

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

COVID-19 HASTALARININ UZUN DÖNEM İZLEMLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Kübra YILDIRIM

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

COVID-19 HASTALARININ UZUN DÖNEM İZLEMLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Kübra YILDIRIM

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Gürdal YILMAZ

TRABZON - 2023

ÖZET

Amaç: Büyük bir halk sağlığı sorunu haline gelen COVID-19 enfeksiyonu her yönüyle irdelenmesi ve takip edilmesi gereken klinik bir durumdur. COVID-19 sonrası devam eden semptomlar hakkında yapılan çalışmaların sayısı artmaktadır ve bu çalışmalar arasında semptom türleri ve sıklıkları konusunda farklılıklar görülebilmektedir. Bu bağlamda, kendi kliniğimizde COVID-19 hastalarını hastalık başlangıcından itibaren takip ederek, yerel hasta profilimizi ortaya koymayı hedefledik. Çalışmamızda, hastaların uzun dönemdeki mortalite oranlarını ve önceden mevcut sağlık durumlarına eklenen yeni hastalık tanılarını inceleyerek, COVID-19 ile ilişkisini bu alanda sınırlı sayıda çalışma bulunan literatüre katkı sağlamayı amaçladık. Bu çalışmanın bulguları, COVID-19 hastalarının uzun vadeli izlemi ve yönetimi için klinik uygulamalara önemli bir katkı sağlayacaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız Karadeniz Teknik Üniversitesi Farabi Hastanesinde COVID-19 servisinde 01.03.2020-01.05.2022 tarihleri arasında yatarak takip edilmiş SARS CoV-2 PZR sonucu pozitif gelen hastalar ile COVID-19 sonrası izlem polikliniğinde değerlendirilen COVID-19 hastalarında, COVID-19 sonrası dönemde 0-6. ay, 6-12. ay, 12-18. ay ve 18-24. aydaki semptom ve bulguları ile yeni almış oldukları hastalık tanıları retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Araştırmaya %53.23'ü (n = 519) erkek, toplam 975 COVID-19 hastası dâhil edildi. Tüm katılımcıların yaş ortalaması 59.87 ± 18.05 'ti (Ortanca = 62.00, min =18.00, max = 98.00). Hastaların 761'inde en az bir hastalık bulunmaktaydı. Hastaların çoğunluğunu şiddetli (%33.84) hasta grubu oluşturdu. SARS CoV-2 PZR pozitifliği öncesinde 422 hastaya (%43.28) en az bir COVID-19 aşısı yapılmıştı. Takip sürecinde 275 (% 28.20) hastada ek komplikasyon görüldü. Komplikasyon olarak en fazla enfeksiyon (% 6.66) görüldü. Yatırılarak takip edilen 186 (%19.07) hasta exitus oldu. Exitus olan hastaların yaşı sağ kalanlara göre anlamlı olarak daha fazlaydı (OR, 1.04; $p < 0.001$). Erkeklerde (OR, 1.54; $p = 0.009$), sağlık bakımı ilişkili COVID-19 hastalarında (OR, 2.70; $p < 0.001$), ek hastalığı olan hastalarda (OR, 9.01; $p < 0.001$), ek hastalık olarak; HT (OR, 1.54; $p = 0.008$), kalp hastalığı (OR, 1.96; $p = 0.002$), onkolojik hastalık (OR, 2.96; $p < 0.001$), astım

ve/veya KOAH (OR, 1.77; p = 0.006), nöropsikiyatrik hastalık (OR, 2.29; p = 0.001) ve otoimmün hastalığı (OR, 2.14; p = 0.017) olanlarda, hastaneye başvuru anında; solunum sıkıntısı (OR, 1.75; p = 0.012), genel durum bozukluğu (OR, 3.40; p < 0.001), bilinç bulanıklığı (OR, 2.58; p = 0.031), ishal (OR, 2.89; p = 0.049) olanlarda, hastalık şiddeti evrelemesinde şiddetli ve kritik hasta grubunda, yoğun bakım yatışı olan hastalarda (OR, 12.30; p < 0.001), akciğer görüntüleme bulgusu olanlarda (OR, 2.60; p < 0.001), COVID-19 akut hastalık takibinde komplikasyon gelişen hastalarda (OR, 2.10; p < 0.001) akut dönemde mortalite anlamlı olarak daha fazlaydı. COVID-19 sonrası semptomlar 450 hastada 2.20 ± 1.60 ay boyunca görülmeye devam etti. Ek hastalıklardan; kalp hastalığı (OR, 1.58; p = 0.014), astım ve/veya KOAH (OR, 1.62; p = 0.031) ve tiroid hastalığı (OR, 3.26; p = 0.007) olanlarda, COVID-19 akut dönemde semptomu olan hastalarda (OR, 2.55; p < 0.001), yoğun bakımda takip edilen hastalarda (OR, 3.17; p < 0.001) ve akciğer görüntülemesinde COVID-19 tutulumu olan hastalarda (OR, 1.72; p = 0.003), COVID-19 akut hastalık takibinde komplikasyon görülen hastalarda (OR, 2.41; p < 0.001) COVID-19 sonrası semptom daha sık görüldü. COVID-19 sonrası sağ kalan hastaların takibinde 126 hasta exitus oldu. COVID-19 sonrası sağ kalan hastalardan erkeklerde (OR, 1.55; p = 0.026), en az bir ek hastalığı olanlarda (OR, 13.46; p < 0.001) ek hastalıklardan; kalp hastalığı (OR, 2.79; p < 0.001), onkolojik hastalığı (OR, 5.21; p < 0.001), nöropsikiyatrik hastalık (OR, 2.10; p = 0.015), KBH (OR, 2.04; p = 0.016) ve karaciğerde siroz (OR, 5.40; p = 0.026) olanlarda, COVID-19 hastalık takibinde komplikasyon gelişen hastalarda (OR, 2.94; p < 0.001), COVID-19 sonrası dönemde dispne (OR, 6.33; p < 0.001) ve ateş (OR, 2.40; p = 0.022) semptomu olanlarda, COVID-19 sonrası dönemde enfektif (OR, 2.48; p < 0.001) ve onkolojik hastalık (OR, 3.27; p = 0.042) tanısı alanlarda COVID-19 sonrası dönem mortalitesi anlamlı olarak daha fazlaydı. COVID-19 sonrası dönemde ölen hastaların yaşı sağ kalanlara göre anlamlı olarak daha fazlaydı (OR, 1.04; p < 0.001). COVID-19 uzun dönem takibinde 306 hasta yeni bir hastalık tanısı aldı. Hastalara en fazla enfeksiyon hastalığı tanısı konuldu. COVID-19 uzun dönem takibinde ilk 6 ayda 85 hasta exitus olurken 186 yeni hastalık tanısı konuldu. COVID-19 uzun dönem takibi 6-12. aylarda 20 hasta exitus olurken 101 yeni hastalık tanısı konuldu. COVID-19 uzun dönem takibi 12-18. aylarda 16 hasta exitus

olurken 57 yeni hastalık tanısı konuldu. COVID-19 uzun dönem takibi 18-24. aylarda 5 hasta exitus olurken 17 yeni hastalık tanısı konuldu . Hipertansiyonu olan hastalarda (OR, 1.68; $p < 0.001$), COVID-19 akut hastalık sürecinde komplikasyonu olanlarda (OR, 1.47; $p = 0.026$), COVID-19 sonrası semptomu olan hastalarda (OR, 1.79; $p < 0.001$) yeni hastalık tanısı alma sıklığı anlamlı olarak daha fazla görüldü. COVID-19 sonrası dönemde yeni hastalık tanısı alanların yaşı anlamlı olarak daha fazlaydı (OR, 1.01; $p = 0.004$).

Sonuç: Bu çalışma, COVID-19 sonrası uzun dönem takibinin önemini ortaya koymaktadır. Bulgularımız, ilk 6 aylık süreçte mortalite ve yeni hastalık tanılarının en sık görüldüğünü göstermektedir. Bu durum, COVID-19 sonrası hastaların uzun vadeli sağlık durumunu izlemenin ve gerektiğinde müdahale etmenin önemini vurgulamaktadır. Sağlık hizmeti sağlayıcılarının, hastaların bu dönemde düzenli kontrollerini sağlamaları ve potansiyel komplikasyonları erken teşhis etmek için takip programlarına dâhil etmeleri gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: COVID-19, uzun dönem takip, sağlık durumu

SUMMARY

Aim: COVID-19 infection, which has become a major public health issue, needs to be examined and monitored in all aspects as a clinical condition. The number of studies on post-COVID-19 persistent symptoms is increasing, and variations can be observed in the types and frequencies of these symptoms among different studies. In this context, we aimed to reveal our local patient profile by following COVID-19 patients in our clinic from the onset of the disease. In our study, by examining the long-term mortality rates of patients and newly diagnosed diseases added to their pre-existing health conditions, we aimed to contribute to the literature, which has limited studies in this field, in terms of their relationship with COVID-19. The findings of this study will provide significant contributions to clinical practices for the long-term follow-up and management of COVID-19 patients.

Materials and method: Our study was conducted at Karadeniz Technical University Farabi Hospital and included COVID-19 patients who were hospitalized and followed up between March 1, 2020, and May 1, 2022. The study also included COVID-19 patients evaluated in the post-COVID-19 follow-up clinic. Retrospective evaluation was performed on the symptoms and findings during the 0-6 months, 6-12 months, 12-18 months, and 18-24 months periods after COVID-19, as well as the newly diagnosed diseases.

Results: The study included a total of 975 COVID-19 patients, of which 53.23% (n=519) were male. The mean age of all participants was 59.87 ± 18.05 years (median=62.00, min=18.00, max=98.00). At least one comorbidity was present in 761 patients. The majority of patients belonged to the severe (33.84%) category. Prior to SARS-CoV-2 PCR positivity, at least one COVID-19 vaccination had been administered to 422 patients (43.28%). During the follow-up period, additional complications were observed in 275 patients (28.20%), with infection being the most common complication (6.66%). Among the hospitalized patients, 186 (19.07%) died. The age of the deceased patients was significantly higher than that of the survivors (OR 1.04, $p<0.001$). In males (OR 1.54, $p=0.009$), hospital-associated COVID-19 patients (OR 2.70, $p<0.001$), patients with comorbidities (OR 9.01, $p<0.001$), and

patients with additional conditions such as hypertension (OR 1.54, $p=0.008$), cardiac disease (OR 1.96, $p=0.002$), oncologic disease (OR 2.96, $p<0.001$), asthma and/or COPD (OR 1.77, $p=0.006$), neuropsychiatric disease (OR 2.29, $p=0.001$), and autoimmune disease (OR 2.14, $p=0.017$), respiratory distress (OR 1.75, $p=0.012$), general condition deterioration (OR 3.40, $p<0.001$), confusion (OR 2.58, $p=0.031$), and diarrhea (OR 2.89, $p=0.049$) were more prevalent at the time of hospital admission. The severe and critical categories of disease severity, intensive care unit admission (OR 12.30, $p<0.001$), presence of lung imaging findings (OR 2.60, $p<0.001$), development of complications during the acute phase of COVID-19 (OR 2.10, $p<0.001$), and higher mortality rates were observed. Post-COVID-19 symptoms persisted for an average of 2.20 ± 1.60 months in 450 patients. Among the comorbidities, patients with cardiac disease (OR 1.58, $p=0.014$), asthma and/or COPD (OR 1.62, $p=0.031$), and thyroid disease (OR 3.26, $p=0.007$) had a higher frequency of post-acute COVID-19 symptoms. Additionally, patients with symptoms during the acute phase of COVID-19 (OR 2.55, $p<0.001$), those followed in the intensive care unit (OR 3.17, $p<0.001$), and those with lung involvement on imaging (OR 1.72, $p=0.003$) were more likely to experience post-COVID-19 symptoms. The frequency of post-acute symptoms was also higher in patients with complications during the acute phase of COVID-19 (OR 2.41, $p<0.001$). Among the survivors, 126 patients died during the follow-up period. Among the survivors, males (OR 1.55, $p=0.026$), those with at least one comorbidity (OR 13.46, $p<0.001$), and those with comorbidities such as cardiac disease (OR 2.79, $p<0.001$), oncologic disease (OR 5.21, $p<0.001$), neuropsychiatric disease (OR 2.10, $p=0.015$), hypertension (OR 2.04, $p=0.016$), and liver cirrhosis (OR 5.40, $p=0.026$) had a higher risk of mortality during the post-COVID-19 period. Additionally, mortality rates were higher in patients with complications during the course of COVID-19 (OR 2.94, $p<0.001$) and those with post-acute symptoms such as dyspnea (OR 6.33, $p<0.001$) and fever (OR 2.40, $p=0.022$). Infectious disease (OR 2.48, $p<0.001$) and oncologic disease (OR 3.27, $p=0.042$) diagnoses in the post-COVID-19 period were also associated with higher mortality rates. The age of patients who died during the post-COVID-19 period was significantly higher than that of the survivors (OR 1.04, $p<0.001$). During long-term COVID-19 follow-up, 306 patients received a new diagnosis. Infectious diseases were

the most common diagnoses. In the first 6 months of long-term COVID-19 follow-up, 85 patients died, while 186 new diagnoses were made. In the 6-12 month period, 20 patients died, and 101 new diagnoses were made. In the 12-18 month period, 16 patients died, and 57 new diagnoses were made. In the 18-24 month period, 5 patients died, and 17 new diagnoses were made. The frequency of receiving a new diagnosis was significantly higher in patients with hypertension (OR 1.68, $p<0.001$), those with complications during the acute phase of COVID-19 (OR 1.47, $p=0.026$), those with post-acute COVID-19 symptoms (OR 1.79, $p<0.001$), and older patients (OR 1.01, $p=0.004$).

Conclusion: This study highlights the importance of long-term follow-up after COVID-19. Our findings demonstrate that mortality and new disease diagnoses are most commonly observed within the first 6 months. This underscores the need to monitor the long-term health status of COVID-19 survivors and intervene when necessary. Healthcare providers should ensure regular check-ups for patients during this period and include them in follow-up programs to facilitate early detection of potential complications.

Key words: COVID-19, long-term follow-up, health status.

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	ii
SUMMARY	v
İÇİNDEKİLER.....	viii
KISALTMALAR DİZİNİ.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
GRAFİKLER DİZİNİ.....	xii
TABLolar DİZİNİ	xiii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Koronavirüsler	3
2.1.2. SARS-CoV-2 varyantları.....	5
2.2. COVID-19.....	6
2.2.1. Epidemiyoloji ve Bulaşma Yolları.....	6
2.2.2. Patogenez.....	7
2.2.3. Klinik Özellikleri.....	8
2.2.4. Komplikasyonlar	9
2.2.5. Teşhis	10
2.2.6. Laboratuvar ve Radyolojik Bulgular.....	10
2.2.7. Tedavi.....	11
2.2.8. COVID Sonrası Durumlar.....	14
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	16
3.1. Çalışmaya Dâhil Edilme Kriterleri	16
3.2. Çalışmaya Dâhil Edilmeme Kriterleri.....	16
3.3. Çalışma Protokolü	16
3.4 İstatistiksel Analiz.....	20
4.BULGULAR	21
5.TARTIŞMA	61
6.SONUÇ VE ÖNERİLER.....	76
6.1. Sonuçlar.....	76
6.2. Öneriler	83
7. KAYNAKLAR.....	86

KISALTMALAR DİZİNİ

ACE2:	Anjiyotensin dönüştürücü enzim 2
AF:	Atriyal fibrilasyon
ARDS:	Akut solunum sıkıntısı sendromu
ALT:	Alanin aminotransferaz
AST:	Aspartat Aminotransferaz
BT:	Bilgisayarlı tomografisi
CDC:	Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi
CoV:	Koronavirüs
COVID-19:	Koronavirüs hastalığı 2019
CPK:	Kreatin kinaz
CrCl:	Kreatinin klirensi
CRP:	C-reaktif protein
DM:	Diyabetes mellitus
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
DVT:	Derin ven trombozu
eGFR:	Glomerüler filtrasyon hızı
ECMO:	Ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu
ESR:	Eritrosit sedimantasyon hızı
FiO2:	İnspire edilen oksijen fraksiyonu
HE:	Hemaglutinin esterase
HIV:	İnsan immün yetmezlik virüsü
HT:	Hipertansiyon
ICD-10:	Uluslararası Hastalık Sınıflandırması
IV:	İntravenöz
JAK:	Janus kinaz
KBH:	Kronik böbrek hastalığı
KDIGO:	Böbrek Hastalığı Küresel Sonuçların İyileştirilmesi Kılavuzu

KOAH:	Kronik obstruktif akciğer hastalığı
LDH:	Laktat dehidrogenaz
LMW-heparin:	Düşük molekül ağırlıklı heparin
MAS:	Makrofaj aktivasyon sendromu
MERS:	Orta Doğu solunum sendromu
MHV:	Murin hepatit virüsü
mSOFA :	Modifiye sepsis ilişkili organ yetmezliği değerlendirmesi
NAAT:	Nükleik asit amplifikasyon testi
NIH:	Amerika Ulusal Sağlık Enstitüsü
NSAID:	Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç
OR:	Olasılık oranı
PAAC grafisi:	Postero-anterior akciğer grafisi
PaO2:	Parsiyel arteriyel oksijen basıncı
PHEIC:	Uluslararası Kamu Sağlığı Acil Durumu
PZR:	Polimeraz Zincir reaksiyonu
RNA:	Ribonükleik asit
SARS-CoV-2:	Ciddi akut solunum sendromu koronavirüs 2
SVT:	Supraventriküler taşikardi
VT:	Ventriküler taşikardi
VTE:	Venöz tromboembolizm
YBÜ:	Yoğun bakım ünitesi

ŞEKİLLERDİZİNİ

Şekil 1. Koronavirüsün ana yapısal proteinlerinin şematik görünümü	4
--	---



GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. COVID-19 hastalarının ek hastalıklarının dağılımı	21
Grafik 2. COVID-19 hastalarının enfeksiyon kaynaklarının dağılımı	24
Grafik 3. COVID-19 hastalarının hastalık şiddetlerinin dağılımı	24
Grafik 4. COVID-19 sonrası uzun dönemde yeni tanı alanların tanı türleri dağılımı	54



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. COVID-19 hastalarının semptomlarının dağılımı.....	21
Tablo 2. COVID-19 hastalarının hastaneye yatışı ile ilgili özelliklerin dağılımı	22
Tablo 3. COVID-19 hastalarının hastanede yatış ve SARS CoV-2 PZR alınma durumları ile ilgili değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler	23
Tablo 4. COVID-19 hastalarında akciğer görüntülemesine ilişkin özelliklerin dağılımı	24
Tablo 5. COVID-19 hastalarının COVID-19 öncesi dönemde aşılama durumları ile ilgili tanımlayıcı özelliklerin dağılımı	25
Tablo 6. COVID-19 hastalarının aldıkları tedavilerin dağılımı	25
Tablo 7. COVID-19 hastaların takibinde görülen komplikasyonların dağılımı	26
Tablo 8. COVID-19 hastalarının akut dönem mortalitesi ile yaş ilişkisi.....	27
Tablo 9. COVID-19 hastalarının akut dönem mortalitesi ile cinsiyet, enfeksiyon kaynağı ve ek hastalıklarının ilişkisi	28
Tablo 10. COVID-19 hastalarının akut dönem mortalitesi ile semptomlarının ilişkisi	30
Tablo 11. COVID-19 hastalarının akut dönem mortalitesi ile hastanede yatış ve SARS CoV-2 PZR alınma durumları ile ilgili sürekli değişkenlerin ilişkisi	31
Tablo 12. COVID-19 hastalarının hastalık şiddeti, yoğun bakıma yatış durumu, akciğer görüntüleme bulgusu ve COVID-19 aşılama durumunun akut dönem mortalite ile ilişkisi.....	32
Tablo 13. COVID-19 öncesi dönemde aşılama ile yaş ilişkisi	33
Tablo 14. COVID-19 öncesi dönemde en az 1 doz aşılamaı öngören lojistik regresyon analizi.....	34
Tablo 15. COVID-19 öncesi dönemde 2 ve üzeri sayıda aşılama ile yaş ilişkisi	35
Tablo 16. COVID-19 öncesi dönemde 2 ve üzeri sayıda aşılamaı öngören lojistik regresyon analizi.....	35
Tablo 17. Yoğun bakıma yatışı yapılan COVID-19 hastalarının akut dönem mortalitesi ile yoğun bakıma yatma gün sayısının ilişkisi	36
Tablo 18. COVID-19 hastalarının akut dönem mortalitesi ile komplikasyonların ilişkisi....	37
Tablo 19. Hastaların akut COVID-19 sonrası aldıkları tedaviler	37
Tablo 20. COVID-19 sonrası uzun dönem semptomların ve sürelerinin dağılımı	38
Tablo 21. COVID-19 sonrası uzun dönem semptom görülme durumu ile cinsiyet, enfeksiyon kaynağı ve ek hastalık ilişkisi	40
Tablo 22. COVID-19 sonrası uzun dönem semptom görülme durumu ile yaş ilişkisi	41
Tablo 23. COVID-19 sonrası uzun dönem semptom görülme durumu ile akut dönemde görülen semptomların ilişkisi	41
Tablo 24. COVID-19 sonrası uzun dönem semptom görülme durumu ile hastanede yatış ve SARS CoV-2 PZR alınma durumları ile ilgili sürekli değişkenlerin ilişkisi.....	43
Tablo 25. COVID-19 sonrası uzun dönemde semptom görülme durumu ile yoğun bakıma yatma durumu, görüntüleme bulgusu ve COVID-19 öncesi aşılama durumunun ilişkisi..	44
Tablo 26. COVID-19 sonrası uzun dönemde semptom görülme durumu ile yoğun bakıma yatışı yapılan hastalarda yoğun bakıma yatma gün sayısının ilişkisi	44
Tablo 27. COVID-19 sonrası uzun dönemde semptom görülme durumu ile COVID-19 takibinde görülen komplikasyonların ilişkisi	45
Tablo 28. COVID-19 sonrası uzun dönemde semptomu olan hastaların semptom süresi ile yaş ilişkisi	46

Tablo 29. COVID-19 sonrası sağ kalan hastaların COVID-19 sonrası uzun dönemde tanılan ve sağ kalım durumlarının dağılımı	47
Tablo 30. COVID-19 sonrası sağ kalan hastaların uzun dönem mortalitesi ile cinsiyet, ek hastalık, COVID-19 hastalık şiddeti ve görüntüleme bulgusu ilişkisi.....	47
Tablo 31. COVID-19 sonrası sağ kalan hastaların COVID-19 sonrası uzun dönem mortalitesi ile yaş ilişkisi	48
Tablo 32. COVID-19 sonrası sağ kalan hastaların COVID-19 sonrası uzun dönem mortalitesi ile hastanede yatış günü ile ilişkisi.....	49
Tablo 33. COVID-19 sonrası uzun dönem mortalitesi ile akut COVID-19 takibinde gelişen komplikasyonların ilişkisi	50
Tablo 34. COVID-19 sonrası uzun dönem mortalitesi ile COVID-19 sonrası semptomlarının ilişkisi	51
Tablo 35. COVID-19 sonrası uzun dönem mortalitesi ile COVID-19 sonrası devam eden semptomların süresinin ilişkisi	51
Tablo 36. COVID-19 sonrası uzun dönem mortalitesi ile COVID-19 sonrası dönemde yeni hastalık tanısı türü ilişkisi	52
Tablo 37. COVID-19 sonrası uzun dönem mortalitesi ile hastaların akut COVID-19 döneminde yoğun bakıma yatma durumlarının ilişkisi	53
Tablo 38. COVID-19 sonrası uzun dönem mortalitesi ile aşılama durumları ilişkisi	53
Tablo 39. COVID-19 sonrası uzun dönemde 6 aylık periyotlarda alınan yeni hastalık tanılarının ve sağ kalım durumlarının dağılımı	54
Tablo 40. COVID-19 sonrası uzun dönemde yeni hastalık tanısı alma durumu ile cinsiyet, ek hastalık, hastalık şiddeti, yoğun bakıma yatma durumu ve görüntüleme bulgusu ilişkisi	56
Tablo 41. COVID-19 sonrası uzun dönemde yeni hastalık tanısı alma durumu ile yaş ilişkisi	57
Tablo 42. COVID-19 sonrası uzun dönemde yeni hastalık tanısı alma durumu ile hastanede yatış günü ile ilişkisi	57
Tablo 43. COVID-19 sonrası uzun dönemde yeni hastalık tanısı alma durumu ile komplikasyonların ilişkisi.....	58
Tablo 44. COVID-19 sonrası uzun dönemde yeni hastalık tanısı alma durumu ile COVID-19 sonrası semptomlarının ilişkisi	59
Tablo 45. Yeni hastalık tanısı alma durumu ile COVID-19 sonrası uzun dönem semptom süresi ilişkisi	60

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Koronavirüsler, insanlarda ve köpekler, kediler, tavuklar, sığırlar, kuşlar gibi diğer canlılarda hastalık yapabilen büyük, zarflı, tek sarmallı ribonükleik asid (RNA) virüsleridir. Tipik olarak bağışıklığı yeterli bireylerde soğuk algınlığı semptomlarına neden olan 229E, OC43, NL63 ve HKU1 en yaygın bulunan koronavirüslerdir. Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) COVID-19'a neden olan ve küresel olarak yayılan koronavirüstür (1).

İlk olarak Çin'in Hubei eyaletinin başkenti Wuhan'da ciddi akut solunum sendromu (SARS) ve Orta Doğu solunum sendromu (MERS) hastalarına benzer şekilde ateş, öksürük, nefes darlığı ve göğüs ağrısı gibi viral pnömoni semptomları olan hastalar ortaya çıktı. Yatırılarak takip edilen şiddetli pnömonisi olan hastalardan alınan bronkoalveolar lavaj sıvısı örneklerinden metagenomik RNA dizilimi ve virüs izolasyonu yoluyla, ortaya çıkan bu hastalığa neden olan ajanın daha önce hiç görülmemiş bir betakoronavirüs olduğu belirlendi. Bu yeni koronavirüs pnömonisi kısa sürede Hubei eyaletindeki diğer şehirlere ve Çin'in diğer bölgelerine yayıldı. Bir ay içinde, Çin'in 34 eyaletinin tamamına kitlesel olarak dağıldı (2). 15 Ocak 2020 sonrasında her gün binlerce yeni vakanın teşhis edilmesiyle teyit edilen vakaların sayısı aniden arttı. 11 Şubat 2020'de Uluslararası Virüs Taksonomisi Komitesi yeni koronavirüsü "SARS-CoV-2" ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) hastalığı "COVID-19" olarak adlandırdı. DSÖ, Mart 2020'de koronavirüs salgınını pandemi olarak ilan etti ve bu durumun bir Uluslararası Kamu Sağlığı Acil Durumu (PHEIC) olduğunu açıkladı (3). 9 Mayıs 2023 itibariyle DSÖ verilerine göre yaklaşık 765 milyon doğrulanmış vaka ve 6.9 milyon doğrulanmış ölüm olduğu belirtilmiştir (4). Böylece SARS-CoV-2, hem enfekte insan sayısı hem de salgın bölgelerinin yayılımı açısından SARS ve MERS'i geride bırakmıştır. Büyük bir halk sağlığı sorunu haline gelen COVID-19 enfeksiyonu her yönüyle irdelenmesi ve takip edilmesi gereken klinik bir durumdur.

COVID-19'un klinik spektrumu geniş olup asemptomatik enfeksiyon, ateş, yorgunluk, miyalji, üst solunum yolu hastalığı, ciddi viral pnömoni ve ölümü kapsar. Hastalar her ne kadar akut hastalık evresini geçirseler bile uzun dönemde daha önce devam eden semptomları ve/veya beklenmedik organ işlev bozukluğu gözlemlenebilmektedir. Bununla birlikte, COVID-19'un yeni bir hastalık olması nedeniyle olası uzun vadeli sağlık sekellerine ilişkin belirsizliği devam etmektedir (5). COVID-19 sonrası devam eden semptomlar için bir çok tanım yapılmış olsa da DSÖ önderliğinde yapılan konsensusta COVID-19 hastalığında devam eden semptomlar için COVID-19 sonrası durum tanımı yapılmıştır. Akut COVID-19 enfeksiyonu hastalık başlangıcından itibaren ilk 4 haftayı kapsamaktadır. COVID-19 sonrası durum ise COVID-19 sırasında veya sonrasında gelişen, en az 2 ay süren ve alternatif bir tanı ile açıklanamayan semptom kümeleri olarak tanımlanmıştır (6).

COVID-19 sonrası devam eden semptomlar hakkında yapılan çalışmaların sayısı artmaktadır ve bu çalışmalar arasında semptom türleri ve sıklıkları konusunda farklılıklar görülebilmektedir. Bu bağlamda, kendi kliniğimizde COVID-19 hastalarını hastalık başlangıcından itibaren takip ederek, yerel hasta profilimizi ortaya koymayı hedefledik. Çalışmamızda, hastaların uzun dönemdeki önceden mevcut sağlık durumlarına eklenen yeni hastalık tanılarını incelemek, bu tanıların insan sağlığına etkisini irdelemek, uzun dönemde ki mortalite oranlarını belirlemek, uzun dönem sağlık sorunları ve COVID-19 ilişkisini tartışmak ve bu alanda sınırlı sayıda çalışma bulunan literatüre katkı sağlamayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

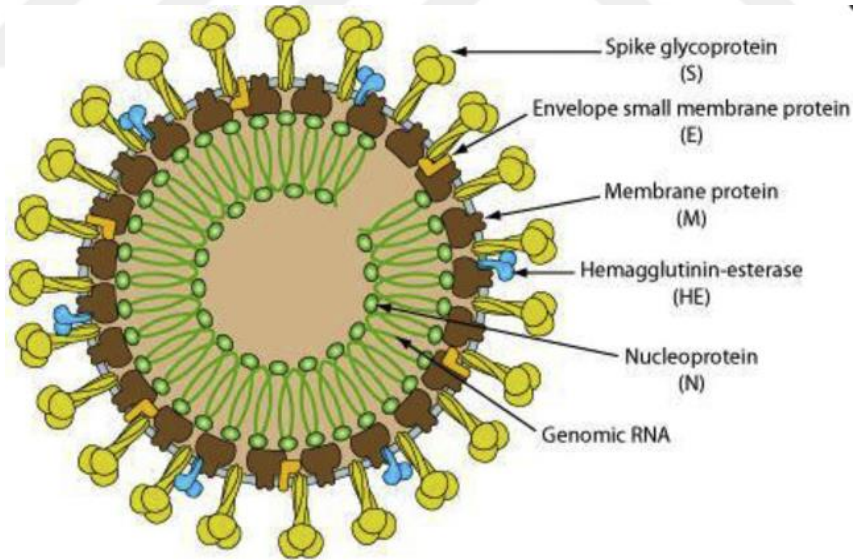
2.1. Koronavirüsler

Koronavirüsler (CoV'ler) Coronaviridae ailesinden yaklaşık 26-32 kilobaz büyüklüğünde zarflı, pozitif sarmallı RNA genomuna sahip virüslerdir. "Koronavirüs" terimi virüsün elektron mikroskobu altında gözlemlendiğinde CoV virionlarının görünümünün virüs zarından sivri uç çıkıntılarının bir taç şekline benzemesinden dolayı Latince'de taç anlamına gelen koronadan alır (Şekil 1) (7,8).

