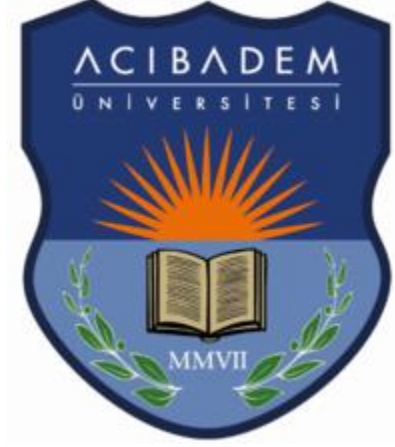




T.C.

ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

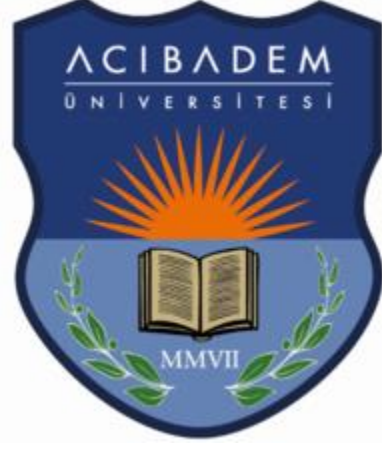
**COVID-19 ENFEKSİYONU NEDENİYLE HASTANEYE
YATIRILAN OLGULARDA PANKREATİK YAĞ
İNFİLTRASYONUNUN HASTALIĞIN PROGNOZUYLA
İLİŞKİSİ**

Dr. Muharrem KÖSE

Tıpta uzmanlık tezi

Danışman öğretim üyesi: Prof. Dr. Fatih Oğuz ÖNDER

İSTANBUL-2023



T.C.

ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**COVID-19 ENFEKSİYONU NEDENİYLE HASTANEYE
YATIRILAN OLGULARDA PANKREATİK YAĞ
İNFİLTRASYONUNUN HASTALIĞIN PROGNOZUYLA
İLİŞKİSİ**

Dr. Muharrem KÖSE

Tıpta uzmanlık tezi

Danışman öğretim üyesi: Prof. Dr. Fatih Oğuz ÖNDER

İSTANBUL-2023

BEYAN

Uzmanlık tezi olarak sunduğum bu çalışmamın, evrensel etik değerlere, bilimsel ahlak ve geleneklere uygun şekilde, tez danışmanımın denetimi altında tarafımca yazıldığını, yararlandığım eserlerin tümünün kaynaklarımda gösterildiğini belirtir ve yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Mart 2023

Muharrem KÖSE



İÇİNDEKİLER

TABLO VE ŞEKİLLER LİSTESİ	vii
KISALTMALAR.....	ix
ÖZET	xi
ABSTRACT	xiii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 COVID-19 pandemisi.....	2
2.2 Hastalık bulaşı	2
2.3 Klinik özellikler ve tanı	3
2.4 COVID-19 risk faktörleri ve prognozu	4
2.5 COVID-19 yönetimi ve tedavisi.....	6
2.6 COVID-19 ilişkili mortalite	7
2.7 COVID-19 aşıları.....	8
2.8 Pankreatik yağ infiltrasyonu veya steatoz	8
2.8.1 Genel tanım	8
2.8.2 Patogenez ve risk faktörleri	11
2.8.3 Pankreatik yağ infiltrasyonu tanısı	12
2.8.4 Komplikasyonlar	15
2.8.5 Pankreatik steatoz tedavisi.....	16
2.8.6 Pankreatik steatoz ve COVID-19.....	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM	18
3.1 Çalışmanın tasarlanması ve olguların seçimi.....	18
3.2 Genel bilgiler, kronik hastalıklar vb bilgiler	20
3.3 Biyokimyasal ve mikrobiyolojik analizler	20
3.4 Klinik seyir ve tedavi uygulamaları.....	20
3.5 Radyolojik değerlendirme	21
3.6 İstatistik yöntemi ve analiz	24
4. BULGULAR	25
4.1 Genel tanımlayıcı bulgular	25
4.2 Laboratuvar sonuçları, biyokimyasal parametreler	27
4.3 Görüntüleme sonuçları ve analizler.....	28
4.4 Yağlı pankreas ile klinik ve tanımlayıcı bulguların ilişkisi.....	29

4.5 Pankreatik steatoz ile biyokimyasal parametreler arasındaki ilişki.....	31
4.6 PS olgularının analizi, klinik gidişi, hastalık şiddeti ve tedavi ilişkileri	33
4.7 Yoğun bakıma yatış gereksinimi olan olguların değerlendirilmesi	34
5. TARTIŞMA	36
6. SONUÇ.....	42
7. KAYNAKLAR.....	43
8. EKLER.....	53
8.1 Etik kurul karar belgesi.....	53



TABLO VE ŞEKİLLER LİSTESİ

Tablo 1 Pankreas yağlanması terminolojisi	10
Tablo 2 Temel tanımlayıcı ve klinik bulgular	26
Tablo 3 Verilen tedavilerin dağılımı	27
Tablo-4 Laboratuvar bulguları	28
Tablo 5 Radyolojik bulgular	29
Tablo 6 PS ile cinsiyet ve sigara kullanımı arasındaki ilişki.....	30
Tablo 7 PS ve kronik hastalıklar	31
Tablo 8 PS ve laboratuvar sonuçları arasındaki ilişki	32
Tablo 9 Steroid ve pulse steroid tedavisi ile sönümlleme değerleri arasındaki ilişki	33
Tablo 10 Oksijen ihtiyacı ve respiratuar destek ile sönümlleme değerleri arasındaki ilişki	34
Tablo 11 YBÜ'ne yatış ve sönümlleme değerleri arasındaki ilişki	35
Tablo 12 YBÜ'ne yatış ve PS arasındaki ilişki	35

Şekil 1 Pankreas ve duodenum anatomisi	9
Şekil 2 Pankreas ve dalakta HU sönümlleme değerinin tespiti	14
Şekil 3 Çalışmaya dahil edilen olguların seçimi	19
Şekil 4 Pankreas ve dalakta sönümlleme ölçümü	22
Şekil 5 Pankreas ve dalakta sönümlleme ölçümü-2	23
Şekil 6 Pankreas ve dalakta HU sönümlleme değerinin ölçümü-3	23



KISALTMALAR

ALT: Alanin Aminotransferaz

AST: Aspartat Aminotransferaz

BKI: Beden Kitle İndeksi

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CDC: Centers for Disease Control and Prevention

COVID-19: Coronavirus Disease-2019

CRP: C-Reaktif Protein

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

ECMO: Ekstrakorporeal Membran Oksijenasyonu

HbA1c: Hemoglobin A1c (Glikozile Hemoglobin)

h/ μ L: Mikrolitrede hücre sayısı

HU: Hounsfield Unit

IL-1a: İnterlökin-1a

IL-6: İnterlökin-6

IMV: İnvaziv Mekanik Ventilasyon

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

NAFLD: Non-alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

NAFPD: Non-alkolik Yağlı Pankreas Hastalığı

NAYKH: Non-alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

NASH: Non-alkolik Steatohepatit

NIMV: Non-invazif Mekanik Ventilasyon

OTE: Orotrakeal Entübasyon

PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

P/D: Pankreas/Dalak HU Sönümlleme Oranı

P-D: Pankreas/Dalak HU Sönümlleme Farkı

PS: Pankreatik Steatoz

ROI: Region of Interest

RT-PCR: Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu

SARS-CoV-2: Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu Koronavirüsü-2

USG: Ultrasonografi

YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

ÖZET

COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatırılan olgularda pankreatik yağ infiltrasyonunun hastalığın prognozuyla ilişkisi

Giriş: Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıkıp tüm dünyaya yayılan ve 2020 Mart ayında pandemi ilan edilen COVID-19 enfeksiyonu dünya genelinde yüz milyonlarca kişinin enfekte olmasına ve yedi milyona yakın kişinin de ölümüne sebep olmuştur. Hastalığın hangi kişi veya gruplarda daha ağır ve ölümcül seyrettiği tıp biliminin oldukça güncel konusudur. Birçok kronik hastalığın COVID-19 enfeksiyonunun mortalitesini artırdığı bilinmektedir. Çalışmamızda pankreas yağlanması ile COVID-19 enfeksiyonunun şiddeti ve prognozu arasında herhangi bir ilişki olup olmadığını ortaya koymayı amaçladık.

Yöntem: 11.03.2020 ile 01.03.2022 tarihleri arasında COVID-19 tanısıyla hastaneye yatırılan ve akciğer tomografisi çekilmiş olan 554 olgu çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların klinik geçmişleri, laboratuvar analizleri kaydedilmiştir. Pankreatik steatozu göstermek amacıyla tomografide pankreas ve dalak sönümlleme değerlerinin oran ve farkları hesaplanmıştır. Prognostik gösterge olarak verilen destek ve tedaviler, yoğun bakım yatışı olup olmaması ve mortalite bilgileri toplanmıştır.

Bulgular: Olguların %37'si (n:205) kadın %63'ü ise erkektir. Takip süresinde 298(%53,7) hastada solunumsal destek ihtiyacı gelişmiştir. 165(%29) olguda bu destek nazal kanül veya basit maskenin ötesine geçmiştir. 142 olguda (%25,6) YBÜ yatışı olmuş ve 57 (%10,3) hastada eksitus gelişmiştir. Pankreas yağlanması ile hastanede kalış süresi, pnömonik tutulum, yoğun bakıma gidiş ve mortalite oranları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Öte yandan pulse steroid ve biyolojik ajan tedavilerine yağlı pankreas grubunda daha sık ihtiyaç duyulmuştur (p=0,014).

Sonuç: Yağlı pankreas ile yoğun bakıma gidiş ve ölüm gibi temel prognostik parametreler arasında bir ilişki bulunmasa da ağır olgularda ve sitokin fırtınasında verilen ve kurtarma tedavisi olarak görülen pulse steroid ve biyolojik ajan uygulamaları pankreatik steatoz olgularında daha sık verilmiştir. Bu yönüyle bakıldığında pankreatik steatozun COVID-19

infeksiyonunda daha şiddetli hastalığa neden olduğu ancak prognozu değiştirmediği değerlendirilmiştir.

Anahtar kelimeler: COVID-19, pankreatik steatoz, pulse steroid.



ABSTRACT

The relation of pancreatic fat infiltration with the prognosis of the disease in patients hospitalized due to COVID-19 infection.

Introduction: The COVID-19 infection, which emerged in Wuhan, China, spread all over the world and was declared a pandemic in March 2020. It has caused hundreds of millions of people to be infected and killed close to seven million people worldwide. It is a very current subject of medical science in which people or groups the disease is more severe and fatal. It is known that many chronic diseases increase the fatality of COVID-19 infection. In our study, we aimed to reveal whether there is any relation between pancreatic steatosis and the severity and prognosis of COVID-19 infection.

Methods: 554 patients who were hospitalized with the diagnosis of COVID-19 between 11.03.2020 and 01.03.2022 and had chest tomography were included in the study. Clinical histories and laboratory results of the patients were analysed. In order to demonstrate pancreatic steatosis, the ratios and differences of attenuation values of the pancreas and spleen on tomography were calculated. As prognostic indicators, data on the respiratory support and treatments, ICU admission and mortality were collected.

Results: 37% of the cases were female and 63% were male. During the follow-up period, the need for respiratory support occurred in 298 (53.7%) patients. In 165 (29%) cases, this support went beyond the nasal cannula or simple venturi mask. 142 patients (25.6%) were admitted to the ICU and 57 (10.3%) patients died. There was no significant relation between pancreatic fatty infiltration and length of hospital stay, pneumonic involvement, ICU admission to intensive care unit and mortality rates.

But pulse steroid and biologic agent treatments were more frequently administered in the fatty pancreas group ($p=0.014$).

Conclusion: There was no relation between fatty pancreas and basic prognostic parameters such as admission to ICU and death. However, pulse steroid and biologic agent treatments, which are given as rescue treatment in severe cases and cytokine storm, were used more frequently in pancreatic steatosis cases. As a result, pancreatic steatosis does not change the prognosis of COVID-19 infection but it may be associated with severe disease morbidity.

Key words: COVID-19, pancreatic steatosis, pulse steroid.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

2019 yılı sonlarında Çin'in Hubei eyaletine bağı Wuhan kentinde ortaya çıkan ve SARS-CoV-2 adlı yeni bir virüsün neden olduğı enfeksiyon kısa sürede çok sayıda kişide şiddetli akut respiratuar sendroma (SARS) yol açtı. DSÖ tarafından şubat ayında hastalığa COVID-19 adı verildi ve mart ayında da pandemi ilan edildi.

Bugüne kadar en az 675 milyon kişi virüsle enfekte oldu ve 6,8 milyon kişi de hayatını kaybetti. Başta aş ve çeşitli varyantlar sebebiyle COVID-19 ilişkili ölümler ciddi oranda azalsa da virüs global bir tehdit olmayı sürdürüyor. (1)

Bu enfeksiyona hangi kişilerin daha duyarlı olduğı modern tıbbın pandemi döneminde en çok merak duyduğı konular arasında yer almıştır. Çeşitli hasta gruplarının (KOA, diyabet, KBY, NAFLD vd.) COVID-19 enfeksiyonunu daha ağır geçirdiğı bilinmektedir. (2,3) Biz de çalışmamızda pankreatik yağ infiltrasyonu ile COVID-19 prognozu ve mortalitesi arasında ilişki olup olmadığını araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 COVID-19 pandemisi

2019 yılının sonlarında Çin'in Wuhan kentinde baş gösteren ve seri şekilde artan viral ÜSYE ve pnömoni vakalarının detaylı incelenmesi sonrasında etkenin coronavirüs ailesinden yeni bir virüs olduğu ortaya konmuştur. (4) 1966 yılında ilk defa tanımlanan (5) koronavirüs ailesinin yeni bir üyesi olduğu açıklanan virüsün sebep olduğu salgın 11 Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından pandemi olarak ilan edilmiştir. Salgının kaynağı net olarak tespit edilememiştir. Virüsün hayvanlarda sebep olduğu enfeksiyonlar sırasında mutasyona uğrayarak insandan insana bulaşabilme özelliği kazandığı değerlendirilmektedir. Bu yeni virüs SARS-CoV-2 adıyla kaynaklara girerken neden olduğu hastalık ise COVID-19 olarak adlandırılmıştır. SARS-CoV-2 bir RNA virüsüdür. Günümüze kadar 700 milyona yakın kişi virüsle enfekte olmuş ve 6,8 milyondan fazla kişi de yaşamını yitirmiştir. (6)

Virüsle enfekte kişiler farklı şekillerde etkilenmektedir. Olguların çoğu, hastalığı hafif-orta şiddette geçirmekte ve hastaneye yatış endikasyonu gelişmemektedir. Hastalığın seyri sırasında en yaygın semptomlar; ateş, öksürük, yorgunluk, tat alma veya koku duyusunun kaybı olarak ortaya çıkmaktadır. Olguların bir kısmında ise hastalık ağır seyretmekte, organ tutulumu gelişmekte ve ölümle sonuçlanacak tablolar görülebilmektedir. Akciğer tutulumu, ileri yaş, komorbiditelerin varlığı gibi nedenler mortaliteyi artırmaktadır. (7)

2.2 Hastalık bulaşı

Hastalık esas olarak damlacık yolu ile bulaşmaktadır. Bunun yanında doğrudan veya dolaylı yollarla da bulaşabilmektedir. Enfekte kişiler semptomları olmasa bile solunum salgılarıyla virüsü çevrelerine yayarlar. Bu yüzden, hastalığın yayılmasını önlemede aşıyla birlikte en etkin yolun maske kullanımı ve sosyal mesafenin korunması olduğu düşünülmektedir. Virüsün cansız yüzeylerde bir süre canlı kalabildiği bilinse de hastalığın fomit yoluyla yayılımının oldukça düşük risk içerdiği değerlendirilmektedir. (8)

Bulaşın ardından SARS-CoV-2'nin kuluçka süresi (inkübasyon periyodu) 2-14 gün arasında değişmektedir. Tüm varyantlar göz önüne alındığından ortalama sürenin 6,57 gün olduğu belirlenmiştir. Bu sürenin delta ve omicron varyantlarında daha kısa olduğu bildirilmektedir. (9)

Enfekte kişilerin bulaştırıcılığı semptomların gelişmesinden daha önce başlamaktadır. Bulaş esnasında alınan virüs miktarının (viral yük) hastalığın klinik gidişini etkilediği düşünülmektedir. Yüksek viral yükle enfekte olan kişilerin hastalığı daha ağır geçirdiği bildirilmektedir. (10) Bazı olgularda ise hastalığın klinik bulguları gerilediği halde uzamış PCR pozitifliği görülmektedir. Bu durum çoğu zaman hastalığın veya bulaştırıcılığın devam ettiği anlamına gelmemektedir. (11)

2.3 Klinik özellikler ve tanı

Virüsün bulaşı sonrasında inkübasyon döneminin ardından semptomlar ortaya çıkmaya başlamaktadır. En sık görülen semptomlar ateş, öksürük, yorgunluk ve tat veya koku duyusunun kaybıdır. Baş ağrısı, boğaz ağrısı, yaygın vücut ağrıları, ishal, ciltte döküntü, gözlerde kızarıklık ise daha az sıklıkla görülebilen semptomlardır. Nefes darlığı, bilinç bulanıklığı ve ileri derecede halsizlik ise ciddi semptomlar olarak değerlendirilmektedir (12). Semptomların ağırlığı kişiden kişiye değişiklik gösterebilmektedir. İleri yaş, başta diyabet ve kalp yetersizliği olmak üzere eşlik eden komorbiditeler, bazı zararlı alışkanlıklar, ağır viral yük ve zayıflamış immünite gibi durumlar hastalığın daha ağır geçirilmesine neden olmaktadır. Bunlara ilaveten düşük sosyoekonomik düzey ve erkek cinsiyetin de kötü prognoz riskini artırdığı düşünülmektedir. (13)

Tanı klinik şüphe üzerine veya tarama amaçlı yapılan testlerle konulabilir. Dünya Sağlık Örgütü'nün COVID-19'a ilişkin üç olgu tanımı vardır; şüpheli olgu, olası olgu, kesin olgu. Klinik olarak solunum yolu enfeksiyonu belirti ve bulguları olan, radyolojik olarak COVID-19 hastalığı ile uyumlu bulguları olan hastalar SARS-CoV-2 PCR testleri negatif saptansa bile "olası COVID-19" olgusu olarak kabul edilirler.

