



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

**AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ'NDE
GÖREVLİ SAĞLIK ÇALIŞANLARININ KOVİD-19
ENFEKSİYONU ÖNCESİ AŞILAMA DURUMLARINA
GÖRE POST-KOVİD SENDROMU AÇISINDAN
DEĞERLENDİRİLMELERİ**

Dr. Özkan Uysal

UZMANLIK TEZİ

Antalya, 2023



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

**AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ'NDE
GÖREVLİ SAĞLIK ÇALIŞANLARININ KOVİD-19
ENFEKSİYONU ÖNCESİ AŞILAMA DURUMLARINA
GÖRE POST-KOVİD SENDROMU AÇISINDAN
DEĞERLENDİRİLMELERİ**

Dr. Özkan Uysal

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Melahat Akdeniz

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

UZMANLIK TEZİ

Antalya, 2023

TEŞEKKÜR

Aile Hekimliği uzmanlık eğitimim süresince bilgi, tutum ve becerilerimin gelişmesinde büyük emeği bulunan, meslek etiğine özeni ve özverili çalışması ile bize örnek olan, tez çalışmasının planlanması, yürütülmesi ve yazımı aşamasında her kademede yakın ilgi gösteren ve destek veren değerli hocam Prof. Dr. Melahat AKDENİZ'e,

Uzmanlık eğitim sürecim boyunca tecrübeleri ile yol gösteren ve katkı sağlayan, pandemi süreci boyunca yaşadığımız pek çok sıkıntıda her zaman yanımda olan ve destek veren değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Hasan Hüseyin AVCI'ya,

Eğitim sürecim ve tez yazım aşamasında her zaman yanımda olan ve destek veren değerli eşim Funda Nuray Uysal'a,

Tüm uzmanlık eğitimim ve tez yazım sürecinde desteğini esirgemeyen değerli çalışma arkadaşlarıma ve ayrıca eşkıdemlilerim Zeynep Toprak Aksoy, Sevim Torun ve Murat Erzurumlu'ya,

Her zaman sevgi ve ilgilerini hissettiren kıymetlilerimiz Mine Kocagöz ve Arzu Aydemir'e,

En içten duygularımla teşekkürlerimi sunarım...

İÇİNDEKİLER

Simgeler ve Kısaltmalar Dizini.....	v
Şekiller Dizini	ix
Çizelgeler Dizini	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	8
2.1.1. Salgın ve Pandemi Tanımlamaları.....	8
2.1.2. COVID-19 Pandemisi	8
2.1.3. Koronavirüslerin Tarihçesi.....	8
2.1.4. SARS-CoV-2 Epidemiyolojisi ve Kaynağı	10
2.1.5. SARS-CoV-2 Bulaş ve Korunma	11
2.1.6. Koronavirüslerin Virolojisi	12
2.1.6.1. SARS-CoV 2'nin Genomik Organizasyonu.....	12
2.1.6.2. Başlıca Proteinler ve İşlevleri	14
2.1.6.3. SARS-CoV-2'nin Hücreye Girişi.....	15
2.1.6.4. SARSCoV 2 Virüs Çoğalmasının Biyolojisi.....	18
2.1.7. SARSCOV 2'nin Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri	19
2.1.8. SARS-CoV-2 Patogenez, Klinik Özellikler ve Bağışıklık Tepkisi	20
2.1.9. SARS-CoV-2 Varyantları.....	24
2.1.10. SARS-CoV-2 Tanı Yöntemleri.....	25
2.1.11. SARS-CoV-2 Radyolojik Bulgular.....	29
2.1.12. SARS-CoV-2 Tedavi	31
2.2. SARS-CoV-2 için Geliştirilen Aşılar.....	38
2.3. Post-COVID Sendromu Klinik ve Patogenezi	47
3. GEREÇ VE YÖNTEM	60
3.1. Araştırmanın Yeri.....	60
3.2. Araştırmanın Tipi	60
3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi.....	60
3.4. Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri	61
3.5. Araştırmadan Çıkarılma Kriterleri.....	61

3.6. Araştırmanın Tasarımı	61
3.7. Etik Kurul Onayı	62
3.8. Verilerin İstatistiksel Analizi	63
4. BULGULAR.....	64
5. TARTIŞMA.....	80
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	90
7. ÖZET	94
8. ABSTRACT.....	96
9. KAYNAKLAR	98
10. EKLER	121



Simgeler ve Kısaltmalar Dizini

2019-nCoV	2019-yeni korona virüs
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ACE2	Anjiyotensin dönüştürücü enzim 2
ADE	Antikor bağımlı geliştirme
ASY	Alt solunum yolları
BT	Bilgisayarlı tomografi
CatL	Sistein proteaz katepsin L
CDC	Amerika Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi
CoV	Korona Virüs
COVID-19	Korona virüs hastalığı-2019
CP	Sitoplazmik alan
CRP	C-reaktif protein
CXR	Akciğer grafisi
DIC	Yaygın damar içi pıhtılaşma
DNA	Deoksiribonükleik asit
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
eEF1A	Ökaryotik translasyon uzama faktörü 1 alfa 1
eIF4A	Ökaryotik başlatma faktörü-4A
ERGIC	Endoplazmik Retikulum-Golgi ara bölmesi
EUA	Acil kullanım yetkisi
FDA	Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi
FP	Füzyon peptidi

GİS	Gastro-intestinal sistem
GM-CSF	Granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktörü
HCoV	İnsan Korona Virüsü
HIV	İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü
HR	Heptapeptit tekrar dizisi
HSPG	Heparan sülfat proteoglikan
IFN	İnterferon
IL	İnterlökin
İM	Kas içi
JAK	Janus kinaz
Kbp	Kilobaz çifti
kDa	Kilo Dalton
LUS	Akciğer ultrasonu
mAb	Monoklonal antikor
MERS-CoV	Orta Doğu Solunum Sendromu Korona Virüsü
mRNA	Mesajcı ribonükleik asit
NAAT	Nükleik Asit Amplifikasyon Testi
NİCE	Ulusal Sağlık ve Bakım Mükemmelliği Enstitüsü
NK	Doğal öldürücü hücre
Nsp	Yapısal olmayan protein
NTD	N-terminal alanı
ORF	Açık Okuma Çerçevesi
PASC	Korona virüs hastalığı-2019 post akut sekeli

PCR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
POTS	Postural ortostatik taşikardi sendromu
Pp	Poli Protein
RBD	Reseptör bağlama alanı
RdRp	RNA bağımlı RNA polimeraz
RNA	Ribonükleik asit
RT-PCR	Reverse Transkripsiyon-Polimeraz Zincir Reaksiyonu
sACE2	Çözünür anjiyotensin dönüştürücü enzim 2
SARS-CoV	Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu korona virüsü
sgRNA	Sub-genomik-Ribonükleik Asit
T.C.	Türkiye Cumhuriyeti
t-RNA	Taşıyıcı ribonükleik asit
TM	Transmembran
TMPRSS2	Transmembran proteaz serin 2
TNF	Tümör nekrozis faktör
TRS	Transkripsiyonel Düzenleyici Diziler
UK	Birleşik Krallık
UTR	Çevrilmemiş Bölge
ÜSY	Üst solunum yolları
VKİ	Vücut kitle indeksi
VLP	Virüs benzeri parçacık
VOC	Endişe Verici Varyantlar
VOI	Dikkate Alınması Gereken Varyant

Şekiller Dizini

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 2.1. İnsan koronavirüslerinin sınıflandırması.....	9
Şekil 2.2. SARS-CoV-2'nin genom yapısı	14
Şekil 2.3. SARSCoV 2'nin bir illüstrasyonu	15
Şekil 2.4A-B. SARS-CoV-2 spike protein yapısı, aktivasyonu ve konakçı hücre girişi	17
Şekil 2.5. SARS-CoV 2'nin Çoğalması.....	18
Şekil 2.6. DSÖ tarafından COVID-19 için önerilen tanı algoritması.....	27
Şekil 2.7. İki taraflı buzlu cam opasiteleri olan akciğer grafisi	29
Şekil 2.8. Bilateral buzlu cam opasiteleri bırakan, multilobar hava sahası konsolidasyon alanları ve halihazırda ortaya çıkan bazı subpleural parankimal bantlarla birlikte göğüs BT'si	30
Şekil 2.9. COVID-19'lu bir hastada subplevral konsolidasyon ile düzensiz bir plevral hattı gösteren ultrason görüntüsü	31
Şekil 2.10. mRNA aşılamasından sonra beklenen adaptif bağışıklık tepkileri	41
Şekil 2.11. mRNA-lipid nanopartikül kompleksinin şematik yapısı.....	42
Şekil 2.12. Potansiyel olarak COVID-19'dan sonra kalıcı semptomlara yol açan farklı patofizyolojik mekanizmalar	54
Şekil 2.13. COVID-19'dan sonra kardiyo-respiratuar sonuçlara potansiyel olarak dahil olan mekanizmalar	55

Çizelgeler Dizini

<u>Çizelge</u>	<u>Sayfa</u>
Çizelge 2.1. DSÖ'nün Covid-19 için hastalık şiddeti tanımları	21
Çizelge 2.2. Yaygın kullanılan aşılardan genel bilgileri, mekanizmaları, etkinlik düzeyleri ve spesifik yan etkileri.....	47
Çizelge 2.3. Post-COVID-19'un yayınlanmış/mevcut tanımlarının deposu.....	51
Çizelge 2.4. Post-COVID'in sistemler üzerine olası etki mekanizmaları.....	58
Çizelge 4.1. Katılımcıların Demografik Özellikleri.....	64
Çizelge 4.2. Katılımcıların COVID-19 Aşısı Uygulanması ile İlgili Özellikleri...65	
Çizelge 4.3. Katılımcıların Enfeksiyon Öncesi Aşı Durumları	65
Çizelge 4.4. Katılımcıların COVID-19 Tanı Yılı ve Yatarak Tedavi Durumları ..	66
Çizelge 4.5. Tüm Grupta COVID-19 Tanısı Sonrası Görülen Semptomlar	67
Çizelge 4.6. Aşılı ve Aşısız Grupların Demografik Özelliklere göre Dağılımı	69
Çizelge 4.7. Aşılı ve Aşısız Gruplarda Semptom Görülme Sıklıklarının İncelenmesi	71
Çizelge 4.8. Aşılı ve Aşısız Gruplarda Semptom Sürelerinin (gün) İncelenmesi	73
Çizelge 4.9. Kronik hastalık durumuna göre Post-COVID	74
Çizelge 4.10. Aşılı Grupta Kronik Hastalık ile Post-COVID İlişkisi.....	74
Çizelge 4.11. Aşısız Grupta Kronik Hastalık ile Post-COVID İlişkisi.....	74
Çizelge 4.12. Tüm Katılımcılarda Post-COVID Görülme Sıklığı.....	75
Çizelge 4.13. Aşı grubuna Göre Post-COVID	75
Çizelge 4.14. Tüm Katılımcılarda Semptomların 4 Hafta ve Üzeri Devam Etme Oranları.....	76
Çizelge 4.15. Post-COVID Olan Katılımcılarda En Yaygın Semptomlar ve Oranları.....	77
Çizelge 4.16. Aşılı ve Aşısız Gruplarda Semptomların 4 Hafta ve Üzeri Görülme Oranlarının İncelenmesi	78

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2019 yılının aralık ayında Çin'in Hubei eyaletinde etkeni bilinmeyen pnömoni vakalarını bildirmiştir. Etken 7 Ocak 2020'de insanlarda daha önce enfeksiyon etkeni olarak tespit edilmeyen yeni koronavirüs (2019-nCoV) olarak bildirilmiştir. Ardından hastalığının ismi COVID-19 olarak kabul edilmiş, virüsün SARS-CoV'a benzerliği sebebiyle SARS-CoV-2 olarak adlandırılmıştır. DSÖ 30 Ocak 2020 tarihinde, yeni ortaya çıkan COVID-19 salgınının "halk sağlığında uluslararası acil durum" şeklinde sınıflandırmıştır. Salgının başladığı ülke olan Çin haricinde 113 ülkede COVID-19 vakalarının ortaya çıkması, virüsün şiddeti ve yayılım hızı nedeniyle 11 Mart 2020'de tanımını küresel salgın (pandemi) olarak değiştirmiştir (1). DSÖ'nün 28 Şubat 2023 tarihli verilerine göre bildirilen 6.859.093 ölüm, 758.390.564 onaylanmış COVID-19 vakası olmuştur. DSÖ'nün gösterge panelinde 22 Şubat 2023 tarihi itibarı ile dünya çapında 13.223.135.400 aşı dozu uygulanmıştır (2).

COVID-19'lu kişilerde, hafif semptomlardan şiddetli hastalığa kadar geniş bir yelpazede semptomlar bildirilmiştir. Belirtiler virüse maruz kaldıktan 2-14 gün sonra ortaya çıkmakta ve kişiler hafif ile şiddetli semptomlara sahip olabilmektedir. Sıklıkla görülen semptomlar ateş veya titreme, öksürük, nefes darlığı veya nefes almada zorluk, tükenmişlik, kas veya vücut ağrıları, baş ağrısı, yeni tat veya koku kaybı, boğaz ağrısı, burun tıkanıklığı veya akıntısı, mide bulantısı ya da kusma, ishaldir. Daha yaşlı yetişkinler ve kalp, akciğer hastalığı veya diyabet gibi ciddi tıbbi durumları olan kişilerin daha ciddi komplikasyonlar geliştirme riski daha yüksektir (3).

COVID-19, enfekte bir kişi virüsü içeren damlacıkları ve çok küçük parçacıkları soluduğunda yayılmaktadır. Bu damlacıklar ve parçacıklar başkaları tarafından solunabilir veya gözlerine, burunlarına veya ağızlarına düşebilir. Bazı durumlarda dokundukları yüzeyleri kirletebilirler. Enfekte kişiden 1.82 metreden (6 feet) daha yakın olan kişilerin enfekte olma olasılığı daha yüksektir. COVID-19 üç ana yolla yayılmaktadır (4):

- Virüs içeren küçük damlacıkları ve parçacıkları soluyan enfekte bir kişinin yakınıdayken havada nefes almak,

- Virüs içeren bu küçük damlacıkların ve parçacıkların, özellikle öksürük veya hapşırma gibi sıçramalar yoluyla gözlere, buruna veya ağza bulaşması,
- Üzerinde virüs bulunan ellerle gözlere, buruna veya ağza dokunmak.

Korona kelimesi taç anlamına gelir ve korona virüslerinin kendilerinden dışarı çıkan sivri proteinlerden aldığı görünümü ifade etmektedir. Bu sivri proteinler, bu virüsün biyolojisi için önemlidir. Spike protein, virüsün bir insan hücresine onu enfekte etmek için bağlanan ve hücrenin içinde çoğalıp diğer hücrelere yayılmasını sağlayan kısmıdır (4). Spike proteini S1 ve S2 olmak üzere iki alt birimden oluşmaktadır. S1 virüsün konakçı hücre ile yapışmasına aracılık eder ve S2 virüsün konakçı hücre zarına füzyonuna yardımcı olur. Glikoprotein tabakasının genetik modifikasyonu, virüsün virülansını potansiyel olarak etkileyebilir (5). S proteini, virüsün en immünojenik bileşenidir ve bu nedenle virüs enfeksiyonunu önleyen nötralize edici antikorların en güçlü hedefidir (6). Virüsün bu özel bölümünün önemi nedeniyle, araştırmalarda genomik gözetim adı verilen bir süreçle spike proteininde değişikliklere neden olan mutasyonlar sürekli olarak izlenmektedirler. Virüste zaman içinde genetik değişiklikler meydana geldikçe, SARS-CoV-2 virüsü genetik soylar oluşturmaya başlamaktadır. Bir ailenin bir soy ağacı olduğu gibi, SARS-CoV-2 virüsü de benzer şekilde haritalandırılmaktadır. Bazen o ağacın dalları, virüsün ne kadar hızlı yayıldığını, neden olduğu hastalığın ciddiyetini veya ona karşı tedavilerin etkinliğini değiştiren farklı özelliklere sahiptir. Bilim adamları bu değişikliklere sahip virüsleri "varyant" olarak adlandırmaktadır. Hâlâ SARS-CoV-2'dirler, ancak farklı davranabilmektedirler (4).

COVID-19'a neden olan virüs bulaşmış bazı kişiler, enfeksiyonlarından dolayı, post COVID semptomlar (post-COVID sendromu) veya uzun COVID olarak bilinen uzun süreli semptomlar yaşayabilmektedir. İnsanlar, post-COVID sendromunu, uzun COVID, uzun süreli COVID, post-akut COVID-19, SARS CoV-2 enfeksiyonunun post-akut sekeli (PASC), COVID'in uzun vadeli etkileri ve kronik COVID dahil olmak üzere birçok isimle adlandırmaktadır. Post-COVID sendromu, çok çeşitli devam eden sağlık sorunlarını içerebilmektedir. Bu belirtiler haftalar, aylar veya yıllar sürebilmektedir. Post-COVID sendromu ciddi COVID-19 hastalığı olan kişilerde daha sık bulunur, ancak COVID-19'a neden olan virüs bulaşmış herkes, hatta hafif hastalığı olan veya herhangi bir semptomu olmayan

kişilerde bile COVID-19 sonrası belirtiler görülebilmektedir. COVID-19'a karşı aşılanmamış ve enfekte olmuş kişilerin, aşılanmış ve yeni enfeksiyon geçirmiş kişilere kıyasla post-COVID sendromu geliştirme riski daha yüksek olabilir. Post-COVID sendromu için tek bir test yoktur. Post-COVID sendromu olan çoğu insanda enfeksiyon veya COVID-19 hastalığı kanıtı bulunurken, bazı durumlarda post-COVID sendromu olan kişiler virüs için bilinen pozitif test sonucuna sahip olmayabilmektedir veya enfekte olduklarını bilmeyebilirler. Hastaların çoğunluğu enfeksiyondan sonraki birkaç gün ile birkaç hafta içinde iyileşir, bu nedenle enfeksiyondan en az dört hafta sonrası, post-COVID sendromunun ilk tanımlanabileceği zamanın başlangıcı olarak kabul edilmektedir (4).

Asemptomatik hastalar da dahil olmak üzere, ilk enfeksiyonun ciddiyetine bakılmaksızın herhangi bir hastada uzun süreli COVID gelişebilir. Seriler çelişkili olsa da akut enfeksiyonun şiddetinin riski artırabileceği görülmektedir (7). Semptomların örtüşmesi ve kullanılan tanımlar bu tutarsızlıkları açıklayabilir. Yaş bir risk faktörü gibi görünmemektedir, ancak cinsiyet, kadınların prevalansı ile ilişki vardır. Semptomların yorumlanmasında kafa karıştırıcı bir faktör olarak hareket edebilen komorbidite ile ilişki açık değildir (8).

COVID-19 ile uyumlu bir enfeksiyon sırasında veya sonrasında gelişen, 4 haftadan uzun süredir devam eden ve alternatif bir tanı ile açıklanmayan belirti ve semptomları olan kişiler uzun COVID olarak değerlendirilebilir (9). DSÖ'ye göre post-COVID ilk SARS-CoV-2 enfeksiyonundan 3 ay sonra yeni semptomların devam etmesi veya gelişmesi, bu semptomların başka bir açıklaması olmaksızın en az 2 ay sürmesi olarak tanımlanır (10). NICE'in (Ulusal Sağlık ve Bakım Mükemmelliği Enstitüsü) tanımında; klinik vaka tanımlarına ek olarak, "uzun COVID" terimi, akut COVID-19'dan sonra devam eden veya gelişen belirti ve semptomları tanımlamak için yaygın olarak kullanılır, hem devam eden semptomatik COVID-19'u (4 ila 12 hafta arası) hem de post-COVID-19 sendromunu (12 hafta veya daha fazla) içerir (9).

Bazen semptomlar kaybolabilir veya tekrar geri gelebilir. Post-COVID sendromu herkesi aynı şekilde etkilemeyebilir. Post-COVID sendromuna sahip kişiler, farklı sürelerde meydana gelen farklı semptom türleri ve kombinasyonlarından kaynaklanan sağlık sorunları yaşayabilir. Çoğu hastanın

semptomları zamanla yavaş yavaş düzelmekle birlikte, bazı kişiler için, post-COVID sendromu, COVID-19 hastalığından sonra aylar ve potansiyel olarak yıllar sürebilmekte ve bazen engellilikle sonuçlanabilmektedir (4).

Araştırmalar, SARS-CoV-2 ile enfekte olan kişilerin yaklaşık %10-20'sinin uzun süreli COVID olarak teşhis edilebilecek semptomlar geliştirmeye devam edebileceğini gösteriyor (10). Literatürde yayınlanan insidans oldukça değişkendir. Bazı çalışmalarda (11,12), enfeksiyondan sonra 8 haftada %60 ila 80 tanımlanırken; farklı çalışmalarda (13,14), 10-14. haftalarda %40'tan %50'ye saptanmıştır. Son zamanlarda, 1200'den fazla hastadan oluşan geniş bir prospektif kohort (15), sırasıyla 6. ve 12. ay hastaların %68 ve %49'undan fazlasında bazı semptomların varlığını tanımlamıştır.

Uzun süreli COVID'in yaygın semptomları yorgunluk, nefes darlığı ve bilişsel işlev bozukluğunu içerebilirken, günlük işleyişi etkileyebilecek 200'den fazla farklı semptom bildirilmiştir (10). CDC'ye göre post-COVID sendromu yaşayan kişiler en yaygın olarak şunları bildirmektedir (4):

- Genel semptomlar; günlük yaşamı engelleyen yorgunluk veya halsizlik, fiziksel veya zihinsel efordan sonra kötüleşen belirtiler ("egzersiz sonrası halsizlik" olarak da bilinir), ateş, solunum ve kalp semptomları, nefes almada zorluk veya nefes darlığı, öksürük, göğüs ağrısı, çarpıntı, taşikardi.
- Nörolojik semptomlar; düşünme veya konsantre olma zorluğu, baş ağrısı, uyku sorunları, ayağa kalktığınızda baş dönmesi, gerginlik hali, koku veya tat değişikliği, depresyon veya anksiyete.
- Sindirim semptomları; ishal, karın ağrısı.
- Diğer semptomlar; eklem veya kas ağrısı, döküntü, adet döngüsündeki değişiklikler.

Bulaşıcı hastalıkların önlenmesine yönelik geliştirilen koruma yöntemlerinden biri bu hastalıklara karşı geliştirilen aşılar ve halk sağlığına yönelik en önemli uygulamalarından birisi olarak kabul edilmektedir. Aşı ile önlenebilen hastalıklar bütün dünyada yaygın olarak görülmekte olup, ciddi bir sorun oluşturmaktadır. Sağlığın korunması ve devamlılığının sağlanmasında en etkin metotlardan biri aşı uygulamalarıdır. Maliyet-etkinlik değerlendirmelerine göre aşılar, en ucuz ve verimli sağlık hizmetidir. Aşılar buna rağmen, dünya

genelinde gereğinden az kullanılmakta ve aşı ile önlenebilen hastalıklar halen bir tehdit olmaya devam etmektedir (16).

COVID-19 pandemisi ile mücadele sürecinde geliştirilen aşilar önemli rol oynamıştır. Dünya nüfusunun %67,6'sı en az bir doz COVID-19 aşısı almıştır. Dünya çapında 12.56 milyar doz uygulanmıştır ve şu anda her gün 4.87 milyon doz uygulanmaktadır (17). T.C. Sağlık Bakanlığı 01.08.2022 tarihli verilerine göre ülkemizde toplam 150.289.743 doz aşı uygulanmıştır ve 18 yaş ve üzeri nüfusun %85,62'si (53.115.593 kişi) en az iki doz aşı almıştır (18).

COVID-19 için birkaç farklı aşı türü geliştirilmiştir. Bu aşiların tümü vücudun bağışıklık sistemine COVID-19'a neden olan virüsü güvenli bir şekilde tanıtmayı ve yok etmeyi öğretecek şekilde tasarlanmıştır.

- Hastalığa neden olmayan ancak bağışıklık yanıtı oluşturan etkisizleştirilmiş virüs içeren aşilar (inaktif aşilar).
- Hastalığa neden olmayan ancak bağışıklık yanıtı oluşturan zayıflatılmış virüs içeren aşilar (canlı atenüe aşilar).
- Güvenli bir şekilde bağışıklık yanıtı oluşturmak için COVID-19 virüsünün yapısını taklit eden protein parçalarını kullanan protein bazlı aşilar.
- Güvenli bağışıklık yanıtı oluşturmak için COVID-19 virüsünün RNA parçacıklarını taşıyan hastalık yapıcı etkisi olmayan virüslerin kullanıldığı viral vektör aşiları.
- Kendi başına güvenli bağışıklık yanıtı oluşturan protein üretmek için genetik olarak tasarlanmış RNA ve DNA parçacıklarını kullanan son teknoloji bir yaklaşım olan m-RNA ve DNA aşiları (18).

Ülkemizde inaktif ve mRNA teknolojileri ile geliştirilen aşı türleri uygulanmıştır.

İtalya'da, 2022'de, hastanede yatmayı gerektirmeyen SARS-CoV-2 enfeksiyonlu sağlık çalışanları arasında yapılan bir çalışmada (8) BNT162b2 aşılması ile uzun süreli COVID arasındaki ilişki araştırılmıştır. Çalışmaya katılan 2560 katılımcının 739'unda (%29) COVID-19 (89 asemptomatik) ve bunların 229'unda (%31,0; %95 GA, %27,7-%34,5) uzun süreli COVID-19 tespit edilmiştir. Çalışmada aşı yapılmamasına kıyasla 2 veya 3 doz aşı yapılması, daha düşük uzun süreli COVID prevalansı ile ilişkilendirilmiştir. Uzun COVID prevalansı,

aşılanmamış hastalarda; %41,8, 1 doz aşı olanlarda; %30,0, 2 doz aşı olanlarda; %17,4 ve 3 doz aşı olanlarda %16,0 bulunmuştur. Daha ileri yaş, daha yüksek vücut kitle indeksi, alerjiler ve obstrüktif akciğer hastalığı uzun süreli COVID ile ilişkilendirilmiştir (19).

Taquet ve arkadaşlarının 1 Ocak ile 31 Ağustos 2021 arasında özellikle ABD'de ortaya çıkan vakaları kapsayan eşleştirilmiş bir vaka kontrol çalışmasında (20), enfeksiyondan önce COVID-19 aşısının (doğrulanmış tanı veya pozitif RT-PCR testi) insanlarda enfeksiyondan sonraki 6 ay içinde uzun COVID ile ilişkili olup olmadığı incelenmiştir. Veriler, 59 sağlık kuruluşu ve 81 milyon hastanın verilerini içeren TriNetX Analytics'ten elde edilmiştir. Toplamda, 9.479 aşılınmış vaka (n=2.996 1 doz ile ve n=6.957 çalışma sırasında enfeksiyondan en az 14 gün önce alınan herhangi bir aşının 2 dozu ile) aynı sayıda aşılınmamış vakayla (bir doz grip aşısı olan), yaş, cinsiyet, etnik köken, obezite, sosyoekonomik yoksunluk ve spesifik sağlık koşulları ile enfeksiyon tarihini hesaba katarak eşleştirilmiştir. Katılımcıların ortalama yaşı 57; %59'u kadındır ve aşılananların %65'i Biontek aşısı, %9'u Moderna aşısı, %1.6'sı Janssen aşısı ve %24'ü tanımlanmamış bir aşı yaptırmıştır. Bileşik bir uzun COVID sonucu, enfeksiyondan sonraki 6 ay içinde aşağıdaki semptomlardan herhangi birinin tanısına sahip olmak olarak tanımlanmıştır: abdominal semptomlar, anormal kanama, anksiyete/depresyon, göğüs/boğaz ağrısı, bilişsel semptomlar, yorgunluk, baş ağrısı, miyalji ve diğer ağrı yanı sıra ölüm (aşılınmış ve aşılınmamış katılımcılar arasındaki hayatta kalma farklılıklarını hesaba katmak için). Çalışma, aşılama (aşılınmamış katılımcılarla 2 doz aşı olan katılımcıları karşılaştırarak) ile enfeksiyondan sonraki 6 aydaki birleşik uzun COVID sonucu arasında bir ilişki olmadığını öne sürmektedir. Aşılı katılımcıların %64,9'unun ve aşısız katılımcıların %65,6'sının en az bir uzun COVID semptomuna sahip olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte, 2 doz aşı olan katılımcılar, aşılınmamış katılımcılarla karşılaştırıldığında; anozmi, yorgunluk, saç dökülmesi, interstisyel akciğer hastalığı, miyalji ve diğer ağrı semptomlarını tanımlama olasılığı daha düşük bulunmuştur.

Simon ve arkadaşlarının retrospektif bir kohort çalışmasında (21), ABD'de 1 Ocak 2020 ile 31 Mayıs 2021 tarihleri arasında COVID-19 tanısı konan veya testi pozitif çıkan (NAAT veya antijen testi) vakalarda enfeksiyondan önce veya sonra

COVID-19 aşısının uzun süreli COVID (COVID-19 semptomları, COVID-19 teşhisinden 12 ila 20 hafta sonra ortaya çıkar) ile ilişkili olup olmadığını incelemiştir. Toplamda 240.648 vaka dahil edilmiş olan çalışmada, COVID-19 tanısından sonraki 12 haftaya kadar aşılanmamış kişi sayısı 220.460 (%92); tanı öncesi tek doz aşı yapılan kişi sayısı 2.392 (%1.0); tanı konulduktan sonraki 12 hafta içinde tek doz aşı yapılan kişi sayısı 17.796 (%7.4) olarak bildirilmiştir. Çalışmada COVID-19 semptomları göğüs ağrısı, çarpıntı, zihinsel durumda değişiklik, iştahsızlık, titreme, yorgunluk, ateş, halsizlik, koku alma duyusu kaybı, tat alma duyusu kaybı, burun tıkanıklığı, boğaz ağrısı, karın ağrısı, ishal, sindirim değişiklikleri, mide bulantısı, kusma, artralji, kas zayıflığı, genel halsizlik, kas ağrısı, baş ağrısı, öksürük ve dispne olarak bildirilmiştir. Tanıdan önce aşılanan vakaların tanıdan sonraki 12 ila 20 hafta arasında uzun süreli COVID semptomlarına sahip olma olasılığı, tanıdan sonraki 12 haftaya kadar aşılanmamış vakalara göre çok daha düşük; birden fazla uzun süreli COVID semptomuna sahip olma olasılığı daha da düşük bulunmuştur.

Post-COVID sendromu enfeksiyon sonrası yaşam kalitesini ciddi ölçüde azaltabilen, kronik etkiler ve sakatlığa yol açabilen ve sıkça rastlanan önemli bir sağlık sorunudur. Post-COVID sendromunu önlemeye yönelik çabalar büyük önem arz etmektedir. Enfeksiyon öncesi uygulanmış aşılarda koruyucu etkileri olabileceğine dair hipotezler ve çalışmalar bulunmakla birlikte yeterli kanıt bulunmamaktadır. Bu çalışma ile Akdeniz Üniversitesi Hastanesi'nde görevli, PCR testi ile COVID-19 tanısı bulunan sağlık çalışanlarının enfeksiyon öncesi COVID-19 aşılanma durumlarına göre karşılaştırılarak post-COVID açısından değerlendirilmeleri amaçlanmaktadır. Çalışmamızın post-COVID sendromuna karşı aşılanmanın olası etkileri açısından katkı sunacağını düşünüyoruz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.1. Salgın ve Pandemi Tanımlamaları

Salgın, bir bulaşıcı hastalığın toplumda beklenenden belirgin biçimde yüksek sıklıkta görülmesi olarak tanımlanır (22). Pandemiler, geniş bir coğrafi alanda morbidite ve mortaliteyi büyük ölçüde artırabilen ve önemli ekonomik, sosyal ve politik aksamalara neden olabilen büyük ölçekli bulaşıcı hastalık salgınlardır (23). Epidemi ve salgın kelimeleri benzer anlamlarda kullanılmakla birlikte; epidemi geniş bölgeler veya ülke çapında etkili olan yayılımı ifade etmekte iken pandemi birden çok ülke veya kıtaya yayılımı ifade eder (22).

2.1.2 COVID-19 Pandemisi

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2019 yılının aralık ayında Çin'in Hubei eyaletinde etkeni bilinmeyen pnömoni vakalarını bildirmiştir. Etken 7 Ocak 2020'de insanlarda daha önce enfeksiyon etkeni olarak tespit edilmeyen yeni koronavirüs (2019-nCoV) olarak bildirilmiştir. Ardından hastalığının ismi COVID-19 olarak kabul edilmiş, virüsün SARS-CoV'a benzerliği sebebiyle SARS-CoV-2 olarak adlandırılmıştır. DSÖ 30 Ocak 2020 tarihinde, yeni ortaya çıkan COVID-19 salgınını "halk sağlığında uluslararası acil durum" şeklinde sınıflandırmıştır. Salgının başladığı ülke olan Çin haricinde 113 ülkede COVID-19 vakalarının ortaya çıkması, virüsün şiddeti ve yayılım hızı nedeniyle 11 Mart 2020'de tanımını küresel salgın (pandemi) olarak değiştirmiştir (1).

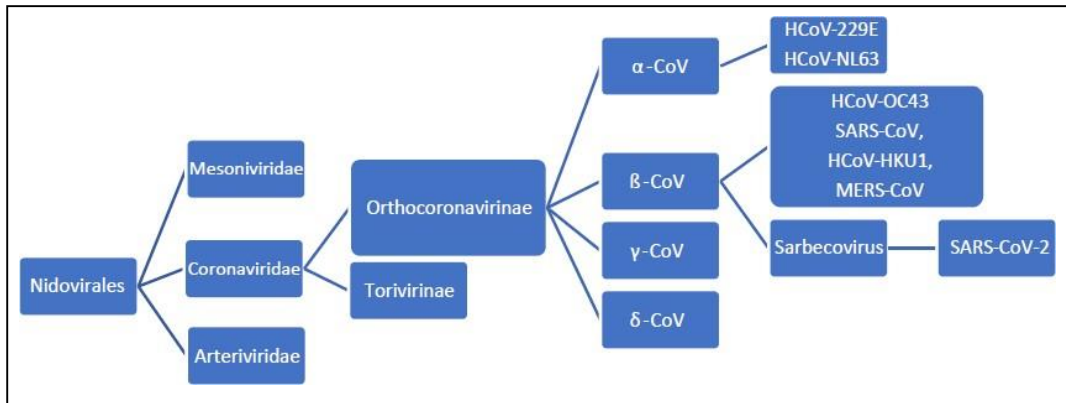
2.1.3 Koronavirüslerin Tarihçesi

Koronavirüsler (CoV'ler), doğal konakçı olarak hareket ettiğine inanılan çok çeşitli yarasa ve kuş türlerinde bulunmaktadır. Koronavirüslerin moleküler saat tarihleme analizleri, bu virüslerin en yakın ortak atalarının yaklaşık 10.000 yıl önce var olduğunu göstermektedir. Burada, daha önce diğer RNA virüslerinin eski evrimsel tarihini ortaya çıkaran daha gerçekçi evrimsel modeller uygulanarak

yapılan çalışmada tüm koronavirüsler için ortak olan en yakın ataya kadar geçen sürenin muhtemelen önceden çıkarılan aralıktan çok daha büyük (milyonlarca yıl) olduğu bulunmuştur (24).

Tyrrell ve Bynoe 1960'lı yıllarda Birleşik Krallık Soğuk Algınlığı Araştırma Birimi'nde hafif üst solunum yolu enfeksiyonu olan insan katılımcılar üzerinde yaptıkları araştırmada kişilerin burun salgılarından elde edilen doku kültüründe bir virüsü gözlemlediklerinde insan koronavirüsü (HCoV) dönemi başlamıştır (25).

Koronavirüsler, yüzeylerindeki taç benzeri sivri uçlar için adlandırılmıştır. Koronavirüslerin alfa, beta, gama ve delta olarak bilinen dört ana alt grubu vardır. İnsanları enfekte edebilen yedi koronavirüs saptanmıştır. Yaygın olanlar; 229E (alfa koronavirüs), NL63 (alfa koronavirüs), OC43 (beta koronavirüs), HKU1 (beta koronavirüs). Diğer insan koronavirüsleri; MERS-CoV (Orta Doğu Solunum Sendromuna veya MERS'e neden olan beta koronavirüs), SARS-CoV (şiddetli akut solunum sendromuna veya SARS'a neden olan beta koronavirüs), SARS-CoV-2 (koronavirüs hastalığı 2019'a veya COVID-19'a neden olan yeni koronavirüs). Dünyanın dört bir yanındaki insanlar genellikle insan koronavirüsleri 229E, NL63, OC43 ve HKU1 ile enfekte olmaktadır. Bazen hayvanları enfekte eden koronavirüsler gelişerek insanları hasta edebilmekte ve yeni bir insan koronavirüsü haline gelebilmektedir. Bunun son üç örneği 2019-nCoV, SARS-CoV ve MERS-CoV'dur (26). Şekil 2.1'de insan koronavirüslerinin sınıflandırması gösterilmiştir.



Şekil 2.1. İnsan koronavirüslerinin sınıflandırması

Kaynak: Ravi V, Saxena S, Panda PS. Basic virology of SARS-CoV 2. Indian J Med Microbiol. Nisan 2022;40(2):182–6.

2.1.4 SARS-CoV-2 Epidemiyolojisi ve Kaynağı

SARS-CoV-2'nin ortaya çıkışı ilk olarak Çin'in Wuhan şehrinde açıklanamayan pnömoni vakalarının kaydedilmesiyle gözlenmiştir. Wuhan'daki salgının ilk haftalarında, erken vakalar ile Wuhan Huanan Deniz Ürünleri Toptan Satış Pazarı arasında bir ilişki kaydedilmiştir; vakalar esas olarak faaliyet gösteren bayilerde ve satıcılarda bildirilmiştir. Yetkililer, çevre temizliği ve dezenfeksiyon için 1 Ocak 2020'de pazarı kapatmıştır. Ağırlıklı olarak su ürünleri ve deniz ürünlerinin yanı sıra bazı çiftlik hayvanlarının satıldığı pazarın, başlangıçta salgının merkez üssü olduğundan şüphelenilmiş ve bu da insan-hayvan ara yüzünde bir olay olduğunu düşündürmüştür (27).

Geriye dönük araştırmalarda, Aralık 2019'da hastalığın başladığı ek vakalar tespit edilmiştir ve erken vakaların tümünün Huanan Pazarı ile bir ilişkisi olduğu bildirilmemiştir. Moleküler sekans verilerine dayanan sonuçlar, salgının Aralık 2019'un ortasından önceki aylarda başlamış olabileceğini öne sürmektedir. Wuhan'da tanınan en erken COVID-19 vakalarının 2019 Aralık ayı başlarında meydana geldiği düşünülüyordu. Şiddetli pnömoni surveyansından elde edilen ön bilgilerde, bu ilk bildirilen vakalar önceki haftalar ve aylarda olağandışı bir kümelenme veya trendlerden sapma göstermemiştir. Bununla birlikte, SARS-CoV-2 enfeksiyonu birçok kişide asemptomatik olabileceğinden veya yalnızca hafif hastalığa neden olabileceğinden, diğerlerinin erken vakaların fark edildiği sırada enfekte olması ve bulaşmanın daha önce toplumda meydana gelmiş olması muhtemeldir. En yakın ataya kadar olan zaman için nokta tahminleri Eylül sonundan Aralık başına kadar değişiyordu, ancak tahminlerin çoğu Kasım ortası ile Aralık başı arasındadır (27).

