

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

COVID-19 OLGULARININ UZUN DÖNEM TAKİP BULGULARI
VE KALICI ENGELLİLİK DURUMUNUN SAPTANMASI

Uzmanlık Tezi

Dr. Kadir ÇOBAN

TRABZON – 2022

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

COVID-19 OLGULARININ UZUN DÖNEM TAKİP BULGULARI
VE KALICI ENGELLİLİK DURUMUNUN SAPTANMASI

LONG-TERM FOLLOW-UP FINDINGS OF COVID-19 CASES
AND DETERMINATION OF PERMANENT DISABILITY
STATUS

Uzmanlık Tezi

Dr. Kadir ÇOBAN

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Tefik ÖZLÜ

TRABZON – 2022

ÖNSÖZ

İhtisas eğitimim süresince, iyi bir hekim ve bilim insanı olmak için yolumuza ışık tutan, tezimin dizaynında ve yürütülmesinde desteklerini her zaman arkamda hissettiğim başta tez danışman hocam olmak üzere KTÜ Göğüs Ailemizin çok kıymetli hocalarına,

Birlikte mesai harcadığım, güzel vakit geçirdiğim ve gerçekten aile gibi hissettiğim asistan arkadaşlarıma, servis, poliklinik ve yoğun bakım ekibimize,

Tanıdığım günden beri sevgi ve desteklerini her zaman yanımda hissettiğim ve beni kendi evlatları gibi seven, kabul eden eşimin çok kıymetli ailesine,

Aldığım her kararda arkamda duran, gereğinde kendinden ödün vererek eğitim hayatımın kesintisiz sürmesini sağlayan ve bugünlerimin asıl taşı olan çok sevdiğim aileme,

Her zaman iyi ki'm olan, tez çalışma sürem boyunca bana katlanan ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, yol arkadaşım, çok sevdiğim eşim Uzm. Dr. Tuğba Çoban'a, hayatımıza geldiği günden beri neşe ve mutluluk kaynağımız olan canım oğlum Tuna ve bu süreçte ben de geliyorum diyen doğacak kızıma,

Sonsuz teşekkürlerimle. İyi ki varsınız.

Dr. Kadir Çoban

ÖZET

COVID-19 OLGULARININ UZUN DÖNEM TAKİP BULGULARI VE KALICI ENGELLİLİK DURUMUNUN SAPTANMASI

Amaç: Bu çalışmayla özellikle uzun dönem etkileri hakkında yeterli veri olmayan COVID-19'u geçirip iyileşen hastaların; uzun dönem klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgularının, akut enfeksiyon sonrası uzun vadeli takip bulgularının ve komplikasyonların ortaya konması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Polikliniğine başvuran, COVID-19 geçirip iyileşen ve yazılı onam veren hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik verileri, takip şekilleri ve süreleri, kullandığı ilaçlar, periferik oksijen satürasyonu, mMRC skoru, 6 dakika yürüme verileri, halen devam eden semptomlar, laboratuvar verileri, radyolojik bulgular, takipte gelişen komplikasyonlar, anksiyete düzeyi kaydedildi. Tanı anından itibaren ilk 4 haftaya kadar olan sürede başvuran hastalar 1. vizit, 4 ila 12. hafta arasında başvuran hastalar 2. vizit, 12. haftadan sonra başvuran hastalar 3. vizit aralığı olarak takip edildi. Polikliniğe başvuru anında, hastalar tanı anından itibaren geçen süre göz önünde bulundurularak kaçınıcı vizit aralığına dahil oluyor ise o aralıktan çalışmaya kabul edildi. Tanımlayıcı istatistikler; ölçümsel değişkenler için aritmetik ortalama (Ort/A.Ort), standart sapma (SS) ve niteliksel değişkenler için sayı (n) ve yüzde (%) olarak verilmiştir. İstatistiksel önemlilik seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Bulgular: İlk vizit aralığında 190, 2. vizit aralığında 203 ve 3. vizit aralığında 127 olmak üzere mükerrer hastalarla birlikte toplam 520 hasta değerlendirildi. Katılımcıların %54'ü kadın, %46'sı erkek ve ortalama yaş 54'tü. Hastaların, vizit aralıklarına göre sırasıyla %96,3, %90,6, %89,8 oranında devam eden en az bir semptomu mevcuttu. En sık izlenen semptomlar; efor dispnesi, halsizlik, öksürük, göğüs ve sırt ağrısı, çabuk yorulma şeklinde sıralandı. Patolojik röntgen bulgusu görülme oranı vizit aralıklarına göre %41,6, %35,3, %21,8 olarak bulundu. En sık patolojik grafi bulgusu erken dönemlerde buzlu cam opasiteleri iken geç dönemde ise çizgisel/retikuler opasiteler olarak görüldü. Akut dönemde en sık kullanılan tedaviler; Favipiravir, ASA, D vitamini, C vitamini ve DMAH olarak sıralandı. Takipte komplikasyon izlenme oranları vizit aralıklarına göre sırasıyla %4,7, %23,2, %24,4 olarak izlendi ve en sık izlenen komplikasyonun akciğer fibrozisi olduğu görüldü.