Başta RT-PCR olmak üzere nükleik asit amplifikasyon testleri, serolojik testler (antikor tespiti) ve antijen testleri tanıya yardımcıdır. Serolojik testler plazma örneğinden çalışılırken diğer testler nazofarenks ve orofarenks sürüntü örneğinden çalışılmaktadır. PCR testinin yüksek spesifiteye sahip olduğu bilinmektedir. Ancak aynı oranda sensitif bir test değildir. SARS-CoV-2 RT-PCR testi için yanlış negatiflik oranı oldukça değişkendir: maruziyetten sonraki ilk 5 gün içinde en yüksek (%67'ye kadar) ve maruziyetten sonraki 8. günde en düşük olarak bildirilmiştir. (%21). (14,15)

Yalancı negatif olgularda klinik şüphe doğrultusunda ve endike durumlarda bilgisayarlı tomografi ile de tanı koyulabilmektedir. PCR sonucuyla karşılaştırıldığında, BT bulguları COVID-19 teşhisinde %96,14 kadar yüksek duyarlılığa ve %40,48 gibi düşük özgüllüğe sahiptir. Buzlu cam opasitesi, tek başına (%57,31) veya konsolidasyonla birlikte (%41,51) en sık görülen BT bulgularıdır ve çoğu olguda bilateral (%80,32) ve periferik (%66,21) akciğer tutulumu gözlenmektedir. Buzlu cam opasitesi, hava bronkogramı (%41,07), vasküler genişleme (%54,33), bronşiyal duvar kalınlaşması (%19,12), çılgın kaldırım (crazy-paving) paterni (%27,55), interlobüler septal kalınlaşma (%42,48), hale işareti (%25,48), ters halo işareti (%12,29), bronşektazi (%32,44) ve pulmoner fibrozis (%26,22) gibi diğer görüntüleme özellikleriyle birlikte görülebilir. (16)

BT'nin verdiği tüm bu değerli bilgi ve bulgulara rağmen, gerek maliyet-etkinlik gerek ulaşılabilirlik gerekse radyasyon maruziyeti göz önüne alındığında tomografinin COVID-19 pandemisinde tarama veya hızlı tanı amaçlı kullanımı uygun görülmemiştir.

SARS-CoV-2 virüsü de diğer birçok virüste olduğu gibi zaman içinde mutasyona uğramıştır. Özellikle toplum genelinde hızla yayılan ve çok sayıda kişiyi enfekte eden virüslerin daha fazla mutasyon geçirdikleri bilinmektedir. DSÖ tarafından Yunan alfabesi esas alınarak isimlendirilen varyantların Alfa, Beta, Gamma, Delta ve Omicron varyantlarının yanısıra çok sayıda subvaryant tanımlanmıştır. İlk defa Ekim 2020'de Hindistan'da görülen Delta B.1.617.2 varyantı, Kasım 2021'de açıklanan Omicron B.1.1.529 varyantına kadar en sık görülen varyanttı. Son aylarda özellikle ABD'de sıkça görülmeye başlanan XBB.1.5 ve XBF de omicronun subvaryantlarından biridir. (17,18) Başlarda Omicron varyantının daha bulaşıcı ve antikörlere dirençli olduğu düşünülmüş ise de sonraki bulgular bu düşünceyi kuvvetlendirir nitelikte olmamıştır. (19)

2.4 COVID-19 risk faktörleri ve prognozu

COVID-19'a yakalanmada ve hastalık gelişiminde etkili faktörler incelendiğinde çeşitli etmenlerin öne çıktığı görülmüştür;

- Virüse ait özellikler; viral evrim, varyantlar ve viral yük,
- Virüsün bulaşma yolları, bulaştırıcılık,

- Hasta (konak) özellikleri; ileri yaş, cinsiyet, immünite, genetik, beden kitle indeksi (BKİ),
- Komorbid durumlar; (hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, diyabet, kronik akciğer hastalığı, böbrek hastalıkları, malignite, vb.),
- Çevresel etmenler; evde ve çalışma ortamında kalabalık çevre, düşük sosyokültürel düzey, sağlık çalışanı olma, kötü ortam koşulları, havalanma yetersizliği, sigara ve tütün ürünleri ile aşırı alkol tüketimi.

Bu faktörlerin hastalığa yakalanma ve prognoza etkisi incelendiğinde; ileri yaş, erkek cinsiyet, hipertansiyon, diyabet, malign hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar, kronik böbrek yetersizliği, obezite, kalıcı sakatlık veya engellilik hali, primer veya sekonder immunsuprese olmak, KOAH, mental bozukluklar ile nöropsikiyatrik hastalıklar ve gebelik varlığının olumsuz etkiye sahip olduğu bildirilmiştir. (20)

İtalya’da yapılan bir çalışmada COVID-19 nedeniyle ölen 355 hastada önceden var olan komorbidite sayısı ortalama 2.7 bulunmuştur. Buna karşılık yalnızca üç (%0,8) hastada altta yatan komorbidite saptanmamıştır. (21)

COVID-19 hastalarında prognoz, risk faktörlerine ve hastalığın ağırlığına göre değişmektedir. Hastalık ağırlık derecelerini Dünya Sağlık Örgütü ve Amerikan kılavuzlarına göre aşağıdaki şekilde kısaca özetlemek mümkündür:

-Hafif hastalık: Ateş, öksürük, boğaz ağrısı, baş ağrısı, halsizlik gibi semptomların varlığı ancak nefes darlığı, solunum sıkıntısı olmaması, akciğer görüntülemesinin normal olması durumudur.

-Orta derecede hastalık: Solunum yolu enfeksiyonuna ilişkin semptom ve bulgular olması ancak oksijen saturasyonunun %94 veya üzerinde olması durumudur.

-Ağır hastalık: Solunum sayısının dakikada 30’un üzerinde olması, oksijen saturasyonunun %94’ten düşük olması, PaO₂ /FiO₂ değerinin 300 mmHg’nın altında olması veya infiltrasyonun akciğerlerin %50’sinden fazlasına yayılması durumudur.

-Kritik hastalık: Solunum yetmezliği, septik şok ve/veya çoklu organ yetmezliği tablolarını tanımlar. (22)

COVID-19 hastalarında mortaliteyi etkileyen en önemli unsurun yaş olduğu düşünülmektedir. Amerikan CDC (Centers for Disease Control and Prevention) verilerine göre 75-84 yaş aralığındaki hastaların mortalite oranı 18-29 yaş grubuna göre 140 kat fazla bulunmuştur. (23)

2.5 COVID-19 yönetimi ve tedavisi

Ayakta tedavi çoğu COVID-19 olgusu için uygundur. Tedavi seçenekleri değerlendirilirken bireysel olarak hastanın klinik ve sosyal koşulları ve mevcut kaynaklar dikkate alınmalıdır. Spesifik antiviral tedavi seçenekleri artmaktadır. Ancak şiddetli hastalık için herhangi bir risk faktörü olmayan 65 yaş altı aşıllı bireyler veya asemptomatik SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan kişiler için COVID-19'a özgü antiviral tedavi kullanımı önerilmemektedir. (24)

Ağır COVID-19 enfeksiyonu için risk faktörleri bulunan, 65 yaş üzeri hastalarda antiviral ilaç kullanımı endike olabilmektedir. Güncel olarak nirmatrelvir-ritonavir, bebtelovimab veya remdesivir, molnupiravir ve konvelesan plazma tedavileri seçilmiş olgularda kullanılabilmektedir. Bu tedavilerin semptomlar ortaya çıktıktan sonra kısa süre içinde başlanması halinde etkin olduğu, süre uzadıkça görülen faydanın azaldığı bilinmektedir. (24)

Güncel bir çalışmada 65 yaş ve üzeri hastalarda, COVID-19 nedeniyle hastaneye yatış ve ölüm oranları, nirmatrelvir alanlar arasında, almayanlara göre önemli ölçüde daha düşük bulunmuştur. Ancak genç poüpanyonda benzer fayda görülmemiştir. (25) Çok sayıda ilaç adayının araştırması ise devam etmektedir.

Ayaktan izlenen hastalarda kortikosteroid veya antibiyotik tedavisi sekonder enfeksiyon olmadıkça endike değildir.

Hospitalize edilen olguların tedavisi de hastalığın şiddetine göre bireyselleştirilmektedir. Enfeksiyon hiperkoagülabl bir vasata neden olduğundan kontrendikasyon olmayan tüm olgularda venöz tromboemboli profilaksisi tavsiye edilmektedir. (26,27) Solunumsal destek ihtiyacı olan hastalarda ise kortikosteroid tedavisi

önerilmektedir. Yüksek riskli ve şiddetli hastalığı olan olgularda nirmatrelvir-ritonavir, monoklonal antikor veya remdesivir tedavileri de verilebilir. Daha ileri olgularda baricitinib ve tosilizumab da tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır. Hospitalize olgularda konvelesan plazmanın rutin kullanımı önerilmemektedir. (28)

Hipoksemi ve nefes darlığı, solunumsal destek ihtiyacına işaret eder. Respiratuar destek tedavileri; nazal oksijen tedavisinden ekstrakorporeal membran oksijenasyonuna (ECMO) kadar uzanan çok geniş bir yelpazeyi kapsamaktadır.

2.6 COVID-19 ilişkili mortalite

Vaka ölüm oranı (case fatality rate) yalnızca doğrulanmış vakalar arasındaki ölüm oranını gösterir. Birçok SARS-CoV-2 enfeksiyonu olgusu asemptomatik olduğundan ve birçok hafif enfeksiyon teşhis edilmediğinden, enfeksiyon ölüm oranı (enfeksiyonu olan tüm bireyler arasındaki ölüm oranı) oldukça düşüktür. Aşılanmamış bireylere ait bazı analizlerde, yaşanan bölgenin gelişmişlik düzeyi ve risk gruplarına göre önemli ölçüde heterojenite olmakla birlikte vaka ölüm oranının yüzde 0,15 ile 1 arasında olduğu tespit edilmiştir. (29,30)

Aşı kullanıma girmeden önce farklı gelişmişlik kategorilerinden 53 ülkede yapılan sistematik bir analizde, vaka ölüm oranı ilk 1 yaşta yüzde 0,005 iken, 7 yaşında yüzde 0,002'ye düşmüş ve bundan sonra katlanarak artmıştır: 15 yaşında yüzde 0,006, 30 yaşında yüzde 0,06, 50 yaşında yüzde 0,4, 70 yaşında yüzde 2,9 ve 90 yaşında yüzde 20 olarak hesaplanmıştır. Medyan vaka ölüm oranı ise Nisan 2020'de yüzde 0,47 iken Ocak 2021'de yüzde 0,31'e düşmüştür. (31)

Hastanede yatan hastalar arasında beklendiği üzere mortalite oranı daha yüksektir. Bir çalışmada hastane içi mortalite oranının COVID-19 hastalarında influenzadan daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.(32) Mart ve Aralık 2020 ayları arasında ABD'de COVID-19 nedeniyle hospitalize edilen 16.000'den fazla hastayla yapılan bir çalışmada ise vaka ölüm oranı genel olarak yüzde 11,4 olarak bulunmuştur. (33) ABD'de ve İngiltere'de yapılan ayrı ayrı kohortlarda; pandemi boyunca, yaygın aşılama başlamadan önce bile hastane içi ölüm oranlarının zaman ilerledikçe düştüğü bildirilmiştir. (34,35) Bunun tam olarak sebebi bilinmemekle birlikte 'öğrenme ve daha iyi organize olma etkisi' olduğu değerlendirilmektedir. (36)

2.7 COVID-19 aşıları

Pandemik SARS-CoV-2 enfeksiyonunun etkilerini minimize etmek için çok sayıda aşı geliştirilmiştir. Bu aşılar;

- Hastalık yapmayan ancak bağışıklık yanıtı oluşturan etkisizleştirilmiş/ölü virüs içeren aşılar (İnaktif aşılar).
- Hastalığa neden olmayan ancak immün yanıt oluşturan zayıflatılmış virüs içeren aşılar (Canlı atenüe aşılar).
- Güçlü bir bağışıklık yanıtı oluşturmak için SARS-CoV-2 virüsünün yapısını taklit eden protein partiküllerini kullanan protein bazlı aşılar.
- Güçlü bir immün yanıt oluşturmak için COVID-19 virüsünün genetik unsurlarını (RNA molekülleri) taşıyan, kişi üzerinde hastalık yapıcı etkisi olmayan viral vektör aşıları.
- Bağışıklık yanıtı oluşturan proteinleri üretmek için genetik olarak tasarlanmış RNA partiküllerini kullanan mRNA aşıları.

Şu anda ABD’de Pfizer/BioNTech mRNA aşısı, Moderna mRNA aşısı, Novavax adjuvanted recombinant protein aşısı ve Janssen/Johnson & Johnson Replication-incompetent adenovirus 26 vector aşısı bulunmaktadır. Ülkemizde ayrıca inaktive Sinovac ve Turkovac aşıları bulunmaktadır.

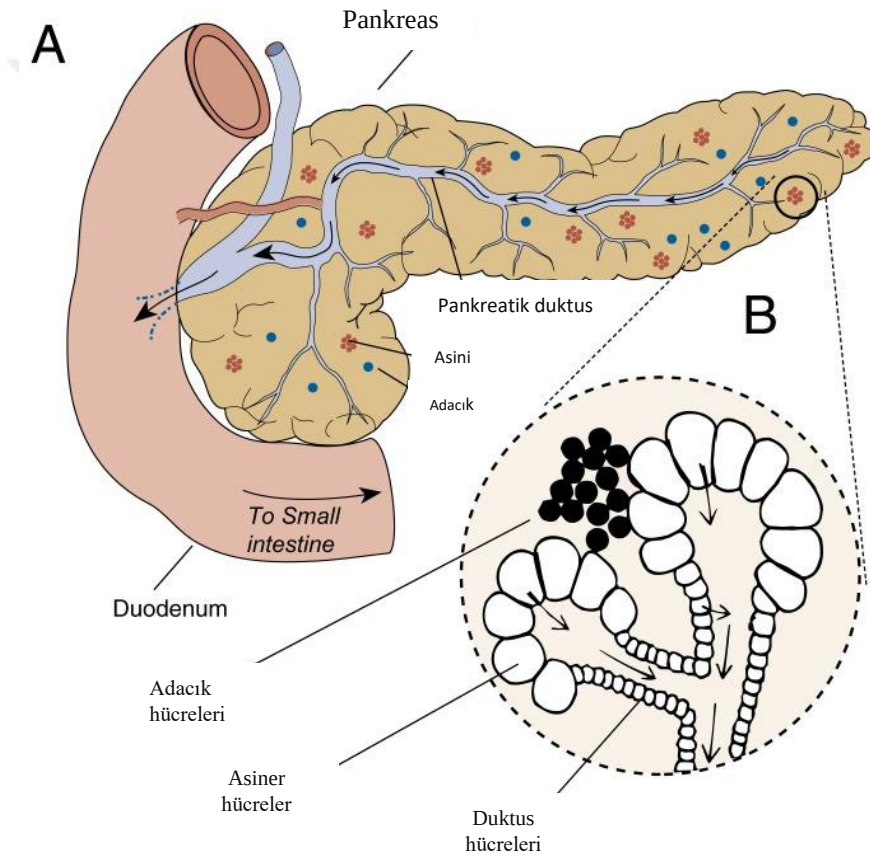
2.8 Pankreatik yağ infiltrasyonu veya steatoz

2.8.1 Genel tanım

Pankreas hem endokrin hem de ekzokrin görevleri olan bir organdır. Endokrin görevleriyle başta kan şekeri düzenlemesi olmak üzere çeşitli fonksiyonları yerine getirmek için hormon salgılamak, ekzokrin unsurlarıyla da mide ve barsakta besinlerin sindiriminde rol alır. Anatomik olarak ekzokrin kısım yaklaşık %85’lik bir alanı kaplarken endokrin görevi

olan adacık hücreler pankreas dokusunun %2-3'lük bir kısmını teşkil eder. Ancak yoğun fonksiyonlarından ötürü kanlanmanın yaklaşık %25-30'unu adacık hücreleri alır.

