuchs ve ark. çalışmalarında; 65-74 arası 2585 hasta (%35,6), 75-84 yaş arası 3003 hasta (%41,3) ve 85 yaş ve üstü 1677 hasta (%23,1) olarak tespit etmişlerdir (147).

Wuhan'dan gelen ilk raporlar, COVID-19 vakalarının çoğunun 60 yaş ve üzeri kişilerde meydana geldiğini ve ölüm oranlarının yaşla birlikte katlanarak arttığını, 40-49 yaşları arasındaki %0,4'ten 60-69 yaşları arasında %3,6'ya yükseldiğini ortaya koydu. 80 yaşın üzerindekiler arasında %14,8 olduğu bildirildi (164). Avrupa'nın en çok etkilenen ülkeleri arasında yer alan İtalya ve Birleşik Krallık'tan gelen ek raporlar, yaşlı yetişkinlerde, özellikle önceden var olan hastalıkları (örneğin, kardiyovasküler ve solunum yolu hastalıkları, obezite, DM) olanlarda yüksek ölüm riskini doğrulamıştır. İtalyan Sağlık Enstitüsü'nün (ISS) 28 Mayıs 2020 tarihli raporundan elde edilen veriler, COVID-19 nedeniyle ölen hastaların ortalama yaşının 80 olduğunu gösterdi. Ek olarak, vakaların %95,9'unda ölen kişilerin en az bir komorbid durumu vardı (151). Benzer şekilde İngiltere'de hastanede yatan 20133 hastayı içeren geniş çaplı bir araştırma, COVID-19 ile hastaneye başvuran veya hastanede teşhis konulan hastaların medyan yaşının 73 yıl olduğunu ortaya koydu. Çalışmada COVID-19'dan hastanede ölen hastaların medyan yaşı 80'di ve bu hastaların sadece %11'inde belgelenmiş majör komorbidite yoktu (165).

Dünya nüfusu ciddi anlamda değişen sağlık gelişmelerinin de etkisiyle giderek daha yaşlı hale gelmektedir. 2050 yılında 60 yaş ve üzeri insan sayısının yeni binyılın

başındaki nüfusu ikiye katlayarak tüm dünya nüfusunun % 22'sini meydana getireceği beklenmektedir.

Yaşlı insanlar, azalmış bağışıklık fonksiyonu ve çoklu morbidite nedeniyle COVID-19'a karşı önemli ölçüde artmış risk altındadır (170). ABD ve Çin'den gelen veriler, 65 yaş üstü kişilerin COVID-19 ile ilgili hastaneye kabullerin yarısını, YBÜ'ye kabullerin yarısından fazlasını temsil ettiğini ve ölümlerin %80'ini oluşturduğunu göstermektedir (171).

Çalışma grubu hastaları komorbiditeler bakımından ele alındığında; 65 hastada (%50) kardiyak hastalık, 10 hastada (%7,7) kanser, 30 hastada (%23,1) respiratuvar hastalık, 41 hastada (%31,5) DM, 92 hastada (%70,8) HT, 22 hastada (%16,9) KBH ve 18 hastada (%13,8) SVO geçmişi tespit edildi. Özay ve ark. 2012 yılında yaptıkları çalışmada 2011 hastanın 618'inde (%48,7) kardiyak hastalık, 235'inde (%18,5) endokrin hastalık ve 144'ünde (%11,3) akciğer hastalığı tespit edilmiştir (150). Fuchs ve ark. da ilk sırada benzer şekilde kardiyak hastalıkların olduğunu bulmuşlardır. Komorbid hastalıkları göz önünde bulundurmak ve değerlendirmek hastanın taburculuğu öncesinde ve kritik hastalık ölüm oranlarının uzun vadeli etkisini öngörmede etkili olacaktır (147).

Conroy ve ark.'nın klinik Frailty skalası kullanarak yapmış olduğu akut bakım ünitesine yatırılan 70 yaş ve üzeri 905 hastanın dahil edildiği bir araştırmada kırılganlık mortalite ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur (184). İngiltere'de yapılan retrospektif gözlemsel bir araştırmada YBÜ'ye yatırılan 75 yaş ve üzeri 8202 hasta klinik Frailty skalası kullanılarak incelenmiş ve özellikle şiddetli ve çok şiddetli kırılgan hasta grubunda kırılganlığın hastane içi mortaliteyi ön görmede önemli bir parametre olduğu belirtilmiştir (185).

Kırılganlık tüm yaşlı hastaların yönetiminde önemlidir. KBY, KKY, kanser gibi kronik hastalar için prognostik değere sahip olmasının yanı sıra hastaneye yatırılan hastalarda düşme, deliryum gelişimi, uzamış yatış süresi, hastane içi mortalite, yeni bakım evi ihtiyacı gibi birçok olumsuz durumun gelişmesine zemin hazırlamaktadır.

Cinsiyet bakımından incelendiğinde çalışma grubundaki 130 hastanın 75'ini (%57,7) erkek, 55'ini (%42,3) kadın hastalar oluşturmaktadır. Volpato ve ark.'nın 2015 yılında yapmış oldukları çok merkezli bir araştırmada 65 yaş üstü 1178 hastanın 702'si (%59,6) kadın olarak tespit edilmiştir. Fuchs ve ark. 2012 yılı araştırmalarında 65 yaş üstü 7265 hastanın 3730'unu (%51,4) kadın olarak tespit etmişlerdir (147). Yine Khouli

ve ark. araştırmalarında 484 hastanın 232'sini (%48) erkek olarak bulmuştur (148). Maguet ve ark. ise araştırmalarında, 196 hastanın 128'ini (%65) erkek olarak bulmuştur (149). Araştırmalarda ortak bir sonuç elde edilememesinin nedeni, çalışılan bölge ve hastanelerin demografik özelliklerinin farklı olmasından kaynaklanıyor olabilir.

2015 yılında Türkiye'de yapılan FRAILTURK araştırmasında kadınların erkeklere oranla daha kırılgan olduğu görüşmüştür (181). 2009 yılında Fabrício-Wehbe ve ark.'nın yapmış olduğu araştırmada da kadın cinsiyet ile kırılganlık arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu belirlenmiştir (182). Öte yandan cinsiyet ile kırılganlık arasında anlamsız ilişki olduğunu gösteren araştırmalar da mevcuttur (183). Yapılan araştırmaların büyük çoğunluğunda da görülüyor ki kadınlar erkeklere oranla daha kırılgandır fakat bunun nedeni tam olarak belirlenememiştir. Kadınların toplumdaki rolü, biyolojik ve sosyal sebepler buna neden olmuş olabilir.

Artan kanıtlar, COVID-19'un özellikle yaşlılarda atipik sunumlarla ortaya çıkabileceğini göstermektedir. İtalya'da pandemi sırasında ölen COVID-19 hastalarının %24'ünde ateş yoktu, %27'sinde nefes darlığı yoktu ve %61'inde başvuru sırasında öksürük yoktu (151). Ayrıca düşme veya deliryum öyküsü olan COVID-19'lu yaşlı insanların tanımı da vardır (166, 167), bu da sosyal mesafeli bir dönemde kırılganlığın erken değerlendirilmesi ve fiziksel ve bilişsel durumun dikkatli bir şekilde izlenmesi gerektiğini düşündürür.