Şiddetli akut solunum sendromu (SARS) (2002- 2004) salgınında ara konak olarak misk kedilerinin rolü olduğu düşünülmüş ve pangolinlerin COVID-19 salgınında rolü ilk başta öne sürülse de, sonraki epidemiyolojik ve epizootik çalışmalarda bu hayvanların insanlara bulaşmadaki katkısı kanıtlanmamıştır. SARS-CoV-2'nin olası ara konağı belirsizliğini korumaktadır. Yarasalar, önemli genetik çeşitliliğe sahip koronavirüsler de dahil olmak üzere bir dizi önemli zoonotik virüsün (örneğin, Nipah virüsü, Hendra virüsü ve SARS-CoV) konakçısı olarak tanımlanmıştır. COVID-19 ile ilgili olarak, 2002'de insanlarda SARS

salgınları ve 2013'te Orta Doğu solunum sendromu (MERS) ile ilişkili olduğu bulunan koronavirüsler özellikle önemlidir. SARS-CoV-2 ayrıca daha önce bir nalburunlu yarası örneğinden (Rhinolophus türleri) genetik dizileme ile tanımlanan bir koronavirüs suşunun (RaTG13) sekansı ile ve daha az ölçüde pangolinlerden izole edilen bir suşla %96,2 homoloji paylaşır. RaTG13 virüs dizisi, SARS-CoV-2'ye bilinen en yakın dizidir (27). DSÖ tarafından oluşturulan uluslararası ekip, giriş için dört senaryoyu incelemiştir:

- İnsanlara doğrudan zoonotik bulaşma (yayılma)
- Bir ara konak aracılığıyla giriş ve ardından yayılma
- Gıda zinciri (soğuk) yoluyla giriş
- Bir laboratuvar olayı aracılığıyla giriş

Ortaya çıkmanın bu olası yollarının her biri için ortak ekip, mevcut bilimsel kanıtları ve bulguları göz önünde bulundurarak niteliksel bir risk değerlendirmesi gerçekleştirmiştir. Ayrıca her olasılığa karşı argümanları da belirtmiştir. Ekip, bu yolların göreceli olasılığını değerlendirmiş ve küresel olarak bilgi ve anlayışı potansiyel olarak artıracak başka çalışmalara öncelik vermiştir. Ortak ekibin olası her yolun olasılığına ilişkin değerlendirmesi aşağıdaki gibidir (27):

- Doğrudan zoonotik yayılma, olasıdan olasıya bir yol olarak kabul edilir.
- Bir ara konak yoluyla giriş, muhtemelen çok muhtemele bir yol olarak kabul edilir.
- Soğuk/gıda zinciri ürünleri yoluyla giriş olası bir yol olarak kabul edilir.
- Bir laboratuvar olayı yoluyla giriş, son derece olası olmayan bir yol olarak kabul edilmiştir.

2.1.5 SARS-CoV-2 Bulaş ve Korunma

COVID-19, enfekte bir kişi virüsü içeren damlacıkları ve çok küçük parçacıkları soluduğunda yayılmaktadır. Bu damlacıklar ve parçacıklar başkaları tarafından solunabilir veya gözlerine, burunlarına veya ağızlarına düşebilir. Bazı durumlarda dokundukları yüzeyleri kirletebilirler. Enfekte kişiden 1.82 metreden (6 feet) daha yakın olan kişilerin enfekte olma olasılığı daha yüksektir. COVID-19 üç ana yolla yayılır (4):

- Virüs içeren küçük damlacıkları ve parçacıkları soluyan enfekte bir kişinin yakınıdayken havada nefes almak,
- Virüs içeren bu küçük damlacıkların ve parçacıkların, özellikle öksürük veya hapşıрма gibi sıçramalar yoluyla gözlere, buruna veya ağza bulaşması,
- Üzerinde virüs bulunan ellerle gözlere, buruna veya ağza dokunmak.

Korunma için el hijyeni, maske kullanımı, sosyal ortamlarda fiziksel mesafe bırakılması, seyahat kısıtlamaları gibi önlemler uygulanmıştır. Korunma açısından en önemli yollardan biri de aşı ile bağışıklama olmuştur. Dünya genelinde maske kullanımı, seyahat kısıtlamaları gibi fiziksel önlemler aşı uygulamalarının yaygınlaşarak toplum bağışıklığının elde edilmesinden sonra esnetilmiştir.

2.1.6. Koronavirüslerin Virolojisi

Koronavirüsler, S1 ve S2 olmak üzere iki alt birimden oluşan sivri bir glikoprotein tabakasına sahiptir. S1, virüsün konakçı hücreye tutunmasına aracılık eder ve S2, virüsün konakçı hücre zarına füzyonuna yardımcı olur. Glikoprotein tabakasının genetik modifikasyonu, virüsün virülansını potansiyel olarak etkileyebilir (5), S proteinindeki furin benzeri bölünme bölgeleri S1/S2'nin eksik olduğu pangolin koronavirüslerinde araştırıldığı gibi, onu farklı kılmaktadır ve insanlar arasında artan bulaşma oranında etkili olduğu öne sürülmektedir (28). Aynı zamanda yapısal proteinler, integral zar proteinleri, küçük zar proteini (M ve E proteinler) ve Nükleokapsid Proteininden (N) oluşur. Bu proteini kodlayan genler (S, E ve N), Nükleik Asit Amplifikasyonuna dayalı tanı testi ile tanımlanabilir. SARS-CoV 2, filogenetik olarak farklı bir RNA-bağımlı RNA polimeraz (RdRp) genine ve 3-kimotripsin benzeri proteaz, papain benzeri proteaz ve öldürücü etkisini gösteren diğer proteinlere sahiptir (29).

2.1.6.1. SARS-CoV 2'nin Genomik Organizasyonu

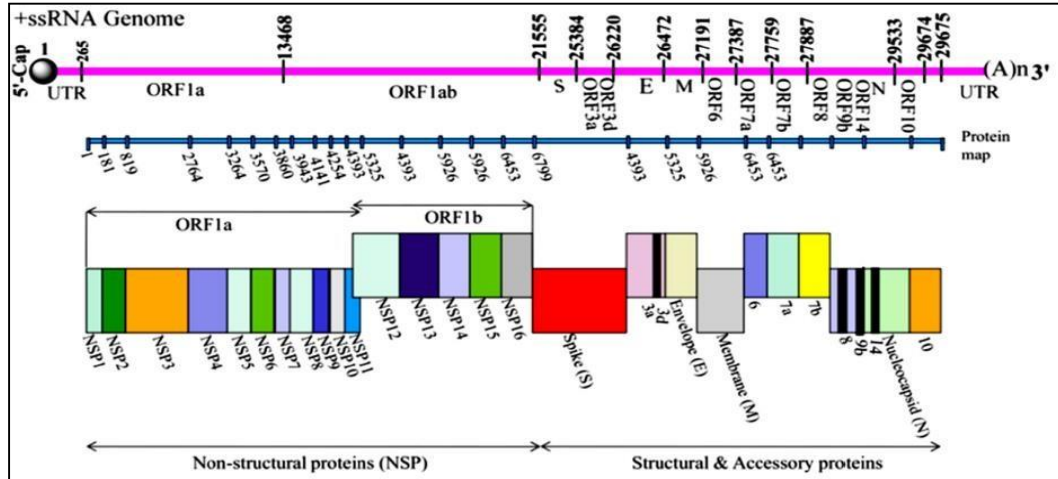
RNA genomu (27–32 kbp) altı adet açık okuma çerçevesine (open reading frame-ORF) sahiptir. 5' ucundaki ilk açık okuma çerçevesi ORF1a/b (tüm genomun

yaklaşık üçte ikisi) yapısal olmayan proteinleri (non-structural proteins (nsp)) poli-protein1a, b (pp1a, pp1b) kodlar. Pp1a; NSP1 ile NSP11'e karşılık gelir ve pp1ab; NSP12 ile NSP16'yı içermektedir (30).

Genomun 3' ucunda bulunan ORF'ler dört yapısal proteini kodlamaktadır: zarf glikoprotein spike S (konakçı hücre reseptörlerini tanır) (31), Membran (M) proteinleri (virionları ve zarfı şekillendirir), E proteinleri (virionların bir araya gelmesi ve salınması) ve nükleokapsid proteini (N) (RNA genomunun paketlenmesi ve virüsün bir interferon (IFN) inhibitörü olarak patojenitesi). Ek olarak, türe özgü ORF3a, ORF3d, ORF6, ORF7a, ORF7b, ORF8, ORF9b, ORF14 ve ORF10 genleri dokuz yardımcı proteini kodlamaktadır (32).

İki farklı alan, lider sekans ve 5' ucuna yakın çevrilmemiş bölge (untranslated region-UTR), viral genomun replikasyonu ve transkripsiyonu için gerekli çok sayıda kök halka yapısını oluşturmaktadır. Her yapısal ve aksesuar genden önce, fonksiyonel ifadeleri için bir ön koşul olan transkripsiyonel düzenleyici diziler (transcriptional regulatory sequences-TRS'ler) gelir. 3' UTR'nin yapısal bileşeni viral RNA replikasyonu için gereklidir (31).

Hedef hücre sitoplazmasına viral girişte, RNA genomu pp1a ve pp1b'ye çevrilir daha sonra 16 non-structural proteine (NSP'ler) işlenir, genomik transkripsiyon ve replikasyon için bir replikasyon-transkripsiyon kompleksi (RTC) oluşturur ve RTC tarafından süresiz transkripsiyon olarak sentezlenen iç içe geçmiş bir dizi alt genomik RNA'lar (sub-genomik-sgRNA'lar) ile sonuçlanır (33). Şekil 2.2'de SARS-CoV-2'nin genom yapısını anlatan bir görsel sunulmuştur.



Şekil 2.2. SARS-CoV-2'nin genom yapısı

Kaynak: Yadav R, Chaudhary JK, Jain N, Chaudhary PK, Khanra S, Dhamija P, Sharma A, Kumar A, Handu S. Role of structural and non-structural proteins and therapeutic targets of SARS-CoV-2 for COVID-19. Cells 2021;10:821.

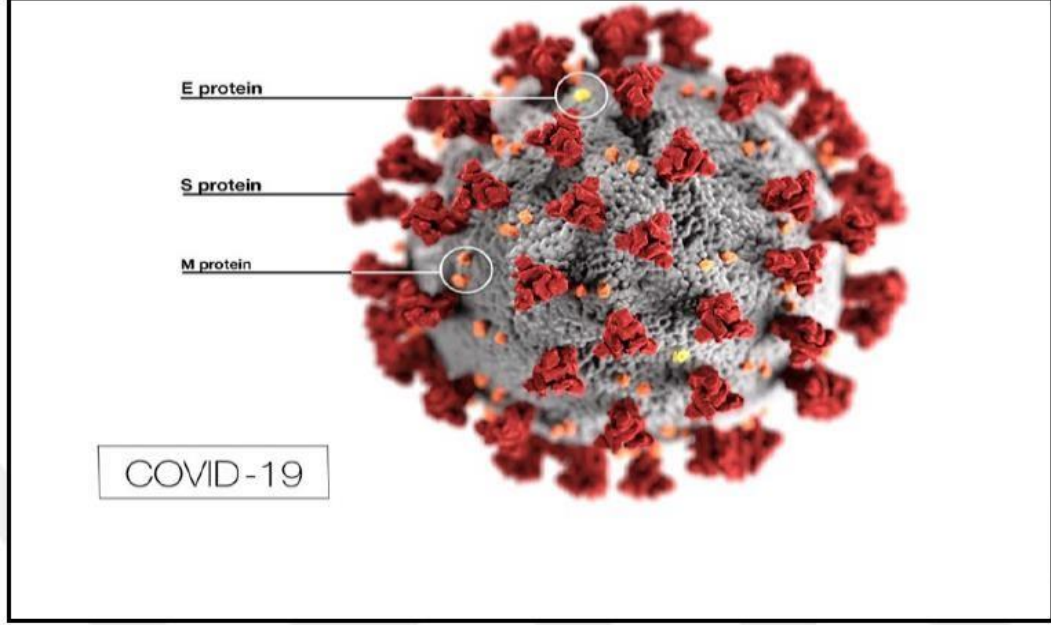
2.1.6.2. Başlıca Proteinler ve İşlevleri

S proteinini (~150kDa), virüsün konak hücreye bağlanmasına, füzyonuna ve ardından girişine aracılık eder. Virüs nötralize edici antikorlardan kaçınmak için virüsün hücreler arasında doğrudan yayılmasına izin veren bir strateji olan çok çekirdekli dev hücreler oluşturan enfekte olmuş ve enfekte olmamış hücre-hücre füzyonunu kolaylaştırmaktadır. Bir konakçı hücre furin benzeri proteaz, S proteinini S1 ve S2'ye ayırmaktadır. S1, büyük reseptör bağlama alanını ve S2, spike'ın sapını oluşturmaktadır (34).

M proteinini (~25–30 kDa), en bol olanıdır ve viral zarfın şeklini tanımlayan üç transmembran alana sahiptir (31). S ve M protein etkileşimi, S'nin ER-Golgi ara bölmesi (ER-Golgi inter- mediate compartment-ERGIC) / Golgi kompleksinde tutulması ve bunun yeni virionlara dahil edilmesi için esastır. M proteinini ve N protein bağlanması, nükleokapsidi (N protein-RNA kompleksi) ve virionların iç çekirdeğini stabilize ederek viral montajı tamamlamaktadır. Viral zarfı oluşturan M ve E proteinleri, virüs benzeri partiküllerin (VLP'ler) üretilmesine ve salınmasına yardımcı olmaktadır (31)(32).

En küçüğü olan E proteinini (~8–12 kDa), enfekte hücre içinde bol miktarda eksprese edilmektedir. Virüs zarfına dahil edilir ve viral toplanma ve tomurcuklanmaya katılır. E proteinini içermeyen rekombinant CoV'ler, viral titreleri

önemli ölçüde azaltır, viral olgunlaşmayı bozar veya yetersiz soy verir, bu da E proteininin virüs üretimi ve olgunlaşmasında önemini göstermektedir. N proteini viral toplanma, tomurcuklanma ve tam viryon oluşumunda yer almaktadır (32). Şekil 2.3 de SARSCoV2'nin bir illüstrasyonu gösterilmiştir.



Şekil 2.3. SARSCoV 2'nin bir illüstrasyonu

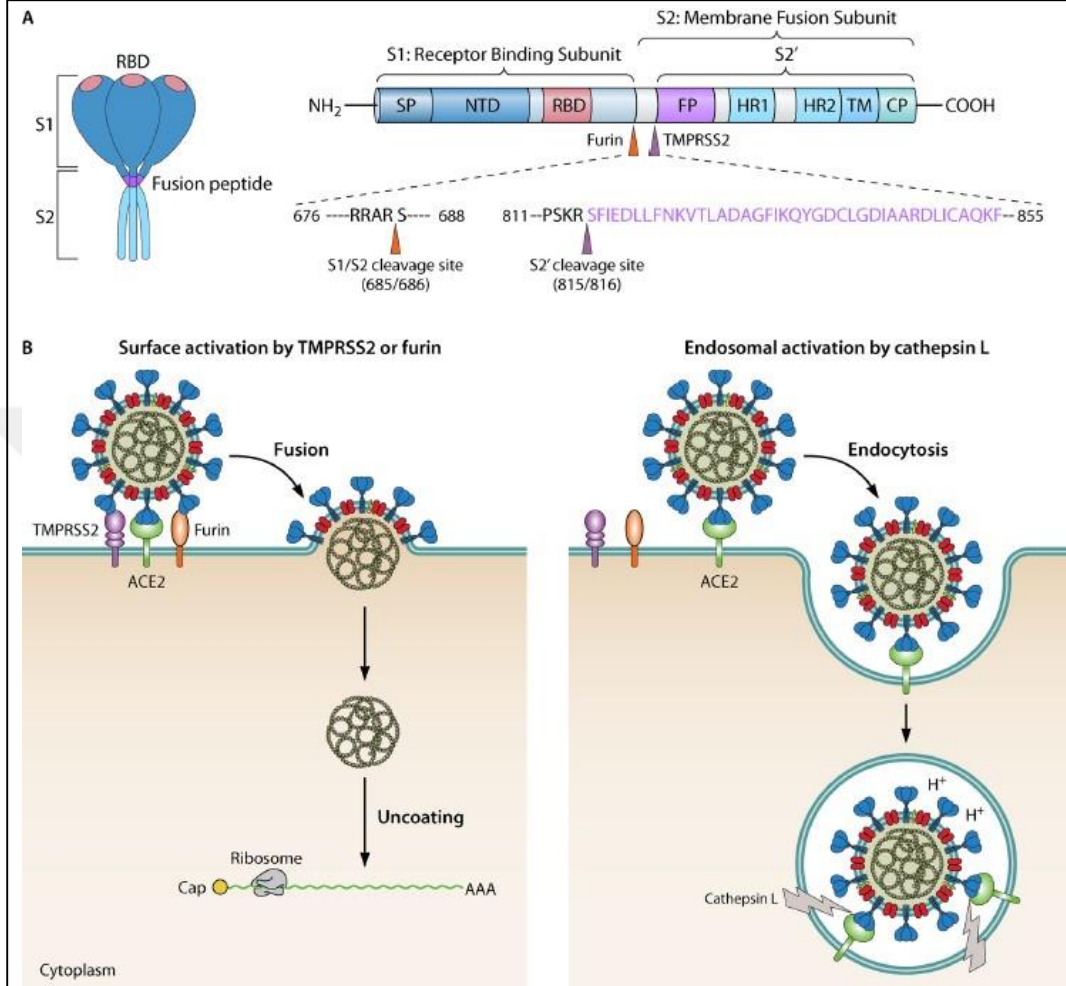
Kaynak: Centers for Disease control and prevention. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Erişim: <https://www.cdc.gov/dotw/covid-19/index.html> Erişim tarihi: 27 Mart 2023

2.1.6.3. SARS-CoV-2'nin Hücreye Girişi

Spike proteini, özellikle RBD (reseptör bağlama alanı) bölgesi, hücre yüzeyi reseptörlerine bağlanarak CoV'nin konakçı hücre girişinde çok önemli bir rol oynar. Sivri uçlar, insan anjiyotensin dönüştürücü enzim II (ACE2) bağlanma afinitesini azaltan uzun süreli virüs depolaması ile istikrarsızlaştırılabilmektedir (35). SARS-CoV-2 RBD, SARS-CoV-1 RBD ile yüksek dizi özdeşliği paylaşır (%73,9) ve her ikisi de, özellikle reseptör bağlama motifleri açısından oldukça benzer yapılar geliştirir (36–38). Bu nedenle, hem SARS-CoV-2 hem de SARS-CoV-1, konakçı hücre girişi için ACE2'yi kullanmaktadır (39–41). Çözünür ACE2 (sACE2) ve heparan sülfat proteoglikanlar (HSPG'ler) gibi diğer hücre yüzey faktörleri de virüs girişine katkıda bulunur (42,43). Ağır glikosile edilmiş spike proteininin trimerik

formu, S1 ve S2 alt birimlerinden oluşur ve olgun bir virüsün yüzeyinde dağılır (Şekil 2.4a). Spike proteini, virüsün ACE2'ye bağlanmasını ve konakçı hücreye viral girişi başlatmasını sağlar. S1 alt birimi, konakçı hücreye viral bağlanmayı kolaylaştıran N-terminal alanını (NTD) ve RBD'yi içerir. S2 alt birimi, bir füzyon peptidi (FP), heptapeptit tekrar dizisi 1 (HR1), heptapeptit tekrar dizisi 2 (HR2), bir transmembran (TM) alanı ve bir sitoplazmik (CP) alanı içerir (44–46). S2, membran füzyonuna aracılık eder ve sap bölgesi olarak karakterize edilmektedir (Şekil 2.4a). S1'in RBD'si ACE2 ile etkileşime girer, baş bölgesi olarak karakterize edilir ve genellikle ilaç ve aşı geliştirme için değerli bir terapötik hedef olarak kabul edilir (47). S1'in NTD'si de immünojeniktir, çünkü bu bölgeye bağlanan nötralizan antikorlar viral bağlanmayı engelleyebilir (47,48). SARS-CoV-2 spike'ı, ACE2'yi etkili bir şekilde bağlayabilir çünkü spike'ın düşük dağıtım yoğunluğu, yüksek plastisite ile viral zarf üzerinde dönmesini sağlar. Ek olarak, furin bölünmesinin SARS-CoV-2 RBD'yi yatma durumuna zorladığına inanılmaktadır. Sonuç olarak, SARSCoV-2 RBD'ye, reseptör bağlanması için SARS-CoV-1 RBD'ye göre daha az erişilebilir. Geniş konak proteaz kullanımı ve güçlü RBD bağlanma afinitesi, daha az erişilebilir bir reseptör bağlanma durumunun bariz dezavantajını telafi ederken, gizli RBD, virüsün konakçı bağışıklığından kaçmak için konformasyonel maskeleyemeye maruz kaldığı bağışıklıktan kaçmaya katkıda bulunur (49,50). Proteolitik spike protein bölünmesi, koronavirüsün konak hücrelere girmesi için gereklidir (51). SARS-CoV-2, S1 ve S2 alt birimlerinin (Şekil 2.4A) birleşiminde bir polibazik furin bölünme bölgesi (amino asit kalıntıları 682-Arg-Arg-Ala-Arg-685 [RRAR]) edinir (52). Polibazik bölgedeki bölünme, S2 alanı içindeki S2' bölünme bölgesini ortaya çıkarır. İkincisi, daha sonra konakçı hücre zarına giren S2 FP'yi ortaya çıkarmak için serin proteaz veya katepsinler tarafından bölünür (Şekil 2.4a). Daha sonra membran füzyonu başlatılır ve viral genom sitoplazmaya salınır (53). TMPRSS2 (transmembran proteaz serin 2), konakçı hücre zarına bağlanan ve SARS-CoV-2 spike'ını aktive ederek zar füzyonunu indükleyen bir serin proteazdır (Şekil 2.4B) (54,55). TMPRSS2, solunum, gastrointestinal ve ürogenital yolları kaplayan epitel hücrelerinde yaygın olarak eksprese edilir (56,57). SARS-CoV-2 ayrıca TMPRSS2'yi atlayabilir ve endositoz yoluyla

hücrelere girebilir. Spike bölünmesi daha sonra endozomda sistein proteaz katepsin L'nin (CatL) aracılık ettiği pH'a bağlı bir şekilde gerçekleşir (58).

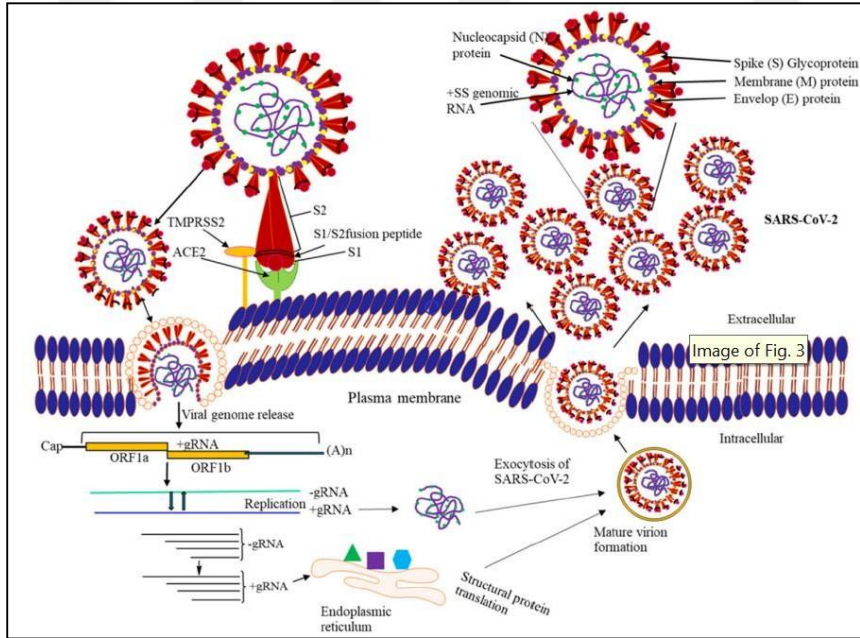


Şekil 2.4A-B. SARS-CoV-2 spike protein yapısı, aktivasyonu ve konakçı hücre girişi. (A) Sinyal peptidi (SP), N-terminal alanı (NTD), reseptör bağlama alanı (RBD), füzyon peptidi (FP), heptad tekrarı 1 (HR1), heptad tekrarı 2 (HR2), transmembran (TM), sitoplazmik alan (CP) ve proteolitik (S1/S2 ve S29) bölünme bölgeleri dahil olmak üzere koronavirüs spike proteini üç boyutlu (3D) yapısının şematik çizimi. Ok uçları, furin ve TMPRSS2'nin bölünme bölgelerini gösterir. (B) SARS-CoV-2, konakçı hücreye TMPRSS2 veya viral ve konakçı hücre zarlarının füzyonunun furin aktivasyonu (yüzey aktivasyonu) yoluyla girebilir. SARS-CoV-2 ayrıca viral spike (S) proteininin bir hücresel reseptöre bağlanması ve virion endositozu yoluyla konakçı hücreye girebilir. Endozomda, pH bağımlı sistein proteaz katepsin L (CatL), S proteinini aktive ederek endozomal membran içinde füzyona (endozomal aktivasyon) neden olur. Viral genom, TMPRSS2 aracılı konak hücre girişi tarafından veya endozomdan salınır ve yeni SARS-CoV-2 viryonları oluşturmak için ER'de kısmen ve tamamen replike edilir ve çevrilir.

Kaynak: Kung Y-A, Lee K-M, Chiang H-J, Huang S-Y, Wu C-J, Shih S-R. Molecular Virology of SARS-CoV-2 and Related Coronaviruses. Microbiol Mol Biol Rev. 2022;86(2):1–21.

2.1.6.4. SARSCoV 2 Virüs Çoğalmasının Biyolojisi

Koronavirüslerin replikasyonu virüsün hedef reseptörü aracılığıyla bir konakçı hücreye bağlanmasıyla başlamaktadır. S1 alt biriminin reseptör bağlama alanı, anjiyotensin dönüştürücü enzim ACE2'nin peptidaz alanına bağlanır (59). Viral girişi, viral genomik RNA'nın kaplamasının açılması izler. RNA genomik şablonu, RNA'ya bağımlı bir RNA polimeraz oluşturmak üzere çevrilir ve ardından tam uzunlukta bir negatif sarmal şablon sentezi gelir. Ortak 5' lider ve 3' terminal dizisine ve tam uzunlukta bir genomik RNA'ya sahip yuvalanmış 5-7 subgenomik mRNA seti, negatif sarmal şablonu kullanan süreksiz bir transkripsiyon mekanizması tarafından üretilir. mRNA'ların 5' ucundaki benzersiz diziler, yapısal olmayan proteinlere ve yapısal proteinlere çevrilir. Yeni sentezlenen genomik RNA moleküllerinin bir araya gelmesiyle oluşan sarmal nükleokapsidler, sitoplazmadaki nükleoproteinler, viral glikoproteinler içeren endoplazmik retikulumun zarlarından tomurcuklanır, ardından olgunlaşmış virionların veziküllerde taşınması ve plazma zarı ile füzyon yoluyla salınmaları gelir (31). (Şekil 2.5).



Şekil 2.5. SARS-CoV 2'nin Çoğalması

Kaynak: Ravi V, Saxena S, Panda PS. Basic virology of SARS-CoV 2. Indian J Med Microbiol. 2022;40(2):182–6.

2.1.7. SARSCOV 2'nin Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Sıcaklık, pH ve bağıl nem gibi fiziksel etkenler endemik insan koronavirüslerini önemli ölçüde etkileyebilmektedir. Aşırı pH onları hızla etkisiz hale getirir; ancak, pH 6–6.5'te kararlıdır. SARS-CoV, 30 dakika süreyle maruz bırakılan 56 C ısıda inaktive edilebilmektedir, ancak proteinin varlığı daha yüksek sıcaklık gerektirir. Sıcaklık 22°C–25°C ve bağıl nem %40-50 seviyelerinde olduğunda pürüzsüz yüzeylerde kuruyan virüsler 5 gün boyunca bulaşıcı kalabilmektedir; ancak 38°C gibi daha yüksek sıcaklıklarda ve >%95 bağıl nemde bulaşıcılık kaybolmaktadır. Chan ve ark. klimalı oda sıcaklıklarında ve düşük nemde SARS-CoV stabilitesinin korunduğunu, evde, iş yerlerinde ve kamu kurumlarında çapraz kontaminasyonu ve virüs bulaşmasını kolaylaştırdığını öne sürmüştür (60). Tropik bölgelerde virüsler inaktive olabilmekte, yüksek ortam sıcaklıkları ve bağıl nem, bulaşmalarını ve yayılmalarını azaltmaktadır (61). New England Journal of Medicine'de yayınlanan van Doremalen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada SARS-CoV-2'nin plastik ve paslanmaz çelik üzerinde bakıra göre daha kararlı olduğu bulunmuştur. Plastik/paslanmaz çelik, mukavva ve bakır yüzeylerde sırasıyla 72,8–24 ve 4–8 saat canlı kaldığı saptanmıştır (60).

Koronavirüsler eter, kloroform, etanol, propanol, glutaraldehit, formaldehit vb. gibi kimyasal maddelere ve dezenfektanlara karşı hassastır. Kampf ve ark. SARS-CoV, MERS-CoV ve endemik insan koronavirüslerinin metal, cam veya plastik üzerinde 9 güne kadar hayatta kalabildiğini ve 60 saniye içinde %62-71 etanol, %0,5 hidrojenperoksit veya %0,1 hipoklorit tarafından kolayca etkisiz hale getirildiğini bulmuştur (62). Sattar ve ark. heksamidin, klorheksidin ve setrimidin HCoV229E'ye karşı etkisiz olduğunu, klorheksidin ve setrimidin alkol ilavesiyle virüsidal özellikler kazandığını bulmuşlardır (63). Kraztel ve arkadaşlarına göre etanol, izopropanol ve DSÖ tarafından önerilen el ovma formülasyonları, SARS-CoV 1 ve 2'yi etkili bir şekilde etkisiz hale getirebilmektedir (64).

2.1.8 SARS-CoV-2 Patogenez, Klinik Özellikler ve Bağışıklık Tepkisi

COVID-19'lu kişilerde, hafif semptomlardan şiddetli hastalığa kadar çok çeşitli semptomlar rapor edilmiştir. Belirtiler virüse maruz kaldıktan 2-14 gün sonra ortaya çıkmaktadır. Kişiler hafif ila şiddetli semptomlara sahip olabilmektedir. Asemptomatik seyir de sık görülmektedir (3). COVID-19 enfeksiyonu genellikle semptomatik ve asemptomatik olarak ayrılmakta; semptomatik vakalar ayrıca kritik, şiddetli ve şiddetli olmayan olarak sınıflandırılmaktadır (4,65). Hastaların çoğunda (%80'in üzerinde) hastalık hafif seyretmektedir (4,65–68). Bir meta-analize göre (53), klinik olarak asemptomatik enfeksiyon oranları, COVID-19 için pozitif test yapanların yaklaşık %33'üne ulaşabilmektedir, ancak bu sayı diğer çalışmalarda değişmektedir (65,66). Bununla birlikte, literatürde, hastaların %15'inden fazlasında ciddi hastalığın (hipoksi veya >%50 akciğer tutulumu olarak tanımlanır) ve %5'e kadar kritik hastalığın (solunum yetmezliği, çoklu organ hasarı veya şoktan oluşan) ortaya çıkabileceği öne sürülmektedir (65,67–69). Daha yakın zamanlarda üçüncü bir pre-semptomatik kategorisi tanımlanmıştır. Pozitif test sırasında semptom bildirmeyen kişilerin yarısından fazlasında daha sonra semptomlar geliştiği ileri sürülmektedir (69–71).

Tanımlanmış en yaygın olası belirtiler şunlardır: Ateş veya titreme, öksürük, nefes darlığı veya nefes almada zorluk, tükenmişlik, kas veya vücut ağrıları, baş ağrısı, yeni gelişen tat veya koku kaybı, boğaz ağrısı, burun akıntısı veya tıkanıklığı, mide bulantısı ya da kusma, ishal. Bu liste olası tüm semptomları içermemektedir. Semptomlar yeni COVID-19 varyantları ile değişebilmekte ve aşılama durumuna göre değişiklik gösterebilmektedir (3).

DSÖ COVID-19 için hastalık şiddetine yönelik tanımlamalar getirmiştir (71), Çizelge 2.1'de DSÖ'nün Covid-19 için hastalık şiddeti tanımları gösterilmiştir.

Çizelge 2.1. DSÖ'nün Covid-19 için hastalık şiddeti tanımları
Kritik COVID-19; akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), sepsis, septik şok veya mekanik ventilasyon (invaziv veya invazif olmayan) veya vazopresör tedavisi gibi normalde yaşamı sürdüren tedavilerin sağlanmasını gerektiren diğer durumlar için kriterlerle tanımlanmıştır.
Şiddetli COVID-19; şunlardan herhangi biri tarafından tanımlanmıştır: – Oda havasında oksijen doygunluğu <%90 (şiddetli COVID-19'u tanımlamak için %90'lık oksijen doygunluğu eşiğinin hastalık şiddetini tanımlarken dikkatli bir şekilde yorumlanması, hastanın durumu ve ek hastalıklara göre değerlendirilmesi gerekmektedir.) – Pnömoni belirtileri – Şiddetli solunum sıkıntısı belirtileri (yetişkinlerde yardımcı kas kullanımı, tam cümleleri tamamlayamama, solunum hızı > 30/dakika ve çocuklarda çok şiddetli göğüs duvarı içe çekilmesi, homurdanma, merkezi siyanoz veya başka herhangi bir genel bulgunun varlığı, emememe veya içememe, uyuşukluk, kasılmalar veya bilinç düzeyinde azalma dahil olmak üzere tehlike işaretleri).
Şiddetli olmayan COVID-19; şiddetli veya kritik COVID-19 için herhangi bir kriterin olmaması olarak tanımlanmıştır.
Kaynak: Lamontagne F, Agarwal A, Rochweg B, Siemieniuk RAC, Agoritsas T, Askie L, vd. Rapid Recommendations A living WHO guideline on drugs for covid-19. 2020;

Pandemi ilerledikçe, yoğun bakım ünitesi (YBÜ) sağkalım oranları %58'den %80'e yükselmiştir (72). COVID-19 ile hastaneye yatırılanların %35'e varan oranını yoğun bakım ünitesine kabul edilmesi gerektirmektedir (65,66,73). Daha yeni literatür, COVID-19'lu tüm hastalarda vaka ölüm oranının %2'nin altında olduğunu öne sürmektedir, ancak bu yaşa bağlı değişiklik göstermektedir (65,66,74). Bu oran 60 yaş üzerinde %6.4'e, 80 yaş üzerinde %13'ün üzerine, 90 yaş üzerinde ise %25'in üzerine çıkmaktadır (74). COVID-19 hastalarında daha kötü prognoz ile çeşitli faktörler ilişkilendirilmiştir. Şiddetli hastalık için risk faktörleri arasında >75 yaş, diyabet, kanser, transplantasyon öyküsü, hipertansiyon ve önceden geçirilmiş kardiyak veya pulmoner hastalık yer almaktadır (67,73,75–80). Obezite, özellikle 65 yaşın altındaki hastalarda, ırk, cinsiyet ve diğer komorbiditeler gibi diğer faktörlerden bağımsız olarak artmış mortalite ve entübasyon ihtiyacı ile ilişkilendirilmiştir (81,82). Bir çalışma, vücut kitle indeksi (VKİ) >45 olan

hastalarda mortalitenin dört kat daha yüksek olduğunu öne sürmüştür (82). Kalp yetmezliği, hastanede daha uzun kalış süresi, artmış entübasyon ve ventilasyon ihtiyacı ve mortalite ile ilişkilendirilmiştir (83). Delta varyantı aynı zamanda hastaneye yatış ihtiyacı, yoğun bakım ünitesine yatış ve mortalite dahil olmak üzere daha kötü sonuçlarla da ilişkilendirilmiştir (84,85). Diğer kötü prognostik faktörler arasında başlangıç oksijen saturasyonu $< 88\%$, lenfopeni, trombositopeni, akut böbrek hasarı, yüksek laktat dehidrogenaz, C-reaktif protein (CRP) > 200 mg/L, D-dimer > 2500 ng/mL, yüksek troponin ve ferritin > 2500 ng/mL yer almaktadır (67,73,75,76).

ACE 2 reseptörlerinin farklı dokulardaki dağılımı, enfeksiyon bölgelerini ve hasta semptomlarını açıklamaktadır. Ateş, miyalji, baş ağrısı ve solunum semptomları gibi spesifik olmayan semptomlar, virüsün akciğer hücrelerinde aktif çoğalmasına bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (86). Koku alma epitelinde geçici hasara neden olarak koku alma işlev bozukluğuna ve geçici tat ve koku duyusu kaybına neden olmaktadır. Bağırsak ve böbrek epitel ve endotelinde bulunan ACE 2 reseptörleri, gastrointestinal ve kardiyovasküler komplikasyonları açıklamaktadır. COVID-19'dan ölen hastaların akciğer, kalp, böbrek ve karaciğerlerinde ölüm sonrası yapılan incelemelerde lenfositik endotelit, hepatik nekroz ve miyokard enfarktüsü görülmesi birçok organ üzerinde doğrudan etki olduğunu göstermektedir (87). Solunum sistemindeki veya endotel disfonksiyonundaki patolojik değişiklikler, doğrudan viral enfeksiyon, sitokin düzensizliği, koagülopatiye bağlı olabilmekte veya çok faktörlü olabilmekte, viral invazyon veya koagülopati, bazı iskemik komplikasyonlara doğrudan katkıda bulunabilmektedir (88).

Doğrudan viral invazyon nedeniyle B-lenfositleri, T-lenfositleri, doğal öldürücü (NK) hücrelerde belirgin bir azalma ve CD8⁺ T-hücrelerinde nispi artışla birlikte CD4⁺ T-hücrelerinde azalma görülmektedir. Bu lenfositlerin yok edilmesiyle ortaya çıkan bağışıklık sisteminin fırtınalı bir tepkisi, sitokinlerin, interlekin-6'nın (IL-6), CRP gibi inflamatuvar belirteçlerin fibrinojen üretimini ve hiper pıhtılaşabilir durumu artırmasıyla temsil edilmektedir (89).

Akciğerlerde ve koroner damarlarda hiperkoagülasyon durumu tarafından indüklenen çoklu trombiformasyon, morbiditenin artmasına neden olmaktadır.

Sitokin fırtınaları ile birlikte düşük immünolojik durum, şiddetli pnömoniye ve akut solunum sıkıntısı sendromuna (ARDS) neden olan tip II pnömositlerin yıkımıyla yaygın inflamatuvar yanıtlara neden olabilmektedir (90). Pulmoner ve periferik endotel hücre hasarıyla tetiklenen birçok faktör koagülasyon bozukluğuna katkıda bulunmaktadır. İşlevsiz koagülasyon; agresif immün reaksiyonu ve kalıcı inflamatuvar süreci güçlendirmekte ve koagülasyon kaskadını tetiklemektedir. IL-6'daki artış, koagülasyon sürecini aktive edebilmekte ve fibrinolitik sistemi baskılayabilmektedir. Yüksek fibrinojen ve D-dimer seviyeleri, uzamış protrombin zamanı ve normale yakın aktifleştirilmiş kısmi tromboplastin zamanı ile kanıtlanan hiperkoagülilite durumu birden fazla kan trombüsüne yol açabilmekte ve ARDS'yi kötüleştiren yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC) ve ani kardiyak ölüme neden olabilmektedir (91). SARS-CoV-2, akciğer dokularında ölüm sonrası histoloji ile kanıtlanan bilateral yaygın alveoler hasar, hiyalin-membran oluşumu, interstisyel mononükleer inflamatuvar infiltratlar ve ARDS ile tutarlı deskuamasyon özelliklerine sahip alışılmadık bir konakçı immün tepkisine neden olmaktadır (92,93). COVID-19'un ayırt edici bir özelliği olan solunum yolunda mukus tıkaçları ve fibrinöz eksüda varlığı ile proinflamatuvar sitokinlerin aşırı üretimi ve birikmesi, sonunda akciğer parankimine zarar vermesi genç erişkinlerde bile ciddi klinik seyri açıklamaktadır (92). SARSCoV 2 enfeksiyonunda ACE 2 taşıyan vasküler endotel, solunum epiteli, alveolar monositler, renal tübüler hücreler ve makrofajlara da invaze olabilir ve çoklu organ yetmezliğine ve septik şoka neden olabilir (94). Kardiyovasküler sistemin tutulumu, oldukça hassas troponin ve natriüretik peptitlerin salınmasıyla yansıtılmaktadır (95). Normalde sitokinler bağışıklığı, enflamasyonu ve hematopoezi düzenler; ancak farklı organlarda birikmeleri kapsamlı doku hasarına veya bir sitokin salınım sendromuna (sitokin fırtınası) neden olarak kapiller sızıntıya, trombüs oluşumuna ve organ işlev bozukluğuna yol açabilmektedir (93). Çalışmalar, viral dinamikler, hastalığın ciddiyeti ve hastalık sonucu arasında ve hastalığın ciddiyeti, viral yük ve IFN- α , IFN- γ ve TNF- α yanıtı arasında bir korelasyon olduğunu da ortaya koymuştur (96).