Ekzokrin pankreasta asiner ve duktal hücreler bulunur. Endokrin kısımda ise Langerhans adacıkları vardır. Burada dört farklı hücre grubu bulunmaktadır: Alfa (A) hücreleri glukagon, beta (B) hücreleri insülin, delta (D) hücreleri somatostatin, pankreas PP hücreleri ise pankreatik polipeptit salgılarlar. İnsülin üreten hücreler adacığın merkezindedir ve dokunun %70'ini teşkil eder.



Şekil 1 Pankreas ve duodenum anatomisi (37)

Pankreatik yağlanma ifadesi ilk defa 1933'te obez hastaların otopsi çalışmalarında kullanılmıştır. (38) Tıp literatüründe son yıllarda daha sıklıkla kullanılan bir terim olan pankreatik steatoz, pankreasta artan yağ birikimi ile karakterize bir durumdur. Pankreatik yağ infiltrasyonu ve bazen de steatopankreatit ile eşanlamda kullanılmaktadır. İsim karışıklığını gidermek adına bazı sınıflamalar da önerilmiştir. (39)

Tablo 1 Pankreas yağlanması terminolojisi (40)

İsim	Tanım
<i>Pankreatik steatoz</i> <i>Pankreatik lipomatoz</i> <i>Yağlı pankreas</i>	Pankreatik yağ birikiminin genel adı
<i>Yağlı değişim</i>	Ölen asiner hücrelerin yerini adipositlerin alması
<i>Yağlı infiltrasyon</i>	Obezite nedeniyle adiposit infiltrasyonu
<i>NAYPH</i>	Pankreatik yağ birikimi+obezite ve MetS
<i>NAYSP</i>	Yağ infiltrasyonu nedeniyle gelişen pankreatit

NAYPH: Non alkolik yağlı pankreas hastalığı, NAYSP: Nonalkolik yağlı steatopankreatit

Pankreatik steatozda en sık etyolojik faktör olarak obezite ve metabolik sendrom öne çıkmaktadır, diğer etmenler arasında bazı konjenital sendromlar, toksik maddeler veya viral hastalıklar sayılabilir. Tanı sıklıkla invaziv olmayan görüntüleme yöntemlerine dayanmaktadır. En kolay erişilebilir olan karın ultrasonografisi, ayrıca endoskopik ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme kullanılabilir. Kesin tanı ise biyopsi materyalinin mikroskopik incelenmesi neticesinde patolojik olarak konulur. (41)

Klinik uygulamada pankreatik steatoz; tip 2 diyabet, alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı ve kardiyovasküler hastalıklar ile yakın ilişkisi nedeniyle özellikle önemlidir. Pratikte sıklıkla kullanılan bir deyim olan nonalkolik yağlı karaciğer hastalığına (NAFLD) benzer şekilde nonalkolik yağlı pankreas hastalığı (NAFPD) deyimini de giderek artan sıklıkta kullanılmaktadır. Bazı yazarlar ise NAFPD terimini pankreatik steatoza obezite ve metabolik sendromun eşlik etmesi durumunda kullanırlar. Pankreatik yağ infiltrasyonuna enflamasyonun da eşlik etmesi veya infiltrasyona sekonder enflamasyon gelişmesi durumunda ise nonalkolik steatopankreatit ifadesi kullanılmaktadır. (41)

2.8.2 Patogenez ve risk faktörleri

Risk faktörlerini taşıyan olgularda pankreatik steatoz iki şekilde meydana gelir: Ölen asiner hücrelerin yerini adipositlerin alması veya pankreatik hücrelerin doğrudan lipit molekülleriyle infiltre olması. (42)

Steatopankreatit gelişiminde rolü olan çok sayıda etmen bilinmektedir. En güçlü etyolojik faktör olarak obezite ve metabolik sendrom öne çıkmaktadır. Bunun dışında yaşla birlikte pankreasta yağlanmanın arttığı da görülmüştür. Pankreatik steatoz gelişimine sebep olduğu düşünülen diğer risk faktörleri şunlardır:

- (a) Diabetes mellitus
- (b) Alkol kötüye kullanımı
- (c) Enfeksiyonlar (Reovirusler, AIDS, hepatit B)
- (d) Hemokromatoz
- (e) İlaçlar (rosiglitazon, kortikosteroidler, oktreotid, gempitabin) ve toksinler
- (f) Malnutrisyon
- (g) NAFLD, kronik hepatit
- (h) Konjenital hastalıklar (Shwachman-Diamond sendromu, Johanson-Blizzard sendromu, kistik fibroz, heterozigot karboksil-ester lipaz mutasyonu) (42–44)

Yağlı karaciğer hastalığı ile pankreatik steatozun ne sıklıkta birlikte görüldüğü ve ne düzeyde korele olduğu yönünde yapılmış bazı çalışmalarda birbirinden farklı sonuçlar elde edilmiştir. Seksen postmortem olguyla yapılan histopatoloji temelli bir çalışmada pankreatik yağlanma skoru ile NAFLD aktivite skorları birbiri ile korele bulunmuştur (Sırasıyla $P = 0.02$

ve $P = 0.03$). Buna dayanılarak pankreas ve karaciğerdeki yağlanmaların birbiriyle ilişkili olabileceği, bunun sebebinin de ortak etyolojiden kaynaklandığı düşünülmüştür. (45)

Radyoloji temelli yapılan bir başka çalışmada ise abdominal ultrasonografi yapılan 345 hasta değerlendirilerek pankreatik ve hepatik ekojeniteye bakılmış ve her iki organdaki yağlanmanın korele olup olmadığı araştırılmıştır. Belirgin pankreas yağlanması olan olguların dörtte birinden fazlasında karaciğer yağlanması tespit edilmemiştir. Yüzde 12,8 hastada ise karaciğer yağlanması olduğu halde pankreasta yağlanma görülmemiştir. Her iki organda da yağlanma görülen olguların ise yüzde 55'inde steatoz evresinde uyumsuzluk tespit edilmiştir. Sonuçta pankreatik steatoz ile NAYKH'nın aralarında güçlü bir ilişki olmadığı iddia edilmiştir. (46)

Yağlı pankreasa sahip kişilerin, olmayanlara göre tip 2 diyabet hastası olma riski anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. (47) Ayrıca yeni tanı diyabet olgularında ölçülen pankreatik yağlanma oranı normal popülasyona göre daha yüksek bulunmuştur. (48) Bazı çalışmalarda ise pankreatik yağlanma ile tip 2 diyabet arasında bir ilişki bulunmamıştır. (49)

Alkol kullanımı ile pankreatik steatoz arasındaki ilişkinin patofizyolojik temeline dair farklı fikirler bulunmaktadır. Bu konuda yaygın görüş, aşırı alkol tüketiminin pankreasta kronik ve akut inflamasyona yol açarak, trigliserid ve kolesterol sentezinde görevli enzimleri upregule ederek ve malnutrisyona zemin hazırlayarak pankreatik steatoza yol açtığı yönündedir. (50)

2.8.3 Pankreatik yağ infiltrasyonu tanısı

Tanının nasıl koyulacağı konusunda net bir uzlaşma yoktur. Başka bir nedenle yapılacak doku tanısı işlemleri dışında rutin biyopsi yapılmamaktadır. Tanı sıklıkla abdominal görüntülemeler neticesinde koyulur. İdeal yöntem yağlanmanın varlığının tespitinin yanısıra miktarını da invaziv işlemlere gerek kalmadan kantite edebilmelidir.

Transabdominal ultrasonografi (USG) sıklıkla yapılan, invaziv olmayan ve kolay ulaşılabilen bir görüntüleme yöntemidir. Pankreatik steatoz, böbrek ekojenitesi veya karaciğer ekojenitesi ile karşılaştırıldığında pankreas parankim ekojenitesinde artış olarak tanımlanır. Burada hepatik steatozun olası varlığı pankreası değerlendirirken yanıltma payını artırmaktadır. Böylesi durumlarda sadece böbrek ekojenitesi ile karşılaştırma yapılabilir. Yöntemin kısıtlılıkları; obez hastalarda ve aşırı barsak gazı olduğunda net değerlendirme yapılamaması, operatör bağımlı olması ve kantitatif sonuç elde edilememesidir. (51)

Endoskopik USG ise pankreasa dair oldukça net görüntüleme imkânı sağlayan invaziv bir görüntüleme metodudur. Kısıtlılıkları ise sınırlı sayıda merkezde yapılabilmesi, pahalı ve operatör bağımlı oluşudur.

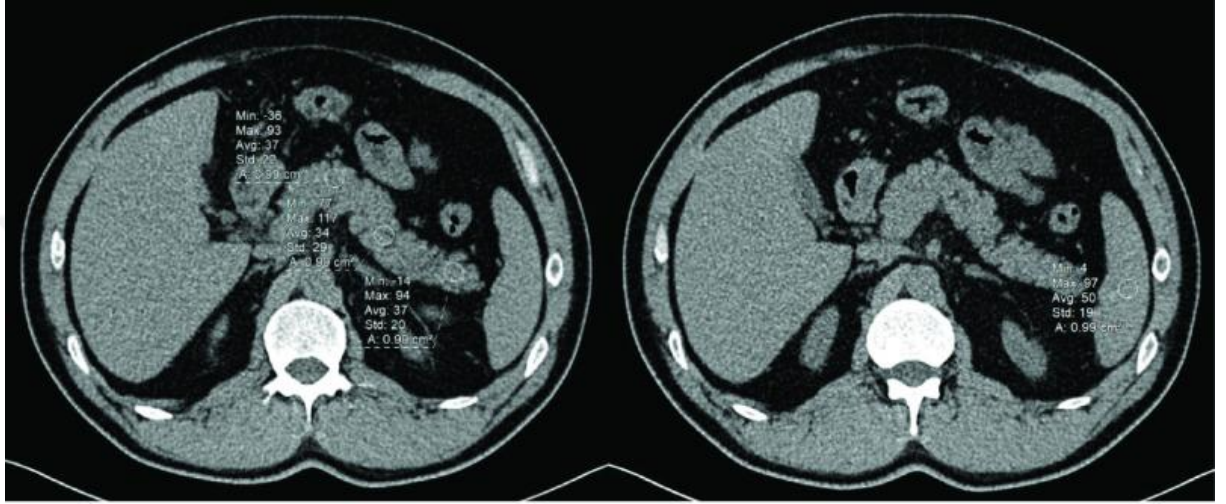
Bilgisayarlı tomografi (BT) günümüzde nispeten kolay ulaşılabilen ve noninvaziv oluşuyla sıklıkla tercih edilen görüntüleme yöntemidir. MR'a kıyasla kısa sürede çekim yapılabilmesi de ayrıca bir avantajdır. Pankreatit tanısında yaygın olarak kullanılan BT'nin pankreatik yağ infiltrasyonu tanısında da kullanılabileceği bildirilmiştir. Dokunun dansitesini ölçen Hounsfield Unit (HU) yöntemiyle pankreasın BT sönümleme değeri tespit edilerek dalak dokusuna ait HU ölçümleri ile farkları ve oranı değerlendirilmiştir. Yapılan çalışmada BT sönümleme indeksi ile tespit edilen yağlanma derecesinin pankreatektomi sonucunda yapılan histolojik değerlendirme ile korele olduğu sonucuna varılmıştır. (52)

Aşağıdaki görselde (şekil 2) pankreas ve dalak dokularından alınan 1 cm² 'lik ilgi alanında (ROI: region of interest) HU sönümleme hesaplaması yapılarak dokudaki yağlanma düzeyi kestirilmeye çalışılmıştır. (53)

Bu bağlamda yapılan çalışmalarda pankreas sönümleme değeri-dalak sönümleme değeri (P-D) ve pankreas sönümleme değeri /dalak sönümleme değeri (P/D) şeklinde fark ve oranları alınarak pankreastaki yağlanmanın kestirimi yapılmaya çalışılmıştır. P/D oranının %70 ve altında olduğu durumlarda yağlı pankreastan söz edilebileceği önerilmiştir. (53,54) P-D farkının ise hangi noktada pankreatik steatozu desteklediğine dair literatürde net bir veri yoktur. Pankreas sönümleme değeri-dalak sönümleme değerine (P-D) dayanan tahminler

sıklıkla karaciğer sönümlemesi üzerinden yapılan hesaplamaların pankreasa uyarlanması neticesinde oluşmuştur. Karaciğer için yapılan emsal ölçümlerden hareketle P-D farkının -5'ten küçük olmasının pankreatik steatozu destekleyeceği iddia edilmiştir. (53)

Pankreas yağlanmasını öngörmede P/D oranında %70 eşik değer olarak alındığında 0.79 spesifite ve 0.79 sensitiviteye sahip olduğu bildirilmiştir. (54)



Şekil 2 Pankreas ve dalakta HU sönümleme değerinin tespiti

Yine tomografi tabanlı bazı çalışmalarda ise ‘alan temelli’ BT değerlendirmelerinin sönümleme indeksi ile yapılan incelemelere kıyasla histopatolojik sonuçlarla daha korele olduğu tespit edilmiştir. (55)

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) de pankreası oldukça iyi değerlendiren bir görüntüleme yöntemidir. Noninvaziv ve güvenli olmasının yanında yüksek duyarlılığa sahip olması da tercih nedenidir.

Elastografi de pankreatik fibrozisi tespit edebilmektedir. Endoskopik USG ile birlikte yapıldığında kronik pankreatit olgularında ekzokrin yetersizliği yüksek duyarlılıkla saptanabilmektedir. (56)

İlave bir klinik şüphe olmadıkça, pankreatik steatoz tanısında histopatolojik inceleme kullanılmamaktadır. Patolojik sonuçlara ilişkin veriler genellikle pankreatektomi materyallerinin incelenmesi neticesinde oluşturulmuştur.

2.8.4 Komplikasyonlar

Pankreatik yağ infiltrasyonunun klinik sonuçları arasında; metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalıklar, tip 2 diyabet, pankreas kanseri, ekzokrin ve endokrin pankreas disfonksiyonu ile pankreatik fistül yer almaktadır. (57)

Metabolik sendrom, net tanımı üzerinde yapılan uzun tartışmalar ve müzakereler sonucunda belirlenen 5 kriterden 3'ünün var olması durumunda tanı koyulan bir sendromdur. Bu kriterler;

- Bel çevresinin erkekte 102 cm, kadında ise 88 cm'den büyük veya buna eşit olması
- Trigliserid düzeyinin 150 mg/dl'den yüksek olması
- HDL kolesterol düzeyinin erkekte 40, kadında ise 50 mg/dl altında olması
- Kan basıncının sistolik 130 mmHg veya diastolik 85 mmHg üzerinde olması ve
- Açlık plazma glikozunun 100 mg/dl veya üzerinde olmasıdır. (58)

Yapılan çalışmalar NAFPD ile metabolik sendrom arasında yakın bir ilişki olduğunu göstermiştir. (59) Pankreatik yağ komponenti ile tip 2 diyabet gelişimi de birbiriyle ilintili bulunmuştur. Pankreatik yağ infiltrasyonunun beta hücrelerinde fonksiyon kaybına yol açtığı ve bu şekilde tip 2 diyabet gelişimine zemin hazırladığı düşünülmektedir. (60)

Oldukça kötü prognoza sahip bir tümör olan pankreatik duktal adenokarsinom (PDAK) ile NAFPD arasında da bir ilişki tanımlanmıştır. (61,62) PDAK olgularında pankreatik yağlanma bulguları kontrol grubuna kıyasla istatistiksel anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır.