COVID-19 sonrası hastalar nörolojik, kardiyovasküler ve kas-iskelet sistemi bozuklukları dahil olmak üzere ekstra pulmoner belirtiler sergileyebilir ve fonksiyonel durumu zorlayabilir (168, 169). Bu nedenle, yaşlı hastaların çoğu, kırılganlık değerlendirmesini garanti eden fonksiyonel, nöromotor, solunum ve kardiyak rehabilitasyon gerektirebilir.

Yaşlanmayla birlikte birçok hastalık sıklığı artış göstermektedir fakat yaşla ilişkili bozulan sağlık koşullarının sadece bu hastalıklarla ilişkili olmadığı görülmüştür ve günümüzde bu ilişkide kırılganlık, sarkopeni gibi geriatrik sendromlar önem kazanmaktadır. Kırılganlığın olmaması sağlıklı yaşlanmanın önemli bir parametresidir.. Kırılganlık, kompleks ve dinamik yapısı sebebiyle tarama yapılması zor bir klinik antitedir ve günümüzde tanısı için ortak kabul gören tek bir ölçüm yöntemi yoktur (173).

Entübasyon kritik hastaların tedavisinde sıklıkla kullanılan ve hayat kurtarıcı etkili bir tedavi yöntemidir. Hastayı entübe etmenin amacı solunumdaki ve gaz

değişimindeki yükü azaltmak ve vücut dokularına yeterli oksijeni sağlayarak dokuların onarılmasına yardımcı olmaktır (155). Hastayı entübe etmek hasta durumunun ağırlığını gösterir ve YBÜ'de kritik hasta takibinden dolayı entübasyon oranı artmaktadır. Çalışma grubundaki 130 hastanın 45'inin (%34,6) entübasyon ihtiyacı olmuştur. Özay ve ark. araştırmalarında 2011 hastanın 1576'sında (%78,3) entübasyon ihtiyacı olduğunu belirtmişlerdir (150). HP Shum ve ark.'nın Çin' de yaptıkları bir araştırmada ise 60 yaş üstü 4226 hastanın 2139'u (%50,6) entübe edilmiştir (156). Bulgular arasındaki farklılıklar çalışmamızın tek merkezli olması ve hasta sayısının kısıtlı olmasından kaynaklı olabilir. Aynı zamanda çalışmalardaki entübasyon oranları YBÜ'deki hasta entübasyon oranlarını verdiği için bizim çalışmamızla olan farkın nedenleri arasında sayılabilir.

Çalışmamızda prospektif olarak analizi yapılan, 130 hastanın 44'ünün (%33,8) 28 gün içinde ex olduğu belirlenmiştir. Maguet ve ark' da benzer şekilde araştırmalarında yoğun bakımda takip ve tedavisi yapılan 196 hastanın 72'sinin (%36,7) (150), Khouli ve ark. araştırmalarında ise 6 ay bittiğinde 484 hastanın 166'sının (%34,2) yoğun bakım ve sonrasındaki izlemleri mortalite ile sonuçlanmıştır. Fuchs ve ark. araştırmalarında 65 yaş üstü hastalarda 28 gün sonunda ve 1 yıl tamamlandığında mortaliteler araştırılmış ve >85 yaş grubundaki 1677 hastanın 580'inin (%34,6) ilk 28 günde ex olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızda tespit edilen %33,8'lik mortalite oranı; Maguet ve ark.'nın tespit ettiği %36,7, Khouli ve ark.'nın tespit ettiği % 34,2, Fuchs ve ark.'nın tespit ettiği %34,6 olan mortalite oranları ile benzerlik göstermektedir.

Fonksiyonel durum ve kronik sağlık durumu, yoğun bakımda izlenen kritik hastalar için büyük öneme sahiptir. Yoğun bakıma hasta yatışlarında hastaların Frailty skorunun belirlenmesi bize nesnel ve prognostik bilgiler verebilir. Çalışmamızdaki hastaların TÖ Frailty skoru ortalaması 2,60 (0-5) olarak tespit edilmiştir. Ex olan ve yaşayan hasta gruplarında Frailty skorunda istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir. 28 günlük mortalite ile TÖ Frailty skoru arasındaki ROC analizi sonucunda AUC değeri 0,644 olup bu değerin istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ($p<0,05$). Analiz sonucuna göre Frailty skoru için özgüllük ve duyarlılık değerleri incelenmiş olup en uygun cut-off değerinin 3 olduğu belirlenmiştir. Yani 3 ve üzeri Frailty skoru olan hastaların 28 Günlük Mortalitesi tanı testi %79,3 duyarlılık ve %45,3 özgüllük değerlerine sahiptir. Genel olarak taburcu edilen ve yaşayan hastaların daha düşük skorlara sahip olduğu görüşmüştür. Maguet ve ark. araştırmalarında ex olan hastaların büyük çoğunluğunun frajil grupta olduğu, sağ kalan hastaların çoğunun ise

prefrajil ve frajil olmayan grupta yer aldığı tespit edilmiştir. Frajil olan 46 hastanın 27'sinin (%58,6) 6 ay sonunda öldüğü tespit edilmiştir (149).

COVID-19 hastalarında (151, 152, 153, 154) lenfopeni, nötrofili, yüksek D-dimer ve fibrinojen seviyeleri dahil olmak üzere birçok anormal hematolojik parametre bildirilmiştir. Lin S. ve ark.'nın yapmış olduğu bir çalışmada ortalama lenfosit ve monosit sayıları; hafif hastalığı olanlara kıyasla şiddetli hastalığı olan hastalarda WBC sayıları, nötrofil sayıları, NLO ve PLR daha yüksek iken, lenfosit düzeyleri daha düşüktü (tümü $P < .01$). Tek değişkenli analiz, ileri yaş, yüksek WBC sayıları, yüksek nötrofil sayıları, yüksek NLR, yüksek PLR, düşük monosit sayıları ve düşük lenfosit sayılarının ciddi hastalıkla bağımsız korelasyonlar olduğunu ortaya koydu. Çok değişkenli analiz, yüksek NLR'yi şiddetli hastalığın tek bağımsız korelasyonu olarak tanımladı. Alıcı çalışma karakteristik eğrisi analizi, NLR'nin tüm hematolojik parametreler arasında eğri altında en yüksek alana sahip olduğunu gösterdi (188). Bizim yapmış olduğumuz klinik çalışmada Frailty skoru arttıkça LYM oranının istatistiksel olarak anlamlı düşüş gösterdiği, D-dimer ve PCT'nin ise yükseldiğini tespit etmiştir. Bu bulgular ışığında bulgularımız literatür ile uyumludur.