Sonuç: Hastalığı geçirip iyileşen COVID-19 hastaları uzun dönemde, devam eden şikayetlerle mücadele etmek zorunda kalmaktadır. Çalışmamızda hastaların devam eden semptomlarını, laboratuvar ve radyolojik bulgularını, gelişen komplikasyonları tanımlamaya çalıştık. Çalışmamızın ülkemiz verilerine dayanak oluşturacağını ve literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: COVID-19, post-COVID, long-COVID

SUMMARY

LONG TERM FOLLOW UP FINDINGS OF COVID-19 CASES AND DETERMINATION OF PERMANENT DISABILITY STATUS

Aims: In this study, patients who recovered from COVID-19 for whom there is not enough data on its long-term effects; it is aimed to reveal long-term clinical, laboratory and radiological findings, long-term follow-up findings and complications after acute infection.

Materials and Methods: Patients who applied to Karadeniz Technical University Faculty of Medicine Chest Diseases Outpatient Clinic, recovered from COVID-19 and gave written consent were included in the study. Demographic data, follow-up methods and durations, medications used, peripheral oxygen saturation, mMRC score, 6-minute walking data, ongoing symptoms, laboratory data, radiological findings, complications during follow-up, and anxiety level were recorded. The patients who applied for the first 4 weeks after the diagnosis were followed up at the 1st visit, the patients admitted between the 4th and 12th weeks were followed up at the 2nd visit, and the patients admitted after the 12th week were followed up at the 3rd visit. At the time of admission to the outpatient clinic, the patients were accepted into the study in whichever visit interval they were included in, considering the time elapsed from the diagnosis. Statistical significance level was accepted as $p < 0.05$.

Results: With recurrent examinations a total of 520 patients were evaluated, including 190 patients at the first visit, 203 at the 2nd visit, and 127 at the 3rd visit. 54% of the participants were female, 46% male, and the mean age was 54 years. According to the visit intervals, 96.3%, 90.6% and 89.8% of the patients had at least one ongoing symptom, respectively. The most common symptoms are; exertional dyspnea, weakness, cough, chest and back pain, fatigue. The incidence of pathological chest X-ray findings was 41.6%, 35.3%, and 21.8% according to the visit intervals. While the most common pathological radiography finding was ground glass opacities in the early stages, linear/reticular opacities were seen in the late period. The most commonly used treatments in the acute period are; they were listed as favipiravir, acetyl salicylic acid, vitamin D, vitamin C and low molecular weight heparine. Complication rates during follow-up were 4.7%, 23.2%, and 24.4%, respectively, according to the visit intervals, and the most common complication was pulmonary fibrosis.

Conclusion: COVID-19 patients who have recovered from the disease have to struggle with ongoing complaints in the long term. In our study, we tried to describe the ongoing symptoms, laboratory and radiological findings, and developing complications of the patients. We think that our study will form a basis for the data of our country and contribute to the literature.

Key words: COVID-19, post-COVID, long-COVID

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖNSÖZ.....	I
ÖZET.....	II
SUMMARY.....	III
İÇİNDEKİLER.....	IV
KISALTMALAR DİZİNİ.....	VI
TABLOLAR DİZİNİ.....	VIII
GRAFİKLER DİZİNİ.....	IX
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Covid-19'un Ortaya Çıkışı.....	3
2.2. Viroloji.....	3
2.2.1. Koronavirüslerin genel özellikleri.....	3
2.2.2. Viral Serotipler.....	6
2.3. SARS-CoV-2 ve COVID-19.....	7
2.3.1. COVID-19 Patogenezi.....	7
2.3.2. COVID-19 Kliniği.....	8
2.3.3. COVID-19 Tanısı.....	9
2.3.4. COVID-19 Tedavisi.....	12
2.3.4.1. Antiviral İlaçlar.....	12
2.3.4.2. İmmunmodulator İlaçlar.....	14
2.3.4.3. Konvalesan Plazma.....	17
2.3.4.4. Monoklonal Antikorlar.....	17
2.3.4.5. Tromboprofilaksi.....	18
2.3.4.6. Diğer İlaçlar.....	18
2.4. Post COVID-19 sendromu.....	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	22
3.1. Çalışma Tasarımı.....	22
3.2. Çalışmanın Sonlanım Noktaları.....	22
3.3. Kısıtlılıklar.....	23

3.4. İstatistiksel Analiz.....	23
4. BULGULAR.....	24
4.1. Demografik Veriler.....	24
4.2. Takip Verileri.....	26
4.3. Klinik Bulgular.....	29
4.4. Laboratuvar ve Radyolojik Bulgular.....	33
4.5. Post-COVID Komplikasyonlar.....	37
5. TARTIŞMA.....	38
6. SONUÇLAR.....	45
7. KAYNAKLAR.....	47



KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACE	: Anjiyotensin dönüştürücü enzim
AIBV	: Kuş enfekte bronşit virüsü
ALT	: Alanin amino transferaz
APC	: Antijen sunan hücre
APN	: Amino peptidaz N
ARDS	: Akut solunum sıkıntısı sendromu
ASA	: Asetilsalisilik asit
AST	: Aspartat amino transferaz
BAL	: Bronko alveolar lavaj
BUN	: Kan üre azotu
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CDC	: Hastalık koruma ve kontrol merkezi
CK	: Kreatin kinaz
CoV	: Korona virüs
COVID-19	: Yeni tip korona virüs 2019 hastalığı
CRP	: C-reaktif protein
DIC	: Yaygın damar içi pıhtılaşma
DM	: Diyabetes mellitus
DMAH	: Düşük molekül ağırlıklı heparin
DSÖ	: Dünya sağlık örgütü
ECMO	: Ekstra korporeal membran oksijenasyonu
FDA	: Birleşik Devletler Gıda ve İlaç Dairesi
HCoV	: İnsan koronavirüsü
HFNO	: Yüksek akımlı nazal oksijen
Ig	: İmmunglobülin
IL	: İnterlökin
IMV	: İnvaziv mekanik ventilatör
IV	: İntravenöz
IU	: Uluslararası ünite
KBH	: Kronik böbrek hastalığı
KOAH	: Kronik obstruktif akciğer hastalığı
LDH	: Laktat dehidrogenaz
MAS	: Makrofaj aktivasyon sendromu
MERS	: Ortadoğu solunum sendromu

mMRC	: Modifiye tıbbi araştırma konseyi solunum skalası
mRNA	: Mesajcı ribonükleik asit
MV	: Mekanik ventilatör
NAAT	: Nükleik asit ampilifikasyon testi
NIMV	: Invaziv olmayan mekanik ventilatör
PT	: Protrombin zamanı
PTE	: Pulmoner tromboemboli
RdRp	: RNA bağımlı RNA polimeraz
RNA	: Ribonükleik asit
RT-PCR	: Ters transkripsiyon polimerize zincir reaksiyonu
SARS	: Ciddi akut solunum sendromu
SH	: Standart heparin
SpO2	: Kan oksijen doygunluğu
USOT	: Uzun süreli oksijen tedavisi
VTE	: Venöz tromboemboli
YAB – 7	: Yaygın anksiyete bozukluğu – 7 anketi
YBÜ	: Yoğun bakım ünitesi

TABLÖLAR DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1. Vizit aralığı verileri	24
Tablo 2. Demografik veriler.....	25
Tablo 3. Takip verileri.....	26
Tablo 4. Akut dönemde uygulanan tedaviler.....	27
Tablo 5. Devam eden semptomlar.....	30
Tablo 6. Altı dakika yürüme testi verileri.....	32
Tablo 7. Vizit aralıklarına göre anksiyete şiddeti.....	33
Tablo 8. Vizit aralıklarına göre laboratuvar sonuçları.....	34
Tablo 9. Akciğer röntgen bulgularının dağılımı.....	35
Tablo 10. Bilgisayarlı tomografi (BT) bulgularının dağılımı.....	36
Tablo 11. Komplikasyonların dağılımı.....	37

GRAFİKLER DİZİNİ

Sayfa No

Grafik 1.	Taburculuk veya akut tedavi sonrası alınan tedaviler.....	28
Grafik 2.	Vizit aralıklarına göre mMRC skorunun dağılımı.....	31



ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1.	Koronavirus'un elektron mikroskopunda görünümü.....	4
Şekil 2.	Koronavirus'un şematik görünümü.....	5



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Koronaviruslar insanları ve pek çok hayvan türünü enfekte edebilen, insanlarda; basit soğuk algınlığından, ciddi solunum yetmezliğine kadar uzanan solunum yolu enfeksiyonlarına yol açan zoonotik bir virüs ailesidir. Bulunduğumuz yüzyılın başında, 2002 ve 2012 yıllarında yüksek patojeniteye sahip ve hayvanlardan insanlara bulaşan; Ciddi Akut Solunum Sendromu Koronavirüsü (SARS-CoV) ve Orta Doğu Solunum Sendromu Koronavirüsü (MERS-CoV) insanlarda ölümcül solunum yolu hastalıklarına neden olan iki salgına yol açmışlardır (1).

Çin'in Hubei eyaleti, Wuhan şehrinde 2019 yılı sonunda; sebebi belli olmayan pnömoni vakaları bildirilmeye başlandı. Hastaların alt solunum yolu örneklerinden yapılan incelemeler neticesinde etkenin yeni tip bir koronavirus olduğu anlaşıldı ve 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) olarak adlandırıldı (2). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 12 Şubat 2020'de, 2019 Koronavirüsü Hastalığı anlamına gelen COVID-19 hastalığını tanımladı (3). DSÖ tarafından 11 Mart 2020'de pandemi ilan edilmiş olup, 5 Ekim 2021 itibarı ile dünya genelinde 235.175.106 konfirme vaka ve 4.806.841 ölüm bildirilmiştir (3,4).

Hastalık bulguları; etkenle temastan ortalama 4-5 gün sonra ortaya çıkmakla birlikte, inkubasyon süresi 14 güne kadar uzayabilmektedir. En çok tanımlanan semptomlar ise; ateş, halsizlik, öksürük, nefes darlığı gibi spesifik olmayan viral üst solunum yolu enfeksiyonu bulgularıdır. Hastaların büyük çoğunluğu (%81) hastane yatışı gerekmeksizin ayakta takip edilmekte iken, yaklaşık %14 hastanın hastane yatışı ve oksijen desteği gerekmekte, %5 hasta ise yoğun bakım ihtiyacı duymaktadır (5).