Coronaviridae ailesi, insanlar ve yarasalar dâhil olmak üzere öncelikle kuşları ve memelileri enfekte eder. CoV'ler soyoluşlarına göre: alfa-CoV (grup 1), beta-CoV (grup 2), gama-CoV (grup 3) ve delta-CoV (grup 4) olarak dört cinse ayrılır. İnsanları enfekte ettiği bilinen yedi koronavirüs, alfa ve betacoronavirüs cinsine girerken, gama ve deltacoronavirüsler öncelikle kuşları enfekte eder. Alfa-CoV cinsi, iki insan virüs türü HCoV-229E ve HCoV-NL63'ü içerir. Beta-CoV cinsi içinde dört soy (A, B, C ve D) bulunmaktadır. Beta-CoV cinsi, HCoV-OC43 ve HCoV-HKU1 ile MERS-CoV, SARS-CoV ve SARS-CoV-2'yi içerir. Koronavirüsler; betakoronavirüs, murin hepatit virüsü (MHV) ve insan alfacoronavirüs HCoV-229E modeli kullanılarak onlarca yıldır incelenmiştir. İnsanlarda HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43 ve HCoV-HKU1 genellikle hafif üst solunum yolu hastalığına neden olur ve toplu olarak soğuk algınlığı vakalarının %10-30'u ile ilişkilidir (9,10). Bununla birlikte, son yirmi yıl içinde, ciddi solunum yolu hastalıklarına neden olabilecek vahşi yaşamdan yayılarak insanlarda yüksek derecede patojenik olan üç koronavirüs ortaya çıktı. Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüsü (SARS-CoV) 2002' de, Orta Doğu solunum sendromu koronavirüsü (MERS-CoV) 2011' de ortaya çıktı. En son şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) 2019' da ortaya çıktı (10).

Tüm koronavirüsler spike (S), zarf (E), membran (M) ve nükleokapsid (N) yapısal proteinlerini taşırlar. Beta-CoV cinsi içinde, A soyundan gelen virüsler işlevsel olarak S proteinine benzeyen hemagglutinin esteraz (HE) adı verilen daha küçük bir proteini de kodlar (11).

Spike (S) proteini viral zarftan dışarı çıkar ve virüsün karakteristik taç şeklinin sivri uçlarını oluşturur. Reseptör bağlanmasına ve konakçı hücre zarı ile füzyona aracılık eder. S1 ve S2 olmak üzere iki alt bölümü bulunmaktadır (10). Nötralize edici antikor uyarıcı ana antijenler, S proteini üzerindedir (12). Membran (M) proteini, zarfın dış yüzeyinde çıkıntı yapan ve zarfı üç kez geçerek zarfın içinde kısa bir N-terminal alanına sahiptir. M proteini, viral birleşmede önemli bir rol oynar (13). Nükleokapsid proteini (N), nükleokapsidi oluşturmak için RNA genomu ile birleşir. Viral RNA sentezinin düzenlenmesinde yer alabilir ve virüs tomurcuklanması sırasında M proteini ile etkileşime girebilir (14). Küçük zarf (E) proteini, viral zarfda bir iyon kanalı oluşturur ve viral düzeneğe katılır. İşlevi bilinmemekle birlikte SARS-CoV'de, virüsün uygun şekilde birleştirilmesi ve salınması için M ve N ile birlikte gereklidir. Hemagglutinin-esteraz glikoprotein (HE) yalnızca betacoronavirüsler, HCoV-OC43 ve HKU1'de bulunur. Hemagglutinin parçası, konakçı hücre yüzeyindeki nöraminik aside bağlanarak, virüsün zara ilk absorpsiyonuna izin verir. Esteraz ise asetil gruplarını nöraminik asitten ayırır (15).



Şekil 1. Koronavirüsün ana yapısal proteinlerinin şematik görünümü (8)

2.1.1. SARS-CoV-2

Yeni bir betakoronavirüs olan SARS-CoV-2, SARS-CoV ile %79 ve MERS-CoV ile %50 genom dizisi özdeşliğini paylaşır (16). Altı fonksiyonel açık okuma çerçevesi (ORF'ler); 5' ile 3' replikaz (ORF1a/ORF1b), spike (S), zarf (E), membran (M) ve nükleokapsid (N) arasında düzenlenmiştir. SARS-CoV-2 tarafından kodlanan proteinlerin çoğu, SARS-CoV'deki karşılık gelen proteinlere benzer bir uzunluğa sahiptir. S geni dışında SARS-CoV-2, SARS-CoV ile %90'dan fazla amino asit özdeşliği paylaşır. Replikaz geni, 5' genomunun üçte ikisini kapsar. Bu gen transkripsiyon ve virüs replikasyonunda yer alan büyük bir poliproteini (pp1ab) kodlar. Bu SARS-CoV-2 yapısal olmayan proteinlerin çoğu, SARS-CoV ile %85'in üzerinde amino asit dizisi özdeşliğine sahiptir (17). Hem SARS-CoV-2 hem de SARS-CoV S proteinleri, reseptörleri olarak konakçı anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2)'yi kullanır (10). ACE2, anjiyotensin II'yi hidrolize eden bir hücre yüzeyi peptidazıdır ve çoğu organda özellikle akciğer ve ince bağırsak epitelinde eksprese edilir (18). Hücrel serin proteaz TMPRSS2, SARS-CoV-2 hücre girişi için de önemlidir (19).

2.1.2. SARS-CoV-2 varyantları

SARS-CoV-2 de diğer virüsler gibi zaman içinde değişim gösterebilir. SARS-CoV-2 de görülen bazı varyantlar, hızlı bir şekilde ortaya çıkmaları ve bulaşmaları veya klinik etkilere ilişkin kanıtları nedeniyle dikkat çekmiştir.

Alfa (B.1.1.7) varyantı: İlk olarak 2020'nin sonlarında Birleşik Krallık'ta tanımlandı. Önceden var olan suşlara göre yaklaşık %50-75 bulaştırıcılığı daha yüksekti (20). Bazı çalışmalar alfa varyantı ile enfekte olan hastaların daha yüksek hastalık şiddeti ile ilişkili olduğunu ileri sürdü (21).

Beta (B.1.351) varyantı: Güney Afrika'da 2020'nin sonlarında tanımlanan 20H/501Y.V2 olarak da bilinen bu varyant küresel olarak baskın bir varyant haline gelmedi (22). Ancak bu varyantla ilgili problem aşılama sonrası ve konvelesan plazmanın, Beta spike proteini ile vahşi tip spike proteini olanları nötralize edememesiydi (23,24).

Gama (P.1) varyantı: İlk olarak Aralık 2020'de Japonya'da tanımlanan 20J/501Y.V3 olarak da bilinen bu varyant küresel olarak baskın bir değişken haline gelmedi (25).

Delta (B.1.617.2) varyantı: İlk olarak Aralık 2020'de Hindistan'da tanımlanıp Omicron varyantı ortaya çıkana kadar dünya çapında en yaygın varyant oldu. Alfa varyantına göre daha bulaşıcı ve daha yüksek ciddi hastalık ve hastaneye yatış riski ile ilişkili bulundu (26).

Omicron (B.1.1.529) ile alt varyantları: Omicron varyantı Güney Afrika'da bölgesel artış gösteren COVID-19 vakaları ile ilişkilendirildi. Birçok başka ülkede de ani enfeksiyon artışlarıyla benzer şekilde ilişkili olduğu belirlendi. BA.1 orijinal Omicron varyantı olup her alt soy diğerlerinden spike proteinindeki en az bir mutasyonla farklılık gösterir. BA.4 ve BA.5 ise aynı spike proteinlerine sahipti (27). Omicron varyantları, hümmoral bağışıklıktan kaçabilir ve daha önce farklı bir suşla enfekte olmuş kişilerde yeniden enfeksiyon riski ile ilişkilidir. Yapılan çalışmalarda elde edilen gözlemsel veriler, Omicron enfeksiyonu ile ciddi hastalık veya ölüm riskinin, önceki varyantlardan daha düşük olduğunu göstermektedir (28).

2.2. COVID-19

Çin'in Hubei eyaletindeki bir şehir olan Wuhan' da 2019' un sonunda bir dizi pnömoni vakasının nedeni olarak yeni bir koronavirüs tanımlandı. Bu virüs öncelikle tüm Çin' de bir salgına ve ardından küresel bir salgına neden oldu (2). Şubat 2020' de Dünya Sağlık Örgütü, koronavirüs hastalığını COVID-19 olarak belirledi. COVID-19' a neden olan virüs, şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) olarak adlandırıldı.. Bu virüs daha önce 2019-nCoV olarak adlandırılıyordu.

2.2.1. Epidemiyoloji ve Bulaşma Yolları

İlk vakanın Çin'de raporlanmasından bu yana, tüm kıtalarda vakalar bildirildi. Küresel olarak, 700 milyondan fazla doğrulanmış COVID-19 vakası bildirilmiştir (4). Akut enfeksiyonların yalnızca bir kısmı teşhis edilip rapor edildiğinden COVID-19 un gerçek yükünü yansıtmamaktadır. Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'daki yapılan seroprevalans araştırmaları SARS-CoV-2' ye maruziyetin, bildirilen vakalardan 10 kat veya daha fazla olduğunu ileri sürdü (29,30).

SARS-CoV-2 bulaşının ana şekli doğrudan kişiden kişiye solunum yoluyla bulaş iledir. Enfeksiyonlu bir kişinin öksürmesi, hapşırması veya konuşması sırasında solunum sekresyonlarından salınan virüsün, solunması veya mukoza zarlarıyla doğrudan temas etmesi halinde bulaş gerçekleşmektedir (31). Enfekte kişinin solunum sekresyonlarıyla kontamine ettiği yüzeylere temas etmesinin sonrasında kişinin kendi gözlerine, burnuna ya da ağzına temasında da bulaş olabilmekle birlikte ana bulaşma yolu olarak değerlendirilmemektedir.

SARS-CoV-2'nin dışkı, kan, oküler sekresyonlar ve semen dâhil olmak üzere solunum dışı örneklerde tespit edilebilmesine rağmen bu bölgelerin bulaşmadaki rolü belirsizdir (32,33).

SARS-CoV-2'in en yüksek bulaştırıcı olduğu dönem enfekte bireylerin, üst solunum yolu örneklerinde viral RNA düzeylerinin en yüksek olduğu enfeksiyonun ilk 7-10 günüdür. Bu dönem virüsün varyantları arasında çeşitlilik gösterebilir. COVID-19' lu bir bireyle temastan sonra bulaşma riski, temasın yakınlığı ve süresi ile artar. En yüksek risk COVID-19' lu bireyle kapalı ortamda uzun süreli yakın temasta görünür (34).

SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan ancak semptomu olmayan bireylerden de bulaş belgelenmiştir. Ancak bulaştırıcılık semptomatik bireylere göre daha düşüktür (35).

2.2.2. Patogenez

SARS-CoV-2 konak reseptörlerine bağlandıktan sonra endositoz veya penetrasyon yoluyla konak hücrelere girer ve viral RNA'ları sentezlenip hücreden salınırlar. SARS-CoV-2 için fonksiyonel bir reseptör olarak tanımlanan ACE2'nin, akciğer epitel hücrelerinin apikal tarafında yüksek oranda eksprese edilmesi enfeksiyonun ilk evrelerinde hava yolları etkilenimini açıklamaktadır (1).

SARS-CoV-2 enfeksiyonu hem doğuştan gelen hem de adaptif immüniteyi aktive eder. COVID-19 hastalarında, CD4 + ve CD8 +T hücrelerinin, B hücrelerinin ve doğal öldürücü (NK) hücrelerin sıklığında ciddi azalma ile birlikte eozinopeni ve lenfopeni yaygın bir özelliktir (36,37).

SARS-CoV-2 enfeksiyonlu bireylerin serumlarında virüse özgü IgM, IgG ve IgA' nın saptanması ve enfeksiyonu takip eden günlerde nötralize edici IgG antikorunun bulunması hümoral bağışıklık yanıtını gösterir. Enfeksiyonun sonraki evresinde mononükleer hücrelerin masif inflamatuvar yanıt oluşturabileceği ortaya  kmıştır. Proinflamatuvar sitokinlerin yüksek serum seviyeleri ile karakterize edilen sitokin fırtınasıyla gelişen kontrolsüz inflamatuvar immün yanıt, lokal ve sistemik doku hasarına yol açabilir (37).

2.2.3. Klinik  zellikleri

COVID-19 klinik özellikleri bireyler arasında asemptomatik enfeksiyondan ciddi solunum yetmezliğine kadar değişkenlik gösterebilir (5). COVID-19 için test edilen 30 milyon kişinin katıldığı bir çalışmada test pozitifliği gösteren bireylerin %40.5' inin asemptomatik olduğu belirlenmiştir (38). Bazı bireyler ise teşhis anında asemptomatik olup pozitif RT-PZR testinden ortalama 4 gün (3-7 gün) sonra semptomlar geliştirmeye devam eden presemptomatik bireylerdir (39).

COVID-19 için semptomlar virüs maruziyetini takip eden ilk 14 gün içinde çoğunlukla 4-5 gün sonra meydana gelmektedir. Omicron varyantında (B.1.1.159) inkübasyon süresi daha kısa ve semptomlar yaklaşık üç günde ortaya  kmıştır (40).

Semptomatik hastalarda COVID-19' u diğer viral solunum yolu enfeksiyonlarından ayırt edebilecek spesifik semptom veya bulgusu yoktur. Öksürük, miyalji ve baş ağrısı en sık bildirilen semptomlardır (41).

Ateş COVID-19' lu bireylerde görülebilmesine rağmen hastaneye yatırılarak takip edilen hastalarda dahi evrensel bir bulgu değildir. Bazı hastalarda gastrointestinal semptomlar (bulantı ve diyare) başvuru şikayeti olabilir (42). Koku ve tat bozuklukları (anosmi ve disguzi) sıklıkla rapor edilmiştir (43). COVID-19 hastalarında bazı dermatolojik bulgular da görülebilir. Makülopapüler,  rtikeryal ve veziküler erüpsiyonlar rapor edilen dermatolojik bulgulardandır (44). Özellikle 80 yaşın üzerindekilerde ve altta yatan nörobilişsel bozukluğu olanlarda düşmeler, genel sağlıkta bozulma ve deliryum gibi diğer klinik belirtiler de bildirilmiştir (45). Boğaz

ağrısı, burun tıkanıklığı, hapşırma tanımlanan diğer semptomlardandır (46). Pnömoni ise COVID-19'un en sık görülen ciddi klinik durumudur (1).

65 yaşından büyük erişkinler, immunsupresif konaklar ile kronik akciğer hastalığı, kronik böbrek hastalığı, malignite, kronik karaciğer hastalığı, diyabetes mellitus, kronik kalp hastalığı gibi komorbiditesi olan hastalarda COVID-19 şiddeti artmaktadır (47). Ayrıca D-dimer, C-reaktif protein (CRP), troponin, ferritin, kreatin kinaz (CPK), laktat dehidrojenaz (LDH) yüksekliği ve lenfosit düşüklüğü gibi laboratuvar anormallikleri de şiddetli hastalık ile ilişkilendirilmiştir (48). COVID-19'a karşı aşılama ise hastalık şiddetini ve mortaliteyi azaltmayla ilişkilendirilmiştir (49).

2.2.4. Komplikasyonlar

COVID-19, hastalık sürecinde tüm sistemleri etkileyebilen komplikasyonlara neden olabilir. Akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS); akut hastalık sürecinde dispne başlangıcından kısa bir süre sonra ortaya çıkıp mortal seyredebilen en önemli komplikasyondur (50). Kardiyak komplikasyonlardan aritmiler, miyokardiyal hasar ve kalp yetmezliği görülebilmektedir (51,52). Yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) takip edilen şiddetli COVID-19 hastalarında derin ven trombozu ve pulmoner emboli başta olmak üzere venöz tromboembolizm %10 - %40 arasında değişmektedir. Ayrıca arteriyel trombotik olaylar da bildirilmiştir (53,54). Özellikle ensefalopati başta olmak üzere inme, hareket bozuklukları, motor ve duyu kusurları, Guillain-Barré sendromu, ataksi ve nöbetler gibi nörolojik komplikasyonlar görülebilmektedir (55). Şiddetli COVID-19' lu bazı hastalarda, kalıcı ateş, yüksek inflamatuvar belirteçler (örn., D-dimer, ferritin) ve yüksek proinflamatuvar sitokinler ile birlikte şiddetli bir inflamatuvar yanıt, kritik hastalık ve mortaliteyle ilişkilendirilmiştir (56).

COVID-19 hastalarında sekonder bakteriyel enfeksiyonlar da görülebilmektedir. Bu enfeksiyonların bir kısmı COVID-19 teşhisi sırasında koenfeksiyon şeklinde daha yüksek bir kısmı da COVID-19 bakımı sırasında süperenfeksiyon şeklinde tespit edilmiştir (57). COVID-19 ile birlikte en çok tespit edilen bakteriyel patojenler *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae* ve *Staphylococcus aureus* iken *Acinetobacter* türleri ise en sık süper enfeksiyona neden olan patojenlerdir (58).

2.2.5. Teşhis

COVID-19 teşhisi, solunum yolu örneklerinde SARS-CoV-2 RNA'nın nükleik asit amplifikasyon testleri (NAAT) kullanılarak doğrudan tespiti veya antijen testi ile viral proteinin tespitiyle konur. Pozitif bir NAAT veya antijen testi genellikle enfeksiyonun göstergesidir ve tekrarlanması gerekmez. NAAT'ler genellikle bir laboratuvar da gerçekleştirilen ve yüksek sensitivitesi olan testlerdir. Antijen testleri NAAT'tan daha erişilebilir, daha uygun, daha az maliyetli ve daha hızlı sonuç verir. Evde ve bakım tesislerinde daha yaygın kullanılmaktadır. Ancak antijen testlerinin sensitivitesi daha düşük olduğundan klinik şüphe halinde negatif bir antijen testi NAAT ile doğrulanmalıdır. SARS-CoV-2 antikorlarını tespit etmeye yönelik serumda bakılan serolojik testler ise akut enfeksiyondan ziyade geçirilmiş ya da geç enfeksiyonu göstermektedir (59).

2.2.6. Laboratuvar ve Radyolojik Bulgular

COVID-19 ile hastanede yatan hastalarda laktat dehidrogenaz (LDH), aminotransferazlar (ALT, AST), C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) değerlerinin yükselmesi, lenfosit sayısının düşmesi sık görülen laboratuvar bulgularıdır. Hastaların pıhtılaşma testlerinde D-dimer ve fibrinojen değerlerinde yükseklik, PT ve aPTT' de hafif uzama görülebilir (41).

COVID-19 hastalarında erken dönem ya da hafif hastalıkta akciğer grafileri normal olabilir. Grafi bulgularında bilateral, periferik ve akciğer bazallerinde konsolidasyon ve buzlu cam opasiteleri sık görülen bulgulardır (60). Bilgisayarlı tomografi (BT) akciğer grafisinden daha hassas olabilir. Akciğer tomografisinde en sık viral pnömoni ile uyumlu buzlu cam opasiteleri görülür. Opasiteler genellikle akciğer bazallerinde bilateral ve periferik dağılıma sahiptir (61,62).

2.2.7. Tedavi

Amerika Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) yönergeleri doğrultusunda COVID-19' u teyit edilen hastayı ilk değerlendirme sonucunda ayaktan takip ya da yatırılarak takip edilmesi gerekliliği hususu ele alınır. İlk değerlendirmede semptomların ciddiyeti, ciddi hastalığa ilerleme riski, COVID-19' a özgü tedavilerin uygunluğunun belirlenmesi, hastanın bakım yeri ya da ev ortamının güvenliği değerlendirilir.

COVID-19' lu hastaların çoğu için ayaktan hasta yönetimi uygundur. Semptomatik ayaktan takip edilen hastalar için antipiretik ve analjezik olarak genellikle asetaminofen tercih edilir. Semptomların asetaminofene yanıt vermemesi durumunda nonsteroidal antiinflatuvar ilaçlar (NSAID) verilebilmektedir.

COVID-19 açısından ciddi hastalığa ilerleme için herhangi bir risk faktörü (yaş ≥ 65 , astım, malignite, kronik böbrek hastalığı, kronik akciğer hastalığı, kronik karaciğer hastalığı, kistik fibrozis, diyabetes mellitus, kalp rahatsızlıkları, HIV, ruh sağlığı bozuklukları, nörolojik durumlar, obezite, fiziksel hareketsizlik, gebelik, birincil immün yetmezlikler, sigara öyküsü, solid organ veya kan kök hücre nakli, serebrovasküler hastalık, madde kullanım bozuklukları, tüberküloz, immünsupresif ilaç kullanımı) olmayan semptomatik bireyler ve asemptomatik SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan kişiler için COVID-19' a özgü tedavi önerilmemektedir. Ancak ≥ 65 yaşındaki yetişkinler, orta ya da şiddetli immün yetmezlik durumu olan her yaştan yetişkinler ve risk faktörlerine bakılmaksızın aşılanmamış ≥ 50 yaşındaki ayaktan takip edilen yetişkinler COVID-19 açısından tedavi edilmelidir (63).

Hipoksisi olmayan ayaktan takipli hastalar için nirmatrelvir-ritonavir tercih edilen seçenektir. Nirmatrelvir-ritonavir hafif ile orta şiddette COVID-19' u olan ve hipoksisi olmayan ayaktan takipli hastaların hastaneye yatış ve ölüm riskini önemli ölçüde azaltır. Nirmatrelvir, viral replikasyon için gerekli bir enzim olan SARS-CoV-2-3CL proteazın aktivitesini bloke eder ve ritonavir ile birlikte uygulama, nirmatrelvir metabolizmasını yavaşlatarak vücutta daha uzun süre ve yüksek konsantrasyonlarda aktif kalmasını sağlar. Nirmatrelvir-ritonavir COVID-19 tanısı konulduktan sonra en kısa sürede ve semptom başlangıcından sonraki ilk beş gün içinde başlanmalıdır. Doz,

böbrek fonksiyonun değerlerine bağlı iki farklı dozlama şeklindedir. $eGFR \geq 60$ mL/dk olan hastalarda günde iki kez oral nirmatrelvir 300 mg-ritonavir 100 mg 5 gün boyunca, $eGFR 30-59$ mL/dk olması halinde günde iki kez oral olarak nirmatrelvir 150 mg-ritonavir 100 mg 5 gün boyunca verilir. Şiddetli böbrek yetmezliği olan $eGFR < 30$ mL/dk olan hastalarda nirmatrelvir-ritonavir önerilmemektedir.

Nirmatrelvir-ritonavir mevcut veya uygun değilse, alternatif seçenekler arasında remdesivir ve immunplazma yer almaktadır.

Remdesivir, COVID-19 ile ilişkili hastaneye yatışı azaltır. Hastalık başlangıcının 1. gününde 200 mg IV, ardından 2. ve 3. günlerde ise günde 100 mg IV olarak uygulanır. İntravenöz doz gerektirmesi nedeniyle uygulanımı zor olabilir. Semptomların başlamasından sonraki ilk yedi gün içinde başlanmalıdır. Nirmatrelvir - ritonavir ya da remdesivir mevcut veya uygun değilse immunplazma başka bir seçenektir.

İmmunplazma, COVID-19 ile ilişkili hastaneye yatışları azaltabilmesine rağmen iyileşen plazmanın yüksek titreli olarak toplanması, taranması ve doğrulanması gerekliliğinden yaygın olarak kullanılmayabilir. Yüksek titreli immünplazma, COVID-19 teşhisinin ardından mümkün olan en kısa sürede semptom başlangıcından sonraki sekiz gün içinde uygulanmalıdır. Delta ve Omicron dışındaki suşlarla enfekte olup iyileşen bireylerden toplanan yüksek titreli immünplazma, maruziyet olmamasına rağmen Omicron'a karşı virüsü nötralize etme kabiliyetine sahip olduğu gösterilmiştir (64).

Monoklonal antikorlar, COVID-19'a özgü tedavi için alternatif seçenekler olsa da, farklı SARS-CoV-2 varyantlarına karşı değişken aktiviteye sahiptirler. Monoklonal antikorlara duyarlı SARS-CoV-2 varyantlarının yüksek prevalansına sahip bölgelerde alternatif seçenek olarak kabul edilebilir. Bebtelovimab, Omicron alt soylarına (BA.5, BF.7 ve BA.4.6 dâhil) karşı da aktif olup teşhisten sonra en kısa sürede ve semptom başlangıcından sonraki yedi gün içinde 175 mg IV tek doz olarak uygulanır (65,66).

Molnupiravir, SARS-CoV-2 replikasyonunu inhibe eden bir nükleosid analogudur. COVID-19 teşhisini takiben en kısa sürede ve semptom başlangıcından sonraki ilk beş gün içinde 12 saatte bir 800 mg oral olarak başlatılmalıdır. Molnupiravirin iyileşme süresini kısaltmakla birlikte hastaneye yatış veya mortaliteye karşı etkili olmadığı gösterilmiştir. Nirmatrelevir-ritonavir ve remdesivir alamayanlar için molnupiraviri alternatif bir seçenek olarak sunmaya devam eden rehberler de bulunmaktadır (67). Molnupiravir, ülkemizde tanısı PZR ile doğrulanmış, hafif-orta seyirli, semptomlarının ilk 5 gününde olan ve ağır COVID-19'a ilerleme açısından yüksek riskli COVID-19 hastalarında, aşılama durumuna bakılmaksızın kullanılması önerilmektedir (68).

COVID-19 teşhisini alan ve hastaneye yatırılması gereken hastalarda hastaların hastalık şiddeti, ciddi hastalık risk faktörlerine sahip olması ve laboratuvar risk faktörlerine bağlı değişkenlik gösterir. Başka bir nedenle hastaneye yatırılan ve tesadüfen SARS-CoV-2 enfeksiyonu tespit edilen hastalar ayaktan takip edilen hastalar gibi yönetilmelidir. Oksijen ihtiyacı olmayan ciddi hastalık risk faktörü ve laboratuvar risk faktörlerine sahip hastalar için remdesivirin hastaların iyileşme sürelerini kısalttığı gösterilmiştir (69).

Oksijen ihtiyacı olan COVID-19 nedeniyle yatmakta olan hastalarda COVID-19'a özgü tedaviye öncelik verilmelidir. Düşük akışlı oksijen alan hastalar için düşük doz deksametazon ile remdesivir verilmelidir. Düşük doz deksametazon 6 mg/gün olup deksametazon olmaması halinde hidrokortizon 150 mg/gün, metilprednizolon 32 mg/gün veya prednizon 40 mg/gün verilebilir. Bu tedavilere rağmen artan oksijen gereksinimleri olan hastalar için tedaviye barisitinib veya tosilizumab eklenmesi düşünülmelidir. Tosilizumab IL-6 reseptör blokeri olup intravenöz 8 mg/kg tek doz olarak verilir. Barisitinib ise Janus kinaz (JAK) inhibitörüdür. İmmünomodülatör etkilerinin yanında, viral girişe müdahale ederek antiviral etkilere sahip olduğu da düşünülmektedir. Günde bir kez oral 4 mg 14 güne kadar verilir. Tosilizumab ve barisitinib aynı anda kullanılamaz. Barisitinib yokluğunda tofasitinib, tosilizumab yokluğunda sarilumab alternatif tedavi olarak kullanılabilir (70).

Yüksek akışlı oksijen, mekanik ventilasyon ve ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu (ECMO) gerektiren hastalar için düşük doz deksametazon verilmelidir. Hastaneye yatıştan 96 saat sonra ya da YBÜ' ne kabul edilip 24 ila 48 saat içinde klinik olarak yanıt alınamayan hastaların tedavisine barisitinib veya tosilizumab eklenmesi düşünülmelidir (70).

COVID-19 hastalarının venöz tromboembolizm (VTE) profilaksisi yatırılarak takip edilen hastalar ile rastlantısal saptanan COVID-19 hastaları da dâhil olmak üzere kontrendikasyon olmadığı sürece verilmelidir. Genellikle düşük molekül ağırlıklı (LMW) heparin tercih edilir. Profilaksi dozuna hasta bazında karar verilmelidir. Doz hesaplaması yapılırken kreatin klirensi değerleri göz önünde bulundurulmalıdır. CrCl <15 mL/dk veya renal replasman tedavisi olan hastalar için ise profilakside fraksiyone olmayan heparin kullanılması önerilmektedir.

COVID-19 hastalarının VTE profilaksisinde ayaktan tedavi gören hastalarda genel öneri antikoagülan verilmemesi yönündedir. Ancak önceden VTE veya yakın zamanda cerrahi, travma geçirenler ya da immobilizasyonu olan hastalara profilaksi verilebilir. Profilaksi olarak aspirin veya diğer antiplatelet ajanlar kullanılmamalıdır (70,71).

2.2.8. COVID Sonrası Durumlar

COVID-19 sonrası durumlar, insanlarda COVID-19 hastalığı sonrasında yeni başlayan, geri dönen veya devam eden sağlık sorunlarıdır. Genel tanım bu şekilde olsa da akut enfeksiyondan ne kadar zaman sonra devam eden semptomların COVID sonrası durumlar ile ilişkilendirileceği konusunda net bir görüş yoktur. Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi (CDC), 4 haftalık akut fazdan sonra iyileşme olmamasını COVID sonrası durumlar olarak kabul eder (72). DSÖ, COVID-19 enfeksiyonundan 3 ay sonra en az 2 ay süren semptomların devam etmesi veya yeni semptomların gelişmesi ve bu semptomların başka bir nedenle açıklanamamasını COVID sonrası durum olarak tanımlar (73).

COVID sonrası durumların yaygınlığı değişen tanımlamalar ve analiz yöntemleri nedeniyle net bilinmemektedir. Ancak COVID-19 enfeksiyonu geçiren bireylerin % 6.2' sinin COVID sonrası durumlardan en az birini deneyimlediği tahmin edilmektedir (74).

Akut COVID-19' da solunum, gastrointestinal, kardiyovasküler ve sinir sistemi gibi çok çeşitli sistem tutulumları olabilir. COVID sonrası durumlarda genel semptomlar başta olmak üzere çok çeşitli semptomlar görülebilir. Yorgunluk, konsantrasyon düşüklüğü, kronik halsizlik, iştahsızlık solunum semptomlarından; nefes darlığı, kalıcı öksürük, astım alevlenmeleri, nöropsikiyatrik semptomlardan; anksiyete, depresyon, travma sonrası stress bozukluğu, uyku problemleri, kronik baş ağrısı kardiyak semptomlardan; çarpıntı, senkop, aritmi semptomları görülebilmektedir. Miyaljiler, anosmi, alopesi, azalmış libido ve terleme de az sıklıkla görülebilmektedir (75).

Ruhsal ve bilişsel semptomlar da COVID-19 sonrası durum olarak görülebilmektedir. Yoğun bakımda takip edilmiş COVID-19 hastalarında psikiyatrik semptomların ortaya çıkması diğer hastalığı geçirenlere göre daha yüksek bulunmuştur. Anksiyete, depresyon, travma sonrası stress bozukluğu, uyku problemleri, konsantrasyon bozulukluğu ve hafıza problemleri görülebilmektedir (76).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan (Protokol numarası:17-2023, Onay Tarihi:09.02.2023) onaylanmıştır.

Çalışmamız Karadeniz Teknik Üniversitesi Farabi Hastanesinde COVID-19 servisinde 01.03.2020-01.05.2022 tarihleri arasında yatarak takip edilmiş SARS CoV-2 PZR sonucu pozitif gelen hastalar ile COVID-19 sonrası izlem polikliniğinde değerlendirilen COVID-19 hastalarında, COVID-19 sonrası dönemde 0-6. ay, 6-12. ay, 12-18. ay ve 18-24. aydaki semptom ve bulguları ile yeni almış oldukları hastalık tanıları retrospektif olarak değerlendirildi.

3.1. Çalışmaya Dâhil Edilme Kriterleri

Çalışmamıza alınacak hastaların yaşı 18 ve üzeri olarak belirlendi. Çalışmaya daha önce SARS CoV-2 PZR pozitifliği kanıtlanmış hastaneye yatırılarak ve ayaktan takip edilen hastalar dâhil edildi.

3.2. Çalışmaya Dâhil Edilmeme Kriterleri

Klinik ve radyolojik olarak COVID-19 kabul edilerek takip ve tedavi edilen ancak SARS CoV-2 PZR testi negatif çıkan hastalar çalışmadan dışlandı.