COPE çalışması, COVID-19 ile hastaneye kabul edilen yetişkin hastalarda kırılganlığın etkisi hakkında acil ve çok ihtiyaç duyulan kanıtlar sağlamak üzere tasarlanmıştır. Araştırmanın kırılganlık prevalansının (157) %49,4 olduğu ve bu kırılganlığın hem erken ölüm hem de hastanede daha uzun süre kalma ile ilişkili olduğu görülmektedir. Bu veriler, klinik kırılganlık ölçeği kullanılarak kırılganlık prevalansının bir Avrupa hastane popülasyonu için beklenenden biraz daha yüksek olduğunu göstermektedir (158, 159). Bu çalışmalardan ilki, büyük (n=12282) ancak tek merkezli Birleşik Krallık tahmininde kırılganlık prevalansının % 39,6 olduğunu öne sürdü (159), ikincisi, İngiltere'den alınan çok daha genç bir popülasyonda kırılganlığın %42 olduğunu öne sürdü. Bu veriler ayrıca kırılganlığın diğer hastalıklarda olduğu gibi COVID-19 hastalarında ölüm riskini tahmin etmeye yardımcı olduğunu göstermektedir (160, 161). Yapılan bu araştırmaların birincil amacı, COVID-19 pandemisinin acil ortamında sağlık bakım kaynaklarının uygun şekilde tahsis edilmesi konusunda klinisyenleri desteklemek için kanıt sağlamaktır. Bu sonuçlar, hastalar hakkında karar verme sürecinde Frailty skorunun kullanımını desteklemektedir ve diğer ülkelerde de benimsenmesi düşünülebilir.

Birleşik Krallık yönergeleri, COVID-19 pandemisinde Frailty skorunu kullanarak kırılganlık değerlendirmesi önermektedir (157). Frailty skoru basit, hızlı ve kullanımı kolay bir kırılganlık ölçüsüdür. Yatarak hasta kırılganlık değerlendirmesi için diğer kırılganlık ölçütleri mevcuttur ancak genellikle daha uzundur veya kırılganlık puanını hesaplamak için rutin olarak toplanan verilere güvenmek daha zordur (162, 163).

Kırılganlık tanımı temel olarak önleyici bir anlama sahiptir çünkü kırılganlığı değerlendirmek, hekimlerin, işlevsel durumlarının yakından izlenmesine ihtiyaç duyan yaşlıları ve olumsuz sonuç riskini azaltmayı amaçlayan spesifik müdahaleleri belirlemelerine yardımcı olabilir. Uluslararası Kırılganlık ve Sarkopeni Araştırmaları Konferansı'nın (ICFSR) görev gücü, sağlık pratisyenlerinin tüm yaşlı yetişkinleri, doğrulanmış ortama özel bir araç kullanarak kırılganlık açısından taramasını tavsiye etti. Öneriler ayrıca, birinci basamak bakımın, kırılganlığı olan yaşlı yetişkinleri belirlemek ve bireyselleştirilmiş planlar yoluyla olumsuz sonuçları önlemeye çalışmak için en uygun ortamı temsil edebileceğini ileri sürmektedir (186). COVID-19 salgını bağlamında kırılganlık tarama bilgilerini kullanmanın güçlü bir gerekçesi vardır. Hastalık şiddeti tahmini ve başarılı müdahale olasılığı ile birlikte, kırılganlık taraması birinci basamakta doğru hastayı doğru ortama atamak ve belki de COVID-19 pandemisinin yükselticisi olduğu ortaya çıkan aşırı hastaneye yatışlardan kaçınmak için çok yararlı olabilir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardır. Ankara Şehir Hastanesi acil servise başvuran 65 yaş üstü 130 hasta rastgele olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Bu hasta grubu Türkiye'deki genel yaşlı nüfusu temsil etmeyebilir. İkincisi çalışmanın kesitsel olması sebebiyle acil servise başvuran hastaların sosyodemografik özelliklerindeki büyük farklılıklar örneklemin homojen yapıda genellenebilir özellikte olmadığını göstermektedir.

6. SONUÇLAR

Bu çalışmanın sonuçlarına göre 65 yaş üstü ateş, öksürük, nefes darlığı ve kırgınlık gibi semptomlar ile acil servise başvuran ve PCR testleri pozitif olan hastalarda TÖ frajilite prevalansı %63.1 olarak bulunmuştur ve hastaların %25.4'ü de prefrajil grupta yer almaktadır. TS frajilite prevalansı %41.5 iken prefrajil hasta prevalansı ise %38.5 olarak tespit edilmiştir. TÖ ve TS Frailty skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır.

Kırılgan grupta olan hastalarda 28 günlük sürede ölüm oranlarının anlamlı olarak fazla olduğu görülmüştür. Kırılgan olan gruptaki hastaların ölüm riskleri normal ve prefrajil olanlara göre oldukça yüksek bulunmuştur.

28 günlük mortalite ile TÖ Frailty skoru arasındaki ROC analizi sonucunda AUC değeri 0,644 olup bu değerin istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ($p<0,05$). Analiz sonucuna göre Frailty skoru için özgüllük ve duyarlılık değerleri incelenmiş olup en uygun cut-off değerinin 3 olduğu belirlenmiştir. Yani 3 ve üzeri Frailty skoru olan hastaların 28 Günlük Mortalitesi tanı testi %79,3 duyarlılık ve %45,3 özgüllük değerlerine sahiptir.

Hastaların kan parametrelerinde TÖ Frailty skoru arttıkça D-dimer ve PCT değeri de yüksek bulunmuştur. Fakat TÖ Frailty skoru arttıkça LYM değeri düşük bulunmuştur.

Özetle söyleyecek olursak; kırılganlık ciddi bir halk sağlığı sorunudur. Kırılganlık bütün hastalıklar için büyük risk oluşturmaktadır. Bu yüzden kırılganlığı önleyecek önlemler alınmalı ve kırılganlıkla her zaman mücadele edilmelidir. 65 yaş üstü PCR testi pozitif olan hastalarda prognozun değerlendirilmesinde, mortalite riskinin hesaplanmasında frajilite indeksinin acil servislerde kullanımının yaygınlaştırılması yol gösterici olacaktır. Bu gruptaki hastaların akut ve uzun dönem tedavi planları standart tedavilerle birlikte kırılganlık düzeyleri göz önünde bulundurularak yapılmalı ve beklentiler buna uygun olarak dizayn edilmelidir.

7.KAYNAKLAR

1. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. Kidney Int. 2020;97(5):829–38.

2. Aleebrahim-Dehkordi E, Reyhanian A, Saberianpour Sh, Hasanpour- Dehkordi A. Acute kidney injury in COVID-19; a review on current knowledge. J Nephropathol. 2020;9:e31.

3. Ronco C. Cardiorenal syndromes: definition and classification. Contrib Nephrol 2010; 164: 33–38.

4. Yuen K-S, Ye Z-W, Fung S-Y, Chan C-P, Jin D-Y. SARS-CoV-2 and COVID-19: The most important research questions. Cell Biosci. 2020;10:40.

5. Rettner R. How does the new coronavirus compare with the flu? Live Science. 2020;25.

6. Tian S, Xiong Y, Liu H, Niu L, Guo J, Liao M, et al. Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through postmortem core biopsies. Mod Pathol. 33(6):1007-14.

7. Abbasi SH, Boroumand MA. Expanded network of inflammatory markers of atherogenesis: where are we now? Open Cardiovasc Med J. 2010;4:38– 44.

8. Schett G, Sticherling M, Neurath MF. COVID-19: risk for cytokine targeting in chronic inflammatory diseases? Nat Rev Immunol. 2020;20(5):271–2.