2.1.9 SARS-CoV-2 Varyantları

Pandeminin sonraki bölümlerinde, küresel halk sağlığı için yüksek risk oluşturan çeşitli SARS-CoV2 varyantları ortaya çıkmıştır. Küresel izleme ve araştırmaya öncelik vermek için, değişkenler Dikkate Alınması Gereken Varyant (Variant of Interest; VOI) ve Endişe Verici Varyantlar (Variant of Concern; VOC) olarak adlandırılmışlardır (97).

Dikkate alınması gereken varyantlar (VOI'ler); viral bulaşabilirliği, virölansı, doğal enfeksiyon veya aşılama yoluyla elde edilen antikorlarla nötralizasyondaki azalmayı, tespitten kaçma kabiliyetini veya terapötiklerin veya aşılamanın etkinliğinde bir azalmayı etkileyen spesifik genetik belirteçlere sahiptirler. Çeşitli VOI'ler; Epsilon (B.1.427 ve B.1.429); Zeta (S.2); Eta (B.1.525); Teta (S.3); Iota (B.1.526); Kappa (B.1.617.1), Lambda (C.37) ve mu (B.1.621) (97).

Endişe verici varyantlar (VOC'ler); geliştirilmiş iletilebilirlik potansiyeline sahip VOI'lerle benzer özelliklere sahiptirler. Çeşitli VOC'ler vardır.

- Alpha (B.1.1.7lineage): Birleşik Krallık'ta rapor edilmiştir, viral genomda 17 mutasyona (Spikeprotein-Δ69-70 delesyon, Δ144 delesyon, N501Y, A570D, P681H, T716I, S982A, D1118H'de 8 mutasyon) sahiptir. N501Y mutasyonu spike proteininde, proteinin ACE 2 reseptörlerine afinitesinin arttığını göstermektedir (98,99).
- Beta (B.1.351 soy veya GH501Y.V2): İlk olarak Ekim 2020'de Güney Afrika'da tespit edilmiştir ve ikinci COVID-19 enfeksiyonları dalgasından sorumlu olduğu kabul edilmiştir. Spike proteinde dokuz mutasyon (L18F, D80A, D215G, R246I, K417N, E484K, N501Y, D614G ve A701V), reseptör bağlanma alanında (RBD) bulunan üç mutasyon (K417 N, E484K ve N501Y) ACE reseptörleri için bağlanma afinitesini artırmaktadır (100).
- Gama (P.1 soyu veya GR/501Y.V3): Aralık 2020'de Brezilya'da tanımlandı ve 10 spike mutasyonuna (L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, H655Y, T1027IV1176, K417T, E484K ve N501Y) sahip ve RBD'de (L18F, K417N, E484K) 3 mutasyona sahiptir.
- Delta (B.1.617.2 soyu): İlk olarak Aralık 2020'de Hindistan'da tespit edilen COVID-19'un ölümcül ikinci dalgasından sorumluydu. Spike proteinde 10

mutasyon (T19R (G142D*), 156del, 157del, R158G, L452R, T478K, D614G, P681R, D950N) barındırır (101,102). Hindistan'da tespit edilen AY.1 (DeltaPlus) olarak atanan alt soyu, RBD'de ek bir mutasyona (K417N) sahiptir (103).

- Omicron (B.1.1.529): İlk olarak Kasım 2021'de Güney Afrika'dan bildirilmiş ve dünya çapında yayılmıştır. Daha sonra Hindistan'daki de dahil olmak üzere en baskın varyant haline gelmiştir. S geninde 30 olmak üzere en az 50 mutasyona sahiptir. RT-PCR tanı kitlerinde S geni kaçıışı ile yüksek bulaşabilirliğe sahiptir (101,102).

2.1.10. SARS-CoV-2 Tanı Yöntemleri

Akut SARS-CoV-2 enfeksiyonlarının standart onayı, gerçek zamanlı ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (rRT-PCR) gibi nükleik asit amplifikasyon testleri (NAAT'ler) ile benzersiz viral dizilerin saptanmasına dayanır. Testlerin hedefleri, E, RdRP, N ve S genleri üzerindeki bölgeleri içerir (104).

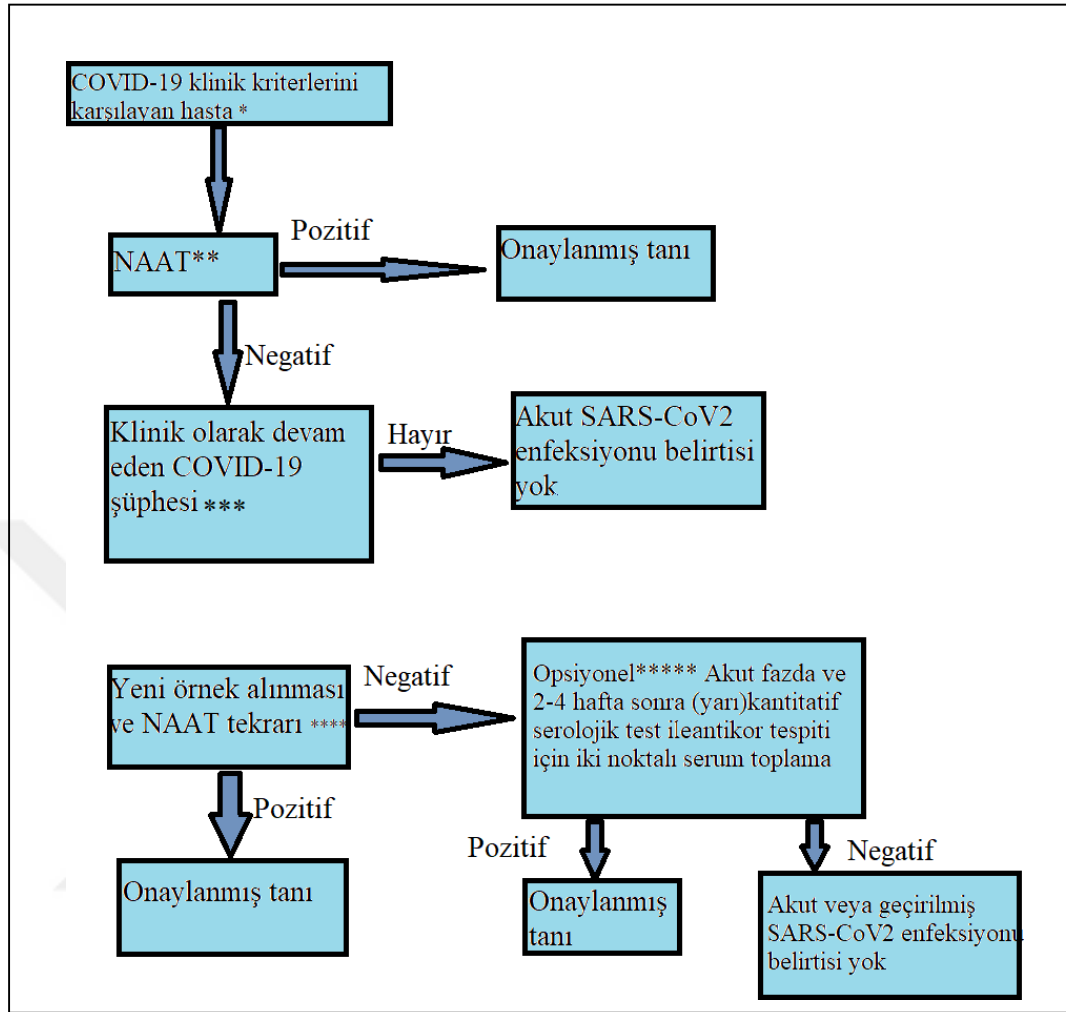
Bir bireye virüs bulaştıktan sonra, semptomların ortaya çıkması için geçen ortalama süre (inkübasyon süresi) 5-6 gündür ve maruziyeti takiben 1 ile 14 gün arasındadır. Virüs, semptomların başlamasından 1-3 gün önce üst solunum yollarında (ÜSY) saptanabilir. ÜSY'daki SARS-CoV-2 konsantrasyonu semptomların başladığı zaman civarında en yüksek seviyededir ve ardından kademeli olarak azalır. Bazı çalışmalar, hafif hastalığı olan hastalara kıyasla ağır hastalarda daha yüksek viral yük bildirirken, diğer çalışmalar bu tür farklılıkları bildirmemektedir. Alt solunum yollarında ve bireylerin bir alt kümesinde dışkıda viral RNA varlığı, hastalığın ikinci haftasında artar. Bazı hastalarda viral RNA sadece birkaç gün saptanabilirken diğer hastalarda birkaç hafta, muhtemelen aylarca saptanabilir. Viral RNA'nın uzun süreli varlığı, mutlaka uzun süreli bulaşıcılık anlamına gelmemektedir. Birkaç çalışma, azaltılmış bulaşıcılık ile semptom başlangıcından bu yana geçen gün sayısının artması ve çözülmesi, solunum salgılarındaki viral yükte azalma ve nötralize edici antikorlarda artış arasındaki ilişkiyi açıklamaktadır (104).

PCR tabanlı testler gibi NAAT'ler çoğunlukla bir laboratuvarda gerçekleştirilir. Semptomları olan veya olmayan kişiler için tipik olarak en güvenilir testlerdir. Bu testler, pozitif test ettikten sonra vücutta 90 güne kadar kalabilen viral genetik materyali tespit eder (105).

Solunum sekresyonlarının bileşimi oldukça değişken olabilir ve numune alma çabalarının yeterliliği de değişebilir. Bu da zaman zaman yanlış negatif PCR sonuçlarıyla sonuçlanabilmektedir. SARS-CoV-2 enfeksiyonundan kuvvetle şüphelenilen ve ÜSY sürüntüleri negatif olan hastalarda, balgam veya bronkoalveolar lavaj gibi ASY (alt solunum yolu) sekresyonlarında viral RNA saptanabilir. SARS-CoV-2 çok çeşitli diğer vücut sıvılarında ve bölmelerinde tespit edilebilir, ancak en sık solunum materyalinde tespit edilir ve bu nedenle solunum numuneleri, tanı için tercih edilen örnek türü olmaya devam etmektedir (104).

SARS-CoV-2 enfeksiyonundan kuvvetle şüphelenilen hastalardan uygun numunelerin hızlı bir şekilde toplanması ve doğru laboratuvar tanısı, hastaların klinik yönetimini ve enfeksiyon kontrol önlemlerini desteklemek için iki önceliktir. Yeterli örnekleme, laboratuvar analizi ve sonuçların yorumlanmasının karmaşıklığı göz önüne alındığında, toplama ve laboratuvar tanısının eğitilmiş ve yetkin operatörler tarafından yapılması gerekmektedir. SARS-CoV-2 ile enfekte olan bireyler hiçbir zaman semptom geliştirmeyebilir (asemptomatik vakalar); çok hafif hastalığa sahip olabilirler (pauci-semptomatik) veya orta ila şiddetli COVID-19 hastalığı geliştirebilirler. Viral enfeksiyon için en sağlam kanıt, virolojik testler yoluyla proteinler veya nükleik asitler gibi virüs parçalarının saptanmasından gelmektedir. Enfekte bireyler, semptomsuz (asemptomatik) veya semptom başlangıcından önce (pre-semptomatik evre) ve bir hastalık epizodu boyunca (semptomatik evre) viral nükleik asitler veya viral proteinler için pozitif test yapabilir. COVID-19 hastalığı geliştirenler için semptomlar, hastalığın ilk sunumunda geniş kapsamlı olabilir (104).

Optimal tanı, SARS-CoV-2 genomunda en az iki bağımsız hedefe sahip bir NAAT testinden oluşur, ancak SARS-CoV-2'nin yaygın olarak bulaştığı bölgelerde, tek bir ayrımcı hedefle basit bir algoritma benimsenebilir. Tek hedefli bir tahlil kullanırken, performansı etkileyebilecek mutasyonları izlemek için bir stratejinin olması önerilir. DSÖ'nün tanı algoritması şekil 2. 6'da gösterilmiştir.



Şekil 2.6. DSÖ tarafından COVID-19 için önerilen tanı algoritması

Kaynak: World Health Organization. Diagnostic testing for SARS-CoV-2: interim guidance, 11 September 2020. Erişim adresi: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/334254> Erişim tarihi: 24.03.2023.

Bir veya daha fazla negatif sonuç, SARS-CoV-2 enfeksiyonunu mutlaka dışlamamaktadır. Aşağıdakiler de dahil olmak üzere bir dizi faktör, enfekte bir kişide olumsuz bir sonuca yol açabilmektedir (104):

- Numunenin düşük kalitesi, çünkü çok az hasta materyali içerir,
- Numune hastalığın seyrinin sonlarında toplanmış veya belirtilen zamanda virüsü içermeyen bir vücut bölgesinden alınmış olabilir,
- Numune uygun şekilde işlenmemiş ve/veya gönderilmemiştir,
- Teste özgü teknik nedenler, örn. PCR inhibisyonu veya virüs mutasyonu.

Antijen testleri, 15-30 dakikada sonuç veren hızlı testlerdir. Özellikle semptomları olmayan kişiler için NAAT'lardan daha az güvenilirlerdir. Tek bir negatif antijen testi sonucu enfeksiyonu ekarte etmez. Enfeksiyonu en iyi şekilde saptamak için negatif bir antijen testinin en az 48 saat arayla tekrarlanması gerekmektedir (seri test olarak bilinir). Bazen bir antijen testi sonucunu doğrulamak için bir takip NAAT önerilebilir (105).

SARS-CoV-2 ile enfeksiyona yanıt olarak insan vücudu tarafından üretilen antikorları saptayan serolojik testler, çeşitli ortamlarda yararlı olabilir. Örneğin, devam eden bir salgının araştırılmasını desteklemek ve atak hızının veya bir salgının boyutunun geriye dönük değerlendirmesini desteklemek için sero gözetim çalışmaları kullanılabilir. SARS-CoV-2 yeni bir patojen olduğu için, neden olduğu antikor yanıtlarına ilişkin anlayış hala gelişmektedir ve bu nedenle antikor saptama testlerinin dikkatli kullanılması ve akut enfeksiyonları belirlemek için kullanılmaması gerekir. Serokonversiyonun (enfeksiyondan sonra ölçülebilir antikor yanıtının gelişimi), hastalığı daha hafif veya asemptomatik enfeksiyonlara kıyasla şiddetli hastalığı olan hastalarda daha güçlü ve daha hızlı olduğu gözlemlenmiştir. Antikorlar, hastaların bir kısmında hastalığın ilk haftasının sonuna kadar erken tespit edilmiştir; ancak subklinik/hafif enfeksiyonu olan hastalarda gelişmesi haftalar alabilmektedir. Hastaların antikor yanıtına dayalı güvenilir bir COVID-19 enfeksiyonu tanısı, genellikle yalnızca klinik müdahale veya hastalık bulaşmasının kesilmesi için fırsatlar geçtiğinde iyileşme aşamasında mümkün olacaktır. Bu nedenle seroloji, temaslı takibi veya klinik yönetimi bilgilendirmek için virolojik testlerin yerini alacak uygun bir yöntem değildir (104).

Rutin bir tanı prosedürü olarak virüs izolasyonu önerilmez. Hücre kültüründe viral izolasyonu içeren tüm prosedürler, eğitimli personel ve BSL-3 tesisleri gerektirir. SARS-CoV-2'nin çeşitli hücre hatlarında büyüdüğü gösterildiğinden, diğer solunum virüsleri için potansiyel SARSCoV-2 hastalarından alınan numunelerden kültür yapılırken kapsamlı bir risk değerlendirmesi yapılması gerekmektedir (104).

SARS-CoV-2 için genomik dizileme, bir salgının boyutunda zaman içinde meydana gelen değişiklikler, uzay-zamansal yayılımı ve bulaşma yolları hakkındaki hipotezleri test etme dahil olmak üzere salgının dinamiklerini

araştırmak için kullanılabilir. Ek olarak, genomik diziler, hangi teşhis tahlillerinin, ilaçların ve aşıların daha fazla araştırma için uygun adaylar olabileceğine karar vermek için kullanılabilir. SARS-CoV-2 virüs genomlarının analizi bu nedenle COVID-19'un hastalık yükünü azaltmaya yönelik stratejileri tamamlayabilir, artırabilir ve destekleyebilir. Bununla birlikte, genomik dizileme için gereken işin potansiyel olarak yüksek maliyeti ve hacmi, laboratuvarların bu tür yatırımlardan beklenen getiriler ve bu tür genomik dizi verilerinin faydasını en üst düzeye çıkarmak için neyin gerekli olduğu konusunda netliğe sahip olması gerektiği anlamına gelmektedir (104).

2.1.11 SARS-CoV-2 Radyolojik Bulgular

Akciğer grafisi genellikle solunum semptomları olan COVID-19 hastalarının ilk değerlendirmesinde kullanılır; ancak araştırmalar bulgularının sıklığında önemli farklılıklar ortaya koymaktadır. COVID-19 hastalarının önemli bir bölümünde (%5,6-53,6) normal bir akciğer grafisi (Chest X-Ray CXR) bulunabilir. Bu olguların %10,9'unda daha sonraki düz filmlerde anormal bulgulara ilerler. En yaygın anormal CXR bulguları, periferik konsolidasyonlar (%5,3-88,9) veya buzlu cam opasiteleri (%14,1-63,1) ile retiküler konsolidasyon ile puslu artmış atenüasyon olarak tanımlanır (Şekil 2.7). Hastalarda en yaygın olarak bilateral akciğer tutulumu vardır (%76'ya kadar) (106–113). Şekil 2.7'de iki taraflı buzlu cam opasiteleri olan akciğer grafisi görülmektedir.

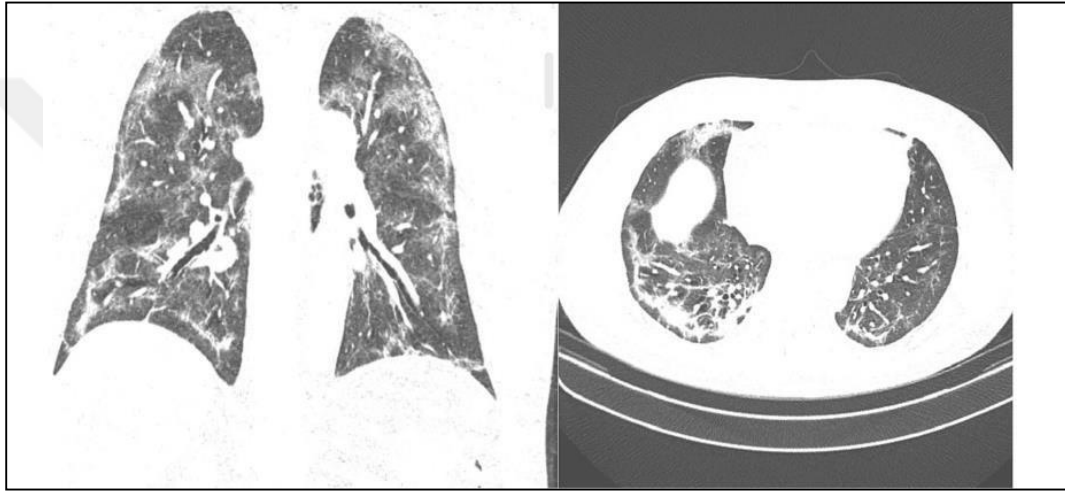


Şekil 2.7. İki taraflı buzlu cam opasiteleri olan akciğer grafisi.

Kaynak: [https://commons.](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:COVID-19_Pneumonie_-_82m_Roe_Thora_ap_-_001.jpg)

[wikimedia.org/wiki/File:COVID-19_Pneumonie_-_82m_Roe_Thora_ap_-_001.jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:COVID-19_Pneumonie_-_82m_Roe_Thora_ap_-_001.jpg)

Kontrastsız akciğer bilgisayarlı tomografisi (BT), akciğer anormalliklerini tespit etmede gelişmiş hassasiyet gösterir (%87,9 ila %90,6 ortak hassasiyet) ve belirgin olmayan CXR'ye rağmen ciddi solunum semptomları olan COVID-19 hastalarında düşünülmelidir (Şekil 2.8). Hastaların %10 kadarında normal BT olabilir. Dört aşamalı bir sınıflandırma sistemi önerilmiştir. Birinci aşama, buzlu cam görünümünü (0-4. günler), ikinci aşama, artan bir çılgın-kaldırım modelini (5-8. günler), üçüncü aşama konsolidasyonu (9-13. günler) ve dördüncü aşama kademeli iyileşmeyi (≥ 14 gün) içerir (107,110,112–115).



Şekil 2.8. Bilateral buzlu cam opasiteleri bırakan, multilobar hava sahası konsolidasyon alanları ve halihazırda ortaya çıkan bazı subpleural parankimal bantlarla birlikte göğüs BT'si.

Kaynak: [https:// radiopaedia.org/cases/covid-19-pneumonia-158?lang=us](https://radiopaedia.org/cases/covid-19-pneumonia-158?lang=us)

Akciğer ultrasonu (LUS), COVID-19 hastalarının değerlendirilmesinde kullanılan başka bir araçtır. Prospektif bir kohort çalışması, LUS'un tanı için %94.4'lük bir duyarlılığa sahip olduğunu ve PCR'de yanlış negatif vakaları tanımlayabildiğini bulmuştur (116). Bir meta-analiz orta derecede yüksek duyarlılık (%86.4) ancak düşük özgüllük (%54.6) bildirmiştir (113). Hafif ila orta derecede solunum semptomları olan hastalardaki LUS bulguları arasında anormal plevral kalınlaşma ve kayma, B-çizgileri, atlama lezyonları ve en sık etkilenen arka akciğer alanları olmak üzere küçük yamalı konsolidasyon alanları yer alır (Şekil 2.9). Güçlendirilmiş konsolidasyon ile B-çizgisi ilerlemesi, hastalık şiddetinin

arttığını düşündürür ve gelişmiş solunum desteği için potansiyel bir ihtiyaç konusunda endişe uyandırmalıdır (116–123).

Şekil 2.9’da COVID-19’lu bir hastada subplevral konsolidasyon ile düzensiz bir plevral hattı gösteren ultrason görüntüsü görülmektedir.



Şekil 2.9. COVID-19’lu bir hastada subplevral konsolidasyon ile düzensiz bir plevral hattı gösteren ultrason görüntüsü.

Kaynak: Long B, Carius BM, Chavez S, Liang SY, Brady WJ, Koyfman A, vd. Clinical update on COVID-19 for the emergency clinician : Presentation and evaluation. 2020.

2.1.12 SARS-CoV-2 Tedavi

Aşı geliştirme, sağlıklı bir popülasyonda SARS-CoV-2'nin önlenmesi için ana odak noktası olmuştur. Antiviral ilaçlar da dahil olmak üzere diğer terapötik yaklaşımlar, COVID-19 hastalarını tedavi etmek için kullanılmış ve araştırılmıştır. Tedavi yaklaşımlarında belirtilen hastalık şiddeti ile ilgili tanımlar çizelge 2.1’de gösterilmiştir.

COVID-19 tedavisi için test edilen başlıca antiviral ilaçlar arasında remdesivir, hidroksiklorokin ve lopinavir-ritonavir bulunmaktadır. Bununla birlikte, hidroksiklorokin ve lopinavir-ritonavir, tartışmalı etkinlikleri nedeniyle kullanılmamaktadır. ABD FDA başlangıçta 24 Nisan 2020’de hastanede yatan hastalar için hidroksiklorokin ve klorokin acil kullanım iznini (EUA) onaylamış,

ancak kardiyovasküler komplikasyonlar nedeniyle 15 Haziran 2020'de iptal etmiştir. Lopinavir-ritonavir'in klinik çalışmaları, mortalitede azalma olmaması nedeniyle 4 Temmuz 2020'de DSÖ tarafından iptal edilmiştir (124,125). DSÖ hastalığın şiddeti ne olursa olsun COVID-19 hastalarında lopinavir-ritonavir kullanılmamasını güçlü öneri olarak sunmaktadır. Lopinavir-ritonavir'in mortalite ve mekanik ventilasyon üzerinde muhtemelen çok az etkisi vardır veya hiç etkisi yoktur; klinik iyileşmeye kadar geçen süre ve diğer hasta açısından önemli sonuçlar üzerindeki etkiler belirsizdir. DSÖ hastalığın şiddeti ne olursa olsun COVID-19 hastalarında hidroksiklorokin veya klorokin kullanılmamasını da güçlü öneri olarak sunmaktadır. Hidroksiklorokin ve klorokin muhtemelen mortaliteyi veya mekanik ventilasyonu azaltmaz (her ikisi de orta düzeyde kesinlik) ve hastanede kalış süresi üzerinde hiçbir etkisi olmayabilir. Hidroksiklorokin ishal ve mide bulantısı veya kusma riskini artırabilir, bu bulgu diğer koşullarda kullanımından elde edilen kanıtlarla tutarlıdır. İshal ve kusma, özellikle sağlık kaynaklarının sınırlı olduğu ortamlarda hipovolemi, hipotansiyon ve akut böbrek hasarı riskini artırabilmektedir (71).

Remdesivir, SARS-CoV-2 gibi koronavirüslerin viral RdRp'sini inhibe eden bir nükleosid analogu görevi gören bir antiviral ilaçtır (126). Remdesivir, hepatit C virüsü enfeksiyonunun tedavisi için geliştirilmiştir ve SARS-CoV-2 için yeniden kullanılmadan önce Ebola ve Marburg virüsü enfeksiyonlarında da çalışılmıştır (71). Ekim 2020'de ABD FDA, hastaneye yatış gerektiren COVID-19 tedavisi için yetişkinlerde ve pediatrik hastalarda (12 yaş ve üzeri ve en az 40 kg ağırlığında) antiviral ilaç remdesivir'i (marka adı: Veklury) onaylamıştır. Ayrıca, hastanede yatan 3,5 kg ile 40 kg arasındaki pediatrik hastalarda veya 12 yaşından küçük ve en az 3,5 kilogram ağırlığındaki hastanede yatan pediatrik hastalarda şüpheli veya laboratuvarca doğrulanmış COVID-19'un tedavisi için acil kullanım için yetkili olmaya devam etmektedir. Klinik çalışmalar, remdesivir'in COVID-19 ile hastaneye kaldırılan ve alt solunum yolu enfeksiyonu kanıtı olan erişkinlerde iyileşme süresini kısaltmada plasebodan üstün olduğunu göstermiştir (127).

DSÖ şiddetli COVID-19 hastalarına remdesivir tedavisi için zayıf veya koşullu öneri sunmaktadır. Remdesivir'in mortaliteyi muhtemelen azalttığına dair düşük kesinlikte kanıtlar vardır ve semptomların iyileşmesine kadar geçen süre

üzerinde muhtemelen çok az veya hiç etkisi olmadan mekanik ventilasyon ihtiyacında muhtemel azalma olduğunu gösteren orta düzeyde kesinlikte kanıtlar bulunmaktadır. İlaç iyi tolere edilir ve yan etkiler nadirdir (71).

DSÖ kritik COVID-19 hastalarına remdesivir kullanmamalarını önermektedir. Düşük kesinliğe sahip kanıtlar, remdesivir'in ölüm oranı ve mekanik ventilasyon ihtiyacı üzerinde muhtemelen çok az etkisi olduğunu veya hiç etkisi olmadığını ve semptomların iyileşme süresi üzerinde belirsiz bir etkisi olduğunu göstermektedir (71).

DSÖ hastaneye yatış riski en yüksek olan şiddetli olmayan COVID-19 hastalarına remdesivir tedavisi önermektedir. Şiddetli olmayan hastalığı olan yüksek riskli hastalarda, orta düzeyde kesinlik kanıtı, remdesivir'in muhtemelen hastaneye yatışlarda önemli bir azalma sağladığını ve mortalite üzerinde çok az etkisi olabileceğini veya hiç etkisi olmadığını göstermiştir. Remdesivir'in mekanik ventilasyon ve semptom düzelme süresi üzerindeki etkisi çok belirsizdir. Tedavi muhtemelen ilacın kesilmesine yol açan ciddi yan etki olasılığını artırmaz (71).

Bazı veriler, remdesivir'in faydalarının ciddi vakaları tutarlı bir şekilde tedavi etmek için yeterli olmadığını öne sürdüğü için, plitidepsin ve zotatafin gibi bazı yeni antiviral ilaçların denemeleri yapılmıştır (128).

Plitidepsin, aminoasil tRNA'ların ribozoma enzimatik tesliminden sorumlu olan uzama faktörü-1 kompleksinin alfa alt biriminin bir izoformunu kodlayan ökaryotik translasyon uzama faktörü 1 alfa 1'i (eEF1A) hedefleyen bir antiviral ilaçtır (129)(130). White ve arkadaşları tarafından yürütülen çalışma, plitidepsinin insan hücrelerinde SARS-CoV-2'yi inhibe etmede remdesivir'den daha güçlü olduğunu bulmuştur (129). Mart 2021'de İspanyol ilaç şirketi PharmaMar, orta ila şiddetli semptomları olan kişiler için plitidepsin için bir klinik aşama III çalışması başlatmıştır. Zotatfin adı verilen benzer bir ilaç, mRNA'nın 40S ribozomal alt birimine bağlanması için önemli olan ökaryotik başlatma faktörü-4A (eIF4A) ile etkileşime girmektedir.

Antiviral ribonükleosid analogu β -d-N4-hidroksisitidinin (EIDD-1931) bir ön ilacı olan molnupiravir (EIDD-2801/MK4482 olarak da bilinir), geçmişte influenza ve koronavirüsler dahil olmak üzere RNA virüslerinin tedavisinde kullanılmıştır (130)(131). Molnupiravir hücrelere girdikten sonra, viral RNA'ya

dahil edilen ve viral replikasyon sürecini kesintiye uğratan aktif bir oral biyoyararlanımlı ribonükleosid analogu olan EIDD-1931'e dönüştürülür (131).

DSÖ hastaneye yatış için riski en yüksek, şiddetli olmayan COVID-19 hastalarına molnupiravir tedavisi önermektedir. Molnupiravir muhtemelen hastaneye yatışta ve semptomların düzelmesine kadar geçen sürede fayda sağlamaktadır (her ikisi de orta düzeyde kesinlik) ve kısa vadeli yan etkilerde artış olmaksızın (yüksek kesinlik) mortalite üzerinde küçük bir etkiye sahip olabilir (düşük kesinlik). Mutlak faydalar, her bir hastanın prognozuna bağlıdır. Molnupiravir'in klinik öncesi verilere (çok düşük kesinlik) dayalı malignite riski de dahil olmak üzere potansiyel uzun vadeli zararlarının nihai olarak faydalar ve zararlar arasında yakın bir dengede olarak değerlendirilmiştir (71).

Nirmatrelvir, viral replikasyonu önleyen bir SARS-CoV proteaz inhibitörüdür. Nirmatrelvir/ritonavir, farmakokinetiğini iyileştiren bir HIV proteaz inhibitörü olan ritonavir ile kombinasyon halinde oral olarak uygulanır. Ritonavir, metabolizma ve klerens üzerindeki etkisiyle, aktif tedavi sırasında ve muhtemelen tedavinin tamamlanmasından birkaç gün sonra birçok ilaç-ilaç etkileşiminin failidir. Bunlar kısa süreli tedavi ile daha kolay yönetilebilse de, günde iki kez uygulama çoğu modern antiretroviral rejime göre ritonavir dozunun ikiye katlanmasını içerir (71).

DSÖ hastaneye yatma riski en yüksek olan, şiddetli olmayan COVID-19 hastaları için nirmatrelvir/ritonavir ile tedavi için güçlü öneri sunmaktadır. Hastaneye yatma riski en yüksek olan hastalarda hastaneye yatışı azaltmadaki önemli yararlarının ötesinde, tedavinin mortalite üzerinde çok az etkisi olacağı veya hiç etkisi olmayacağı; semptomların düzelmesi veya mekanik ventilasyona kadar geçen süre üzerindeki etkilere ilişkin veriler sınırlı olduğu belirtilmiştir. Tedavi, ilacın kesilmesine yol açan ciddi yan etki olasılığını artırmaz, ancak plaseboya göre tedavi ile ishal ve tat değişikliğinin daha sık meydana geldiği kaydedilmiştir. DSÖ hastaneye yatma riski düşük, şiddetli olmayan COVID-19 hastaları için ise nirmatrelvir/ritonavir kullanılmamasını önermektedir (71).

Janus kinaz (JAK) inhibitörleri, çok sayıda interlökin, interferon, koloni uyarıcı faktör ve hormona yanıt olarak hücre içi sinyali inhibe eder. Sonuç olarak, antiviral tepkiler, anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) ekspresyonu, T hücre

fonksiyonu ve farklılaşması ve makrofaj aktivasyonu dahil olmak üzere birçok hücrel yanıt müdahale ederler. Baricitinib, ruxolitinib ve tofasitinib bilinen en az dokuz JAK inhibitörünün üçüdür.

DSÖ şiddetli veya kritik COVID-19 hastalarına baricitinib tedavisi için güçlü öneri sunmaktadır. Baricitinib ciddi veya kritik hastalığı olan hastalarda mortaliteyi azaltır (yüksek kesinlik) ve muhtemelen mekanik ventilasyon süresini ve hastanede kalış süresini kısaltır (her ikisi de orta düzeyde kesinlik). Tedavi muhtemelen ilacın kesilmesine yol açan ciddi yan etkilerde çok az artışla veya hiç artışla sonuçlanmaz (orta kesinlik) (71).

DSÖ şiddetli veya kritik COVID-19'u olan hastalarda ruxolitinib veya tofasitinib kullanılmamasını önermektedir. Küçük çalışmalardan elde edilen düşükten çok düşük kesinliğe kadar kanıtlar, mekanik ventilasyonun mortalitesi veya süresi için fayda göstermemiştir ve önerilen tofasitinib, ilacın kesilmesine yol açan yan etkileri artırabilmektedir (71).

IL-6 reseptör blokörleri tosilizumab ve sarilumab, romatoid artrit tedavisi için onaylanmış monoklonal antikorlardır. Yüksek IL-6 konsantrasyonları, solunum yetmezliği ve ölüm dahil olmak üzere COVID-19'da ciddi sonuçlarla ilişkilidir. IL-6 reseptör blokörleri, IL-6 reseptörünün zara bağlı ve çözünür formlarını antagonize ederek, sitokin aktivasyonunu ve enfeksiyona karşı bağışıklık tepkisinin düzenlenmesini bloke etmektedir (71).

DSÖ, şiddetli veya kritik COVID-19 hastalarında JAK inhibitörleri, özellikle baricitinib için güçlü bir tavsiyede bulunmuştur ve kombinasyon tedavisi olarak bir IL-6 reseptör blokörü ve baricitinib verilebilir. DSÖ şiddetli veya kritik COVID-19'lu hastalar için IL-6 reseptör blokörleri (tosilizumab veya sarilumab) ile tedavi için güçlü öneri sunmaktadır. IL-6 reseptör blokörleri mortaliteyi ve mekanik ventilasyon ihtiyacını azaltır (her ikisi de yüksek kesinlik) ve mekanik ventilasyon ve hastanede yatış sürelerini azaltabilir (her ikisi de düşük kesinlik). Şiddetli veya kritik COVID-19 hastalarında sistemik kortikosteroidler, kortikosteroidlerle kombinasyon halinde IL-6 reseptör blokörleri (tosilizumab veya sarilumab) ve kortikosteroidlerle kombinasyon halinde IL-6 reseptör blokörlerine alternatif olarak baricitinib kullanımı için güçlü öneriler sunulmuştur. IL-6 reseptör blokörleri (tocilizumab ve sarilumab) ve JAK inhibitörü baricitinib ile birlikte kullanımı ile

ilgili olarak, bu ilaçların kortikosteroidlere ek olarak kombine edilebileceği bildirilmektedir (71).

SARS-CoV-2'yi tedavi etmek için terapötik olarak geliştirilmekte ve test edilmekte olan 50'den fazla farklı monoklonal antikor (mAb) bulunmaktadır. Antikorlar genellikle SARS-CoV-2'nin S proteinini hedeflemek için tasarlanmıştır, ancak diğer seçenekler viral enfeksiyona karşı yerel bağışıklık tepkilerini düzenlemek için mikro ortamı hedeflemektir. Granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktörü (GM-CSF) hedefleyen bir mAb olan lenzilumab (Humanigen Inc.) ve IL-23'ü hedef alan bir mAb olan risankizumab (Boehringer Ingelheim ve AbbVie işbirliği) gibi birçok mAb'nin klinik çalışmaları devam etmektedir. Bamlanivimab ve etesevimab (Eli Lilly and Co.) ve REGN-COV2 (Regeneron, Inc.) dahil olmak üzere üç ABD FDA onaylı antikorun tümü SARS-CoV-2'nin S proteinini hedefler. Kasım 2020'de ABD FDA, hafif ila şiddetli SARS-CoV-2 vakalarının tedavisinde kullanılmak üzere tek başına bamlanivimab için EUA'yı onaylamıştır. Bununla birlikte, 2021 yılının Nisan ayında, artan direnç nedeniyle tek bir ilaç olarak verilmesi durumunda EUA iptal edilmiştir; ancak yine de EUA kapsamındaki diğer ilaçlarla birlikte kullanılabilir. Etesevimab, her ikisinin de S proteininin RBD'sinde örtüşen epitopları bağladığı bamlanivimab'a benzer mekanizmalara sahiptir. Bamlanivimab ve etesevimab'ın kombine tedavisi, orta düzeyde COVID-19 semptomları gösteren hastalar için 9 Şubat 2021'de EUA için FDA tarafından onaylanmıştır. Hafif ila orta dereceli vakalarla yapılan randomize bir klinik çalışmada, bamlanivimab monoterapisi viral yükte azalma göstermemiş, ancak etesevimab ile kombinasyon halinde verildiğinde viral yükte önemli bir düşüş olmuştur (132).

Diğer ilaç olan REGN-COV2, Regeneron tarafından üretilen ve iki mAb içeren bir mAb kombinasyonudur: casirivimab ve imdevimab. S proteininin RBD'sindeki örtüşmeyen epitopları hedefler, böylece konakçı hücrelere viral girişini engeller. ABD FDA, 21 Kasım 2020'de yetişkinlerde ve pediatrik hastalarda hafif ila orta şiddette vakaları tedavi etmek için EUA ile kombinasyonu onaylamıştır (133). Casirivimab ve imdevimab, SARS-CoV-2 spike proteinine bağlanan ve hayvan modellerinde antiviral aktivite sergileyen iki tam insan antikorudur (REGN10933 ve REGN10987). Kendi anti-SARS-CoV-2 spike protein

antikorlarını üretmiş olan hastalarda (seropozitif), kendi antikorunu üretmemiş (seronegatif) hastalarla karşılaştırıldığında, casirivimab ve imdevimab kombinasyonunun uygulanmasının farklı etkilere sahip olabileceği öne sürülmüştür; etkilerin, henüz etkili bir doğal antikor yanıtı oluşturmeyen seronegatif bireyler için daha büyük olabileceği veya bunlarla sınırlı olabileceği varsayılmıştır (71).

DSÖ hastalığın şiddeti ne olursa olsun casirivimab-imdevimab'ın COVID-19 hastalarında kullanılmaması yönünde güçlü öneri sunmaktadır. Dolaşımdaki varyantların ve alt varyantların yeterli in vitro nötralizasyonu olmadığında casirivimab-imdevimab'ın klinik etkinliğinin devam etmesinin pek olası olmadığı ortaya çıkmıştır (71).

Sotrovimab, SARS-CoV-2 spike proteininde korunmuş bir epitopa bağlanarak virüsün hücrelere girmesini önleyen bir insan monoklonal antikordur. DSÖ şiddetli olmayan COVID-19 hastalarında sotrovimab kullanılmamasını güçlü öneri olarak sunmaktadır. Dolaşımdaki varyantların ve alt varyantların yeterli in vitro nötralizasyonu olmadığında sotrovimabın klinik etkinliğinin devam etmesinin pek olası olmadığı ortaya konmuştur (71).

DSÖ şiddetli veya kritik COVID-19 hastaları için sistemik kortikosteroidlerle tedaviyi güçlü öneri olarak sunmaktadır. Şiddetli veya kritik COVID-19 kombinasyonunda 28 günlük mortalitede %3,4'lük azalmaya dayalı öneridir (orta kesinlik). Sistemik kortikosteroidler muhtemelen mekanik ventilasyon ihtiyacını azaltmaktadır (orta derecede kesinlik). Yan etkilerin birlikte değerlendirildiğinde, önem ve sıklık açısından yeterince sınırlı olduğuna dair makul bir kesinliğe sahiptir ve bu dozlarda 7-10 gün boyunca uygulanan kortikosteroidlerin, muhtemelen hiperglisemi ve hiponatremi insidansını artırmanın ötesinde (her ikisi de orta düzeyde kesinlik) muhtemelden daha fazla yan etki riski artışı ile ilişkili olmadığını öne sürmüştür. Şiddetli olmayan COVID-19 hastalarında ise sistemik kortikosteroid kullanılmaması önerilmektedir (71).