Pankreatik yağ infiltrasyonu, endokrin fonksiyonların yanında ekzokrin fonksiyonları da bozmaktadır. (63) Buna yol açan teorik olarak 3 olası mekanizma vardır. Bunlar:

(i) Asiner hücre lipotoksitesisi

- (ii) Adiposit aracılı negatif parakrin etkisi
- (iii) Asiner hücrelerin doğrudan destrüksiyonudur.

Pankreas cerrahisi sonrası gelişebilecek bazı komplikasyonlara da NAFPD hastalarında daha sık rastlanmaktadır. Bunlar arasında da özellikle postoperatif pankreatik fistül ön plana çıkmaktadır. (64,65)

Pankreatik steatoz konusundaki tartışmalı noktalardan biri de kronik pankreatit ile arasındaki ilişkidir. Alkol ilişkili pankreas yağlanması olgularında kronik pankreatite gidişin arttığı ve hızlandığı bilinmektedir. Bu, kronik enflamasyon veya direkt toksik etkiden kaynaklanıyor olabilir. Rekürren akut pankreatit olgularında da parankimal kaybın adiposit infiltrasyonu ile sonuçlandığı göz önüne alındığında pankreatik yağlanma ve fibrozisin kronik pankreatit olgularında süregelen enflamasyonun birbirinden bağımsız iki ayrı sonucu olduğu düşünülmektedir. (39)

2.8.5 Pankreatik steatoz tedavisi

Spesifik olarak pankreas yağlanmasını tedavi edici bir ajan henüz tanımlanmamıştır. Genel olarak altta yatan sebebin tedavisinin pankreastaki yağlanmayı da azaltabileceği değerlendirilmektedir. Bir çalışmada bariatrik cerrahi sonrası pankreastaki yağlanmada ve pankreas kanseri riskinde azalma olduğu gözlemlenmiştir. (66)

Bazı araştırmalarda ise statin kullanımının pankreasta yağlanmayı durdurabileceği veya azaltabileceği, bu yolla da artmış pankreas kanseri riskini dengeleyebileceği iddia edilmiştir. (67)

2.8.6 Pankreatik steatoz ve COVID-19

SARS-CoV-2'nin bağlandığı ACE2 reseptörü pankreasta çok miktarda bulunduğu COVID-19 olgularında pankreatik hasar da görülebilmektedir. (68) Bir çalışmada COVID-19 pnömonisi olgularının %17'sinde semptomatik olmayan amilaz ve lipaz yükseklikleri görülmüştür. Bu olgulardan hiçbirine pankreatit tanısı koyulmamıştır. (69)

Pankreatik steatoz hastalarında COVID-19 enfeksiyonu geliştiğinde prognozunu nasıl etkilendiğine dair geniş çaplı çalışmalar bulunmamaktadır. Bir çalışmada toraks BT çekilen 396 COVID-19 olgusu incelenmiş ve pankreastaki yağlanmanın hospitalizasyon riskini ve süresini artırdığı gözlenmiştir. Aynı çalışmada yoğun bakım yatışlarının da yağlı pankreasa sahip olgularda daha sık olduğu gözlenmiştir. (53)

Bir başka çalışmada ise otomatize yöntemle hesaplanan pankreas BT yağ volüm fraksiyonu ile pnomoni şiddeti arasında pozitif bir korelasyon ($\rho = 0.549$, $p < 0.01$) bulunmuştur. (70)



3. GEREÇ VE YÖNTEM

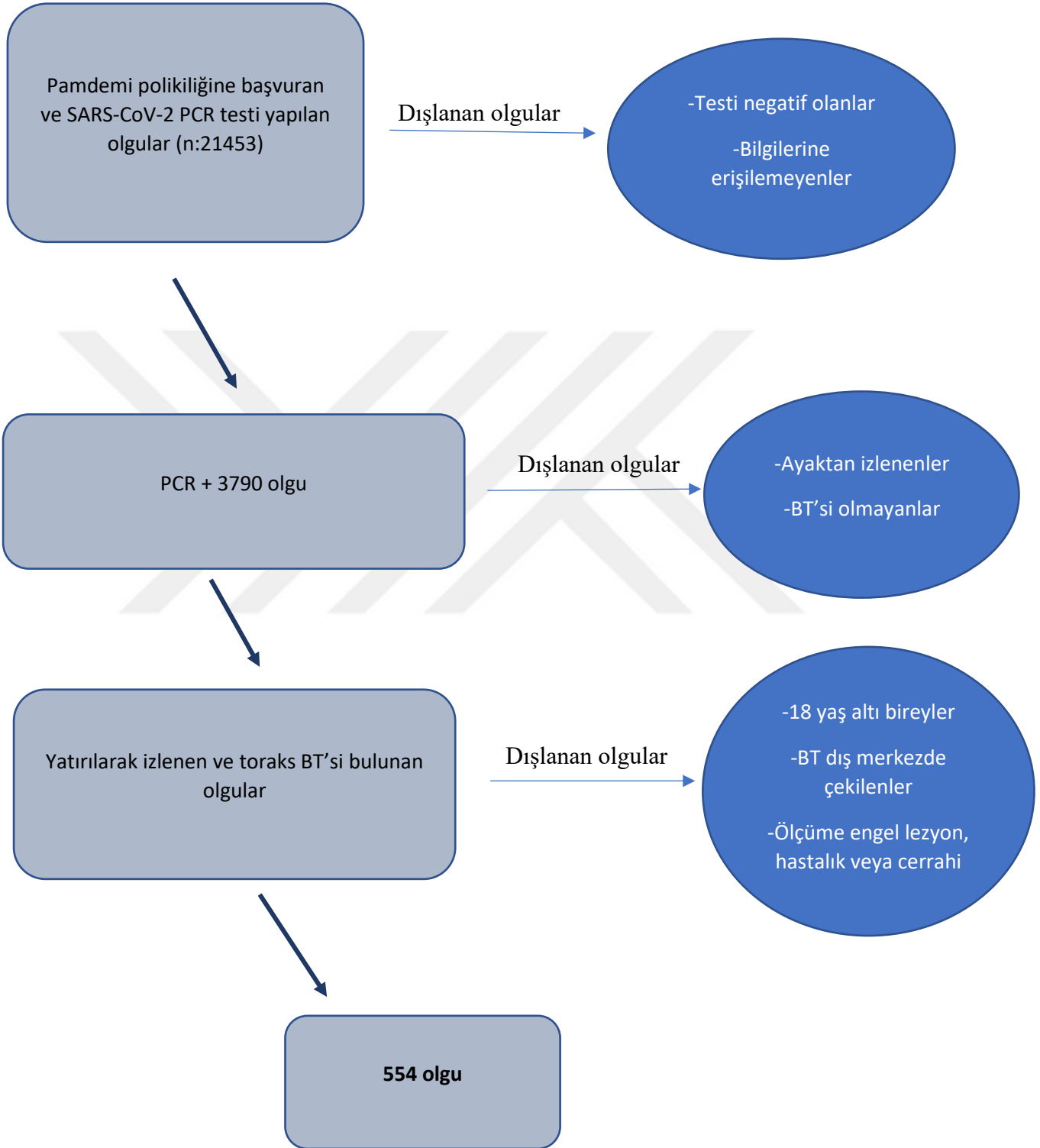
Çalışmamız Acıbadem Sağlık Grubu bünyesinde bulunan ve Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi ile afileye statüsüne sahip Acıbadem Altunizade hastanesinde tek merkezli ve retrospektif olarak planlanmıştır. Üniversitemizin Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulunun (ATADEK) 2022-09/30 numaralı kararı ile etik açıdan uygun bulunmuştur. (EK-1)

3.1 Çalışmanın tasarlanması ve olguların seçimi

Çalışmamızda 11.03.2020 ile 01.03.2022 tarihleri arasında üst solunum yolu enfeksiyonu semptomları ve COVID-19 (ICD10: U07.3) şüphesiyle pandemi polikliniğine başvuran ve SARS-CoV-2 RT-PCR testi yapılan 21453 olgu incelenmiştir. Bunlar arasından nazofarenks ve orofarenks örneklerinde SARS-CoV-2 RNA'sının gerçek zamanlı revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile gösterildiği (SARS-CoV-2 PCR +, 3790 olgu) ve klinik durumu, ek hastalıkları, solunum destek ihtiyacı ve diğer nedenlerle hastaneye yatırılarak izlem ve tedavi kararı verilen ve kliniğimizde çekilmiş toraks bilgisayarlı tomografisi olan olgular çalışmaya dahil edilmiştir. Bunlar arasından 7 olgu 18 yaşından küçük olması nedeniyle, 11 olgu hastanemizde çekilmiş tomografisi olmaması nedeniyle, 1 olgu splenektomize olması nedeniyle, 1 olgu batında yaygın serbest sıvı olması nedeniyle, 3 olgu pankreasta ölçüme engel lezyon nedeniyle, 1 olgu da pankreas kanseri tanısı nedeniyle değerlendirme dışı bırakılmıştır. Çalışmaya 554 hasta dahil edilmiştir.

Dahil edilme kriterleri;

- 18 yaş üzeri olmak
- Nazofarenks ve orofarenks sürüntü örneklerinde SARS-CoV-2 PCR testi + olmak
- Hastaneye yatırılmış olmak
- Merkezimizde çekilmiş bilgisayarlı tomografi olması
- Pankreas ve dalak ölçümlerine engel olacak lezyon, efüzyon veya geçirilmiş operasyon olmamasıdır.



Şekil 3 Çalışmaya dahil edilen olguların seçimi

3.2 Genel bilgiler, kronik hastalıklar vb bilgiler

Hasta dosyaları, anamnez evrakları, özgeçmiş bilgileri ve laboratuvar sonuçları detaylı incelenerek komorbiditeler kaydedilmiştir. Güncel kilo ve boy değerleri, alkol-sigara kullanımı, ana başlıklar altında (pulmoner, romatolojik, onkolojik vd) eşlik eden hastalık kategorileri işlenmiştir. Alkol ve sigara alışkanlıkları değerlendirilirken hiç tüketmemiş olanlar 0, aktif tüketenler 1, tüketmeyi bırakmış olanlar 2 ile kodlanırken bilgisine ulaşamayanlar veya belirtmek istemeyenler 3 rakamı ile kodlanmıştır.

3.3 Biyokimyasal ve mikrobiyolojik analizler

SARS-CoV-2 RNA gerçek zamanlı revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) pozitif olan olgular seçilmiştir. Bu testi negatif olup radyolojik tanı ile izlenen olgular çalışmaya dahil edilmemiştir.

Hastalara ilk başvuru esnasında ve yatış günlerinde bakılmış olan tam kan sayımı, CRP, ALT, AST, GGT, HbA1c, ferritin, d-dimer, interlökin-6 düzeyleri ile CD4-CD8 T lenfosit sayıları ve oranı arşiv sisteminden kaydedilmiştir. Bu analizler Türk Standartları Enstitüsü TS EN ISO 15189 standartlarına göre TÜRKAK (Türk Akreditasyon Kurumu) tarafından akredite edilen laboratuvarımızda çalışılmıştır.

3.4 Klinik seyir ve tedavi uygulamaları

Hastaların kliniğimizde yatış süreleri, yoğun bakım ünitesine alınıp alınmama durumları ve solunumsal destek ihtiyacı olup olmadığı not edilmiştir. Respiratuar desteğin de niteliği ayrıca değerlendirilmiş ve nazal destek, maske oksijen, noninvaziv mekanik ventilasyon, yüksek akımlı nazal oksijenizasyon ve orotrakeal entübasyon uygulanan hastalar kaydedilmiştir. Bunlardan ilk ikisi temel-hafif solunum desteği niteliğinde iken diğer uygulamalar şiddetli-ağır hastalık durumunda uygulanmıştır.

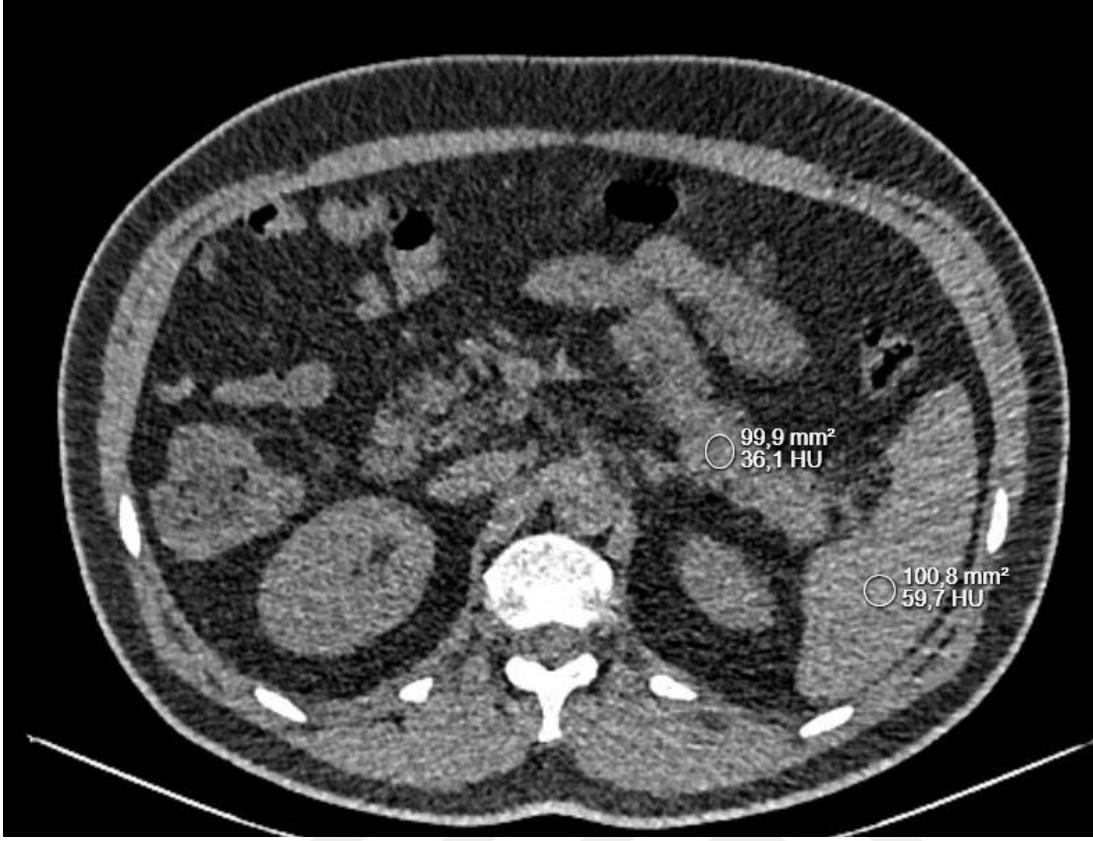
Hastalara uygulanan tedaviler de değerlendirmeye alınmıştır. Bu bağlamda; konvelesan plazma, steroid (metilprednizolon, MP), pulse steroid, biyolojik tedaviler ve rhDNase (Dornase alpha) uygulanan hastalar kaydedilmiştir. 40-80 mg MP tedavileri veya 8 mg'a kadar olan deksametazon tedavileri steroid tedavisi altında, 250 mg veya daha yüksek MP tedavisi ise pulse steroid adı altında toplanmıştır. Ayrıca IL-6 monoklonal antikoru olan tocilizumab ve IL-1 antagonisti olan anakinra tedavileri biyolojik ajan olarak sınıflandırılmıştır. Daha az sıklıkta veya nadiren uygulanan sağaltım yöntemlerine de yer verilmiştir (plazma exchange, remdesivir gibi antiviraller vs).