9. Lovato A, de Filippis C, Marioni G. Upper airway symptoms in coronavirus disease 2019 (COVID-19). Am J Otolaryngol. 2020:102474.

10. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. Lancet. 2020;395(10224):565–74.

11. Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DK, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. Euro Surveill. 2020;25(3).

12. Hong XW, Chi ZP, Liu GY. Analysis of early renal injury in COVID-19 and diagnostic value of multi-index combined detection. MedRxiv. 2020.doi: 10.1101/2020.03.07.20032599.

13. Hou H, Wang T, Zhang B, Luo Y, Mao L, Wang F, et al. Detection of IgM and IgG antibodies in patients with coronavirus disease 2019. Clin Transl Immunol. 2020;9(5):e01136.

14. Adapaa S, Aeddulab NR, Konalac VM. COVID-19 and Renal Failure: Challenges in the Delivery of Renal Replacement Therapy. J Clin Med Res. 2020;12(5):276-285.

15. Singhal T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). Ind J Pediatr. 2020;87(4):281–6.

16. Jacofsky D, Jacofsky EM, Jacofsky M. Understanding Antibody Testing for COVID-19. J Arthroplasty. 2020.

17. Ujike M, Taguchi F. Incorporation of spike and membrane glycoproteins into coronavirus virions. Viruses. 2015;7(4):1700–25.

18. Comas-Garcia M. Packaging of Genomic RNA in Positive-Sense Single- Stranded RNA Viruses: A Complex Story. Viruses. 2019;11(3):253.

19. Mousavizadeh L, Ghasemi S. Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. J Microbiol Immunol Infect. 2020;S1684– 182(20):30082–7.

20. Velavan TP, Meyer CG. The COVID-19 epidemic. Trop Med Int Health. 2020; 25(3):278–80.

21. Li H, Liu S-M, Yu X-H, Tang S-L, Tang C-K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspectives. Int J Antimicrob Agents. 2020; 55(5):105951.

22. Letko M, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for lineage B β-coronaviruses, including 2019-nCoV. bioRxiv. 2020:2020.01.22. 915660.

23. Song W, Gui M, Wang X, Xiang Y. Cryo-EM structure of the SARS coronavirus spike glycoprotein in complex with its host cell receptor ACE2. PLoS Pathog. 2018;14(8):e1007236.

24. Millet JK, Kien F, Cheung CY, Siu YL, Chan WL, Li H, et al. Ezrin interacts with the SARS coronavirus Spike protein and restrains infection at the entry stage. PLoS One. 2012;7(11):e49566.

25. Esakandari H, Afjadi NA, Afjad, JF, Farahmandian N, Miresmaelli SM, Bahreini E. A comprehensive review of COVID-19 characteristics. Biological Procedures Online, 2020:22;19.

26. Song F, Shi N, Shan F, Zhang Z, Shen J, Lu H, et al. Emerging 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Pneumonia. Radiology. 2020;295(1):210–7.

27. Belen-Apak FB, Sarıalioğlu F. Pulmonary intravascular coagulation in COVID- 19: possible pathogenesis and recommendations on anticoagulant/ thrombolytic therapy. J Thromb Thrombolysis. 50(2):278-80.

28. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. Lancet Respir Med. 2020;8(4):420–2.

29. Campbell RA, Schwertz H, Hottz ED, Rowley JW, Manne BK, Washington AV, et al. Human megakaryocytes possess intrinsic antiviral immunity through regulated induction of IFITM3. Blood. 2019;133(19):2013–26.

30. Li Y, Xiao SY. Hepatic involvement in COVID-19 patients: Pathology, pathogenesis, and clinical implications. J Med Virol. 2020.

31. Felsenstein S, Herbert JA, McNamara PS, Hedrich CM. COVID-19: Immunology and treatment options. Clin Immunol. 2020;215:108448.

32. Becker RC. COVID-19 update: COVID-19-associated coagulopathy. J Thromb Thrombolysis. 2020;50(1):54–67.

33. Han Y, Du J, Su H, Zhang J, Zhu G, Zhang S, et al. Identification of Diverse Bat Alphacoronaviruses and Betacoronaviruses in China Provides New Insights Into the Evolution and Origin of Coronavirus-Related Diseases. Front Microbiol. 2019;10:1900.

34. Zhang T, Wu Q, Zhang Z. Probable pangolin origin of SARS-CoV-2 associated with the COVID-19 outbreak. Curr Biol. 2020.

35. Spiteri G, Fielding J, Diercke M, Campese C, Enouf V, Gaymard A, et al. First cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the WHO European Region, 24 January to 21 February 2020. Eurosurveillance. 2020;25(9):2000178.

36. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, evaluation and treatment coronavirus (COVID-19). Statpearls [internet]: StatPearls Publishing; 2020.

37. Riou J, Althaus CL. Pattern of early human-to-human transmission of Wuhan 2019 novel coronavirus (2019-nCoV), December 2019 to January 2020. Euro Surveill. 2020;25(4):2000058.

38. Dancer SJ, Tang JW, Marr LC, Miller S, Morawska L, Jimenez JL. Putting a balance on the aerosolization debate around SARS-CoV-2. J Hosp Infect. 2020. https://doi.org/10.1016/j.jhin.2020.05.014.

39. Baghizadeh FM. What dentists need to know about COVID-19. Oral Oncol. 2020;105:104741.

40. Lotfi M, Hamblin MR, Rezaei N. COVID-19: Transmission, prevention, and potential therapeutic opportunities. Clin Chim Acta. 2020;508:254–66.

41. Lauc G, Markotić A, Gornik I, Primorac D. Fighting COVID-19 with water. J Glob Health. 2020;10(1):010344.

42. Song C, Wang Y, Li W, Hu B, Chen G, Xia P, et al. Absence of 2019 Novel Coronavirus in Semen and Testes of COVID-19 Patients. Biol Reprod. 2020:ioaa050.

43. Rahimi F, Talebi Bezmin Abadi A. Challenges of managing the asymptomatic carriers of SARS-CoV-2. Travel Med Infect Dis. 2020:101677.

44. Zaim S, Chong JH, Sankaranarayanan V, Harky A. COVID-19 and Multi- Organ Response. Curr Probl Cardiol. 2020;100618.

45. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Napoli RD. Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19). StatPearls Publishing, Treasure Island, FL; 2020.

46. Kliger AS, Cozzolino M, Jha V, Harbert G, T.Alp Ikizler. Managing the COVID-19 pandemic: international comparisons in dialysis patients. Kidney Int 2020; 98:12.

47. Na KR, Kim HR, Ham Y, Choi DE, Lee KW, Moon JY, Kim YS, Cheon S, Sohn KM, Kim J, Kim S, Jeong H, Jeon JW. Acute Kidney Injury and Kidney Damage in COVID-19 Patients. J Korean Med Sci. 2020 Jul 20;35(28):e257.

48. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, et al. ARDS Definition Task Force. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. JAMA. 2012;307(23):2526- 2533

49. Şule Akçay. Radiological approaches to COVID-19 pneumonia, Turkish Journal of Medical Sciences, TÜBİTAK,2020; 50: 604-610, doi:10.3906/sag-2004-160.

50. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, et al (2020). Correlation of Chest CT and RTPCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. Radiology, Feb 26;200642. doi: 10.1148/radiol.2020200642.

51. Sudo K.Lactate Dehydrogenase M subunit deficiency. Rinsho Byori. 2002;50(6):571.

52. Tripathy R, Panda AK, Das BK. Serum ferritin level correlates with SLEDAI scores and renal involvement in SLE. Lupus. 2015.

53. Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive Protein.J Biol Chem. 2004;279(47):48487.

54. Jones SA, Novick D, Horiuchi S, Yamamoto N, Szalai AJ, Fuller GM . C-reactive protein: a physiological activator of interleukin 6 receptor shedding. J Exp Med. 1999;189(3):599.

55. Schuetz P, Beishuizen A, Broyles M, Ferrer R, Gavazzi G, Gluck EH, et al. Procalcitonin (PCT)-guided antibiotic stewardship: an international experts consensus on optimized clinical use. Clin Chem Lab Med 2019; 57, 9.

56. Christina Wacker Cand Med, Anna Prkno Cand Med, Frank M Brunkhorst Prof and Peter Schlattmann Prof. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis, Lancet Infectious Diseases, 2013-05-01

57. Becker KL, Snider R, Nylen ES. Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: Clinical utility and limitations. Crit Care Med 2008; 36.

58. Yoshimura M, Yasue H, Okamura E, Ogawa H, Jougasaki M, Mukoyama M, et al. Different Secretion Pattern Of Atrial Natriuretic Peptide And Brain Natriuretic Peptide İn Patients With Conjestive Heart Failure. Circulation 1993; 87: 464-9.

59. Weitz JI, Fredenburgh JC, Eikelboom JW. A Test in Context: D-Dimer. J Am Coll Cardiol. 2017;70(19):2411.

60. Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, Grasselli G, Novembrino C, Chantarangkul V, et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis.J Thromb Haemost. 2020;18(7):1738. Epub 2020 Jun 24.

61. de Moerloose P, Neerman-Arbez M. Congenital fibrinogen disorders. Semin Thromb Hemost. 2009;35(4):356.

62. Meade TW, Chakrabarti R, Haines AP, North WR. Stirling Y. Characteristics affecting fibrinolytic activity and plasma fibrinogen concentrations. Br Med J. 1979;1(6157):153.

63. Green F, Humphries S. Control of plasma fibrinogen levels. Baillieres Clin Haematol. 1989;2(4):945

64. Meade TW, Chakrabarti R, Haines AP, North WR, Stirling Y. Characteristics affecting fibrinolytic activity and plasma fibrinogen concentrations. Br Med J. 1979;1(6157):153.

65. Witko-Sarsat V, Rieu P, Descamps-Latscha B, Lesavre P, Mecarelli LH. Neutrophils: Molecules, functions and pathophysiological aspects. Lab Investig. 2000.

66. Rich RR, Fleisher TA, Frew AJ, Weyand CM, Shearer WT, Schroeder H. The human immune response. Clinical Immunology, Principles and Practice. 2008. ABD, say. 3 – 17.

67. Fan BE, Chong VCL, Chan SSW, Lim GH, Lim KGE, Tan GB, et al. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. Am J Hematol. 2020.

68. Zhang G, Zhang J, Wang B, Zhu X, Wang Q, Qiu S. Analysis of clinical characteristics and laboratory findings of 95 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a retrospective analysis. Respir Res. 2020;21(1):74.

69. Niall D Ferguson, Ellen Caldwell, Eddy Fan, Luigi Camporota , V Marco Ranieri, Gordon D Rubenfeld, et al. Acute respiratory distress syndro- me: the Berlin Definition. JAMA 2012 Jun. DOI: 10.1001/jama.2012.5669.

70. Sarnaik A.P, Heidemann S.M. Respiratory pathophysiology and regulation. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). Nelson Textbook of Pediatrics 18th edit. WB Saunders Company, Philadelphia, 2007;1719-1726. 5.

71. Karaböcüoğlu M, Demirkol D. Asit-Baz Denge Bozuklukları ve Tedavisi. Çocuk yoğun bakım esaslar ve uygulamalar, 2008;439-459.

72. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. JAMA Cardiol. 2020;5(7):802–10.

73. Zhu H, Rhee JW, Cheng P, Waliany S, Chang A, Witteles RM, et al. Cardiovascular Complications in Patients with COVID-19: Consequences of Viral Toxicities and Host Immune Response. Curr Cardiol Rep. 2020;22(5):32.

74. Rizzo P, Vieceli Dalla Sega F, Fortini F, Marracino L, Rapezzi C, Ferrari

R. COVID-19 in the heart and the lungs: could we “Notch” the inflammatory storm? Basic Res Cardiol. 2020;115(3):31.

75. Kollias A, Kyriakoulis KG, Dimakakos E, Poulakou G, Stergiou GS, Syrigos K. Thromboembolic risk and anticoagulant therapy in COVID-19 patients: emerging evidence and call for action. Br J Haematol. 2020;189(5):846-7.

76. Wu Y, Xu X, Chen Z, Duan J, Hashimoto K, Yang L, et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. Brain Behav Immun. 2020;S0889–1591(20):30357–3.

77. Wu X, Wu W, Pan W, Wu L, Liu K, Zhang H-L. Acute necrotizing encephalopathy: an underrecognized clinicoradiologic disorder. Mediators Inflamm. 2015;2015:792578.

78. Gu J, Han B, Wang J. COVID-19: Gastrointestinal Manifestations and Potential Fecal-Oral Transmission. Gastroenterology. 2020;158(6):1518–9.

79. Ding S, Liang TJ. Is SARS-CoV-2 Also an Enteric Pathogen with Potential Fecal-Oral Transmission: A COVID-19 Virological and Clinical Review. Gastroenterology. 2020:S0016-5085(20)30571-0.

80. Larsen CP, Bourne TD, Wilson JD, Saqqa O, Sharshir M. Collapsing Glomerulopathy in a Patient With COVID-19. Kidney Int Rep 2020; 5:935.

81. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. Kidney Int. 2020;97(5):829–38.

82. Durvasula R, Wellington T, McNamara E, Watnick S. COVID-19 and Kidney Failure in the Acute Care Setting: Our Experience From Seattle. Am J Kidney Dis. 2020;S0272–6386(20):30618–1.

83. Perales C, Domingo E. Antiviral strategies based on lethal mutagenesis and error threshold. Quasispecies. 2015:323–39.

84. Pruijssers AJ, Denison MR. Nucleoside analogues for the treatment of coronavirus infections. Curr Opinion Virol. 2019;35:57–62.

85. Lu H. Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV). Biosci Trends. 2020;14(1):69–71.

86. He X, Lau EH, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. Nat Med. 2020;26(5):672–5.

87. Panarese A, Shahini E. COVID-19, and vitamin D. Alimentary Pharmacol Ther. 2020;51(10):993.

88. Skalny AV, Rink L, Ajsuvakova OP, Aschner M, Gritsenko VA, Alekseenko SI, et al. Zinc and respiratory tract infections: Perspectives for COVID-19. Int J Mol Med. 2020;46(1):17–26.