Konvalesan plazma ile tedavi, daha önce enfekte olmuş ve iyileşmiş hastalardan alınan plazmada bulunan endojen olarak üretilen nötralize edici antikorların aktif enfeksiyonu olan hastalara transferini içerir. Konvalesan plazmada bulunan nötralize edici antikorların konsantrasyonları (titresi) donörler

arasında oldukça değişkendir ve antikor seviyelerini ölçmek için çeşitli metodolojiler mevcuttur. DSÖ Şiddetli olmayan COVID-19 hastalarında konvalesan plazma kullanılmamasını güçlü öneri olarak sunmaktadır. Şiddetli olmayan hastalığı olan hastalarda konvalesan plazmanın mortalite üzerinde önemli bir etkisi olmadığı, muhtemelen mekanik ventilasyonu etkilemediği ortaya konmuştur. Klinik araştırma bağlamı dışında (yalnızca araştırma ortamlarında önerilir) şiddetli veya kritik COVID-19'u olan hastalarda konvalesan plazma kullanımı önerilmemektedir (71).

Kolşisin, gut, tekrarlayan perikardit, ailesel Akdeniz ateşi ve diğer enflamatuvar durumları tedavi etmek için kullanılan bir anti-enflamatuvar ilaçtır. İnflamasyona karşı etkisi için önerilen mekanizmalar arasında nötrofil kemotaksisinde bir azalma, inflamatuvar sinyal inhibisyonu ve interlökin 1b gibi sitokinlerin üretiminde azalma yer alır. DSÖ şiddetli olmayan COVID-19 hastaları için kolşisin tedavisine karşı güçlü öneri sunmaktadır. Şiddetli olmayan COVID-19 hastalarında kolşisinin mortalite veya mekanik ventilasyon üzerinde çok az etkisi vardır veya hiç etkisi yoktur. Hastaneye yatışları veya ilacın kesilmesine yol açan yan etkileri etkileyip etkilemediği açık değildir (71).

2.2. SARS-CoV-2 için Geliştirilen Aşılar

SARS-CoV-2'ye karşı çok sayıda aşı ya zaten geliştirildi ya da dünya çapında geliştirilme sürecindedir. DSÖ Dashboard'a göre 22 Şubat 2023 itibarıyla dünya çapında 13.223.135.400 doz aşı uygulanmıştır. Bununla birlikte, aşılardan hızlı üretimi ve dağıtımına rağmen, dünya çapında çeşitli bölgelerden kaynaklanan, aşıdan kaçabilen yeni suşlar keşfedilmeye devam etmektedir ve mevcut aşılardan toplumu korumada yetersiz kalacağı düşünülmektedir (128).

COVID-19 için birkaç farklı aşı türü geliştirilmiştir. Bu aşılardan tümü vücudun bağışıklık sistemine COVID-19'a neden olan virüsü güvenli bir şekilde tanıtmayı ve yok etmeyi öğretecek şekilde tasarlanmıştır.

- Hastalığa neden olmayan ancak bağışıklık yanıtı oluşturan etkisizleştirilmiş virüs içeren inaktif aşılar.

- Hastalığa neden olmayan ancak bağışıklık yanıtı oluşturan zayıflatılmış virüs içeren canlı (atenüe) aşılar.
- Güvenli bir şekilde bağışıklık yanıtı oluşturmak için COVID-19 virüsünün yapısını taklit eden protein parçalarını kullanan protein bazlı aşılar.
- Güvenli bağışıklık yanıtı oluşturmak için COVID-19 virüsünün RNA parçacıklarını taşıyan hastalık yapıcı etkisi olmayan virüslerin kullanıldığı viral vektör aşıları.
- Kendi başına güvenli bağışıklık yanıtı oluşturan protein üretmek için genetik olarak tasarlanmış RNA ve DNA parçacıklarını kullanan son teknoloji ürünü olan m-RNA ve DNA aşıları (18).

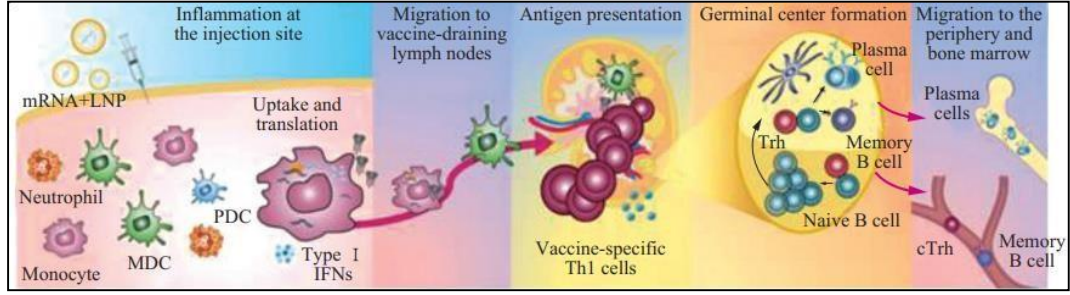
Şu anda SARS-CoV-2 virüsüne karşı üç yaygın aşı türü vardır: mRNA, adenovirüs vektörü ve inaktif aşılar. mRNA aşısı genellikle yalnızca SARS-CoV-2'nin tek bir antijeninin (örneğin, S protein antijeni) genetik kodundan oluşur, bir kabuğa sarılır ve lipid nanoparçacıkları tarafından verilir. MRNA aşısı vücuda enjekte edildiğinde, insan hücreleri kodlanmış antijeni yapmak için viral genetik kodu kullanır, ardından vücut reaksiyona girer ve antikorlar üretir (134). mRNA aşılardan farklı olarak, adenovirüs vektör aşıları genellikle S protein antijeninin DNA'sını kullanır. Viral vektör aşıları, genetik kodu vücuda iletmek için lipid nanoparçacıkları kullanmak yerine, genetik bilgiyi iletmek için bir vektör olarak modifiye edilmiş bir virüs (SARS-CoV-2'den farklı, adenovirüs gibi) kullanır. S proteini için DNA içeren bu adenovirüsler vücuda girdiğinde, viral proteinler üretilir ve ayrıca bağışıklık tepkilerini aktive edecektir (135). İnaktif aşılar, inaktive edilmiş SARS-CoV-2 virüslerini kullanır ve viral inaktivasyon, kimyasallar, ısı veya radyasyon kullanılarak sağlanır. İnaktive virüsler antijen içerirler ve vücuda enjekte edildiklerinde bu antijenler bir immün yanıt oluşturur (136–138).

Piyasada şu anda iyi bilinen iki aşı, Pfizer-BioNTech, Inc. (Almanya) ve Moderna, Inc. (ABD) tarafından geliştirilen mRNA aşılardır. Pfizer-BioNTech aşısı, ABD, Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration-FDA) tarafından 11 Aralık 2020'de 16 yaş ve üstü bireylerde kullanılmak üzere onaylanmıştır ve şu anda ABD, İngiltere ve Avrupa Birliği ülkeleri dahil 80'den fazla ülkede kullanım izni verilmiştir. ABD FDA 10 Mayıs 2021'de, acil kullanım yetkisini (EUA) 12-15

yaşındaki ergenleri içerecek şekilde genişletmiştir. Moderna aşısı, ABD FDA tarafından 18 Aralık 2020'de 18 yaş ve üzeri bireylerde COVID-19'u önlemek için aktif bağışıklama amacıyla bir EUA kapsamında kullanılmak üzere onaylanmıştır. Şu anda ABD, Kanada, İngiltere ve Avrupa Birliği dahil 40'tan fazla ülkede kullanım izni verilmiştir (128).

Moderna tarafından geliştirilen mRNA aşısı, viral S proteininin 1273 amino asit dizisinin tamamını kodlar ve bu nedenle mRNA-1273 aşısı olarak adlandırılır. Ancak Pfizer-BioNTech iki aşı geliştirmiştir: BNT162b1 (S proteininin S1 alt biriminin bir parçası olan RBD'den oluşur) ve BNT162b2 (Moderna aşısına benzer şekilde tam uzunlukta S-protein amino asit dizisinden oluşur) (134). İşlevsel bir mRNA aşısı, 5' başlık, 5' UTR, ORF, 3' UTR ve poli-A kuyruğu gibi temel unsurları gerektirir. Aşılar geliştirilirken, 5' başlığı genellikle ters bağlanma olmamasını sağlamak için değiştirilir, bu da aşı konakçıya girdikten sonra çevirinin etkinliğini azaltabilir. Poli-A kuyruğu ile birlikte mRNA dizi stabilitesini optimize etmek için 5' ve 3' UTR'leri değiştirmek de önemlidir. ORF'nin kodonları ayrıca çeviri aktivitesi ve protein kalitesi için optimize edilmiştir (139). MRNA aşılarının kullanmanın bir avantajı, aşıların yeni viral suşlara karşı koruyucu hale getirilmesinde faydalı olacak diziyi değiştirerek modifiye edilebilmeleridir (139).

Aşı uygulamasından sonra sağlam konakçı bağışıklık tepkisi, kısmen mRNA aşılarının kendi kendine adjuvan özelliğine atfedilebilir. Enjeksiyon yerindeki ilk inflamasyondan sonra, mRNA çevrilir ve antijen sunan hücreler tarafından tanınacağı lenf düğümlerine götürülür. Konak toll-like reseptörler daha sonra aktive edilir ve bu da sitokin üretimine yol açar. Kapsayıcı sonuç, yükselmiş CD8+ ve Th1 tipi CD4+ hücreleri olan bir T hücre yanıtıdır. CD4+ T hücreleri, konakçı hücreleri gelecekteki viral istiladan korumak için bellek bağışıklık hücrelerinin üretimi için gerekli olan B hücresi farklılaşması için çok önemlidir. mRNA aşılması ile adaptif bağışıklık tepkilerinin üretilmesi için önerilen süreç şekil 2.10'da gösterilmektedir (140).

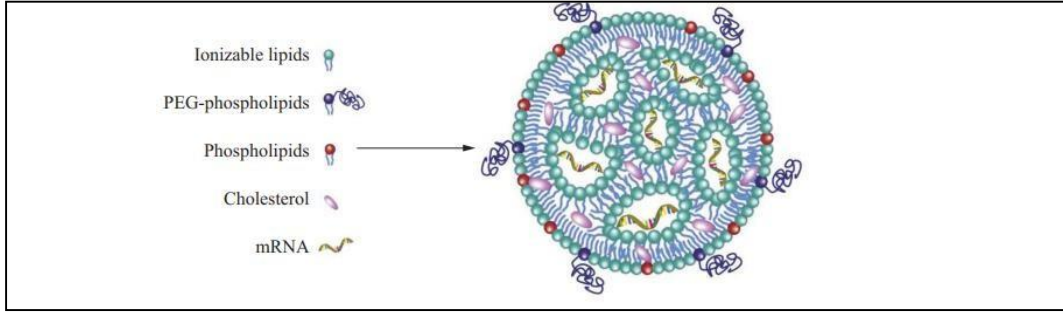


Şekil 2.10. mRNA aşılamaından sonra beklenen adaptif bağışıklık tepkileri: enjeksiyon yerindeki lokal inflamasyon, nötrofiller, monositler, miyeloid dendritik hücreler (MDC'ler) ve plazmasitoid dendritik hücreler (PDC'ler) dahil olmak üzere bağışıklık hücrelerinin sızmasını destekler. Nötrofiller, lipid nanopartiküllerini verimli bir şekilde alabilir ve monositler ve MDC'ler, mRNA'yı verimli bir şekilde çevirir. Tip I interferonların (IFN'ler) salgılanması uyarılır. mRNA ve protein antijeni yayılacak ve hücreler aşırı boşaltan lenf düğümlerine göç edecektir. T hücrelerine antijen sunumu ve antijen ve B hücrelerinin etkileşimleri bu bölgelerde gerçekleşir, bu da germinal merkezlerin oluşumuna yol açar, bu da kemik iliğinde bulunan hafıza B hücrelerinin ve antikor üreten plazma hücrelerinin oluşmasıyla sonuçlanır.

Kaynak: Forchette L, Sebastian W, Liu T. A Comprehensive Review of COVID-19 Virology, Vaccines, Variants, and Therapeutics. Curr Med Sci. 2021;41(6):1037–51.

Şu anda mevcut tüm mRNA COVID-19 aşıları, aktarım için bir lipid nanopartikül bileşeni gerektirir. Lipid nanopartiküller, virüsün konakçı hücre zarına nüfuz etmesine yardımcı olur. mRNA-lipid nanoparçacık kompleksinin şematik yapısı ve işlevleri, şekil 2.11'de gösterilmektedir (134,141). Bir dağıtım sistemi olarak lipid nanopartiküllerini kullanmanın bir dezavantajı, aşılarda uzun süreli saklama için donmuş sıcaklıklarda (-20°C veya daha düşük) saklanmasını gerektirmesidir. Buzdolabı sıcaklığında ($2-8^{\circ}\text{C}$) saklanırsa, aşılarda yalnızca kısa bir süre, yaklaşık 5–30 gün için stabil olacaktır (142).

Şekil 2.11'de mRNA-lipid nanopartikül kompleksinin şematik yapısı görülmektedir.



Şekil 2.11. mRNA-lipid nanopartikül kompleksinin şematik yapısı

Lipit nanoparçacıkları, mRNA iletiminde kullanılır. mRNA'nın negatif yükü, anyonik (negatif yüklü) hücre üyesini elektrostatik olarak iter ve hücrelere alınmasını engeller. Bu nedenle, mRNA aşıları bir dağıtım aracı gerektirir ve lipit nanoparçacıkları yaygın olarak mRNA taşıyıcıları olarak kullanılır. Lipid nanopartiküller esas olarak iyonlaşabilen lipitler, kolesterol, fosfolipitler ve polietilen glikol (PEG)-lipitten oluşur. İyonlaşabilen lipitler, düşük bir pH'ta katyoniktir (pozitif yüklüdür) (negatif yüklü RNA kompleksleşmesine olanak tanır) ve fizyolojik pH'ta nötrdür (potansiyel toksik etkileri azaltır), mRNA'nın endositoz yoluyla hücrelere daha iyi iletilmesine izin verir. Fosfolipidler yapısal bir rol oynar ve kolesterol, lipit nanopartiküllerinde dengeleyici bir element olarak hizmet eder. Lipide bağlı PEG'ler, onları sterik olarak stabilize etmek ve proteinlere spesifik olmayan bağlanmayı azaltmak için bir bariyer olarak baskın olarak lipit nanopartikül yüzeyinde birikir. Bu nedenle, lipit nanoparçacıkları, mRNA aşısı iletimi için verimli ve güvenli bir profile sahiptir.

Kaynak: Forchette L, Sebastian W, Liu T. A Comprehensive Review of COVID-19 Virology, Vaccines, Variants, and Therapeutics. Curr Med Sci. 2021;41(6):1037–51.

Pfizer-BioNTech ve Moderna'dan farklı olarak Johnson & Johnson, bir adenovirüs vektör aşısı veya viral vektör aşısı olan Ad26.COV2.S (Araştırma adı: JNJ78436735) aşısını geliştirmiştir. Bu aşı hala SARS-CoV-2'nin S proteini amino asit dizisini kullanmasına rağmen, vektör olarak adenovirüs 26 DNA'sını gerektirir. Aşıya konak immün yanıtı hala SARSCoV-2'ye karşıdır ve konakçıyı koruduğu immünolojik mekanizma, yukarıda tarif edildiği gibi mRNA aşısına benzer (135). Bir viral vektör aşısı kullanmanın avantajlarından biri, viral vektör laboratuvarında sentezlendikten sonra aşılarda hızla üretilmesidir. Johnson & Johnson aşısı, 27 Şubat 2021'de 18 yaş ve üstü bireylerde COVID-19'u önlemeye yönelik tek dozluk aşı olarak EUA kapsamında ABD FDA tarafından onaylanmıştır. Johnson&Johnson viral vektör aşısının uygulanması serebral venöz sinüs trombozuna neden olma potansiyeli nedeniyle Nisan 2021'in ortalarında geçici olarak durdurulmuş, ancak ABD'de faydaların risklerden ağır basması nedeniyle Nisan 2021'in sonlarında dağıtımına yeniden başlanmıştır (128).

AstraZeneca ve Oxford Üniversitesi tarafından geliştirilen diğer aşı (AZA1222), bir viral vektör aşısıdır. İlk olarak 30 Aralık 2020'de Birleşik Krallık'ta (UK) daha sonra Avrupa ve Asya'da birçok ülkede onaylanmıştır. Ancak şu ana kadar ABD FDA tarafından onaylanmamıştır. AZA1222, Johnson&Johnson aşısının durdurulmasına benzer nedenlerle (esas olarak kan pıhtılaşması nedeniyle) bazı ülkelerde (örn. Güney Afrika, Avrupa, Kanada) Şubat 2021'de askıya alınmıştır (143).

Şu anda, ABD ve Avrupa'ya ek olarak, birden fazla COVID-19 aşısı onaylanmış ve küresel olarak kullanılmak üzere dağıtılmıştır. Birkaç aşı adayı da hala klinik çalışmalarda ya da onaylanma sürecindedir. Örneğin Çin'in Sinopharm BBIBP-CoV aşısı, DSÖ tarafından 7 Mayıs 2021'de acil kullanım için onaylanmıştır. Bu aşı, inaktif bir aşı olduğu için daha önce acil kullanım için onaylanan aşılarından farklıdır. Bu aşı, %78 etkinlikle Johnson&Johnson ve AstraZeneca aşılara benzer etkinliğe sahiptir ve kas içinden (İM) iki doz gerektirir. BBIBP-CoV, Asya, Afrika, Güney Amerika ve Avrupa'daki bazı ülkelerde kullanılmaktadır (137,144). Sinovac'ın CoronaVac'ı, Çin'de geliştirilmekte olan ve ayrıca iki IM doz gerektiren başka bir inaktif aşıdır. CoronaVac, Çin'de ve Filipinler ve Kamboçya gibi diğer bazı ülkelerde Şubat 2021'de onaylanmıştır ve DSÖ, aşıyı 1 Haziran 2021'de acil kullanım için onaylamıştır. COVID-19'u önlemede %50-%84 oranında etkinlik gösteren aşı halen Asya, Güney Amerika, Kuzey Amerika ve Avrupa'daki çeşitli ülkelerde kullanılmaktadır (138,145). Çin ayrıca CanSino Biologics tarafından üretilen başka bir viral vektör aşısı (Ad5-nCOV, ticari adı: Convidecia) geliştirme sürecindedir. Bu aşı, viral bir vektör olarak adenovirüs tip 5'i kullanır ve faz III klinik denemesinde %67,2 etkili olduğu kanıtlanmıştır. Çin, Meksika, Pakistan, Macaristan, Şili, Arjantin ve diğer bazı ülkelerde kullanıma izin verilmiştir (137,146–148). Çin tarafından geliştirilen iki inaktif aşı olan WIVO04 ve HB02'nin yakın tarihli bir faz III klinik çalışması, her ikisinin de semptomatik COVID-19 riskini önemli ölçüde azalttığını göstermiştir (etkinlik WIVO4 için %72,8 ve HBO2 için %78,1) ve ciddi yan etkileri nadirdir (135).

Rusya ayrıca Gamaleya Epidemiyoloji ve Mikrobiyoloji Araştırma Enstitüsü tarafından Gam-COVID-Vac veya Sputnik V olarak adlandırılan bir

adenovirüs viral vektör aşısı geliştirmiştir. Rusya Sağlık Bakanlığı tarafından 11 Ağustos 2020'de tescillenen aşı Rusya, Arjantin, Beyaz Rusya, Macaristan, Sırbistan ve Birleşik Arap Emirlikleri gibi ülkelerde Aralık 2020'de kullanılmıştır. Aşının %91.6'lık etkinliğine ulaşması için 2 doz gerekmesine rağmen, Rusya aşının tek doz acil uygulama olarak verilmesini onaylamış ve aşının etkinliği %79.4 olarak bildirilmiştir (149,150).

NVX-CoV2373 olarak da bilinen Novavax COVID-19 aşısı, Novavax ve Salgın Hazırlık Yenilikleri Koalisyonu (CEPI) tarafından geliştirilmiştir. Şu anda faz III klinik deneme aşamasındadır ve %89,3 etkili olduğu kanıtlanmıştır. İki doz gerektirir ve 2 ila 8°C'de stabildir. Bu aşı, hem protein alt birim aşısı hem de virüs benzeri parçacık aşısı olarak tanımlanmakla birlikte, üreticiler bunu “rekombinant nanoparçacık aşı” olarak adlandırmaktadır. Aşı, değiştirilmiş bir SARS-CoV-2 S proteini için bir gen içeren tasarlanmış bir bakulovirüs yaratılarak üretilmektedir (151–153).

SARS-CoV-2'ye karşı koruma için çalışılan aşılardan çoğu IM olarak enjekte edilirken, potansiyel mukozal ve oral iletimi araştıran birkaç şirket bulunmaktadır. Birleşik Krallık merkezli bir şirket olan Ios-Bio, potansiyel bir oral aşı olan OraPro-COVID-19'u geliştirme sürecindedir. Bu aşı, S proteinini kodlar ve CanSino'nun yukarıda belirtilen IM aşısında kullanılan vektöre benzer bir replikasyon kusurlu Ad5 vektörü gerektirir. IM üzerinden oral aşı uygulamasının potansiyel faydalarından biri, saklama kolaylığıdır. Uygulama için nanopartiküller ve depolama için soğuk sıcaklık gerektiren kas içi aşılarla karşılaştırıldığında, oral aşılar, gastrointestinal sistemdeki bozulmayı önlemek için termal olarak stabil bir kapsül içinde verilir, bu nedenle, saklama için soğutmaya ihtiyaç duymazlar (154).

Kanada, Quebec City merkezli bir şirket olan Medicago, COVID-19'a karşı bulaşıcı olmayan, bitki bazlı bir aşı üretmeye çalışmaktadır. Şirket, influenzaya karşı bitki bazlı bir aşı üretmede zaten başarılı olmuştur ve bu aşının bir avantajını, yani spesifik influenza suşlarını hedeflemedeki doğruluğunu iddia etmiştir. Bu bitki bazlı aşılar, SARS-CoV-2'nin (ör. viral S proteininden oluşan) virüs benzeri partiküllerini (Virus Like Particles-VLP'ler) kullanmaktadır. VLP'ler virüsün yapısını ve işlevini taklit eder, ancak konakçı hücreleri enfekte etmek için gereken genetik materyalden yoksundur (155). Bu VLP'ler, topraktaki bitkiler tarafından

alınan *Agrobacterium* bakterisine eklenir. Sonunda bitkiler, yüksek hacimde bulaşıcı olmayan ve çoğalmayan VLP'ler üretebilir, bağışıklık tepkilerini tetiklemek için gereken antijenle kaplı bir kabuk yapısı sunar (156). VLP'ler, virüslerin doğal yapısını taklit ederek, boyutları, yapıları ve tekrarlanan antijen modelleri nedeniyle bağışıklık sistemi tarafından daha iyi tanınabilir ve diğer aşı türlerine kıyasla daha etkili bir bağışıklık tepkisini uyandırabilir. Ayrıca bu aşının diğerlerine göre iki avantajı daha olabilir:

1. Üretimleri daha ucuzdur ve gelişmekte olan ülkelerde faydalı olacaktır;
2. Yeni mutant viral suşlara karşı kesin ve hızlı bir şekilde koruma sağlayabilirler (128).

SARS-CoV-2 enfeksiyonuna yanıt için belirleyici bir faktör, serumda bulunan nötralize edici antikorların konsantrasyonudur. Nötralize edici antikorlar, reseptörlerle etkileşimleri bloke edebilir veya genomun soyulmasını önleyerek enfeksiyonu daha da bloke edecek şekilde bir viral kapside bağlanabilir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, geliştirilen başlıca aşılardan neden olduğu nötralize edici antikorların aşılama sonrası konsantrasyonunu karşılaştırılmıştır. mRNA-1273 ve NVX-CoV23373'ün en yüksek titre nötralize edici antikor seviyelerine sahip olduğu ve Ad26.COV2.S ve CoronaVac'ın en düşük seviyelere sahip olduğu bulunmuştur, bu da Moderna ve Novavax aşılarının en iyi sonuca sahip olduğunu göstermektedir (157). Çalışma ayrıca, aşılardan 250 gün sonra nötralize edici antikor seviyelerinde önemli bir kayıp olduğu için, aşılamalardan elde edilen bağışıklığın uzunluğuyla ilgili endişeleri de göstermiştir. Örneğin, %95 etkili bir aşı %77'ye düşerken %70'lik bir başlangıç etkinliği %33'e düşecektir. Aşılardan sonraki süreye ek olarak, SARS-CoV-2 suşunun varyantları da antikor nötralizasyonunu azaltmıştır (157).

Önceki bölümde belirtildiği gibi, anti-SARSCoV-2 antikorları, antikor bağımlı geliştirme (ADE) mekanizması yoluyla COVID-19'u şiddetlendirebilmektedir. Önceki solunum sinsityal virüsü ve dang virüsü aşısı çalışmaları, ADE ile ilgili insan klinik güvenlik risklerini ortaya çıkarmıştır ve bu da aşı denemelerinin başarısız olmasına neden olmuştur. Hayvan çalışmalarından elde edilen kanıtlar, ADE'nin SARS-CoV-2 aşı geliştirme ve antikor bazlı tedavi için güvenlik endişelerini göstermiştir. Makrofajlar ve mast hücreleri üzerindeki Fc

reseptörlerine bağlanan SARS-CoV-2 antikorları, hastalarda ADE için iki farklı mekanizmayı temsil edebilir, ancak klinik veriler, insan COVID-19 patolojisinde ADE için henüz tam bir rol belirlememiştir. İmmünoterapilerden kaynaklanan ADE risklerini azaltmak için, nötrleştirici olmayan antikorların daha düşük konsantrasyonlarının ADE'ye neden olma olasılığı daha yüksek olacağından, yüksek dozlarda güçlü nötralize edici antikorların indüksiyonu veya verilmesi tercih edilmektedir (158,159).

Tüm aşıların, tüketicilerin dozlarını almadan önce bilmeleri gereken belirli yan etkileri olduğu bilinmektedir. Aşıların çoğu lokal veya enjeksiyon ve sistemik yan etkilerle ilişkilidir. Lokal reaksiyonlar, enjeksiyon yerlerinde ağrı, şişme ve eritemi içerir. Baş ağrısı, miyalji, ateş, titreme ve mide bulantısı gibi sistemik etkiler esas olarak vücudun bağışıklık tepkisinden kaynaklanır. Yaygın kullanılan aşıların genel bilgileri, mekanizmaları, etkinlik düzeyleri ve spesifik yan etkileri Çizelge 2.2'de listelenmiştir (128).

Türkiye'de aşılama sürecinde iki inaktif, bir mRNA türü aşı olmak üzere üç aşı uygulanmıştır. İlk aşamada inaktif Coronovac aşısı, takiben PfizerBioNTech mRNA aşısı ve son olarak da yerli üretim inaktif Turcovac aşısı kullanıma sunulmuştur. T.C. Sağlık Bakanlığı verilerine göre 152.698.730 doz aşı uygulanmış ve en az iki doz aşı uygulanan 18 yaş ve üzeri nüfus oranı %85.69'a ulaşmıştır.

Çizelge 2.2. Yaygın kullanılan aşılardan genel bilgileri, mekanizmaları, etkinlik düzeyleri ve spesifik yan etkileri

Ülke	Şirket	Aşı ismi	Mekanizma	Etkinlik	Yan etki
ABD	Pfizer-BioNTech	BNT162b2 & BNT162b1	mRNA	%94	Genel*
ABD	Moderna	mRNA-1273	mRNA	%94	Pfizer-BioNTech ile benzer
ABD	Johnson & Johnson	Ad26.COV2.S	Viral vector	%66	Pfizer-BioNTech ile benzer fakat ayrıca trombositopeni sendromu ile birlikte trombozise neden oluyor.
ABD ve Avrupa	AstraZeneca and Oxford University	AZD1222	Viral vector	%70	Genel, ishal, düşük trombositli kan pıhtıları, genişlemiş lenf nodları
ABD	NovaVax	NVX-CoV2373	Recombinant nanoparticle	%89,3	Pfizer-BioNTech ile benzer
Çin	Sinopharm	BBIBP-CoV	Inactivated virus	%78	Genel, skleroma, öksürük, nefes almada zorluk
Çin	Sinovac	CoronaVac	Inactivated virus	%50-84	Kritik yan etki yok
Çin	CanSinoBIO	Ad5-nCoV	Viral vector	%67,2	Genel, iştahsızlık, kabızlık, mukokutanöz anormallikler
Rusya	Gamaleya	Gam-COVID-Vac (ya da Sputnik V)	Viral vector	%91,6 (2 doz), %79,4 (tek doz)	Beklenmeyen yan etki yok
* Genel yan etkiler şunları içerir; lokal etkiler (ağrı, kızarıklık, enjeksiyon yerlerinde şişme gibi) ve sistemik etkiler (yorgunluk, mide bulantısı, baş ağrısı, kas ağrısı, eklem ağrısı, titreme, ateş, kaşıntı ve döküntü gibi).					
Kaynak: Forchette L, Sebastian W, Liu T. A Comprehensive Review of COVID-19 Virology, Vaccines, Variants, and Therapeutics. Curr Med Sci. 09 Aralık 2021;41(6):1037–51					

2.3. Post-COVID Sendromu Klinik ve Patogenezi

COVID-19'a neden olan virüs bulaşmış bazı kişiler, enfeksiyonlarından dolayı, COVID sonrası semptomlar (post-COVID sendromu) veya uzun COVID olarak bilinen uzun süreli etkiler yaşayabilmektedir. Kişiler, post-COVID sendromunu, uzun COVID, uzun süreli COVID, akut COVID-19 sonrası, SARS

CoV-2 enfeksiyonunun post akut sekeli (PASC), COVİD'in uzun vadeli etkileri ve kronik dahil olmak üzere birçok isimle adlandırmaktadır. Post-COVİD sendromu, çok çeşitli belirtileri içerebilmekte ve bu belirtiler haftalar, aylar veya yıllar sürebilmektedir. COVİD-19'a karşı aşılanmamış ve enfekte olmuş kişilerin, aşılanmış ve yeni enfeksiyon geçirmiş kişilere kıyasla post-COVİD sendromu geliştirme riski daha yüksek olduğu düşünülmektedir. Post-COVİD sendromu için tek bir test yoktur. Post-COVİD sendromu olan çoğu insanda enfeksiyon veya COVİD-19 hastalığı kanıtı bulunurken, bazı durumlarda post-COVİD sendromu olan kişiler virüs için bilinen pozitif test sonucuna sahip olmayabilir veya enfekte olduklarını bilmeyebilir. Hastaların çoğunluğu enfeksiyondan sonraki birkaç gün ila birkaç hafta içinde iyileşir, bu nedenle enfeksiyondan en az dört hafta sonrası, post-COVİD sendromunun ilk tanımlanabileceği zamanın başlangıcı olarak kabul edilmektedir (4). DSÖ tarafından bildirilen en yaygın semptomatoloji (10), günlük yaşam aktivitelerini engelleyen yoğun yorgunluktur (%60-70'te mevcuttur) ve en karakteristik semptomdur. Patofizyolojisi bilinmeyen miyaljik ensefalomiyelit veya kronik yorgunluk sendromu ile karşılaştırılmıştır. Dispne, oksimetre, radyolojik inceleme ve normal solunum fonksiyonu ile sıklıkla öksürük ve nonspesifik göğüs ağrısı ile ilişkilidir, karakteristiktir ve zamanla uzar. Nörobilişsel alanla ilgili olarak, konsantre olma yeteneğinde azalma (beyin sisi), hafıza değişiklikleri, baş ağrısı ve aguzi ve anozmide ısrar vardır. Anksiyete ve depresif belirtiler ile uyku bozuklukları çok yaygındır. 50'den fazla farklı semptom tanımlanmış olmasına rağmen, diğer belirtiler saç dökülmesi, artralji, miyalji, taşikardi veya gastrointestinal ritim bozukluklarıdır (160–163).

Asemptomatik hastalar da dahil olmak üzere, ilk enfeksiyonun ciddiyetine bakılmaksızın herhangi bir hastada uzun süreli COVID gelişebilir. Seriler çelişkili olsa da akut enfeksiyonun şiddetinin riski artırabileceği görülmektedir (7). Semptomların örtüşmesi ve kullanılan tanımlar bu tutarsızlıkları açıklayabilir. Yaş bir risk faktörü gibi görünmüyor, ancak cinsiyet, kadınların prevalansı ile var. Semptomların yorumlanmasında kafa karıştırıcı bir faktör olarak hareket edebilen komorbidite ile ilişki açık değildir (8).

Post-COVİD sendromu olan kişiler, enfeksiyondan sonra dört haftadan hatta aylardan fazla sürebilen çok çeşitli semptomlara sahip olabilir. Bazen

semptomlar kaybolabilir veya tekrar geri gelebilir. Post-COVID sendromu herkesi aynı şekilde etkilemeyebilir. Post-COVID sendromuna sahip kişiler, farklı sürelerde meydana gelen farklı semptom türleri ve kombinasyonlarından kaynaklanan sağlık sorunları yaşayabilir. Çoğu hastanın semptomları zamanla yavaş yavaş düzelir. Bununla birlikte, bazı insanlar için, post-COVID sendromu, COVID-19 hastalığından sonra aylar ve potansiyel olarak yıllar sürebilir ve bazen engellilikle sonuçlanabilir (4).

CDC güncel post COVID tanımında “haftalar, aylar ve yıllarca sürebilen semptomlar” ifadesini kullanmıştır (4). Son güncel tanımlarda akut COVID-19'u takip eden 4 ila 12 hafta arasında semptom bildiren hastalara uygulanan "devam eden semptomatik COVID-19"; hastalık başladıktan 12. haftadan sonra hala semptomları olan hastalara "post COVID-19 sendrom" adı verilmektedir (9). Ekim 2021'de Dünya Sağlık Örgütü (WHO), "Post COVID-19 durumu" olarak adlandırdıkları durum için bir fikir birliği tanımı önermiştir. Durum, olası veya doğrulanmış SARS-CoV-2 enfeksiyonu öyküsü olan kişilerde en az 2 ay süren semptomların varlığı olarak tanımlanmıştır (164). DSÖ'ye göre, bu durum genellikle akut hastalığın başlangıcından 3 ay sonra ortaya çıkar, ancak alternatif bir tanı ile açıklanamaz (10). Artık dünya çapında milyonlarca insanı etkilediği göz önüne alındığında, uzun süredir devam eden COVID'in anlamlı bir halk sağlığı sorunu haline geldiği açıktır. Bildirilen şikayetler, spesifik olarak COVID-19 ile ilgili olmayan diğer birkaç durumla (yoğun bakım sonrası sendromu veya önceden var olan sağlık koşullarının alevlenmesi) örtüşebileceğinden, uzun süreli semptomların neden ortaya çıktığına dair önemli bir belirsizlik devam etmektedir. Özünde, insanlar akut hastalık evresinde gelişen organ hasarını takiben semptomlar gösterebilirken, diğerleri herhangi bir organ veya doku hasarı kanıtı olmaksızın hafif bir enfeksiyonun ardından yeni semptomlar yaşayabilir (161,165,166). Hem ortaya çıkan doğası hem de karmaşıklığı nedeniyle, daha fazla araştırmaya rehberlik etmede etkili olabileceğinden, COVID ile ilgili uzun süredir altta yatan mekanizmalar hakkında daha iyi bilgi sahibi olmak çok önemlidir. Post COVID sendromu açısından süre ve semptomların çeşitliliği hakkında konsensüs sağlanmamış olup çalışmamızda 4 haftadan uzun süren ve yaygın kabul gören

semptomların varlığı post COVID sendromu olarak değerlendirilmiştir. Çizelge 2.3’de mevcut tanımlamalara örnekler sunulmuştur.



Çizelge 2.3. Post-COVID-19'un yayınlanmış/mevcut tanımlarının deposu	
Wellcome (Araştırmacılara açık erişim karşılığı destek sunan bilimsel fon sağlayıcısı topluluk)	COVID-19'u düşündüren semptom başlangıcından 4 hafta sonra devam eden semptomlar.
Lancet	COVID-19 sonrası multiorgan semptomları artan sayıda hasta tarafından bildirilmektedir. Öksürük ve nefes darlığından yorgunluk, baş ağrısı, çarpıntı, göğüs ağrısı, eklem ağrısı, fiziksel kısıtlamalar, depresyon ve uykusuzluğa kadar uzanır ve farklı yaşlardaki insanları etkiler. 23 Kasım 2020'deki Lancet-Çin Tıp Bilimleri Akademisi konferansında Bin Cao, COVID-19'un Wuhan'daki hastalar için uzun vadeli sonuçlarına ilişkin verileri (Lancet'te bir baskıda) sundu ve işlev bozukluklarının ve komplikasyonların bazı taburcu olmuş hastalarda en az 6 ay devam edebileceği konusunda uyardı. Uzun COVID, gelişmekte olan bir sağlık sorunudur ve bunu ele almak için şimdi harekete geçilmesi gerekmektedir.
NICE (Ulusal Sağlık ve Bakım Mükemmelliği Enstitüsü)	COVID-19 ile uyumlu bir enfeksiyon sırasında veya sonrasında gelişen belirti ve semptomlar 12 haftadan uzun sürer ve alternatif bir tanı ile açıklanamaz.
Scientific American Dergisi	Semptomları ilk viral enfeksiyon dışında devam eden veya gelişen ancak süresi ve patogenezi bilinmeyen kişilerdir.
Royal Society (Birleşik Krallık Ulusal Bilimler Akademisi)	SARS-CoV-2 ile enfeksiyondan sonraki x* hafta içinde ve y* hafta veya daha uzun süre devam eden aşağıdaki semptomlardan bir veya daha fazlasının kalıcı veya tekrarlayan bölümlerinin başlangıcı: şiddetli yorgunluk, azalmış egzersiz kapasitesi, göğüs ağrısı veya ağırlığı, ateş , çarpıntı, bilişsel bozukluk, anosmi veya aguzi, baş dönmesi ve kulak çınlaması, baş ağrısı, periferik nöropati, metalik veya acı tat, deri döküntüsü, eklem ağrısı veya şişmesi. * Tanımda enfeksiyonun edinilmesi (eğer biliniyorsa) ile semptomların başlaması arasındaki maksimum süre ve semptomların minimum süresi belirtilmelidir.
Haute Autorité de santé, Fransa (Yüksek Sağlık Otoritesi, Fransa)	Üç kriter: semptomatik bir COVID-19 formu ile başvurmuş olmak; hastalığın başlamasından 4 hafta sonra bir veya daha fazla başlangıç semptomu ile başvurmak; ve bu semptomların hiçbirinin başka bir tanı ile açıklanamaması.
CDC (Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi)	Uzun COVID: COVID-19'lu çoğu kişi iyileşip normal sağlığına dönerken, bazı hastalarda akut hastalıktan kurtulduktan sonra haftalarca hatta aylarca sürebilen semptomlar olabilir. Hastaneye yatırılmayan ve hafif hastalığı olan kişilerde bile kalıcı veya geç belirtiler görülebilir.
Nature	Post-akut COVID-19; semptomların başlamasından 4 hafta sonra SARS-CoV-2 enfeksiyonunun kalıcı semptomları ve/veya gecikmiş veya uzun vadeli komplikasyonları.

Çizelge 2.3. Post-COVID-19'un yayınlanmış/mevcut tanımlarının deposu

Kaynak; World Health Organization. Novel A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 Ekim 2021. 2023. Erişim Adresi: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021. (164).

Araştırmalar, SARS-CoV-2 ile enfekte olan kişilerin yaklaşık %10-20'sinin uzun süreli COVID olarak teşhis edilebilecek semptomlar geliştirmeye devam edebileceğini gösteriyor (10). Literatürde yayınlanan insidans oldukça değişkendir. Bazı çalışmalarda (11,12), enfeksiyondan sonra 8 haftada %60 ila 80 tanımlanırken; farklı çalışmalarda (13,14), 10-14. haftalarda %40'tan %50'ye saptanmıştır. Son zamanlarda, 1200'den fazla hastadan oluşan geniş bir prospektif kohort (15), sırasıyla 6. ve 12. ay hastaların %68 ve %49'undan fazlasında bazı semptomların varlığını tanımlamıştır.