3.3. Çalışma Protokolü

Kliniğimizde COVID-19 nedeniyle yatırılarak ve ayaktan takip edilip çalışmaya dâhil edilme kriterlerini karşılayan hastalar akut COVID-19 sonrasında ilk 6 ay, 6-12. ay, 12-18. ay, 18-24. aylık zaman periyotlarında bilgileri kaydedildi. Poliklinik başvuruları olmayan hastalar ise telefon ile aranarak bilgileri kaydedildi. Hastaların veri incelemeleri ise bu kaydedilmiş bilgiler üzerinden retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalarda incelenen veriler;

1. Demografik özellikleri (cinsiyet, yaş),
2. Komorbiditeleri

Hipertansiyon (HT), diyabetes mellitus (DM), kalp hastalığı, onkolojik hastalık, astım ve/veya kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOA), nöropsikiyatrik hastalık, kronik böbrek hastalığı (KBH), otoimmün hastalıklar, tiroid hastalığı, renal transplantasyon durumu, karaciğer sirozu ve diğer hastalıklar olarak gruplandırıldı.

3. Hastaların COVID-19 aşılılarıyla aşılama durumları,

Hastaların COVID-19 aşılama durumları, aşı türüne ve aşı yapılma zamanı ile SARS-CoV-2 PZR pozitifliği arasındaki süreye bakılmaksızın COVID-19 aşısı yapılmışsa evet yapılmamışsa hayır şeklinde belirtildi.

4. Akut COVID-19 süresinde hastaneye başvuru semptomları (dispne, gribal semptomlar, öksürük, ateş, genel durum bozukluğu, bilinç bulanıklığı, göğüs ağrısı, ishal, serebrovasküler olay, senkop, nöbet, diğer semptomlar),

5. Akut COVID-19 sürecinde hastanın ayaktan takip edilip edilmediği, hastaneye yatırılıp yatırılmadığı, yoğun bakım ünitesinde takip edilip edilmediği ve mortalite durumu,

COVID-19 akut dönemi SARS-CoV-2 PZR pozitifliğinden sonraki 28 gün olarak kabul edildi (72). Bu süreçte SARS-CoV-2 PZR pozitifliği nedeniyle hastaneye yatışı yapıp takiplerinde exitus olan hastalar COVID-19 akut döneminde mortalite ile sonuçlanan hastalar olarak kabul edildi.

6. COVID-19 semptomu olan hastaların semptom başlangıcı ile SARS-CoV-2 PZR testi alınması arasındaki süre, hastaneye yatırılan hastaların SARS-CoV-2 PZR test pozitifliği ile hastaneye yatışı arasındaki süre,

7. COVID-19 enfeksiyonu kaynağı (sağlık bakımı ilişkili COVID-19, toplum ilişkili COVID-19),

Sağlık bakımı ilişkili COVID-19 enfeksiyonu: COVID-19 dışı bir nedenle hastanede yatışı bulunup SARS-CoV-2 PZR pozitifliği hastaneye yatışının 3. gününde ortaya çıkan (hastaneye yatış günü 1. gün olarak kabul edilmiştir) ve taburcu olduktan 14 gün içinde SARS-CoV-2 PZR pozitifliği saptanan hastalar sağlık bakımı ilişkili COVID-19 enfeksiyonu kabul edildi (77,78).

Toplum ilişkili COVID-19 enfeksiyonu: Sağlık bakımı ilişkili COVID-19 enfeksiyonu dışında kalan COVID-19 hastaları toplum ilişkili COVID-19 enfeksiyonu olarak kabul edildi.

8. COVID-19 hastalarının hastalık şiddetlerinin dağılımı (asemptomatik, hafif, orta, şiddetli, kritik)

COVID-19 hastalarının hastalık şiddetleri NIH COVID-19 yönergelerine göre;

Aseptomatik enfeksiyon: SARS-CoV-2 testi pozitif ancak COVID-19 ile uyumlu semptomları olmayan kişiler,

Hafif hastalık: COVID-19'un çeşitli semptomlarından (örn. ateş, öksürük, boğaz ağrısı, halsizlik, baş ağrısı, kas ağrısı, mide bulantısı, kusma, ishal, tat ve koku kaybı) herhangi birine sahip ancak dispne veya anormal göğüs görüntülemesi olmayan hastalar,

Orta derecede hastalık: Klinik değerlendirme veya görüntüleme sırasında alt solunum yolu hastalığı olup oda havasında oksijen saturasyonu $\geq 94\%$ olan hastalar,

Şiddetli hastalık: Klinik değerlendirme veya görüntüleme sırasında alt solunum yolu hastalığı olup oda havasında oksijen saturasyonu $< 94\%$, oksijenin arteriyel kısmi basıncının solunan oksijen fraksiyonuna oranı (PaO_2 / FiO_2) < 300 mm Hg, solunum sayısı dakikada 30 üzerinde veya akciğer görüntülemesinde tutulum derecesini $\geq 50\%$ üzerinde olan hastalar,

Kritik hastalık: Solunum yetmezliği, septik şok ve/veya çoklu organ fonksiyon bozukluğu olan hastalar olarak ayrılmıştır (79).

9. COVID-19 hastalarında akciğer görüntüleme çekilmesine ilişkin özellikler

Akciğer görüntülemelerinden posteroanterior akciğer grafisi (PA AC grafisi) ve/veya akciğer bilgisayarlı tomografisi (BT) tekniklerinden birinin çekilmesi halinde akciğer görüntülemesi çekildi olarak belirtildi. Hastaların çekilen akciğer görüntülemeleri enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji uzmanı tarafından değerlendirilerek COVID-19 tipik lezyonları izlenmesi halinde tutulum var olarak değerlendirildi.

10. COVID-19 tedavi sürecinde almış oldukları tedaviler (semptomatik tedavi, antikoagülan tedavi, favipiravir, kortikosteroid, antibiyotik, asetilsalisilik asit, tosilizumab, bronkodilatör inhaler tedavi, D vitamini, immunplazma, C vitamini, oseltamivir, lopinovir-ritonavir, intravenöz immunglobulin, molnupiravir, anakinra, remdesivir, diğer),

11. Akut COVID-19 sürecinde görülen komplikasyonlar (sekonder enfeksiyon, makrofaj aktivasyon sendromu, kan şekeri disregülasyonu, akut böbrek yetmezliği, psikiyatrik komplikasyon, tromboembolik olay, aritmi, gastrointestinal kanama, diğer),

COVID-19 akut hastalık sürecinde COVID-19 dışında yeni görülen bakteriyel ve viral süperenfeksiyonlar akut COVID-19 süresinde görülen enfeksiyon komplikasyonu olarak değerlendirildi. Makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) Sağlık Bakanlığı COVID-19 rehberi önerileri göz önüne alınarak tanısı konuldu ve komplikasyon olarak değerlendirildi (80). Hastalarda akut böbrek yetmezliği The Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) yönergeleri doğrultusunda tanımlandı (81). DM tanısı olmayan hastalarda hiperglisemi ve/veya hipoglisemi görülmesi, DM hastalarında ise hiperglisemi ve/veya hipoglisemi ile antidiyabetik ilaçların dozajlarının değiştirilmesi gereksinimi kan şekeri disregülasyonu olarak değerlendirildi (82). COVID-19 akut hastalık sürecinde yeni başlayan deliryum ve anksiyete görülen hastalar Amerikan Psikiyatri Birliği'nin yönergeleri doğrultusunda klinik tanıları konularak psikiyatrik komplikasyon sınıfına dâhil edildi (83). Pulmoner emboli (PE), derin ven trombozu (DVT), iskemik inme, miyokard enfarktüsü veya sistemik arteriyel emboli tanısı konulan hastalar tromboembolik olay olarak adlandırıldı. Hastalarda yeni gelişen atriyal fibrilasyon (AF), atriyal flutter, supraventriküler taşikardi (SVT), atrioventriküler (AV) bloklar, ventriküler taşikardi (VT), sinüs bradikardisi, ventriküler prematüre atımlar veya erken atriyal atımlar aritmi olarak değerlendirildi. COVID-19 hastalık takibinde yeni gelişen hemotekezya, melena veya hematemezden herhangi birinin görülmesi gastrointestinal (GİS) kanama komplikasyonu olarak değerlendirildi.

12. COVID-19 sonrası sağ kalan hastaların akut COVID-19 sonrasında aldıkları tedaviler (antikoagülan, kortikosteroid, asetilsalisilik asit, proton pompa inhibitörü,

antibiyotik, insülin, bronkodilatör inhaler tedavi, psikiyatrik ilaç, oksijen konsantratörü),

13. COVID-19 sonrası sağ kalan hastaların COVID-19 sonrası devam eden semptomları (dispne, öksürük, yorgunluk, ateş, halsizlik, myalji, göğüs ağrısı, çarpıntı, baş ağrısı, alt ekstremitelerde güçsüzlük, uyku problemi, anksiyete, diğer) ve süreleri,

14. COVID-19 sonrası sağ kalan hastaların COVID-19 sonrası uzun dönemde yeni edindikleri hastalık tanıları (enfektif hastalık, kardiyak hastalık, diyabetes mellitus, nöropsikiyatrik hastalık, solunum yolları hastalığı, tromboembolik olay, inkontinans, nefrolojik hastalık, diğer endokrinolojik hastalıklar, otoimmün hastalık, onkolojik hastalık, diğer) ve zamana göre dağılım (ilk 6 ay, 6-12. ay, 12-18. ay, 18-24. aylık periyotlar) bilgileri kaydedildi.

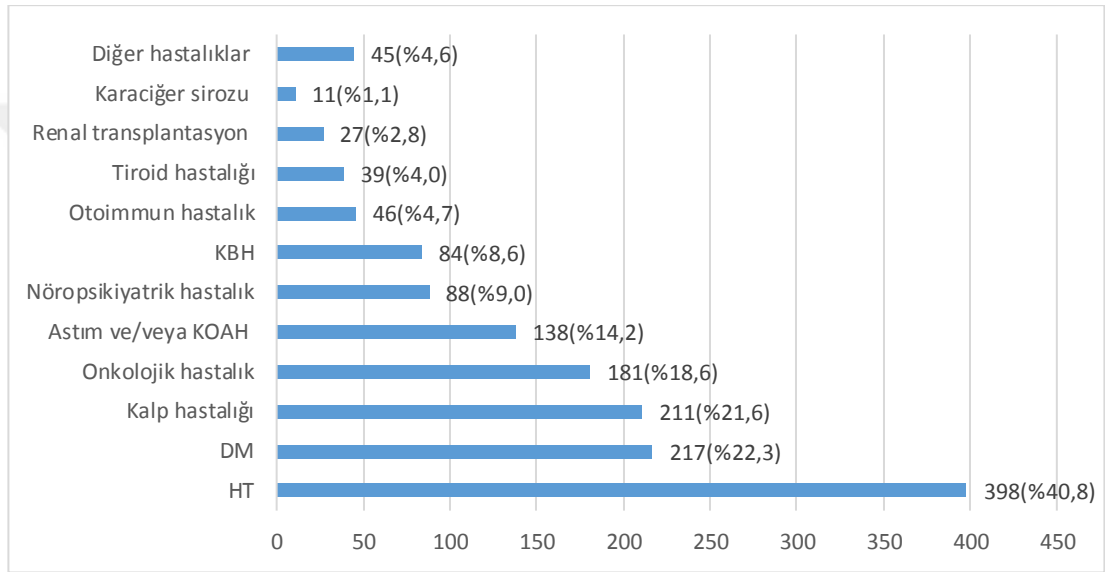
Hastalık tanımlamaları Uluslararası Hastalık Sınıflandırması (International Classification of Disease) (ICD-10) ile yapıldı. Sistemlerin enfektif hastalıkları enfektif hastalık grubuna dâhil edildi. Endokrin sistem hastalıkları DM ve diğer endokrin sistem hastalıkları olarak ayrıldı. Genitoüriner sistem hastalıkları nefrolojik hastalık ve inkontinans olarak ayrıldı. Dolaşım sistemi hastalıkları kalp hastalıkları ve tromboembolik olay olarak ayrıldı. Mental ve davranışsal bozukluklar ile sinir sistemi hastalıkları birleştirilerek nöropsikiyatrik hastalık olarak tanımlandı.

3.4 İstatistiksel Analiz

Veriler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versiyon 21.0 kullanılarak değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenler için frekans (n) ve yüzde (%), sürekli değişkenler için Ortalama $\pm$ Standart sapma (Ort $\pm$ Ss) veya Ortanca ve 1. Çeyrek (Q1) - 3. Çeyrek (Q3) veya En küçük değer (Min) - En büyük değer (Max) olarak sunuldu. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki Kare testi kullanıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılım varsayımına uygunluğu Shapiro Wilk testi ile değerlendirilmiş olup, veriler normal dağılmadığı için sürekli değişkenlerin iki bağımsız grup arasında karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi uygulandı. Normal dağılmayan iki sürekli değişken arasındaki ilişkinin incelenmesi için Spearman korelasyon analiz kullanıldı. İstatistiksel analizlerde $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

4.BULGULAR

Araştırmaya %53.2'si (n = 519) erkek olmak üzere toplam 975 COVID-19 hastası dâhil edildi. Tüm katılımcıların yaş ortalaması 59.87 ± 18.05 'ti (Ortanca = 62.00, min = 18.00, max = 98.00). Hastaların 761'inde en az bir hastalık bulunmaktaydı. Ek hastalıkların dağılımı Grafik 1'de verildi. Hastaların 867'si COVID-19 nedeniyle hastaneye ilk başvurularında semptomatikti. Semptom dağılımları Tablo 1'de verildi.



Grafik 1. COVID-19 hastalarının ek hastalıklarının dağılımı (n = 975)

Tablo 1. COVID-19 hastalarının semptomlarının dağılımı(n=975)

Semptom		n	%
	Var	867	88.93
Solunum sıkıntısı	Yok	108	11.07
	Var	400	41.02
Gribal semptomlar	Yok	575	58.98
	Var	282	28.92
Öksürük	Yok	693	71.08
	Var	227	23.28
Ateş	Var	748	76.72
	Var	199	20.41

	Yok	776	79.59
Genel durum bozukluğu	Var	88	9.02
	Yok	887	90.98
Bilinç bulanıklığı	Var	27	2.76
	Yok	948	97.24
Göğüs ağrısı	Var	22	2.25
	Yok	953	97.75
İshal	Var	15	1.53
	Yok	960	98.47
Serebrovasküler olay	Var	8	0.82
	Yok	967	99.18
Senkop	Var	8	0.82
	Yok	967	99.18
Nöbet	Var	5	0.51
	Yok	970	99.49
Diğer semptomlar	Var	24	2.46
	Yok	951	97.54

Hastaneye yatırılarak takip edilen hasta sayısı 876 idi. Bu hastaların SARS CoV-2 PZR pozitifliğinden 2.99 ± 3.56 (Ortanca = 1.00, min =1.00, max = 27.00) gün sonra hastaneye yatışı yapıldı. Ortalama 10.23 ± 7.70 (Ortanca = 8.00, min =1.00, max = 103.00) gün hastanede takip edildi. COVID-19 hastalarının hastanede yatış özellikleri ve SARS CoV-2 PZR alınma durumları ile ilgili değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler Tablo 2 ve Tablo 3’de gösterildi.

Tablo 2. COVID-19 hastalarının hastaneye yatışı ile ilgili özelliklerin dağılımı

		n	%	
Hastaneye yatış (n = 975)	Evet	876	89.85	
	Hayır	99	10.15	
Hastaneye yatış	COVID semptomları	Var	699	79.79
		Yok	177	20.21
endikasyonları (n = 876)*	Primer hastalık takibi/kemoterapi alma	Var	200	22.83
		Yok	676	77.17
	Antibiyotik devamlılığı	Var	26	2.96

	Yok	850	97.04
Preoperatif hazırlık süreci	Var	10	1.14
	Yok	866	98.86
Diğer	Var	3	0.34
	Yok	873	99.66

* Hastaneye yatışı yapılan hastalar üzerinden istatistik yapılmıştır.

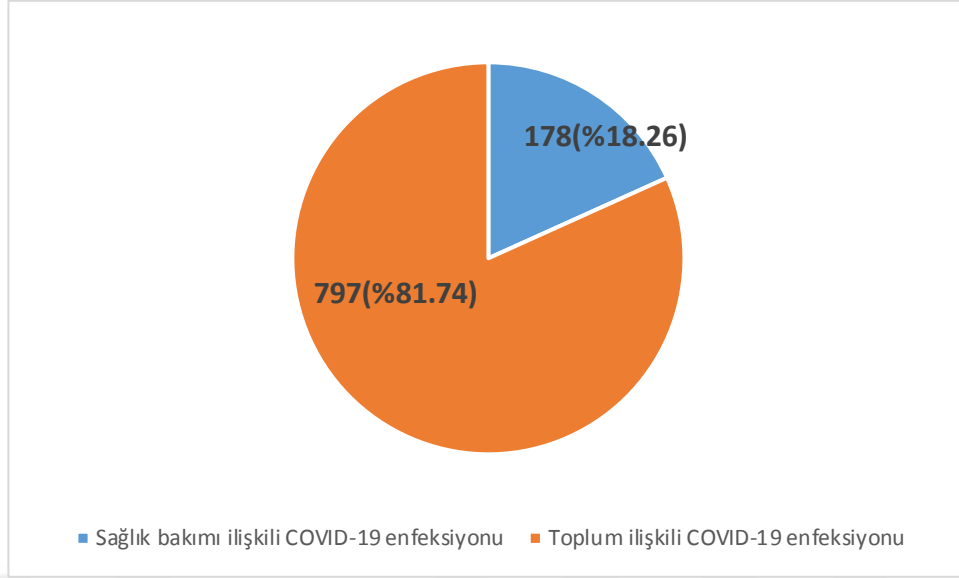
Tablo 3. COVID-19 hastalarının hastanede yatış ve SARS CoV-2 PZR alınma durumları ile ilgili değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler

	Ortalama ± standart sapma	Ortanca (min-maks)
Hastanede yatış günü sayısı (n = 876)*	10.23 ± 7.70	8.00 (1.00 – 103.00)
Semptomu olan hastaların semptom başlangıcı ile SARS CoV-2 PZR alınması arasındaki süre (gün) (n = 867)** (1. Çeyreklik – 3.Çeyreklik)	2.76 ± 2.99	2.00 (1.00 – 40.00)
SARS CoV-2 PZR pozitifliği ile hastaneye yatışı arasındaki süre (gün) (n = 876)* (1. Çeyreklik – 3. Çeyreklik)	2.99 ± 3.56	1.00 (1.00 – 27.00)

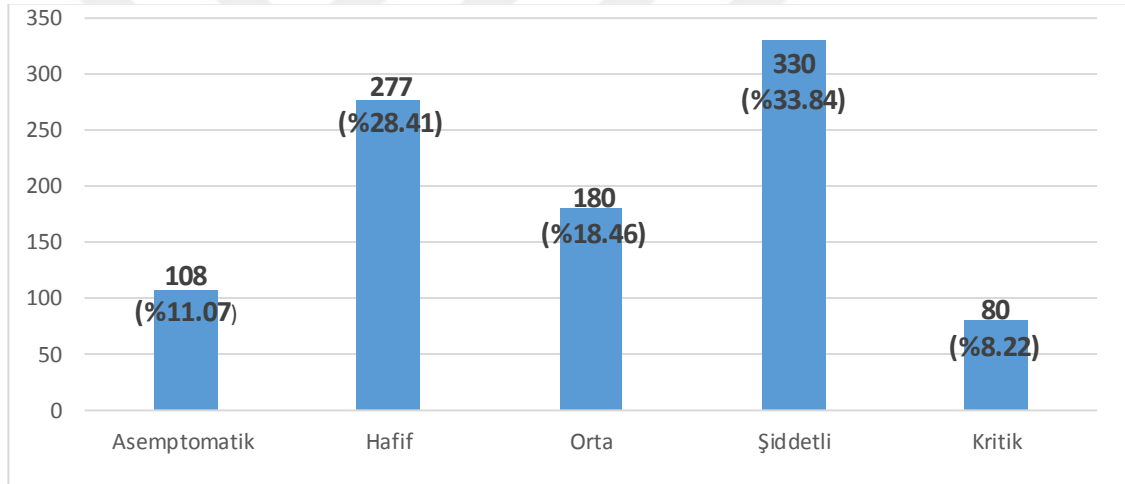
* Hastaneye yatışı yapılan hastalar üzerinden istatistik yapılmıştır.

**Semptomatik hastalar üzerinden istatistik yapılmıştır.

Sağlık bakımı ilişkili COVID-19 enfeksiyonu 178 kişide görüldü. COVID-19 hastalarının enfeksiyon kaynaklarının dağılımı Grafik 2’ de gösterildi. Hastaların çoğunluğunu şiddetli hasta grubu oluşturdu. 795 hastaya başvuru esnasında akciğer görüntülemesi yapıldı. SARS CoV-2 PZR pozitifliği öncesinde 422 hastaya en az bir COVID-19 aşısı yapılmıştı. COVID-19 hastalarının hastalık şiddetlerinin dağılımı ve akciğer görüntülemesine ilişkin özelliklerin dağılımı ile COVID-19 öncesi aşılama durumları sırasıyla Grafik 3 ile Tablo 4 ve Tablo 5’de gösterildi.



Grafik 2. COVID-19 hastalarının enfeksiyon kaynaklarının dağılımı (n = 975)



Grafik 3. COVID-19 hastalarının hastalık şiddetlerinin dağılımı (n = 975)

Tablo 4. COVID-19 hastalarında akciğer görüntülemesine ilişkin özelliklerin dağılımı

		N	%
Görüntüleme çekilme durumu (n = 975)	Evet	795	81.53
	Hayır	180	18.47
Sadece BT (n = 795)*	Evet	282	35.47
	Hayır	513	64.53
Sadece PA-AC grafisi (n = 795)*	Evet	156	19.62
	Hayır	639	80.38

PA-AC grafisi ve BT (n = 795)*	Evet	357	44.90
	Hayır	438	55.10
Görüntüleme bulgusu (n = 795)*	Var	597	75.09
	Yok	198	24.91

* Görüntüleme çekilen hastalar üzerinden istatistik yapılmıştır.

Tablo 5. COVID-19 hastalarının COVID-19 öncesi dönemde aşılama durumları ile ilgili tanımlayıcı özelliklerin dağılımı (n = 975)

		n	%
COVID-19 öncesi dönemde aşılama (n = 975)	Evet	422	43.28
	Hayır	553	56.72
COVID-19 öncesi dönemde 2 ve üzeri sayıda aşılama (n = 975)	Evet	362	37.12
	Hayır	613	62.88

Hastalar akut COVID-19 sürecinde en fazla antikoagülan (%71.17) ve favipiravir (% 62.25) tedavisini aldı. Takip sürecinde 275 (% 28.20) hastada komplikasyon gelişti. Komplikasyon olarak en fazla enfeksiyon (% 6.66) görüldü. Hastaların almış oldukları tedaviler ve takip sürecinde görülen komplikasyonlar Tablo 6 ve Tablo 7’de gösterildi.

Tablo 6. COVID-19 hastalarının aldıkları tedavilerin dağılımı (n = 975)

		n	%
Tek başına semptomatik tedavi	Evet	65	6.66
	Hayır	910	93.34
Antikoagülan tedavi	Evet	694	71.17
	Hayır	281	28.83
Favipiravir	Evet	607	62.25
	Hayır	368	37.75
Steroid	Evet	546	56.00
	Hayır	429	44.00
Antibiyotik	Evet	239	24.51
	Hayır	736	75.49
Asetil salisilik asit	Evet	123	12.61

	Hayır	852	87.39
	Evet	53	5.43
Tosilizumab	Hayır	922	94.57
	Evet	47	4.82
Bronkodilatatör inhaler tedavi	Hayır	928	95.18
	Evet	25	2.56
Hidroksiklorokin	Hayır	950	97.44
	Evet	21	2.15
D vitamini	Hayır	954	97.85
	Evet	19	1.94
İmmün plazma	Hayır	956	98.06
	Evet	17	1.74
C vitamini	Hayır	958	98.26
	Evet	9	0.92
Oseltamivir	Hayır	966	99.08
	Evet	7	0.71
Lopinovir-Ritonavir	Hayır	968	99.29
	Evet	4	0,41
IV immünglobulin	Hayır	971	99,59
	Evet	4	0,41
Molnupiravir	Hayır	971	99,59
	Evet	1	0,10
Anakinra	Hayır	974	99,90
	Evet	1	0,10
Remdesivir	Hayır	974	99,90
	Evet	4	0,41
Diğer	Hayır	971	99,59

Tablo 7. COVID-19 hastaların takibinde görülen komplikasyonların dağılımı (n=975)

		n	%
	Var	275	28.20
Komplikasyon	Yok	700	71.80
	Var	65	6.66
Enfeksiyon	Yok	910	93.34
	Var	61	6.25
MAS	Yok	914	93.75
	Var	46	4.71
Kan Şekeri Disregülasyonu	Yok	929	95.29

Akut Böbrek Yetmezliği	Var	41	4.20
	Yok	934	95.80
Psikiyatrik Komplikasyon	Var	25	2.56
	Yok	950	97.44
Tromboembolik olay	Var	13	1.33
	Yok	962	98.67
Aritmi	Var	10	1.02
	Yok	965	98.98
Gastrointestinal kanama	Var	8	0.82
	Yok	967	99.18
Diğer	Var	36	3.69
	Yok	939	96.31

Yatırılarak takip edilen 186 (%19.07) hasta exitus oldu. Exitus olan hastaların yaşı sağ kalanlara göre anlamlı olarak daha fazlaydı. Yaşın bir birim artması 1.04 kat, 10 birim artması 10.4 kat mortalite açısından anlamlı bulundu (OR, 1.04; $p < 0.001$) (Tablo 8). Erkeklerde akut dönemde ölüm kadınlara göre 1.54 kat anlamlı olarak daha yüksek saptandı (OR, 1.54; $p = 0.009$). Sağlık bakımı ilişkili COVID-19 hastalarında akut dönemde mortalite toplum ilişkili COVID-19 hastalarına göre anlamlı olarak daha fazlaydı (OR, 2.70; $p < 0.001$). Ek hastalığı olan hastalarda akut dönemde mortalite ek hastalığı olmayanlara göre anlamlı olarak daha fazla bulundu (OR, 9.01; $p < 0.001$). HT (OR, 1.54; $p = 0.008$), kalp hastalığı (OR, 1.96; $p = 0.002$), onkolojik hastalık (OR, 2.96; $p < 0.001$), astım ve/veya KOAH (OR, 1.77; $p = 0.006$), nöropsikiyatrik hastalık (OR, 2.29; $p = 0.001$) ve otoimmün hastalığı (OR, 2.14; $p = 0.017$) olanlarda akut dönemde mortalite anlamlı olarak daha fazlaydı. DM, KBH, tiroid hastalığı, renal transplant öyküsü, karaciğerde siroz ve diğer hastalıklar ile akut COVID-19 dönemi mortalitesi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p > 0.05$). COVID-19 hastalarının akut dönem mortalitesi ile cinsiyet, enfeksiyon kaynağı ve ek hastalıklarının ilişkisi Tablo 9’da sunuldu.

Tablo 8. COVID-19 hastalarının akut dönem mortalitesi ile yaş ilişkisi

	Akut COVID-19 döneminde ölüm	İstatistik*		%95
--	------------------------------	-------------	--	-----

	Evet	Hayır		Odds Oranı	Güven Aralığı
Yaş, Ortanca (1.Çeyreklik - 3.Çeyreklik)	71.00 (62.00-80.00)	59.00 (44.00-72.00)	p<0.001	1.04	1.03-1.05

*Mann Whitney U Testi

Tablo 9. COVID-19 hastalarının akut dönem mortalitesi ile cinsiyet, enfeksiyon kaynağı ve ek hastalıklarının ilişkisi (n = 975)

		Akut COVID-19 döneminde ölüm, n (%)		İstatistik	Odds Oranı	%95 Güven Aralığı
		Evet	Hayır			
Cinsiyet	Erkek	115(22.15)	404(77.85)	p = 0.009 *	1.54	1.11-2.14
	Kadın	71 (15.57)	385(84.43)			
Enfeksiyon kaynağı	Toplum ilişkili	126(15.80)	671(84.20)	p < 0.001 *	2.70	1.88-3.90
	Sağlık bakımı ilişkili	60 (33.70)	118(66.30)			
Ek hastalık	Var	179(23.52)	582(76.48)	p < 0.001 *	9.01	4.20-19.68
	Yok	7 (3.27)	207(96.73)			
HT	Var	92 (23.11)	306(76.89)	p = 0.008 *	1.54	1.12-2.13
	Yok	94 (16.29)	483(83.71)			
DM	Var	46 (21.19)	171(78.81)	p = 0.367 *		
	Yok	140(18.46)	618(81.54)			
Kalp hastalığı	Var	56 (26.54)	155(73.46)	p = 0.002 *	1.96	1.30-2.94
	Yok	130(17.01)	634(82.99)			

Onkolojik hastalık	Var	63 (34.80)	118(65.20)	p < 0.001 *	2.96	2.06-4.24
	Yok	123(15.49)	671(84.51)			
Astım ve/veya KOAH	Var	38 (27.53)	100(72.47)	p = 0.006 *	1.77	1.17-2.68
	Yok	148(17.68)	689(82.32)			
Nöropsikiyatrik hastalık	Var	29 (32.95)	59 (67.05)	p = 0.001 *	2.29	1.42-3.68
	Yok	157(17.70)	730(82.30)			
KBH	Var	20 (23.80)	64 (76.20)	p = 0.248 *		
	Yok	166(18.56)	725 (81.44)			
Otoimmün hastalıklar	Var	15 (32.60)	31 (67.40)	p = 0.017 *	2.14	1.13-4.06
	Yok	171(18.40)	758(81.60)			
Tiroid hastalığı	Var	8 (20.51)	31 (79.49)	p = 0.816 *		
	Yok	178(19.01)	758(80.99)			
Renal transplant	Var	8 (29.62)	19 (70.38)	p = 0.157 *		
	Yok	178 (18.8)	770 (81.2)			
Karaciğerde siroz	Var	3 (27.27)	8 (72.73)	p = 0.448**		
	Yok	183(18.98)	781(81.03)			

* Pearson ki-kare testi, ** Fisher's Exact Test

Hastalarda COVID-19 akut dönemde semptom varlığı ile mortalite anlamlı ilişkili bulundu (OR, 3.23; $p = 0.001$). Hastaneye başvuru anında solunum sıkıntısı (OR, 1.75; $p = 0.012$), genel durum bozukluğu (OR, 3.40; $p < 0.001$), bilinç bulanıklığı (OR, 2.58; $p = 0.031$) ve ishali (OR, 2.89; $p = 0.049$) olanlarda ölüm sıklığı anlamlı olarak daha fazlaydı. Hastaneye başvurusunda gribal semptomları olan bireylerde ise mortalite daha düşük saptandı (OR, 0.49; $p < 0.001$). Diğer semptomlar ile COVID-19 hastalarının akut dönem mortalitesi arasında ilişki saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 10).