89. Seftel J. Profile: Irene Pepperberg & Alex. Boston: WGBH; 2011. [cited March 11, 2013]. Podcast: 13 minutes. Available from: http://www-tc.pbs.org/wgbh/nova/rss/media/nsn_v_pod_PepperbergProfile_110624.m4 v.

90. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, Erickson BR, Rollin PE, Ksiazek TG, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. Virol J. 2005;2:69.

91. Singh AK, Singh A, Shaikh A, Singh R, Misra A. Chloroquine and hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19 with or without diabetes. DMSCRR, 2020:14(3);241-6.

92. Chen D, Xu W, Lei Z, Huang Z, Liu J, Gao Z, Peng L. Recurrence of positive SARS-CoV-2 RNA in COVID-19: A case report. Int J Infect Dis. 2020;93:297–9.

93. Hoang VT, Dao TL, Gautret P. Recurrence of positive SARS-CoV-2 in patients recovered from COVID-19. J Med Virol. 2020. https://doi.org/10.1002/jmv.26056.

94. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. Lancet, 2013. 381(9868): p. 752-62.

95. Lordoğlu, Ç., <DEMOGRAFİK DÖNÜŞÜM SÜRECİNDE TÜRKİYE DE YAŞLANMA VE SORUNLAR. İ. Ü. Siyasal Bilgiler Fakültesi Dergisi, 2016(54): p. 63-80.

96. Bollwein J, D Volkert, R Diekmann, M J Kaiser, W Uter, K Vidal, et al. Nutritional status according to the mini nutritional assessment (MNA(R)) and frailty in community dwelling older persons: a close relationship. J Nutr Health Aging, 2013. 17(4): p. 351-6.

97. Sarıipek, D.B., Türkiye'de Demografik Dönüşüm ve Yaşlı Bakımı. Sosyal Güvenlik Dergisi, 2016. 6(2): p. 93-112.

98. TÜİK, Hayat Tabloları. 2017: www.tuik.gov.tr.

99. Carlson, C., S.E. Merel, and M. Yukawa, Geriatric syndromes and geriatric assessment for the generalist. Med Clin North Am, 2015. 99(2): p. 263-79.

100. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. Lancet, 2013. 381(9868): p. 752-62.

101. Flacker, J.M., What Is A Geriatric Syndrome Anyway? Journal of the American Geriatrics Society, 2003. 51(4): p. 574-576.

102. Tinetti M.E, SK Inouye, TM Gill, JT Doucette. Shared risk factors for falls, incontinence, and functional dependence: unifying the approach to geriatric syndromes. Jama, 1995. 273(17): p. 1348-1353.

103. Inouye SK, Studenski S, Tinetti ME, Kuchel GA. Geriatric syndromes: clinical, research, and policy implications of a core geriatric concept. Journal of the American Geriatrics Society, 2007. 55(5): p. 780-791.

104. LP Fried, CM Tangen, J Walston, AB Newman, C Hirsch, J Gottdiener, et al., Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype. The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences, 2001. 56(3): p. M146-M157.

105. Ferrucci, L., Fabbri ., Walston J. D., Frailty, in Hazzard's, K.G.E. Kim J Davis, Editor. 2017, Minion Pro by Cenveo: China. p. 691-708.

106. A., C. and J. W., Understanding frailty. Nursing Clinics of North America, 2017. 52(3): p. 349-361.

107.Rose M Collard, Han Boter, Robert A Schoevers, Richard C Oude Voshaar. Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: a systematic review. Journal of the American Geriatrics Society, 2012. 60(8): p. 1487-1492.

108. S Eyigor, YG Kutsal, E Duran, B Huner, N Paker, B Durmus, et al., Frailty prevalence and related factors in the older adult— FrailTURK Project. Age, 2015. 37(3): p. 50.

109. Nancy Fugate Woods, Andrea Z LaCroix, Shelly L Gray, Aaron Aragaki, Barbara B Cochrane, Robert L Brunner, et al., Frailty: emergence and consequences in women aged 65 and older in the Women's Health Initiative Observational Study. Journal of the American Geriatrics Society, 2005. 53(8): p. 1321-1330.

110. Karen Bandeen-Roche, Christopher L Seplaki, Jin Huang, Brian Buta, Rita R Kalyani, Ravi Varadhan, et al., Frailty in Older Adults: A Nationally Representative Profile in the United States. The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences, 2015. 70(11): p. 1427-1434.

111. Tatyana Shamliyan, Kristine M C Talley, Rema Ramakrishnan, Robert L Kane. Association of frailty with survival: a systematic literature review. Ageing Res Rev, 2013. 12(2): p. 719-36.

112. Chen, X., G. Mao, and S.X. Leng, Frailty syndrome: an overview. Clinical interventions in aging, 2014. 9: p. 433.

113. Jeremy Walston, Evan C Hadley, Luigi Ferrucci, Jack M Guralnik, Anne B Newman, Stephanie A Studenski, et al., Research agenda for frailty in older adults: toward a better understanding of physiology and etiology: summary from the American Geriatrics Society/National Institute on Aging Research Conference on Frailty in Older Adults. Journal of the American Geriatrics Society, 2006. 54(6): p. 991-1001.

114. Sean X Leng, Qian-Li Xue, Jing Tian, Yi Huang, Shu-Hui Yeh, Linda P Fried. Associations of neutrophil and monocyte counts with frailty in community-dwelling disabled older women: results from the Women's Health and Aging Studies I. Experimental gerontology, 2009. 44(8): p. 511-516.

115. Jeremy Walston, Mary Ann McBurnie, Anne Newman, Russell P Tracy, Willem J Kop, Calvin H Hirsch, et al., Frailty and activation of the inflammation and coagulation systems with and without clinical comorbidities: results from the Cardiovascular Health Study. Archives of internal medicine, 2002. 162(20): p. 2333- 2341.

116. Anne R Cappola, Qian-Li Xue, Luigi Ferrucci, Jack M Guralnik, Stefano Volpato, Linda P Fried. Insulin-like growth factor I and interleukin-6 contribute synergistically to disability and mortality in older women. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2003. 88(5): p. 2019-2025.

117. Sean X Leng, Anne R Cappola, Ross E Andersen, Marc R Blackman, Kathleen Koenig, Michael Blair, et al., Serum levels of insulin-like growth factor-I (IGF-I) and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S), and their relationships with serum interleukin-6, in the geriatric syndrome of frailty. Aging clinical and experimental research, 2004. 16(2): p. 153-157.

118. Martin Schmidt, Heidrun Naumann, Claudia Weidler, Martina Schellenberg, Sven Anders, Rainer H Straub. Inflammation and sex hormone metabolism. Annals of the New York Academy of Sciences, 2006. 1069(1): p. 236-246.

119. Ravi Varadhan, Jeremy Walston, Anne R Cappola, Michelle C Carlson, Gary S Wand, Linda P Fried. Higher levels and blunted diurnal variation of cortisol in frail older women. The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences, 2008. 63(2): p. 190-195.

120. Iñaki Artaza-Artabe, Pilar Sáez-López, Natalia Sánchez-Hernández, Naiara Fernández-Gutierrez, Vincenzo Malafarina. The relationship between nutrition and frailty: Effects of protein intake, nutritional supplementation, vitamin D and exercise on

muscle metabolism in the elderly. A systematic review. Maturitas, 2016. 93: p. 89- 99.