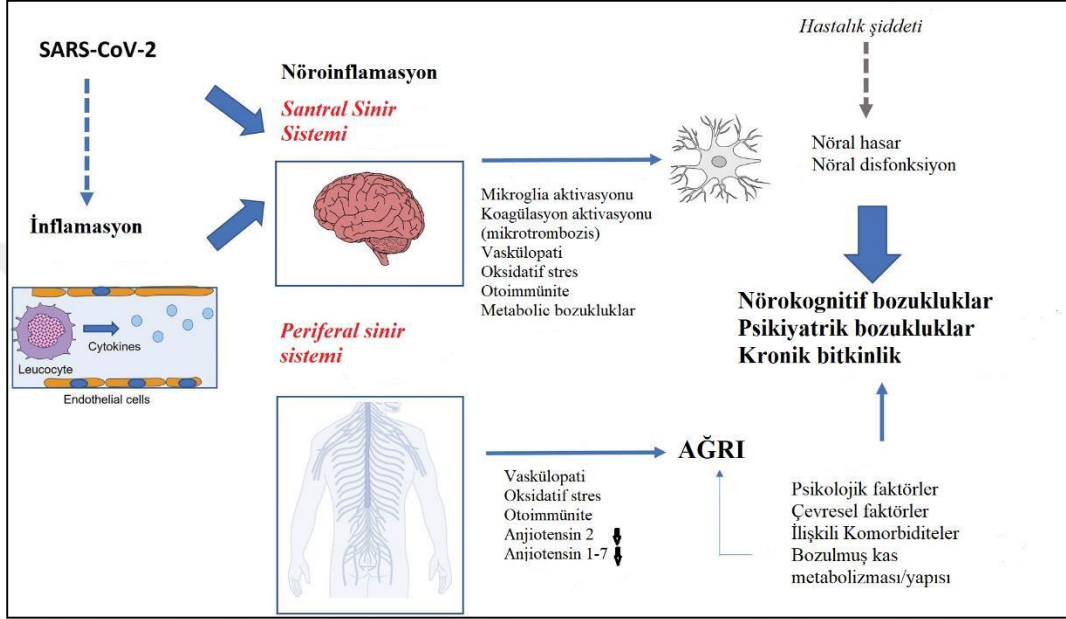
Uzun süreli COVID'in yaygın semptomları yorgunluk, nefes darlığı ve bilişsel işlev bozukluğunu içerebilirken, günlük işleyişi etkileyebilecek 200'den fazla farklı semptom bildirilmiştir (10). CDC'ye göre (4), post-COVID sendromu yaşayan kişiler en yaygın olarak şunları bildirir:

- **Genel semptomlar;** günlük yaşamı engelleyen yorgunluk veya halsizlik, fiziksel veya zihinsel efordan sonra kötüleşen belirtiler ("egzersiz sonrası halsizlik" olarak da bilinir), ateş, solunum ve kalp semptomları, nefes almada zorluk veya nefes darlığı, öksürük, göğüs ağrısı, çarpıntı, taşikardi.
- **Nörolojik semptomlar;** düşünme veya konsantre olma zorluğu, baş ağrısı, uyku sorunları, ayağa kalktığınızda baş dönmesi, gerginlik hali, koku veya tat değişikliği, depresyon veya anksiyete.
- **Sindirim semptomları;** ishal, karın ağrısı.
- **Diğer semptomlar;** eklem veya kas ağrısı, döküntü, adet döngüsündeki değişiklikler.

Post-COVID sendromu olan bazı kişilerde, testlerle açıklanmayan semptomlar vardır. Post COVID sendromu olan kişiler, açıklanması ve yönetilmesi zor semptomlar geliştirebilir veya yaşamaya devam edebilir. Rutin kan testleri, göğüs röntgeni ve elektrokardiyogramların klinik değerlendirmeleri ve sonuçları normal olabilir. Semptomlar, miyaljik ensefalomyelit/kronik yorgunluk sendromu (ME/CFS) ve diğer enfeksiyonlardan sonra ortaya çıkabilecek diğer yetersiz anlaşılmış kronik hastalıkları olan kişiler tarafından bildirilenlere benzer. Bu açıklanamayan semptomları olan kişiler, sağlık hizmeti sağlayıcıları tarafından yanlış anlaşılabilir ve bu da onların tanı konması ve uygun bakım veya tedavi almaları için uzun bir süreye neden olabilir (4).

Merkezi ve periferik sinir sistemi kalıcı sekeller nörolojik akut COVID komplikasyonlarından inme, ensefalit ve Guillain Barre sendromu dahil olmak üzere beyin hasarlarından veya deliryum gibi hastaneye yatışla ilgili diğer faktörlerden kaynaklanabilir (167–169). Bununla birlikte, bilişsel veya zihinsel bozukluklar, baş ağrısı ve koku alma/tat alma işlev bozukluğu gibi diğer nörolojik semptomlar, akut fazdan bağımsız bir patofizyolojiye bağlı olabilir. Gerçekten de, SARS-CoV-2'nin burun boşluğu veya kan dolaşımı yoluyla beyne yayılmasının nöroinflamasyonu tetiklediği öne sürülmüştür. Birçok çalışma, semptomların başlamasında sürekli nöroinflamasyonun rolü üzerine varsayımda bulunmuştur: mikrogliya veya otoimmün reaksiyonların aktivasyonu yoluyla, kalıcı nöroinflamasyon, nörobilişsel bozulma veya zihinsel sağlık bozukluklarından sorumlu olabilir (167,169–188). Ek olarak, hiper pıhtılaşma veya mitokondriyal yetmezlikten kaynaklanan lokal mikrotrombozun da semptomlara katkıda bulunduğu öne sürülmüştür (Şekil 2.12). COVID-19'dan iyileşen semptomatik hastalarda MRG ile belirlenmiş beynin yapısal değişiklikleri hakkında iki çalışma yayınlanmıştır (189,190). Bu çalışmalardan biri, hipokampus, insular lob ve koku alma korteksi dahil olmak üzere çeşitli beyin bölgelerindeki yapısal değişiklikleri vurgulamıştır. Beynin hipokampus ve singulat girus gibi çeşitli bölgelerindeki gri madde hacminin hafıza veya koku alma kaybı ile ilişkili olduğu bulunmuştur (189). Diğer çalışmada kortikal kalınlıkta azalma, beyaz cevher mikro yapısındaki değişiklikler, frontal ve limbik bölgelerde bölgesel serebral kan akışında azalma bildirilmiştir (190). Bu çizgide başka bir çalışma, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında COVID-19'dan iyileşen hastalarda nöronal disfonksiyon belirteçlerinin arttığını saptamıştır (191). Ek olarak, iki otopsi çalışması nöroinflamasyon hipotezi lehine ek destek de sağlamıştır (192,193). Aynı çizgide, elektrofizyoloji tekniklerini kullanan bir çalışma, GABA-erjik intrakortikal devrelerde bir bozukluk tanımlamıştır (194). Bununla birlikte, beyin metabolizmasını değerlendiren çalışmalar, "beyin sisi" veya anozmi dahil olmak üzere çeşitli semptomlarla başvuran hastalarda beynin hipometabolik aktivitesini tanımlamıştır (195–197). COVID-19'dan sonra trigeminal sinir veya sinir kökü inflamasyonu baş ağrısı ve genel ağrı ile ilişkilidir (177,186,198,199). Kalıcı koku ve tat alma bozuklukları ile ilgili olarak, nöroepitelyal viral invazyonun ve ardından

gelen inflamasyonun, koku alma işlev bozukluğuna katkıda bulunan olası mekanizmalar olarak rolü üzerine iki çalışma vardır (173,176). Histolojik değerlendirme yoluyla, viral kalıcılık ile birlikte olfaktör nöroepitelyum içinde kalıcı bir enflamasyon gösterilmiştir (200,201). Benzer şekilde biyopsiler, dilin tat tomurcuklarının hücrelerinde SARS-CoV-2'nin kalıcılığını göstermiştir (202).



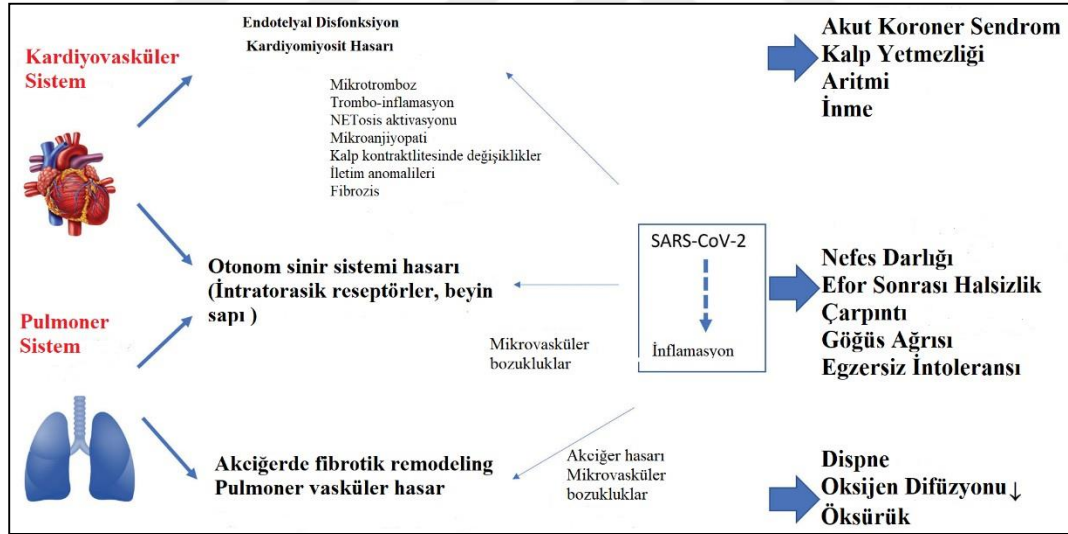
Şekil 2.12: Potansiyel olarak COVID-19'dan sonra kalıcı semptomlara yol açan farklı patofizyolojik mekanizmalar.

Kaynak: Castanares-Zapatero DK, Dauvrin M, Detollenaere J, et al. Long COVID: pathophysiology – epidemiology and patient needs. Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg-Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé. 2021.

Kalıcı yorgunluk, çok faktörlü nedenlere sahip post COVID'in yaygın bir semptomudur. Hastalar arasında kanıtlandığı gibi, beyin hipometabolizması gibi merkezi sinir sistemindeki anormallikler başlangıcına dahil olabilir (197). Kas mitokondriyal disfonksiyonu, fiziksel boyutuna katkıda bulunabilirken, psikolojik ve çevresel faktörlerin de dahil olması muhtemeldir (203,204). Bir makale, disfonksiyonel bir beyin glimfatik drenajının, beyinde toksin birikmesiyle birlikte beyin omurilik sıvısı tıkanıklığına yol açabileceğini öne sürmüştür (198).

Dirençli kardiyak anormallikler, akut enfeksiyon sırasında meydana gelen miyokardiyal hasara sekonder olabilir, sınırlı koroner perfüzyon veya şiddetli

hipoksi eşlik eder (178). Bununla birlikte, uzun vadeli kardiyak semptomları devam ettiren mekanizmalar, virüs kaynaklı mikrovasküler bozukluklardan veya miyokardiyal inflamasyondan da kaynaklanabilmektedir. Sistemik inflamasyon ve kardiyomiyositlerin SARS-CoV-2 tarafından anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörleri yoluyla istilası, kalp fonksiyon bozukluğunun potansiyel mekanizmaları olarak önerilmiştir. Ayrıca, uzun süreli enflamasyon nedeniyle, kalp daha sonra fibroz yolu aktivasyonu nedeniyle yapısal yeniden şekillenmeye uğrayabilir. Böyle bir evrim, kalp yetmezliği veya aritmiden sorumlu olabilir (168). Ayrıca, kalp ve damarlardaki mikrovasküler endotel disfonksiyonu, uygun vaskülarizasyonu bozan mikrotrombiyi tetikleyebilir (Şekil 2.13). Dört otopsi çalışması, endotel hücreleri ve kardiyomiyositlerde inflamasyon ve disfonksiyon belirtileri ile viral istilaya dair kanıtlar gösterirken (88,205–207), COVID-19'dan iyileştikten sonra mikrosirkülasyon anormalliklerinin belirtileri iki çalışma tarafından ortaya konmuştur (208,209).



Şekil 2.13. COVID-19'dan sonra kardiyo-respiratuar sonuçlara potansiyel olarak dahil olan mekanizmalar.

Kaynak: Castanares-Zapatero DK, Dauvrin M, Detollenaere J, et al. Long COVID: pathophysiology – epidemiology and patient needs. Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg-Centre Federal d'Expertise des Soins de Sante. 2021.

Otoimmün bozukluklar, COVID-19'un başka bir patolojik sonucudur. Anti-fosfolipid antikorlarının gelişimi muhtemelen vasküler inflamasyona ve trombotik

komplikasyonlara katkıda bulunabilir. Bu tür antikorlar, artan NETosis ile ilişkili akut hastalık fazında COVID-19 hastalarında tanımlanmıştır (210,211). Bir çalışma, iyileştikten sonra semptomların devam etmesinden şikayet eden hastalarda uygulanan [18F]FDG PET/BT'ye dayalı olarak, büyük damarlarda vaskülit düşündürülen kalıcı inflamatuvar süreçleri tanımlamıştır (212). Kardiyovasküler şikayetler de aynı şekilde sinirsel otonom sistem bozukluklarından kaynaklanabilmektedir. Postural ortostatik taşikardi sendromuna (POTS), intratorasik kemo- ve mekano-reseptörlerin veya beyin sapında bulunanların virüs veya otoimmün aracılı disfonksiyonu neden olabilir (168,177,186,213,214). Bu nedenle, POTS hastalarında anjiyotensin 2 reseptörü ve endoteline karşı oto-antikorların yanı sıra kalp frekansını modüle edebilen katekolamin reseptörlerine karşı antikorlar da tanımlanmıştır (215).

Akciğer fibrozu, COVID-19'un potansiyel uzun vadeli bir komplikasyonudur. Sekiz makale, genellikle şiddetli solunum enflamasyonu ve yaralanmasını takiben ortaya çıkan akciğer fibrozisine yol açan mekanizmaları ele almıştır (168,178,216–221). Bunlardan biri, çoğu şiddetli vakada ek oksijene uzun süre maruz kalmanın akciğerlerde oksidatif stresin artmasına yol açabileceğini ve böylece fibrotik yolakların aktivasyonunu desteklerken inflamatuvar durumun korunmasına katkıda bulunabileceğini vurgulamaktadır (221). Akciğer fibroproliferatif hasarı, endotel hasarları ve anjiyogenez ile kombinasyon halinde COVID-19 nedeniyle ölen hastaların otopsi örneklerinde kanıtlanmıştır (222–224). Uzun süreli solunum semptomlarına akciğer damar bozukluklarının neden olabileceği düşünülmektedir. Gerçekten de bir makale, muhtemelen pulmoner hipertansiyona yol açan mikro damarlardaki akciğer vasküler hasarının potansiyel rolünü vurgulamıştır (217). Dört çalışma, pulmoner lezyon yokluğunda dispnenin hipotetik olarak otonom sinir sistemi bozukluklarından (intratorasik refleks reseptörlerinde veya beyin sapı/serebral kortikal bölgelerdeki potansiyel hasarlar) kaynaklanan uygunsuz ventilasyon düzenlemesi ile ilişkili olabileceğine işaret etmiştir (177,186,213,214). Klinik olarak, kalıcı akciğer inflamasyonunun altında yatan mekanizmalara odaklanan üç çalışma, yine de yalnızca erken hastalık fazında hastaneye yatırılan hastaları çalışmaya almıştır (225–227). Bir çalışma, hastaneye yatışından bağımsız olarak, kronik solunum şikayetleri olan bir grup hastada yüksek

inflamasyon ve fibrozis biyobelirteçlerini elde etmiştir (225). Mekanik ventilasyona ihtiyaç duyan hastalarda [18F]FDG PET/BT kullanılarak kalıcı akciğer inflamasyonunun bir başka kanıtı ortaya konulmuştur (227). Bir çalışma, muhtemelen organ hasarına karışan, solunum bozuklukları ile düzensiz demir metabolizması arasında bir ilişki olduğunu ileri sürmüştür (226). Özellikle akciğer sekeli olan hastalarda, bir çalışma, karbon monoksit için akciğer difüzyon kapasitesi ile ilişkili metabolik anormallikler (akciğer onarımı/fibrozis ile ilgili) göstermiştir (228).

Kemik, eklem ve kas ağrısının, doku yaralanmaları ve otoimmün süreçlerle ilişkili tromboinflamatuvar mekanizmalara atfedilebileceği öne sürülmektedir (168,170,229,230).

Çok sayıda cilt bozukluğu bildirilmiştir. Altta yatan patofizyoloji hala tam olarak açıklanamamıştır ve deri biyopsilerinde lökosit infiltrasyonu, mikrotrombüs ve vaskülit gibi çeşitli anormallikler tanımlanmıştır (231,232). Süreleri, 234 hastayı içeren uluslararası bir kayıt aracılığıyla araştırılmıştır. Çalışmanın analizine dayanarak, pernio lezyonları ve livedo reticularis'in; morbilliform, ürtikeryal ve papüloskuamöz lezyonlar dahil olmak üzere diğer lezyonlardan daha uzun sürdüğü bildirilmiştir (233).

Şu anda, uzun COVID'e neyin neden olduğuna dair kanıtlar hala sınırlıdır ve bu nedenle altta yatan mekanizmalar belirsizliğini korumaktadır. Uzun COVID'in potansiyel patofizyolojisini gözden geçiren makaleler tarafından birçok hipotez öne sürülmüştür (161,162,170,216,234). Akut faz sırasında gelişen organ yaralanmaları, uzun COVID semptomatolojisini açıklayabilse de, artık hafif veya orta şiddette akut COVID-19 formları yaşayan hastaların, erken fazda meydana gelen organ işlev bozukluklarıyla ilişkili olmayan semptomlar gösterebileceğine dair ikna edici kanıtlar bulunmaktadır (165,235,236). Post-COVID'in sistemler üzerine olası etki mekanizmaları çizelge 2.4'de gösterilmiştir.

Çizelge 2.4. Post-COVID'in sistemler üzerine olası etki mekanizmaları	
Sistem	Mekanizma
Nörolojik	Nöro-enflamasyon: viral istilaya ikincil olarak veya akut hastalık fazını takiben, beyin mikrogliya aktivasyonu ile sonuçlanan kalıcı inflamatuvar süreç Pıhtılaşmanın aktivasyonu: doku vaskülarizasyonunu ve nörotransmisyonu bozan mikrotromboz. Otoimmünite: akut hastalık fazını takiben anormal bağışıklık tepkisi veya SARS-CoV-2 ile vücut antijenleri arasındaki moleküler taklit Metabolik beyin bozuklukları Kalıntı virüs parçacıkları: düşük dereceli için için yanan bir inflamatuvar yanıtta katkıda bulunur Akut fazda doğrudan (inme, Guillain Barre sendromu, miyelit) veya dolaylı (hemodinamik ve pıhtılaşma bozuklukları, aritmi) sinir sistemi hasarı Sinirlerin aktivasyonu (periferik trigeminal sinir, sinir kökleri)
Halsizlik/bitkinlik	Nöro-enflamasyon Psikolojik faktörler Periferik faktörler (kas-iskelet bozukluğu) Çevresel faktörler (sosyal izolasyon sıcaklığı, nem) İlişkili komorbiditeler Glenfatik-lenfatik sistem tıkanıklığı Mitokondri disfonksiyonuna bağlı olarak kaslarda biyoenerjetik bozukluklar
Koku ve Tat	Olfaktör mukozanın (sustentacular hücreler) viral istilasına bağlı koku alma disfonksiyonu
Kardiyovasküler ve Koagülasyon	Endotel disfonksiyonu ve müteakip pıhtılaşma aktivasyonu Endotel istilası (ACE2 reseptörü) ve ardışık pıhtılaşma aktivasyonu ve trombosit/lökosit çekimi – Trombositlerin doğrudan viral kaynaklı aktivasyonları (ACE2 reseptörü) – Nötrofil hücre dışı tuzakları (NET'ler): iltihaplanma-pıhtılaşma (Faktör XII) – Direkt kompleman aktivasyonu (iltihap) – Perisit invazyonu ve endotel hücre hasarı (endotel homeostazının ve bütünlüğünün kaybı) – Antifosfolipid antikorları Kardiyomiyosit bozuklukları: viral istila (ACE2 reseptörü yoluyla) Otonom sinir sisteminin hasarları: kardiyovasküler reflekslerde yer alan intratorasik kemo- ve mekanoreseptörler
Çizelge 2.4. Post-COVID'in sistemler üzerine olası etki mekanizmaları (devamı)	

Sistem	Mekanizma
Respiratuar sistem	Akciğer fibrozu Potansiyel olarak pulmoner hipertansiyona yol açan pulmoner damar sistemi hasarları (mikrodamarlar dahil). Otonom sinir sistemindeki hasarlar (solunum reflekslerinde yer alan intratorasik kemo ve mekanoreseptörler)
İmmün sistem	Kronik düzensiz bağışıklık sistemi aktivasyonu: çoklu organ işlev bozukluğuna yol açan düşük dereceli iltihaplanma. Mast hücre aktivasyon sendromu Kalıcı için için yanan enfeksiyon Çocuklarda çoklu sistem inflamatuvar sendromu (MIS-C)
Kas-iskelet sistemi	Miyositlerin bozulması ve fibroblast aktivasyonu Kemiklerdeki mikrodolaşımın değişmesi (hiper pıhtılaşma, lökosit agregasyonu ve damar) Eklemlerde otoimmünite ve NET aktivasyonu
Gastrointestinal ve hepatobiliyer sistem	Enfeksiyon sonrası mide-bağırsak disfonksiyonu Mikrobiyota değişiklikleri Hepato-safra hasarı Otonom sinir sistemi bozukluğu (bağırsak motilite bozuklukları)
Renal sistem	Kritik hastalığın ciddiyeti Renal hücre viral istilası Mikroanjyopati Renin-anjiyotensin-aldosteron yolu bozuklukları Glomerülopati
Endokrin sistem	Tiroid bezinde doğrudan hasar, subakut tiroidit, düşük T3 sendromu Pankreas b hücrelerinin viral istilası

Çizelge 2.4. Post-COVID'in sistemler üzerine olası etki mekanizmaları

Kaynak: Castanares-Zapatero DK, Dauvrin M, Detollenaere J, et al. Long COVID: pathophysiology – epidemiology and patient needs. Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg-Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé. 2021.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Yeri

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Yönergesi'ne göre hazırlanan etik kurul raporu onayı alınan bu çalışma; Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde görev yapan sağlık çalışanlarına uygulanmış olup Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı tarafından planlanarak yürütülmüştür.

3.2. Araştırmanın Tipi

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde görev yapan rt-PCR ile doğrulanmış COVID-19 tanısı bulunan sağlık çalışanlarına, çalışma konusunda bilgi verildikten sonra çalışmaya katılmayı kabul edenlerin dahil edildiği kesitsel tanımlayıcı nitelikte bir anket çalışmasıdır.

3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Araştırmanın evrenini Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde görev yapan rt-PCR ile doğrulanmış COVID-19 tanısı bulunan sağlık çalışanları oluşturmuştur. Örneklemen hesaplanması için istatistikçi desteği alınmış ve örneklem büyüklüğü aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanmıştır.

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde görev yapan, rt-PCR ile doğrulanmış COVID-19 tanısı bulunan, çalışmaya katılmayı kabul eden ve onam veren 18 yaş üzeri sağlık çalışanlarına uygulanacaktır. Örneklem büyüklüğü aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanmıştır:

$$n = \frac{N * P * Q * Z_{\alpha}^2}{(N - 1) * d^2}$$

Formülde $N=2000$ (evren), $p=0,60$ (prevalans), $q=0,40$ (1-prevalans), $z=1,96$ (0,05 hata payına karşılık gelen değer), $d=0,05$ (tolerans) olarak alındığında $n= 152$ olarak hesaplanmıştır. Çalışmaya 194 sağlık çalışanı dâhil edilmiştir.

3.4. Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde görev yapan, rt-PCR ile doğrulanmış COVID-19 tanısı bulunan ve Asgari Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu'nu okuyarak çalışmaya katılmayı kabul eden kişiler çalışmaya alınmıştır (Ek-2).

3.5. Araştırmadan Çıkarılma Kriterleri

Araştırmadan çıkarılma kriteri, sağlık çalışanının çalışmaya katılmayı kabul etmemesi ve rt-PCR ile doğrulanmış COVID-19 tanısı bulunmamasıdır.

3.6. Araştırmanın Tasarımı

Çalışmaya katılmayı kabul eden ve rt-PCR ile doğrulanmış COVID-19 tanısı bulunan katılımcılara sosyodemografik özellikleri sorgulayan sorular, kronik hastalık varlığı, COVID-19 aşı uygulanma durumları ve tarihleri, COVID-19 rt-PCR ile doğrulanmış tanı tarihi ve enfeksiyon sonrası yatarak tedavi alıp almadıkları, enfeksiyon sonrası dönemde CDC tarafından tanımlanmış yaygın post-COVID semptomlarından hangilerine ne kadar süre ile sahip oldukları ve ankette belirtilenler dışında ek semptoma sahip olup olmadıklarını içeren araştırma anketi yüz-yüze görüşme tekniği ile uygulanmıştır (Ek-3). Çalışmada kullanılacak anketin ilk bölümünde, katılımcıların sosyodemografik verilerini sorgulayan sorular (yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim durumu, meslek), kronik hastalık öyküsü, rt-PCR ile doğrulanmış COVID-19 tanısı olup olmadığı ve tanı tarihi, tanı sonrası hastanede yatarak tedavi alıp almadığı, COVID-19 aşısı uygulanma durumu ve tarihlerini içeren sorulardan oluşmaktadır.

İkinci bölümde, enfeksiyon tanısından sonraki süreç için CDC tarafından tanımlanmış en yaygın post-COVID septomlarını içeren sorular sorulmuş ve pozitif semptomların ne kadar süre devam ettiğini belirtmeleri istenmiştir. Son olarak da sorulanlar dışında ek semptom varlığı sorgulanmıştır.

Katılımcıların aşı uygulanma durumları ve tarihleri ile rt-PCR ile doğrulanmış COVID-19 tanı tarihleri; katılımcıların onayı alınarak kişisel kayıtları içeren devlet internet tabanlı sağlık uygulamaları ve hastane dijital kayıtları üzerinden kontrol edilmiş ve doğrulanmıştır.

Katılımcılardan COVID-19 tanı tarihinden 2 hafta öncesine kadar 2 ve üzeri sayıda COVID-19 aşısı uygulanmış olanlar aşılı grup olarak ayrılmış, bu kriteri sağlamayanlar aşısız olarak ayrı grupta değerlendirilmiştir.

Çalışmada post-COVID tanımı enfeksiyon tanısından sonra ortaya çıkan ve ek bir nedenle açıklanamayan, 4 hafta ve üzerinde süre ile devam eden semptomların varlığı olarak tanımlanmıştır. CDC 4 hafta ve üzeri süre ile devam eden semptomları post-COVID olarak tanımlamaktadır (237); güncel son tanımında da “haftalar, aylar ve yıllarca sürebilen belirtiler” şeklinde ifade etmektedir (4). İngiltere Ulusal Sağlık ve Mükemmellik Enstitüsü (NICE) de (9) post-COVID tanımında “akut COVID-19 sonrası yeni gelişen veya devam eden 4 hafta veya daha fazla süren semptomlar” tanımını kullanmıştır. Enfeksiyon öncesi aşı durumlarına göre aşılı ve aşısız grupların post-COVID gelişme sıklığı açısından karşılaştırılmaları çalışmanın temelini oluşturmaktadır.

3.7. Etik Kurul Onayı

Çalışmaya başlanmadan önce etik kurulu onayı alınmıştır. Bu tez projesi Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 05/10/2022 tarih ve KAEK-602 sayılı karar ile bilimsel ve etik açıdan uygun görülmüştür (Ek-1).

3.8. Verilerin İstatistiksel Analizi

Olgulardan elde edilen sayısal veriler kodlanarak bilgisayar programına aktarıldı. İstatistiksel değerlendirme için SPSS (Statistical Package for Social Science, Chicago, IL, USA) 22.0 paket programı kullanıldı. Betimsel istatistikler ortalama, sapma, frekans ve yüzde değerleri ile verilmiştir. Çalışmada enfeksiyon öncesinde aşıllı ve aşısız olma durumlarına göre grupların semptom görülme ve post-COVID oransal özelliklerinin incelenmesi amacı ile Ki-Kare analizi uygulanmıştır. Ayrıca grupların demografik ve diğer özelliklerine göre incelenmesinde Ki-kare testi uygulanmıştır. Gerekli olan durumlarda Fisher düzeltmesi yapılmıştır. Çalışmada enfeksiyon öncesinde aşıllı ve aşısız olma durumlarına göre grupların semptom sürelerinin farklılığının incelenmesinde ise Bağımsız örneklem t testi yapılmıştır. Çalışmada anlamlı karar alma değeri 0,05 olarak belirlenmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya %67'si kadın (n=130) toplam 194 kişi alınmıştır. Katılımcıların medeni durumlarının %62,4 ile evli ve %37,6 ile bekarlardan oluştuğu tespit edilmiştir. Katılımcılar %14,4 ile lise ve %85,6 ile lisans ve üzerinde düzeyde eğitime sahiptirler. Katılımcıların %32'sinin doktor, %12,4'ünün destek hizmetleri, % 23,2'sinin hemşire, %13,9'unun sekreter, %18,6'sının ise diğer sağlık çalışanlarından oluştuğu görülmüştür. Katılımcıların %32,5'inde (n=63) kronik hastalıklar bulunmaktadır. Katılımcıların ortalama yaşlarının $36,31 \pm 8,88$ olduğu tespit edilmiştir. Çizelge 4.1'de katılımcıların demografik özellikleri verilmiştir.

Çizelge 4.1. Katılımcıların Demografik Özellikleri

Değişken		n	%
Cinsiyet	Kadın	130	67,0
	Erkek	64	33,0
Medeni Durum	Evli	121	62,4
	Bekar	73	37,6
Eğitim	Lise	28	14,4
	Lisans Ve Üzeri	166	85,6
Meslek	Doktor	62	32,0
	Destek Hizmetleri	24	12,4
	Hemşire	45	23,2
	Sekreter	27	13,9
	Diğer Sağlık Çalışanı	36	18,6
Kronik Hastalık	Var	63	32,5
	Yok	131	67,5
Yaş ($\bar{X} \pm s.s.$)		36,31	8,88

Katılımcıların %94,8'nin (n=184) en az 1 kez COVID-19 aşısı yaptırdığı saptanmıştır. Bir doz aşı uygulanma oranı %94,8 (n=184), ikinci doz aşı uygulanma oranı %93,3 (n=181), üçüncü doz aşı uygulanma oranı %76,3 (n=148), dördüncü doz aşı uygulanma oranı %54,6 (n=106) ve beşinci doz aşı uygulanma oranı %20,6

(n=40) olduğu belirlenmiştir. Çizelge 4.2’de katılımcıların COVID-19 aşısı uygulanması ile ilgili özellikleri verilmiştir.

Çizelge 4.2. Katılımcıların COVID-19 Aşısı Uygulanması ile İlgili Özellikleri

Değişken		n	%
COVID-19 aşısı yaptırdınız mı?	Evet	184	94,8
	Hayır	10	5,2
Doz 1	Yok	10	5,2
	Var	184	94,8
Doz 2	Yok	13	6,7
	Var	181	93,3
Doz 3	Yok	46	23,7
	Var	148	76,3
Doz 4	Yok	88	45,4
	Var	106	54,6
Doz 5	Yok	154	79,4
	Var	40	20,6

Katılımcıların %57,7’sine (n=112) enfeksiyondan en az 2 hafta öncesine kadar 2 ve üzeri doz aşı uygulandığı saptanmıştır. Çizelge 4.3’te katılımcıların enfeksiyon öncesi aşı durumları gösterilmiştir.

Çizelge 4.3. Katılımcıların Enfeksiyon Öncesi Aşı Durumları

Soru		n	%
Enfeksiyondan en az 2 hafta öncesine kadar 2 ve üzeri doz aşı uygulandı mı?	Evet	112	57,7
	Hayır	82	42,3

Katılımcıların COVID-19 tanıları tarihlere göre incelendiğinde %21,6’sına (n=42) 2020 yılı ve öncesinde, %67,1’ine (n=130) 2021 yılında, %11,3’üne 2022 yılında tanı konduğu görülmüştür. Katılımcıların %2,1’i (n=4) yatarak tedavi aldığını ifade etmiştir. Çizelge 4.4’te katılımcıların tanı tarihlerine göre dağılımı ve yatarak tedavi alma durumları gösterilmiştir.

Çizelge 4.4. Katılımcıların COVID-19 Tanı Yılı ve Yatarak Tedavi Durumları

		n	%
COVID Tanı yılı	2020 ve öncesi	42	21,6
	2021	130	67,1
	2022	22	11,3
Enfeksiyon sürecinde yatarak tedavi aldınız mı?	Evet	4	2,1
	Hayır	190	97,9

Enfeksiyon tanısı sonrası semptomlar incelendiğinde katılımcıların; %70,6'sı (n=137) günlük yaşamı engelleyen yorgunluk veya halsizlik, fiziksel veya zihinsel efordan sonra kötüleşen belirtiler, %48,5'i (n=94) ateş, %31,4'ü (n=61) nefes almada zorluk veya nefes darlığı, %64,9'u (n=126) öksürük, %28,4'ü (n=55) göğüs ağrısı, %22,2'si (n=43) çarpıntı veya kalp hızında artış, %28,9'u (n=56) düşünme veya konsantre olma zorluğu, %61,3'ü (n=119) baş ağrısı, %33,5'i (n=65) uyku sorunları, %56,7'si (n=110) koku veya tat kaybı-değişikliği, %22,2'si (n=43) depresyon veya anksiyete, %21,6'sı (n=42) ayağa kalktığında baş dönmesi, %27,8'i (n=54) gerginlik hali, 17'si (n=33) ishal, %10,8'i (n=21) karın ağrısı, 74,2'si (n=144) eklem ve kas ağrısı, %3,6'sı (n=7) vücutta döküntü-kızarıklık olduğunu belirtmişlerdir. Kadın katılımcılar için adet döngüsünde değişiklik bildirme oranının %8.5 (n=11) olduğu görülmüştür.

Semptom görülme oranları incelendiğinde eklem veya kas ağrısı, günlük yaşamı engelleyen yorgunluk veya halsizlik, fiziksel veya zihinsel efordan sonra kötüleşen belirtiler, baş ağrısı, öksürük ve koku veya tat kaybı/değişikliği en çok görülen semptomlar olarak saptanmıştır. Çizelge 4.5'de tüm katılımcılarda COVID-19 tanısı sonrasında görülen semptomların sıklığı gösterilmiştir.

Çizelge 4.5. Tüm Grupta COVID-19 Tanısı Sonrası Görülen Semptomlar

		n	%
Günlük yaşamı engelleyen yorgunluk veya halsizlik, fiziksel veya zihinsel efordan sonra kötüleşen belirtiler oldu mu?	Evet	137	70,6
	Hayır	57	29,4
Ateş	Evet	94	48,5
	Hayır	100	51,5
Nefes almada zorluk veya nefes darlığı	Evet	61	31,4
	Hayır	133	68,6
Öksürük	Evet	126	64,9
	Hayır	68	35,1
Göğüs ağrısı	Evet	55	28,4
	Hayır	139	71,6
Çarpıntı veya kalp hızında artış	Evet	43	22,2
	Hayır	151	77,8
Düşünme veya konsantre olma zorluğu	Evet	56	28,9
	Hayır	138	71,1
Baş ağrısı	Evet	119	61,3
	Hayır	75	38,7
Uyku sorunları	Evet	65	33,5
	Hayır	129	66,5
Koku veya tat kaybı-değişikliği	Evet	110	56,7
	Hayır	84	43,3
Depresyon veya anksiyete	Evet	43	22,2
	Hayır	151	77,8
Ayağa kalktığınızda baş dönmesi	Evet	42	21,6
	Hayır	152	78,4
Gerginlik hali	Evet	54	27,8
	Hayır	140	72,2
İshal	Evet	33	17,0
	Hayır	161	83,0
Karın ağrısı	Evet	21	10,8
	Hayır	173	89,2
Eklem veya kas ağrısı	Evet	144	74,2
	Hayır	50	25,8
Vücutta döküntü-kızarıklık	Evet	7	3,6
	Hayır	187	96,4
Kadın katılımcılar için; adet döngüsünde değişiklik	Evet	11	8,5
	Hayır	119	91,5

Enfeksiyon öncesinde aşı durumuna göre aşı ve aşı olmayan gruplar oluşturulduğunda demografik özellikler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı saptanan parametreler cinsiyet ve meslek olarak saptanmıştır. Ayrıca tanı tarihine göre dağılımda da anlamlı fark gözlenmiştir. Cinsiyete göre dağılımlar incelendiğinde aşı olmayan grupta erkek katılımcı oranının aşı gruptaki erkek katılımcı oranına göre daha yüksek olduğu görülmüştür (kadın katılımcı sayısı fazla olduğu için her iki grupta da daha yüksek oranda kadın katılımcı bulunmaktadır, erkeklerin oransal dağılımında farklılık görülmüştür) ($p=0,03$). Mesleklere göre dağılım incelendiğinde aşı olmayan grupların daha yüksek oranda destek personeli ve sekreter, aşı olan grupların da daha yüksek oranda doktorlardan oluştuğu görülmüştür ($p=0,04$). Tanı alma yılına göre dağılımda ise aşı olmayan grupların daha yüksek oranda 2020 ve öncesi, aşı olan gruplarında daha yüksek oranda 2022 yılında hastalığı geçirdiği görülmüştür ($p=0,01$). Aşılanmanın 2021 ve sonrasında başlamış olması bu farkı ortaya çıkarmış olabilir.

Demografik açıdan incelenen diğer parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı bulgu saptanmamıştır. Aşı ve aşı olmayan grupların; medeni duruma göre ($p=0,51$), eğitim durumuna göre ($p=0,56$), kronik hastalık durumuna göre ($p=0,15$), enfeksiyon sonrası yatarak tedavi alma durumuna ($p=0,63$), yaşlarının ortalamalarına göre ($p=0,68$) dağılımlarının benzer olduğu ve anlamlı fark göstermediği tespit edilmiştir. Çizelge 4.6'da aşı ve aşı olmayan grupların demografik özelliklere göre dağılımları gösterilmiştir.

Çizelge 4.6. Aşılı ve Aşısız Grupların Demografik Özelliklere göre Dağılımı

		Grup Aşı durumu				p
		Aşılı (n=112)		Aşısız (n=82)		
		n	%	n	%	
Cinsiyet	Kadın	80	71,4	50	61,0	0,03*
	Erkek	32	28,6	32	39,0	
Medeni Durum	Evli	69	61,6	52	63,4	0,51
	Bekar	43	38,4	30	36,6	
Eğitim	Lise	14	12,5	14	17,1	0,56
	Lisans ve üzeri	98	87,5	68	82,9	
Meslek	Doktor	43	38,4	19	23,2	0,04*
	Destek Hizmetleri	11	9,8	13	15,9	
	Hemşire	27	24,1	18	22,0	
	Sekreter	14	12,5	13	15,9	
	Diğer Sağlık Çalışanları	17	15,2	19	23,2	
Kronik Hastalık	var	33	29,5	30	36,6	0,15
	yok	79	70,5	52	63,4	
Enfeksiyon sürecinde yatarak tedavi aldınız mı?	Evet	1	0,9	3	3,7	0,63
	Hayır	111	99,1	79	96,3	
Yaş		36,40	9,41	36,18	8,16	0,68
**Ki-kare analizi yapılmıştır.*0,05 düzeyinde anlamlı farklılık						

Katılımcılarda enfeksiyon sonrası semptomların görülme oranları aşılı ve aşısız gruplar arasında incelendiğinde 7 semptomda istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür. Bu semptomların tamamı aşısız gruplarda daha yüksek oranda saptanmıştır. Bu 7 semptom ve istatistik değerleri; eklem veya kas ağrısı ($p=0,04$), günlük yaşamı engelleyen yorgunluk veya halsizlik, fiziksel veya zihinsel efordan sonra kötüleşen belirtiler ($p=0,01$), ateş ($p=0,04$), göğüs ağrısı ($p=0,03$), koku veya tat kaybı ($p=0,01$), anksiyete ve depresyon ($p=0,02$), düşünme ve konsantre olma güçlüğü ($p=0,03$).