Tablo 10. COVID-19 hastalarının akut dönem mortalitesi ile semptomlarının ilişkisi (n = 975)

		Akut COVID-19 döneminde ölüm, n (%)		İstatistik	Odds Oranı	%95 Güven Aralığı
		Evet	Hayır			
Semptom	Var	178 (20.53)	689 (79.47)	p = 0.001 *	3.23	1.54-6.76
	Yok	8 (7.40)	100 (92.60)			
Solunum sıkıntısı	Var	97 (24.25)	303 (75.75)	p = 0.001 *	1.75	1.26-2.41
	Yok	89 (15.47)	486 (84.53)			
Gribal semptomlar	Var	34 (12.05)	248 (87.95)	p < 0.001*	0.49	0.33-0.73
	Yok	152 (21.93)	541 (78.07)			
Öksürük	Var	47 (20.70)	180 (79.30)	p = 0.476*		
	Yok	139 (18.58)	609 (81.42)			
Ateş	Var	46 (23.11)	153 (76.89)	p = 0.104*		
	Yok	140 (18.04)	636 (81.96)			
Genel durum bozukluğu	Var	36 (40.90)	52 (59.10)	p < 0.001*	3.40	2.15-5.39
	Yok	150 (16.91)	737 (83.09)			
Bilinç bulanıklığı	Var	10 (37.03)	17 (62.97)	p = 0.031*	2.58	1.16-5.73
	Yok	176 (18.56)	772 (81.44)			
Göğüs ağrısı	Var	3 (13.63)	19 (86.37)	p = 0.793**		
	Yok	183 (19.20)	770 (80.80)			
İshal	Var	6 (40.00)	9 (60.00)	p = 0.049**	2.89	1.02-8.22
	Yok	180 (18.75)	780 (81.25)			
Serebrovasküler olay	Var	2 (25.00)	6 (75.00)	p = 0.652**		
	Yok	184 (19.02)	783 (80.98)			
Senkop	Var	1 (12.50)	7 (87.50)	p = 1.000**		
	Yok	185 (19.13)	782 (80.87)			
Nöbet	Var	0 (0)	5 (100.00)	p = 0.590**		
	Yok	186 (19.17)	784 (80.83)			

* Pearson ki-kare testi, ** Fisher's Exact Test

Hastalarda SARSCoV-2 PZR pozitifliği ile hastaneye yatış arasındaki sürenin kısalması mortalite açısından anlamlı bulundu (OR, 1.04; p = 0.013). Hastanede yatış günü sayısı, semptomatik hastalarda semptom başlangıcı ile SARS CoV-2 PZR

alınması arasındaki süre COVID-19 hastalarının akut dönem mortalitesi açısından anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$) (Tablo 11).

Tablo 11. COVID-19 hastalarının akut dönem mortalitesi ile hastanede yatış ve SARS CoV-2 PZR alınma durumları ile ilgili sürekli değişkenlerin ilişkisi

	Akut COVID-19 döneminde ölüm		İstatistik*	Odds Oranı	%95 Güven Aralığı
	Evet	Hayır			
Hastanede yatış günü sayısı (n = 876)**, Ortanca (1.Çeyreklik – 3.Çeyreklik)	9.00 (5.00 – 14.00)	8.00 (6.00-12.00)	p = 0.243		
Semptomu olan hastaların semptom başlangıcı ile SARS CoV-2 PZR alınması arasındaki süre (gün) (1.Çeyreklik – 3.Çeyreklik) (n = 867) ***	2.00 (1.00 – 3.00)	2.00 (1.00 – 3.00)	p = 0.763		
SARSCoV-2 PZR pozitifliği ile hastaneye yatışı arasındaki süre (gün) (1.Çeyreklik – 3.Çeyreklik), (n = 876)**	1.00 (1.00 – 2.00)	1.00 (1.00 – 5.00)	p = 0.013	1.04	1.03-1.05

* Mann Whitney U Testi ** Hastaneye yatışı yapılan hastalar üzerinden istatistik yapılmıştır. *** Semptomu olan hastalar üzerinden istatistik yapılmıştır.

Kritik COVID-19 hastaları asemptomatik hastalara (OR, 17.80; $p < 0.001$), hafif şiddette hastalara (OR, 20.50; $p < 0.001$), orta şiddetli hastalara (OR, 14.60; $p < 0.001$) ve şiddetli hastalara (OR, 3.42 ; $p < 0.001$) göre mortalitesi daha yüksek bulundu. Şiddetli gruptaki COVID-19 hastalarında ise asemptomatik hastalara (OR,

5.20 ; $p < 0.001$), hafif şiddetli hastalara (OR, 5.99; $p < 0.001$) ve orta şiddetli hastalara (OR, 4.27; $p < 0.001$) göre akut COVID-19 döneminde mortalite anlamlı olarak daha fazla bulundu . Yoğun bakım yatışı olan hastalarda (OR, 12.30; $p < 0.001$), akciğer görüntüleme bulgusu olanlarda akut dönem mortalitesi anlamlı olarak daha fazlaydı (OR, 2.60; $p < 0.001$). COVID-19 öncesi dönemde en az 1 doz aşılana nlar (OR, 2.15; $p < 0.001$) ile 2 doz ve üzeri aşılana nlar (OR, 1.83; $p < 0.001$) akut dönemde mortalite anlamlı olarak daha fazla bulundu (Tablo 12).

Tablo 12. COVID-19 hastalarının hastalık şiddeti, yoğun bakıma yatış durumu, akciğer görüntüleme bulgusu ve COVID-19 aşılama durumunun akut dönem mortalite ile ilişkisi (n = 975)

		Akut COVID-19 döneminde ölüm, n (%)		İstatistik*	Odds Oranı	%95 Güven Aralığı
		Evet	Hayır			
Hastalık şiddeti	Aseptomatik	8 (7.40) ^a	100(92.60) ^a	p<0.001		
	Hafif	18 (6.49) ^a	259(93.51) ^a			
	Orta	16 (8.88) ^a	164(91.12) ^a			
	Şiddetli	97(29.39) ^b	233(60.61) ^b		!	
	Kritik	47(58.75) ^c	33(41.25) ^c		!!	
Yoğun bakıma yatış	Evet	128(54.93)	105(45.07)	p<0.001	12.30	8.46-17.86
	Hayır	58 (9.02)	585(90.98)			
Akciğer görüntüleme bulgusu (n = 795)**	Var	158(26.46)	439(73.54)	p<0.001	2.60	1.64-4.15
	Yok	24 (12.12)	174(87.88)			
COVID-19 öncesinde en az 1 doz ve üzeri aşılana nlar	Evet	109(25.82)	313(74.18)	p<0.001	2.15	1.56-2.98
	Hayır	77(13.92)	476(86.08)			

COVID-19 öncesinde	Evet	91(25.13)	271(74.87)	p<0.001	1.83	1.33- 2.53
2 doz ve üzeri aşılanaanlar	Hayır	95(15.49)	518(84.51)			

* Pearson ki-kare testi. Aynı sütunda farklı harflerin bulunduğu değerler 0,05 düzeyinde anlamlı farklılığı ifade eder. **Görüntüleme çekilen hastalar üzerinden istatistik yapılmıştır.

! Şiddetli hastalık ile asemptomatik hastalığın mortalitede OR (95% CI) : 5.20 (2.44-11.11)

! Şiddetli hastalık ile hafif hastalığın mortalitede OR (95% CI): 5.99 (3.51-10.21)

! Şiddetli hastalık ile orta şiddette hastalığın mortalite OR (95% CI) : 4.27 (2.42-7.51)

!! Kritik hastalık ile asemptomatik hastalığın mortalitede OR (95% CI): 17.80 (7.63 -41.51)

!! Kritik hastalık ile hafif hastalığın mortalitede OR (95% CI): 20.50 (10.66-39.37)

!! Kritik hastalık ile orta şiddette hastalığın mortalitede OR (95% CI): 14.60 (7.40-28.80)

!!Kritik hastalık ile şiddetli hastalığın mortalitede OR (95% CI): 3.42 (2.07-5.66)

COVID-19 öncesi dönemde aşılanaanların yaşı aşılanamayanlara göre anlamlı olarak daha fazlaydı ($p < 0.001$) (Tablo 13). Tek bağımsız değişkenle yapılan COVID-19 öncesi dönemde aşılanamayı öngören lojistik regresyon analizi sonuçlarına göre; yaşlı bireylerde, (OR, 1.04; $p < 0.001$) erkeklerde (OR, 1.43; $p = 0.006$) ve ek hastalığı olanlarda (OR, 2.08; $p < 0.001$) daha fazlaydı. Hastalık şiddeti şiddetli olanlarda asemptomatik olanlara göre aşılana daha yüksekti (OR, 1.67; $p = 0.023$). Tek bağımsız değişkenle yapılan COVID-19 öncesi dönemde aşılanamayı öngören lojistik regresyon analizinde anlamlı çıkan bu dört bağımsız değişkenle bir model oluşturularak lojistik regresyon analizi tekrarlanmış olup, modelde hastalık şiddeti ve ek hastalık bağımsız değişkenleri anlamlılıklarını kaybetti. Erkek cinsiyet ve yaş modelde değişiklik göstermedi (Tablo 14).

Tablo 13. COVID-19 öncesi dönemde aşılana ile yaş ilişkisi (n = 975)

	COVID-19 öncesi dönemde aşılana		İstatistik *
	Evet	Hayır	
Yaş, Ortanca (1. Çeyreklik – 3.Çeyreklik)	69.00 (58.00 -78.00)	55.00 (41.00 -69.00)	p < 0,001

* Mann-Whitney U testi

Tablo 14. COVID-19 öncesi dönemde en az 1 doz aşılanmayı öngören lojistik regresyon analizi

	COVID-19 öncesi dönemde aşılanma					
	p	Düzeltilmemiş Odds Oranı	%95 Güven Aralığı	p	Düzeltilmiş Odds Oranı	%95 Güven Aralığı
Cinsiyet						
Erkek	0.006	1.43	1.11 – 1.85	0.032	1.35	1.03 – 1.77
Kadın		1			1	
Yaş	< 0.001	1.04	1.03 – 1.05	<0.001	1.04	1.03 – 1.05
Hastalık şiddeti						
Asemptomatik		1			1	
Hafif	0.802	1.06	0.67 – 1.68	0.622	1.13	0.70 – 1.83
Orta	0.681	0.90	0.55 – 1.48	0.120	0.66	0.39 – 1.11
Şiddetli	0.023	1.67	1.07 – 2.61	0.591	1.14	0.71 – 1.83
Kritik	0.070	1.72	0.96 – 3.09	0.963	1.01	0.55 – 1.89
Ek hastalık						
Var	< 0.001	2.08	1.50 – 2.88	0.287	1.22	0.85 – 1.75
Yok		1			1	

COVID-19 öncesi dönemde 2 ve üzeri sayıda aşılananlarda yaş aşılanmayanlara göre anlamlı olarak daha fazlaydı ($p < 0.001$)(Tablo 15).

Erkeklerde kadınlara göre (OR, 1.34; $p = 0.030$), hastalık şiddeti şiddetli olanlarda asemptomatik, hafif ve orta olanlara göre ($p = 0.019$), ek hastalığı olanlarda olmayanlara göre (OR, 2.08; $p < 0.001$) COVID-19 öncesi dönemde 2 ve üzeri sayıda aşılanma sıklığı anlamlı olarak daha fazlaydı.

Tek bağımsız değişkenle yapılan COVID-19 öncesi dönemde 2 ve üzeri sayıda aşılanmayı öngören lojistik regresyon analizi sonuçlarına göre; yaşın bir birim artması ile COVID-19 öncesi dönemde 2 ve üzeri sayıda aşılanma sıklığı 1.04 (OR, 1.04; $p < 0.001$) kat artmaktadır. COVID-19 öncesi dönemde 2 ve üzeri sayıda aşılanma sıklığı erkeklerde (OR, 1.34; $p = 0.030$), hastalık şiddeti şiddetli olanlarda asemptomatik olanlara göre (OR, 1.71; $p = 0.023$) ve ek hastalığı olanlarda (OR, 2.08; $p < 0.001$) daha fazla bulundu. Tek bağımsız değişkenle yapılan lojistik regresyon analizinde anlamlı çıkan bu dört bağımsız değişkenle model oluşturularak analiz tekrar edilmiş olup, cinsiyet, hastalık şiddeti ve ek hastalık şiddeti bağımsız değişkenlerinin anlamlılıklarını kaybettiği ve yaş bağımsız değişkeninin anlamlılığını koruduğu görüldü (Tablo 16)

Tablo 15. COVID-19 öncesi dönemde 2 ve üzeri sayıda aşılanma ile yaş ilişkisi (n = 975)

	COVID-19 öncesi dönemde 2 ve üzeri sayıda aşılanma		İstatistik *
	Evet	Hayır	
Yaş, Ortanca (1. Çeyreklik – 3. Çeyreklik)	70.00 (60.00 – 79.00)	56.00 (42.00 – 69.00)	p < 0.001

* Mann- Whitney U testi

Tablo 16. COVID-19 öncesi dönemde 2 ve üzeri sayıda aşılanmayı öngören lojistik regresyon analizi

	COVID-19 öncesi dönemde 2 ve üzeri sayıda aşılanma					
	p	Düzeltilmemiş Odds Oranı	%95 Güven Aralığı	p	Düzeltilmiş Odds Oranı	%95 Güven Aralığı
Cinsiyet						
Erkek	0.030	1.34	1.03 – 1.73	0.093	1.27	0.96 – 1.68
Kadın		1				

Yaş	<0.001	1.04	1.03 – 1.05	<0.001	1.04	1.03 – 1.05
Hastalık şiddeti						
Aseptomatik		1				
Hafif	0.646	1.12	0.69 – 1.80	0.490	1.20	0.72 – 1.98
Orta	0.974	1.01	0.60 – 1.69	0.252	0.73	0.42 – 1.26
Şiddetli	0.023	1.71	1.08 – 2.70	0.596	1.14	0.70 – 1.87
Kritik	0.227	1.45	0.79 – 2.65	0.549	0.82	0.43 – 1.56
Ek hastalık						
Var	<0.001	2.08	1.47 – 2.92	0.438	1.16	0.79 –
Yok		1			1	1.71

Yoğun bakımda takip edilen hastaların yatış gün sayısı mortalite ile anlamlı bulundu (OR, 1.04; p = 0.034) (Tablo 17).

Tablo 17. Yoğun bakıma yatırılan COVID-19 hastalarının akut dönem mortalitesi ile yoğun bakıma yatma gün sayısının ilişkisi (n = 233)

	Akut COVID-19 döneminde ölüm		İstatistik*	Odds Oranı	%95 Güven Aralığı
	Evet	Hayır			
Yoğun bakımda yatış günü sayısı, Ortanca (1.Çeyreklik–3.Çeyreklik)	8.00 (4.00 – 15.00)	6.00 (4.00 – 10.00)	p = 0.034	1.04	1.01-1.08

* Mann Whitney U Testi

COVID-19 akut hastalık takibinde komplikasyon gelişen hastaların akut dönem mortalitesi anlamlı olarak daha fazla bulundu (OR, 2.10; p < 0.001). MAS (OR, 2.58; p = 0.001), akut böbrek yetmezliği (OR, 3.97; p = 0.005) ve gastrointestinal kanama (OR, 7.24; p = 0.008) görülen hastalarda akut dönemde mortalite anlamlı

olarak daha fazlaydı. Diğer komplikasyonlar ile akut dönem mortalitesi arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p > 0.05$) (Tablo 18).

Tablo 18. COVID-19 hastalarının akut dönem mortalitesi ile komplikasyonların ilişkisi

		Akut COVID-19 döneminde ölüm, n (%)		İstatistik	Odds Oranı	%95 Güven Aralığı
		Evet	Hayır			
Komplikasyon	Var	77 (28.00)	198 (72.00)	p < 0.001 *	2.10	1.51-2.94
	Yok	109(15.57)	591 (84.43)			
Enfeksiyon	Var	15 (23.07)	50 (76.93)	p = 0.396 *		
	Yok	171(18.79)	739 (81.21)			
MAS	Var	22 (36.06)	39 (63.94)	p = 0.001 *	2.58	1.49-4.47
	Yok	169(18.49)	750 (81.51)			
Kan şekeri disregulasyonu	Var	4 (8.69)	42 (91.31)	p = 0.082 *		
	Yok	182(19.59)	747 (80.41)			
Akut Böbrek Yetmezliği	Var	19 (46.34)	22 (53.66)	p < 0.001 *	3.97	2.09-7.50
	Yok	167(17.88)	767 (82.12)			
Psikiyatrik Komplikasyon	Var	6 (24.00)	19 (76.00)	p = 0.526 *		
	Yok	180(18.94)	770 (81.06)			
Tromboembolik olay	Var	1 (7.69)	12 (92.31)	p = 0.481**		
	Yok	185(19.23)	777 (80.77)			
Aritmi	Var	1 (10.00)	9 (90.00)	p = 0.697 **		
	Yok	185(19.17)	780 (80.83)			
Gastrointestinal kanama	Var	5 (62.50)	3 (37.50)	p = 0.008 **	7.24	1.71-30.56
	Yok	181(18.71)	786 (81.29)			

.* Pearson ki-kare testi, ** Fisher's Exact Test

Akut COVID-19 sonrasında sağ kalan hastalardan 640 (%81.11) tanesi medikal tedavi almaya devam etti. (Tablo 19)

Tablo 19. Hastaların akut COVID-19 sonrası aldıkları tedaviler (n = 789)

		n	%
Akut COVID-19 sonrası medikal tedavi alma	Evet	640	81.11
	Hayır	149	18.89

Antikoagulan tedavi	Evet	503	63.75
	Hayır	137	36.25
Proton pompa inhibitörü	Evet	433	54.87
	Hayır	207	45.13
Kortikosteroid	Evet	329	41.69
	Hayır	311	58.31
Asetil Salisilik Asit	Evet	156	19.77
	Hayır	484	80.23
Antibiyotik	Evet	50	6.33
	Hayır	590	93.67
İnsülin	Evet	25	3.16
	Hayır	615	96.84
Oksijen konsantratörü	Evet	20	2.53
	Hayır	620	97.47
Bronkodilatatör inhaler tedavi	Evet	16	2.02
	Hayır	624	97.98
Psikiyatrik ilaç	Evet	9	1.14
	Hayır	631	98.86

Dispne, öksürük ve yorgunluk başta olmak üzere 450 hastada COVID-19 sonrası semptomlar 2.20 ± 1.60 ay boyunca görülmeye devam etti. Semptomların dağılımı Tablo 20’de gösterildi.

Tablo 20. COVID-19 sonrası uzun dönem semptomların ve sürelerinin dağılımı (n = 789)

		n	%	Süre(ay) Ortalama $\pm$ ss
COVID-19 sonrası semptom	Evet	450	57.03	2.20 $\pm$ 1.60
	Hayır	339	42.97	
Dispne	Evet	157	19.89	2.10 $\pm$ 1.51
	Hayır	632	80.11	
Öksürük	Evet	126	15.96	2.00 $\pm$ 1.36
	Hayır	663	84.04	

Yorgunluk	Evet	117	14.82	2.60 ± 1.89
	Hayır	672	85.18	
Ateş	Evet	33	4.18	1.80 ± 1.02
	Hayır	756	95.82	
Halsizlik	Evet	28	3.54	2.50 ± 1.55
	Hayır	761	96.46	
Myalji	Evet	26	3.29	1.40 ± 1.29
	Hayır	763	96.71	
Göğüs ağrısı	Evet	20	2.50	2.10 ± 1.42
	Hayır	769	97.50	
Çarpıntı	Evet	16	2.00	1.90 ± 1.34
	Hayır	773	98.00	
Baş ağrısı	Evet	13	1.64	2.00 ± 3.05
	Hayır	776	98.36	
Bacaklarda güçsüzlük	Evet	12	1.52	3.00 ± 1.90
	Hayır	777	98.48	
Uyku problemi	Evet	11	1.39	2.50 ± 1.86
	Hayır	778	98.61	
Anksiyete	Evet	6	0.76	2.16 ± 1.16
	Hayır	783	99.24	
Diğer	Evet	44	5.57	2.30 ± 1.62
	Hayır	745	94.43	

COVID-19 sonrası sağ kalan hastaların COVID-19 sonrası uzun dönemde semptom görülme durumu ile cinsiyet ve enfeksiyon kaynağı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p > 0.05$). Sağ kalan hastalardan kalp hastalığı (OR, 1.58; $p = 0.014$), astım ve/veya KOAH (OR, 1.62; $p = 0.031$) ve tiroid hastalığı (OR, 3.26; $p = 0.007$) olanlarda COVID-19 sonrası uzun dönemde semptomlar daha sık görüldü (Tablo 21).

Tablo 21. COVID-19 sonrası uzun dönem semptom görülme durumu ile cinsiyet, enfeksiyon kaynağı ve ek hastalık ilişkisi (n = 789)

		COVID-19 sonrası semptom görülme durumu, n (%)		İstatistik	Odds Oranı	%95 Güven Aralığı
		Evet	Hayır			
Cinsiyet	Erkek	222 (54.95)	182(45.05)	p =0.226 *		
	Kadın	228 (59.22)	157(40.78)			
Enfeksiyon kaynağı	Toplum ilişkili	384 (57.22)	287(42.78)	p =0.793 *		
	Sağlık bakımı ilişkili	66 (55.93)	52 (44.07)			
Ek hastalık	Var	340 (58.41)	242(41.59)	p= 0.188 *		
	Yok	110 (53.14)	97 (46.86)			
HT	Var	187 (61.11)	119(38.89)	p= 0.066*		
	Yok	263 (54.45)	220(45.55)			
DM	Var	94 (54.97)	77 (45.03)	p= 0.538*		
	Yok	356 (57.60)	262(42.40)			
Kalp hastalığı	Var	102 (65.80)	53 (34.20)	p= 0.014*	1.58	1.01-2.53
	Yok	348 (54.98)	286(45.02)			
Onkolojik hastalık	Var	64 (54.23)	54 (45.77)	p= 0.506*		
	Yok	386 (57.52)	285(42.48)			
Astım ve/veya KOAH	Var	67 (67.00)	33 (33.00)	p= 0.031*	1.62	1.04-2.53
	Yok	383 (55.58)	306(44.42)			
Nöropsikiyatrik Hastalık	Var	28 (47.45)	31 (52.55)	p= 0.122*		
	Yok	422 (57.80)	308(42.20)			
KBH	Var	39 (60.93)	25 (39.07)	p= 0.511*		
	Yok	411 (56.68)	314(43.32)			
Otoimmün hastalık	Var	23 (74.19)	8 (25.81)	p= 0.054*		
	Yok	427 (56.33)	331(43.67)			
Tiroid hastalığı	Var	25 (80.64)	6 (19.36)	p= 0.007*	3.26	1.32-8.05

	Yok	425 (56.06)	333(43.94)			
Renal transplant öyküsü	Var	13 (68.42)	6 (31.58)	p= 0.310*		
	Yok	437 (56.75)	333(43.25)			
Karaciğerde siroz	Var	6 (75.00)	2 (25.00)	p=0.477**		
	Yok	444 (56.85)	337(43.15)			

* Pearson ki-kare testi ** Fisher's Exact Test

COVID-19 sonrası uzun dönemde semptom görülme durumu ile yaş arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p > 0.05$) (Tablo 22).

Tablo 22. COVID-19 sonrası uzun dönem semptom görülme durumu ile yaş ilişkisi (n = 789)

	COVID-19 sonrası semptom görülme durumu		İstatistik
	Evet	Hayır	
Yaş, Ortanca (1. Çeyreklik – 3. Çeyreklik)	59.00 (45.00 – 79.00)	59.00 (40.00 – 71.00)	p = 0.231 *

* Mann Whitney U Testi

COVID-19 akut dönemde semptomu olan hastalarda uzun dönemde semptom görülme sıklığı anlamlı olarak daha fazla bulundu (OR, 2.55; $p < 0.001$). COVID-19 nedeniyle hastaneye ilk başvuru anında solunum sıkıntısı olan hastalarda (OR, 2.20; $p < 0.001$) uzun dönemde semptomlar daha sık görüldü. Akut COVID-19 enfeksiyonunda hastaneye başvuru şikayeti ateş olanlarda (OR, 0.53; $p < 0.001$) ise uzun dönemde semptomlar daha az sıklıkta görüldü. Diğer akut COVID-19 dönemi semptomları ile COVID-19 sonrası uzun dönemde semptom görülme durumu arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 23).

Tablo 23. COVID-19 sonrası uzun dönem semptom görülme durumu ile akut dönemde görülen semptomların ilişkisi (n = 789)

		COVID-19 sonrası semptom görülme durumu, n (%)		İstatistik	Odds Oranı	%95 Güven Aralığı
		Evet	Hayır			
Semptom	Var	413(59.94)	276(40.06)	p < 0.001 *	2.55	1.65-3.93
	Yok	37 (37.00)	63 (63.00)			
Solunum sıkıntısı	Var	208(68.64)	95 (31.36)	p< 0.001*	2.20	1.63-2.98
	Yok	242(49.79)	244(50.21)			
Gribal semptomlar	Var	145(58.46)	103(41.54)	p = 0.553*		
	Yok	305(56.37)	236(43.63)			
Öksürük	Var	101(56.11)	79 (43.89)	p = 0.105*		
	Yok	349(62.88)	206(37.12)			
Ateş	Var	68 (44.44)	85 (55.56)	p < 0.001*	0.53	0.37-0.76
	Yok	382(60.06)	254(39.94)			
Genel durum bozukluğu	Var	28 (53.84)	24 (46.16)	p = 0.631*		
	Yok	422(57.25)	315(42.75)			
Bilinç bulanıklığı	Var	8 (47.05)	9 (52.95)	p = 0.404*		
	Yok	442(57.25)	330(42.75)			
Göğüs ağrısı	Var	10 (52.63)	9 (47.36)	p = 0.695*		
	Yok	440(57.14)	330(42.86)			
İshal	Var	4 (44.44)	5 (55.56)	p=0.447**		
	Yok	446(57.17)	334(42.83)			
Serebrovasküler olay semptomu	Var	2 (33.33)	4 (66.67)	p=0.257**		
	Yok	448(57.21)	335(42.79)			
Senkop	Var	1 (14.28)	6 (85.72)	p=0.053**		
	Yok	449(57.34)	333(42.66)			
Nöbet	Var	3 (60.00)	2 (40.00)	p=0.893**		
	Yok	447(57.01)	337(42.99)			

* Pearson ki-kare testi, ** Fisher's Exact Test

COVID-19 sonrası uzun dönemde semptomu olan hastalarda hastanede yatış günü sayısı (OR, 1.10; p < 0.001) ve SARS CoV-2 PZR pozitifliği ile hastaneye yatışı

arasındaki süre (OR, 1.06; $p = 0.008$) anlamlı olarak daha fazlaydı. COVID-19 sonrası uzun dönemde semptom görülme durumu ile semptomu olan hastaların semptom başlangıcı ile SARS CoV-2 PZR alınması arasındaki süre anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 24).

Tablo 24. COVID-19 sonrası uzun dönem semptom görülme durumu ile hastanede yatış ve SARS CoV-2 PZR alınma durumları ile ilgili sürekli değişkenlerin ilişkisi

	COVID-19 sonrası uzun dönemde semptom görülme durumu		İstatistik*	Odds Oranı	%95 Güven Aralığı
	Evet	Hayır			
Hastanede yatış günü sayısı (n = 690)** , Ortanca (1. Çeyreklik – 3. Çeyreklik)	10.00 (6.00-14.00)	7.00 (5.00-10.00)	$p < 0.001$	1.10	1.07-1.13
Semptomu olan hastaların semptom başlangıcı ile PZR alınması arasındaki süre (gün) (n = 689) *** , Ortanca (1. Çeyreklik – 3. Çeyreklik)	2.00 (1.00– 3.00)	1.00 (1.00–3.00)	$p = 0.654$		
PZR pozitifliği ile hastaneye yatışı arasındaki süre (gün) (n = 690)** , Ortanca (1. Çeyreklik – 3. Çeyreklik)	1.00 (1.00 – 5.00)	1.00 (1.00–3.00)	$p = 0.008$	1.06	1.01-1.11

* Mann Whitney U Testi ** Hastaneye yatışı yapılan hastalar üzerinden istatistik yapılmıştır.

*** Semptomu olan hastalar üzerinden istatistik yapılmıştır.

Yoğun bakımda takip edilen hastalarda (OR, 3.17; $p < 0.001$) ve akciğer görüntülemesinde COVID-19 tutulumu olan hastalarda (OR, 1.72; $p = 0.003$) COVID-19 sonrası uzun dönemde semptom görülme sıklığı anlamlı olarak yüksek bulundu. COVID-19 öncesi dönemde aşılama durumu ile COVID-19 sonrası uzun

dönemde semptom görülme durumu arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 25).

Tablo 25. COVID-19 sonrası uzun dönemde semptom görülme durumu ile yoğun bakıma yatma durumu, görüntüleme bulgusu ve COVID-19 öncesi aşılama durumunun ilişkisi (n = 789)

		COVID-19 sonrası semptom görülme durumu, n (%)		İstatistik	Odds Oranı	%95 Güven Aralığı
		Evet	Hayır			
Yoğun bakıma yatış	Evet	80 (76.19)	25 (23.81)	$p < 0.001 *$	3.17	1.96-5.10
	Hayır	294(50.25)	291(49.75)			
Görüntüleme bulgusu (n = 613)**	Var	268(76.35)	83 (23.65)	$p = 0.003 *$	1.72	1.20-2.45
	Yok	171(65.26)	91 (34.74)			
COVID-19 öncesi dönemde aşılama	Evet	167(53.35)	146(46.65)	$p = 0.090 *$		
	Hayır	283(59.45)	193(40.55)			
COVID-19 öncesi dönemde en az 2 doz aşılama	Evet	143(52.76)	128(47.24)	$p = 0.080 *$		
	Hayır	307(59.26)	211(40.74)			

* Pearson ki-kare testi

Yoğun bakıma yatırılan hastalarda yoğun bakımda yatış süresinin uzaması ile COVID-19 sonrası uzun dönemde semptom görülme sıklığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p = 0.047$) (Tablo26).

Tablo 26. COVID-19 sonrası uzun dönemde semptom görülme durumu ile yoğun bakıma yatışı yapılan hastalarda yoğun bakıma yatma gün sayısının ilişkisi (n = 105)

	COVID-19 sonrası uzun dönemde semptom görülme durumu		İstatistik*
	Evet	Hayır	
Yoğun bakımda yatış günü sayısı, Ortanca (1. Çeyreklik – 3. Çeyreklik)	6.50 (4.00 – 11.00)	4.00 (3.00 – 7.00)	$p = 0.068$

* Mann Whitney U Testi

COVID-19 akut hastalık takibinde komplikasyon görülen hastalarda COVID-19 sonrası uzun dönemde semptom görülme sıklığı anlamlı olarak daha fazla bulundu (OR, 2.41; $p < 0.001$). COVID-19 takiplerinde MAS görülen hastalarda (OR, 3.06; $p = 0.005$) COVID-19 sonrası uzun dönemde semptom görülme sıklığı artarken diğer komplikasyonlarla COVID-19 sonrası semptom görülme sıklığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p > 0.05$)(Tablo 27).

Tablo 27. COVID-19 sonrası uzun dönemde semptom görülme durumu ile COVID-19 takibinde görülen komplikasyonların ilişkisi (n = 789)

		COVID-19 sonrası semptom görülme durumu, n (%)		İstatistik	Odds Oranı	%95 Güven Aralığı
		Evet	Hayır			
Komplikasyon	Var	143(72.22)	55 (27.78)	p < 0.001 *	2.41	1.70-3.41
	Yok	307(51.94)	284 (48.06)			
Enfeksiyon	Var	33 (66.00)	17 (34.00)	p= 0.188*		
	Yok	417(56.42)	322 (43.58)			
MAS	Var	31 (79.48)	8 (20.52)	p =0.005 *	3.06	1.39-6.75
	Yok	419(55.86)	331 (44.14)			
Kan şekeri disregulasyonu	Var	30 (71.42)	12 (28.58)	p = 0.056*		
	Yok	420(56.22)	327 (43.78)			
Akut Böbrek Yetmezliği	Var	13 (59.09)	9 (40.91)	p = 0.843*		
	Yok	437(56.97)	330 (43.03)			
Psikiyatrik Komplikasyon	Var	15 (78.94)	4 (21.06)	p = 0.062 *		
	Yok	435(56.49)	335 (43.51)			
Tromboembolik olay	Var	10 (83.33)	2 (16.67)	p = 0.084**		
	Yok	440(56.62)	337 (43.38)			
Aritmi	Var	8 (88.88)	1 (11.12)	p = 0.088**		

	Yok	442(56.66)	338 (43.34)			
Gastrointestinal kanama	Var	3 (100.00)	0 (0.00)	p = 0.270**		
	Yok	447(56.87)	339 (43.13)			

* Pearson ki-kare testi, ** Fisher's Exact Test

COVID-19 sonrası görülen uzun dönem semptomlarının süresi ile yaş arasında pozitif yönlü anlamlı zayıf bir ilişki tespit edildi ($r = 0.130$; $p = 0.006$) (Tablo 28).