121. Eyigör, S. and Y.G. Kutsal, Kırılgan Yaşlıya Yaklaşım. Turkish Journal of Physical Medicine and Rehabilitation, 2010. 56(3).

122. Denise K Houston, Rebecca H Neiberg, Janet A Tooze, Dorothy B Hausman, Mary Ann Johnson, Jane A Cauley, et al., Low 25-hydroxyvitamin D predicts the onset of mobility limitation and disability in community-dwelling older adults: the Health ABC Study. Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences, 2012. 68(2): p. 181-187.

123. Kun Zhu, Nicole Austin, Amanda Devine, David Bruce, Richard L Prince. A randomized controlled trial of the effects of vitamin D on muscle strength and mobility in older women with vitamin D insufficiency. Journal of the American Geriatrics Society, 2010. 58(11): p. 2063-2068.

124. Vasant Hirani, Robert G Cumming, Vasi Naganathan, Fiona Blyth, David G Le Couteur, David J Handelsman, et al., Associations Between Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations and Multiple Health Conditions, Physical Performance Measures, Disability, and All-Cause Mortality: The Concord Health and Ageing in Men Project. Journal of the American Geriatrics Society, 2014. 62(3): p. 417-425.

125. Kristine E Ensrud, Susan K Ewing, Lisa Fredman, Marc C Hochberg, Jane A Cauley, Teresa A Hillier, et al., Circulating 25-hydroxyvitamin D levels and frailty status in older women. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2010. 95(12): p. 5266-5273.

126. Patricia A Boyle, Aron S Buchman, Robert S Wilson, Sue E Leurgans, David A Bennett. Physical frailty is associated with incident mild cognitive impairment in community-based older persons. Journal of the American Geriatrics Society, 2010. 58(2): p. 248-255.

127. Brian J Buta, Jeremy D Walston, Job G Godino, Minsun Park, Rita R Kalyani, Qian-Li Xue, et al., Frailty assessment instruments: systematic characterization of the uses and contexts of highly-cited instruments. Ageing research reviews, 2016. 26: p. 53-61.

128. G Abellan van Kan, Y Rolland, H Bergman, J E Morley, S B Kritchevsky, B Vellas. The I.A.N.A. task Force on frailty assessment of older people in clinical practice. J nutr Health aging 2008;12:29-37.60

129. Abellan van KG, Rolland Y, Morley J, Vellas B. Frailty: toward a clinical definition. J am Med Dir assoc 2008;9:71-72.

130. Morley JE. Frailty: Diagnosis and Management. J Nutr Health Aging 2011;15(8):667-70.

131. Rose M Collard, Han Boter, Robert A Schoevers, Richard C Oude Voshaar. *Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: a systematic review.* J Am Geriatr Soc, 2012. **60**(8): p. 1487-92.

132. Juma, S., M.M. Taabazuing, and M. Montero-Odasso, *Clinical Frailty Scale in an Acute Medicine Unit: a Simple Tool That Predicts Length of Stay.* Can Geriatr J, 2016. **19**(2): p. 34-9.

133. Karen Bandeen-Roche, Christopher L Seplaki, Jin Huang, Brian Buta, Rita R Kalyani, Ravi Varadhan, et al., *Frailty in Older Adults: A Nationally Representative Profile in the United States.* J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2015. **70**(11): p. 1427-34.

134. Sharry Kahlon, Jenelle Pederson, Sumit R Majumdar, Sara Belga, Darren Lau, Miriam Fradette, et al., *Association between frailty and 30-day outcomes after discharge from hospital.* CMAJ : Canadian Medical Association Journal, 2015. **187**(11): p. 799-804.

135. Basic, D. and C. Shanley, *Frailty in an older inpatient population: using the clinical frailty scale to predict patient outcomes.* J Aging Health, 2015. **27**(4): p. 670- 85.

136. Daley, M.J. and W.L. Spinks, *Exercise, mobility and aging.* Sports Medicine, 2000. **29**(1): p. 1-12.

137. Keysor, J.J., *Does late-life physical activity or exercise prevent or minimize disablement?: a critical review of the scientific evidence.* American journal of preventive medicine, 2003. **25**(3): p. 129-136.

138. Anne Forster, Ruth Lambley, Jo Hardy, John Young, Jane Smith, John Green, et al., *Rehabilitation for older people in long term care.* The Cochrane database of systematic reviews, 2003. **3**.

139. Slee, A., D. Birch, and D. Stokoe, *A comparison of the malnutrition screening tools, MUST, MNA and bioelectrical impedance assessment in frail older hospital patients.* Clin Nutr, 2015. **34**(2): p. 296-301.

140. Benedetta Bartali, Edward A Frongillo, Stefania Bandinelli, Fulvio Lauretani, Richard D Semba, Linda P Fried, et al., *Low nutrient intake is an essential component of frailty in older persons.* J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2006. **61**(6): p. 589-93.

141. D Volkert, Y N Berner, E Berry, T Cederholm, P Coti Bertrand, A Milne, et al., *ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Geriatrics.* Clin Nutr, 2006. **25**(2): p. 330-60.

142. JA Morais, R Ross, R Gougeon, P B Pencharz, P J Jones, E B Marliss. *Distribution of protein turnover changes with age in humans as assessed by whole-body magnetic resonance image analysis to quantify tissue volumes.* J Nutr, 2000. **130**(4): p. 784-91.

143. Sari Stenholm, Tamara B Harris, Taina Rantanen, Marjolein Visser, Stephen B Kritchevsky, Luigi Ferrucci. *Sarcopenic obesity - definition, etiology and consequences.* Current opinion in clinical nutrition and metabolic care, 2008. **11**(6): p. 693-700.

144. Pedro Abizanda, Mateo Díez López, Victoria Pérez García, Juan de Dios Estrella, Álvaro da Silva González, Núria Barcons Vilardell, et al., *Effects of an Oral Nutritional Supplementation Plus Physical Exercise Intervention on the Physical Function, Nutritional Status, and Quality of Life in Frail Institutionalized Older Adults: The ACTIVNES Study.* J Am Med Dir Assoc, 2015. **16**(5): p. 439.e9-439.e16.

145. Douglas Paddon-Jones, Melinda Sheffield-Moore, Xiao-Jun Zhang, Elena Volpi, Steven E Wolf, Asle Aarsland, et al., *Amino acid ingestion improves muscle protein synthesis in the young and elderly.* Am J Physiol Endocrinol Metab, 2004. **286**(3): p. E321-8.

146. Christos S Katsanos, Hisamine Kobayashi, Melinda Sheffield-Moore, Asle Aarsland, Robert R Wolfe. *Aging is associated with diminished accretion of muscle proteins after the ingestion of a small bolus of essential amino acids.* Am J Clin Nutr, 2005. **82**(5): p. 1065-73.

147. Fuchs L, Chronaki CE, Park S, Novack V, ICU admission characteristics and mortality rates among elderly and very elderly patients. Intensive Care Med (2012) 38:1654–1661

148. Khouli H, Astua A, Dombrowski W, Ahmad F, Changes in health-related quality of life and factors predicting long-term outcomes in older adults admitted to intensive care units. Crit Care Med 2011 Vol. 39, No. 4.