Katılımcılarda enfeksiyon sonrası semptomların görülme oranları aşılı ve aşısız gruplar arasında incelendiğinde 11 semptomda istatistiksel olarak anlamlı

fark görülmemiştir. Bu semptomlar ve istatistik değerleri; ayaktayken baş dönmesi ($p=0,13$), gerginlik hali ($p=0,22$), diyare (ishal) ($p=0,59$), karın ağrısı ($p=0,64$), çarpıntı veya kalp hızında artış ($p=0,42$), nefes almada zorluk veya nefes darlığı ($p=0,16$), öksürük ($p=0,35$), baş ağrısı ($p=0,49$), uyku sorunları ($p=0,34$), vücutta döküntü-kızarıklık ($p=0,59$), kadın katılımcılar için adet döngüsünde değişiklik ($p=0,71$). Çizelge 4.7’de çalışmaya katılan bireylerin enfeksiyon öncesi aşı olma durumlarına göre semptom gösterme oranları gösterilmiştir.



Çizelge 4.7. Aşılı Ve Aşısız Gruplarda Semptom Görülme Sıklıklarının İncelenmesi

Semptom		Grup Aşı durumu				p
		Aşılı (n=112)		Aşısız (n=82)		
		n	%	n	%	
Günlük yaşamı engelleyen yorgunluk veya halsizlik, fiziksel veya zihinsel efordan sonra kötüleşen belirtiler oldu mu?	Evet	69	61,6	68	82,9	0,01*
	Hayır	43	38,4	14	17,1	
Ateş	Evet	48	42,9	46	56,1	0,04*
	Hayır	64	57,1	36	43,9	
Nefes almada zorluk veya nefes darlığı	Evet	32	28,6	29	35,4	0,16
	Hayır	80	71,4	53	64,6	
Öksürük	Evet	73	65,2	53	64,6	0,35
	Hayır	39	34,8	29	35,4	
Göğüs ağrısı	Evet	27	24,1	28	34,1	0,03*
	Hayır	85	75,9	54	65,9	
Çarpıntı veya kalp hızında artış	Evet	23	20,5	20	24,4	0,42
	Hayır	89	79,5	62	75,6	
Düşünme veya konsantre olma zorluğu	Evet	26	23,2	30	36,6	0,03*
	Hayır	86	76,8	52	63,4	
Baş ağrısı	Evet	68	60,7	51	62,2	0,49
	Hayır	44	39,3	31	37,8	
Uyku sorunları	Evet	34	30,4	31	37,8	0,34
	Hayır	78	69,6	51	62,2	
Koku veya tat kaybı-değişikliği	Evet	50	44,6	60	73,2	0,01*
	Hayır	62	55,4	22	26,8	
Depresyon veya anksiyete	Evet	18	16,1	25	30,5	0,02*
	Hayır	94	83,9	57	69,5	
Ayağa kalktığınızda baş dönmesi	Evet	21	18,8	21	25,6	0,13
	Hayır	91	81,3	61	74,4	
Gerginlik hali	Evet	25	22,3	29	35,4	0,22
	Hayır	87	77,7	53	64,6	
İshal	Evet	20	17,9	13	15,9	0,59
	Hayır	92	82,1	69	84,1	
Karın ağrısı	Evet	12	10,7	9	11,0	0,64
	Hayır	100	89,3	73	89,0	
Eklem veya kas ağrısı	Evet	78	69,6	66	80,5	0,04*
	Hayır	34	30,4	16	19,5	
Vücutta döküntü-kızarıklık	Evet	5	4,5	2	2,4	0,59
	Hayır	107	95,5	80	97,6	
Kadın katılımcılar için; adet döngüsünde değişiklik	Evet	5	7,8	6	9,1	0,71
	Hayır	59	92,2	60	90,9	
*Ki-kare analizi yapılmıştır. *0,05 düzeyinde anlamlı farklılık						

Katılımcıların gösterdiği semptomların ortalama gün süreleri aşı ve aşı olmayan gruplar arasında incelendiğinde 12 semptomda istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmüştür. Bu semptomların tamamı aşı olmayan grupta daha uzun süre devam etmiştir. Bu semptomlar ve istatistik değerleri: günlük yaşamı engelleyen yorgunluk veya halsizlik, fiziksel veya zihinsel efordan sonra kötüleşen belirtiler ($p=0,01$), ateş ($p=0,02$), nefes almada zorluk veya nefes darlığı ($p=0,01$), göğüs ağrısı ($p=0,04$), çarpıntı veya kalp hızında artış ($p=0,03$), düşünme veya konsantre olma zorluğu ($p=0,03$), baş ağrısı ($p=0,01$), koku veya tat kaybı-değişikliği ($p=0,01$), ishal ($p=0,01$), karın ağrısı ($p=0,01$), eklem veya kas ağrısı ($p=0,01$) vücutta döküntü-kızarıklık ($p=0,04$).

Katılımcıların gösterdiği semptomların ortalama gün süreleri aşı ve aşı olmayan gruplar arasında incelendiğinde 5 semptomda istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir. Aşı ve aşı olmayan gruplarda benzer sürelerde seyreden bu semptomlar ve istatistik değerleri: öksürük ($p=0,23$), uyku sorunları ($p=0,16$), depresyon veya anksiyete ($p=0,52$), gerginlik hali ($p=0,08$), kadın katılımcılarda adet döngüsünde değişiklik ($p=0,35$). Çizelge 4.8’de aşı ve aşı olmayan gruplarda yaşanan semptomların ortalama gün cinsinden süreleri ve istatistiksel değerleri gösterilmiştir.

Çizelge 4.8. Aşılı Ve Aşısız Gruplarda Semptom Sürelerinin (gün) İncelenmesi

	Grup Aşı durumu		p
	Aşılı	Aşısız	
	X±s.s.	X±s.s.	
Günlük yaşamı engelleyen yorgunluk veya halsizlik, fiziksel veya zihinsel efordan sonra kötüleşen belirtiler süresi	15,29±25,93	42,78±58,09	0,01*
Ateş süresi	2,71±1,64	4,98±4,58	0,02*
Nefes almada zorluk veya nefes darlığı süresi	16,5±29,00	39,45±43,26	0,01*
Öksürük süresi	14,99±21,04	21,98±25,78	0,23
Göğüs ağrısı süresi	10,11±17,48	19,46±29,04	0,04*
Çarpıntı veya kalp hızında artış süresi	20,18±40,73	37,05±50,72	0,03*
Düşünme veya konsantre olma zorluğu süresi	47,12±52,25	96,53±166,39	0,03*
Baş ağrısı süresi	11,69±22,82	6,71±5,05	0,01*
Uyku sorunları süresi	15,42±39,03	22,53±30,43	0,16
Koku veya tat kaybı-değişikliği süresi	10,5±20,63	47,48±132,21	0,01*
Depresyon veya anksiyete süresi	39,47±87,11	45,6±44,93	0,52
Ayağa kalktığınızda baş dönmesi süresi	10,35±14,47	28,95±43,69	0,01*
Gerginlik hali süresi	27,76±76,16	40,69±36,75	0,08
İshal süresi	3,85±2,92	10,00±24,18	0,01*
Karın ağrısı süresi	3,27±1,42	13,67±28,8	0,01*
Eklem veya kas ağrısı süresi	15,06±28,11	16,88±21,42	0,01*
Vücutta döküntü-kızarıklık süresi	4,60±1,67	2,00±1,41	0,04*
Kadın katılımcılar için; adet döngüsünde değişiklik	10,20±2,54	12,00±5,52	0,35
*Bağımsız örneklem t testi yapılmıştır. *0,05 düzeyinde anlamlı farklılık			

Katılımcıların kronik hastalık varlığı ve post-COVID durumları arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği tespit edilmiştir (p=0,11). Çizelge 4.9’da kronik hastalık durumuna göre post-COVID gözlenme oranları ve istatistik sonucu gösterilmiştir.

Çizelge 4.9. Kronik hastalık durumuna göre Post-COVID

		Post-COVID*				p
		Yok		Var		
		n	%	n	%	
Kronik Hastalık	Var	36	57,2	27	42,8	0,11
	Yok	88	67,2	43	32,8	
*Post-COVID: en az 1 semptomun 4 hafta ve üzeri devam etmesi						

Aşılı grupta olan katılımcılar arasında kronik hastalık varlığı ile post-COVID durumları istatistiksel olarak incelenmiş ve anlamlı farklılık göstermediği tespit edilmiştir (p=0,19). Çizelge 4.10’da aşılı grupta kronik hastalık varlığı ile post-COVID ilişkisi oransal ve istatistiki olarak gösterilmiştir.

Çizelge 4.10. Aşılı Grupta Kronik Hastalık ile Post-COVID İlişkisi

		COVID-19 aşısı yaptırdınız mı? Evet				p
		Post-COVID				
		Yok		Var		
		n	%	n	%	
Kronik Hastalık	Var	21	63,6	12	36,4	0,19
	Yok	58	73,4	21	26,6	

Aşısız grupta olan katılımcılar arasında kronik hastalık varlığı ile post-COVID durumları istatistiksel olarak incelenmiş ve anlamlı farklılık göstermediği tespit edilmiştir (p=0,15). Çizelge 4.11’de aşısız grupta kronik hastalık varlığı ile post-COVID ilişkisi oransal ve istatistiki olarak gösterilmiştir.

Çizelge 4.11: Aşısız Grupta Kronik Hastalık ile Post-COVID İlişkisi

		COVID-19 aşısı yaptırdınız mı? Hayır				p
		Post-COVID				
		Yok		Var		
		n	%	n	%	
Kronik Hastalık	Var	8	26,7	22	73,3	0,15
	Yok	20	38,5	32	61,5	

Tüm katılımcılarda post-COVID görülme oranı %44,8 (n=87) olmuştur. Çizelge 4.12’de katılımcıların post-COVID oranları gösterilmiştir.

Çizelge 4.12. Tüm Katılımcılarda Post-COVID Görülme Sıklığı

	Post-COVID (4 hafta ve üzeri devam eden en az 1 semptom varlığı)			
	Var	%	Yok	%
Tüm katılımcılar için post-COVID	87	44,8	107	55,2

Çalışmada gruplanan aşıllı ve aşısız katılımcıların Post-COVID (en az 1 semptomun 4 hafta ve üzeri devam etmesi) oranlarının aşıllı grupta %29,5 ve aşısız grupta %65,8 olduğu ve oranların istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği tespit edilmiştir ($p=0,01$). Sonuçlar aşısız grupta post-COVID oranlarının belirgin yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Çizelge 4.13’de aşı grubuna göre post-COVID bildiren katılımcılar gösterilmektedir.

Çizelge 4.13. Aşı grubuna Göre Post-COVID

		Post-COİD				p
		Yok		Var		
		n	%	n	%	
COİD-19 aşısı yaptırdınız mı?	Evet	79	70,5	33	29.5	0,01*
	Hayır	28	34,2	54	65,8	
*Ki-Kare analizi ; 0,05 düzeyinde anlamlı farklılık						

Çalışmamızda 4 hafta (28 gün) ve üzerinde devam eden semptomlar post-COVID açısından pozitif bulgu olarak değerlendirilmiştir. Tüm katılımcılarda post-COVID septom oranları incelenmiş ve en yaygın rastlanan semptomlar; günlük yaşamı engelleyen yorgunluk veya halsizlik, fiziksel veya zihinsel efordan sonra kötüleşen belirtiler (%21,1), düşünme veya konsantre olma zorluğu (%17), öksürük (%14,9), koku veya tat kaybı/değişikliği (%11,9), nefes almada zorluk veya nefes darlığı (%10,9), eklem veya kas ağrısı (%9,8) olarak saptanmıştır. Çizelge 4.14’te tüm katılımcılarda semptomların 4 hafta ve üzeri devam etme oranları gösterilmiştir.

Çizelge 4.14. Tüm Katılımcılarda Semptomların 4 Hafta ve Üzeri Devam Etme Oranları

	Semptomların 4 hafta ve üzeri devam etmesi		%
	Evet	Hayır	
Günlük yaşamı engelleyen yorgunluk veya halsizlik, fiziksel veya zihinsel efordan sonra kötüleşen belirtiler	41	153	21,1
Ateş	1	193	0,5
Nefes almada zorluk veya nefes darlığı	20	174	10,3
Öksürük	29	165	14,9
Göğüs ağrısı	8	186	4,1
Çarpıntı veya kalp hızında artış	12	182	6,2
Düşünme veya konsantre olma zorluğu	33	161	17
Baş ağrısı	8	186	4,1
Uyku sorunları	9	185	4,6
Koku veya tat kaybı/değişikliği	23	171	11,9
Depresyon veya anksiyete	17	177	8,8
Ayağa kalktığınızda baş dönmesi	8	186	4,1
Gerginlik hali	18	176	9,3
İshal	1	193	0,05
Karın ağrısı	1	193	0,05
Eklem veya kas ağrısı	19	175	9,8
Vücutta döküntü-kızarıklık	0	194	0
Kadın katılımcılar için; adet döngüsünde değişiklik	8	122	6,2

Semptomların post-COVID açısından en az 1 semptom gösteren ve pozitif kabul edilen grup içinde görülme oranları incelendiğinde ise en yaygın semptomların oranları; günlük yaşamı engelleyen yorgunluk veya halsizlik, fiziksel veya zihinsel efordan sonra kötüleşen belirtiler (%47,1), düşünme veya konsantre olma zorluğu (%37,9), öksürük (%33,3), koku veya tat kaybı/değişikliği (%26,4), nefes almada zorluk veya nefes darlığı (%23), eklem veya kas ağrısı (%21,8) olarak saptanmıştır. Çizelge 4.15'te post-COVID olan katılımcılar arasında görülen en yaygın semptomlar ve oranları gösterilmiştir.

Çizelge 4.15. Post-COVID Olan Katılımcılarda En Yaygın Semptomlar ve Oranları

	Post-COVID olan grup için		%
	Evet	Hayır	
Günlük yaşamı engelleyen yorgunluk veya halsizlik, fiziksel veya zihinsel efordan sonra kötüleşen belirtiler	41	46	47,1
Nefes almada zorluk veya nefes darlığı	20	67	23
Öksürük	29	58	33,3
Düşünme veya konsantre olma zorluğu	33	54	37,9
Koku veya tat kaybı/değişikliği	23	64	26,4
Gerginlik hali	18	69	20,7
Eklem veya kas ağrısı	19	68	21,8

Semptom sürelerinin bu kesim noktasına göre grupları oluşturulmuş, aşıklı ve aşısız her iki çalışma grubunda da görülme farklılığı istatistiksel olarak incelenmiştir. Yapılan analizin sonuçlarına göre 4 semptomun aşısız grupta 4 hafta (28 gün) ve üzeri görülme oranları istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek bulunmuştur. Bu 4 semptom ve istatistik değerleri şu şekildedir; günlük yaşamı engelleyen yorgunluk veya halsizlik, fiziksel veya zihinsel efordan sonra kötüleşen belirtiler ($p=0,01$), nefes almada zorluk veya nefes darlığı ($p=0,04$), koku veya tat kaybı-değişikliği ($p=0,01$), depresyon veya anksiyete ($p=0,04$).

Yapılan analizin sonuçlarına göre sorgulanan diğer 12 semptomda aşıklı ve aşısız gruplar arasında 4 hafta ve üzeri görülme oranlarında istatistiksel olarak anlamlı seviyede fark görülmemiştir. Bu 12 semptom ve istatistik değerleri; ateş ($p=0,88$), öksürük ($p=0,12$), göğüs ağrısı ($p=0,14$), çarpıntı veya kalp hızında artış ($p=0,21$), düşünme veya konsantre olma zorluğu ($p=0,21$), baş ağrısı ($p=0,29$), uyku sorunları ($p=0,32$), ayağa kalktığınızda baş dönmesi ($p=0,29$), gerginlik hali ($p=0,23$), ishal ($p=0,87$), karın ağrısı ($p=0,87$), eklem veya kas ağrısı ($p=0,54$), kadın katılımcılar için; adet döngüsünde değişiklik ($p=0,87$). Vücutta döküntü-kızarıklık semptomunda ise her iki grupta da 4 hafta ve üzeri süren bir katılımcı olmadığı için analiz yapılamamıştır. Çizelge 4.16'da aşıklı ve aşısız gruplarda semptomların 4 hafta ve üzeri görülme oranlarının incelenmesi ve istatistik değerleri gösterilmiştir.

Çizelge 4.16. Aşılı ve Aşısız Gruplarda Semptomların 4 Hafta ve Üzeri Görülme Oranlarının İncelenmesi

		Grup Aşı durumu				p
		Aşılı (n=112)		Aşısız (n=82)		
		n	%	n	%	
Günlük yaşamı engelleyen yorgunluk veya halsizlik, fiziksel veya zihinsel efordan sonra kötüleşen belirtiler	Yok	102	91,1	51	62,2	0,01*
	Var	10	8,9	31	37,8	
Ateş	Yok	112	100,0	81	98,8	0,88
	Var	0	0,0	1	1,2	
Nefes almada zorluk veya nefes darlığı	Yok	106	94,6	68	82,9	0,04*
	Var	6	5,4	14	17,1	
Öksürük	Yok	99	88,4	66	80,5	0,19
	Var	13	11,6	16	19,5	
Göğüs ağrısı	Yok	110	98,2	76	92,7	0,12
	Var	2	1,8	6	7,3	
Çarpıntı veya kalp hızında artış	Yok	107	95,5	75	91,5	0,14
	Var	5	4,5	7	8,5	
Düşünme veya konsantre olma zorluğu	Yok	97	86,6	64	78,0	0,21
	Var	15	13,4	18	22,0	
Baş ağrısı	Yok	105	93,8	81	98,8	0,29
	Var	7	6,3	1	1,2	
Uyku sorunları	Yok	110	98,2	75	91,5	0,32
	Var	2	1,8	7	8,5	
Koku veya tat kaybı-değişikliği	Yok	108	96,4	63	76,8	0,01*
	Var	4	3,6	19	23,2	
Depresyon veya anksiyete	Yok	108	96,4	69	84,1	0,04*
	Var	4	3,6	13	15,9	
Ayağa kalktığınızda baş dönmesi	Yok	109	97,3	77	93,9	0,29
	Var	3	2,7	5	6,1	
Gerginlik hali	Yok	108	96,4	68	82,9	0,23
	Var	4	3,6	14	17,1	
İshal	Yok	112	100,0	81	98,8	0,87
	Var	0	0,0	1	1,2	
Karın ağrısı	Yok	112	100,0	81	98,8	0,87
	Var	0	0,0	1	1,2	
Eklem veya kas ağrısı	Yok	104	92,9	71	86,6	0,54
	Var	8	7,1	11	13,4	
Vücutta döküntü-kızarıklık	Yok	112	100,0	82	100,0	-
	Var	0	0,0	0	0,0	
Kadın katılımcılar için; adet döngüsünde değişiklik	Yok	78	97,5	47	94	0,87
	Var	2	2,5	3	6	
*Ki-Kare analizi, *0,05 düzeyinde anlamlı farklılık						

Sonuç olarak genel değerlendirmede 4 hafta ve üzeri en az 1 semptom gösteren ve post-COVID olarak kabul edilen katılımcı oranları aşırsız grupta aşılı gruba göre belirgin yüksek olup sırasıyla %65,8 ve %29,5'tir. Semptom bazında incelendiğinde ise günlük yaşamı engelleyen yorgunluk veya halsizlik, fiziksel veya zihinsel efordan sonra kötüleşen belirtiler, nefes almada zorluk veya nefes darlığı, koku veya tat kaybı-değişikliği, depresyon veya anksiyetenin aşırsız gruplarda daha yüksek oranlarda olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca genel olarak aşırsız grupta daha yüksek seviyede semptom görülme oranlarının ve semptom sürelerinin olduğu gözlemlenmiştir. Özellikle semptomların görülme sürelerinin aşılı gruplarda anlamlı düzeyde daha düşük olduğu ifade edilebilir. Kronik hastalık varlığının ise post-COVID üzerine anlamlı etkisi saptanmamıştır.

5. TARTIŞMA

COVID-19 pandemisinin ilk dönemde yarattığı panik ve korku etkisi zamanla azalsa da SARS-CoV 2 virüsü hayatımızın bir parçası olmaya devam etmektedir. İlk dönemdeki vaka sayıları önce artıp azalan dalgalı bir seyir izlemiş, sonrasında azalma eğiliminde olmuştur. Azalma eğilimi tanı için daha az çaba gösterilmesi ve viral üst solunum yolu etkenlerinin benzer semptomatolojisi nedeniyle RT-PCR gibi spesifik tanı testlerinin terk edilerek diğer etkenlerin tanıda öncelikli düşünülmesi etkili olmuş olabilir. Bu yaklaşımın nedenleri arasında gelişen mutasyonlar, aşılama ile toplumsal bağışıklığın sağlanması sonrası SARS-CoV 2 kaynaklı enfeksiyonların ağır seyir ve ciddi klinik sonuçlarının azalması ve tedavi konusunda SARS-CoV 2'ye özgü net ve etkin tedaviler açısından konsensüs oluşmaması gösterilebilir. Tüm bu nedenlerin klinisyenlerde COVID-19 tanısı koymaya yönelik hassasiyetlerini azaltması muhtemeldir.

Salgının erken dönemlerinde yayılmayı önlemek için alınan olağan üstü izolasyon ve karantina önlemleri de terk edilmiştir. Bulaştan korunmada oldukça önemli yer tutan sosyal ortamlarda fiziksel mesafe uygulaması, kapalı alan ve seyahatlerde maske kullanılması gibi önlemler de esnetilmiş veya tamamen kaldırılmıştır. Bu değişimlerde SARS-CoV 2'ye bakış açısının değişmesinin yanı sıra ekonomik ve sosyal ihtiyaçlar da etkili olmuştur.

Aşılar pandemiye karşı en önemli savunma mekanizması olmuştur ve klinik seyirdeki olumlu değişimler ve vaka sayılarındaki azalma büyük ölçüde aşılama ile sağlanan toplumsal bağışıklığa atfedilmektedir. Aşılamadan bir süre sonrasında koruyucu antikor düzeylerinde azalmalar olduğu gösterildiği için rapel aşı uygulaması da rutin hale gelmektedir.

COVID-19 pandemisinin hayatımızdaki öncelik durumu değişse de geride bıraktığı önemli sorunlar bulunmaktadır. Bunların en başında geleni de yaygın kullanılan isimleri ile uzun COVID veya post-COVID sendromudur. Post-COVID sendromu SARS-CoV 2 kaynaklı enfeksiyonların kronikleşen veya uzun süreli semptom ve sekellerini ifade etmektedir. Bu kalıcı etkiler kişilerde günlük yaşamı etkileyen ve iş gücü kaybına yol açan ciddi sağlık sorunları yaratır. Şüphesiz

günümüzde ve yakın gelecekte post-COVID ile mücadele stratejileri büyük önem taşıyacaktır. COVID-19 aşılarının post-COVID sendromuna karşı koruyucu olması muhtemel kabul edilmekte olup, çalışmamız bu hipotezi test etmek ve katkıda bulunmak amacıyla yapılmıştır.

Post-COVID sendromu çok yüksek oranlarda görülmesine ve çok ciddi sonuçlara sebep olmasına rağmen Türkiye’de çok kısıtlı sayıda akademik çalışma bulunmaktadır. Post-COVID sendromu ve aşı ile ilgili de yapılan literatür taramasında Türkiye’de yapılmış bir araştırmaya rastlanmamıştır. Dünya çapında da Post-COVID sendromuna aşılamanın etkileri üzerine çalışmalar kısıtlı olsa da post-COVID üzerine çok sayıda çalışma mevcuttur. Buna rağmen post-COVID sendromunun tanımlanması ile ilgili dünya çapında kabul görmüş ortak bir yaklaşım bulunmamaktadır. SARS-CoV 2 çok değişken semptomlara ve sürekli güncellenen bir klinik seyre neden olmaktadır. SARS-CoV 2 enfeksiyonunun insan vücudu üzerindeki karmaşık etkilerinin mekanizmaları hala tam olarak aydınlatılamamış ve bu alanda sunulan bilgilerin pek çoğu varsayım boyutunda kalmıştır. Post-COVID için de bilinmezliğini koruyan pek çok alan bulunmaktadır.

Post-COVID kronikleşen veya kalıcı semptomları ifade ettiği için gözlenen bulguların süresi önem taşımaktadır. Post-COVID sendromu CDC tarafından *“enfeksiyondan sonra 4 haftadan hatta aylardan fazla sürebilen çok çeşitli semptomlar”* olarak ifade edilmektedir (237). CDC güncel Post COVID tanımında *“haftalar, aylar ve yıllarca sürebilen semptomlar”* ifadesini de kullanmıştır (4). NICE (9) 4 hafta ve üzeri süren ve alternatif tanı ile açıklanamayan semptomları post-COVID olarak tanımlamaktadır. Son güncel tanımlarda akut COVID-19’u takip eden 4 ila 12 hafta arasında semptom bildiren hastalara uygulanan "devam eden semptomatik COVID-19" ile hastalık başladıktan sonra 12. haftadan sonra hala semptomları olan hastalara "post COVID-19 sendromu" uygulaması arasında ayırım yapıldı. Ekim 2021’de Dünya Sağlık Örgütü (WHO), " Post COVID-19 durumu" olarak adlandırdıkları durum için bir fikir birliği tanımı önerdi. Durum, olası veya doğrulanmış SARS-CoV-2 enfeksiyonu öyküsü olan kişilerde en az 2 ay süren semptomların varlığı olarak tanımlandı. DSÖ’ye göre, *bu durum genellikle akut hastalığın başlangıcından 3 ay sonra ortaya çıkar, ancak alternatif bir tanı ile açıklanamaz* (10). Post COVID sendromu açısından süre ve semptomların

çeşitliliği hakkında konsensüs sağlanmamış olup çalışmamızda 4 haftadan uzun süren ve yaygın kabul gören semptomların varlığı post COVID sendromu olarak değerlendirilmiştir.

Arjun ve arkadaşlarının Hindistan'da uzun COVID üzerine yaptığı bir araştırmada (238); NICE'nin (Ulusal Sağlık ve Bakım Mükemmelliği Enstitüsü) Uzun COVID için yaptığı tanımları ve CDC'nin tanımını referans almıştır. NICE devam eden semptomatik COVID-19 (4 ila 12 hafta) ve post-COVID sendrom (12 hafta veya daha fazla) dahil olmak üzere akut COVID-19'dan sonra devam eden veya gelişen belirti ve semptomlar olarak tanımlamıştır. Bu çalışmada da çalışmamızla benzer şekilde CDC'nin en az 4 hafta olarak belirttiği tanım kullanılmış ve post-COVID eşik değeri olarak 4 hafta ve üzeri alınmıştır.

Herman ve arkadaşlarının Endonezya'da post-COVID ve koku kaybı üzerine yaptığı çalışmada (239); uzun süreli COVID terimi, Ulusal Sağlık ve Bakım Mükemmelliği Enstitüsü (NICE), Scottish Intercollegiate Guidelines Network ve Royal College of Practitioners kaynak alınarak "COVID-19 ile tutarlı bir hastalık sırasında veya sonrasında gelişen ve dört haftadan fazla devam eden ancak alternatif tanı ile açıklanamayan semptomlar" olarak ifade edilmiştir. Ayrıca hastanede yatan ve yatmayan hastalar arasında COVID sonrası semptomların zaman çerçevesinin farklılık gösterebildiği ve hastaneye yatmayan hastalarda semptomların başlangıcından itibaren geçiş evresi dahil edilirken, hastanede yatan hastalarda ise taburculuk sonrası evre başlamasının daha uygun olduğu belirtilmiştir. Geçiş aşamasının 4-5 hafta kadar sürebileceği değerlendirilmiştir. Semptomlar bundan daha uzun sürerse ek bir sınıflama olarak; faz 1: akut post-COVID (5-12 hafta), faz 2: uzun post-COVID (12-24 hafta) ve faz 3: kalıcı post-COVID (24 haftadan daha fazla) olarak sınıflandırılmıştır (9).

Azzolini ve arkadaşlarının İtalya'da sağlık çalışanlarında yaptığı post-COVID çalışmasında da (19) enfeksiyondan sonrası 4 hafta ve üzeri devam eden semptomlar post-COVID olarak değerlendirilmiştir. Kuodi ve arkadaşları İsrail'de yaptığı ve aşılama durumunun post-COVID insidansına etkisini incelediği çalışmada (240); DSÖ'nün "bilinen SARS-CoV2 enfeksiyon tanısı olan genellikle enfeksiyondan 3 ay sonra ortaya çıkan ve en az 2 ay süren ve başka tanı ile açıklanamayan durumlar" tanımını referans almıştır. Senjam ve arkadaşlarının

Hindistan’da yaptığı post-COVID çalışmasında (241) kısa vadeli post-COVID semptomlar (4-12 hafta) ve uzun vadeli post-COVID semptomlar (12 haftadan uzun süren) olarak sınıflandırma yapılmıştır.

Çalışmamızda katılımcıların %67’si kadın ve %33’ü erkek; %62,4 ile evli; %37,6’sı bekar. Katılımcıların %14,4’ü lise ve %85,6’sı lisans ve üzerinde düzeyde eğitime sahiptirler. Katılımcılar hastane personelinden oluştuğu için eğitim düzeyleri de toplum ortalamasının üzerinde saptanmıştır. Katılımcıların %32’si doktor, %12,4’ü destek hizmetleri, %23,2’si hemşire, %13,9’ü sekreterdir. Çalışma esnasında katılımcılar seçilirken farklı birim ve mesleklerden katılımcılar olmasına özen gösterilmiştir. Katılımcıların ortalama yaşları $36,31 \pm 8,88$ ’dir. Katılımcılar arasında ciddi hastalık öyküsü bulunan yoktur, sadece 4 katılımcı (%2,1) hastanede yatarak tedavi aldığını belirtmiştir. Yoğun bakım öyküsü belirten katılımcı olmamıştır.

Enfeksiyon öncesinde aşı durumuna göre aşı ve aşısız iki grup oluşturulmuştur. Aşı grup enfeksiyon tanısından en az 2 hafta öncesine kadar en az 2 doz COVID-19 aşısı uygulanmış katılımcılardan oluşturulmuştur ve toplam katılımcıların %57,3’ü (n=112) bu grupta yer almıştır. Aşısız grup ise hiç aşı uygulanmamış katılımcılardan seçilmiştir. Demografik özellikler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı dağılım farkı saptanan parametreler cinsiyet ve meslektir. Cinsiyete göre dağılımlar incelendiğinde aşısız olan grupta erkek katılımcı oranının aşı gruptaki erkek katılımcı oranına göre daha yüksek olduğu görülmüştür (kadın katılımcı sayısı fazla olduğu için her iki grupta da daha yüksek oranda kadın katılımcı bulunmaktadır, erkeklerin oransal dağılımında farklılık görülmüştür) ($p=0,03$). Mesleklere göre dağılım incelendiğinde aşısız olan grupların daha yüksek oranda destek personeli ve sekreter, aşı grupların da daha yüksek oranda doktorlardan oluştuğu görülmüştür ($p=0,04$). Tanı alma yılına göre dağılımda ise aşısız olan grupların daha yüksek oranda 2020 ve öncesi, aşı gruplarında daha yüksek oranda 2021 yılında hastalığı geçirdiği görülmüştür. Aşılanmanın 2021 ve sonrasında başlamış olması bu farkı ortaya çıkarmış olabilir.

Katılımcıların %32,5’inde (n=63) kronik hastalıklar bulunmaktadır. Kronik hastalıkların varlığı pek çok çalışmada hem akut COVID-19 prognozu için hem de post-COVID için risk faktörleri arasında gösterilmiştir (19,75–80,241).

Çalışmamızda katılımcıların kronik hastalık varlığının post-COVID görülme sıklığına etkisi incelendiğinde kronik hastalık bulunan katılımcılarda olmayanlara göre daha yüksek oranda post-COVID görülmüştür (sırasıyla %42,8 ve %32,8). Ancak aradaki fark istatistiki olarak anlamlı seviyede değildir ($p=0,11$). Aşılı grupta kronik hastalık ve post-COVID oranları incelendiğinde benzer şekilde kronik hastalık varlığında post-COVID oranları daha yüksek saptanmakla birlikte (sırasıyla %36,4 ve 26,6) istatistiki incelemede fark anlamlı seviyede değildir ($p=0,19$). Aşısız grupta kronik hastalık ve post-COVID oranları incelendiğinde de benzer şekilde kronik hastalığı bulunanlarda daha yüksek oranlar görülmüştür ve sırasıyla %73,3 ve %61,5 olarak saptanmıştır. İstatistiki incelemede fark anlamlı düzeyde değildir ($p=0,15$). Azzolini ve arkadaşlarının sağlık çalışanlarını dahil ettiği çalışmasında (19) artan sayıda komorbidite (OR, 1.32; %95 GA, 1.04- 1.68, $P = .03$) daha yüksek post-COVID olasılığı ile ilişkilendirilmiştir. Senjam ve arkadaşlarının çalışmasında da (241), önceden var olan komorbidite ile post-COVID varlığı arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Kronik hastalığı bulunanlarda oran %42,1 iken olmayanlarda %28,7 olarak belirtilmiştir. Çalışmamızda da kronik hastalık varlığı post-COVID oranlarını arttırsa da istatistik olarak güçlü ve anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bunun nedeni katılımcıların tamamının sağlık çalışanlarından oluşması ve çoğunluğunun hastalık takibi ve kontrolü açısından daha yüksek olanaklara sahip olmaları olabilir.

Akut dönem de dahil sorgulanan semptomların görülme sıklığı incelendiğinde eklem veya kas ağrısı (%74,2), günlük yaşamı engelleyen yorgunluk veya halsizlik, fiziksel veya zihinsel efordan sonra kötüleşen belirtiler (%70,6), öksürük (%64,9), baş ağrısı (%61,3) ve koku veya tat kaybı/değişikliği (%56,7) en çok görülen semptomlar olarak saptanmıştır. COVID-19 semptomlarını inceleyen bir sistematik derleme ve meta-analizde (242); koronavirüs hastalarında en sık görülen semptomlar şunlardır: %81,2 ateş, %58,5 öksürük, %38,5 yorgunluk, %26,1 nefes darlığı ve %25,8 balgam varlığı. DSÖ de (243) en yaygın semptomlar olarak ateş, titreme ve boğaz ağrısını göstermektedir. Çalışmamızda en sık görülen boğaz ağrısı, burun akıntısı vb. post-COVID yaygın semptomatolojisinde yer almayan kısa süreli semptomlar sorgulanmamıştır.

Katılımcılarda enfeksiyon sonrası semptomların görülme oranları aşı ve aşısız gruplar arasında incelendiğinde 7 semptomda istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür. Bu semptomların tamamı aşısız gruplarda daha yüksek oranda saptanmıştır. Bu 7 semptomun istatistik değerleri ve oranları aşı ve aşısız grupta sırasıyla; eklem veya kas ağrısı ($p=0,04$, %80,5-%69,6), günlük yaşamı engelleyen yorgunluk veya halsizlik, fiziksel veya zihinsel efordan sonra kötüleşen belirtiler ($p=0,01$, %82,9-%61,6), ateş ($p=0,04$, %56,1-%42,9), göğüs ağrısı ($p=0,03$, %34,1-%24,1), koku veya tat kaybı/değişikliği ($p=0,01$, %73,2-%44,6), anksiyete ve depresyon ($p=0,02$, %30,5-%16,1), düşünme ve konsantre olma güçlüğü ($p=0,03$, %36,6-%23,2). Sorgulanan diğer semptomların da çoğunlukla aşısız grupta daha fazla görüldüğü fakat istatistiksel olarak anlamlı fark yaratmadığı saptandı. Bu bulgular aşılanmanın COVID-19 hastalık şiddetini azalttığı ve daha az semptom görülmesine neden olduğu yönündeki söylemleri desteklemektedir.

Katılımcıların gösterdiği semptomların ortalama gün süreleri aşı ve aşısız gruplar arasında incelendiğinde 12 semptomda istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmüştür. Bu semptomların tamamı aşısız grupta daha uzun süre devam etmiştir. Bu semptomlar ve istatistik değerleri incelendiğinde: günlük yaşamı engelleyen yorgunluk veya halsizlik, fiziksel veya zihinsel efordan sonra kötüleşen belirtiler ($p=0,01$), ateş ($p=0,02$), nefes almada zorluk veya nefes darlığı ($p=0,01$), göğüs ağrısı ($p=0,04$), çarpıntı veya kalp hızında artış ($p=0,03$), düşünme veya konsantre olma zorluğu ($p=0,03$), baş ağrısı ($p=0,01$), koku veya tat kaybı-değişikliği ($p=0,01$), ishal ($p=0,01$), karın ağrısı ($p=0,01$), eklem veya kas ağrısı ($p=0,01$) vücutta döküntü-kızarıklık ($p=0,04$) olarak saptanmıştır. Diğer semptomların da istatistiksel olarak anlamlı olmasa da neredeyse tamamı aşısız grupta daha uzun süre devam etmiştir. En uzun süre kalan semptomun ise düşünme veya konsantre olma zorluğu (literatürde “beyin sislenmesi” olarak da anılmaktadır.) saptanmıştır. Bu bulgular da aşılanmanın hastalık prognozu ve semptomların kalıcılığı üzerinde yaptığı olumlu etkiler üzerine sunulmuş çıkarım ve kanıtları desteklemektedir.

Post-COVID açısından pozitif kabul edilen katılımcılarda (4 hafta ve üzeri en az 1 semptom varlığı) en yaygın semptomlar görülme oranları incelendiğinde; günlük yaşamı engelleyen yorgunluk veya halsizlik, fiziksel veya zihinsel efordan sonra kötüleşen belirtiler (halsizlik/bitkinlik olarak da ifade edilebilir) (%47,1),

düşünme veya konsantre olma zorluğu (%37,9), öksürük (%33,3), koku veya tat kaybı/değişikliği (%26,4), nefes almada zorluk veya nefes darlığı (%23), eklem veya kas ağrısı (%21,8) olarak saptanmıştır. Senjam ve arkadaşlarının çalışmasında (241) en yaygın semptomlar; halsizlik/bitkinlik (%79,4), eklem ağrısı (%33,5), kas ağrısı (%30,3), baş ağrısı (%27,2), uyku bozukluğu (%25,3), nefes darlığı (%25,3), öksürük (%24,9), koku kaybı (%22,6), tat kaybı (%21,8) olarak belirtilmiştir. Arjun ve arkadaşlarının çalışmasında ise en yaygın semptomlar halsizlik/bitkinlik (%64,8), öksürük (%32,4), nefes darlığı (%16,9) olarak belirtilmiştir. Kuodi ve arkadaşlarının çalışmasında (240) en yaygın semptomlar halsizlik/bitkinlik (%22), baş ağrısı (%20), kollarda ve bacaklarda güçsüzlük (%13), kas ağrısı (%10) olarak saptanmıştır. Galal ve arkadaşlarının post-COVID semptom sıklığını inceleyen çalışmasında en sık konstitütif ve nörolojik semptomlar miyalji (%60.0), artralji (%57.2), günlük aktivitelerde kısıtlama (%57.0), uyku sorunları (%50.9), sinirlilik ve umutsuzluk (%53.3) iken, en sık görülen respiratuar ve GİS semptomları anoreksi (%42,6), göğüs ağrısı (%32,6), gastrit (%32,3), öksürük (%29,3) ve nefes darlığı (%29,1) olmuştur. Kamal ve arkadaşlarının post-COVID semptomlarını incelediği çalışmasında (244), halsizlik/bitkinlik (%72,8), kaygı (anksiyete) (%38), eklem ağrısı (%31,4), sürekli baş ağrısı (%28,9), göğüs ağrısı (%28,9), bunama (%28,6), depresyon (%28,6) ve nefes darlığı (%28,2) en yaygın semptomlar olmuştur.

Semptomların kalıcılığının aşılı ve aşısız gruplar arasında görülme oranları incelendiğinde sorgulanan 4 semptomda istatistiksel olarak anlamlı güçlü ilişki bulunmuştur. Bu 4 semptomun oranları ve istatistik değerleri şu şekildedir: günlük yaşamı engelleyen yorgunluk veya halsizlik, fiziksel veya zihinsel efordan sonra kötüleşen belirtiler aşısızlarda %37,8, aşıllılarda %8,9 ($p=0,01$); nefes almada zorluk veya nefes darlığı aşısızlarda 17,1, aşıllılarda %5,4 ($p=0,04$); koku veya tat kaybı-değişikliği aşısızlarda %23,2, aşıllılarda %3,6 ($p=0,01$); depresyon veya anksiyete aşısızlarda %15,9, aşıllılarda %3,6 ($p=0,04$). Diğer semptomların da tamamına yakınında (baş ağrısı hariç) aşısız grupta daha yüksek oranlar görülürken istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişki saptanmamıştır.