3.5 Radyolojik değerlendirme

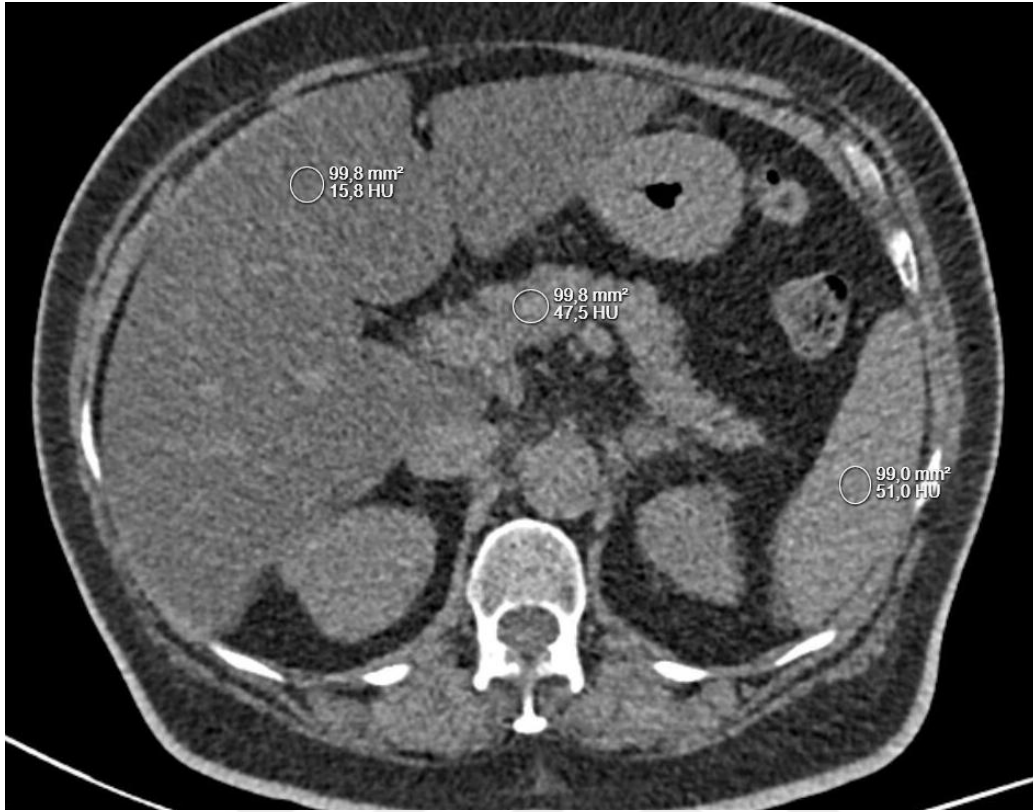
Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların ilk başvuruda veya yatarak tedavi görürken çekilen multifazik bilgisayarlı tomografi görüntüleri incelenmiştir. Çekimler, kliniğimizde bulunan CT-Siemens SF marka tomografi cihazıyla kontrastsız, düşük dozda radyasyonla ve sırt üstü pozisyonunda yapılmıştır.

Tomografiler öncelikle pnömonik tutulum açısından incelenmiş, tutulum varlığı ve ağırlığı açısından üç gruba ayrılmıştır: i: tutulum yok, ii: hafif tutulum iii: yaygın veya ağır tutulum.

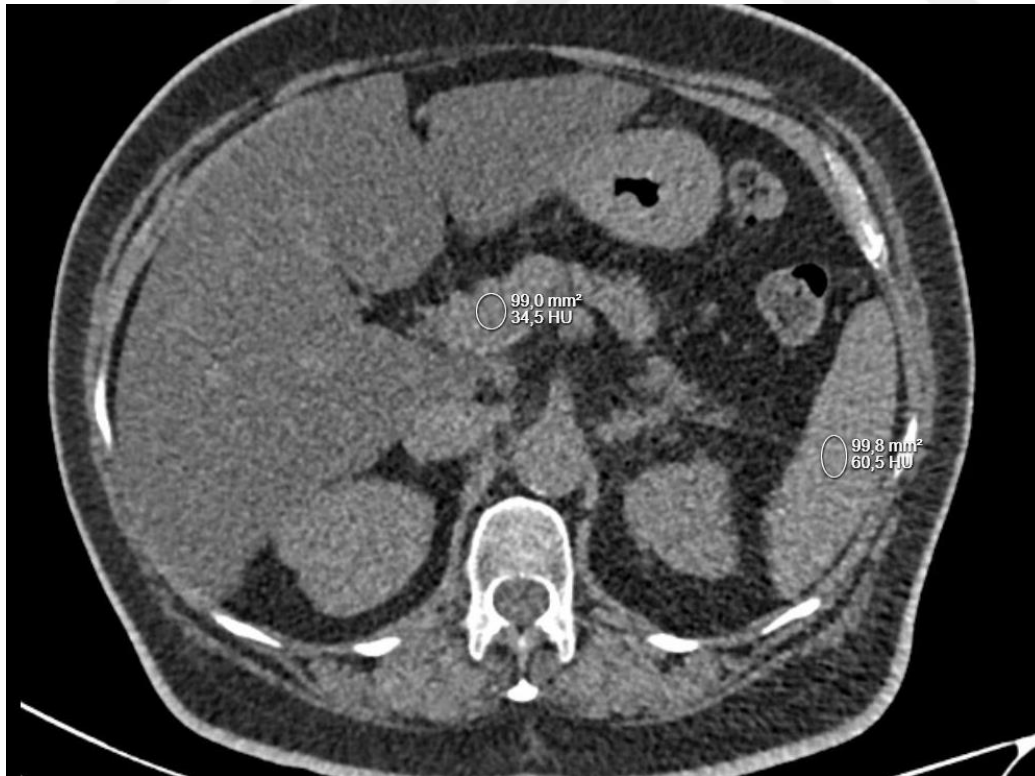
Pankreastaki yağlanmayı kantite edebilmek içinse unsinat proses, baş, boyun, gövde ve kuyruk bölümlerinden toplamda 5-8 adet ROI (region of interest-ilgili alan) alınmıştır. Pankreastaki steatozu kıyaslayabilmek için de dalaktan üst-orta-alt lojdan 3-6 adet ROI temin edilmiştir. Bu alanların yaklaşık 1 cm² olmasına zen gösterilmiştir. Burada Hounsfield unit (HU) ile sönümleme değeri alınarak aritmetik ortalamaları hesaplanmıştır. Bu lmler alınırken dokunun türdeş kısımları tercih edilmiş, vasküler oluşumlar, sinirler, kalsifikasyon vb lezyonlara denk gelmemesine zen gösterilmiştir. Ölçümler arasında belirgin farklılık olması durumunda ölçüm alınan ROI sayısı artırılmış ve gereğinde en baştan ölçümler tekrarlanmıştır.



Şekil 4 Pankreas ve dalakta sönümleme ölçümü



Şekil 5 Pankreas ve dalakta sönümleme ölçümü-2



Şekil 6 Pankreas ve dalakta HU sönümleme değerinin ölçümü-3

Pankreas ve dalaktan elde edilen ölçümler literatür destekli bilgiler ışığında pankreas sönümleme değeri-dalak sönümleme değeri (P-D) ve pankreas sönümleme değeri/dalak sönümleme değeri (P/D) şeklinde fark ve oranları alınarak değerlendirilmiştir. P/D sönümleme oranının %70'e eşit veya bunun altında olması durumunda 0.79 sensitivite ve 0.79 spesifite ile pankreatik steatoz olduğu kabul edilmiştir. (54)

Çalışmamızda pankreatik steatoz varlığına karar verirken her iki yöntem de kullanılmıştır. Ancak P/D oranının bilimsel dayanakları daha güçlü olduğundan başta korelasyon olmak üzere istatistiksel hesaplamalar P/D oranı esas alınarak yapılmıştır.

3.6 İstatistik yöntemi ve analiz

Tanımlayıcı istatistiklerde sürekli veriler ortalama standart sapma, median, minimum ve maksimum değerleriyle birlikte verilmiştir.

Verilerin istatistiksel karşılaştırmasında sürekli veriler için normal dağılıma uygunluk Kolmogorov-Smirnov analizi ile değerlendirilmiştir. Bağımsız gruplarda sürekli verilerin karşılaştırılmasında iki grup varlığında Mann Whitney U testi kullanılarak yapılmıştır. Sürekli verilerin birlikte değişimi Spearman korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir. Korelasyon katsayısının yorumunda 0,0-0,24 zayıf 0,25-0,49 orta 0,50- 0,74 güçlü 0,75- 1,00 çok güçlü olarak kabul edilmiştir.

İstatistiksel anlamlılık için %95 güven aralığında 0,05 in altındaki p değeri anlamlı olarak kabul edilmiştir. İstatistiksel analizler için SPSS v 21.0 programı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya COVID-19 tanısıyla hastaneye yatırılarak tedavi edilen 554 olgu dahil edilmiştir. Bu olguların tamamı 18 yaş ve üzerindedir. İlgili hastanemizde çekilen toraks bilgisayarlı tomografi tüm hastalarda mevcuttur.

4.1 Genel tanımlayıcı bulgular

Olguların %37'si kadın(n:205), %63'ü(n:349) ise erkektir. En genç olgu 19 yaşında iken en yaşlı hasta 103 yaşındadır. Yaş ortalaması 54'tür(SD:17.3).

En sık görülen ek hastalık %35 olguda mevcut olan hipertansiyondur. Diyabet %23, kalp-damar hastalığı %21, kronik akciğer hastalığı %18, onkolojik hastalık %11(%4'ü aktif hastalık) ve tiroid hastalığı ise %10 olguda görülmekteydi. Olguların %38'inin herhangi bir kronik hastalığı bulunmuyordu.

Hastaların ortalama takip süresi 12 gündür (SD:12). En uzun süre yatan olgu 87 gün tedavi görmüştür.

Çalışmaya katılan olgulardan 336'sı hiç sigara içmediğini belirtmiştir. 82 hasta sigarayı bırakmış iken 68 hasta aktif sigara içicisi olduğunu söylemiştir. Olguların %72'si (n:398) hiç alkol kullanmadığını belirtmiştir. %15 (n:84) olgu ise aktif olarak alkol tükettiğini bildirmiştir.

Hastaların beden kitle indekslerine bakıldığında ortalama 27,5 olarak saptanmıştır (min:15.5, max:51,9).

Tablo 2 Temel tanımlayıcı ve klinik bulgular

Cinsiyet (kadın)	%37 (n:205)
Tütün kullanımı	
Aktif içici	%14 (n:68)
İçmiyor	%69 (n:336)
Bırakmış	%17 (n:82)
Komorbiditeler	
Hipertansiyon	%35 (n:193)
Diyabet	%23 (n:127)
Kalp damar hastalığı	%21 (n:116)
Kronik Akciğer hastalığı	%18 (n:99)
Lipit bozuklukları	%12 (n:66)
Onkolojik hastalık	%11 (n:60)
Tiroid hastalığı	%10 (n:55)
Romatizmal hastalık	%3 (n:15)

Takiplerinde ateşi yükselen olgu oranı %57'dir (n:315). Tedavi sırasında olguların %53,7'sinde (n:298) solunumsal destek gereksinimi gelişmiştir. Bu ihtiyacın da yarısına yakını (n:135) basit venturi maske veya nazal oksijen ile giderilmiştir.

%29 (n:165) olguda ise daha ileri bir respiratuar destek ihtiyacı en azından bir süreliğine gerekmiştir (Yüksek akımlı nazal oksijen, BPAP vb noninvaziv mekanik ventilasyon ve orotrakeal entübasyon). Bunlardan %27 (n:146) hastada NIMV, %18 (n:100) hastada invaziv mekanik ventilasyon, %11 (n:63) hastada yüksek akımlı nazal oksijen gereksinimi gelişmiştir. 11 hastada ise (%2) tedavinin bir bölümünde trakeostomi yapılmıştır. Bunların tamamı acil olmayan koşullarda yapılmış trakeostomi işlemleridir.

Hastaların %42'si (n:236) pulse dozunda olmayan (40-80 mg MP veya 8 mg ve altı deksametazon) steroid tedavisi alırken %13 (n:73) hastada pulse (250 mg üzeri) steroid tedavisi uygulanmıştır. %8 (n:45) hastada ise biyolojik ajan kullanılmıştır. %4,7 (n:26) olguda

rhDNase (Dornase alfa), 8 olguda immün plazma, 5 hastada ise plazma değişimi tedavisi uygulanmıştır.

Tablo 3 Verilen tedavilerin dağılımı

Tedavi	Sıklık
Steroid	%42 (n:236)
Pulse Steroid	%13 (n:73)
Biyolojik Ajan	%8 (n:45)
RhDNase (Dornase Alfa)	%4,7 (n:26)
İmmün Plazma	%1 (n:8)
Plazma Değişimi	%1 (n:5)
Remdesivir	%0,2

Takip esnasında olguların dörtte biri (n:142) yoğun bakım ünitesine transfer edilmiştir. Yoğun bakımda tedavi gören hastaların burada geçirdiği ortalama süre 16 (SD:13) gündür. En az kalan hasta 2 gün, en uzun süre kalan olgu ise 78 gün kalmıştır.

Olguların %10'unda (n:57) eksitus gelişmiştir. Bunların 1'i yatan hasta servisinde, diğer ölümler ise yoğun bakım ünitesinde gerçekleşmiştir. YBÜ'de izlenen hastaların mortalite oranı %40,1'dir.

4.2 Laboratuvar sonuçları, biyokimyasal parametreler

Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama hemoglobin değerleri 13,2 gr/dl (SD:1,8), nötrofil sayısı $4900 \times 10^6/L$ lenfosit sayısı $1210 \times 10^6/L$ ve platelet sayısı 206bin/ μl 'dir. En sık kullanılan inflamasyon belirteci olan CRP ortalama 5.9 (SD:6) mg/dl'dir. Laboratuvar analizleri tablo-4'te verilmiştir.

Tablo-4 Laboratuvar bulguları

Parametre	Ortalama	Standard Deviation	Median	Minimum	Maximum
Hgb (g/dl)	13,2	1,8	13,4	6,6	17,5
MCV (fl)	85	6	86	58	104
Nötrofil (h/ μ L)	4907	2995	4100	8	24900
Lenfosit (h/ μ L)	1211	1560	1010	80	34500
PLT (h/ μ L)	206239	74117	196000	17000	570000
GGT (U/L)	122	193	54	7	1395
HbA1C (%)	6,3	1,7	5,8	4,4	15,7
CRP (mg/dl)	5,9	6,1	3,7	,1	43,6
Ferritin (ng/mL)	860	7822	290	4	183000
D-dimer (μ g/mL)	4,0	46,7	,6	,1	1050,0
AST(U/L)	36	26	29	6	225
ALT (U/L)	46	45	34	11	608
IL-6 (pg/ml)	85	565	18	1	9192
CD4/CD8	2,0	1,7	1,7	,1	13,1
CD4 (h/mm ³)	405	275	358	19	1330
CD8 (h/mm ³)	255,2	172,4	215,5	12,0	871,0

Olguların %23'ü (n:123) anemikti. Nötropeni %4, lenfopeni ise %62 (n:343) olguda görülmüştü. %45 (n:249) hastada ALT yüksekliği, %34 (n:188) hastada ise AST yüksekliği saptandı. CRP çalışmaya dahil edilen olguların %98'inde yüksek saptandı. Ferritin yüksekliği olguların yarısında mevcuttu. %55 (n:304) hastada d-dimer düzeyleri yüksek saptandı.

4.3 Görüntüleme sonuçları ve analizler

Ortalama pankreas sönümlleme değeri 37,9 HU olarak bulunmuştur. Dalak için ise 54,6 HU saptanmıştır.

P/D oranı baz alındığında olguların %38'inde (n:211) yağlı pankreas tespit edilmiştir. Ortalama sönümlleme oranı %69'dur. P-D değerine göre sınıflama yapıldığında ise %85 (n:470) olgu yağlı pankreasa sahiptir. Farka (P-D) bakıldığında ortalama -17 bulunmuştur. Sönümlleme oranına göre yağlı pankreası olmayıp fark baz alındığında yağlı pankreas grubuna giren çok sayıda olgu mevcuttur.

Tablo 5 Radyolojik bulgular

	Mean	Standard Deviation	Median	Minimum	Maximum
Pankreas HU sönümlleme	37,9	14,5	40,8	-48,9	67,6
Dalak HU sönümlleme	54,6	5,5	54,3	40,0	101,8
P/D oranı	69,1%	26,8%	74,8%	-93,1%	121,8%
P-D farkı	-17,0	14,8	-13,7	-101,4	12,1

4.4 Yağlı pankreas ile klinik ve tanımlayıcı bulguların ilişkisi

Yağlı pankreasa sahip hastaların cinsiyet dağılımına bakıldığında erkek oranları istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir ($p<0,001$)

Pankreasta steatoz olanların yaş değerleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir ($p=0,027$). PS olgularında ortalama yaş 56 iken, yağlanma olmayan kişilerde ortalama yaş 52'dir.

Tütün ürünleri tüketmeyen bireylerin oranı yağlı pankreası olmayan grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p=0,002$). Alkol kullanmadığını beyan eden olguların oranı ise yağlı pankreasa sahip bireylerde daha yüksek bulunmuştur ($p=0,006$).