Tablo 28. COVID-19 sonrası uzun dönemde semptomu olan hastaların semptom süresi ile yaş ilişkisi (n = 450)

	COVID-19 sonrası semptom süresi (ay) r (korelasyon katsayısı)	İstatistik
Yaş	0.130	p = 0.006 *

* Spearman Korelasyon

COVID-19 sonrası sağ kalan hastaların uzun dönem takibinde 306 hasta yeni bir hastalık tanısı alırken, 126 hasta exitus oldu (Tablo 29). COVID-19 sonrası sağ kalan hastalardan erkeklerde COVID-19 sonrası uzun dönemde ölüm sıklığı kadınlara göre anlamlı olarak daha fazlaydı (OR, 1.55; $p = 0.026$). En az bir ek hastalığı olanların COVID-19 sonrası dönem mortalitesi anlamlı olarak daha fazla saptandı (OR, 13.46; $p < 0.001$). Kalp hastalığı olanlarda (OR, 2.79; $p < 0.001$), onkolojik hastalığı olanlarda (OR, 5.21; $p < 0.001$), nöropsikiyatrik hastalığı olanlarda (OR, 2.10; $p = 0.015$), KBH olanlarda (OR, 2.04; $p = 0.016$) ve karaciğerde siroz (OR, 5.40; $p = 0.026$) olanların COVID-19 sonrası dönem mortalitesi anlamlı olarak daha fazla olduğu tespit edildi. Diğer ek hastalıklarla COVID-19 sonrası dönem mortalitesi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p > 0.05$). COVID-19 hastalık şiddeti, akciğer görüntülemesinde COVID-19 tutulum varlığı ile COVID-19 sonrası dönem mortalitesi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p > 0.05$)(Tablo 30).

Tablo 29. COVID-19 sonrası sağ kalan hastaların COVID-19 sonrası uzun dönemde tanıları ve sağ kalım durumlarının dağılımı (n = 789)

		n	%
Yeni hastalık tanısı	Evet	306	38.78
	Hayır	483	61.22
Ölüm	Evet	126	15.97
	Hayır	663	84.03
Tekrar COVID-19 tanısı	Evet	16	2.02
	Hayır	773	97.98

Tablo 30. COVID-19 sonrası sağ kalan hastaların uzun dönem mortalitesi ile cinsiyet, ek hastalık, COVID-19 hastalık şiddeti ve görüntüleme bulgusu ilişkisi (n = 789)

		COVID-19 sonrası uzun dönem takipte ölüm, n (%)		İstatistik	Odds Oranı	%95 Güven Aralığı
		Evet	Hayır			
Cinsiyet	Erkek	76(18.81)	328(81.19)	p =0.026*	1.55	1.05-2.29
	Kadın	50(12.98)	335(87.02)			
Ek hastalık	Var	122(20.96)	460(79.04)	p <0.001*	13.46	4.90-36.94
	Yok	4(1.93)	203(98.07)			
HT	Var	53(17.32)	253(82.78)	p= 0.410*		
	Yok	73 (15.11)	410(84.89)			
DM	Var	32 (18.71)	139(81.29)	p= 0.268*		
	Yok	94 (15.21)	524(84.79)			
Kalp hastalığı	Var	45 (29.03)	110(70.97)	p <0.001*	2.79	1.84-4.24
	Yok	81 (12.77)	553(87.28)			
Onkolojik hastalık	Var	48 (40.67)	70 (59.33)	p <0.001*	5.21	3.37-8.07
	Yok	78 (11.62)	593(88.38)			
Astım ve/veya KOAH	Var	18 (18.00)	82 (82.00)	p=0.553*		
	Yok	108(15.67)	581(84.33)			
	Var	16 (27.11)	43 (72.89)	p =0.015*		

Nöropsikiyatrik hastalık	Yok	110(15.06)	620(84.94)		2.10	1.14-3.85
KBH	Var	17 (26.56)	47 (73.44)	p =0.016*	2.04	1.13-3.69
	Yok	109(15.03)	616(84.97)			
Otoimmün hastalıklar	Var	7 (22.58)	24 (77.42)	p = 0.316**		
	Yok	119(15.69)	639(84.31)			
Tiroid hastalığı	Var	4 (12.90)	27 (87.10)	p = 0.805**		
	Yok	122(16.09)	636(83.91)			
Renal transplant öyküsü	Var	3 (15.78)	16 (84.22)	p = 1.000**		
	Yok	123(15.97)	647(84.03)			
Karaciğerde siroz	Var	4 (50.00)	4 (50.00)	p = 0.026**	5.40	1.33-2.89
	Yok	122(15.62)	659(84.38)			
Hastalık şiddeti	Aseptomatik	19 (19.00)	81 (81.00)	p=0.107*		
	Hafif	30 (11.58)	229(88.42)			
	Orta	25 (15.24)	139(84.76)			
	Şiddetli	44 (18.88)	189(81.12)			
	Kritik	8 (24.24)	25 (75.76)			
Görüntüleme bulgusu (n = 613)***	Var	80 (18.22)	359(81.78)	p = 0.706**		
	Yok	34 (19.54)	140(80.46)			

* Pearson ki-kare testi. Aynı sütunda farklı harflerin bulunduğu değerler 0,05 düzeyinde anlamlı farklılığı ifade eder. ** Fisher's Exact Test*** Görüntüleme çekilen hastalar üzerinden istatistik yapılmıştır.

COVID-19 sonrası uzun dönemde ölen hastaların yaşı sağ kalanlara göre anlamlı olarak daha fazlaydı (OR, 1.04; $p < 0.001$) (Tablo 31).

Tablo 31. COVID-19 sonrası sağ kalan hastaların COVID-19 sonrası uzun dönem mortalitesi ile yaş ilişkisi (n = 789)

	COVID-19 sonrası uzun dönem takipte ölüm, n (%)		İstatistik	Odds Oranı	%95 Güven Aralığı
	Evet	Hayır			
Yaş, Ortanca (1.Çeyreklik–3. Çeyreklik)	69.00 (58.00 – 80.00)	57.00 (41.00-70.00)	p<0.001	1.04	1.03-1.06

* Mann Whitney U Testi

COVID-19 sonrası uzun dönemde ölen hastaların akut COVID-19 döneminde hastanede yatış günü sayısı anlamlı olarak daha fazla saptandı (OR, 1.04; $p < 0.001$) (Tablo 32).

Tablo 32. COVID-19 sonrası sağ kalan hastaların COVID-19 sonrası uzun dönem mortalitesi ile hastanede yatış günü ile ilişkisi

	COVID-19 sonrası uzun dönem takipte ölüm, n (%)		İstatistik	Odds Oranı	%95 Güven Aralığı
	Evet	Hayır			
Hastanede yatış günü sayısı (n = 690)*, Ortanca (1. Çeyreklik – 3. Çeyreklik)	11.00 (6.00 – 14.00)	8.00 (5.00-12.00)	$p < 0.001$ **	1.04	1.01-1.07

* Hastaneye yatışı yapılan hastalar üzerinden istatistik yapılmıştır.

** Mann Whitney U Testi

COVID-19 hastalık takibinde komplikasyon gelişen hastaların COVID-19 sonrası uzun dönem mortalitesi anlamlı olarak daha fazlaydı (OR, 2.94; $p < 0.001$). Enfeksiyon komplikasyonu olan hastalarda (OR, 3.98; $p = 0.033$), psikiyatrik komplikasyonu olan hastalarda (OR, 3.19; $p = 0.012$) ve aritmi komplikasyonu olan hastalarda (OR, 6.81; $p = 0.007$) COVID-19 sonrası uzun dönem mortalitesi anlamlı olarak daha fazla bulundu. Diğer komplikasyonlar ile COVID-19 sonrası uzun dönem mortalitesi arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi ($p > 0.05$) (Tablo 33).

Tablo 33. COVID-19 sonrası uzun dönem mortalitesi ile akut COVID-19 takibinde gelişen komplikasyonların ilişkisi (n = 789)

		COVID-19 sonrası uzun dönem takipte ölüm, n (%)		İstatistik	Odds Oranı	%95 Güven Aralığı
		Evet	Hayır			
Komplikasyon	Var	56 (28.28)	142 (71.72)	p< 0.001 *	2.94	1.97-4.37
	Yok	70 (11.84)	521 (88.16)			
Enfeksiyon	Var	20 (40.00)	30 (60.00)	p= 0.001 *	3.98	2.18-7.27
	Yok	106(14.34)	633(85.66)			
MAS	Var	2 (5.12)	37 (94.88)	p = 0.090*		
	Yok	124 (15.75)	663 (84.25)			
Kan şekeri disregulasyonu	Var	12 (28.57)	30 (71.43)	p= 0.022 *	2.22	1.11-4.47
	Yok	114 (15.26)	633 (84.74)			
Akut Böbrek Yetmezliği	Var	6 (27.27)	16 (72.73)	p= 0.142 *		
	Yok	120 (15.64)	647 (84.36)			
Psikiyatrik Komplikasyon	Var	7 (36.84)	12 (63.16)	p= 0.012 *	3.19	1.23-8.27
	Yok	119 (15.45)	651 (84.55)			
Tromboembolik olay	Var	4 (33.33)	8 (66.67)	p=0.109**		
	Yok	122 (15.70)	655 (84.30)			
Aritmi	Var	5 (55.55)	4 (44.45)	p= 0.007 *	6.81	1.80-25.7
	Yok	121 (15.51)	659 (84.49)			
Gastrointestinal kanama	Var	1 (33.33)	2 (66.67)	p=0.407**		
	Yok	125 (15.90)	661 (84.10)			

* Pearson ki-kare testi, ** Fisher's Exact Test

COVID-19 sonrası uzun dönemde semptomu olanların COVID-19 sonrası dönem mortalitesi anlamlı olarak daha fazla bulundu (OR, 3.09 ; p < 0.001). COVID-19 sonrası dönemde dispne (OR, 6.33; p < 0.001) ve ateş (OR, 2.40; p = 0.022) semptomu olanlarda, mortalite anlamlı olarak fazla saptandı. COVID-19 sonrası öksürük (OR, 0.51; p = 0.031) semptomu devam eden hastalarda ise mortalite daha az görüldü. Diğer COVID-19 sonrası semptomlarla COVID-19 sonrası uzun dönem mortalitesi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p > 0.05) (Tablo 34). COVID-19 sonrası uzun dönem mortalitesi ile COVID-19 sonrası semptom süresi arasında anlamlı bir ilişki yoktu (p > 0.05) (Tablo 35).

Tablo 34. COVID-19 sonrası uzun dönem mortalitesi ile COVID-19 sonrası semptomlarının ilişkisi (n = 789)

		COVID-19 sonrası uzun dönem takipte ölüm, n (%)		İstatistik	Odds Oranı	%95 Güven Aralığı
		Evet	Hayır			
COVID-19 sonrası semptom	Var	98 (21.77)	352 (78.23)	p < 0.001 *	3.09	1.98-4.83
	Yok	28 (8.25)	311 (91.75)			
Dispne	Var	64 (40.76)	93 (59.24)	p < 0.001 *	6.33	4.19-9.56
	Yok	62 (9.81)	570 (90.19)			
Öksürük	Var	12 (9.52)	114 (90.48)	p = 0.031*	0.51	0.27-0.95
	Yok	114(17.19)	549 (82.81)			
Yorgunluk	Var	23 (19.65)	94 (80.35)	p = 0.238 *		
	Yok	103 (15.32)	569 (84.68)			
Ateş	Var	10 (30.30)	23 (69.70)	p = 0.022 *	2.40	1.11-5.17
	Yok	116 (15.34)	640 (84.66)			
Halsizlik	Var	6 (21.42)	22 (78.58)	p = 0.422 *		
	Yok	120 (15.76)	641 (84.24)			
Myalji	Var	4 (15.38)	22 (84.62)	p = 1.000 *		
	Yok	122 (15.98)	641 (84.02)			
Göğüs ağrısı	Var	3 (15.00)	17 (85.00)	p = 1.000 **		
	Yok	123 (16.00)	646 (84.00)			
Çarpıntı	Var	0 (0.00)	16 (100.00)	p = 0.090**		
	Yok	126 (16.30)	647 (83.70)			
Baş ağrısı	Var	0 (0.00)	13 (100.00)	p = 0.241 **		
	Yok	126 (16.23)	650 (83.77)			
Bacaklarda güçsüzlük	Var	1 (8.33)	11 (91.67)	p = 0.702 **		
	Yok	125 (16.08)	652 (83.92)			
Uyku problemi	Var	1 (9.09)	10 (90.91)	p = 1.000 **		
	Yok	125 (16.06)	653 (83.94)			
Anksiyete	Var	0 (0.00)	6 (100.00)	p = 0.597 **		
	Yok	126 (16.09)	657 (83.91)			

* Pearson ki-kare testi, ** Fisher's Exact Test

Tablo 35. COVID-19 sonrası uzun dönem mortalitesi ile COVID-19 sonrası devam eden semptomların süresinin ilişkisi (n = 450)

	COVID-19 sonrası uzun dönem takipte ölüm	İstatistik
--	--	------------

	Evet	Hayır	
COVID-19 sonrası semptom süresi (ay), Ortanca (1. Çeyreklik – 3. Çeyreklik)	2.00 (1.00 – 3.00)	2.00 (1.00–3.00)	p = 0.794 *

* Mann Whitney U Testi

COVID-19 sonrası uzun dönemde enfektif (OR, 2.48 ; $p < 0.001$) ve onkolojik hastalık (OR, 3.27 ; $p = 0.042$) tanısı alanlarda COVID-19 sonrası uzun dönem mortalitesi anlamlı olarak daha fazla bulundu. Nöropsikiyatrik hastalık (OR, 0.23; $p = 0.033$) tanısı alanlarda ise COVID-19 sonrası dönem mortalitesi anlamlı olarak daha düşüktü. Diğer COVID-19 sonrası uzun dönemde yeni hastalık tanıları ile COVID-19 sonrası dönem mortalitesi arasında anlamlı bir ilişki yoktu ($p > 0.05$) (Tablo 36).

Tablo 36. COVID-19 sonrası uzun dönem mortalitesi ile COVID-19 sonrası dönemde yeni hastalık tanısı türü ilişkisi (n = 789)

		COVID-19 sonrası uzun dönem takipte ölüm, n (%)		İstatistik	Odds Oranı	%95 Güven Aralığı
		Evet	Hayır			
Yeni hastalık tanısı	Evet	40 (13.15)	266 (86.85)	p = 0.077 **		
	Hayır	86 (17.73)	397 (82.27)			
Enfektif hastalık	Evet	20 (29.85)	47 (70.15)	p < 0.001 *	2.48	1.14-4.34
	Hayır	106 (14.68)	616 (85.32)			
Kardiyak hastalık	Evet	8 (16.00)	42 (84.00)	p = 1.000 *		
	Hayır	118 (16.34)	621 (83.66)			
Diabetes Mellitus	Evet	1 (2.85)	34 (97.15)	p = 0.054 **		
	Hayır	125 (16.57)	629 (83.43)			
Nöropsikiyatrik hastalık	Evet	2 (4.44)	43 (95.56)	p = 0.033 *	0.23	0.06-0.97
	Hayır	124 (16.66)	620 (83.34)			
Solunum yolları hastalığı	Evet	1 (3.22)	30 (96.78)	p = 0.084 **		
	Hayır	125 (16.49)	633 (83.51)			
Tromboembolik olay	Evet	5 (17.85)	23 (82.15)	p = 0.792 **		
	Hayır	121 (15.90)	640 (84.10)			
İnkontinans	Evet	0 (0.00)	21 (100.00)	p = 0.136**		
	Hayır	126 (16.40)	642 (83.60)			
Nefrolojik hastalık	Evet	4 (25.00)	12 (75.00)	p = 0.303 **		
	Hayır	122 (15.78)	651 (84.22)			
	Evet	0 (0.00)	30 (100.00)	p = 0.080**		

Diğer Endokrinolojik hastalıklar	Hayır	126 (16.60)	633 (83.40)			
Otoimmün hastalık	Evet	1 (5.88)	16 (94.12)	p= 0.498 **		
	Hayır	125 (16.19)	647 (83.81)			
Onkolojik hastalık	Evet	6 (37.50)	10 (62.50)	p= 0.042 **	3.27	1.17-9.15
	Hayır	120 (15.52)	653 (84.48)			

* Pearson ki-kare testi, ** Fisher's Exact Test

COVID-19 sonrası uzun dönem mortalitesi ile akut COVID-19 döneminde yoğun bakıma yatma arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi ($p > 0.05$) (Tablo 37).

Tablo 37. COVID-19 sonrası uzun dönem mortalitesi ile hastaların akut COVID-19 döneminde yoğun bakıma yatma durumlarının ilişkisi (n = 690)

		COVID-19 sonrası uzun dönem takipte ölüm, n (%)		İstatistik
		Evet	Hayır	
Yoğun bakıma yatış	Evet	20 (19.04)	85 (80.96)	p = 0.596 *
	Hayır	99 (16.92)	486 (83.08)	

* Pearson ki-kare testi

COVID-19 öncesi dönemde aşılama ile COVID-19 sonrası uzun dönem mortalitesi arasında anlamlı bir ilişki olmayıp ($p > 0.05$), COVID-19 sonrası dönemde aşılama yapanlarda COVID-19 sonrası uzun dönem mortalitesi anlamlı olarak daha az görüldü (OR, 0.11; $p < 0.001$) (Tablo 38).

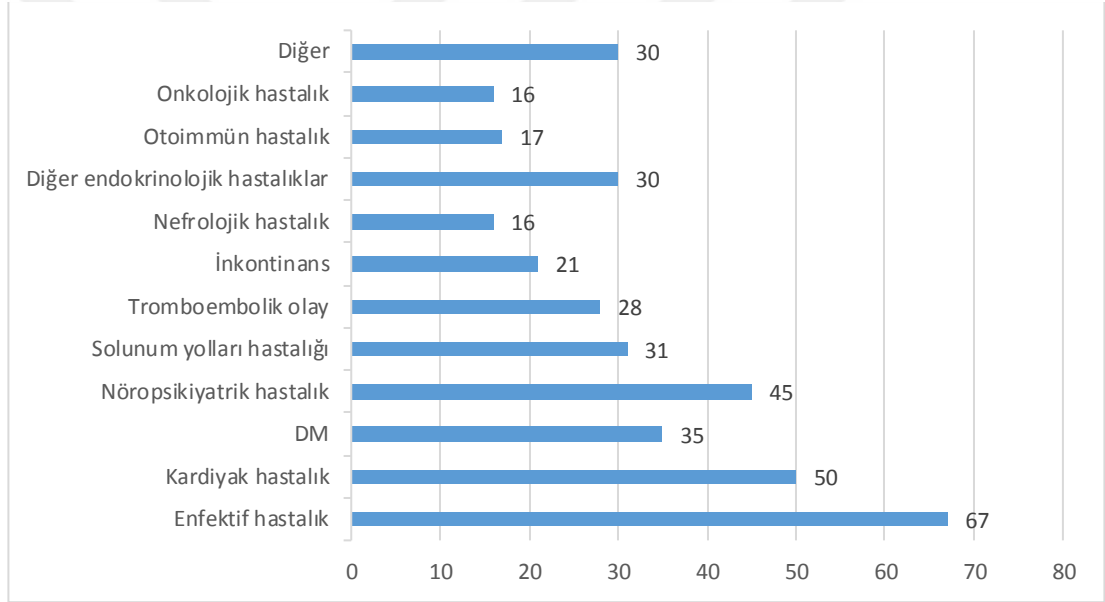
Tablo 38. COVID-19 sonrası uzun dönem mortalitesi ile aşılama durumları ilişkisi (n = 789)

		COVID-19 sonrası uzun dönem takipte ölüm, n (%)		İstatistik *	Odds Oranı	%95 Güven Aralığı
		Evet	Hayır			
COVID-19 öncesi dönemde aşılama	Evet	47(15.01)	266(84.99)	p = 0.553		
	Hayır	79(21.01)	297(78.99)			

COVID-19 sonrası dönemde aşılanma	Evet	23 (5.03)	434 (94.97)	p < 0.001	0.11	0.07-0.19
	Hayır	103(30.11)	229 (69.89)			

* Pearson ki-kare testi

COVID-19 uzun dönem takibinde 306 hasta yeni bir hastalık tanısı alırken 124 hasta exitus oldu. Hastalara en fazla enfeksiyon hastalığı tanısı konuldu (Grafik 4). COVID-19 uzun dönem takibinde ilk 6 ayda 85 hasta exitus olurken 186 yeni hastalık tanısı konuldu .COVID-19 uzun dönem takibi 7-12. aylarda 20 hasta exitus olurken 101 yeni hastalık tanısı konuldu . COVID-19 uzun dönem takibi 12-18. aylarda 16 hasta exitus olurken 57 yeni hastalık tanısı konuldu. COVID-19 uzun dönem takibi 18-24. aylarda 5 hasta exitus olurken 17 yeni hastalık tanısı konuldu . (Tablo 39).



Grafik 4. COVID-19 sonrası uzun dönemde yeni tanı alanların tanı türleri dağılımı (n = 789)

Tablo 39. COVID-19 sonrası uzun dönemde 6 aylık periyotlarda alınan yeni hastalık tanılarının ve sağ kalım durumlarının dağılımı (n=789)

		0-6 ay Dönemi (n = 789) n %	6-12 ay Dönemi (n = 704) n %	12-18 ay Dönemi (n = 684) n %	18-24 ay Dönemi (n=668) n %
Yeni bir hastalık tanısı	Evet	186(23.57)	101 (14.34)	57 (8.33)	17 (2.54)
	Hayır	603(76.43)	603 (85.66)	627 (91.67)	651 (97.46)

Enfektif hastalık	Evet	47 (5.95)	14 (1.98)	3 (0.43)	5 (0.74)
	Hayır	742(94.05)	690 (98.02)	681 (99.57)	663 (99.26)
Kardiyak hastalık	Evet	28 (3.54)	13 (1.84)	7 (1.02)	3 (0.44)
	Hayır	761(96.46)	691 (98.16)	677 (98.98)	665 (99.56)
DM	Evet	28 (3.54)	6 (0.85)	0 (0.00)	1 (0.14)
	Hayır	742(96.46)	698 (99.15)	684(100.00)	667 (99.86)
Nöropsikiyatrik hastalık	Evet	22 (2.78)	14 (1.98)	8 (1.16)	2 (0.29)
	Hayır	767(97.22)	690 (98.02)	676 (98.84)	666 (99.71)
Solunum yolları hastalığı	Evet	19 (2.40)	7 (0.99)	5 (0.73)	0 (0.00)
	Hayır	770(97.60)	697 (99.01)	679 (99.27)	668(100.00)
Tromboembolik olay	Evet	16 (2.02)	3 (0.42)	8 (1.16)	2 (0.29)
	Hayır	773(97.98)	701 (99.58)	676 (98.84)	666 (99.71)
İnkontinans	Evet	11 (1.39)	6 (0.85)	3 (0.43)	1 (0.14)
	Hayır	778(98.61)	698 (99.15)	681 (99.57)	667 (99.86)
Nefrolojik hastalık	Evet	11 (1.39)	4 (0.56)	1 (0.14)	0 (0.00)
	Hayır	778(98.61)	700 (99.44)	683 (99.86)	668(100.00)
Diğer Endokrinolojik hastalıklar	Evet	10 (1.26)	11 (1.56)	7 (1.02)	2 (0.29)
	Hayır	779(98.74)	693 (98.44)	677 (98.98)	666 (99.71)
Otoimmün hastalık	Evet	7 (0.88)	6 (0.85)	4 (0.58)	0 (0.00)
	Hayır	782(99.12)	698 (99.15)	680 (99.42)	668(100.00)
Onkolojik hastalık	Evet	2 (0.25)	12 (1.70)	2 (0.29)	0 (0.00)
	Hayır	787(99.75)	692 (98.30)	682 (99.71)	668(100.00)
Diğer	Evet	6 (0.76)	12 (1.70)	11 (1.60)	1 (0.14)
	Hayır	783(99.24)	692 (98.30)	673 (98.40)	667 (99.86)
Mortalite	Evet	85 (10.77)	20 (2.84)	16 (2.33)	5 (0.74)
	Hayır	704(89.23)	684 (97.16)	643 (97.67)	663 (99.26)

COVID-19 sonrası sağ kalan hastaların COVID-19 sonrası uzun dönemde yeni hastalık tanısı alma durumu ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki yoktu ($p > 0.05$). Hipertansiyonu olan hastalarda COVID-19 sonrası uzun dönemde yeni hastalık tanısı alma sıklığı anlamlı olarak daha fazla saptandı (OR, 1.68; $p < 0.001$). Diğer ek hastalıklar ile COVID-19 sonrası uzun dönemde yeni hastalık tanısı alma durumu arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p > 0.05$). COVID-19 yoğun bakıma yatma durumu ve görüntüleme bulgusu ile yeni hastalık tanısı alma durumu arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 10).

Tablo 40. COVID-19 sonrası uzun dönemde yeni hastalık tanısı alma durumu ile cinsiyet, ek hastalık, hastalık şiddeti, yoğun bakıma yatma durumu ve görüntüleme bulgusu ilişkisi (n = 789)

		COVID-19 sonrası uzun dönemde yeni hastalık tanısı alma durumu, n (%)		İstatistik	Odds Oranı	%95 Güven Aralığı
		Evet	Hayır			
Cinsiyet	Erkek	164 (40.59)	240 (59.41)	p = 0.285*		
	Kadın	142 (36.88)	243 (63.12)			
Ek hastalık	Var	236 (40.54)	346 (59.46)	p = 0.088*		
	Yok	70 (33.81)	137 (66.19)			
HT	Var	142 (46.40)	164 (53.60)	p < 0.001*	1.68	1.26-2.26
	Yok	164 (33.95)	319 (66.05)			
DM	Var	72 (42.10)	99 (57.90)	p = 0.314*		
	Yok	234 (37.86)	384 (62.14)			
Kalp hastalığı	Var	69 (44.51)	86 (55.49)	p = 0.102*		
	Yok	237 (37.38)	397 (62.62)			
Onkolojik hastalık	Var	40 (33.89)	78 (66.11)	p = 0.238 *		
	Yok	266 (39.64)	405 (60.36)			
Astım ve/veya KOAH	Var	39 (39.00)	61 (61.00)	p = 0.962 *		
	Yok	267 (38.75)	422 (61.25)			
Nöropsikiyatrik hastalık	Var	23 (38.98)	36 (61.02)	p = 0.974 *		
	Yok	283 (38.76)	447 (61.24)			
KBH	Var	28 (43.75)	36 (56.25)	p = 0.395 *		
	Yok	278 (38.34)	447 (61.66)			
Otoimmün hastalık	Var	14 (45.16)	17 (54.84)	p = 0.457 *		
	Yok	292 (38.52)	466 (61.48)			
Tiroid hastalığı	Var	17 (54.83)	14 (45.17)	p = 0.061 *		
	Yok	289 (38.12)	469 (61.88)			
Renal transplant öyküsü	Var	9 (47.36)	10 (52.64)	p = 0.437 *		
	Yok	297 (38.57)	473 (61.43)			
Karaciğerde siroz	Var	4 (50.00)	4 (50.00)	p=0.718**		
	Yok	302 (38.66)	479 (61.34)			
Yoğun bakıma yatış	Evet	47 (44.76)	58 (55.24)	p = 0.072 *		
	Hayır	208 (35.55)	377 (64.45)			
Görüntüleme bulgusu (n = 613)***	Var	172 (39.17)	267 (60.83)	p = 0.415 *		
	Yok	62 (35.63)	112 (64.47)			

* Pearson ki-kare testi, ** Fisher's Exact Test *** Görüntüleme çekilen hastalar üzerinden istatistik yapılmıştır.

COVID-19 sonrası uzun dönemde yeni hastalık tanısı alanların yaşı anlamlı olarak daha fazlaydı (OR, 1.01; $p = 0.004$) (Tablo 41).

Tablo 41. COVID-19 sonrası uzun dönemde yeni hastalık tanısı alma durumu ile yaş ilişkisi (n = 789)

	COVID-19 sonrası uzun dönemde yeni hastalık tanısı alma durumu		İstatistik	Odds Oranı	%95 Güven Aralığı
	Evet	Hayır			
Yaş, Ortanca (1. Çeyreklik – 3. Çeyreklik)	61.00 (48.00-72.00)	58.00 (40.00 – 71.00)	p = 0.004 *	1.01	1.001-1.02

* Mann Whitney U Testi

COVID-19 sonrası uzun dönemde yeni hastalık tanısı alanların hastanede yatış günü sayısı anlamlı olarak daha fazlaydı (OR, 1.03; $p = 0.014$) (Tablo 42).

Tablo 42. COVID-19 sonrası uzun dönemde yeni hastalık tanısı alma durumu ile hastanede yatış günü ile ilişkisi

	COVID-19 sonrası uzun dönemde yeni hastalık tanısı alma durumu		İstatistik	Odds Oranı	%95 Güven Aralığı
	Evet	Hayır			
Hastanede yatış günü sayısı (n = 690)*, Ortanca (1. Çeyreklik – 3. Çeyreklik)	9.00 (6.00-13.00)	8.00 (5.00-12.00)	p = 0.014 **	1.03	1.01-1.06

* Hastaneye yatışı yapılan hastalar üzerinden istatistik yapılmıştır.

** Mann Whitney U Testi

COVID-19 akut hastalık sürecinde komplikasyonu olanlarda uzun dönemde yeni hastalık tanısı alma sıklığı anlamlı olarak daha fazla saptandı (OR, 1.47; $p =$

0.026). COVID-19 hastalık takip sürecinde MAS görülenlerde (OR, 2.12; p =0.023) uzun dönem takibinde yeni hastalık tanısı alma olasılığı artmış bulundu. Diğer komplikasyon türleri ile yeni hastalık tanısı alma sıklığı arasında anlamlı bir ilişki yoktu (p > 0.05) (Tablo 43).

Tablo 43. COVID-19 sonrası uzun dönemde yeni hastalık tanısı alma durumu ile komplikasyonların ilişkisi

		COVID-19 sonrası uzun dönemde yeni hastalık tanısı alma durumu, n (%)		İstatistik	Odds Oranı	%95 Güven Aralığı
		Evet	Hayır			
Komplikasyon	Var	90 (45.45)	108 (54.55)	p= 0.026 *	1.47	1.04-2.00
	Yok	216 (36.54)	375 (63.46)			
Enfeksiyon	Var	19 (38.00)	31 (62.00)	p = 0.906*		
	Yok	287(38.83)	452 (61.17)			
MAS	Var	22 (56.41)	17 (43.59)	p = 0.023*	2.12	1.11-4.07
	Yok	284 (37.86)	466 (62.14)			
Kan şekeri disregulasyonu	Var	16 (38.09)	26 (61.91)	p = 0.935*		
	Yok	290 (38.82)	459(61.18)			
Akut Böbrek Yetmezliği	Var	8 (36.36)	14 (63.64)	p = 0.813*		
	Yok	298 (38.85)	469 (61.15)			
Psikiyatrik Komplikasyon	Var	11 (57.89)	8 (42.11)	p = 0.091*		
	Yok	295 (38.31)	475 (61.69)			
Tromboembolik olay	Var	8 (66.67)	4 (33.33)	p = 0.058*		
	Yok	298 (38.35)	479 (61.65)			
Aritmi	Var	4 (44.44)	5 (55.56)	p=0.726**		
	Yok	302 (38.71)	478 (61.29)			
Gastrointestinal kanama	Var	2 (66.67)	1 (33.33)	p=0.346**		
	Yok	304 (38.67)	482 (61.33)			

* Pearson ki-kare testi, ** Fisher's Exact Test

COVID-19 sonrası uzun dönem semptomu olan hastalarda yeni hastalık tanısı alma sıklığı anlamlı olarak daha fazla bulundu (OR, 1.79; p < 0.001). COVID-19 sonrası öksürük (OR, 1.80; p = 0.002), ateş (OR, 6.31; p < 0.001) ve uyku problemi (OR, 4.30; p = 0.032) olanlarda yeni hastalık tanısı alma sıklığı anlamlı olarak daha fazla görüldü. Diğer COVID-19 sonrası uzun dönem semptomları ile yeni hastalık tanısı alma sıklığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p > 0.05) (Tablo 44).