Akut enfeksiyon takip ve tedavisi ile ilgili tartışmalar devam ederken, hastalığı geçirip iyileşen hastaların uzun dönem takibi ve gelişen komplikasyonların yönetimi de önemli bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Konu ile ilgili literatür kısıtlı olmakla birlikte, alakalı erken dönem bir çalışmada; COVID-19 semptom başlangıcından itibaren ortalama 60,3 günde değerlendirilen 143 hastanın, %87,4'ünde en az 1 semptom, %32'sinde 1 veya 2 semptom, %55'inde ise 3 semptomun halen devam ettiği görülmüştür (6). Mevcut en kapsamlı çalışma ise Huang ve ark. tarafından COVID-19 tanısı ile hastanede yatarak tedavi gören 1276 hastanın 1 yıllık takibi sonucu paylaştığı veriler olup; katılımcıların %68'inin 6 ay sonunda, %49'unun

ise 1 yıl sonunda en az 1 şikayetin devam ettiği görülmüştür. En sık saptanan semptomlar sırasıyla halsizlik, kas ağrıları, uyku bozukluğu ve saç dökülmesi olarak belirtilmiş; oksijen desteği ve yoğun bakım yatışı gereken hastalarda daha sık olduğu görülmüştür (7).

Ayrıca hastalarda uzun dönemde akciğer fibrozisi, tromboembolik hadiseler, diyabet, hipertansiyon, kronik böbrek hastalığı gibi multisistemik komplikasyonlar izlenmekle birlikte; bu komplikasyonların sıklığı ve risk faktörleri de tam olarak aydınlatılamamıştır (8).

Bu çalışmayla özellikle uzun dönem etkileri hakkında yeterli veri olmayan COVID-19'u geçirip iyileşen hastaların; uzun dönem klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgularının, akut enfeksiyon sonrası uzun vadeli takip bulgularının, komplikasyonların ve kalıcı engellilik durumunun ortaya konması amaçlanmıştır. Yine COVID-19 tanısı aldığı dönemde, hastaların, yaş, cinsiyet, kronik hastalık öyküsü, geçirilen hastalığın ağırlık derecesi, laboratuvar bulguları, uygulanan tedavi, hastaneye yatma, yoğun bakımda kalma, oksijen tedavisi, mekanik ventilasyon gibi değişkenlere bağlı olarak uzun dönem bulgularının ve komplikasyonların gelişip gelişmediği belirlenebilecektir. Bulgularımızın COVID-19 hastalarının uzun dönem takip algoritmalarının oluşturulması ve kalıcı hasarın azaltılmasına neden olacak akut dönemde hasta yönetimiyle ilgili önerilerin geliştirilmesinde referans oluşturmasını bekliyoruz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. COVID-19'un ortaya çıkışı

Aralık 2019 sonunda çok sayıda, sebebi belli olmayan pnömoni vakaları Çin sağlık yetkililerine bildirilmeye başlandı. Nihayet 31 Aralık 2019'da Wuhan Belediye Sağlık komisyonu tarafından artan pnömoni vakalarına ilişkin bir uyarı yayınlanması sonucunda; Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi tarafından bir ekip görevlendirildi ve DSÖ'ye bildirim yapıldı. Epidemiyolojik araştırmalar Huanan Deniz Ürünleri Pazarı'nı gösterdi ve pazar kapatılarak dezenfekte edildikten sonra aktif vaka arama süreci başlatıldı (9).

Yedi Ocak 2020'de etkenin yeni tip bir Koronavirüs olduğu tanımlandı ve ardından genomik karakter belirlenmesi ve test metodu geliştirilmesi takip etti. Yeni etken 2019-nCoV olarak adlandırıldı ve SARS-CoV ve MERS CoV ile belirgin genomik benzerlik taşıdığı gözlemlendi. İlk vakalar yeni etkenin SARS ve MERS virüslerine göre daha az ciddi bir kliniğe sebep olduğuna ilişkin öngörü oluştursa da, vakaların hızla yayılması ve sayıların hızlı bir şekilde artması yeni etkenin çok daha bulaşıcı olduğunu gösterdi (10).