Tablo 6 PS ile cinsiyet ve sigara kullanımı arasındaki ilişki

		PS yok		PS var		
		Sayı	%	Sayı	%	
Cinsiyet	Kadın	150	43,9%	54	25,6%	$P<0,001$
	Erkek	192	56,1%	157	74,4%	
Sigara	0	211	62,8%	125	59,8%	$P=0,002$
	1	37	11,0%	31	14,8%	
	2	41	12,2%	41	19,6%	
	3	47	14,0%	12	5,7%	

Pankreas yağlanması ile kronik hastalıkların ilişkisine bakıldığında PS’u olan bireylerde lipit bozuklukları, kalp damar hastalıkları, hipertansiyon ve kronik akciğer hastalıkları sıklığı daha fazla bulunmuştur (p değerleri sırasıyla: 0,022, 0,017, 0,007, 0,029). Ayrıca BT’de kronik bronşit ve amfizem bulguları gibi kronik akciğer hastalığının objektif göstergelerinin görülme oranları da PS’lu hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir.

Akciğerdeki pnömonik tutulum ile pankreas yağlanması arasında ise istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir ilişki bulunmamıştır ($p=0,488$).

Benzer şekilde PS ile onkolojik, romatizmal ve tiroidal hastalıklar ile diyabet arasında da istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir ilişki saptanmamıştır.

Hastanede takip süreleri incelendiğinde de PS varlığı hastanede yatış sürelerini etkiler gözükmemektedir ($p=0,078$).

Tablo 7 PS ve kronik hastalıklar

		PS yok		PS var		
		Sayı	%	Sayı	%	
Lipit bozuklukları	0	308	90,1%	176	83,4%	P=0,022
	1	34	9,9%	35	16,6%	
Kalp damar Hastalıkları	0	279	81,6%	154	73,0%	P=0,017
	1	63	18,4%	57	27,0%	
Hipertansiyon	0	236	69,0%	122	57,8%	P=0,007
	1	106	31,0%	89	42,2%	
Kronik akciğer hastalıkları	0	288	84,2%	162	76,8%	P=0,029
	1	54	15,8%	49	23,2%	

4.5 Pankreatik steatoz ile biyokimyasal parametreler arasındaki ilişki

PS ile anemi sıklığı ve hemoglobin düzeyleri ile lenfosit sayıları arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Ancak nötropeni sıklığı PS olgularında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p=0,016$). Nötrofil düzeyleri ise PS hastalarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p=0,019$). Öte yandan yağlı pankreası olan hastalarda ALT yüksekliği daha az sıklıkta görülmüştür ($p=0,032$). PS ile T lenfosit subtipleri arasında ise (CD4 ve CD8) anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

GGT ve HbA1c düzeyleri pankreatik steatozu olan olgularda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p=0,000$ ve $0,000$)

P/D oranı ile GGT arasında negatif yönde orta güçte anlamlı bir korelasyon vardır. ($r=-0,275$ $p<0,001$). Benzer şekilde P/D ile HbA1c arasında da negatif yönde orta güçte anlamlı bir korelasyon vardır. ($r=-0,373$, $p=0,000$) Benzer şekilde P-D ile GGT ve HbA1c

arasında da negatif yönde orta güçte anlamlı bir korelasyon vardır (sırasıyla $r=-0,275$, $r=-0,355$ ve $p<0,001$, $p<0,001$).

PS ile ferritin, CRP ve IL-6 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmemiştir. Ancak d-dimer yüksek olgularda P/D oranı ve P-D farkı daha düşük saptanmıştır ($p=0,018$ ve $0,021$).

Tablo 8 PS ve laboratuvar sonuçları arasındaki ilişki

	PS yok					PS var					
	Mean	Standard Deviation	Median	Minimum	Maximum	Mean	Standard Deviation	Median	Minimum	Maximum	
GGT	101	192	43	7	1395	149	192	69	17	1084	$P<0,001$
HbA1C	5,9	1,1	5,6	4,6	10,8	6,9	2,1	6,0	4,4	15,7	$P<0,001$
Lenfosit	1262	1923	1010	80	34500	1129	619	1000	100	3490	
CRP	5,8	6,1	3,3	,1	28,7	6,0	6,3	4,0	,1	43,6	
Ferritin	512	703	290	4	5758	1422	12626	289	4	183000	
D-dimer	5,5	59,2	,5	,1	1050,0	1,6	5,0	,6	,1	61,0	
Nötrofil	4659	2820	3915	8	16200	5308	3226	4240	1090	24900	$P=0,019$
HGB	13,2	1,8	13,4	8,5	17,0	13,3	1,9	13,4	6,6	17,5	
MCV	85	5	85	58	103	85	6	86	62	104	
AST	37	29	29	6	225	35	22	29	10	156	
ALT	49	52	35	11	608	42	30	32	13	230	
PLT	204316	74066	195500	37000	536000	209355	74271	197000	17000	570000	
CD4/CD8	2,0	1,9	1,7	,1	13,1	2,1	1,4	2,0	,1	7,7	
CD4	408	257	400	19	1075	400	303	303	37	1330	
CD8	267,3	179,5	218,0	12,0	871,0	236,8	160,3	212,0	12,0	696,0	
IL-6	114	720	19	1	9192	40	79	16	2	559	

4.6 PS olgularının analizi, klinik gidişi, hastalık şiddeti ve tedavi ilişkileri

PS olgularının oksijen ihtiyacı, invaziv ve noninvaziv mekanik ventilasyon gereksinimi yağlanma olmayan olgularla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (sırasıyla $p=0,137$, $0,204$, $0,070$).

Benzer şekilde pankreatik yağlanma ile yoğun bakıma gidiş veya mortalite arasında anlamlı ilişki yoktur ($p=0,187$ ve $0,292$).

Ancak pulse steroid tedavisi verilen olgulara bakıldığında P/D oranının ve P-D farkının daha düşük olduğu görülmüştür ($p=0,014$).

Benzer ilişki biyolojik ajan kullanımında da görülmüştür. PS olgularında biyolojik ajan kullanımı yağlı pankreası olmayan olgulara göre daha fazladır ($p=0,012$).

Tablo 9 Steroid ve pulse steroid tedavisi ile sönümleme değerleri arasındaki ilişki

	Steroid										
	Verilmedi					Verildi					
	Mean	Standard Deviation	Median	Minimum	Maximum	Mean	Standard Deviation	Median	Minimum	Maximum	
P-D	-17,38	14,96	-14,20	-101,40	12,10	-16,46	14,63	-12,70	-99,80	4,90	
P/D	68,2%	27,8%	74,3%	-93,1%	121,8%	70,2%	25,3%	76,4%	-84,2%	111,4%	P=0,380

	Pulse Steroid										
	Verilmedi					Verildi					
	Mean	Standard Deviation	Median	Minimum	Maximum	Mean	Standard Deviation	Median	Minimum	Maximum	
P-D	-16,51	14,67	-13,15	-101,40	12,10	-20,16	15,45	-17,80	-89,40	,20	
P/D	70,0%	26,4%	75,7%	-93,1%	121,8%	63,1%	28,7%	69,3%	-60,2%	100,4%	P=0,014

Tablo 10 Oksijen ihtiyacı ve respiratuar destek ile sönümleme değerleri arasındaki ilişki

O ₂ ihtiyacı	Yok					Var					
	Mean	Standard Deviation	Median	Minimum	Maximum	Mean	Standard Deviation	Median	Minimum	Maximum	
P-D	-16,24	14,91	-13,30	-99,80	3,10	-17,63	14,72	-13,95	-101,40	12,10	
P/D	70,6%	26,4%	75,7%	-84,2%	106,7%	67,7%	27,0%	74,5%	-93,1%	121,8%	P=0,137
NIMV	Uygulanmadı					Uygulandı					
	Mean	Standard Deviation	Median	Minimum	Maximum	Mean	Standard Deviation	Median	Minimum	Maximum	
P-D	-16,50	14,88	-13,20	-101,40	4,90	-18,37	14,58	-14,80	-89,40	12,10	
P/D	70,0%	27,0%	75,7%	-93,1%	111,4%	66,4%	26,1%	72,6%	-60,2%	121,8%	P=0,070
OTE	Uygulanmadı					Uygulandı					
	Mean	Standard Deviation	Median	Minimum	Maximum	Mean	Standard Deviation	Median	Minimum	Maximum	
P-D	-16,61	14,51	-13,50	-101,40	4,90	-18,71	16,08	-13,80	-89,40	12,10	
P/D	69,8%	26,4%	75,4%	-93,1%	111,4%	65,8%	28,4%	73,3%	-60,2%	121,8%	P=0,204

4.7 Yoğun bakıma yatış gereksinimi olan olguların değerlendirilmesi

Tedavi ve izlemin bir kısmında yoğun bakım ünitesine transfer edilen olgularda cinsiyet, alkol ve sigara alışkanlıkları açısından YBÜ ihtiyacı olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (sırasıyla p=0,842, 0, 137, 0,081).

Artan yaş ve beden kitle indeksi ile YBÜ yatış oranlarının da arttığı görülmüştür (sırasıyla p=0,00 ve 0,036). Tiroidal ve romatizmal hastalıklar dışında kalan kronik hastalıkların da YBÜ’de tedavi edilen olgularda daha sık görüldüğü saptanmıştır (p değeri diyabet için 0,002, diğerleri için <0,001).

Anemi, trombositopeni ve lenfopeni görülme sıklığı YBÜ’de tedavi edilen olgularda daha fazladır (p=0,028, 0,015 ve <0,01). Lenfosit düşüklüğü CD4+ ve CD8+ T lenfositleri için ayrı ayrı anlamlıdır (p=0,00).

YBÜ ihtiyacı gelişen olgularda MCV değerleri de anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur(p=0,000).

Ferritin, CRP ve d-dimer yüksekliği de YBÜ’de izlenen olgularda daha sık görülmüştür (p<0,01).

Yoğun bakımda ve normal odada izlenen hastalarda pankreas yağlanması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,148).

Tablo 11 YBÜ’ne yatış ve sönümlleme değerleri arasındaki ilişki

YBÜ yatış	Yok					Var					
	Mean	Std. deviation	Median	Minimum	Maximum	Mean	Std. deviation	Median	Minimum	Maximum	
P-D	-16,57	14,78	-13,55	-101,40	12,10	-18,22	14,90	-13,70	-89,40	1,30	P=0,269
P/D	69,9%	26,8%	75,4%	-93,1%	121,8%	66,6%	26,4%	73,8%	-60,2%	102,6%	P=0,187

Tablo 12 YBÜ’ne yatış ve PS arasındaki ilişki

		YBÜ yatışı				
		Yok		Var		
		Sayı	Yüzde %	Sayı	Yüzde %	
Yağlı pankreas	Yok	262	63,6%	80	56,7%	P=0,148
	Var	150	36,4%	61	43,3%	

5. TARTIŞMA

Pankreatik steatoz, 1933'deki ilk tanımından bugüne kadarki süreçte, hepatik steatoza kıyasla çok daha geri planda kalmış ve daha az önem atfedilen bir kavram olmuştur. Eşlik ettiği veya gelişmesine zemin hazırladığı hastalıklara dair elde kesin veriler bulunmamaktadır. Diyabet, obezite, alkol ve metabolik sendrom başlıca suçlanan antitelerdir. Bunlara ilaveten toksik etkenler ve enfeksiyonlar da sayılabilir.

Klinik sonuçları, aralarında pankreas karsinomu ve diyabetin de olduğu çok sayıda ciddi sorunları içerir. (43) Özellikle kanser riskini artırması bu yönde yapılan çalışmaların da sayıca artmasına neden olmuştur.

Her ne kadar çok sayıda bilimsel çalışmaya konu edilmiş olsa da rutin klinik uygulamalarda pankreatik yağlanmanın kayda değer bir ilgi görmediği fark edilmektedir. Batında yapılan kesitsel görüntülemelerde veya toraks incelemelerinin abdomene dair olan raporlarında 'pankreasta atrofi' sıkça belirtilen bir bulgu olsa da pankreasta yağlanma veya steatozis gibi bir ibareyi neredeyse hiç görmemekteyiz. Bunun tersine, karaciğerde yağlanmanın varlığı özellikle incelenmekte ve gradeleme yapılarak raporlanmaktadır. Risk faktörlerinin arttığı göz önüne alınırsa, artan insan ömrüyle de birlikte pankreatik steatozun artacağını öngörmek yanlış olmayacaktır.

Öte yandan koronavirüs pandemisi son üç yılda tüm dünyayı kasıp kavururken tıbbi bilimsel çalışmaların da en önemli gündem maddesi COVID-19 olmuştur. Çalışmamızda PS olgularının tespitini, kronik hastalıklar ve çeşitli alışkanlıklarla ilişkisini değerlendirmeyi, COVID-19 enfeksiyonunun şiddeti, verilen tedaviler ve prognozu arasındaki ilişkiyi belirlemeyi amaçladık. Çalışmamızın ana hedefi ise COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılan olgularda pankreatik yağlanmanın hastalık şiddeti ve prognoz üzerine etkisi olup olmadığını incelemektir.

Çalışmamızda olgular demografik açıdan incelendiğinde pankreas yağlanması sıklığının ilerleyen yaşla arttığını ve erkek cinsiyette daha fazla olduğunu tespit ettik. Bu, literatürdeki çalışmalarla uyumludur. (71,72)

PS olguları kronik hastalık açısından değerlendirildiğinde ise pankreasta yağlanma olan hastalarda lipid bozuklukları, kalp damar hastalıkları, hipertansiyon ve kronik akciğer hastalıkları sıklığı daha fazla bulunmuştur (p değerleri sırasıyla: 0,022, 0,017, 0,007, 0,029). Bu sonuçlar literatür ile karşılaştırıldığında benzer sonuçlara rastlanmıştır. (44) Bu benzerlik,

pankreatik steatozu belirleyebilmek için kullandığımız yöntemin doğruluğuna ilişkin bir veri olarak değerlendirilebilir. Öte yandan literatürde KOAH ile pankreas yağlanması arasındaki olası ilişkiye dair herhangi bir bilgi veya çalışma yoktur.

Literatürde kısıtlı sayıda çalışma PS ve COVID-19 ilişkisini irdlemiştir. COVID-19 tanılı 396 olguyu araştıran retrospektif bir çalışmada pankreasın farklı divizyonlarından ölçümler yapılarak PS ile COVID-19 şiddeti ve prognozu arasındaki ilişki araştırılmıştır. (53)

Farklı anatomik kısımlardan beş adet ROI alınarak ortalama HU sönümleme değeri hesaplanmış ve dalaktan alınan üç farklı değer ile birlikte oran ve farkları incelemeye konu edilmiştir.

Bu çalışmada hastaların %51'i yatırılarak tedavi edilmiş ve PS ile hospitalizasyon gereksinimi arasında pozitif korelasyon bulunmuştur ($p < 0.001$). PS ile diyabet ($p = 0.810$), koroner arter hastalığı ($p = 0.221$), hipertansiyon ($p = 0.057$) ve serebrovasküler hastalıklar ($p = 0.738$) arasında ise korelasyon tespit edilmemiştir. (53)

Biz ise çalışmamızda tümü yatırılarak izlenen hastaları inceledik ve PS olgularında lipit bozuklukları, kalp damar hastalıkları, hipertansiyon ve kronik akciğer hastalıkları sıklığını istatistiksel anlamlı düzeyde daha fazla bulduk (p değerleri sırasıyla: 0,022, 0,017, 0,007, 0,029).

Yine bu çalışmada hastanede yatış süresi ($p = 0.002$) ve YBÜ'de izlem gereksinimi ($p = 0.003$) PS olgularında daha yüksek saptanmıştır. Tersine, IMV ihtiyacı ($p = 0.104$) ve mortalite oranları ($p = 0.163$) ile PS varlığı arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir.

Bizim çalışmamızda ise PS olgularıyla yağlanma olmayan bireyler arasında oksijen ihtiyacı, invaziv ve noninvaziv mekanik ventilasyon gereksinimi açısından istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,137$, $0,204$, $0,070$). Hastanede yatış süresi ($p=0,078$), yedi günden kısa veya uzun yatış ($p=0,089$), YBÜ gereksinimi ($p=0,187$) ve mortalite ($p=0,292$) oranları ile de pankreas yağlanması arasında bir ilişki tespit etmedik.

Ancak hastalık seyrinin ağırlığı nedeniyle pulse steroid ve biyolojik ajan verilen olgular incelendiğinde pankreas yağlanması ile pulse steroid ve biyolojik ajan tedavisi uygulanan hastalar arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptadık ($p=0,009$ ve $p=0,012$). Çalışmaya dahil edilen hastaların tedavi gördükleri zaman dilimi dikkate alındığında, o dönemde COVID-19 için etkinliği yüksek kanıt düzeyi ile desteklenmiş herhangi bir tedavi rejimi bulunmuyordu. Pulse steroid uygulaması ile tocilizumab ve anakinra gibi biyolojik

ajanlar özellikle ciddi akciğer tutulumu olan, sitokin fırtınası ve ciddi hipoksi gibi durumlar nedeniyle genel durumu kötüleşen, yoğun bakıma transfer ihtimali beliren hastalarda mortaliteyi önleme amaçlı uygulanıyordu. Bu yönüyle bakıldığında pulse steroid ve biyolojik ajan tedavisinin ağır COVID-19 olgularında uygulandığını söylemek yanlış olmayacaktır. Bu verinin yağlı pankreasa sahip olgularda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanması değerli bir bulgudur.