Tablo 44. COVID-19 sonrası uzun dönemde yeni hastalık tanısı alma durumu ile COVID-19 sonrası semptomlarının ilişkisi (n = 789)

		COVID-19 sonrası uzun dönemde yeni hastalık tanısı alma durumu, n (%)		İstatistik	Odds Oranı	%95 Güven Aralığı
		Evet	Hayır			
COVID-19 sonrası uzun dönemde semptom	Var	201 (44.66)	249(55.34)	p < 0.001 *	1.79	1.33-2.41
	Yok	105 (30.97)	234(69.03)			
Dispne	Var	58 (36.94)	99 (63.06)	p = 0.597*		
	Yok	248 (39.24)	384(60.76)			
Öksürük	Var	64 (50.79)	62 (49.21)	p = 0.002*	1.80	1.22-2.63
	Yok	242 (36.50)	421(63.50)			
Yorgunluk	Var	47 (40.17)	70 (59.83)	p = 0.738*		
	Yok	259 (38.54)	413(61.46)			
Ateş	Var	26 (78.78)	7 (21.22)	p < 0.001*	6.31	2.70-14.74
	Yok	280 (37.03)	476(62.97)			
Halsizlik	Var	11 (39.28)	17 (60.72)	p = 0.955*		
	Yok	295 (38.76)	466(61.24)			
Myalji	Var	13 (50.00)	13 (50.00)	p = 0.236*		
	Yok	293 (38.40)	470(61.60)			
Göğüs ağrısı	Var	6 (30.00)	14 (70.00)	p = 0.417*		
	Yok	300 (39.01)	469(60.99)			
Çarpıntı	Var	4 (25.00)	12 (75.00)	p = 0.261*		
	Yok	302 (39.06)	471(60.94)			
Baş ağrısı	Var	3 (23.07)	10 (76.93)	p = 0.252*		
	Yok	303 (39.04)	473(60.96)			
Bacaklarda güçsüzlük	Var	7 (58.33)	5 (41.67)	p = 0.172*		
	Yok	299 (38.48)	478(61.42)			
Uyku problemi	Var	8 (72.72)	3 (27.28)	p = 0.032*	4.30	1.13-16.32
	Yok	298 (38.30)	480(61.70)			
Anksiyete	Var	2 (33.33)	4 (66.67)	p=0.783**		
	Yok	304 (38.82)	479(61.18)			

* Pearson ki-kare testi, ** Fisher's Exact Test

COVID-19 sonrası uzun dönemde yeni hastalık tanısı alanların COVID-19 sonrası uzun dönem semptom süresi ile anlamlı bir ilişkisi saptanmadı (Tablo 45).

Tablo 45. Yeni hastalık tanısı alma durumu ile COVID-19 sonrası uzun dönem semptom süresi ilişkisi (n = 450)

	COVID-19 sonrası uzun dönemde yeni hastalık tanısı alma durumu		İstatistik
	Evet	Hayır	
COVID-19 sonrası semptom süresi (ay), Ortanca (1. Çeyreklik – 3. Çeyreklik)	2.00 (1.00 – 3.00)	1.00 (1.00 – 3.00)	p = 0.079 *

* Mann Whitney U Testi

5.TARTIŞMA

Yeni tip koronavirüs olan SARS-CoV-2, Aralık 2019’ da aniden ortaya çıktı ve kısa zamanda küresel bir salgın haline geldi. SARS-CoV-2 virüsünün neden olduğu COVID-19 Mayıs 2023 itibariyle DSÖ verilerine göre yaklaşık 765 milyon doğrulanmış vaka ve yaklaşık 6.9 milyon doğrulanmış ölümün bildirildiği önemli bir halk sağlığı problemidir. Salgın başlangıcından günümüze kadar COVID-19 risk faktörlerini azaltmak için aşı ve farmakolojik birçok çalışma yapılmıştır, ancak hastalığın önüne geçebilecek net bir seçenek sunulmamıştır. Ayrıca COVID-19, akut dönemde mortalite ve sekellerle seyredebilmekle birlikte uzun dönemde de hastaların yaşam kalitesini etkileyebilen hasarlara neden olabilmektedir. COVID-19 sonrası uzun süreli semptomlar ve sekeller hakkında artan sayıda çalışma yayınlanmaya devam etmektedir. Sekellerin türleri ve sıklıkları çalışmalar arasında farklılıklar göstermektedir. Bu farklılıklar sebebiyle yerel klinikler kendi hasta gruplarını uzun dönemde izleyerek COVID-19 etkilenimleri hakkında takipte olmaları gerekmektedir.

COVID-19, birçok farklı semptomla kendini gösterebilen bulaşıcı bir hastalıktır. COVID-19'un semptomları ve şiddeti kişiden kişiye farklılık gösterebilir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada 373.883 doğrulanmış COVID-19 hastasının %70'inde ateş, öksürük veya dispne, %36'sında myalji, %34'ünde baş ağrısı, %8'inde koku veya tat alma kaybı başlangıç semptomu olarak tespit edilmiştir (46). İzlanda'da yapılan kohort çalışmasında SARS-CoV-2 PZR sonucu pozitif olan 1564 kişi arasında en yaygın başvuru semptomu %55 hastada görülen miyalji, %51 hastada baş ağrısı ve % 49 hastada öksürük olup tanı anında %5.3 kişi asemptomatik olarak tespit edilmiştir (84). WU ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, çalışmaya dâhil edilen 201 COVID-19 hastasının % 93.5'inde ateş, %81.1' inde öksürük, %39.8' inde dispne, %32.3' ünde ise yorgunluk ve myalji gözlenmiştir (85). Li ve arkadaşlarının yaptığı 549 hastanın değerlendirildiği başka bir çalışmada ise hastaların % 95.2'sinde ateş, % 75.5'inde öksürük, % 56.6'sında nefes darlığı, % 47.1'inde yorgunluk, % 38.1'inde göğüs sıkışması, % 32.7'sinde ishal , % 20.3'ünde miyalji,

% 11.3'ünde baş ağrısı, % 10.2' sinde baş dönmesi, % 8.2'inde kusma, % 7.5'inde göğüs ağrısı, % 5.1'inde boğaz ağrısı, % 3.1'inde konfüzyon ve % 2.9'unda karın ağrısı görülmüştür (86). Bizim çalışmamızda ise katılımcıların % 88.93'ü semptomatik olup başlangıç semptomu olarak en fazla solunum sıkıntısı izlendi. Solunum sıkıntısını gribal semptomlar, öksürük ve ateş semptomu takip etti. Çalışmamızda görülen COVID-19 semptomları literatür verileriyle benzer özellikte olup çalışmalar arasında semptom sıklığı ve farklılığının çalışmaya dâhil edilen popülasyonların büyüklüğü ve heterojenliği, çalışmalar arasında zaman farkı nedeniyle virüsün farklı varyantlarının kişiler üzerinde farklı etkilerinin olmasının sonucu olduğunu düşünmekteyiz.

Asemptomatik, hafif şiddetli COVID-19 enfeksiyonunda hastalar başlangıçta ayaktan takip edilirken kliniklerinde kötüleşme olması halinde hastaneye yatışları gerekebilir. Bir diğer COVID-19 hasta grubunda ise hastaneye başvuru semptomları ve/veya altta yatan sağlık problemleri nedeniyle hastanede takip edilmesi gerekebilir. Çin'de yapılan çok merkezli retrospektif kohort çalışmasında yatırılarak takip edilen COVID-19 hastaları çalışmaya dâhil edilmiş. Bu çalışmada hastaların semptom başlangıcından hastane yatışına kadar geçen süre ortalanca 11.00 gün, hastanede yatış süreleri ise ortalanca 11.00 gün olarak tespit edilmiştir (48). Guan ve arkadaşlarının Çin'de yaptığı bir çalışmada ortalama hastanede yatış günü 12.8 olarak hesaplanmıştır (87). Li ve arkadaşlarının çalışmasında ise semptom başlangıcından hastaneye yatışa kadar geçen süre 10.00 gün olarak tespit edilmiştir (86). Çalışmamızda hastanede takip edilen hastaların hastanede yatış günü literatür verileriyle uyumludur. Hastalarımızın semptom başlangıçlarından SARS-CoV-2 PZR testi alınana kadar geçen süre ortalanca 2.00 gündür. SARS-CoV-2 PZR test pozitifliği ile hastaneye yatış olana kadar geçen süre ise ortalanca 1.00 gün ile daha kısa bulunmuştur. Çalışmamızda semptom başlangıcı hasta beyanına dayanıyor olup diğer çalışmalarda olduğu gibi farklılıklar söz konusu olabilir. Hastanede yatış günü ise takip edilen hasta popülasyonunun altta yatan sağlık durumu ve salgının seyrine bağlı farklılıklar gösterebilir.

COVID-19 hastalarının akut hastalıkları takiplerinde özellikle hastaneye yatırılarak takip edilen hastalarda gerek COVID-19 tedavisinde kullanılan medikal ilaçların oluşturduğu yan etkiler, yapılan invaziv girişimlerde gelişen komplikasyonlar,

sağlık bakımı ilişkili enfeksiyonlar gerekse de COVID-19 hastalığının patogenezinin dolay ek komplikasyonlar görülebilmektedir. Wang ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif bir çalışmada çalışmaya dâhil edilen 138 hastanın hepsinde akciğer görüntülemesinde COVID-19 tutulumu mevcutmuş. Hastane takiplerinde %61.1 hastada akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), % 44.4 hastada aritmi, % 30.6 hastada şok komplikasyon olarak görülmüştür (88). Yoğun bakım ünitesine kabul edilen 21 hasta ile yapılan bir çalışmada 15 hastada (% 71) ARDS, 7 hastada (% 33) kardiyomiyopati gelişmiştir (89). Çin’de yapılan 1099 hasta verisinin kullanıldığı bir çalışmada hastaların % 86.2’ sinde anormal bir akciğer tomografi bulgusu saptanırken takip sürecinde % 91.1 hastaya pnömoni, %3.4 ARDS ve % 1.1 şok tanısı konulmuştur (87). Yine Çin’ de COVID-19 klinik özellikleri üzerine yapılan retrospektif bir çalışmada mortal seyreden hastaların takip sürecinde %89.9 ARDS, % 59.6 akut kardiyak injury, % 18.3 akut böbrek yetmezliği, % 11.9 şok ve % 6.4 yaygın intravasküler pıhtılaşma komplikasyon olarak görülmüştür (90). Huang ve arkadaşlarının 41 COVID-19 hastasının kliniğini değerlendirdiği bir çalışmada takip boyunca hastalarda % 29 ARDS, % 15 viremi, % 12 akut kardiyak injury, ve % 10 sekonder enfeksiyon komplikasyonları gelişmiş. Ayrıca yoğun bakım endikasyonu gelişip yoğun bakımda takip edilen hastalarda kan inflamatuvar belirteçler daha yüksek saptanmıştır (91). Şiddetli ve orta şiddetli COVID-19 vakalarının klinik özelliklerinin değerlendirildiği bir çalışmada kliniğin kötüleştikçe inflamatuvar belirteçlerin arttığı saptanmıştır (92). Bilaloğlu ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada hastanede takip edilen 3334 COVID-19 hastasında yatış takibi boyunca 207 (% 6.2) hastada venöz tromboembolizm ve 365 (% 11.1) hastada arteriyel tromboembolizm gözlenmiştir (93). Çok merkezli, çok uluslu, ülkemiz verilerinin de kullanıldığı 17.799 vakalık bir meta-analizde hastaların takiplerinde 156’sında (% 0.9) serebrovasküler olay geçirdiği gözlenmiştir. Bu serebrovasküler olayların 123’ünde (% 79) en fazla iskemik stroke olduğu gözlenmiştir (94). COVID-19 hastalarında görülen koenfeksiyonları ve yeni gelişen süperenfeksiyonları inceleyen bir metaanalizde %19 koenfeksiyon ve % 24 süperenfeksiyon görüldüğü tespit edilmiştir. Koenfeksiyonlar en fazla viral koenfeksiyon şeklindeyken, süperenfeksiyonlar en fazla bakteriyel süperenfeksiyon şeklinde saptanmıştır (58). Yapılan çalışmalar COVID-19 hastalarında komplikasyon gelişebileceğini açıkça göz önüne sermektedir. Bizim

hastalarımızda da komplikasyonların hepsi yatan hastalarda gerçekleşmiştir. Çalışmamızda hastalarda akut hastalık takibinde görülen komplikasyonlar literatür verileri doğrultusunda benzer komplikasyonlar olsa da hastaların yaşı, altta yatan tıbbi durumları ve genetik farklılıklar nedeniyle komplikasyon sıklıkları ve çeşitliliği hususunda farklılıklar gözlenebilir. Hastalarda gerek SARS CoV-2 etkisiyle immun sistemin bozulması, gerekse COVID-19 tedavisinde kortikosteroid, tosilizumab gibi immunsupresif ajanların kullanılması hastaları sekonder enfeksiyonlara açık hale getirebilir. Aynı zamanda uzayan yatış ve invazif girişim öyküleri, mekanik ventilasyon kullanımı, altta yatan ek hastalık ve sağlık bakımının yetersiz kalabilmesi hastalarda COVID-19 hastalığına sekonder enfeksiyon gelişebileceğini düşündürmektedir. Bizim çalışmamızda mekanik ventilasyon ihtiyacı gelişen hastaların olması, yoğun bakımda ve serviste uzamış yatışların olması ile kortikosteroid kullanımının yaygın olması sekonder enfeksiyon gelişme nedeni olarak açıklanabilir.

DSÖ' nün Mayıs 2023 verileri doğrultusunda ülkemizde COVID-19 hastalığında genel mortalite % 0.60 olarak hesaplanmıştır (4). COVID-19 mortalitesi hakkında yapılmış olan bir sistematik inceleme ve meta-analizde COVID-19 enfeksiyon ölüm oranı % 0.68 olarak tespit edilmiştir. Ancak meta-analize dâhil edilen çalışmaların yüksek heterojenliği nedeniyle gerçek bir değeri yansıtmayabileceği belirtilmiştir (95). Richardson ve arkadaşlarının yaptığı ve yatırılarak takip edilen 5700 COVID-19 hastasının verilerinin incelendiği bir çalışmada 373 hasta (% 14.2) yoğun bakımda tedavi görürken 553 (% 21) hasta hastanede takipleri esnasında exitus olduğu tespit edilmiştir (96). Kaliforniya' da yatırılarak takip edilen 321 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada hastaların 50' si (% 15.6) hastane içi mortal seyretmiştir (97). Yine Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan kesitsel bir çalışmaya yatırılarak takip edilen 116.743 COVID-19 hastası dâhil edilmiş ve hastane içi mortalite % 11.4 olarak tespit edilmiştir (98). Çalışmamıza dâhil edilen hastaların % 19.07 exitus ile seyretmiş ve COVID-19' un genel mortalite oranından çok daha yüksek saptanmıştır. Çalışmamızın bu sonucu yatan hastalar üzerinde yapılan literatürdeki COVID-19 enfeksiyon ölüm oranlarına göre benzerdir. Çalışmalar arası mortalite farklılıklarının nedeni olarak hasta popülasyonlarının farklı demografik özelliklere sahip olması, salgının farklı

dönemlerinde tedavi protokolleri, sağlık altyapısı ve hasta bakımı gibi faktörlerin sürekli değişken olmasının sonuçları etkileyebileceğini düşünüyoruz. Çalışmamıza dâhil edilen hastaların büyük bir kısmını hastanede yatırılarak takip edilen semptomatik hasta grubunun oluşturması, merkezimizin bulunduğu konumda üçüncü basamak sağlık kuruluşu olarak hizmet vermesi ve özellikle hasta grubunun merkezimizde takip edilmesi nedeniyle mortalitenin daha yüksek olduğunu düşünmekteyiz.

COVID-19 hastalık spektrumunun asemptomatik enfeksiyondan ölüme kadar geniş bir yelpazesi mevcuttur. Ölümcül seyredebilen bu enfeksiyon üzerine mortalite açısından risk faktörlerinin araştırıldığı bir çok çalışma yapılmıştır.

WU ve arkadaşlarının yaptığı 201 hastanın dâhil edildiği çalışmada COVID-19 akut mortalitesine komorbiditelerin etkisi saptanmazken ileri yaş, kan nötrofil sayısının yüksek olması ve organ disfonksiyonu ile koagülasyon anormalliklerinin olması mortalite için anlamlı bulunmuştur (85). Li ve arkadaşları ise semptom başlangıcından hastaneye başvuru ve hastaneye yatış süresi uzadıkça hastalık ciddiyetinin anlamlı olarak arttığı, erkek cinsiyet, 65 yaş ve üzeri yaş grubu, kan lökosit sayısının (>10 hücre/ mm³) ve LDH'nin (>445 U/L) yüksek olması, takip komplikasyonu olarak kardiyak injury ve hiperglisemi gelişmesi, tedavide yüksek kortikosteroid kullanılması hastalık şiddeti ve mortalite açısından anlamlı bulunmuştur. Tedavide kullanılan yüksek kortikosteroidin mortaliteden ziyade bu tedavinin ciddi hastalara verilmesi nedeniyle bu durumun mortalite için predispozan faktör olmaktan öte COVID-19 şiddetinin göstergesi olabileceği yorumunda bulunulmuştur (86). Deng ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada hastalık başlangıcı ile hastaneye başvuru süresinin uzaması mortaliteyi artıran bir faktör olarak değerlendirilirken bu durumun gecikmiş bir tıbbi bakımın sonucu olduğu savunulmuştur (90). COVID-19 ciddiyetinin değerlendirildiği bir meta-analizde DM, obezite, kalp yetmezliği, KOAH, demans, karaciğer sirozu ve malignite öyküsü olan hastalarda mortalitenin daha fazla olduğu gösterilmiştir (99). Yine COVID-19 şiddeti ve mortalitesi üzerine Çalışkan ve arkadaşlarının yaptığı 565 COVID-19'lu hastanın dâhil edildiği çalışmada ileri yaş, KOAH, koroner arter hastalığı ve konjestif kalp yetmezliği mortalite açısından risk faktörü olarak bulunmuştur (100). İspanya' da COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılan 23.219 hastanın verileriyle yapılan bir

çalışmada COVID-19 dışında tıbbi bir durum nedeniyle hastanede takip edilmekteyken COVID-19 enfeksiyonu olan hastalarda toplum ilişkili COVID-19 hastalarına göre mortalitenin daha anlamlı olduğu sonucuna ulaşılmıştır (101).

Çalışmadaki örneklemin büyüklüğü, kullanılan metodoloji ve veri analizi, çalışma amacı ve odak noktasının farklı olması, yerel ve bölgesel farklılıklar çalışmalar arasında risk faktörlerinin değişkenlik gösterebileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda literatür verilerine uygun demografik özelliklerden yaş, erkek cinsiyet ve ek komorbidite varlığını mortalite açısından anlamlı bulduk. Altta yatan sağlık problemleri bireyi COVID-19'a karşı daha savunmasız hale getirmekle birlikte takip sürecinde daha fazla komplikasyon görülebilmesi nedeniyle mortaliteye karşı anlamlı bir risk olarak karşımıza çıkmaktadır. Çalışmamızda ayrıca hastaların SARS CoV-2 PZR pozitifliği ile hastaneye yatışı arasındaki sürenin kısa olmasının mortaliteyi 1.04 kat artırdığı bulundu. Bu durumun hastaların başlangıç semptomlarını hafife alarak hastaneye başvurmalarının gecikmesine, semptomlar şiddetlenmeye başladığında ve hastaneye başvurduğunda ise enfeksiyonun daha ilerlemiş olmasının bir sonucu olduğunu düşünmekteyiz.

Hastalarda akut dönem takiplerinde komplikasyon görülmesinin mortalite açısından anlamlı olduğu sonucunu bulduk. Komplikasyon sonucu olarak hastalarda gelişebilen solunum ve organ yetmezliği, altta yatan sağlık durumlarının ağırlaşması, sepsis ve septik şok gelişebilmesinin mortaliteyi artırabileceğini düşünmekteyiz. Komplikasyonlardan MAS 2.58 kat, akut böbrek yetmezliği 3.97 kat, ve gastrointestinal kanamanın 7.24 kat mortaliteyi artırdığı sonucu bulundu. MAS, akut böbrek yetmezliği diğer çalışmalarla benzer şekilde mortalite açısından önemli risk olarak düşünülmektedir. Gastrointestinal kanama geçiren 8 hastamızdan 5'i mortal seyretmiş olup, mortal seyreden hastaların en az bir komorbiditesi bulunmaktaydı. Gastrointestinal kanama COVID-19 tedavisinde sık kullanılan antikoagülan ve kortikosteroidlerin bir yan etkisi olarak hastalarda tezahür edebileceği gibi hastanın diğer klinik ve demografik özellikleri ile birlikte değerlendirilerek mortalite açısından yorumlanması gerektiğini düşünüyoruz.

COVID-19 aşıları genel olarak COVID-19'un şiddetini azaltıp ve mortalite riskini düşürdüğü yapılan çalışmalarla ortaya konmuş bir gerçektir. COVID-19 aşıları

konak immun sisteminin virüse karşı koruyucu yanıt geliştirmesine yardımcı olur. Hiçbir aşının %100 etkili olmadığı gibi, bireyler arasında yanıt farklılıkları da olabilir. Ayrıca aşıların etkinliği ve koruma süresi, kullanılan aşıya ve virüsün varyantlarına bağlı olarak farklılık gösterebileceğini düşünüyoruz. Thompson ve arkadaşlarının mRNA SARS-CoV-2 aşısının etkinliği üzerine yaptığı çalışmada COVID-19 semptomları olan 50 yaşından büyük hastaneye başvuran hastalar aşılanma durumlarına göre değerlendirilmiş. En az 2 doz mRNA aşılamaının ardından 14 gün geçen bireylerde doğrulanmış ve hastaneye yatış gerektiren COVID-19 insidansında % 89, yoğun bakım ünitesine yatış gerektiren COVID-19 insidansında % 91 , acil servise yatışa yol açan COVID-19 insidansında ise % 91 azalma saptanmıştır (102). Ülkemizden yapılmış olan çok merkezli CoronaVac aşısının etkinliğinin değerlendirildiği faz 3 çalışmasında gönüllü katılımcılar CoronaVac aşı grubu ve plasebo grubu olarak ikiye ayrılmış. Katılımcıların medyan yaşı 45 iken, çoğunluğunu % 57.8 erkek cinsiyet oluşturmuş. Çalışmanın sonucunda 2 dozluk aşidan 14 gün veya daha uzun süre sonra, COVID-19 enfeksiyonuna karşı % 83.5' lik bir aşı etkinliği gözlenmiştir (103). Çalışmamızda COVID-19 enfeksiyonu öncesinde en az 1 doz aşılanmış ve en az 2 doz aşılanmış hastalarda mortalitenin yüksek çıkması beklemediğimiz bir sonuç olduğu gibi mevcut literatür verilerine de ters düşüyordu. Bu durum bizi hastalarda ileri istatistiksel analizler yapmaya yönlendirdi. Tek bağımsız değişkenle yapılan COVID-19 öncesi dönemde aşılanmayı öngören lojistik regresyon analizi sonuçlarına göre yaşlı hasta grubu, erkek cinsiyet, şiddetli hasta grubu ve ek hastalığı olan hastalarda aşılanma anlamlı olarak daha yüksekti. Bu dört bağımsız değişkenle bir model oluşturularak lojistik regresyon analizi tekrarlandığında ise hastalık şiddeti ve ek hastalık bağımsız değişkenleri anlamlılıklarını kaybederken yaş ve erkek cinsiyet anlamlılıklarını korudu. Aşılanmış ve aşılanmamış hasta grubunun heterojen dağılırarak aşılanma oranı anlamlı olarak daha yüksek bulunan yaşlı altta yatan sağlık sorunları olan bireylerin COVID-19'a karşı daha savunmasız kalmasının mortalitenin yüksek çıkması hususunda öncülük ettiğini düşünmekteyiz. Ayrıca çalışmada aşılanmanın üzerinden yeterli sürenin geçme durumunun belirtilmemesi, zamanla SARS-CoV-2 varyantlarının ortaya çıkması ve kurumumuz laboratuvarında bu varyantlarının çalışılamaması bu sebeple hastalarımıza uygulanan

aşılarla mevcut varyant etkinliğinin bilinmemesi gibi durumların çalışmamızda aşı etkinliğini azalttığını düşünmekteyiz.

COVID-19 enfeksiyonunu takiben hastalarda bir takım semptomlar görülmeye devam edebilir. COVID-19 sonrası görülen semptomların değerlendirildiği bir çalışmaya 2712 COVID-19 hastası dâhil edilmiş ve hastalarda yorgunluk (% 33.7), öksürük (% 31.9), boğaz ağrısı (% 31.0), konsantrasyon güçlüğü (% 30.5), kaygı hissi (% 30.2), miyalji (% 29.9) ve artralji (% 29.9) en sık görülen COVID-19 sonrası semptomlar olarak belirlenmiştir (104). COVID-19 sonrası semptomların irdelendiği 25 gözlemsel çalışmanın değerlendirildiği bir derlemede COVID-19 sonrası semptom sıklığı % 4.7'den % 80'e kadar değişebileceği, en yaygın semptomların % 89 göğüs ağrısı, % 65 yorgunluk, % 61 nefes darlığı ile % 59 öksürük olabileceği belirtilmiştir (105). İtalya'da Venturelli ve arkadaşlarının yaptığı 767 hastanın katıldığı çalışmada hastaların COVID-19 sonrasında % 51'inin semptomatik olduğu en yaygın olarak da yorgunluk, efor dispnesi ve posttravmatik stres bozukluğu semptomlarının devam ettiği gözlenmiştir (106). Cirulli ve arkadaşlarının yaptığı 357 katılımcının olduğu çalışmada ise hastalar COVID-19 sonrası dönemde % 36.1 semptomatik olarak bulunmuştur (107).

COVID-19 enfeksiyonunu takiben hastalarda semptomlar haftalar veya aylar boyunca devam edebilir. COVID-19 sonrası semptom süresinin değerlendirildiği bir çalışmada semptomlar hastanede yatan bireylerde 9 ay, ayaktan takip edilen bireylerde ise 4 ay devam ettiği belirlenmiştir (74). Yoğun bakımda takip edilen COVID-19 hastalarının değerlendirildiği çalışmada uzun dönemde devam eden semptomların 12 aya kadar uzadığı gösterilmiştir (76). Huang ve arkadaşları COVID-19 nedeniyle hastanede yatan ve taburcu edilen hastaları 6 ay boyunca takip ederek hastalarda COVID sonrası semptomlarını % 63 yorgunluk/kas güçsüzlüğü ve % 26 ile uyku güçlüğü olarak saptamışlardır. Yine hastaların % 23'ünde anksiyete veya depresyon tespit etmişlerdir. Ayrıca COVID-19'u şiddetli geçiren hastalarda tamamen iyileşmenin daha uzun vadede süreceğini yorumlamışlardır (108). Çalışmamızda hastaların % 57'si COVID sonrası devam eden en az bir semptom tarifledi. Sonuçlarımız diğer çalışmalarla örtüşmekle birlikte çalışmamızdaki hastaların büyük bölümünü yatırılarak takip edilen semptomatik hasta grubunun oluşturması nedeniyle uzun dönemde semptomatik hasta sayısının daha yüksek olduğunu düşünmekteyiz.

COVID-19 sonrası semptomlar hastalarımızda ortalama 2.19 ± 1.60 ay devam ederken 12 aya kadar uzayan semptomlar da çalışmamızdaki bazı hastalarımızda mevcuttu. Bu bulgu, COVID-19 sonrası semptomların bazı hastalarda uzun sürebileceğini ve kronikleşebileceğini göstermektedir. Hastalarımızda en sık dispne (% 19.89), öksürük (% 15.96) ve yorgunluk (% 14.82) görülürken ateş, halsizlik, myalji, göğüs ağrısı, çarpıntı, baş ağrısı, bacaklarda güçsüzlük, uyku problemi ve anksiyete nispeten daha az görülen semptomlardı. Bu sonuçlar hastalarımızda akut hastalık sürecindeki solunum sistemi üzerinde yoğunlaşan semptomlarının COVID-19 sonrası dönemde de solunum sistemi üzerinde yoğunlaştığını göstermektedir. Bu duruma virüsün doğrudan solunum sistemi üzerindeki etkileri, akciğer inflamasyonu ve hasarı, immun sistem yanıtındaki değişiklikler gibi potansiyel mekanizmaların rol oynayabileceği düşünülebilir. Yine COVID-19 enfeksiyonu akut dönemde organlarda hasara neden olarak semptomların devam etmesine ve organ işlevlerinin uzun süre etkilenmesine yol açabilir. Bazı viral enfeksiyonlardan sonra bazı bireylerde görülebilen post-viral sendromlar enfeksiyon sonrası dönemde halsizlik, yorgunluk, hafıza sorunları ve konsantrasyon güçlüğü gibi semptomların devam etmesine neden olabilir. COVID-19 enfeksiyonu sonrası da benzer şekilde post-viral semptomlar ortaya çıkabilir. Yine COVID-19 enfeksiyonu birçok insan için stres, kaygı ve travma gibi psikolojik etkilere neden olabilir. Bu etkiler, semptomların devam etmesini veya semptomların daha belirgin hissedilmesini tetikleyebilir. Bu konuda daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında semptom devamlılığı yaşayan hasta sayısının ve semptomların çeşitliliğini; geçirilen COVID-19 enfeksiyonunun şiddetine, her bireyin genetik yapısı ve altta yatan sağlık durumlarına, COVID-19 tedavisinde kullanılan medikal tedavilere, yaşanan coğrafya ve sosyoekonomik düzey gibi bir çok faktöre bağlı olabileceğini düşünmekteyiz. Yine COVID-19 sonrası dönem terminolojisinin değişkenliği ve bu değişken tanımlarda COVID-19 sonrası semptom tanısı için farklı zaman dilimlerinin kullanılmasının çalışmalar arası farklılıkların oluşmasına katkı sağladığını düşünmekteyiz.