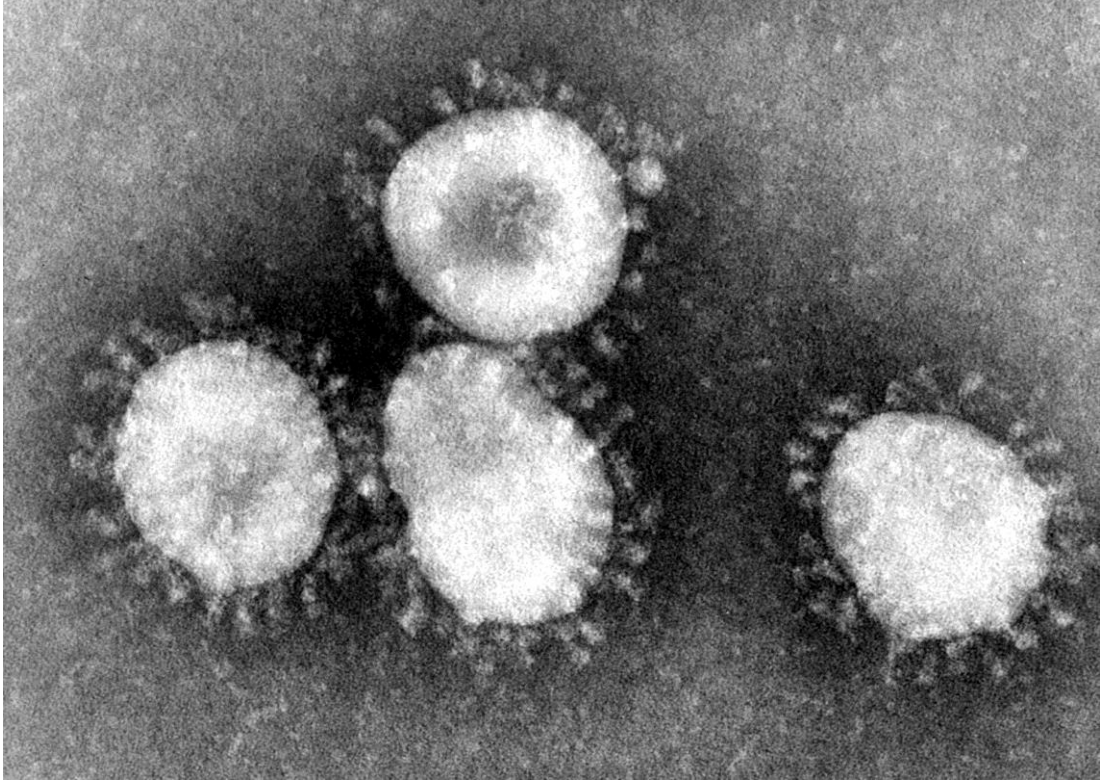
İlk vakanın tanımlanmasından sonra hastalık Wuhan bölgesi ile sınırlı kalmadı ve Çin'in farklı eyaletleri ile Japonya, Tayland, Kore, Amerika Birleşik Devletleri (ABD), Vietnam ve Singapur gibi ülkelere yayılımını sürdürdü (10). Süreç devam ederken, DSÖ 12 Şubat 2020'de 2019 Koronavirüs Hastalığı anlamına gelen COVID-19 hastalığını tanımladı. Artan vaka sayıları ve hastalığın kıtalararası yayılımı sonunda 11 Mart 2021'de DSÖ tarafından 'COVID-19 Pandemisi' ilan edildi (3).

2.2. Viroloji

2.2.1. Koronavirüslerin Genel Özellikleri

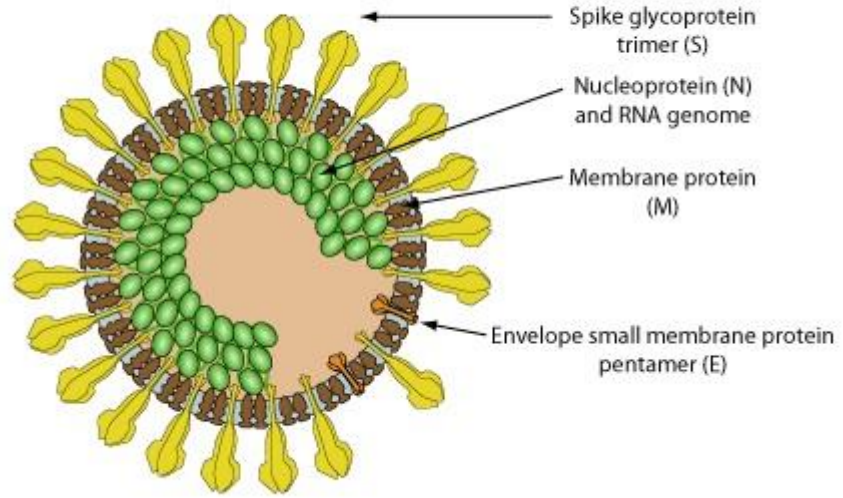
Koronavirüsler; Nidovirus ailesinden, orta boyutlu, zarflı, pozitif polariteli RNA virüsleridir. İsimlerini; elektron mikroskopunda, zarflarından uzanan spike proteinlerinin oluşturduğu taca benzeyen görüntülerinden alırlar (Şekil 1). Bilinen en uzun viral ribonukleik asit (RNA) genomuna sahip RNA virüs ailesidir. İnsanları, pek

çok memeli ve kuş türünü enfekte eder ve genellikle değişken şiddetli solunum, sindirim, nörolojik veya sistemik hastalık tablolarına neden olur. Koronavirüsler; Alfa, Beta, Gama ve Delta koronavirüsler olmak üzere 4 gruba ayrılmaktadır. İnsan etkeni olan koronavirüsler Alfa ve Beta ailelerinden olmakla birlikte SARS CoV, MERS CoV ve SARS CoV 2 virüsleri *Betacoronavirus* ailesine üyedir (12).