Öte yandan biz bu çalışmadan farklı olarak yalnızca hastane yatışı olan olguları incelemeye aldık. Bu durum genel itibarıyla klinik tablosu veya laboratuvar değerleri daha kötü olguların değerlendirildiği anlamına gelebilir. Ancak özellikle pandeminin ilk aylarında, genel durumu iyi olan çok sayıda olgunun da çeşitli nedenlerle yatırılarak izlendiği bilinmektedir. Bu durum, kısmen de olsa “yatış verilen her hastanın ayaktan izlenen olgulardan daha kötü bir klinik durumda olduğu” kabulünü haksız çıkarır.

Yine bu çalışmada araştırmacılar pankreastan beş, dalaktan üç farklı alandan ROI belirleyerek buradan HU ile sönümleme ölçümü yapmışlardır. Biz çalışmamızda pankreastan 5-8, dalaktan ise 3-6 ROI temin ederek ve ölçümler kendi içinde dengeli olmadığında ilave ölçümler alarak veya en baştan ölçümleri tekrarlayarak değerlendirmenin tutarlılık ve doğruluğunu artırmayı hedefledik.

Oldukça güncel başka bir çalışmada ise SARS-CoV-2 PCR pozitif olgularda kontrastsız çekilen BT’ler incelenmiş ve pankreas yağlanması ile akciğer tutulumu-pnömoni şiddeti arasındaki olası ilişki araştırılmıştır. (70)

Çalışmada otomatize segmentasyon programı kullanılarak farklı kesitlerle pankreasın sınırları tespit edilmiş ve sonrasında bu alanda histogram analiz programı marifetiyle HU -20 ila -190 arasında sönümlemeye sahip alanların oranı hesaplanarak yağ volüm fraksiyonu belirlenmiştir. Akciğer tutulumu içinse beş ayrı lob incelenerek her lobdaki infiltrasyon oranı radyolog tarafından kestirim yöntemiyle kaydedilmiş ve beş lobun ortalaması alınarak ‘akciğer ağırlık skoru’ hesaplanmıştır. Yapılan analizlerle pankreas yağ volüm fraksiyonu ile akciğer tutulumunun şiddeti arasında istatistiksel anlamlı düzeyde pozitif korelasyon saptanmıştır ($p = 0.549$, $p < 0.01$).

Biz bu çalışmadan farklı olarak akciğer tutulumu ile pankreas yağlanması arasında bir korelasyon tespit etmedik.

Zira SARS-CoV-2 virüsünün ilk günlerde üst solunum yoluna yerleştiği, eğer akciğer tutulumu geliyecekse bunun ilerleyen günlerde (ortalama 8 gün) gerçekleştiği bilinmektedir. (73) Çalışmamıza dahil edilen olgular incelendiğinde BT'lerin büyük çoğunluğunun ilk başvuruda veya takip eden ilk günlerde çekildiği görülmüştür. Bu nedenle, erken yapılan görüntülemelerin pnömonik tutulumu göstermede yetersiz kalabileceği söylenebilir. Bu da aradaki olası ilişkinin maskelenmesine yol açmış olabilir.

Bu açıdan bakıldığında PS ile pnömonik tutulum arasındaki olası ilişkiyi göstermenin yolu görüntüleme yöntemlerine pnömoninin muayene bulguları veya objektif göstergeleri (saturasyon düşüklüğü vb) geliştiğinde başvurulmasıdır. Bu şekilde daha doğru sonuçlar alınabileceği değerlendirilmektedir.

Ayrıca bu çalışmada klinik sonuçlar ve laboratuvar parametreleri dikkate alınmamıştır. (70) Hangi hastaların yatırılarak izlendiği, hangi hastaların YBÜ'nde tedavi edildiği ve hangi hastalara hangi tedavilerin uygulandığı bilgisi yoktur. İlave olarak hiçbir eksitus olgusunun bulunmaması da küresel mortalite oranının %3,4 olduğu göz önüne alındığında yapılan değerlendirmeyi kısıtlamaktadır. (74)

Klinik sonuçları içermeyip sadece görüntüleme yöntemleri üzerinden analiz yapan çalışmaların bir dezavantajı da sadece görüntüleme yapılan güne ait bir çıkarım yapmaya izin vermesidir. Söz gelimi, semptomların dördüncü günü çekilen tomografide tutulum olmaması veya hafif tutulum olması bu hastada sonrasında klinik tablonun daha kötüye gitmeyeceğini garanti etmez. Bu noktada, hastanın YBÜ yatışı olup olmaması, solunumsal destek alıp almaması, uygulanan tedaviler vb kriterler önem kazanmaktadır.

Öte yandan burada yapılan ölçüm tekniği çalışmamızda uyguladığımız yöntemden farklıdır. Yapay zekâ destekli uygulamalar ile pankreasta yağ volümü tahmin edilmeye çalışılmıştır. Bunun, insan eliyle yapılan analizlere kıyasla bazı avantajlara sahip olduğu düşünülebilir. Ancak artefakt denilen ve ölçümlere engel olan lezyonların tespitinde manuel yöntemin üstün olabileceği de bir gerçektir. Biz bu tür olguları doğrudan değerlendirme dışı bırakmayı tercih ettik.

Çalışmamızda YBÜ yatışı olan olguların oranı %25,6 saptanmıştır. Bu değer geniş hasta gruplarında yapılan çalışmalarda (sistemik review ve meta-analiz) elde edilen oranlarla benzerdir. (75) Yoğun bakımda izlenen olgularda mortalite oranı ise %40,1'dir. Bu değer de geniş çaplı meta-analizlere kıyasla hafifçe yüksek bulunmuştur. (76) İstatistiksel

olarak tespit ettiğimiz bu benzerlik çalışmamızın doğru hasta popülasyonu ile yapıldığının bir göstergesi olarak değerlendirilmiştir.

Biz çalışmamızda YBÜ'ne gidiş oranı ile pankreatik yağlanma arasında ilişki bulmadık. 554 yatan hastanın incelendiği ve dörtte birinin YBÜ'de takip ve tedavi edildiği düşünüldüğünde örneklemin literatürdeki benzer çalışmalara göre daha güçlü olduğu söylenebilir. Bu noktada pankreas yağlanması ile COVID-19 enfeksiyonu geçiren olguların yoğun bakıma yatışları arasında ilişki olmadığı veya kullanılan ölçüm yönteminin pankreas yağlanmasını kesin doğrulukla predikte edemediği ihtimali de akla gelmektedir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları da mevcuttur. Öncelikle retrospektif bir çalışma olduğundan evrak kayıtlarındaki eksikliklerden doğrudan etkilenmektedir. Özellikle anamnezdeki bazı bilgilere erişmek birçok olguda zor olmuştur. Bunun yanında başta sigara ve alkol alışkanlıkları olmak üzere kronik hastalıklar öyküsünde de literatür bilgisiyle çelişen sonuçlar ortaya çıkabilmektedir. Örneğin çalışmamızda alkol kullanmayan bireylerin oranı yağlı pankreas grubunda daha yüksektir. Bu ilişkinin doğruluğu kuşkuludur zira büyük çoğunluğu sosyal sigorta kapsamı dışında özel sağlık sigortası yaptıran olguların çeşitli çekince ve gerekçelerle alkol kullanımını gizleyebileceği değerlendirilmektedir. Hastanın beyanı dışında herhangi doğrulama yapılması da mümkün olmadığı düşünüldüğünde bu tür sorunların kısıtlayıcı bir faktör olduğunu kabul etmek gerekir.

Öte yandan pandemi döneminde acil pandemi polikliniğine başvuran olguların kayıt-anamnez işlemleri ve fizik muayene süreçleri bulaş riski göz önüne alınarak yapılmıştır. Bunun da kayıtların eksiksiz tutulması ve anamnezin kusursuz şekilde alınmasını etkilediği bir gerçektir.

Kronik hastalık öyküsünde de benzer sıkıntılar olabilmektedir. Örneğin PS ile HbA1C düzeyi arasında ilişki varken diyabet tanısıyla arasında ilişki bulunmaması bahsedilen problemin işareti olarak değerlendirilmiştir. Ancak yine de bir kısım olgularda çeşitli yöntemlerle doğrulama ve yanlışlama yaparak gerçek bilgiye erişmek olasıdır. Söz gelimi kişi kendi beyanıyla belirtmese dahi ilaç kullanımı ve tetkikler üzerinden kronik hastalıkların varlığını doğrulamak mümkün olmaktadır (örneğin antihipertansif kullanımı veya HbA1c değerinin yüksek olması).

Benzer şekilde aşı anamnezi de çalışmamızda bulunmamaktadır. Başvuran kişilerin aşı geçmişleri, anlık dijital onayla girmenin ancak mümkün olduğu ulusal sağlık bilişim

sisteminde (e-nabız) kayıtlı olduğundan retrospektif yapılan çalışmamızda bu bilgilere erişmek mümkün olmamıştır.

Bir diğer kısıtlılık da sayıları tam olarak bilinmese de bazı olgularda bilgisayarlı tomografinin COVID-19 tanısı koyma amaçlı çekilmiş olması ve hastaneye yatışın izolasyon amaçlı yapılmasıdır.

Ayrıca, özellikle ileri yaş hastalarda pankreasta HU ile sönümleme değeri ölçülürken dokunun ileri derecede atrofik olması yanıltıcı derecede yüksek HU değerlerinin ortaya çıkmasına neden olabilmektedir. Bunun net sebebi bilinmemektedir. Dokunun yaşla birlikte daha kompakt bir hale gelmesi ya da fibrotik-kalsifik değişiklikler buna zemin hazırlıyor olabilir.



6. SONUÇ

Pankreatik steatozun ilerleyen dönemlerde daha yoğun şekilde medikal literatürde yer alacağı değerlendirilmektedir. Tıpkı karaciğerde fibroscan yardımıyla doku yağlanması ve fibrozisi kantite edilebildiği gibi pankreasta da invaziv olmayan yöntemlerle doku fibrozisi ve steatozun gösterilebilmesi hedeflerden biridir. Elimizde henüz bu düzeyde enstrümanlar yoksa da yağlı pankreas konusunda radyologların ve klinisyenlerin farkındalığının artmasında fayda vardır. Batın görüntüleme raporlarında sıkça rastladığımız hepatosteatoz ifadesi gibi, en azından ileri yağlanması olan olgularda pankreatik steatoz ibaresinin raporlarda belirtilmesi klinisyen için yol gösterici olacaktır.

Biz, pandemi döneminde daha fazla olguya erişebilme avantajını da kullanabilmek adına COVID-19 hastalarında bu çalışmayı yaptık. Eriştığımız bazı veriler; yağlı pankreasa sahip bireylerin COVID-19'u daha ağır geçirdiğine ancak pankreatik steatoz ile yoğun bakıma gidiş ve mortalite arasında ilişki olmadığına işaret etmektedir. Bu sonucun doğruluğunu teyit edebilmek ve başka enfeksiyonlar için de test edebilmek adına daha geniş çaplı araştırmalara ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Statement on the fourteenth meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the coronavirus disease (COVID-19) pandemic [Internet]. [cited 2023 Jan 30]. Available from: [https://www.who.int/news/item/30-01-2023-statement-on-the-fourteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-\(covid-19\)-pandemic](https://www.who.int/news/item/30-01-2023-statement-on-the-fourteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-(covid-19)-pandemic)
2. Dessie ZG, Zewotir T. Mortality-related risk factors of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 42 studies and 423,117 patients. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2023 Jan 29];21(1):1–28. Available from: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-021-06536-3>
3. Mahamid M, Nseir W, Khoury T, Mahamid B, Nubania A, Sub-Laban K, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with COVID-19 severity independently of metabolic syndrome: a retrospective case-control study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2023 Jan 29];33(12):1578–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32868652/>
4. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* [Internet]. 2020 Feb 15 [cited 2022 Oct 5];395(10223):497. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32049232/>
5. Hamre D, Procknow JJ. A new virus isolated from the human respiratory tract. *Proc Soc Exp Biol Med* [Internet]. 1966 [cited 2022 Oct 5];121(1):190–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4285768/>
6. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data [Internet]. [cited 2022 Oct 5]. Available from: <https://covid19.who.int/>
7. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-Associated Hospitalization Surveillance Network (COVID-NET) | CDC [Internet]. [cited 2022 Oct 5]. Available from: <https://www.cdc.gov/covid-net/>

<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/covid-data/covid-net/purpose-methods.html>

8. SARS-CoV-2 and Surface (Fomite) Transmission for Indoor Community Environments | CDC [Internet]. [cited 2022 Oct 5]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/more/science-and-research/surface-transmission.html>
9. Wu Y, Kang L, Guo Z, Liu J, Liu M, Liang W. Incubation Period of COVID-19 Caused by Unique SARS-CoV-2 Strains: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Netw Open [Internet]. 2022 Aug 1 [cited 2022 Oct 5];5(8):e2228008–e2228008. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2795489>
10. Dadras O, Amir J, Afsahi M, Zahra Pashaei J, Mojdeganlou H, Karimi A, et al. The relationship between COVID-19 viral load and disease severity: A systematic review. 2021; Available from: <https://doi.org/10.1002/iid3.580>
11. Plebani M. Persistent viral RNA shedding in COVID-19: Caution, not fear. EBioMedicine. 2021 Feb 1;64.
12. Symptoms of COVID-19 | CDC [Internet]. [cited 2022 Oct 5]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html>
13. Kragholm K, Kragholm K, Andersen MP, Gerds TA, Butt JH, Østergaard L, et al. Clinical Infectious Diseases Association Between Male Sex and Outcomes of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-A Danish Nationwide, Register-based Study. Clinical Infectious Diseases ® [Internet]. 2021;73(11):4025–55. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/73/11/e4025/5868546>
14. False-Negative Rate of RT-PCR SARS-CoV-2 Tests - American College of Cardiology [Internet]. [cited 2022 Oct 13]. Available from: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/journal-scans/2020/05/18/13/42/variation-in-false-negative-rate-of-reverse>
15. Kucirka LM, Lauer SA, Laeyendecker O, Boon D, Lessler J. Variation in false-negative rate of reverse transcriptase polymerase chain reaction-based SARS-CoV-2 tests by time since exposure. Ann Intern Med [Internet]. 2020 Aug 18 [cited 2022 Oct 13];173(4):262–8. Available from: <http://www.acc.org/latest-in>

cardiology%2fjournal-scans%2f2020%2f05%2f18%2f13%2f42%2fvariation-in-false-negative-rate-of-reverse

16. Chest CT findings in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a comprehensive review.
17. Callaway E. Coronavirus variant XBB.1.5 rises in the United States - is it a global threat? *Nature*. 2023 Jan 1;613(7943):222–3.
18. Tracking SARS-CoV-2 variants [Internet]. [cited 2023 Feb 16]. Available from: <https://www.who.int/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>
19. Tracking SARS-CoV-2 variants [Internet]. [cited 2022 Oct 13]. Available from: <https://www.who.int/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>
20. Tekin S, Demirtürk N. COVID-19: Risk Factors Increasing Disease and Scoring. *KLIMIK Derg*. 2021;34(3):150–5.
21. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*. 2020;323(18):1775–1776. doi:10.1001/jama.2020.4683
22. World Health Organization. COVID-19 Case definition.
23. Risk for COVID-19 Infection, Hospitalization, and Death By Age Group | CDC [Internet]. [cited 2022 Oct 15]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/covid-data/investigations-discovery/hospitalization-death-by-age.html>
24. COVID-19: Management of adults with acute illness in the outpatient setting - UpToDate [Internet]. [cited 2022 Oct 16]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/covid-19-management-of-adults-with-acute-illness-in-the-outpatient-setting?search=covid-19%20treatment&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H2020280505
25. Arbel R, Wolff Sagy Y, Hoshen M, Battat E, Lavie G, Sergienko R, et al. Nirmatrelvir Use and Severe Covid-19 Outcomes during the Omicron Surge. *N Engl J Med* [Internet]. 2022 Sep 1 [cited 2022 Oct 16];387(9):790–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36001529/>