Kuodi ve arkadaşlarının çalışmasında (240) post-COVID semptomlar ve aşı durumunun etkileri incelenmiştir. Aşılı ve aşısız gruplar arasında analizler yapılmış

ve çalışmamıza benzer şekilde neredeyse tüm post-COVID semptomlarının görülme oranları aşısızlarda daha yüksek oranda saptanmıştır. Bu çalışmada belirlenen en yaygın 10 semptom aşısız ve 2 doz aşı grupları arasında incelendiğinde 7 semptom istatistik olarak anlamlı düzeyde aşısızlarda yüksek saptanmıştır. Bu semptomlar halsizlik/bitkinlik (RR: 0.361 [0.185-0.706], p=0.003), baş ağrısı (RR: 0.461 [0.255-0.834], p=0.010), kollarda ve bacaklarda güçsüzlük (RR: 0.428 [0.196-0.936], p=0.033), dirençli kas ağrısı (RR: 0.317 [0.114-0.881], p=0.028), saç dökülmesi (RR: 0.174 [0.056-0.598], p=0.005), baş dönmesi (RR: 0.263 [0.087-1.794], p=0.018), nefes darlığı (RR: 0.233 [0.065-0.839], p=0.026) olarak tespit edilmiştir. Nefes darlığı ve halsizlik/bitkinlik semptomları çalışmamızla ortak anlamlı bulgular olarak kabul edilebilir. Bu çalışmada ayrıca aşı bireylerin enfeksiyon pozitifliği olmayan bireylerle neredeyse aynı düzeyde semptom gösterdikleri öne sürülmüş ve aşının ciddi oranda koruyucu olduğu tezi ortaya atılmıştır.

Gao ve arkadaşlarının aşılanmanın ve post-COVID'e etkileri üzerine yaptığı sistematik derleme ve meta-analiz (245) sonuçlarına göre; kognitif disfonksiyon/semptomlar [RR: 0.89 (0.83–0.96), p <0.01], böbrek hastalığı ve problemleri [RR: 0.68 (0.64–0.73), p <0.018], kas ağrısı [RR: 0.68 (0.62–0.74), p <0.01], uyku bozuklukları [RR: 0.74 (0.64–0.86), p <0.01] aşının koruyucu etkisi anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur. Diğer semptomların havuzlanmış etki değerleri negatif saptanmıştır. Taquet ve arkadaşlarının çalışmasında ise (20) birkaç bireysel uzun süreli COVID özelliği riski, önceki aşılamayla önemli ölçüde ilişkili bulunmuştur (ancak çoklu karşılaştırmalar için düzeltme yapılamamıştır): miyalji (HR 0,78, %95 GA 0,67-0,91), halsizlik/bitkinlik (HR 0,89, %95 GA 0,81) -0,97) ve ağrı (HR 0,90, %95 GA 0,81-0,99); anormal solunuma (HR 0,89, %95 GA 0,81-0,98) ve kognitif semptomlara (HR 0,87, %95 GA 0,76-0,99) karşı ikinci bir aşı dozundan sonra potansiyel olarak ek koruma olduğu bulunmuştur.

Tüm katılımcılarda post-COVID görülme oranı %44,8 (n=87) olarak bulundu. Post-COVID oranları daha önce yapılan çalışmalarda da farklı oranlarda görülmüş ve olası bir aralık üzerinde bir konsensüs oluşmamıştır. Azzolini ve arkadaşlarının çalışmasında (19) bu oran %31; Senjam ve arkadaşlarının çalışmasında (241) 4 hafta ve üzeri semptom görülme oranı %33,2, 12 hafta ve üzeri

ise %12,8; Arjun ve arkadaşlarının çalışmasında (238) ise %29,2 olarak saptanmıştır. CDC (246) %10-30 aralığında bir aralık tahmininde bulunmuştur. Post-COVID prevalansını inceleyen 41 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde (247) ise bu oran %43 olarak belirtilmiştir.

Çalışmada gruplanan aşı ve aşısız katılımcıların post-COVID (en az 1 semptomun 4 hafta ve üzeri devam etmesi) oranlarının aşı grubunda %29,5 ve aşısız grupta %65,8 olduğu ve oranların istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği tespit edilmiştir ($p=0,01$). Sonuçlar aşısız grupta post-COVID oranlarının belirgin yüksek olduğunu ve aşının post-COVID'e karşı önemli koruyuculuk sağladığını ortaya koymaktadır. Azzolini ve arkadaşlarının çalışmasında (19), enfeksiyon öncesi aşı durumlarına göre post-COVID geliştirme oranları incelendiğinde aşısızlarda %41,8, 1 doz mRNA aşılarında %30, 2 doz mRNA aşılarında %17,4, 3 doz mRNA aşılarında %16 olduğu saptanmıştır ve bu bulgular çalışmamızla uyumludur. Senjam ve arkadaşlarının çalışmasında da (241) enfeksiyon öncesi aşı durumlarına göre post-COVID geliştirme oranları aşısız grupta %34,9, 1 doz aşı grubunda %37,9, 2 doz aşı grubunda %26,5 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada farklı olarak 1 doz aşının koruyuculuk göstermediği fakat çalışmamızda olduğu gibi 2 doz aşılamanın koruyuculuk sağladığı ortaya konmuştur. Taquet ve arkadaşlarının çalışmasında (20) ise aşılamanın post-COVID'e karşı koruyuculuk sağlamadığı belirtilmiştir. Arjun ve arkadaşlarının çalışmasında da (238) aşılamanın koruyuculuk sağlamadığı aksine paradoksal bir şekilde post-COVID görülme sıklığını arttırdığı bulunmuştur. Uzun COVID üzerine yapılmış bir meta-analizde (245) enfeksiyon öncesi aşılamanın etkilerini inceleyen 180.996 katılımcının bulunduğu 6 çalışma incelenmiş ve aşılamanın koruyucu olduğu saptanmıştır (RR; 0.82 (0.74–0.91), $p<0,01$). Aynı meta-analizde 1 ve 2 doz aşının koruyuculuğu da kıyaslanmış ve 2 doz aşı olan 420,402 katılımcılı 7 çalışmada anlamlı düzeyde koruyucu bulunurken (RR; 0.83 (0.74–0.94), $p <0,01$); 1 doz aşı 655,962 katılımcılı 6 çalışmada koruyuculuk saptanmamıştır (RR; 0.83 (0.65–1.07) $p=0,14$). Post-COVID tanımı 4 hafta ve üzeri olarak belirtilen aşı ve uzun COVID ilişkisini inceleyen 419,374 katılımcının bulunduğu 7 çalışmanın sonuçlarına göre aşılamanın anlamlı düzeyde koruyucu olduğu saptanmıştır (RR; 0.68 (0.53–0.87), $p <0,01$).

Çalışmamızın kısıtlılıkları, genel popölasyonu yansıtmaması ve tek merkezli olmasıdır. Ayrıca post-COVID semptomlarının varlığı katılımcıların beyanlarına göre belirlenmiş olup sübjektif veriler içermektedir. Geriye dönük sorgulamalar yapıldığı ve yalnızca kişilerin beyanı ile oluşturulmuş olması veri kalitesini etkileyebilir. Semptom bazlı bir çalışma olduğu için laboratuvar ve radyoloji gibi daha nesnel sonuçlar sunan araçlar kullanılamamıştır.

Çalışmanın güçlü yönleri ise tüm anketler yüz yüze ve klinisyen hekim tarafından uygulanmıştır. Katılımcıların rt-PCR sonuçları ve aşı uygulanma durumları hastane dijital kayıt sistemi ve devlet tabanlı sağlık uygulamaları kullanılarak resmi kayıtlar üzerinden teyit edilmiştir.



6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Akdeniz Üniversitesi Hastanesi'nde görev yapan sağlık çalışanlarının aşı durumlarına göre post-COVID açısından değerlendirilmesi amacıyla yapılan çalışmamızdan elde edilen sonuçlar listelenmiştir:

- Çalışmaya %67'si kadın (n=130) toplam 194 kişi alınmıştır. Katılımcıların %62,4'ü evlidir.
- Katılımcılar %14,4 ile lise ve %85,6 ile lisans ve üzerinde düzeyde eğitime sahiptirler.
- Katılımcıların %32'si doktor, %12,4'ü destek hizmetleri çalışanı, % 23,2'si hemşire, %13,9'u sekreter, %18,6'sı diğer sağlık çalışanıdır.
- Katılımcıların %32,5'inde (n=63) kronik hastalıklar bulunmaktadır.
- Katılımcıların ortalama yaşları $36,31 \pm 8,88$ 'dir.
- Katılımcıların %57,7'sine (n=112) enfeksiyondan en az 2 hafta öncesine kadar 2 ve üzeri doz aşı uygulanmıştır.
- Katılımcıların COVID-19 tanıları tarihlere göre incelendiğinde %21,6'sına (n=42) 2020 yılı ve öncesinde, %67,1'ine (n=130) 2021 yılında, %11,3'üne 2022 yılında tanı konduğu görülmüştür.
- Katılımcıların %2,1'i (n=4) yatarak tedavi aldığını ifade etmiştir.
- Aşılı ve aşısız gruplar arasında cinsiyete göre dağılımlar incelendiğinde aşısız olan grupta erkek katılımcı oranının aşılı gruptaki erkek katılımcı oranına göre daha yüksek olduğu görülmüştür (kadın katılımcı sayısı fazla olduğu için her iki grupta da daha yüksek oranda kadın katılımcı bulunmaktadır, erkeklerin oransal dağılımında farklılık görülmüştür) (p=0,03).
- Aşısız olan grupların daha yüksek oranda destek personeli ve sekreter, aşılı olan grupların da daha yüksek oranda doktorlardan oluştuğu görülmüştür (p=0,04).
- Enfeksiyon tanısı sonrası semptomlar incelendiğinde. katılımcıların %70,6'sı (n=137) günlük yaşamı engelleyen yorgunluk veya halsizlik, fiziksel veya zihinsel efordan sonra kötüleşen belirtiler, %48,5'i (n=94)

ateş, %31,4'ü (n=61) nefes almada zorluk veya nefes darlığı, %64,9'u (n=126) öksürük, %28,4'ü (n=55) göğüs ağrısı, %22,2'si (n=43) çarpıntı veya kalp hızında artış, %28,9'u (n=56) düşünme veya konsantre olma zorluğu, %61,3'ü (n=119) baş ağrısı, %33,5'i (n=65) uyku sorunları, %56,7'si (n=110) koku veya tat kaybı-değişikliği, %22,2'si (n=43) depresyon veya anksiyete, %21,6'sı (n=42) ayağa kalktığı anda baş dönmesi, %27,8'i (n=54) gerginlik hali, 17'si (n=33) ishal, %10,8'i (n=21) karın ağrısı, 74,2'si (n=144) eklem ve kas ağrısı, %3,6'sı (n=7) vücutta döküntü-kızarıklık olduğunu belirtmişlerdir. Kadın katılımcılar için adet döngüsünde değişiklik bildirme oranı %8.5'dir (n=11).

- Eklem veya kas ağrısı, günlük yaşamı engelleyen yorgunluk veya halsizlik, fiziksel veya zihinsel efordan sonra kötüleşen belirtiler, baş ağrısı, öksürük ve koku veya tat kaybı/değişikliği en çok görülen semptomlar olarak saptanmıştır.
- Katılımcılarda enfeksiyon sonrası semptomların görülme oranları aşı ve aşısız gruplar arasında incelendiğinde 7 semptomda istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür. Bu semptomların tamamı aşı ve aşısız gruplarda daha yüksek oranda saptanmıştır. Bu 7 semptom ve istatistik değerleri; eklem veya kas ağrısı (p=0,04), günlük yaşamı engelleyen yorgunluk veya halsizlik, fiziksel veya zihinsel efordan sonra kötüleşen belirtiler (p=0,01), ateş (p=0,04), göğüs ağrısı (p=0,03), koku veya tat kaybı (p=0,01), anksiyete ve depresyon (p=0,02), düşünme ve konsantre olma güçlüğüdür (p=0,03).
- Katılımcıların gösterdiği semptomların ortalama gün süreleri aşı ve aşısız gruplar arasında incelendiğinde 12 semptomda istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmüştür. Bu semptomların tamamı aşı ve aşısız grupta daha uzun süre devam etmiştir. Bu semptomlar ve istatistik değerleri: günlük yaşamı engelleyen yorgunluk veya halsizlik, fiziksel veya zihinsel efordan sonra kötüleşen belirtiler (p=0,01), ateş (p=0,02), nefes almada zorluk veya nefes darlığı (p=0,01), göğüs ağrısı (p=0,04), çarpıntı veya kalp hızında artış (p=0,03), düşünme veya konsantre olma zorluğu (p=0,03), baş ağrısı (p=0,01), koku veya tat kaybı-değişikliği (p=0,01), ishal (p=0,01), karın

ağrısı ($p=0,01$), eklem veya kas ağrısı ($p=0,01$) vücutta döküntü-kızarıklılıktır ($p=0,04$).

- Katılımcıların kronik hastalık varlığı ve post-COVID durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p=0,11$).
- Aşılı grupta olan katılımcılar arasında kronik hastalık varlığı ile post-COVID durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p=0,19$).
- Aşısız grupta olan katılımcılar arasında kronik hastalık varlığı ile post-COVID durumları arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktur ($p=0,15$).
- Tüm katılımcılarda post-COVID görülme oranı %44,8'dir.
- Post-COVID oranlarının aşılı grupta %29,5 ve aşısız grupta %65,8 olduğu ve oranların istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği tespit edilmiştir ($p=0,01$).
- Tüm katılımcılarda en yaygın rastlanan post-COVID semptomları günlük yaşamı engelleyen yorgunluk veya halsizlik, fiziksel veya zihinsel efordan sonra kötüleşen belirtiler (%21,1), düşünme veya konsantre olma zorluğu (%17), öksürük (%14,9), koku veya tat kaybı/değişikliği (%11,9), nefes almada zorluk veya nefes darlığı (%10,9), eklem veya kas ağrısı (%9,8) olarak saptanmıştır.
- Semptomların post-COVID açısından en az 1 semptom gösteren ve pozitif kabul edilen grup içinde görülme oraları incelendiğinde ise en yaygın semptomların oranları; günlük yaşamı engelleyen yorgunluk veya halsizlik, fiziksel veya zihinsel efordan sonra kötüleşen belirtiler (%47,1), düşünme veya konsantre olma zorluğu (%37,9), öksürük (%33,3), koku veya tat kaybı/değişikliği (%26,4), nefes almada zorluk veya nefes darlığı (%23), eklem veya kas ağrısı (%21,8) olarak saptanmıştır.
- Aşılı ve aşısız gruplar arasında incelenen 4 semptomun aşısız grupta 4 hafta (28 gün) ve üzeri görülme oranları istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek bulunmuştur. Bu 4 semptom ve istatistik değerleri şu şekildedir: günlük yaşamı engelleyen yorgunluk veya halsizlik, fiziksel veya zihinsel efordan sonra kötüleşen belirtiler ($p=0,01$), nefes almada zorluk veya nefes

darlığı ($p=0,04$), koku veya tat kaybı-değişikliği ($p=0,01$), depresyon veya anksiyete ($p=0,04$).

- Yapılan analizin sonuçlarına göre sorgulanan diğer semptomlarda aşı ve aşısız gruplar arasında 4 hafta ve üzeri görülme oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.

COVID-19 pandemisinin hayatımızdaki öncelik durumu değişse de geride bıraktığı önemli sorunlar bulunmaktadır. Bunların en başında geleni de yaygın kullanılan isimleri ile uzun COVID veya post-COVID sendromudur. Post-COVID sendromu SARS-CoV 2 kaynaklı enfeksiyonların kronikleşen veya uzun süreli semptom ve sekellerini ifade etmektedir ve bu kalıcı etkiler kişilerde günlük yaşamı etkileyen ve iş gücü kaybına yol açan ciddi sağlık sorunları yaratmaktadır. Post-COVID sağlık sistemine ve iş gücü kaybı nedeniyle ekonomik açıdan devletlere ciddi bir yük getirmektedir. COVID-19 salgınının başlangıç döneminde yarattığı dehşet zamanla azalsa da virüs yayılımı ve enfeksiyonlar devam etmektedir. Post-COVID'in akut hastalık asemptomatik veya hafif seyretse bile görülme ihtimali nedeniyle göz ardı edilmesi mümkün olamayacaktır. Şüphesiz günümüzde ve yakın gelecekte post-COVID ile mücadele stratejileri büyük önem taşıyacaktır. Aşılanmanın koruyuculuğu üzerine yaptığımız bu çalışmaya benzer nitelikte ek mücadele yöntemleri araştırılmalıdır. Post-COVID ile ilgili çalışma sayıları artsa da hastalığın karmaşık etkileri ve mekanizmaları henüz anlaşılamamış ve temel tanımlarda bile ortak bir payda oluşturulamamıştır. Bu da bu alanda yapılacak çalışmaların devam etmesi gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Önceki çalışmalar ve çalışmamızda elde edilen sonuçlar göz önüne alındığında COVID-19 aşılarının teşvik edilmesi ve aşı uygulamalarının sürdürülmesi önem taşımaktadır. Organa özgü yaklaşımlar yerine her sağlık tesisinde ayakta tedavi ortamında Post-COVID yönetilirken ilgili tüm sağlık disiplinlerini içeren entegre bir bakım modeli uygulanmasının gerekliliği kabul edilmektedir. Aynı zamanda, psikolojik desteği de içeren toplum temelli bir rehabilitasyon programının, COVID-19 sonrası bakımın bir parçası olması gerekmektedir. Semptomların ne kadar süre devam edeceği henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Sürekli izlem, COVID-19 sonrası daha uzun süreli sağlık sorunlarını değerlendirmek için önemli olacaktır.

7. ÖZET

Akdeniz Üniversitesi Hastanesi'nde Görevli Sağlık Çalışanlarının KOVİD-19 Enfeksiyonu Öncesi Aşılama Durumlarına Göre Post-KOVİD Sendromu Açısından Değerlendirilmeleri

Amaç: Bu çalışmayla Akdeniz Üniversitesi Hastanesi'nde görevli, PCR testi ile COVID-19 tanısı bulunan sağlık çalışanlarının enfeksiyon öncesi COVID-19 aşılama durumlarına göre post-COVID açısından değerlendirilerek post-COVID sendromuna karşı aşılanmanın olası etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

Yöntem: Çalışmaya katılmayı kabul eden, rt-PCR ile doğrulanmış COVID-19 tanılı katılımcılara; sosyo-demografik özellikler, kronik hastalık varlığı, COVID-19 aşı durumları , COVID-19 tanı tarihi, post-COVID semptomları ve sürelerini sorgulayan araştırma anketi yüz-yüze görüşme tekniğiyle uygulandı. Post-COVID; enfeksiyon tanısından sonra ortaya çıkan, ek bir nedenle açıklanamayan ve 4 haftadan fazla süren semptomların varlığı olarak tanımlandı. İstatistiksel değerlendirme için SPSS 22.0 paket programı kullanıldı, aşıllı ve aşısız grupların semptom görülme ve post-COVID durumlarının incelenmesi için Ki-Kare analizi uygulandı. Anlamlı karar alma değeri $p<0,05$ olarak alındı.

Bulgular: Çalışmaya %67'si kadın ($n=130$) toplam 194 kişi alındı. Katılımcılar arasında post-COVID görülme oranı %44,8'di. Post-COVID aşıllılarda %29,5, aşısızlarda %65,8'di ($p=0,01$). Post-COVID görülen katılımcılarda en yaygın semptomlar; yorgunluk veya halsizlik (%47,1), düşünme veya konsantre olma zorluğu (%37,9) ve öksürük (%33,3) idi. Sorgulanan semptomların 4'ünde aşıllı ve aşısız gruplar arasında post-COVID açısından anlamlı fark görüldü; yorgunluk veya halsizlik ($p=0,01$), nefes darlığı ($p=0,04$), koku veya tat kaybı/değişikliği ($p=0,01$), depresyon veya anksiyete ($p=0,04$).

Sonuç: Çalışmamızda enfeksiyon öncesi aşılanma ile bağışıklanmış olmanın post-KOVID sendromu açısından koruyucu olduğu, aşılanmanın semptom sıklığı ve süreleri açısından da olumlu etkiler sağladığı sonucuna varıldı. SARS-CoV 2 kaynaklı enfeksiyonların devam ettiği ve post-KOVID gibi karmaşık sonuçlara neden olduğu düşünülürse aşı gibi koruyucu mekanizmaların araştırılmaya devam edilmesi önemli olacaktır.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, Post-COVID, Uzun COVID, COVID-19 Aşı.



8. ABSTRACT

Evaluation of Healthcare Workers at Akdeniz University Hospital in terms of Post-COVID Syndrome According to Vaccination Status Before COVID-19 Infection

Aim: The aim of this study is to evaluate the possible effects of vaccination against post-COVID syndrome by evaluating healthcare workers at Akdeniz University Hospital, diagnosed with COVID-19 by rt-PCR test, in terms of post-COVID according to their pre-infection COVID-19 vaccination status.

Method: Participants with a diagnosis of COVID-19 confirmed by rt-PCR, who agreed to participate in the study; the research questionnaire questioning socio-demographic characteristics, presence of chronic disease, COVID-19 vaccine status, date of diagnosis of COVID-19, post-COVID symptoms and durations was applied by face-to-face interview technique. Post-COVID; It was defined as the presence of symptoms ongoing more than 4 weeks after the diagnosis of COVID-19 infection and were not explained by an alternative diagnosis. SPSS 22.0 package program was used for statistical evaluation, Chi-square analysis was applied to examine symptom and post-COVID status of vaccinated and unvaccinated groups. Significant decision making value was taken as $p < 0.05$.

Results: A total of 194 participants, 67% of whom were women ($n=130$), were included in the study. The incidence of post-COVID among the participants was 44.8%. Post-COVID was 29.5% in the vaccinated and 65.8% in the unvaccinated ($p=0.01$). The most common symptoms in participants with post-COVID are; fatigue or weakness (47.1%), difficulty thinking or concentrating (37.9%), and coughing (33.3%). There was a significant difference between the vaccinated and unvaccinated groups in terms of post-COVID in 4 of the symptoms questioned; fatigue or weakness ($p=0.01$), shortness of breath ($p=0.04$), loss/change in smell or taste ($p=0.01$), depression or anxiety ($p=0.04$).

Conclusion: In our study, it was concluded that immunization with pre-infection vaccination is protective in terms of post-COVID syndrome and vaccination provides positive effects in terms of symptom frequency and duration. Considering that infections originating from SARS-CoV 2 continue and cause complex consequences such as post-COVID, it will be important to continue to research protective mechanisms such as vaccines.

Keywords: COVID-19, Post-COVID, Long COVID, COVID-19 Vaccine.



KAYNAKÇA

1. T.C. Sağlık Bakanlığı . Covid-19 Genel bilgiler, epidemiyoloji ve tanı. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. 2020;19(COVID-19 (SARS-CoV-2 ENFEKSİYONU)):1–32.
2. World Health Organization. Novel Coronavirus (Covid-19) Dashboard. 2022. Erişim Adresi: <https://covid19.who.int/> Erişim Tarihi: 24.03.2023.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Novel Symptoms of COVID-19. 2022. Erişim Adresi: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html> Erişim Tarihi: 24.03.2023.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Novel About COVID-19. 2022. Erişim Adresi: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/your-health/about-covid-19.html> Erişim Tarihi: 24.03.2023.
5. Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. JAdvRes 2020; 24:91-8.
6. Mishra SK, Tripathi T. One year update on the COVID-19 pandemic: where are we now? Acta Trop. 2021;214:105778.
7. Al-Aly A, Xie Y, Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. Nature. 2021;594:259–64.
8. Ghosn J, Piroth L, Epaulard O, Le Turnier P, Mentré F, Bachelet D, et al. Persistent COVID-19 symptoms are highly prevalent 6months after hospitalization: results from a large prospective cohort. Clin Microbiol Infect. 2021;27:1041–4.
9. National Institute for Health and Care Excellence COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. 2022.Erişim: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188> Erişim tarihi: 24.03.2023. 2022;
10. World Health Organization. Novel Post COVID-19 Condition (Long COVID). 2022. Erişim Adresi: <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/post-covid-19-condition> Erişim Tarihi: 24.03.2023.
11. Carfi A, Bernabei R, Landi F, Gemelli M. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. JAMA. 2020;324:603–5.

12. Carvalho-Schneider C, Laurent E, Lemaigen A, Beaufile E, Bourbao-Tournois C, Laribi S, et al. Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27:258–63.
13. Arnold DT, Hamilton FW, Milne A, Morley AJ, Viner J, Attwood M, et al. Patient outcomes after hospitalisation with COVID-19 and implications for follow-up: results from a prospective UK cohort. *Thorax.* 2021;76:399–401.
14. Garrigues E, Janvier P, Kherabi Y, Le Bot A, Hamon A, Gouze H, et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *J Infect.* 2020;81:e4–90.
15. Huang L, Yao Q, Gu X, Wang Q, Ren L, Wang Y, et al. 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study. *Lancet.* 2021;398:747–58.
16. Ehreth J. The global value of vaccination. *Vaccine.* 2003;21(7–8):596–600.
17. Our World in Data. Coronavirus (Covid-19) Vaccinations. 2022. Erişim Adresi: <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations> Erişim Tarihi: 29.08.2022.
18. T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Aşısı Bilgilendirme Platformu. 2022. Erişim Adresi: <https://covid19asi.saglik.gov.tr/> Erişim Tarihi: 23.08.2022.
19. Azzolini E, Levi R, Sarti R, Pozzi C, Mollura M, Mantovani A, Rescigno M. Association Between BNT162b2 Vaccination and Long COVID After Infections Not Requiring Hospitalization in Health Care Workers. *JAMA.* 2022 Aug 16;328(7):676-678. doi: 10.1001/jama.20.
20. Taquet M, Dercon Q, Harrison PJ. Six-month sequelae of post-vaccination SARS-CoV-2 infection: A retrospective cohort study of 10,024 breakthrough infections. *Brain Behav Immun.* 2022;103:154–62.
21. Simon MA, Luginbuhl RD, Parker R. Reduced Incidence of Long-COVID Symptoms Related to Administration of COVID-19 Vaccines Both Before COVID-19 Diagnosis and Up to 12 Weeks After. *medRxiv.* 2021;2021.11.17.21263608.
22. Hacımustafaoğlu M. Enfeksiyon Hastalıkları Pratiğinde Salgın Tanımlanması. *J Pediatr Infect.* 2018; 12(4):172–173.

23. Madhav N, Oppenheim B, Gallivan M, et al. Risks, Impacts, and Mitigation Chapter 17 Pandemics: :2-2.
24. Wertheim JO, Chu DKW, Peiris JSM, Kosakovsky Pond SL, Poon LLM. A Case for the Ancient Origin of Coronaviruses. *J Virol.* 15 Haziran 2013;87(12):7039–45.
25. Almeida JD, Tyrrell DA. The morphology of three previously uncharacterized human respiratory viruses that grow in organ culture. *J Gen Virol.* 1967; 1:175–178.
26. Centers for Disease Control and Prevention. Novel Human Coronavirus Types. 2022. Erişim Adresi: <https://www.cdc.gov/coronavirus/types.html> Erişim Tarihi: 11.01.2023.
27. Report J. WHO-convened Global Study of Origins of SARS-CoV-2 : China Part. 2021;
28. Lam TT, Jia N, Zhang YW, Shum MH, Jiang JF, Zhu HC, et al. Identifying SARS- CoV-2 related coronaviruses in Malayan pangolins. *Nature* 2020;583:282–5.
29. Banerjee I, Mohabeer P, Shukla A, Kashyap A, Robinson J. COVID-19: recent advances in epidemiology, virology, etiopathogenesis, clinical trials and vaccine development. *JBiomSci* 2020; 7(1):18–27.
30. Masters PS. The molecular biology of coronaviruses, ume66. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier 2006.p.193–292.
31. Yadav R, Chaudhary JK, Jain N, Chaudhary PK, Khanra S, Dhamija P, Sharma A, Kumar A, Handu S. Role of structural and non-structural proteins and therapeutic targets of SARS-CoV-2 for COVID-19. *Cells* 2021; 10:821.
32. Fehr AR, Perlman S Coronaviruses. An overview of their replication and pathogenesis. In: *Therapeutic Antibodies*, ume 1282. Berlin/Heidelberg, Germany: Springer; 2015.p.1–23.
33. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. *JMedVirol* 2020; 92: 418–24.
34. Glowacka I, Bertram S, Müller MA, et al. Evidence that TMPRSS2 activates the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein

- for membrane fusion and reduces viral control by the humoral immune response. *J Virol* 2011; 85(9): 4122–34.
35. Huang S-Y, Kung Y-A, Huang P-N, Chang S-Y, Gong Y-N, Han Y-J, vd. Stability of SARS-CoV-2 Spike G614 Variant Surpasses That of the D614 Variant after Cold Storage. Rosenberg HF, editör. *mSphere*. 2021;6(2).
 36. Lan J, Ge J, Yu J, Shan S, Zhou H, Fan S, vd. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature*. 2020;581(7807):215–20.
 37. Shang J, Ye G, Shi K, Wan Y, Luo C, Aihara H, vd. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. *Nature*. 2020;581(7807):221–4.
 38. Wang Q, Zhang Y, Wu L, Niu S, Song C, Zhang Z, vd. Structural and Functional Basis of SARS-CoV-2 Entry by Using Human ACE2. *Cell*. 2020;181(4):894-904.e9.
 39. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, vd. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-280.e8.
 40. Shang J, Wan Y, Luo C, Ye G, Geng Q, Auerbach A, vd. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. *Proc Natl Acad Sci*. 2020;117(21):11727–34.
 41. Yeung ML, Teng JLL, Jia L, Zhang C, Huang C, Cai J-P, vd. Soluble ACE2-mediated cell entry of SARS-CoV-2 via interaction with proteins related to the renin-angiotensin system. *Cell*. 2021;184(8):2212-2228.e12.
 42. Clausen TM, Sandoval DR, Spliid CB, Pihl J, Perrett HR, Painter CD, vd. SARS-CoV-2 Infection Depends on Cellular Heparan Sulfate and ACE2. *Cell*. 2020;183(4):1043-1057.e15.
 43. Bangaru S, Ozorowski G, Turner HL, Antanasijevic A, Huang D, Wang X, vd. Structural analysis of full-length SARS-CoV-2 spike protein from an advanced vaccine candidate. *Science* (80-). 2020;370(6520):1089–94.
 44. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh C-L, Abiona O, vd. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science* (80-). 2020;367(6483):1260–3.

45. Huang Y, Yang C, Xu X, Xu W, Liu S. Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: potential antivirus drug development for COVID-19. *Acta Pharmacol Sin.* 2020;41(9):1141–9.
46. Cerutti G, Guo Y, Zhou T, Gorman J, Lee M, Rapp M, vd. Potent SARS-CoV-2 neutralizing antibodies directed against spike N-terminal domain target a single supersite. *Cell Host Microbe.* 2021;29(5):819-833.e7.
47. Di Gaetano S, Capasso D, Delre P, Pirone L, Saviano M, Pedone E, vd. More Is Always Better Than One: The N-Terminal Domain of the Spike Protein as Another Emerging Target for Hampering the SARS-CoV-2 Attachment to Host Cells. *Int J Mol Sci.* 2021;22(12):6462.
48. Gui M, Song W, Zhou H, Xu J, Chen S, Xiang Y, vd. Cryo-electron microscopy structures of the SARS-CoV spike glycoprotein reveal a prerequisite conformational state for receptor binding. *Cell Res.* 2017;27(1):119–29.
49. Belouzard S, Chu VC, Whittaker GR. Activation of the SARS coronavirus spike protein via sequential proteolytic cleavage at two distinct sites. *Proc Natl Acad Sci.* 2009;106(14):5871–6.
50. Holmes EC, Goldstein SA, Rasmussen AL, Robertson DL, Crits-Christoph A, Wertheim JO, vd. The origins of SARS-CoV-2: A critical review. *Cell.* 2021;184(19):4848–56.
51. Whittaker GR. SARS-CoV-2 spike and its adaptable furin cleavage site. *The Lancet Microbe.* 2021;2(10):e488–9.
52. Bestle D, Heindl MR, Limburg H, Van Lam van T, Pilgram O, Moulton H, vd. TMPRSS2 and furin are both essential for proteolytic activation of SARS-CoV-2 in human airway cells. *Life Sci Alliance.* 2020;3(9):e202000786.
53. Baughn LB, Sharma N, Elhaik E, Sekulic A, Bryce AH, Fonseca R. Targeting TMPRSS2 in SARS-CoV-2 Infection. *Mayo Clin Proc.* 2020;95(9):1989–99.
54. Bugge TH, Antalis TM, Wu Q. Type II Transmembrane Serine Proteases. *J Biol Chem.* 2009;284(35):23177–81.
55. Laporte M, Raeymaekers V, Van Berwaer R, Vandeput J, Marchand-Casas

- I, Thibaut H-J, vd. The SARS-CoV-2 and other human coronavirus spike proteins are fine-tuned towards temperature and proteases of the human airways. Fouchier RAM, editör. PLOS Pathog. 2021;17(4):e1009500.
56. Baughn LB, Sharma N, Elhaik E, Sekulic A, Bryce AH, Fonseca R. 2020. Targeting TMPRSS2 in SARS-CoV-2 infection. Mayo Clin Proc 95:1989–1999.
 57. Bugge TH, Antalis TM, Wu Q. 2009. Type II transmembrane serine proteases. J Biol Chem 284: 23177–23181.
 58. Laporte M, Raeymaekers V, Van Berwaer R, Vandeput J, Marchand-Casas I, Thibaut HJ, et al. 2021. The SARS-CoV-2 and other human coronavirus spike proteins are fine-tuned towards temperature and proteases of the human airways. PLoS Pathog 17:e1009500.
 59. Cevik M, Kuppalli K, Kindrachuk J, Peiris M. Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2. BMJ 2020; 371: m3862.
 60. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. N Engl J Med 2020; 382:1564–7.
 61. Chan KH, Malik Peiris JS, Lam SY, et al. The effects of temperature and relative humidity on the viability of SARS coronavirus. Adv Virol 2011; 20:734690–7.
 62. Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. J Hosp Infect 2020; 104(3):246–51.
 63. Sattar SA, Springthorpe VS, Karim Y, Loro P. Chemical disinfection of non-porous inanimate surfaces experimentally contaminated with four human pathogenic viruses. Epidemiol Infect 1989; 198(102): 493–505.
 64. Kratzel A, Todt D, Vukoski D, et al. Efficient inactivation of SARS-CoV-2 by the World Health Organization (WHO) recommended hand rub formulations and alcohols. 2020.
 65. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response. Chinese Center for Disease Control and Prevention. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi. 2020;41(2): 145–51.

66. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, et al. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA*. 2020;324 (8):782–93.
67. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020 Apr 7; 323 (13):1239–42.
68. Zaim S, Chong JH, Sankaranarayanan V, Harky A. COVID-19 and multiorgan response. *Curr Probl Cardiol*. 2020.; 45(8):100618.
69. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. *Ann Intern Med*. 2020;172(9):577-82.
70. He J, Guo Y, Mao R, Zhang J. Proportion of asymptomatic coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2021;93(2):820–30.
71. Lamontagne F, Agarwal A, Rochwerg B, Siemieniuk RAC, Agoritsas T, Askie L, vd. RAPID RECOMMENDATIONS A living WHO guideline on drugs for covid-19. 2020;
72. 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*. 2021 Feb1;49(2):209–14.
73. Gottlieb M, Sansom S, Frankenberger C, Ward E, Hota B. Clinical course and factors associated with hospitalization and critical illness among COVID-19 patients in Chicago. *Illinois Acad Emerg Med*. 2020;27(10):963–73.
74. Levin AT, Hanage WP, Owusu-Boaitey N, et al. Assessing the age specificity of infection fatality rates for COVID-19: systematic review, meta-analysis, and public policy implications. *Eur J Epidemiol*. 2020 Dec 35(12):1123–38.
75. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors formortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study [published correction appears in *Lancet*. 2020 Mar

- 28;395(10229):1038][published correction appears in .
76. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ*. 2020 May 22 (369):m1966.
 77. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID-19 related death using Open SAFELY. *Nature*. 2020 Aug;584(7821):430–6. [65] Cunningham JW, Vaduganathan M, Claggett BL, et al. Clinical outcomes in young US adults hospitalized with COVID-19. *JAMA Intern Med*. 2020 Sep9;181(3):379–81.
 78. Cunningham JW, Vaduganathan M, Claggett BL, et al. Clinical outcomes in young US adults hospitalized with COVID-19. *JAMA Intern Med*. 2020 Sep9;181(3):379–81.
 79. CDC COVID-19 Response Team. Preliminary estimates of the prevalence of selected underlying health conditions among patients with coronavirus disease 2019- United States, February 12–March 28, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Apr 3;69(13):382–6.
 80. Harrison SL, Fazio-Eynullayeva E, Lane DA, et al. Comorbidities associated with mortality in 31,461 adults with COVID-19 in the United States: a federated electronic medical record analysis. *PLoS Med*. 2020 Sep10;17(9):e1003321.
 81. Anderson MR, Geleris J, Anderson DR, et al. Body mass index and risk for intubation or death in SARS-CoV-2 infection: a retrospective cohort study. *Ann Intern Med*. 2020;173(10):782–90.
 82. Tartof SY, Qian L, Hong V, et al. Obesity and mortality among patients diagnosed with COVID-19: results from an integrated healthcare organization. *Ann Intern Med*. 2020;173(10):773–81.
 83. Alvarez-Garcia J, Lee S, Gupta A, et al. Prognostic impact of prior heart failure in patients hospitalized with COVID-19. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(20):2334–48.
 84. Sheikh A, McMenamin J, Taylor B, Robertson C. Public Health Scotland and the EAVE II Collaborators. SARS-CoV-2 Delta VOC in Scotland: demographics, risk of hospital admission, and vaccine effectiveness.

- Lancet. 2021;397(10293):2461–2.
85. Fisman D, Tuite A. Progressive increase in virulence of novel Sars-CoV-2 variants in Ontario. Canada medRxiv Preprint posted online July. 2021;12.
 86. Cevik M, Bamford CGG, Ho A. COVID-19 pandemic a focused review for clinicians. ClinMicrobiolInfect 2020;26:842–7.
 87. Monteil V, Kwon H, Prado P, et al. Inhibition of SARS-CoV-2 infections in engineered human tissues using clinical grade soluble human ACE 2. Cell 2020;181: 905–13. e7.
 88. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. Lancet 2020;395:1417–8.
 89. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. Clinical Infectious Diseases; 2020.
 90. Gibson PG, Qin L, Puah S. COVID-19 ARDS: clinical features and differences to “usual” pre-COVID ARDS. MedJ Aust 2020;213(2):54–56.e1.
 91. Cao W, Li T. COVID-19: towards understanding of pathogenesis. CellRes 2020;28: 1–3.
 92. Mangalmurti N, Hunter CA. Cytokine storms: understanding COVID-19. Immunity 2020;53:19–25.
 93. Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu W-C, et al. Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of covid-19. Cell 2020;181:1036-1045.e9.
 94. Li SR, Tang ZJ, Li ZH, Liu X. Searching therapeutic strategy of new coronavirus pneumonia from angiotensin-converting enzyme 2: the target of COVID-19 and SARS-CoV. EurJ ClinMicrobiol Infect Dis 2020;39(6):1021–6.
 95. Liu PP, Blet A, Smyth D, Li H. The science underlying covid-19: implications for the cardiovascular system. Circulation 2020;142:68–78.
 96. Cevik M, Tate M, Lloyd O, et al. SARS-CoV-2, SARS-CoV-1 and MERS-CoV viral load dynamics, duration of viral shedding and infectiousness: a living systematic review and meta-analysis. Lancet Microbe 2020

[forthcoming]].