Şekil 1: Koronavirüs'un elektron mikroskobunda görünümü (13)

Virusun, konakçı hücreden kaynak alan hücre membranı, glikoprotein çıkıntılar içerir ve gevşemiş formunda sarmal olan ancak virüs partikülünde kabaca küresel şekil alan bir nükleokapsid ile kaplanmış viral genomu çevreler (Şekil 2). Viral replikasyon konakçı sitoplazmasında meydana gelir. RNA polimeraz öncü sekansa bağlanır, ardından pek çok bölgede açılma ve yeniden bağlanma gerçekleşir ve sonuç olarak ortak 3' ucu olan iç içe geçmiş mRNA üretimine olanak sağlar (14).



Şekil 2: Koronavirüs'un şematik görünümü (15)

Koronavirus genomu 5 farklı yapısal protein kodlar. Bunlar; Spike (S), Membran (M), Nükleokapsid (N), Zarf (E) ve Hemagglütininin Esteraz (HE) proteinleridir (14).

Spike (S) proteini hücre zarfı boyunca uzanarak çıkıntılar oluşturur ve tipik taç görünümü oluşmasını sağlar. Yoğun şekilde glikozile edilmiştir ve konakçı hücre zarına bağlanmada rol oynar. Nötralizan antikor oluşumunu uyaran ana antijendir ve sitotoksik lenfositlerin esas hedefini oluştururlar (16). Membran (M) proteini hücre yüzeyini kaplayan ve 3 kez sarmalayan, hücresel bağlanmadan sorumlu olan proteindir (16). Nükleokapsid (N) proteini, viral genom ile nükleokapsid arasındaki bağlantıyı sağlar. Viral RNA sentezinin düzenlenmesi ve hücresel tomurcuklanma esnasında M proteini ile bağlantıyı kurar. Sitotoksik T lenfositleri tarafından tanınmayı sağlar (16). Zarf proteini (E) görevi net olarak bilinmeyen bir yapısal proteindir. C terminal ucunu zarfın içinde bırakarak zarf boyunca yayılan bu protein; M ve N proteinleri ile birlikte SARS-CoV-2 virüsünün uygun şekilde toparlanması ve salınımindan sorumludur (16).

Hemagglütinin esteraz (HE) proteini sadece betakoronaviruslarda bulunur. Hemagglütinin kısmı konakçı hücre yüzeyindeki nöraminidaz proteinine bağlanıp hücre penetrasyonunu sağlarken, Esteraz kısmı ise asetil gruplarının nöraminidazdan

ayrılmasında rol oynar. Koronavirüs HE genleri ile İnfluenza C virüsü HE proteini arasındaki sekans homolojisi, iki virüs arasında erken bir rekombinasyonu yansıtabilir (16,17)

2.2.2. Viral Serotipler

Koronavirüsler genel olarak zoonotik virüslerdir. Kuşları, memelileri, yarasaları ve insanları etkileyen koronavirüsler; geniş bir genetik varyasyona sahiptir. Hayvan ve insan koronavirüsleri 4 genetik alt gruba ayrılmakla birlikte, insan koronavirüsleri Alfa ve Beta koronavirüs ailesinde yer almaktadır. İnsanlarda hastalık oluşturan 7 adet koronavirüs subtipi belirlenmiştir ve bunlar; HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43, HCoV-HKU1, SARS-CoV, SARS-CoV-2, ve MERS-CoV olarak sıralanmaktadır (12).

Alfa koronavirüsler; HCoV-229E ve HCoV-NL63 olmak üzere iki tür insan koronavirüsü içerirler. HCoV-229E diğer pekçok hayvan koronavirüsleri gibi reseptör olarak aminopeptidaz N (APN) molekülünü kullanmasına karşın; HCoV-NL63 ise SARS-CoV ve SARS-CoV-2 gibi anjiotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE-2) reseptörlerini kullanarak konakçı hücreye bağlanmaktadır (18,19) .

Beta koronavirüslerden, SARS dışı insan koronavirüsleri HCoV-OC43 ve HCoV-HKU1 olup; hemagglütinin esterase (HE) aktivitesine sahiptir ve muhtemelen reseptör olarak sialik asit rezidülerini kullanır. Bu grup ayrıca pek çok yaras virüslerini, SARS-CoV, MERS-CoV ve SARS-CoV-2 virüslerini de içerir. Diğer önemli hayvan betakoronavirüsleri; fare hepatit virüsü ve sığır koronavirüsüdür. Sığır koronavirüsleri HCoV-OC43 ile yakın genomik benzerlik göstermektedir (20,21).

Gama koronavirüsler birincil olarak kanatlı hayvanların koronavirüsleridir. En yaygın olarak bilinen türü ise Kuş Enfekte Bronşit Virüsü (AIBV) olup, tavuklarda solunum ve üreme yolu enfeksiyonlarına neden olmaktadır (22).

Delta koronavirüsler yakın zamanda keşfedilmiş kanatlı koronavirüsleri olup, bazı ötücü kuş türlerinde enfeksiyona yol açtığı görülmüştür.