26. Drago F, Gozzo L, Li L, Stella A, Cosmi B. Use of Enoxaparin to Counteract COVID-19 Infection and Reduce Thromboembolic Venous Complications: A Review of the Current Evidence. *Front Pharmacol*. 2020 Sep 16;11:1469.
27. COVID-19: Hypercoagulability - UpToDate [Internet]. [cited 2023 Feb 13]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/covid-19-hypercoagulability?source=related_link#H1789400734
28. COVID-19: Management in hospitalized adults - UpToDate [Internet]. [cited 2022 Oct 16]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/covid-19-management-in-hospitalized-adults?search=covid-19%20treatment&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3#H1731570618
29. Estimating mortality from COVID-19: Scientific brief, 4 August 2020 [Internet]. [cited 2022 Oct 16]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Sci-Brief-Mortality-2020.1>
30. Meyerowitz-Katz G, Merone L. A systematic review and meta-analysis of published research data on COVID-19 infection fatality rates. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020 Dec 1;101:138–48.
31. Variation in the COVID-19 infection-fatality ratio by age, time, and geography during the pre-vaccine era: a systematic analysis. *Lancet* [Internet]. 2022 Apr 16 [cited 2022 Oct 16];399(10334):1469–88. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35219376/>
32. Cates J, Lucero-Obusan C, Dahl RM, Schirmer P, Garg S, Oda G, et al. Risk for In-Hospital Complications Associated with COVID-19 and Influenza - Veterans Health Administration, United States, October 1, 2018-May 31, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2020 Oct 23 [cited 2022 Oct 16];69(42):1528–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33090987/>
33. Garg S, Patel K, Pham H, Whitaker M, O'Halloran A, Milucky J, et al. Clinical Trends Among U.S. Adults Hospitalized With COVID-19, March to December 2020 : A Cross-Sectional Study. *Ann Intern Med* [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2022 Oct 16];174(10):1409–19. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34370517/>

34. Dennis JM, McGovern AP, Vollmer SJ, Mateen BA. Improving Survival of Critical Care Patients With Coronavirus Disease 2019 in England: A National Cohort Study, March to June 2020. *Crit Care Med* [Internet]. 2021 [cited 2022 Oct 16];49(2):209–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33105150/>
35. Anesi GL, Jablonski J, Harhay MO, Atkins JH, Bajaj J, Baston C, et al. Characteristics, Outcomes, and Trends of Patients With COVID-19-Related Critical Illness at a Learning Health System in the United States. *Ann Intern Med* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2022 Oct 16];174(5):613–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33460330/>
36. COVID-19: Clinical features - UpToDate [Internet]. [cited 2022 Oct 21]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/covid-19-clinical-features?search=covid-19%20mortality&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2#H4100426989
37. Apte M v., Wilson JS, Korsten MA. Alcohol-related pancreatic damage: mechanisms and treatment. *Alcohol Health Res World* [Internet]. 1997 Jan 1 [cited 2023 Jan 30];21(1):13–20. Available from: <https://europepmc.org/articles/PMC6826792>
38. Ogilvie RF. The islands of langerhans in 19 cases of obesity. *J Pathol Bacteriol* [Internet]. 1933 Jan 1 [cited 2022 Oct 21];37(3):473–81. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/path.1700370314>
39. Dite P, Blaho M, Bojkova M, Jabandziev P, Kunovsky L. Nonalcoholic Fatty Pancreas Disease: Clinical Consequences. *Digestive Diseases* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2023 Jan 5];38(2):143–9. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/505366>
40. Smits MM, van Geenen EJM. The clinical significance of pancreatic steatosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2011 Mar [cited 2023 Jan 30];8(3):169–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21304475/>
41. Dite P, Blaho M, Bojkova M, Jabandziev P, Kunovsky L. Nonalcoholic Fatty Pancreas Disease: Clinical Consequences. *Digestive Diseases* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2022 Oct 21];38(2):143–9. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/505366>
42. E Silva L de LS, Fernandes MS de S, de Lima EA, Stefano JT, Oliveira CP, Jukemura J. Fatty Pancreas: Disease or Finding? *Clinics* [Internet]. 2021 [cited 2023 Jan 30];76. Available from: [/pmc/articles/PMC7885852/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33105150/)

43. Truong E, Pandol S, Jeon C. Uniting epidemiology and experimental models: pancreatic steatosis and pancreatic cancer-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>). EBioMedicine [Internet]. 2022 [cited 2023 Jan 24];79:103996. Available from: <https://doi.org/10.1016/j>.
44. Paul J, Shihaz AVH. PANCREATIC STEATOSIS: A NEW DIAGNOSIS AND THERAPEUTIC CHALLENGE IN GASTROENTEROLOGY. Arq Gastroenterol [Internet]. 2020 May 20 [cited 2023 Feb 3];57(2):216–20. Available from: <http://www.scielo.br/j/ag/a/j6hQ4HBdNLwFRyw3mDFSM8L/?lang=en>
45. van Geenen EJM, Smits MM, Schreuder TCMA, van der Peet DL, Bloemena E, Mulder CJJ. Nonalcoholic fatty liver disease is related to nonalcoholic fatty pancreas disease. Pancreas [Internet]. 2010 Nov [cited 2023 Jan 10];39(8):1185–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20871475/>
46. Ulasoglu C, Tekin ZN, Akan K, Yavuz A. <p>Does Nonalcoholic Pancreatic Steatosis Always Correlate with Nonalcoholic Fatty Liver Disease?</p>. Clin Exp Gastroenterol [Internet]. 2021 Jun 11 [cited 2023 Jan 10];14:269–75. Available from: <https://www.dovepress.com/does-nonalcoholic-pancreatic-steatosis-always-correlate-with-nonalcoho-peer-reviewed-fulltext-article-CEG>
47. Wang CY, Ou HY, Chen MF, Chang TC, Chang CJ. Enigmatic Ectopic Fat: Prevalence of Nonalcoholic Fatty Pancreas Disease and Its Associated Factors in a Chinese Population. Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease [Internet]. 2014 [cited 2022 Oct 30];3(1). Available from: </pmc/articles/PMC3959709/>
48. Chai J, Liu P, Jin E, Su T, Zhang J, Shi K, et al. MRI chemical shift imaging of the fat content of the pancreas and liver of patients with type 2 diabetes mellitus. Exp Ther Med [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2022 Oct 30];11(2):476–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26893633/>
49. Saisho Y, Butler AE, Meier JJ, Monchamp T, Allen-Auerbach M, Rizza RA, et al. Pancreas volumes in humans from birth to age one hundred taking into account sex, obesity, and presence of type-2 diabetes. Clin Anat [Internet]. 2007 [cited 2022 Oct 24];20(8):933–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17879305/>

50. Catanzaro R, Cuffari B, Italia A, Marotta F. Exploring the metabolic syndrome: Nonalcoholic fatty pancreas disease. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2016 Sep 9 [cited 2023 Jan 5];22(34):7660. Available from: [/pmc/articles/PMC5016366/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27116366/)
51. Jeong HT, Lee MS, Kim MJ. Quantitative analysis of pancreatic echogenicity on transabdominal sonography: Correlations with metabolic syndrome. *Journal of Clinical Ultrasound* [Internet]. 2015 Feb 1 [cited 2022 Oct 24];43(2):98–108. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jcu.22200>
52. Kim SY, Kim H, Cho JY, Lim S, Cha K, Lee KH, et al. Quantitative assessment of pancreatic fat by using unenhanced CT: pathologic correlation and clinical implications. *Radiology* [Internet]. 2014 [cited 2022 Oct 24];271(1):104–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24475851/>
53. Guneyli S, Dogan H, Esengur OT, Hassoy H. Computed tomography evaluation of pancreatic steatosis: Correlation with COVID-19 prognosis. *Future Virol* [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2023 Jan 5];17(4):231–7. Available from: <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/fvl-2021-0257>
54. Fukuda Y, Yamada D, Eguchi H, Hata T, Iwagami Y, Noda T, et al. CT Density in the Pancreas is a Promising Imaging Predictor for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2023 Jan 16];24(9):2762–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28634666/>
55. Hori M, Onaya H, Hiraoka N, Yamaji T, Kobayashi H, Takahashi M, et al. Evaluation of the degree of pancreatic fatty infiltration by area-based assessment of CT images: comparison with histopathology-based and CT attenuation index-based assessments. *Japanese Journal of Radiology* 2016 34:10 [Internet]. 2016 Aug 31 [cited 2022 Oct 30];34(10):667–76. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11604-016-0572-0>
56. Popescu A, Sa A. Can elastography replace fine needle aspiration? 2014;3(2). Available from: www.eusjournal.com
57. Dite P, Blaho M, Bojkova M, Jabandziev P, Kunovsky L. Nonalcoholic Fatty Pancreas Disease: Clinical Consequences. *Digestive Diseases* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2022 Oct 30];38(2):143–9. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/505366>

58. Jin H, Benyshek DC. The “metabolic syndrome index”: A novel, comprehensive method for evaluating the efficacy of diabetes prevention programs. *J Diabetes Mellitus* [Internet]. 2013 [cited 2022 Oct 30];03(02):96–9. Available from: https://www.researchgate.net/publication/257881066_The_metabolic_syndrome_index_A_novel_comprehensive_method_for_evaluating_the_efficacy_of_diabetes_prevention_programs
59. Bi Y, Wang JL, Li ML, Zhou J, Sun XL. The association between pancreas steatosis and metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2022 Oct 30];35(5):e3142. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/dmrr.3142>
60. Tushuizen ME, Bunck MC, Pouwels PJ, Bontemps S, Hein J, van Waesberghe T, et al. Pancreatic Fat Content and-Cell Function in Men With and Without Type 2 Diabetes. 2007 [cited 2022 Oct 30]; Available from: <http://dx.doi.org/10.2337/dc07-0326>
61. Desai V, Patel K, Sheth R, Barlass U, Chan YM, Sclamberg J, et al. Pancreatic Fat Infiltration Is Associated with a Higher Risk of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Visc Med* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2022 Oct 30];36(3):220–6. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/507457>
62. Tomita Y, Azuma K, Nonaka Y, Kamada Y, Tomoeda M, Kishida M, et al. Pancreatic fatty degeneration and fibrosis as predisposing factors for the development of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pancreas* [Internet]. 2014 [cited 2022 Oct 30];43(7):1032–41. Available from: https://journals.lww.com/pancreasjournal/Fulltext/2014/10000/Pancreatic_Fatty_Degeneration_and_Fibrosis_as.9.aspx
63. Tahtacı M, Algin O, Karakan T, Yürekli OT, Alışık M, Köseoğlu H, et al. Can pancreatic steatosis affect exocrine functions of pancreas? *Turkish Journal of Gastroenterology* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2022 Oct 30];29(5):588–94. Available from: <http://www.turkjgastroenterol.org/en/can-pancreatic-steatosis-affect-exocrine-functions-of-pancreas-135388>
64. Mathur A, Pitt HA, Marine M, Saxena R, Schmidt CM, Howard TJ, et al. Fatty pancreas: a factor in postoperative pancreatic fistula. *Ann Surg* [Internet]. 2007 Dec

- [cited 2022 Oct 30];246(6):1058–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18043111/>
65. Tranchart H, Gaujoux S, Rebours V, Vullierme MP, Dokmak S, Levy P, et al. Preoperative CT scan helps to predict the occurrence of severe pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg* [Internet]. 2012 Jul [cited 2022 Oct 30];256(1):139–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22609844/>
 66. Schauer DP, Feigelson HS, Koebnick C, Caan B, Weinmann S, Leonard AC, et al. Bariatric Surgery and the Risk of Cancer in a Large Multisite Cohort. *Ann Surg* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2023 Jan 25];269(1):95–101. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28938270/>
 67. Gong J, Sachdev E, Robbins LA, Lin E, Hendifar AE, Mita MM. Statins and pancreatic cancer. *Oncol Lett* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2023 Jan 6];13(3):1035–40. Available from: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/ol.2017.5572/abstract>
 68. Liu F, Long X, Zhang B, Zhang W, Chen X, Zhang Z. ACE2 Expression in Pancreas May Cause Pancreatic Damage After SARS-CoV-2 Infection. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2023 Jan 30];18(9):2128. Available from: </pmc/articles/PMC7194639/>
 69. Wang F, Wang H, Fan J, Zhang Y, Wang H, Zhao Q. Pancreatic Injury Patterns in Patients With Coronavirus Disease 19 Pneumonia. *Gastroenterology* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2023 Jan 25];159(1):367–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32247022/>
 70. Tanabe M, Kunihiro Y, Higashi M, Ihara K, Tanabe M, Yagi T, et al. Pancreatic Steatosis Evaluated by Automated Volumetric CT Fat Fraction of the Pancreas: Association with Severity in COVID-19 Pneumonia. *Tomography* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2023 Jan 25];8(6):2806. Available from: </pmc/articles/PMC9784887/>
 71. Zhou J, Li ML, Zhang DD, Lin HY, Dai XH, Sun XL, et al. The correlation between pancreatic steatosis and metabolic syndrome in a Chinese population. *Pancreatology* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2023 Feb 14];16(4):578–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27050733/>
 72. Altinmakas E, Guler B, Copur S, Siriopol D, Sag AA, Guneyli S, et al. Determinants of Pancreatic Steatosis: A Retrospective Observational Study. *Middle East J Dig Dis*

- [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2023 Feb 14];13(4):343. Available from:
[/pmc/articles/PMC9489440/](#)
73. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* [Internet]. 2020 Feb 15 [cited 2023 Jan 27];395(10223):497–506. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31986264/>
74. Coronavirus Death Rate (COVID-19) - Worldometer [Internet]. [cited 2023 Jan 26]. Available from: <https://www.worldometers.info/coronavirus/coronavirus-death-rate/>
75. Abate SM, Ali SA, Mantfardo B, Basu B. Rate of Intensive Care Unit admission and outcomes among patients with coronavirus: A systematic review and Meta-analysis. *PLoS One* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2023 Feb 5];15(7). Available from:
[/pmc/articles/PMC7351172/](#)
76. Armstrong RA, Kane AD, Kursumovic E, Oglesby FC, Cook TM. Mortality in patients admitted to intensive care with COVID-19: an updated systematic review and meta-analysis of observational studies. 2021 [cited 2023 Feb 5]; Available from:
<https://associationofanaesthetists-publications.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/anae.15425>

8. EKLER

8.1 Etik kurul karar belgesi



SAYI: ATADEK-2022/09

20.05.2022

KONU: Etik Kurul Kararı

Sayın Prof. Dr. Fatih Oğuz Önder, Muharrem Köse,

Sorumluluğunu yürüttüğünüz **“Covid-19 enfeksiyonu nedeniyle hospitalize edilen hastalarda invaziv olmayan yöntemlerle tespit edilen pankreatik yağ infiltrasyonunun hastalığın prognozuna etkisi”** başlıklı proje 20 Mayıs 2022 tarih 2022/09 sayılı ATADEK toplantısında görüşülmüş olup 2022-09/30 karar numarası ile tıbbi etik yönden uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Murat BAŞ

ATADEK Başkanı

ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ
TİBBİ ARAŞTIRMALAR DEĞERLENDİRME KURULU (ATADEK)

Etik onay istenen tıbbi araştırmanın başlığı:

Covid-19 enfeksiyonu nedeniyle hospitalize edilen hastalarda invaziv olmayan yöntemlerle tespit edilen pankreatik yağ infiltrasyonunun hastalığın prognoza etkisi

Etik onay istenen tıbbi araştırmanın yürütücüsü (sorumlusu):

Prof. Dr. Fatih Oğuz Önder, Muharrem Köse

Karar:

Kabul (Etik olarak uygun) (☒)

Revizyon (☐)*

Etik olarak uygun değil (☐)**

Toplantı Tarihi: 20.05.2022

Karar Numarası: 2022-09/30

Kurul Üyesi-Unvan Ad-Soyad	İmza	Karara	
		Katılıyorum	Katılmıyorum***
Prof. Dr. Murat BAŞ (Başkan)		(☒)	(☐)
Prof. Dr. Ükke KARABACAK (Başkan Yrd.)		(☐)	(☐)
Prof. Dr. Yasemin ALANAY		(☒)	(☐)
Prof. Dr. Şeyda TÜRK		(☐)	(☐)
Prof. Dr. A. Yigit ÇAKIROĞLU		(☒)	(☐)
Doç. Dr. Figen DEMİR		(☐)	(☐)
Doç. Dr. Erman AYTAÇ		(☐)	(☐)
Doç. Dr. Fatih ARTVINLI		(☐)	(☐)
Dr. Öğr. Üyesi Sinem Burcu ERDOĞAN		(☒)	(☐)
Dr. Öğr. Üyesi Zekiye Kübra YILMAZ		(☒)	(☐)
Dr. Öğr. Üyesi Ceren Gülser İLİKAN RASIMOĞLU		(☒)	(☐)
Dr. Öğr. Üyesi Nazlı KESKİN TOKLU		(☒)	(☐)
Melisnaz ÇOLAK		(☐)	(☐)