149. Maguet P, Roquilly A, Lasocki S, Asehnoune K, Prevalence and impact of frailty on mortality in elderly ICU patients: a prospective, multicenter, observational study. Intensive Care Med (2014) 40:674–682.

150. Özay H, Bombacı E, Ercan G, Yoğun Bakım Ünitesine Tekrar Yatış Yapılan Olguların Geriye Dönü k Analizi; Nedenleri, Sonuçları ve Mortaliteyi Etkileyen Faktörlerin Değerlendirilmesi. Tü rk Yoğun Bakım Derneği Dergisi (2012)10: 91-6.

151. Caratteristiche dei Pazienti Deceduti Positivi All'Infezione da SARS-CoV-2 in Italia. Dati al 28 Maggio 2020. [(accessed on 30 May 2020)]; Available online: https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Report-COVID-2019_28_maggio.pdf.

152. Rockwood K., Mitnitski A. Frailty in relation to the accumulation of deficits. J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci. 2007;62:722–727. doi: 10.1093/gerona/62.7.722. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

153. Fried L.P., Tangen C.M., Walston J., Newman A.B., Hirsch C., Gottdiener J., Seeman T., Tracy R., Kop W.J., Burke G., et al. Frailty in older adults: Evidence for a phenotype. J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci. 2001;56:M146–M156. doi: 10.1093/gerona/56.3.M146. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

154. Tricco A.C., Lillie E., Zarin W., O'Brien K.K., Colquhoun H., Levac D., Moher D., Peters M.D.J., Horsley T., Weeks L., et al. PRISMA Extension for Scoping Reviews

(PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. Ann. Intern Med. 2018;169:467–473. doi: 10.7326/M18-0850. [PubMed] [CrossRef]

155. Spieth PM, Koch T, Gama de Abreu M, Approaches to ventilation in intensive care. Dtsch Arztebl Int. 2014 Oct 17;111(42):714-20.

156. Shum HP, Chan KC, Wong HY , Yan WW, Outcome of elderly patients who receive intensive care at a regional hospital in Hong Kong. Hong Kong Med J 2015;21:490–8.

157. Chen, X., G. Mao, and S.X. Leng, Frailty syndrome: an overview. Clinical Interventions in Aging, 2014. 9: p. 433-441.

158. J Bollwein, D Volkert, R Diekmann, M J Kaiser, W Uter, K Vidal, et al., Nutritional status according to the mini nutritional assessment (MNA(R)) and frailty in community dwelling older persons: a close relationship. J Nutr Health Aging, 2013. 17(4): p. 351-6.

159. TÜİK, Hayat Tabloları. 2017: www.tuik.gov.tr.

160. Sharon K Inouye, Stephanie Studenski, Mary E Tinetti, George A Kuchel. Geriatric Syndromes: Clinical, Research and Policy Implications of a Core Geriatric Concept. Journal of the American Geriatrics Society, 2007. 55(5): p. 780-791.

161. A., C. and J. W., Understanding frailty. Nursing Clinics of North America, 2017. 52(3): p. 349-361.

162. Flacker, J.M., What Is A Geriatric Syndrome Anyway? Journal of the American Geriatrics Society, 2003. 51(4): p. 574-576.

163. Karen Bandeen-Roche, Christopher L Seplaki, Jin Huang, Brian Buta, Rita R Kalyani, Ravi Varadhan, et al., Frailty in Older Adults: A Nationally Representative Profile in the United States. The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences, 2015. 70(11): p. 1427-1434.

164. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Coronavirus Age, Sex, Demographics (COVID-19)— Worldometer. [(accessed on 28 February 2020)]; Available online: http://weekly.chinacdc.cn/en/article/id/e53946e2-c6c4-41e9-9a9b-fea8db1a8f51.

165. Docherty A.B., Harrison E.M., Green C.A., Hardwick H.E., Pius R., Norman L., Holden K., Read J.M., Dondelinger F., Carson G., et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: Prospective observational cohort study. BMJ. 2020;369 doi: 10.1136/bmj.m1985. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

166. Nickel C.H., Bingisser R. Mimics and chameleons of COVID-19. Swiss Med. Wkly. 2020;150:w20231. doi: 10.4414/smw.2020.20231. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

167. Tay H.S., Harwood R. Atypical presentation of COVID-19 in a frail older person. Age Ageing. 2020 doi: 10.1093/ageing/afaa068. in press. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

168. Mao L., Jin H., Wang M., Hu Y., Chen S., He Q., Chang J., Hong C., Zhou Y., Wang D., et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. JAMA Neurol. 2020;77:683–690. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127. [PMC free article] [PubMed]

169. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020;395:497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

170. Huang C, Wang Y, Li X. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020;395:497–506. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

171. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020;382:1708–1720. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

173. M T Oo, A Tencheva, N Khalid, Y P Chan, S F Ho. Assessing frailty in the acute medical admission of elderly patients. J R Coll Physicians Edinb, 2013. 43(4): p. 301-8.

181. Akin S, Mazicioglu MM, Mucuk S, Gocer S, Deniz Safak E, Arguvanli S, et al. The prevalence of frailty and related factors in community-dwelling Turkish elderly according to modified Fried Frailty Index and FRAIL scales. Aging Clin Exp Res. 2015;27(5):703-9.

182. Fabrício-Wehbe S. C. C., Schiaveto F. V., Vendrusculo T. R. P., Haas V. J., Dantas R. A. S., Rodrigues R. A. P. Cross-Cultural Adaptation and Validity of the Edmonton Frail Scale in a Brazilian Elderly Sample, Rev Latinoam Enfermagem,2009, 17(6):1043-1049

183. Hilmer S. N., Perera V., Mitchell S. and Murnion B. P. Research The assessment of Frailty in Older People in Acute Care Departments of Aged Care and Clinical Pharmacology, 2009, 28 (4): 182-188 183.

184. Conroy, S. and T. Dowsing, The ability of frailty to predict outcomes in older people attending an acute medical unit. Acute Med, 2013. 12(2): p. 74-6.

185. Roman Romero-Ortuno, Stephen Wallis, Richard Biram, Victoria Keevil. Clinical frailty adds to acute illness severity in predicting mortality in hospitalized older adults: An observational study. Eur J Intern Med, 2016. 35: p. 24-34.

186. Dent E., Morley J.E., Cruz-Jentoft A.J., Woodhouse L., Rodriguez-Manas L., Fried L.P., Woo J., Aprahamian I., Sanford A., Lundy J., et al. Physical Frailty: ICFSR International Clinical Practice Guidelines for Identification and Management. J. Nutr. Health Aging. 2019;23:771–787. doi: 10.1007/s12603-019-1273-z. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

187. Sha Lin, Weilin Mao, Qianda Zou, Siming Lu, Shufa Zheng. Associations between hematological parameters and disease severity in patients with SARS-CoV-2 infection

188. Walston J, McBurnie MA, Newman A, Tracy RP, Kop WJ, Hirsch CH, et al. Frailty and activation of the inflammation and coagulation systems with and without clinical comorbidities: results from the Cardiovascular Health Study. Arch Intern Med. 2002;162:2333-2341.