2.3. SARS-CoV-2 ve COVID-19

2.3.1. COVID-19 Patogenezi

SARS-CoV-2 patogenezi henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak SARS-CoV ile olan genetik benzerliği nedeni ile diğer beta koronavirüsler (SARS-CoV ve MERS CoV) hakkındaki bilgilerimizden çıkarımlar yapılabilir.

Direkt Viral Hasar

SARS-CoV-2 oral ve nazal kavitedeki epitel hücrelerine ACE-2 reseptörleri aracılığı ile bağlanır ve iletilen hava yolları ile alt solunum yollarına ulaşır. Enfekte hastaların yaklaşık %80'i üst ve iletilen havayolları ile sınırlı bir enfeksiyon geçirirler. Virüs daha da ilerleyip alveolar tip 2 pnömosit hücrelerini enfekte edip hücre apoptozisine yol açabilir. Tip 2 pnömositler toplam akciğer hücrelerinin %10-15'ini oluşturur. Alveolar yüzey gerilimi oluşumunu sağlayan sürfaktan sentezinden ve epitelyal hücre yenilenmesinden sorumludur. Replik olmuş virüs partikülleri hücreden salınarak daha fazla pnömosit hücrelerini enfekte eder ve meydana gelen apoptozis sonucu diffüz alveolar hasar, bozulmuş gaz değişimi meydana gelir ve nihai olarak süreç akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS)'na kadar ilerler (23).

İmmün Sistem Aktivasyonu ve Sitokin Fırtınası

Virüs hücre içine girdikten sonra, dendritik hücreler ve makrofajlar gibi antijen sunan hücreler (APC) tarafından bağışıklık sistemine tanıtılır. Bunun sonucunda virüse spesifik B ve T lenfositler sayesinde hücresel ve humoral bağışıklık sistemleri aktif hale getirilir (24).

CD4+ T lenfositler (T helper) bir kere aktive olunca sitokin ve kemokinlerin salınımına neden olur. Eğer bu durum abartılı bir hal alırsa, sitokin fırtınası sendromu gelişimine yol açar. Bunun sonucunda yaygın akciğer hasarı, inflamasyon, alveolar eksuda birikimi ve nihayet ölüme neden olan ARDS tablosu meydana gelir. Daha ciddi ve yoğun bakım ihtiyacı olan hastaların, kliniği daha hafif olan hastalara kıyasla, plazmalarında daha yüksek sitokin seviyeleri olduğu görülmüş olup; bu da sitokin fırtınasının hastalık şiddeti ile korele olduğunu düşündürmektedir. Benzer şekilde SARS-CoV ve MERS-CoV enfeksiyonlarında da kritik hastaların plazma interlökin-6

(IL-6) seviyelerinin, hafif klinikli hastalara göre daha yüksek olduğu görülmüştür. İnterlökün-6 sitokin fırtınasında kritik bir role sahiptir. Anti-inflamatuar ve pro-inflamatuar etkileri bulunan IL-6, reseptöre bağlandıktan sonra sitokin fırtınası sürecine giden bağışık yanıtın oluşmasına neden olmaktadır (24).

2.3.2. COVID-19 Kliniği

Yeni Koronavirüs 2019 hastalığı (COVID-19), SARS-CoV-2 virüsünün neden olduğu, solunum yolu ile bulaşan enfeksiyöz bir hastalık olarak tanımlanmıştır. Klinik semptomların en sık bulaştan sonraki 4 ila 5. günlerde ortaya çıktığı görülse de çalışmalar inkubasyon sürecinin 14 güne kadar uzayabildiğini göstermiştir. Klinik şikayetler ve hastalık şiddeti kişiden kişiye farklılık göstermekle birlikte en sık görülen semptomlar ateş, halsizlik, öksürük, balgam, iştahsızlık, nefes darlığı şeklinde sıralanabilir (25). En sık başvuru semptomunun ise ateş, öksürük ve nefes darlığı olarak bildirildiği göze çarpmaktadır. ABD merkezli 5700 vakalık bir çalışmada, hastaların %30,7'sinde başvuruda ateş gözlenmiş olup, 1099 vakalık başka bir Çin çalışmasında ise başvuruda %43,8 hastada ateş görülürken hastane takibinde bu oranın %88,7'ye yükseldiği görülmüştür (26,27).

Toplamda 72.314 hastayı içeren Çin Hastalık Koruma ve Kontrol Merkezi (CDC) verilerine göre; hastaların yaklaşık %81'i hafif veya orta hastalık tablosunda (hafif pnömoni var veya pnömoni yok), yaklaşık %14'ü ağır hastalık tablosunda (dispne ile birlikte dakika solunum sayısı 30 ve üzeri, kan oksijen saturasyonu %93 ve altında, PaO₂/FiO₂<300, ve/veya 24-48 saat içinde akciğerlerin %50'sinden fazlasını içeren yaygın akciğer infiltratlarının gelişimi) ve yaklaşık %5 kadar hasta da kritik hastalık tablosunda (solunum yetmezliği, şok ve çoklu organ yetmezliği) olduğu belirtilmiştir (28).