97. Ravi V, Saxena S, Panda PS. Basic virology of SARS-CoV 2. *Indian J Med Microbiol.* Nisan 2022;40(2):182–6.
98. Galloway SE, Paul P, MacCannell DR, Johansson MA, Brooks JT, MacNeil A, et al. Emergence of SARS-CoV-2 B.1.1.7 lineage-UnitedStates, december 29,2020-january 12,2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021Jan22;70(3):95–9.
99. Volz E, Mishra S, Chand M, Barrett JC, Johnson R, Geidelberg L, et al. Assessing transmissibility of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. *Nature* 2021; 593(7858):266–9.
100. Tegally H, Wilkinson E, Giovanetti M, Iranzadeh A, Fonseca V, Giandhari J, et al. Detection of a SARS-CoV-2 variant of concern in South Africa. *Nature* 2021; 592(7854):438–43.
101. WHO COVID-19 weekly epidemiological update vol.74. World Health organization; January 2022.
102. SARS-CoV-2 B.1.1.529 (Omicron) Variant — United States, December 1–8, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;70(50):1731–4.
103. Jacob JJ, Fletcher GJ, Priya M, Balaji B, Mutreja A. Relevance of immune response and vaccination strategies of SARS-CoV-2 in the phase of viral red queen dynamics. *Indian J Med Microbiol* 2021; 39(4):417–22.
104. World Health Organization. Diagnostic testing for SARS-CoV-2: interim guidance, 11 September 2020. Erişim adresi: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/334254> Erişim tarihi: 24.03.2023.
105. Centers for Disease Control and Prevention. Novel COVID-19 Testing 2023. Erişim Adresi: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/testing.html> Erişim Tarihi: 02.03.2023.
106. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.*2020 Apr30; 382(18):1708–20.
107. Wong HYF, Lam HYS, Fong AH, et al. Frequency and distribution of chest radiographic findings in patients positive for COVID-19. *Radiology.*2020;296(2):E72–8.

108. Cozzi D, Albanesi M, Cavigli E, et al. Chest X-ray in new coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: findings and correlation with clinical outcome. *Radiol Med* 2020;125(8):730–7.
109. Vancheri SG, Savietto G, Ballati F, et al. Radiographic findings in 240 patients with COVID-19 pneumonia: time-dependence after the onset of symptoms. *Eur Radiol.* 2020;30(11):6161–9.
110. Sadiq Z, Rana S, Mahfoud Z, Raoof A. Systematic review and meta-analysis of chest radiograph (CXR) findings in COVID-19 [published online ahead of print, 2021 Jul 27]. *Clin Imaging.* 2021;80:229–38.
111. Jacobi A, Chung M, Bernheim A, Eber C. Portable chest X-ray in coronavirus disease-19 (COVID-19): a pictorial review. *Clin Imaging.* 2020;64:35–42.
112. Borakati A, Perera A, Johnson J, Sood T. Diagnostic accuracy of X-ray versus CT in COVID-19: a propensity-matched data base study. *BMJ Open.* 2020;10(11): e042946.[Published 2020 Nov6].
113. Islam N, Ebrahimzadeh S, Salameh J-P, et al. Thoracic imaging tests for the diagnosis of COVID-19. *Cochrane Database of Systematic Reviews*;2021. Issue3.Art.No.: CD013639.
114. Adams HJA, Kwee TC, Yakar D, et al. Chest CT imaging signature of coronavirus disease 2019 infection: in pursuit of the scientific evidence. *Chest.* 2020;158(5): 1885–95.
115. Pan F, Ye T, Sun P, et al. Time course of lung changes at chest CT during recovery from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Radiology.* 2020;295(3):715–21.
116. Pivetta E, Goffi A, Tizzani M, et al. Lung ultrasonography for the diagnosis of SARS-CoV-2 pneumonia in the emergency department. *Ann Emerg Med* 2021;77(4): 385–94.
117. Soldati G, Smargiassi A, Inchingolo R, et al. Is there a role for lung ultrasound during the COVID-19 pandemic? *J Ultrasound Med.* 2020; 39(7):1459–62.
118. Smith MJ, Hayward SA, Innes SM, Miller ASC. Point-of-care lung ultrasound in patients with COVID-19-a narrative review. *Anaesthesia.*

- 2020;75(8):1096–104.
119. Peng QY, Wang XT, Zhang LN. Chinese Critical Care Ultrasound Study Group (CCUSG). Findings of lung ultrasonography of novel coronavirus pneumonia during the 2019-2020 epidemic. *Intensive Care Med.* 2020;46(5):849–50.
 120. Kulkarni S, Down B, Jha S. Point-of-care lung ultrasound in intensive care during the COVID-19 pandemic. *Clin Radiol* 2020;75(9):710.e1–4.
 121. Huang Y, Wang S, Liu Y, et al. A preliminary study on the ultrasonic manifestations of peripulmonary lesions of non-critical Novel Coronavirus Pneumonia (COVID-19). SSRNP reprint posted online February 28;2020. Accessed March20,2020.
 122. Buonsenso D, Piano A, Raffaelli F, et al. Point-of-care lung ultrasound findings in novel coronavirus disease-19 pneumoniae: a case report and potential applications during COVID-19 outbreak. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.*2020;24(5):2776–80.
 123. Poggiali E, Dacrema A, Bastoni D, et al. Can lung US help critical care clinicians in the early diagnosis of novel coronavirus (COVID-19) pneumonia? *Radiology.* 2020;295(3):E6.
 124. Nazir SUR, Nazir T, Sultana M, et al. The Potentially Recommended Pharmacotherapy for COVID-19. *Altern Ther Health Med,* 2021.27(S1):24-28.
 125. Drożdżał S, Rosik J, Lechowicz K, et al. FDA approved drugs with pharmacotherapeutic potential for SARS-CoV- 2 (COVID-19) therapy. *Drug Resist Updat,* 2020,53:100719.
 126. Kokic G, Hillen HS, Tegunov D, et al. Mechanism of SARS-CoV-2 polymerase stalling by remdesivir. *Nat Commun,* 2021,12(1):279.
 127. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19--Final Report. *N Engl J Med,* 2020,383(19):1813-1826.
 128. Forchette L, Sebastian W, Liu T. A Comprehensive Review of COVID-19 Virology, Vaccines, Variants, and Therapeutics. *Curr Med Sci.* 09 Aralık 2021;41(6):1037–51.
 129. White KM, Rosales R, Yildiz S, et al. Plitidepsin has potent preclinical

- efficacy against SARS-CoV-2 by targeting the host protein eEF1A. *Science*, 2021, 371(6532):926-931.
130. Martinez MA. Plitidepsin: a Repurposed Drug for the Treatment of COVID-19. *Antimicrob Agents Chemother*, 2021,65(4)e00200-21.
 131. Cox RM, Wolf JD, Plemper RK. Therapeutically administered ribonucleoside analogue MK-4482/EIDD-2801 blocks SARS-CoV-2 transmission in ferrets. *Nat Microbiol*, 2021,6(1):11-18.
 132. Gottlieb RL, Nirula A, Chen P, et al. Effect of Bamlanivimab as Monotherapy or in Combination With Etesevimab on Viral Load in Patients With Mild to Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2021,325(7):632-644.
 133. Deb P, Molla MMA, Saif-Ur-Rahman KM. An update to monoclonal antibody as therapeutic option against COVID-19. *Biosafety Health*, 2021,3(2):87-91.
 134. Huang Q, Zeng J, Yan J. COVID-19 mRNA vaccines. *J Genet Genomics*, 2021,48(2):107-114.
 135. Livingston EH, Malani PN, Creech CB. The Johnson & Johnson Vaccine for COVID-19. *JAMA*, 2021,325(15): 1575.
 136. Al Kaabi N, Zhang Y, Xia S, et al. Effect of 2 Inactivated SARS-CoV-2 Vaccines on Symptomatic COVID-19 Infection in Adults: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2021, e218565.
 137. Xia S, Zhang Y, Wang Y, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBIBP-CorV: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 trial. *Lancet Infect Dis*, 2021,21(1):39-51.
 138. Wu Z, Hu Y, Xu M, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac) in healthy adults aged 60 years and older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *Lancet Infect Dis*, 2021.
 139. Xu S, Yang K, Li R, et al. mRNA Vaccine Era- Mechanisms, Drug Platform and Clinical Prospection. *Int J Mol Sci*, 2020,21(18):6582.
 140. Cagigi A, Loré K. Immune Responses Induced by mRNA Vaccination in

- Mice, Monkeys and Humans. *Vaccines*, 2021,9(1):61.
141. Linares-Fernández S, Lacroix C, Exposito JY, et al. Tailoring mRNA Vaccine to Balance Innate/Adaptive Immune Response. *Trends Mol Med*, 2020,26(3):311- 323.
 142. Schoenmaker L, Witzigmann D, Kulkarni JA, et al. mRNA-lipid nanoparticle COVID-19 vaccines: Structure and stability. *Int J Pharm*, 2021,601:120586.
 143. Dyer O. Covid-19: EMA defends AstraZeneca vaccine as Germany and Canada halt rollouts. *BMJ*, 2021,373:n883.
 144. Xia S, Duan K, Zhang Y, et al. Effect of an Inactivated Vaccine Against SARS-CoV-2 on Safety and Immunogenicity Outcomes: Interim Analysis of 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA*, 2020,324(10):951-960.
 145. Zhang Y, Zeng G, Pan H, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18-59 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *Lancet Infect Dis*, 2021,21(2):181-19.
 146. Golob JL, Lugogo N, Lauring AS, et al. SARS-CoV-2 vaccines: a triumph of science and collaboration. *JCI Insight*, 2021,6(9):149187.
 147. Zhu FC, Li YH, Guan XH, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, openlabel, non-randomised, first-in-human trial. *Lancet*, 2020,395(10240):1845-1854.
 148. Mallapaty S. China's COVID vaccines are going globalbut questions remain. *Nature*, 2021,593(7858):178-179.
 149. Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vectorbased heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet* 2021,397(10275):671-681.
 150. Logunov DY, Dolzhikova IV, Zubkova OV, et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vectorbased heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *Lancet*, 2020,396(10255):887-897.

151. Chung YH, Beiss V, Fiering SN, et al. COVID-19 Vaccine Frontrunners and Their Nanotechnology Design. *ACS Nano*, 2020,14(10):12 522-12 537.
152. Wadman M. The long shot. *Science*, 2020,370(6517):649-653.
153. Medhi R, Srinoi P, Ngo N, et al. Nanoparticle-Based Strategies to Combat COVID-19. *ACS Appl Nano Mater*, 2020,3(9)8557-8580.
154. Ashraf MU, Kim Y, Kumar S, et al. COVID-19 Vaccines (Revisited) and Oral-Mucosal Vector System as a Potential Vaccine Platform. *Vaccines*, 2021,9(2):171.
155. Nooraei S, Bahrulolum H, Hoseini ZS, et al. Viruslike particles: preparation, immunogenicity and their roles as nanovaccines and drug nanocarriers. *J Nanobiotechnology*, 2021,19(1):59.
156. Mahmood N, Nasir SB, Hefferon K. Plant-Based Drugs and Vaccines for COVID-19. *Vaccines*, 2020,9(1):15.
157. Khoury DS, Cromer D, Reynaldi A, et al. Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Medicine*, 2021.
158. Lee WS, Wheatley AK, Kent SJ, et al. Antibodydependent enhancement and SARS-CoV-2 vaccines and therapies. *Nat Microbiol*, 2020,5(10):1185-1191.
159. Ricke DO. Two Different Antibody-Dependent Enhancement (ADE) Risks for SARS-CoV-2 Antibodies. *Front Immunol*, 2021,12:640093.
160. Moreno-Pérez O, Merino E, Leon-Ramirez JM, Andres A, Ramos JM, ArenasJiménez J. Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: a Mediterranean cohort study. *J Infect*. 2021;82:372–8.
161. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*. 2021;27(4):601–615.
162. Crook H, Raza S, Nowell J, et al. Long covid-mechanisms, risk factors, and management. *BMJ*. 2021;374:n1648.
163. Romero-Duarte A, Rivera-Izquierdo M, Guerrero-Fernández de Alba I, PérezContreras M, Fernández-Martínez NF, Ruiz-Montero R, et al. Sequelae, persistent symptomatology and outcomes after COVID-19

- hospitalization: the ANCOHVID multicentre 6-month follow-up .
164. World Health Organization. Novel A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021. 2023. Erişim Adresi: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.
 165. Long QX, Tang XJ, Shi QL, et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARSCoV- 2 infections. *Nat Med.* 2020;26(8):1200–1204.
 166. Amenta EM, Spallone A, Rodriguez-Barradas MC, et al. Postacute COVID-19: an overview and approach to classification. *Open Forum Infect Dis* 2020;7(12):ofaa509.
 167. Scoppettuolo P, Borrelli S, Naeije G. Neurological involvement in SARS-CoV-2 infection: a clinical systematic review. *Brain Behav Immun Health.* 2020;5: 100094.
 168. Korompoki E, Gavriatopoulou M, Hicklen RS, et al. Epidemiology and organ specific sequelae of postacute COVID19: a narrative review. *J Infect.* 2021; 83(1):1–16.
 169. Ren AL, Digby RJ, Needham EJ. Neurological update: COVID-19. *J Neurol.*2021;268(11):4379–4387.
 170. Ostergaard L. SARS CoV-2 related microvascular damage and symptoms during and after COVID-19: consequences of capillary transit-time changes, tissue hypoxia and inflammation. *Physiol Rep.* 2021; 9(3):e14726.
 171. Ribeiro DE, Oliveira-Giacomelli A, Glaser T, et al. Hyperactivation of P2X7 receptors as a culprit of COVID-19 neuropathology. *Mol Psychiatry.* 2021; 26(4):1044–1059.
 172. Steardo L, Jr., Steardo L, Verkhatsky A. Psychiatric face of COVID-19. *Transl Psychiatry.* 2020;10(1):261.
 173. Stefano GB, Ptacek R, Ptackova H, et al. Selective neuronal mitochondrial targeting in SARS-CoV-2 infection affects cognitive processes to induce ‘brain fog’ and results in behavioral changes that favor viral survival. *Med Sci Monit* 2021;27:e930886.
 174. Troyer EA, Kohn JN, Hong S. Are we facing a crashing wave of

- neuropsychiatric sequelae of COVID-19? Neuropsychiatric symptoms and potential immunologic mechanisms. *Brain Behav Immun*. 2020;87: 34–39.
175. Yong SJ. Persistent brainstem dysfunction in long- COVID: a hypothesis. *ACS Chem Neurosci*. 2021; 12(4):573–580.
 176. Kumar S, Veldhuis A, Malhotra T. Neuropsychiatric and cognitive sequelae of COVID-19. *Front Psychol*. 2021;12:577529.
 177. Song WJ, Hui CKM, Hull JH, et al. Confronting COVID-19-associated cough and the post-COVID syndrome: role of viral neurotropism, neuroinflammation, and neuroimmune responses. *Lancet Respir Med*. 2021;9(5):533–544.
 178. Silva Andrade B, Siqueira S, de Assis Soares WR, et al. Long-COVID and post-COVID health complications: an up-to-date review on clinical conditions and their possible molecular mechanisms. *Viruses*. 2021;13(4):700.
 179. Azizi SA, Azizi SA. Neurological injuries in COVID-19 patients: direct viral invasion or a bystander injury after infection of epithelial/endothelial cells. *J Neurovirol*. 2020;26(5):631–641.
 180. Baig AM. Deleterious outcomes in Long-Hauler COVID-19: the effects of SARS-CoV-2 on the CNS in chronic COVID syndrome. *ACS Chem Neurosci*. 2020; 11(24):4017–4020.
 181. Gasmi A, Tippairote T, Mujawdiya PK, et al. Neurological involvements of SARS-CoV2 infection. *Mol Neurobiol*. 2021;58(3):944–949.
 182. Boucas AP, Rheinheimer J, Lagopoulos J. Why severe COVID-19 patients are at greater risk of developing depression: a molecular perspective. *Neuroscientist*. 2022;28(1):11–19.
 183. de Erausquin GA, Snyder H, Carrillo M, et al. The chronic neuropsychiatric sequelae of COVID-19: the need for a prospective study of viral impact on brain functioning. *Alzheimers Dement*. 2021;17(6): 1056–1065.
 184. Iadecola C, Anrather J, Kamel H. Effects of COVID-19 on the nervous system. *Cell*. 2020;183(1):16–27.e1.
 185. Low RN, Low RJ, Akrami A. A cytokine-based model for the

- pathophysiology of long COVID symptoms. SciLIT. (preprints). 2020.
186. Mukaetova-Ladinska EB, Kronenberg G, Raha-Chowdhury R. COVID-19 and neurocognitive disorders. *Curr Opin Psychiatry*. 2021;34(2):149–156.
 187. Najjar S, Najjar A, Chong DJ, et al. Central nervous system complications associated with SARS-CoV-2 infection: integrative concepts of pathophysiology and case reports. *J Neuroinflamm*. 2020;17(1):231.
 188. Ogier M, Andeol G, Sagui E, et al. How to detect and track chronic neurologic sequelae of COVID-19? Use of auditory brainstem responses and neuroimaging for long-term patient follow-up. *Brain Behav Immun Health*. 2020;5:100081.
 189. Lu Y, Li X, Geng D, et al. Cerebral micro-structural changes in COVID-19 patients – An MRI-based 3-month follow-up study. *EClinicalMedicine*. 2020;25: 100484.
 190. Qin Y, Wu J, Chen T, et al. Long-term microstructure and cerebral blood flow changes in patients recovered from COVID-19 without neurological manifestations. *J Clin Invest*. 2021; 131(8):e147329.
 191. Sun B, Tang N, Peluso MJ, et al. Characterization and biomarker analyses of Post-COVID-19 complications and neurological manifestations. *Cells*. 2021;10(2): 386.
 192. Lee MH, Perl DP, Nair G, et al. Microvascular injury in the brains of patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(5):481–483.
 193. Song E, Zhang C, Israelow B, et al. Neuroinvasion of SARS-CoV-2 in human and mouse brain. *J Exp Med*. 2021;218(3):e20202135.
 194. Versace V, Sebastianelli L, Ferrazzoli D, et al. Intracortical GABAergic dysfunction in patients with fatigue and dysexecutive syndrome after COVID-19. *Clin Neurophysiol*. 2021;132(5):1138–1143.
 195. Sollini M, Morbelli S, Ciccarelli M, et al. Long COVID hallmarks on [18F]FDG-PET/CT: a case-control study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48(10):3187–3197.
 196. Blazhenets G, Schroeter N, Bormann T, et al. Slow but evident recovery from neocortical dysfunction and cognitive impairment in a series of chronic COVID-19 patients. *J Nucl Med*. 2021;62(7):910-915.

197. Guedj E, Campion JY, Dudouet P, et al. (18)F-FDG brain PET hypometabolism in patients with long COVID. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48(9) 2823–2833.
198. Wostyn P. COVID-19 and chronic fatigue syndrome: is the worst yet to come? *Med Hypotheses*. 2021; 146:110469.
199. Bolay H, Gul A, Baykan B. COVID-19 is a real headache!. *Headache*. 2020;60(7):1415–1421.
200. Kandemirli SG, Altundag A, Yildirim D, et al. Olfactory bulb MRI and paranasal sinus CT findings in persistent COVID-19 anosmia. *Acad Radiol*. 2021; 28(1):28–35.
201. de Melo GD, Lazarini F, Levallois S, et al. COVID-19-related anosmia is associated with viral persistence and inflammation in human olfactory epithelium and brain infection in hamsters. *Sci Transl Med*. 2021;13(596):eabf8396.
202. Doyle ME, Appleton A, Liu QR, et al. Human type II taste cells express angiotensin-converting enzyme 2 and are infected by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Am J Pathol*. 2021;191(9):1511–1519.
203. Rudroff T, Fietsam AC, Deters JR, et al. Post-COVID-19 fatigue: potential contributing factors. *Brain Sci*. 2020;10(12):1012.
204. Wood E, Hall KH, Tate W. Role of mitochondria, oxidative stress and the response to antioxidants in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: a possible approach to SARS-CoV-2 ‘long-haulers’? *Chronic Dis Transl Med*. 2021;7(1):14–26.
205. Lindner D, Fitzek A, Brauninger H, et al. Association of cardiac infection with SARS-CoV-2 in confirmed COVID-19 autopsy cases. *JAMA Cardiol*. 2020;5(11): 1281–1285.
206. Roshdy A, Zaher S, Fayed H, et al. COVID-19 and the heart: a systematic review of cardiac autopsies. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:626975.
207. Bulfamante GP, Perrucci GL, Falleni M, et al. Evidence of SARS-CoV-2 transcriptional activity in cardiomyocytes of COVID-19 patients without clinical signs of cardiac involvement. *Biomedicines*. 2020; 8(12):626.

208. Chioh FW, Fong SW, Young BE, et al. Convalescent COVID-19 patients are susceptible to endothelial dysfunction due to persistent immune activation. *Elife*. 2021;10:e64909.
209. Savastano MC, Gambini G, Cozzupoli GM, et al. Retinal capillary involvement in early post-COVID-19 patients: a healthy controlled study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2021;259(8):2157–2165.
210. Evans PC, Rainger GE, Mason JC, et al. Endothelial dysfunction in COVID-19: a position paper of the ESC working group for atherosclerosis and vascular biology, and the ESC council of basic cardiovascular science. *Cardiovasc Res*. 2020;116(14):2177–2184.
211. Moschonas IC, Tselepis AD. SARS-CoV-2 infection and thrombotic complications: a narrative review. *J Thromb Thrombolysis*. 2021;52(1):111–123.
212. Sollini M, Ciccarelli M, Cecconi M, et al. Vasculitis changes in COVID-19 survivors with persistent symptoms: an [18F]FDG-PET/CT study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48(5):1460–1466.
213. Dani M, Dirksen A, Taraborrelli P, et al. Autonomic dysfunction in ‘long COVID’: rationale, physiology and management strategies. *Clin Med*. 2021;21(1): e63–e70.
214. Motiejunaite J, Balagny P, Arnoult F, et al. Hyperventilation: a possible explanation for longlasting exercise intolerance in mild COVID-19 survivors? *Front Physiol*. 2020;11:614590.
215. Wallukat G, Hohberger B, Wenzel K, et al. Functional autoantibodies against G-protein coupled receptors in patients with persistent long-COVID-19 symptoms. *J Transl Autoimmun*. 2021;4:100100.
216. Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis*. 2021;53(10):737–754.
217. Dhawan RT, Gopalan D, Howard L, et al. Beyond the clot: perfusion imaging of the pulmonary vasculature after COVID-19. *Lancet Respir Med*. 2021;9(1): 107–116.
218. Ojo AS, Balogun SA, Williams OT, et al. Pulmonary fibrosis in COVID-19

- survivors: predictive factors and risk reduction strategies. *Pulm Med.* 2020;2020: 6175964.
219. P KM, Sivashanmugam K, Kandasamy M, et al. Repurposing of histone deacetylase inhibitors: a promising strategy to combat pulmonary fibrosis promoted by TGF- β signalling in COVID-19 survivors. *Life Sci.* 2021;266:118883.
 220. Oronsky B, Larson C, Hammond TC, et al. A review of persistent post-COVID syndrome (PPCS). *Clin Rev Allergy Immunol.* 2021.
 221. Tanni SE, Fabro AT, de Albuquerque A, et al. Pulmonary fibrosis secondary to COVID-19: a narrative review. *Expert Rev Respir Med.* 2021;15(6):791–713.
 222. Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from Northern Italy: a two-centre descriptive study. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(10):1135–1140.
 223. De Michele S, Sun Y, Yilmaz MM, et al. Forty postmortem examinations in COVID-19 patients. *Am J Clin Pathol.* 2020;154(6):748–760.
 224. Schaller T, Hirschbuhl K, Burkhardt K, et al. Postmortem examination of patients with COVID-19. *JAMA.* 2020;323(24):2518-2520.
 225. Chun HJ, Coutavas E, Pine AB, et al. Immunofibrotic drivers of impaired lung function in postacute sequelae of SARS-CoV-2 infection. *JCI Insight.* 2021;6(14).
 226. Sonnweber T, Boehm A, Sahanic S, et al. Persisting alterations of iron homeostasis in COVID-19 are associated with non-resolving lung pathologies and poor patients' performance: a prospective observational cohort study. *Respir Res.* 2020;21(1):276.
 227. Bai Y, Xu J, Chen L, et al. Inflammatory response in lungs and extrapulmonary sites detected by [18F] fluorodeoxyglucose PET/CT in convalescing COVID-19 patients tested negative for coronavirus . *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021;48(8): 2531–2542.
 228. Xu J, Zhou M, Luo P, et al. Plasma metabolomic profiling of patients recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19) with pulmonary sequelae 3 months after discharge. *Clin Infect Dis.* 2021;73(12): 2228–

- 2239.
229. Ahmed S, Zimba O, Gasparyan AY. COVID-19 and the clinical course of rheumatic manifestations. *Clin Rheumatol*. 2021;40(7):2611–2619.
230. Disser NP, De Micheli AJ, Schonk MM, et al. Musculoskeletal consequences of COVID-19. *J Bone Joint Surg Am*. 2020;102(14):1197–1204.
231. Genovese G, Moltrasio C, Berti E, et al. Skin manifestations associated with COVID-19: current knowledge and future perspectives. *Dermatology*. 2021;237(1): 1–12.
232. Sharma S, Raby E, Prasad Kumarasinghe S. Cutaneous manifestations and dermatological sequelae of covid-19 infection compared to those from other viruses. *Australas J Dermatol*. 2021;62(2):141–150.
233. McMahon DE, Gallman AE, Hruza GJ, et al. Long COVID in the skin: a registry analysis of COVID-19 dermatological duration. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(3):313–314.
234. Ramakrishnan A, Zreloff J, Moore MA, et al. Prolonged symptoms after COVID-19 infection in outpatients. *Open Forum Infect Dis*. 2021;8(3): ofab060.
235. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med*. 2021;27(4):626–631.
236. Greenhalgh T, Knight M, A’Court C, et al. Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ*. 2020;370:m3026.
237. Centers for Disease Control and Prevention. Novel Post-COVID Conditions: Information for Healthcare Providers. 2023. Erişim Adresi: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/post-covid-conditions.html> Erişim Tarihi: 24.03.2023.
238. C AAM, Singh AK, Pal D, Das K. Prevalence , characteristics , and predictors of Long COVID among diagnosed cases of COVID-19. 2022;
239. Herman B, Viwattanakulvanid P, Dzulhadj A, Oo AC, Patricia K, Pongpanich S. Effect of full vaccination and post-COVID olfactory dysfunction in recovered COVID-19 patient. A retrospective longitudinal study with propensity matching.

240. Kuodi P, Gorelik Y, Zayyad H, Jabal A, Wertheim O, Wiegler KB, vd. Association between vaccination status and reported incidence of post-acute COVID-19 symptoms in Israel: a cross-sectional study of patients tested between March 2020 and November 2021. 2022;
241. Senjam S, Balhara YP, Kumar P, Nichal N, Manna S, Madan K, et al. Assessment of Post COVID-19 Health Problems and its Determinants in North India: A descriptive cross section study. 2021.
242. Alimohamadi Y, Sepandi M, Taghdir M, Hosamirudsari H. Determine the most common clinical symptoms in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. J Prev Med Hyg. 2020;61(3):E304–12.
243. World Health Organization. Novel What are the symptoms of COVID-19? 2023. Erişim Adresi: <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-covid-19> Erişim Tarihi: 24.03.2023.
244. Kamal M, Abo Omirah M, Hussein A, Saeed H. Assessment and characterisation of post-COVID-19 manifestations. Int J Clin Pract. 2021;75(3):1–5.
245. Gao P, Liu J. Effect of COVID-19 Vaccines on Reducing the Risk of Long COVID in the Real World : A Systematic Review and Meta-Analysis. 2022;
246. Centers for Disease Control and Prevention. Novel Post-COVID Conditions. 2022. Erişim Adresi: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects/> Erişim Tarihi: 25.04.2022.
247. Chen C, Haupert SR, Zimmermann L, Shi X, Fritsche LG, Mukherjee B. Global Prevalence of Post COVID-19 Condition or Long COVID: A Meta-Analysis and Systematic Review 2 Running Title: Post COVID-19 Condition Meta-Analysis 3 4. J Infect Dis. 2022;(jiac136):1–32.

10. EKLER

Ek 1. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı

NOT; Kişisel verilerin korunması kanunu gereğince paylaşılmamıştır.



Ek 2. Asgari Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

ASGARİ BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Katılımcı / Gönüllünün Protokol Numarası:

1. Araştırmayla İlgili Bilgiler:

- a. **Araştırmanın Adı:** “Akdeniz Üniversitesi Hastanesi’nde görevli sağlık çalışanlarının KOVID-19 enfeksiyonu öncesi aşılama durumlarına göre post-KOVID sendromu açısından değerlendirilmeleri” Anketi
- b. **Araştırmanın İçeriği:** Bu çalışma ile Akdeniz Üniversitesi Hastanesi’nde görevli, PCR testi ile KOVID-19 tanısı bulunan sağlık çalışanlarının enfeksiyon öncesi KOVID-19 aşılama durumlarına göre karşılaştırılarak post-KOVID açısından değerlendirilmeleri amaçlanmaktadır. Post-KOVID sendromu enfeksiyon sonrası yaşam kalitesini ciddi ölçüde azaltabilen, kronik etkiler ve sakatlığa yol açabilen ve sıkça rastlanan önemli bir sağlık sorunudur. Post-KOVID sendromunu önlemeye yönelik çabalar büyük önem arz etmektedir. Enfeksiyon öncesi uygulanmış aşılardan koruyucu etkileri olabileceğine dair hipotezler ve çalışmalar bulunmakla birlikte yeterli kanıt bulunmamaktadır. Çalışmamız post-KOVID sendromuna karşı aşılamamın olası etkileri açısından katkı sunacaktır.
- c. **Araştırmanın Amacı:** Post-KOVID sendromunu önlemeye yönelik çabalar büyük önem arz etmektedir. Enfeksiyon öncesi uygulanmış aşılardan koruyucu etkileri olabileceğine dair hipotezler ve çalışmalar bulunmakla birlikte yeterli kanıt bulunmamaktadır. Çalışmamız post-KOVID sendromuna karşı aşılamamın olası etkileri açısından katkı sunacaktır.
- d. **Araştırmanın Nedeni:**
(X) Bilimsel araştırma
- e. **Araştırmanın Öngörülen Süresi:** 12 ay
- f. **Araştırmaya Katılması Beklenen Katılımcı/Gönüllü Sayısı:** 170
- g. **Araştırmada İzlenecek Deneysel İşlemler:**
Deneysel işlem yok.

2. Gönüllünün/Katılımcının Uygulama Sırasında Karşılaşabileceği Riskler ve Rahatsızlıklar:

Yukarıda açıklanan araştırma sırasında uygulanacak olan işlemlerin bana aşağıda belirtilen riskleri ve rahatsızlıkları getirebileceğinin bilincindeyim:

Beklenen risk ve rahatsızlık yok.

Ad soyad:

İmza:

3. Gönüllüler/Katılımcılar İçin Araştırmadan Beklenen Yarar:

Çalışmamız post-KOVID sendromuna karşı aşılamanın olası etkileri açısından katkı sunacak ve aşılama önerilerine uyulması için temel sağlayacaktır.

4. Araştırma Konusundaki Soruların Cevaplandırılması:

Araştırmanın yürütülmesi sırasında olası yan etkiler, riskler ve zararlar ile haklarım konusunda bilgi almak için aşağıda belirtilen kişiyle bağlantı kurmam yeterli olacaktır.

Adı- Soyadı: Dr. Özkan Uysal

Telefon: 0554 276 85 69

5. Zararların Karşılanması:

Bu çalışmaya katıldığım için zarar göreceğim olursam, gerekli olan tıbbi bakımın sorumlu araştırmacı tarafından yerine getirileceği, uygulanan işleme bağlı olarak gelişebilecek her tür hasara (sakatlanma ve ölüm dahil) karşı güvencede olduğum, masraflarımın Doç. Dr. Melahat Akdeniz tarafından karşılanacağı bana bildirildi.

6. Araştırma Giderleri:

Araştırma kapsamındaki bütün işlemler için benden ya da bağlı bulunduğum sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir.

7. Gönüllülük, Çalışmayı Reddetme ve Çalışmadan Çekilme Hakkı, Çalışmadan Çıkarılma:

- a. Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama altında olmaksızın gönüllü olarak katılıyorum.
- b. Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğum bana bildirildi.
- c. Sorumlu araştırmacıya haber vermek kaydıyla, hiçbir gerekçe göstermeksizin istediğim anda bu çalışmadan çekilebileceğimin bilincindeyim.
- d. Çalışmanın yürütücüsü olan araştırmacı ya da destekleyen kuruluş, çalışma programının gereklerini yerine getirmedeki ihmali nedeniyle ya da araştırma prosedürüne bağlı olarak onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabilir.

8. Gizlilik:

Bu çalışmadan elde edilen bilgiler, verilere gereksinimi olan öteki ülkelerin hükümetlerine ve ilgili birimlere iletilebilir. Bu çalışmadan elde edilen bilgiler, verilere gereksinimi olan öteki ülkelerin hükümetlerine ve ilgili birimlerine iletilebilir. Çalışmanın sonuçları bilimsel toplantılar ya da yayınlarda sunulabilir. Ancak, bu tür durumlarda kimliğim kesin olarak gizli tutulacaktır.

9. Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce gönüllüye / katılımcıya verilmesi gereken bilgileri gösteren Aydınlatılmış Onam Formu adlı metni kendi anadilimde okudum ya da bana okunmasını sağladım. Bu bilgilerin içeriği ve anlamı, yazılı ve sözlü olarak açıklandı. Aklıma gelen bütün soruları sorma olanağı tanındı ve sorularıma doyurucu cevaplar aldım. Çalışmaya katılmadığım ya da katıldıktan sonra çekildiğim durumda, hiçbir yasal hakkımdan vazgeçmiş olmayacağım. Bu koşullarla, söz konusu araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

Bu metnin imzalı bir kopyasını aldım.

Gönüllünün / katılımcının Adı- Soyadı:

Yaş ve Cinsiyeti:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya fax numarası):

.....

.....

Tarih:

Velayet ya da vesayet altında bulunanlar için;

Veli ya da Vasinin Adı- Soyadı:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya fax numarası):

.....

.....

Tarih:

Açıklamaları Yapan Araştırmacının

Adı- Soyadı:

İmzası:

Tarih:

Onam alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin

Adı- Soyadı:

İmzası:

Görevi:

Tarih:



Ek 3. Akdeniz Üniversitesi Hastanesi’nde görevli sağlık çalışanlarının KOVID-19 enfeksiyonu öncesi aşılama durumlarına göre post-KOVID sendromu açısından değerlendirilmeleri anketi

Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim dalı tarafından yürütülen **A Akdeniz Üniversitesi Hastanesi’nde görevli sağlık çalışanlarının KOVID-19 enfeksiyonu öncesi aşılama durumlarına göre post-KOVID sendromu açısından değerlendirilmeleri**” adlı bilimsel bir çalışmadır. Bu çalışmadan elde edilen verilerle post-kovid sendromunun kovid aşı ve kovid aşısı olmayan kişilerde prevalansı ve seyri konusu araştırılacaktır. Anketin ilk bölümü sizin demografik özelliklerinizle ilgilidir ve siz izin vermediğiniz sürece kesinlikle gizli tutulacaktır. İkinci bölümde ise post sendromuna dair semptomlar sorgulanmaktadır. Lütfen sizin için en doğru olan seçeneği (seçenekleri) işaretleyiniz.

Çalışmamıza katıldığınız için teşekkür ederiz.

1. Yaşınız:
2. Cinsiyetiniz:
 - a. Kadın
 - b. Erkek
3. Medeni Durumunuz:
 - a. Evli
 - b. Bekar
4. Eğitim durumunuz:
 - a. İlkokul ve altı
 - b. Ortaokul
 - c. Lise
 - d. Üniversite ve üzeri
5. Mesleğiniz:
 - a. Araştırma görevlisi (Doktor)
 - b. Acil Tıp Teknisyeni (ATT)
 - c. Danışma Görevlisi
 - d. Destek Hizmetleri Personeli (Gözetmen)
 - e. Destek Hizmetleri Personeli (Hasta Bakıcı)
 - f. Destek Hizmetleri Personeli (Temizlik İşleri)
 - g. Diyetisyen
 - h. Eczacı
 - i. Hemşire
 - j. Laboratuvar Teknisyeni/Teknikeri
 - k. Mutfak Çalışanı
 - l. Öğretim Üyesi
 - m. Öğretim Görevlisi (Doktor)
 - n. Öğretim Görevlisi (Diğer)
 - o. Paramedik

- p. Radyoloji Teknikeri/Teknisyeni
 - q. Sekreter
 - r. Teknik birim çalışanı
 - s. Diğer (Açıklayınız)
6. Kronik hastalığınız var mı?:
- a. Evet
 - b. Hayır
7. Kronik hastalığınız varsa belirtiniz (Birden Fazla Şık İşaretleyebilirsiniz) :
- a. Hipertansiyon
 - b. Şeker Hastalığı
 - c. Kanser Hastalığı
 - d. Akciğer Hastalıkları (KOAH, Astım, vb.)
 - e. Kalp Hastalıkları
 - f. Kronik Karaciğer Hastalığı
 - g. Kronik Böbrek Hastalığı
 - h. Psikiyatrik Hastalıklar (Depresyon, Anksiyete Bozukluğu, Uyku Bozukluğu, vb.)
 - i. Diğer (Belirtiniz).....
8. COVID-19 aşısı yaptırdınız mı?
- a. Evet
 - b. Hayır
9. Yanıt evet ise hangi tarihlerde, hangi aşıları yaptırdınız?
- 1.doza
2.doza.....
Ek dozlar.....
10. COVID-19 enfeksiyonu (PCR ile tanı konulmuş) geçirdiniz mi?
- a. Evet
 - b. Hayır
11. Yanıt evet ise hangi tarihte tanı aldınız?
.....
12. Enfeksiyon sürecinde yatarak tedavi aldınız mı?
- a. Evet
 - b. Hayır
13. COVID-19 enfeksiyonu sonrası hangi belirtileri ne kadar süre yaşadınız?

Not; Aşağıdaki sorular enfeksiyon sonrası dönemde ortaya çıkan bulguları sorgulamaktadır.

- a. Günlük yaşamı engelleyen yorgunluk veya halsizlik, fiziksel veya zihinsel efordan sonra kötüleşen belirtiler oldu mu?
 - o Evet
 - o Hayır
 - o Süre
- b. Ateş oldu mu?
 - o Evet
 - o Hayır

- ☐ Süre
- c. Nefes almada zorluk veya nefes darlığı oldu mu?
 - ☐ Evet
 - ☐ Hayır
 - ☐ Süre
- d. Öksürük oldu mu?
 - ☐ Evet
 - ☐ Hayır
 - ☐ Süre
- e. Göğüs ağrısı oldu mu?
 - ☐ Evet
 - ☐ Hayır
 - ☐ Süre
- f. Çarpıntı veya kalp hızında artış (taşikardi) oldu mu?
 - ☐ Evet
 - ☐ Hayır
 - ☐ Süre
- g. Düşünme veya konsantre olma zorluğu oldu mu?
 - ☐ Evet
 - ☐ Hayır
 - ☐ Süre
- h. Baş ağrısı oldu mu?
 - ☐ Evet
 - ☐ Hayır
 - ☐ Süre
- i. Uyku sorunları oldu mu?
 - ☐ Evet
 - ☐ Hayır
 - ☐ Süre
- j. Koku veya tat kaybı-değişikliği oldu mu?
 - ☐ Evet
 - ☐ Hayır
 - ☐ Süre
- k. Depresyon veya anksiyete (endişeli olma hali) oldu mu?
 - ☐ Evet
 - ☐ Hayır
 - ☐ Süre
- l. Ayağa kalktığınızda baş dönmesi oldu mu?
 - ☐ Evet
 - ☐ Hayır
 - ☐ Süre
- m. Gerginlik hali oldu mu?
 - ☐ Evet
 - ☐ Hayır
 - ☐ Süre
- n. İshal oldu mu?
 - ☐ Evet

- ☐ Hayır
 - ☐ Süre
- o. Karın ağrısı oldu mu?
 - ☐ Evet
 - ☐ Hayır
 - ☐ Süre
- p. Eklem veya kas ağrısı oldu mu?
 - ☐ Evet
 - ☐ Hayır
 - ☐ Süre
- q. Vücutta döküntü-kızarıklık oldu mu?
 - ☐ Evet
 - ☐ Hayır
 - ☐ Süre
- r. Kadın katılımcılar için; adet döngüsünde değişiklik oldu mu?
 - ☐ Evet
 - ☐ Hayır
 - ☐ Süre
- s. Bunlar dışında yaşadığınız belirtilir oldu mu?
 - Evet
 - Varsa belirtiniz.....
 - Hayır

Anketi yanıtladığınız için teşekkür ederiz.