COVID-19 sonrası semptomların yaygınlığı ve çeşitleri ile birlikte risk faktörlerinin de değerlendirildiği bir çok çalışma yapılmıştır. Yaş, kadın cinsiyet, ciddi COVID-19 enfeksiyonu, ek komorbidite, hastaneye yatış gerektiren COVID-19

enfeksiyonu ve hastalığın akut fazında hastada oksijen ihtiyacının olması COVID-19 sonrası semptomlar için risk teşkil edeceği bulunmuştur (105). Huang ve arkadaşları çalışmalarında COVID-19'u şiddetli geçiren hastalarda tamamen iyileşmenin daha uzun vadede süreceğini yorumlamışlardır (108). Diğer bir çalışmada COVID-19 sonrası devam eden semptomların, hastanede takip edilen ve 20 yaş üzeri bireylerde daha yüksek olduğu bulunmuştur (74). Çin'de yapılan tek merkezli bir çalışmada COVID-19 sonrası semptomların kadınlarda ve hastaneye yatırılarak takip edilen semptomatik bireylerde daha yüksek olduğu bulunmuştur. Ayrıca akut hastalık takip sırasında dispne ile takip edilen bireylerde uzun dönemde dispne, taşikardi ile takip edilenlerde uzun dönemde istirahat taşikardisi, ek hastalık olarak astımı olanlarda uzun dönemde istirahat takipnesi görüldüğü bulunmuştur (109). Çalışmamızda başlangıçta semptomatik olan bireylerde uzun dönemde semptomların devam ettiği sonucu bulundu. COVID-19 başlangıç semptomu olarak solunum sıkıntısı tarifleyen bireylerde uzun dönemde semptomlar anlamlı olarak devam etti. Bu durum akut dönemde görülen semptomların uzun dönemde kronikleşebileceğini düşündürmektedir. Akut mortalite de anlamlı bulunan kalp hastalığı, astım ve/veya KOAH varlığı uzun dönemde de semptomatik olma açısından anlamlı bulundu. Akut mortalitede anlamlı sonuç vermeyen tiroid hastalığı ise COVID-19 sonrası uzun dönemde semptom devamlılığı açısından anlamlıydı. Tiroid hastalıklarının konak immun sistemle olan yakın ilişkisi düşünüldüğünde COVID-19 sürecinde vücutta oluşan inflamasyon ve değişen immun yanıt uzun dönemde semptomların devam etmesine yol açabilir. Ancak bu konu hakkında daha fazla çalışma yapılması gerektiğini düşünmekteyiz. Hastanede yatış gün sayısının artması, SARS CoV-2 PZR pozitifliği ile hastaneye yatış arasındaki sürenin uzaması, yoğun bakıma yatma durumu, yoğun bakım yatış gün sayısının artması, akciğer görüntülemesinde COVID-19 tutulumunun görülmesi, akut hastalık takip sürecinde hastalarda komplikasyon gelişmesinin hastalarda uzun dönemde semptom görülme durumu açısından risk faktörleri olduğu sonucunu bulduk. Çalışmamızda akut COVID-19 döneminde mortalite açısından anlamlı bulduğumuz yaş ve cinsiyet COVID sonrası semptom görülme durumu için anlamlı bulunmadı. COVID sonrası semptomların devamlılığında akut hastalık evresindeki kliniğin hastaların demografik özelliklerinden daha önemli olduğunu düşünmekteyiz. COVID sonrası semptomların

irdelendiği çalışmaların çoğu devam eden semptomların tanımını ve risk faktörlerini sunmaktadır. Çalışmamız ise COVID-19 sonrası 24 aylığa kadar geçen süreci kapsadığı için hastalarımızın uzun dönem semptomlarının devam etme ve bitiş süresini de vermesi çalışmamızın üstünlüklerindendir.

COVID-19 hastalığı uzun dönemde semptom devamlılığı ile seyredebildiği gibi bu hastalar mortalite açısından da yakın takip edilmelidir. COVID-19'un uzun dönemde mortalitesi hala aktif araştırılan bir alandır. Bu mortalitelerle COVID-19 ilişkisi tam olarak anlaşılamamıştır. Estonya'da COVID-19'u takiben uzun vadeli ölüm oranının değerlendirildiği ülke çapında yapılan bir kohort çalışmasında COVID-19'u geçiren hasta grubuyla COVID-19'u geçirmeyen referans grubunun 1 yıl boyunca ölüm kayıtlarıyla bağlantılı elektronik sağlık hizmeti verileri incelenmiş. Çalışmanın sonucunda COVID-19'u geçiren grubun genel ölüm oranı 342.1/10.000 kişi yılı iken referans grubunda genel ölüm oranı 106.3/10.000 kişi yılı olarak COVID-19'u geçiren grupta 1 yıl içindeki ölüm riski üç kattan fazla bulunmuştur. Yine COVID-19'dan 5 hafta sonraya kadar COVID-19'u geçiren grupta olan mortalite referans grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek tespit edilmiştir. 60 yaş ve üzeri yaş grubu, kardiyovasküler hastalık, malignite, solunum sistemi hastalıkları olan COVID-19'u geçiren hasta grubu uzun dönem mortalitesi açısından anlamlı yüksek risk ile ilişkili sonucu bulunmuştur (110). Bu kohort çalışmasında COVID-19 hastaları ile referans grubu olarak alınan kişilerin yaş, komorbidite gibi faktörlerin farklı olma ihtimali nedeniyle sonuçları sınırlandırdığını düşünmekteyiz. Yine COVID-19'lu hastaların uzun vadeli mortalitesinin irdelendiği prospektif, çok merkezli, kohort çalışmasında acil başvurusu bulunan COVID-19'u geçiren hasta grubu ile COVID-19'u geçirmeyen referans grubu karşılaştırılmış. COVID-19'u geçiren hasta grubunda 1 yıllık mortalite %31.8 iken referans grubunda %17.9 olarak bulunmuştur. Ayrıca COVID-19'u geçiren hastalarda yaş, modifiye sepsis ilişkili organ yetmezliği değerlendirmesini (mSOFA), solunum hastalığı, solid organ tümörü, lösemi ve konjestif kalp yetmezliği uzun dönem mortalitesi açısından anlamlı yüksek risk ile ilişkili bulunmuştur (111). COVID-19 nedeniyle hastanede takip edilip sonrasında taburcu edilen 587 hastanın 1 yıllık izlemlerinin değerlendirildiği bir çalışmada katılımcıların 1 yıllık takipte ölüm oranı %7.5 olarak tespit edilirken ölümlerin %20.5'inin doğrudan ve %25'inin ise muhtemelen COVID-19 ile ilişkili olabileceği

belirtilmiştir (112). Çalışmamızda COVID-19 sonrası sağ kalan hastaların uzun dönem mortalitesi ilk 6 ay % 10.77, 6-12. ay % 2.84, 12-18. ay %2.33, 18-24. ay % 0.74 olarak bulundu. Açıkça görüldüğü gibi uzun dönem takiplerimizde mortalite ilk 6 ayda belirgin olarak yüksekti. Bu sonuç literatür verilerine benzerdi. Ayrıca hastaların demografik özelliklerinden yaş ve erkek cinsiyet ile altta yatan sağlık durumları akut mortalitede olduğu gibi uzun dönemde de mortalite açısından risk faktörü olarak bulundu. Ek hastalıklardan özellikle kalp hastalığı, onkolojik hastalık, nöropsikiyatrik hastalık, KBH, karaciğerde siroz diğer ek hastalıklara göre mortalite açısından anlamlıydı. Ek hastalıklardan kalp hastalığı, malignite ve nöropsikiyatrik hastalık tanıları olan hastalar akut COVID-19 döneminde de mortalite açısından risk faktörü olarak bulunmuştu. Yaşlı, erkek cinsiyette ve kalp hastalığı, malignite ve nöropsikiyatrik tanılarının biri olan hasta grubunu özellikle COVID-19 akut dönemi ve uzun dönemde yakından takip edilmesini öneriyoruz. Ancak bu hasta grubunun COVID-19'dan bağımsız tek başına ve diğer komorbiditelerle birlikte mortaliteye seyredebilmesi nedeniyle bu konu hakkında daha fazla araştırma yapılması ve daha geniş veri setlerinin analiz edilmesi, ayrıca COVID-19'u geçirmeyen hasta popülasyonu ile de mortalitelerinin karşılaştırılması gerektiğini düşünüyoruz. Ayrıca hastalarımızda akut COVID-19 döneminde hastanede yatış süresinin uzaması ve komplikasyon görülmesi uzun dönemde mortalite açısından anlamlıydı. Hastalarımızda hastane takiplerinde görülen komplikasyonların hastada organ hasarı yapabilmesi, uzun dönemde kronikleşebilmesi ve özellikle ek sağlık problemi olan bireylerde ortaya çıkması nedeniyle bu komplikasyonların hastaların uzun dönem mortaliteleri açısından anlamlı risk faktörü olarak ortaya çıkmasını sağladığını düşünmekteyiz. Uzun dönemde semptom devamlılığı çalışmamızda uzun dönem mortalitesi açısından risk faktörü olarak bulundu. Özellikle dispne ve ateş uzun dönem semptomu diğer semptomlara göre uzun dönem mortalitesi açısından anlamlı sonuç verdi. Dispne semptomunun COVID-19'un konağın solunum sisteminde oluşturduğu kalıcı hasarın ve tam iyileşme sağlanamadığının göstergesi olarak ortaya çıktığını ve uzun dönemde mortaliteyi anlamlı olarak artırdığını düşünüyoruz. Ateş semptomu olan bireylerin COVID-19'u geçirsün veya geçirmesün mutlaka etyolojisinin araştırılması gerektiğini savunuyoruz. Uzun dönemde ateş semptomu ise vücutta devam eden inflamasyonu, kontrol edilemeyen ve/veya tanımlanmamış enfektif bir

odağın varlığını ya da yeni bir hastalık tanısının habercisi olup mortalite için risk faktörü olarak ortaya çıktığını düşünüyoruz.

COVID-19 ile enfekte olan bazı bireyler, akut enfeksiyondan sonra semptomları devam edebileceği gibi aylar hatta yıllar sonra yeni hastalıklar edinebilirler. COVID-19'un uzun dönem kardivasküler etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmada COVID-19 geçmişli olan bireylere 1 yıllık takiplerinde COVID-19 geçmişi olmayan bireylere göre serebrovasküler bozukluklar, aritmi, iskemik ve iskemik olmayan kalp hastalığı, perikardit, miyokardit, kalp yetmezliği ve tromboembolik hastalık tanılarının daha yüksek oranda konulduğu tespit edilmiştir (113). COVID-19'dan sonra yeni tanı DM'yi irdeleyen sistematik bir inceleme ve metaanalize toplam 9 çalışma dâhil edilmiş. 40 milyon bireyi kapsayan bu incelemede COVID-19 geçiren bireylerde DM insidansı 15.53/1000 kişi yılı olarak bulunmuş. Sonuçlar her yaşta COVID-19 enfeksiyonundan sonra DM insidansının arttığını gösterirken COVID-19 geçirmeyenlere göre COVID-19 geçiren bireylerde 1.62 kat fazla DM tanısı konulmuştur (114). Önceden DM'si olmayan COVID-19 enfeksiyonu geçirmiş ve geçirmemiş bireyler 120 günlük takip boyunca DM tanısı edinip edinmedikleri irdelenmiş. COVID-19 enfeksiyonu geçirmiş erkek bireylerde COVID-19 enfeksiyonu geçirmemiş bireylere göre 2.56 kat DM tanısı anlamlı olarak daha çok konulmuştur (115). COVID-19 hastalarında otoimmün hastalık riskinin incelendiği retrospektif kohort çalışmasında COVID-19 geçiren ve geçirmeyen hastalar olarak iki grup karşılaştırılmış. Katılımcılara yeni bir otoimmün hastalık tanısı konulması birincil sonlanım noktasıymış. COVID-19'u geçiren bireylere romatoid artrit, ankilozan spondilit, sistemik lupus eritematozus, dermatopolimiyozit, sistemik skleroz, Sjögren sendromu, mikst bağ dokusu hastalığı, Behçet hastalığı, polimiyaljiya romatika, vaskülit, sedef hastalığı ve inflamatuvar bağırsak hastalığı anlamlı olarak daha yüksek oranda konulmuştur (116). Huang ve arkadaşları COVID-19 nedeniyle takip edip taburcu ettikleri hastaları 6 ay boyunca izlemişler. Akut COVID-19 hastalık sürecinde şiddetli COVID-19 enfeksiyonu geçirenlerde 6 ayın sonunda daha şiddetli bozulmuş pulmoner difüzyon kapasitesi ve anormal göğüs görüntüleme belirtilerini bulmuşlardır (108).

Bizim çalışmamızda hastalarımız uzun dönemde en fazla enfektif hastalık tanısı aldı. COVID-19'un immun sistem işlevselliği üzerindeki etkisi, hastaların uzun

süren hastane yatışları, COVID-19’la oluşan organ hasarları ve COVID-19 tedavisinde immunsupresif ajanların kullanılması özellikle COVID-19 sonrası ilk 6 aylık süreçte, bireylerde enfekte bir klinik durumun ortaya çıkmasına ve enfektif bir hastalık tanısı almalarına neden olduğunu düşünüyoruz. COVID-19 sonrası uzun dönem takibimizde, hastaların önemli bir kısmında kardiyak hastalık, nöropsikiyatrik tanı, diyabet, nefrolojik hastalık ve solunum yolları hastalığı gibi komorbiditelerin ortaya çıktığını gözlemledik. Bu bulgular, daha önce yapılan araştırmalarla uyumludur ve COVID-19’un uzun vadeli etkilerinin çeşitli organ sistemlerini etkileyebileceğini göstermektedir.

Yeni hastalık tanıları en fazla ilk 6 aylık süreçte alınmış olup süreç uzadıkça yeni hastalık alma oranı azaldı. Ancak ilginç bir şekilde onkolojik hastalıkların 6-12. ay takip sürecinde daha fazla görüldüğü gözlemlendi. Bu durum, COVID-19 sonrası etkilerin zamanla ortaya çıkabileceğini ve bazı hastaların uzun vadede kanser gibi ciddi sağlık sorunlarıyla karşılaşabileceğini düşündürmektedir. Bu bulgular, COVID-19’ un potansiyel uzun vadeli etkileri ve hastalığın karmaşık patogenezinin altını çizmekle birlikte onkolojik hastalık tanısı alma sürecinin uzayabilmesinden dolayı hastalar ikinci 6 aylık takip sürecinde tanı almış olabilir. Aynı zamanda COVID-19 akut hastalık takibi sürecinde çekilen görüntülemelerde insidental şüpheli lezyonlar izlenen ve bu açıdan da takibe alınan hastaların onkolojik tanılarını edinmiş olabileceğini düşünüyoruz. Çalışmamızda COVID-19 geçirmemiş kişilerle karşılaştırma yapamadığımız, toplumdaki yeni onkolojik hastalık insidansını bilemediğimiz ve onkolojik hastalık tanısı alan kişilerdeki tümör ile SARS CoV-2 arasında tespit edilen bir ilişki olmadığından COVID-19’un onkolojik hastalıkları artırdığını söylemek doğru değildir. Ayrıca COVID-19 tanısı alan bireylerde daha fazla tetkik yapılması hastalarda COVID-19 öncesinde de var olan lezyonların ortaya çıkmasını sağlamış olabilir.

Özetle; bu çalışma COVID-19 hastalarının uzun dönem takibi ve izlemiyle ilgili önemli bulgular ortaya koymaktadır. Çalışmamızda yaş, cinsiyet, ek hastalık varlığı, COVID-19 hastalık şiddeti, takipte komplikasyon varlığının akut mortalitedeki önemini saptadık. Hastalarda COVID-19 akut dönemde semptom varlığında, ek hastalık varlığında, yoğun bakımda takip edilen ve akciğer görüntülemesinde COVID-19 tutulumu saptanan hastalarda COVID-19 uzun

döneminde semptomların daha fazla görüldüğünü bulduk. COVID-19 sonrası sağ kalan hastaların takibinde erkek cinsiyet, ek hastalıkların varlığı, kalp hastalığı, onkolojik hastalık, nöropsikiyatrik hastalık gibi hastalık koşulları, COVID-19 akut dönemde komplikasyon gelişimi, dispne ve ateş semptomları, enfektif ve onkolojik hastalık tanıları varlığı ve yaş gibi faktörlerin COVID-19 sonrası dönemde mortalite riskini artırdığını gözlemledik. COVID-19 uzun dönem takibinde yeni hastalık tanısı alma ve mortalite sıklığı en fazla COVID-19 sonrası ilk 6 aylık süreçte görüldü. Özellikle hipertansiyon ve COVID-19 akut hastalık sürecinde komplikasyonların varlığı, uzun dönem semptomların devamı ve ileri yaşı yeni hastalık tanısı alma riskini artıran faktörler olarak bulduk.

Bu çalışmanın sonuçları, COVID-19 hastalarının uzun vadeli izlemi ve yönetimi için klinik uygulamalara önemli bir katkı sağlayacaktır.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

6.1. Sonuçlar

1. Araştırmaya toplam 975 COVID-19 hastası dâhil edildi, bunların %53.23'ü (n = 519) erkekti.
2. Katılımcıların yaş ortalaması 59.87 ± 18.05 olarak hesaplandı. Ortanca yaş 62.00, en düşük yaş 18.00, en yüksek yaş 98.00 idi.
3. Hastaların 761' inde en az bir hastalık tespit edildi.
4. Hastaların 867' si COVID-19 semptomlarıyla hastaneye başvurdu.
5. Hastaların 876' sı hastaneye yatırıldı ve takip edildi.
6. Hastaların hastaneye yatışı, SARS-CoV-2 PZR testi pozitifliğinden ortalama 2.99 ± 3.56 gün sonra gerçekleşti. Ortanca yatış süresi 1.00 gün, en kısa süre 1.00 gün, en uzun süre 27.00 gün olarak saptandı.
7. Hastalar ortalama 10.23 ± 7.70 gün hastanede takip edildi. Ortanca takip süresi 8.00 gün, en kısa süre 1.00 gün, en uzun süre 103.00 gün olarak bulundu.
8. Sağlık bakımı ilişkili COVID-19 enfeksiyonu 178 hastada tespit edildi.
9. Hastaların çoğunluğunu şiddetli hasta grubu oluşturdu.
10. 795 hastaya başvuru esnasında akciğer görüntülemesi yapıldı.
11. SARS-CoV-2 PZR testi pozitifliği öncesinde 422 hastaya en az bir COVID-19 aşısı yapılmıştı.
12. Hastalar akut COVID-19 sürecinde en sık antikoagülan (%71.17) ve favipiravir (%62.25) tedavisi aldı.
13. Takip sürecinde 275 hastada (%28.20) komplikasyonlar görüldü. En sık görülen komplikasyon enfeksiyon (%6.66) oldu.
14. Yatırılarak takip edilen hastaların %19.07'si (n = 186) hayatını kaybetti.

15. Akut dönemde exitus olan hastaların yaşları, sağ kalanlara göre anlamlı olarak daha yüksekti (OR, 1.04; $p < 0.001$).
16. Akut dönemde mortalite erkeklerde 1.54 kat anlamlı olarak daha yüksek saptandı (OR, 1.54; $p = 0.009$).
17. Akut dönemde mortalite sağlık bakımı ilişkili COVID-19 hastalarında, toplum ilişkili COVID-19 hastalarına göre daha yüksek bulundu (OR, 2.70; $p < 0.001$).
18. Akut dönemde mortalite ek hastalığı olan hastalarda daha yüksek bulundu (OR, 9.01; $p < 0.001$).
19. Akut dönemde mortalite HT (OR, 1.54; $p = 0.008$), kalp hastalığı (OR, 1.96; $p = 0.002$), onkolojik hastalık (OR, 2.96; $p < 0.001$), astım ve/veya KOAH (OR, 1.77; $p = 0.006$), nöropsikiyatrik hastalık (OR, 2.29; $p = 0.001$) ve otoimmün hastalığı (OR, 2.14; $p = 0.017$) olanlarda daha yüksek bulundu.
20. DM (diyabet), KBH (koroner kalp hastalığı), tiroid hastalığı, renal transplant öyküsü, karaciğerde siroz ve diğer hastalıklar ile akut COVID-19 dönemi mortalitesi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p > 0.05$).
21. Hastalarda COVID-19 akut dönemde semptom varlığı mortalite ile anlamlı olarak ilişkili bulundu (OR, 3.23; $p = 0.001$).
22. Akut dönemde mortalite hastaneye başvuru anında solunum sıkıntısı (OR, 1.75; $p = 0.012$), genel durum bozukluğu (OR, 3.40; $p < 0.001$), bilinç bulanıklığı (OR, 2.58; $p = 0.031$) ve ishal (OR, 2.89; $p = 0.049$) olanlarda daha yüksek bulundu.
23. Akut dönemde mortalite hastaneye başvurusunda gribal semptomları olan bireylerde daha düşük saptandı (OR, 0.49; $p < 0.001$).
24. Akut dönemde sağ kalan hastaların SARS CoV-2 PZR pozitifliği ile hastaneye yatışı arasındaki süre, ölen hastalardan anlamlı olarak daha fazla bulundu (OR, 0.93; $p = 0.019$). Hastanede yatış süresi ve semptom başlangıcı ile SARS CoV-2 PZR testi arasındaki süre akut dönem mortalitesi açısından anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$).
25. Akut dönemde mortalite kritik COVID-19 hastalarının asemptomatik hastalara (OR, 17.80; $p < 0.001$), hafif şiddette hastalara (OR, 20.50; $p < 0.001$), orta şiddetli

hastalara (OR, 14.60; $p < 0.001$) ve şiddetli hastalara (OR, 3.42; $p < 0.001$) göre, şiddetli gruptaki COVID-19 hastalarında ise asemptomatik hastalara (OR, 5.20; $p < 0.001$), hafif şiddetli hastalara (OR, 5.99; $p < 0.001$) ve orta şiddetli hastalara (OR, 4.27; $p < 0.001$) göre daha yüksek bulundu.

26. Akut dönemde mortalite yoğun bakım yatışı olan hastalarda (OR, 12.30; $p < 0.001$) ve akciğer görüntüleme bulgusu olanlarda daha fazlaydı (OR, 2.60; $p < 0.001$).

27. Akut dönemde mortalite COVID-19 öncesi dönemde en az 1 doz aşılana (OR, 2.15; $p < 0.001$) ve 2 doz ve üzeri aşılana hastalarda (OR, 1.83; $p < 0.001$) daha fazla bulundu. COVID-19 öncesi dönemde aşılama yaşı bireylerde (OR, 1.04; $p < 0.001$), erkeklerde (OR, 1.43; $p = 0.006$) ve ek hastalığı olanlarda (OR, 2.08; $p < 0.001$) daha yüksek bulundu. COVID-19 öncesi dönemde aşılama hastalık şiddeti şiddetli olanlarda asemptomatik olanlara göre aşılama daha yüksekti (OR, 1.67; $p = 0.023$). COVID-19 öncesi dönemde 2 ve üzeri sayıda aşılama yaşı bireylerde (OR, 1.04; $p < 0.001$), erkeklerde (OR, 1.34; $p = 0.030$), ek hastalığı olanlarda (OR, 2.08; $p < 0.001$), hastalık şiddeti şiddetli olanlarda asemptomatik, hafif ve orta olanlara göre ($p = 0.019$) sıklığı daha fazlaydı.

28. Akut dönemde mortalite yoğun bakımda takip edilen hastaların yoğun bakım yatış gün sayısı yüksekliği ile anlamlı bulundu (OR, 1.04; $p = 0.034$).

29. Akut dönemde mortalite COVID-19 akut hastalık takibinde komplikasyon gelişen hastalarda daha fazla bulundu (OR, 2.10; $p < 0.001$).

30. Akut dönemde mortalite MAS (OR, 2.58; $p = 0.001$), akut böbrek yetmezliği (OR, 3.97; $p = 0.005$) ve gastrointestinal kanama (OR, 7.24; $p = 0.008$) görülen hastalarda daha fazlaydı. Diğer komplikasyonlar ile akut dönem mortalitesi arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p > 0.05$).

31. Akut COVID-19 sonrasında sağ kalan hastalardan 640 (%81.11) tanesi medikal tedavi almaya devam etti.

32. Dispne, öksürük ve yorgunluk başta olmak üzere 450 hastada COVID-19 sonrası uzun dönemde semptomlar 2.20 ± 1.60 ay boyunca görülmeye devam etti.

33. Akut COVID-19 sonrasında sağ kalan hastalardan kalp hastalığı (OR, 1.58; $p = 0.014$), astım ve/veya KOAH (OR, 1.62; $p = 0.031$) ve tiroid hastalığı (OR, 3.26; $p = 0.007$) olanlarda COVID-19 sonrası uzun dönemde semptomlar daha sık görüldü.
34. COVID-19 sonrası uzun dönemde semptom görülme durumu ile yaş arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p > 0.05$).
35. COVID-19 akut dönemde semptomu olan hastalarda uzun dönemde semptom görülme sıklığı anlamlı olarak daha fazla bulundu (OR, 2.55; $p < 0.001$).
36. COVID-19 nedeniyle hastaneye ilk başvuru anında solunum sıkıntısı olan hastalarda (OR, 2.20; $p < 0.001$) uzun dönemde semptomlar daha sık görüldü.
37. Akut COVID-19 enfeksiyonunda hastaneye başvuru şikayeti ateş olanlarda (OR, 0.53; $p < 0.001$) uzun dönemde semptomlar daha az sıklıkta görüldü.
38. COVID-19 sonrası uzun dönemde semptomu olan hastalarda hastanede yatış günü sayısı (OR, 1.10; $p < 0.001$) ve SARS CoV-2 PZR pozitifliği ile hastaneye yatışı arasındaki süre (OR, 1.06; $p = 0.008$) anlamlı olarak daha fazlaydı.
39. COVID-19 sonrası uzun dönemde semptom görülme durumu ile semptomu olan hastaların semptom başlangıcı ile SARS CoV-2 PZR alınması arasındaki süre arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p > 0.05$).
40. Akut COVID-19 takibinde yoğun bakımda takip edilen hastalarda (OR, 3.17; $p < 0.001$) ve akciğer görüntülemesinde COVID-19 tutulumu olan hastalarda (OR, 1.72; $p = 0.003$) COVID-19 sonrası uzun dönemde semptom görülme sıklığı yüksek bulundu.
41. COVID-19 öncesi dönemde aşılama durumu ile COVID-19 sonrası uzun dönemde semptom görülme durumu arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p > 0.05$).
42. COVID-19 akut hastalık takibinde komplikasyon görülen hastalarda COVID-19 sonrası uzun dönemde semptom görülme sıklığı daha fazla bulundu (OR, 2.41; $p < 0.001$).

43. COVID-19 takiplerinde MAS görülen hastalarda (OR, 3.06; $p = 0.005$) COVID-19 sonrası uzun dönemde semptom görülme sıklığı artarken, diğer komplikasyonlarla COVID-19 sonrası uzun dönemde semptom görülme sıklığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.
44. COVID-19 sonrası görülen semptomların süresi ile yaş arasında pozitif yönlü anlamlı zayıf bir ilişki tespit edildi ($r = 0.130$; $p = 0.006$).
45. COVID-19 sonrası sağ kalan hastaların takibinde 306 hasta yeni bir hastalık tanısı alırken, 126 hasta exitus oldu.
46. COVID-19 sonrası sağ kalan hastalardan erkeklerde (OR, 1.55; $p = 0.026$), en az bir ek hastalığı olanlarda (OR, 13.46; $p < 0.001$) COVID-19 sonrası uzun dönemde mortalite daha fazla saptandı.
47. COVID-19 sonrası sağ kalan hastalardan kalp hastalığı olanlarda (OR, 2.79; $p < 0.001$), onkolojik hastalığı olanlarda (OR, 5.21; $p < 0.001$), nöropsikiyatrik hastalığı olanlarda (OR, 2.10; $p = 0.015$), KBH olanlarda (OR, 2.04; $p = 0.016$) ve karaciğerde siroz (OR, 5.40; $p = 0.026$) olanlarda COVID-19 sonrası uzun dönem mortalitesi daha fazla tespit edildi. Diğer ek hastalıklarla COVID-19 sonrası dönem mortalitesi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p > 0.05$).
48. COVID-19 hastalık şiddeti, akciğer görüntülemesinde COVID-19 tutulum varlığı ile COVID-19 sonrası dönem mortalitesi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p > 0.05$).
49. COVID-19 sonrası uzun dönemde ölen hastaların yaşı sağ kalanlara göre anlamlı olarak daha fazlaydı (OR, 1.04; $p < 0.001$).
50. COVID-19 sonrası uzun dönemde ölen hastaların akut COVID-19 döneminde hastanede yatış günü sayısı anlamlı olarak daha fazla saptandı (OR, 1.04; $p < 0.001$).
51. COVID-19 hastalık takibinde komplikasyon gelişen hastaların COVID-19 sonrası uzun dönem mortalitesi anlamlı olarak daha fazlaydı (OR, 2.94; $p < 0.001$).
52. COVID-19 hastalık takibinde enfeksiyon komplikasyonu olan hastalarda (OR, 3.98; $p = 0.033$), psikiyatrik komplikasyonu olan hastalarda (OR, 3.19; $p = 0.012$) ve aritmi komplikasyonu olan hastalarda (OR, 6.81; $p = 0.007$) COVID-19 sonrası uzun

dönem mortalitesi anlamlı olarak daha fazla bulundu. Diğer komplikasyonlar ile COVID-19 sonrası uzun dönem mortalitesi arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi ($p > 0.05$).

53. COVID-19 sonrası uzun dönem semptomu olanların COVID-19 sonrası uzun dönem mortalitesi anlamlı olarak daha fazla bulundu (OR, 3.09; $p < 0.001$).

54. COVID-19 sonrası uzun dönemde dispne (OR, 6.33; $p < 0.001$) ve ateş (OR, 2.40; $p = 0.022$) semptomu olanlarda COVID-19 sonrası uzun dönem mortalitesi daha fazla saptandı.

55. COVID-19 sonrası uzun dönemde öksürük (OR, 0.51; $p = 0.031$) semptomu devam eden hastalarda COVID-19 sonrası uzun dönem mortalitesi daha az görüldü.

56. COVID-19 sonrası uzun dönem mortalitesi ile COVID-19 sonrası uzun dönem semptom süresi arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p > 0.05$).

57. COVID-19 sonrası uzun dönemde enfektif (OR, 2.48; $p < 0.001$) ve onkolojik hastalık (OR, 3.27; $p = 0.042$) tanısı alanlarda COVID-19 sonrası uzun dönem mortalitesi anlamlı olarak daha fazla bulundu.

58. COVID-19 sonrası uzun dönemde nöropsikiyatrik hastalık (OR, 0.23; $p = 0.033$) tanısı alanlarda COVID-19 sonrası uzun dönem mortalitesi daha düşük bulundu.

59. COVID-19 sonrası uzun dönem mortalitesi ile akut COVID-19 döneminde yoğun bakıma yatma arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi ($p > 0.05$).

60. COVID-19 öncesi dönemde aşılama ile COVID-19 sonrası dönem mortalitesi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p > 0.05$).

61. COVID-19 sonrası uzun dönemde aşılananlarda COVID-19 sonrası uzun dönem mortalitesi daha az görüldü (OR, 0.11; $p < 0.001$).

62. COVID-19 uzun dönem takibinde hastalara en fazla enfeksiyon hastalığı tanısı konuldu .

63. COVID-19 uzun dönem takibinde ilk 6 ayda 85 hasta exitus olurken 186 yeni hastalık tanısı konuldu.

64. COVID-19 uzun dönem takibi 6-12. aylarda 20 hasta exitus olurken 101 yeni hastalık tanısı konuldu.

65. COVID-19 uzun dönem takibi 12-18. aylarda 16 hasta exitus olurken 57 yeni hastalık tanısı konuldu.

66. COVID-19 uzun dönem takibi 18-24. aylarda 5 hasta exitus olurken 17 yeni hastalık tanısı konuldu .

67. COVID-19 sonrası sağ kalan hastaların COVID-19 sonrası uzun dönemde yeni hastalık tanısı alma durumu ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p > 0.05$).

68. Hipertansiyonu olan hastalarda COVID-19 sonrası uzun dönemde yeni hastalık tanısı alma sıklığı anlamlı olarak daha fazla saptandı (OR, 1.68; $p < 0.001$). Diğer ek hastalıklar ile COVID-19 sonrası uzun dönemde yeni hastalık tanısı alma durumu arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p > 0.05$).

69. Akut COVID-19 takibinde yoğun bakıma yatma durumu ve görüntüleme bulgusu ile COVID-19 sonrası uzun dönemde yeni hastalık tanısı alma durumu arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p > 0.05$).

70. COVID-19 sonrası uzun dönemde yeni hastalık tanısı alanların yaşı anlamlı olarak daha fazla bulundu (OR, 1.01; $p = 0.004$).

71. COVID-19 sonrası uzun dönemde yeni hastalık tanısı alanların hastanede yatış günü sayısı anlamlı olarak daha fazla bulundu (OR, 1.03; $p = 0.014$).

72. COVID-19 akut hastalık sürecinde komplikasyonu olanlarda COVID-19 sonrası uzun dönemde yeni hastalık tanısı alma sıklığı anlamlı olarak daha fazla saptandı (OR, 1.47; $p = 0.026$).

73. COVID-19 hastalık takip sürecinde MAS görülenlerde (OR, 2.12; $p = 0.023$) uzun dönem takibinde yeni hastalık tanısı alma olasılığı artmış bulundu. Diğer komplikasyon türleri ile yeni hastalık tanısı alma sıklığı arasında anlamlı bir ilişki yoktu ($p > 0.05$).

74. COVID-19 sonrası uzun dönemde semptomu olan hastalarda yeni hastalık tanısı alma sıklığı anlamlı olarak daha fazla bulundu (OR, 1.79; $p < 0.001$).

75. COVID-19 sonrası uzun dönemde öksürük (OR, 1.80; $p = 0.002$), ateş (OR, 6.31; $p < 0.001$) ve uyku problemi (OR, 4.30; $p = 0.032$) olanlarda yeni hastalık tanısı alma sıklığı anlamlı olarak daha fazla bulundu. Diğer COVID-19 sonrası uzun dönem semptomları ile yeni hastalık tanısı alma sıklığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p > 0.05$).

76. COVID-19 sonrası uzun dönemde yeni hastalık tanısı alanların COVID-19 sonrası uzun dönemde görülen semptomların süresi ile anlamlı bir ilişkisi saptanmadı ($p > 0.05$).

6.2. Öneriler

1. Yaş ve erkek cinsiyet COVID-19 hastalarının akut dönemdeki mortalitesinde önemli bir faktördür. Bu nedenle, yaşlı erkek popülasyonun özellikle dikkatle takip edilmesi gerekmektedir.

2. Sağlık bakımıyla ilişkili COVID-19 hastalarının, toplum ilişkili COVID-19 hastalarına göre daha yüksek ölüm riskine sahip olduğu gözlemlenmiştir. COVID-19 hastalarının izolasyonu ve enfeksiyon kontrolüne özel önem verilmelidir. Bu hastaların, diğer hastalarla temasını en aza indirmek için uygun önlemler alınmalıdır. Kişisel koruyucu ekipmanların kullanımı, el hijyenine dikkat edilmesi ve uygun hijyen protokollerinin uygulanması önemlidir. Ayrıca sağlık bakımıyla ilişkili COVID-19 hastalarının genellikle komorbiditeleri de bulunmaktadır. Bu hastaların komorbiditelerinin uygun bir şekilde yönetilmesi, tedavi ve takibin önemli bir parçası olmalıdır.

3. Ek hastalıklar özellikle hipertansiyon, kalp hastalığı, onkolojik hastalık, astım ve/veya KOAH, nöropsikiyatrik hastalıklar ve otoimmün hastalıklar COVID-19 hastalarının akut dönemdeki ölüm riskini artırmaktadır. Bu hastalıklara sahip olan hastaların daha dikkatli bir şekilde izlenmesi gerekmektedir.

4. COVID-19 hastalarının akut dönemdeki semptomları, mortalite ile anlamlı bir ilişki içermektedir. Başvuru anında hastaların anamnezi irdelenmeli, COVID-19 açısından riskli guptaki bireyler hastaneye yatış açısından mutlaka değerlendirilmelidir. Erken tanı, uygun tedavi ve yönetimin başlatılması mortalite riskini azaltabilir.

5. COVID-19 hastalarında komplikasyon gelişimi, akut dönemdeki ölüm riskini artırmaktadır. Hastalara komplikasyon gelişimi açısından risk değerlendirmesi yapılmalı, gerektiğinde ek önlemler alınmalıdır. Ayrıca komplikasyon gelişen hastalar erken teşhis edilip multidisipliner yönetilmeli, ilgili tedavilerin uygulanmasında gecikilmemelidir.

6. COVID-19 sonrası semptomların devam edebilmesi nedeniyle uzun dönemde hastaların semptomlarını izlemek ve gerektiğinde tedavi etmek önemlidir. Semptomların süresi, şiddeti ve nitelikleri dikkate alınmalıdır. Gerektiğinde ek tetkikler, laboratuvar testleri veya görüntüleme yöntemleri kullanılmalıdır. Multidisipliner yaklaşımla hastaların semptomlarının yönetilmesi ve tedavi edilmesi gerekebilir. Ayrıca hastalar semptomlarının nedenleri, seyirleri ve yönetimi konusunda bilgilendirilmeli ve eğitilmelidir.

7. Kalp hastalığı, astım ve/veya KOAH ve tiroid hastalığı olan hastalar, COVID-19 sonrası uzun dönem semptomlarını daha sık yaşama eğilimindedir. Bu hastalar ilgili doktorlarıyla iletişim halinde olmalı ve düzenli kontrollerini yaptırmaları sağlanmalıdır. Ayrıca bu hasta grubunda destekleyici tedaviler düşünülebilir. Özellikle kalp hastalığı olan hastalar için kardiyolojik rehabilitasyon, astım ve/veya KOAH hastaları için solunum egzersizleri gibi tedaviler düşünülebilir. Ancak bu hastaların ilgili uzmana yönlendirilmesi gerekmektedir.

8. COVID-19 hastalarının hastaneye başvurdıklarında solunum sıkıntısı yaşamaları, uzun dönemde semptom görülme olasılığını artırmaktadır. Solunum sıkıntısı olan hastaların semptomlarının düzenli olarak izlenmesi ve tedavi edilmesi önemlidir. Bu hastaların takiplerinde solunum hızı, oksijen saturasyonu gibi solunum parametreleri takip edilmeli gerektiğinde arteriyel kan gazı tetkikleri yapılmalıdır. Bu sayede solunum sıkıntısı erken fark edilebilir ve gerekli önlemler alınabilir. Özellikle bu

hasta grubunda solunum sıkıntısı fark edildiği zaman hastalara solunum egzersizleri, ve fizyoterapi gibi destekleyici bakımların erken başlatılması gerekmektedir.

9. COVID-19 sonrası uzun dönem mortalite riskinin aşılananlarda daha düşük olduğu görülmüştür. Bu nedenle, aşılamanın önemi vurgulanmalı ve toplumun aşılmasının teşvik edilmesi gerekmektedir.

10. COVID-19 sonrası uzun dönemde mortalite riski, erkek hastalarda, en az bir ek hastalığı olan hastalarda ve COVID-19 hastalık takibinde komplikasyon gelişen hastalarda daha yüksek bulunmuştur. Ek hastalıkların seyri ve kontrolü sıkı bir şekilde takip edilmeli, uygun tedavi ve yönetim planları oluşturulmalıdır.

11. Dispne ve ateş semptomlarına sahip olan hastalarda COVID-19 sonrası uzun dönem mortalite riski daha yüksek bulunmuştur. Öncelikle bu hastalar COVID-19 reenfeksiyonu açısından tekrar irdelenmeli gerekirse test edilmelidir. Özellikle akciğer enfeksiyonları, pulmoner emboli veya diğer solunum yolu komplikasyonları gibi durumlar izlenmelidir. Gerekli görüldüğünde uygun tedavi önlemleri alınmalıdır. Hastaların semptom şiddetliliği ve vital bulgularına göre hastaneye yatış açısından değerlendirilmeli ve uygun tedaviler başlatılmalıdır.

12. Enfektif ve onkolojik hastalık tanısı alan hastalarda COVID-19 sonrası uzun dönem mortalite riski daha yüksek bulunmuştur. Bu hastaların öncelikli olarak ek hastalıklarının yönetimi sağlanmalıdır. Onkolojik hastaların tedavileri ve takibi düzenli bir şekilde devam etmelidir. Uzun dönemde hastalar hem COVID-19 hem de diğer enfeksiyon hastalıkları açısından aşılarnaları teşvik edilmelidir.

13. COVID-19 sonrası takip sürecinde hastaların ilk 6 ayda exitus olma oranı daha yüksekken, yeni hastalık tanısı alma oranı da daha yüksek saptanmıştır. Bu nedenle, hastaların bu dönemde daha sıkı bir takibe alınması ve gerekirse ek sağlık sorunlarının erken teşhis ve tedavi edilmesi önemlidir.

7. KAYNAKLAR

1. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. JAMA . 2020 Aug 25 ;324(8):782–93.
2. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19 [İnternet]. Yayın tarihi [son güncelleme ekim 2020; 25 ocak 2023 tarihinde erişildi]. Erişim adresi: www.nature.com/nrmicro
3. COVID-19 Public Health Emergency of International Concern (PHEIC) Global research and innovation forum [İnternet]. [son güncelleme ekim 2020; 25 ocak 2023 tarihinde erişildi]. Erişim adresi: [https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-public-health-emergency-of-international-concern-\(pheic\)-global-research-and-innovation-forum](https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-public-health-emergency-of-international-concern-(pheic)-global-research-and-innovation-forum)
4. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data [İnternet]. [22 mayıs 2023 tarihinde erişildi]. Erişim adresi: <https://covid19.who.int/>
5. Cortinovis M, Perico N, Remuzzi G. Long-term follow-up of recovered patients with COVID-19. Lancet. 2021 Jan 16 ;397(10270):173.
6. Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, Relan P, Diaz J V. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. Vol. 22, The Lancet Infectious Diseases. 2022.
7. Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J, et al. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. Vol. 24, Trends in Microbiology. 2016.
8. Rule of 6ix: A new coronavirus, should you care? [İnternet]. [son güncelleme eylül 2020; 29 ocak 2023 tarihinde erişildi]. Erişim adresi: <http://ruleof6ix.fieldofscience.com/2012/09/a-new-coronavirus-should-you-care.html>
9. Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus Infections-More Than Just the Common Cold. Vol. 323, JAMA - Journal of the American Medical Association. 2020.
10. Hartenian E, Nandakumar D, Lari A, Ly M, Tucker JM, Glaunsinger BA. The molecular virology of coronaviruses. Vol. 295, Journal of Biological Chemistry. 2020.
11. Langereis MA, van Vliet ALW, Boot W, de Groot RJ. Attachment of Mouse Hepatitis Virus to O-Acetylated Sialic Acid Is Mediated by Hemagglutinin-Esterase and Not by the Spike Protein. J Virol. 2010;84(17).
12. Enjuanes L, Smerdou C, Castilla J, Anton IM, Torres JM, Sola I, et al. Development of protection against coronavirus induced diseases: A review. In: Advances in Experimental Medicine and Biology. 1995.

13. Masters PS, Kuo L, Ye R, Hurst KR, Koetzner CA, Hsue B. Genetic and molecular biological analysis of protein-protein interactions in coronavirus assembly. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2006.
14. Kuo L, Masters PS. Genetic Evidence for a Structural Interaction between the Carboxy Termini of the Membrane and Nucleocapsid Proteins of Mouse Hepatitis Virus. *J Virol*. 2002;76(10).
15. Luytjes W, Bredenbeek PJ, Noten AFH, Horzinek MC, Spaan WJM. Sequence of mouse hepatitis virus A59 mRNA 2: Indications for RNA recombination between coronaviruses and influenza C virus. *Virology*. 1988;166(2).
16. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet*. 2020 Feb 22;395(10224):565–74.
17. Correction to: Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. Vol. 9, *Emerging Microbes and Infections*. 2020.
18. Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, Lely AT, Navis GJ, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *Journal of Pathology*. 2004;203(2).
19. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2).
20. Davies NG, Abbott S, Barnard RC, Jarvis CI, Kucharski AJ, Munday JD, et al. Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. *Science* (1979). 2021;372(6538).
21. 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).
22. 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).
23. Wibmer CK, Ayres F, Hermanus T, Madzivhandila M, Kgagudi P, Oosthuysen B, et al. SARS-CoV-2 501Y.V2 escapes neutralization by South African COVID-19 donor plasma. *Nat Med*. 2021;27(4).
24. Xie X, Liu Y, Liu J, Zhang X, Zou J, Fontes-Garfias CR, et al. Neutralization of SARS-CoV-2 spike 69/70 deletion, E484K and N501Y variants by BNT162b2 vaccine-elicited sera. *Nat Med*. 2021;27(4).
25. Faria NR, Mellan TA, Whittaker C, Claro IM, Candido DDS, Mishra S, et al. Genomics and epidemiology of the P.1 SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil. *Science* (1979). 2021;372(6544).

26. Twohig KA, Nyberg T, Zaidi A, Thelwall S, Sinnathamby MA, Aliabadi S, et al. Hospital admission and emergency care attendance risk for SARS-CoV-2 delta (B.1.617.2) compared with alpha (B.1.1.7) variants of concern: a cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2022;22(1).
27. Implications of the emergence and spread of the SARS-CoV-2 variants of concern BA.4 and BA.5 for the EU/EEA [Internet]. [son güncelleme ocak 2022; 29 ocak 2023 tarihinde erişildi]. Erişim adresi: <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/implications-emergence-spread-sars-cov-2-variants-concern-ba4-and-ba5>
28. Maslo C, Friedland R, Toubkin M, Laubscher A, Akaloo T, Kama B. Characteristics and Outcomes of Hospitalized Patients in South Africa during the COVID-19 Omicron Wave Compared with Previous Waves. Vol. 327, *JAMA - Journal of the American Medical Association.* 2022.
29. Havers FP, Reed C, Lim T, Montgomery JM, Klena JD, Hall AJ, et al. Seroprevalence of Antibodies to SARS-CoV-2 in 10 Sites in the United States, March 23-May 12, 2020. *JAMA Intern Med.* 2020;180(12).
30. Stringhini S, Wisniak A, Piumatti G, Azman AS, Lauer SA, Baysson H, et al. Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies in Geneva, Switzerland (SEROCoV-POP): a population-based study. *The Lancet.* 2020;396(10247).
31. Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, Sax PE. Transmission of sars-cov-2: A review of viral, host, and environmental factors. Vol. 174, *Annals of Internal Medicine.* 2021.
32. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA.* 2020;323(18):1843. *JAMA - Journal of the American Medical Association.* 2020;323(11).
33. Wong SCY, Kwong RTS, Wu TC, Chan JWM, Chu MY, Lee SY, et al. Risk of nosocomial transmission of coronavirus disease 2019: an experience in a general ward setting in Hong Kong. *Journal of Hospital Infection.* 2020;105(2).
34. He X, Lau EHY, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med.* 2020;26(5).
35. Lee S, Kim T, Lee E, Lee C, Kim H, Rhee H, et al. Clinical Course and Molecular Viral Shedding among Asymptomatic and Symptomatic Patients with SARS-CoV-2 Infection in a Community Treatment Center in the Republic of Korea. *JAMA Intern Med.* 2020;180(11).
36. Tan M, Liu Y, Zhou R, Deng X, Li F, Liang K, et al. Immunopathological characteristics of coronavirus disease 2019 cases in Guangzhou, China. *Immunology.* 2020;160(3).
37. Li C, He Q, Qian H, Liu J. Overview of the pathogenesis of COVID-19 (Review). *Exp Ther Med.* 2021;22(3).
38. Ma Q, Liu J, Liu Q, Kang L, Liu R, Jing W, et al. Global Percentage of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infections among the Tested Population and Individuals with Confirmed

- COVID-19 Diagnosis: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Network Open. 2021.
39. Sakurai A, Sasaki T, Kato S, Hayashi M, Tsuzuki S ichiro, Ishihara T, et al. Natural History of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection. New England Journal of Medicine. 2020;383(9).
 40. Brandal LT, MacDonald E, Veneti L, Ravlo T, Lange H, Naseer U, et al. Outbreak caused by the SARS-CoV-2 Omicron variant in Norway, November to December 2021. Eurosurveillance. 2021;26(50).
 41. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, Schenck EJ, Chen R, Jabri A, et al. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. New England Journal of Medicine. 2020;382(24).
 42. Menni C, Valdes AM, Freidin MB, Sudre CH, Nguyen LH, Drew DA, et al. Real-time tracking of self-reported symptoms to predict potential COVID-19. Nat Med. 2020;26(7).
 43. Pierron D, Pereda-Loth V, Mantel M, Moranges M, Bignon E, Alva O, et al. Smell and taste changes are early indicators of the COVID-19 pandemic and political decision effectiveness. Nat Commun. 2020;11(1).
 44. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. Vol. 34, Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2020.
 45. Annweiler C, Sacco G, Salles N, Aquino JP, Gautier J, Berrut G, et al. National French Survey of Coronavirus Disease (COVID-19) Symptoms in People Aged 70 and over. Vol. 72, Clinical Infectious Diseases. 2021.
 46. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, Marder EP, Raz KM, El Burai Felix S, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance — United States, January 22–May 30, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020;69(24).
 47. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. Nature. 2020;584(7821).
 48. et al. Zhou F, Yu T, Du R. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study (The Lancet, (S0140673620305663), (101016/S0140-6736(20)30566-3)). Lancet. 2020;
 49. Zheng C, Shao W, Chen X, Zhang B, Wang G, Zhang W. Real-world effectiveness of COVID-19 vaccines: a literature review and meta-analysis. Vol. 114, International Journal of Infectious Diseases. 2022.
 50. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: Prospective cohort study. The BMJ. 2020;369.
 51. Cao J, Tu WJ, Cheng W, Yu L, Liu YK, Hu X, et al. Clinical features and short-term outcomes of 102 patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. Clinical Infectious Diseases. 2020;71(15).

52. Eastin C, Eastin T. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients with COVID-19 in Washington State. *J Emerg Med.* 2020;58(4).
53. Katsoularis I, Fonseca-Rodríguez O, Farrington P, Jerndal H, Lundevaller EH, Sund M, et al. Risks of deep vein thrombosis, pulmonary embolism, and bleeding after covid-19: nationwide self-controlled cases series and matched cohort study. *BMJ.* 2022;377.
54. Kewan T, Saleem T, Daw H, Abdelghaffar B. Covid-19 Coagulopathy Secondary To Activating Platelet Antibodies. *Chest.* 2021;160(4).
55. Liotta EM, Batra A, Clark JR, Shlobin NA, Hoffman SC, Orban ZS, et al. Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in Covid-19 patients. *Ann Clin Transl Neurol.* 2020;7(11).
56. Leisman DE, Ronner L, Pinotti R, Taylor MD, Sinha P, Calfee CS, et al. Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: a rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes. Vol. 8, *The Lancet Respiratory Medicine.* 2020.
57. Sepulveda J, Westblade LF, Whittier S, Satlin MJ, Greendyke WG, Aaron JG, et al. Bacteremia and blood culture utilization during covid-19 surge in New York City. *J Clin Microbiol.* 2020;58(8).
58. Musuuza JS, Watson L, Parmasad V, Putman-Buehler N, Christensen L, Safdar N. Prevalence and outcomes of co-infection and superinfection with SARS-CoV-2 and other pathogens: A systematic review and metaanalysis. *PLoS One.* 2021;16(5 May).
59. Cheng MP, Papenburg J, Desjardins M, Kanjilal S, Quach C, Libman M, et al. Diagnostic testing for severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2: A narrative review. Vol. 172, *Annals of Internal Medicine.* 2020.
60. Wong HYF, Lam HYS, Fong AHT, Leung ST, Chin TWY, Lo CSY, et al. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19. *Radiology.* 2020;296(2).
61. Zhao W, Zhong Z, Xie X, Yu Q, Liu J. Relation between chest CT findings and clinical conditions of coronavirus disease (covid-19) pneumonia: A multicenter study. *American Journal of Roentgenology.* 2020;214(5).
62. Ojha V, Mani A, Pandey NN, Sharma S, Kumar S. CT in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review of chest CT findings in 4410 adult patients. *Eur Radiol.* 2020;30(11).
63. Underlying Medical Conditions Associated with Higher Risk for Severe COVID-19: Information for Healthcare Professionals | CDC [Internet]. [son güncellenme tarihi şubat 2023; 19 şubat 2023 tarihinde erişildi]. Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/underlyingconditions.html>

64. Li M, Beck EJ, Laeyendecker O, Eby Y, Tobian AAR, Caturegli P, et al. Convalescent plasma with a high level of virus-specific antibody effectively neutralizes SARS-CoV-2 variants of concern. *Blood Adv.* 2022;6(12).
65. Chen P, Nirula A, Heller B, Gottlieb RL, Boscia J, Morris J, et al. SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody LY-CoV555 in Outpatients with Covid-19. *New England Journal of Medicine.* 2021;384(3).
66. Metzger L. REGEN-COV Antibody Combination and Outcomes in Outpatients with Covid-19. Vol. 76, *Pneumologie.* 2022.
67. Nonhospitalized Adults: Therapeutic Management | COVID-19 Treatment Guidelines [Internet]. [son güncellenme tarihi nisan 2023; 19 mayıs 2023 tarihinde erişildi]. Erişim adresi: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/management/clinical-management-of-adults/nonhospitalized-adults--therapeutic-management/>
68. Erişkin Hasta Tedavisi [Internet]. [son güncellenme tarihi nisan 2022; 9 haziran 2023 tarihinde erişildi]. Erişim adresi: <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66926/eriskin-hasta-tedavisi.html>
69. Update to living systematic review on drug treatments for covid-19. *BMJ.* 2021;372.
70. Hospitalized Adults: Therapeutic Management | COVID-19 Treatment Guidelines [Internet]. [son güncellenme tarihi nisan 2023; 22 mayıs 2023 tarihinde erişildi]. Erişim adresi: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/tables/therapeutic-management-of-hospitalized-adults/>
71. ASH Guidelines on Use of Anticoagulation in Patients with COVID-19 - Hematology.org [Internet]. [son güncellenme tarihi eylül 2022; 19 şubat 2023 tarihinde erişildi]. Erişim adresi: <https://www.hematology.org/education/clinicians/guidelines-and-quality-care/clinical-practice-guidelines/venous-thromboembolism-guidelines/ash-guidelines-on-use-of-anticoagulation-in-patients-with-covid-19>
72. Long COVID or Post-COVID Conditions | CDC [Internet]. [son güncellenme tarihi aralık 2022; 20 şubat 2023 tarihinde erişildi]. Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects/index.html>
73. Coronavirus disease (COVID-19): Post COVID-19 condition [Internet]. [son güncellenme tarihi aralık 2023; 20 mart 2023 tarihinde erişildi]. Erişim adresi: [https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-\(covid-19\)-post-covid-19-condition](https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-(covid-19)-post-covid-19-condition)
74. Vos T, Hanson SW, Abbafati C, Aerts JG, Al-Aly Z, Ashbaugh C, et al. Estimated Global Proportions of Individuals With Persistent Fatigue, Cognitive, and Respiratory Symptom Clusters Following Symptomatic COVID-19 in 2020 and 2021. *JAMA.* 2022 Oct 25 [cited 2023 Feb 21];328(16):1604–15.
75. Mehandru S, Merad M. Pathological sequelae of long-haul COVID. Vol. 23, *Nature Immunology.* 2022.

76. Heesakkers H, Van Der Hoeven JG, Corsten S, Janssen I, Ewalds E, Simons KS, et al. Clinical Outcomes among Patients with 1-Year Survival Following Intensive Care Unit Treatment for COVID-19. JAMA. 2022;327(6).
77. Ngandu NK, Mmotsa TM, Dassaye R, Thabetha A, Odendaal W, Langdown N, et al. Hospital acquired COVID-19 infections amongst patients before the rollout of COVID-19 vaccinations, a scoping review. BMC Infect Dis. 2022;22(1).
78. Rhee C, Baker M, Vaidya V, Tucker R, Resnick A, Morris CA, et al. Incidence of Nosocomial COVID-19 in Patients Hospitalized at a Large US Academic Medical Center. JAMA Netw Open. 2020;3(9).
79. Clinical Spectrum | COVID-19 Treatment Guidelines [İnternet]. [son güncellenme tarihi mayıs 2023; 22 mayıs 2023 tarihinde erişildi]. Erişim adresi: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/clinical-spectrum/>
80. Danışma B, Çalışması K. Antisitokin-Antiinflamatuvar Tedaviler, Koagülopati Yönetimi [İnternet]. [son güncellenme tarihi kasım 2020; 20 şubat 2023 tarihinde erişildi]. Erişim adresi: <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39296/0/covid-19rehberiantisitokin-antiinflamatuvar Tedavilerkoagulopatiyonetimipdf>
81. Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, Barsoum RS, Burdmann EA, Goldstein SL, et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. Vol. 2, Kidney International Supplements. 2012.
82. Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. [son güncellenme tarihi temmuz 2022; 25 mayıs 2023 tarihinde erişildi]; Erişim adresi: www.bayt.com.tr
83. Regier DA, Kuhl EA, Kupfer DJ. The DSM-5: Classification and criteria changes. World Psychiatry. 2013;12(2).
84. Eythorsson E, Helgason D, Ingvarsson RF, Bjornsson HK, Olafsdottir LB, Bjarnadottir V, et al. Clinical spectrum of coronavirus disease 2019 in Iceland: Population based cohort study. The BMJ. 2020;371.
85. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. JAMA Intern Med. 2020;180(7).
86. Li X, Xu S, Yu M, Wang K, Tao Y, Zhou Y, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2020;146(1).
87. Guan W jie, Ni Z yi, Hu Y, Liang W hua, Ou C quan, He J xing, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. New England Journal of Medicine. 2020;382(18).
88. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA - Journal of the American Medical Association. 2020;323(11).

89. Eastin C, Eastin T. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients with COVID-19 in Washington State: Arentz M, Yim E, Klaff L, et al. JAMA. Published online March 19, 2020. doi:10.1001/jama.2020.4326. Journal of Emergency Medicine. 2020;58(4).
90. Deng Y, Liu W, Liu K, Fang YY, Shang J, Zhou L, et al. Clinical characteristics of fatal and recovered cases of coronavirus disease 2019 in Wuhan, China: A retrospective study. Chin Med J (Engl). 2020;133(11).
91. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020;395(10223).
92. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. Journal of Clinical Investigation. 2020;130(5).
93. Bilaloglu S, Aphinyanaphongs Y, Jones S, Iturrate E, Hochman J, Berger JS. Thrombosis in Hospitalized Patients with COVID-19 in a New York City Health System. Vol. 324, JAMA - Journal of the American Medical Association. 2020.
94. Shahjouei S, Naderi S, Li J, Khan A, Chaudhary D, Farahmand G, et al. Risk of stroke in hospitalized SARS-CoV-2 infected patients: A multinational study. EBioMedicine. 2020;59.
95. Meyerowitz-Katz G, Merone L. A systematic review and meta-analysis of published research data on COVID-19 infection fatality rates. International Journal of Infectious Diseases. 2020;101.
96. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes among 5700 Patients Hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. JAMA - Journal of the American Medical Association. 2020;323(20).
97. Myers LC, Parodi SM, Escobar GJ, Liu VX. Characteristics of Hospitalized Adults with COVID-19 in an Integrated Health Care System in California. Vol. 323, JAMA - Journal of the American Medical Association. 2020.
98. Garg S, Patel K, Pham H, Whitaker M, O'Halloran A, Milucky J, et al. Clinical Trends among U.S. Adults Hospitalized with COVID-19, March to December 2020. Vol. 174, Annals of Internal Medicine. 2021.
99. Treskova-Schwarzbach M, Haas L, Reda S, Pilic A, Borodova A, Karimi K, et al. Pre-existing health conditions and severe COVID-19 outcomes: an umbrella review approach and meta-analysis of global evidence. BMC Med. 2021;19(1).
100. Caliskan T, Saylan B. Smoking and comorbidities are associated with COVID-19 severity and mortality in 565 patients treated in Turkey: A retrospective observational study. Rev Assoc Med Bras. 2020;66(12).

101. Ramos-Rincon JM, Lopez-Sampalo A, Cobos-Palacios L, Ricci M, Rubio-Rivas M, Díaz-Simón R, et al. Nosocomial COVID-19: A Nationwide Spanish Study. *Gerontology*. 2023;
102. Thompson MG, Stenehjem E, Grannis S, Ball SW, Naleway AL, Ong TC, et al. Effectiveness of Covid-19 Vaccines in Ambulatory and Inpatient Care Settings. *New England Journal of Medicine*. 2021;385(15).
103. Tanriover MD, Doğanay HL, Akova M, Güner HR, Azap A, Akhan S, et al. Efficacy and safety of an inactivated whole-virion SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac): interim results of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial in Turkey. *The Lancet*. 2021;398(10296).
104. Wong MCS, Huang J, Wong YY, Wong GLH, Yip TCF, Chan RNY, et al. Epidemiology, Symptomatology, and Risk Factors for Long COVID Symptoms: Population-Based, Multicenter Study. *JMIR Public Health Surveill*. 2023;9.
105. Cabrera Martimbianco AL, Pacheco RL, Bagattini ÂM, Riera R. Frequency, signs and symptoms, and criteria adopted for long COVID-19: A systematic review. Vol. 75, *International Journal of Clinical Practice*. 2021.
106. Venturelli S, Benatti S V., Casati M, Binda F, Zuglian G, Imeri G, et al. Surviving COVID-19 in Bergamo Province: A post-Acute outpatient re-evaluation. *Epidemiol Infect*. 2021;
107. Cirulli ET, Schiabor KM, 1 B, Riffle S, Bolze A, Neveux I, et al. Long-term COVID-19 symptoms in a large unselected population. *medRxiv*. 2020;
108. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *The Lancet*. 2021;397(10270).
109. Xiong Q, Xu M, Li J, Liu Y, Zhang J, Xu Y, et al. Clinical sequelae of COVID-19 survivors in Wuhan, China: a single-centre longitudinal study. *Clinical Microbiology and Infection*. 2021;27(1).
110. Uusküla A, Jürgenson T, Pisarev H, Kolde R, Meister T, Tisler A, et al. Long-term mortality following SARS-CoV-2 infection: A national cohort study from Estonia. *The Lancet Regional Health - Europe*. 2022;18.
111. Martín-Conty JL, Polonio-López B, Sanz-García A, del Pozo Vegas C, Mordillo-Mateos L, Bernal-Jiménez JJ, et al. COVID-19 as a risk factor for long-term mortality in patients managed by the emergency medical system: A prospective, multicenter, ambulance-based cohort study. *Front Public Health*. 2023;10.
112. Maestre-Muñiz MM, Arias Á, Mata-Vázquez E, Martín-Toledano M, López-Larramona G, Ruiz-Chicote AM, et al. Long-term outcomes of patients with coronavirus disease 2019 at one year after hospital discharge. *J Clin Med*. 2021;10(13).
113. Xie Y, Xu E, Bowe B, Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat Med*. 2022;28(3).

114. Zhang T, Mei Q, Zhang Z, Walline JH, Liu Y, Zhu H, et al. Risk for newly diagnosed diabetes after COVID-19: a systematic review and meta-analysis. BMC Med. 2022;20(1).
115. Wander PL, Lowy E, Beste LA, Tulloch-Palomino L, Korpak A, Peterson AC, et al. The Incidence of Diabetes Among 2,777,768 Veterans With and Without Recent SARS-CoV-2 Infection. Diabetes Care. 2022;45(4).
116. Chang R, Yen-Ting Chen T, Wang SI, Hung YM, Chen HY, Wei CCJ. Risk of autoimmune diseases in patients with COVID-19: A retrospective cohort study. EClinicalMedicine [İnternet]. [son güncellenme tarihi şubat 2023; 20 şubat 2023 tarihinde erişildi]. Erişim Adresi: <http://www.thelancet.com/article/S2589537022005120/fulltext>