Ortalama yaş 50 olarak görülürken, yaşa ve ek hastalıklara bağlı olarak klinik ve hastalığın şiddeti de farklılık göstermektedir. İleri yaşlı (60 yaş üstü) ve ek hastalıkları olanlarda ciddi solunum yetmezliği gelişmekte, hastane ve yoğun bakım ihtiyacı görülebilmekte ve bu grupta ölüm daha sık görülmektedir. Genç erişkin ve çocuklarda ise asemptomatik seyretmekte ya da hafif şiddetli hastalık gelişmektedir (1).

2.3.3. COVID-19 Tanısı

COVID-19’da tanısal yaklaşım ilk olarak klinik şüphe ile başlamaktadır. SARS-CoV-2 enfeksiyonu klinik bulgularını taşıyan hastaların tanısal açıdan değerlendirilmesi gerekmektedir. Ancak asemptomatik taşıyıcılar olması hastalığın yayılmasında önemli bir faktördür. SARS-CoV-2 tanısı için yapılan testler 2 ana grupta incelenebilir ki bunlar; nükleik asit amplifikasyon testleri (NAAT) ve serolojik testlerdir.

Nükleik Asit Ampilifikasyon Testleri

Hastalık etkeninin yeni tip bir koronavirus olarak belirlenmesi ve gen sekansının tanımlanmasının ardından hızlıca tanısal çalışmalar başlamış ve Reverse Transkripsiyon Polimerize Zincir Reaksiyonu (RT-PCR) test kitleri geliştirilmiştir. Nazofaringeal örneklerden RT-PCR çalışması en yaygın olarak uygulanan yöntemdir. Amerika Birleşik Devletleri’nde CDC; asemptomatik kişilerden nazofaringeal örnek alınmasını önermekte, semptomatik olanlardan ise her iki ön burun deliklerinden ve orta konkadan örnek alınmasını önermektedir. Nazofaringeal örnek toplamanın uygun olmadığı durumlarda ise orofaringeal örnek toplanması önerilmektedir. Ayrıca sekretuar öksürüğü olanlarda balgam örneği alınması da önerilmekte, ancak indüklenmiş balgam verilmesi önerilmemektedir. Klinik olarak üst solunum yolu örneği toplanması uygun değilse (örneğin hasta entübe ise), bronkoalveolar lavaj ile alt solunum yolu örnekleri alınması da uygulanabilir (29).

Pozitif bir RT-PCR sonucu, genel olarak COVID-19 tanısını doğrularken, pek çok otoriteye göre de bir tek negatif test sonucu hastalığı dışlamaktadır. Ancak negatif sonuçlanmış bir RT-PCR sonucu, klinik şüphe devam ediyorsa yanlış negatiflik açısından değerlendirilmelidir ve 24-48 saat içinde uygun teknikle testin tekrarlanması önerilmektedir. Materyalin hastalığın çok erken ya da geç döneminde alınması, uygun teknikle örnek alınmaması ya da uygunsuz şartlarda transfer edilmesi yanlış negatif sonuç nedenleridir (30).

Alt solunum yolu örneklerinin (örn. BAL), üst solunum yolu örneklerine göre pozitif sonuç verme ihtimali daha yüksektir. Tanısal örneklerin incelendiği 205 vakalık bir çalışmada; RT-PCR sonucu, BAL örneklerinde %93 pozitif sonuçlanırken bu oran

nazofaringeal örneklerde %72 olarak bulunmuştur (31). Negatif test sonucuna sahip, SARS-CoV-2 enfeksiyonu şüphesi taşıyan, klasik toraks bilgisayarlı tomografi bulguları (bilateral, periferik, multifokal, alt zon ağırlıklı tutulum) olan hastalar da bildirilmektedir (32).

Serolojik Testler

SARS-CoV-2'nin antikor yanıtı ve serokonversiyonu tam olarak bilinmemekle birlikte, diğer viral enfeksiyonlarla benzerlik göstermektedir. RT-PCR tekniği COVID-19 tanısında altın standart tanı yöntemidir. Ancak bazı durumlarda serolojik yöntemler de tanısal amaçla kullanılmaktadır. Asemptomatik enfeksiyon, epidemiyolojik çalışmalar, aşı yanıtı ve sürveyans çalışmalarında serolojik yöntemlerin kullanılması daha uygundur. Ayrıca yanlış negatif PCR sonucundan şüphe edildiği durumlarda da tanıyı konfirme etmek amacıyla da serolojik yöntemler kullanılabilir (33).

Zhao ve ark. SARS-CoV-2 enfekte 173 vakalık bir çalışmada; serokonversiyon medyan zamanı total antikor, İmmünglobulin M (IgM) ve İmmünglobulin G (IgG) için sırasıyla; 11., 12. ve 14. gün olarak bulunmuştur. Hastaların %40'ından daha azında semptom başlangıcından itibaren 7. günde antikor pozitifliği saptanırken, 15. günde total antikor %100,0, IgM %94,3, IgG %79,8 olarak bulunmuştur. Karşılaştırıldığında, RNA saptanabilirliği 7. günden önce toplanan örneklerde %66,7'den 15-39. günlerde %45,5'e düşmüştür (34).

Serolojik testlerin bazı kısıtlılıkları da vardır. Serokonversiyon enfeksiyondan sonra 1-3 hafta sürebildiği için aktif enfeksiyonu gösteremeyebilir. Ayrıca konakçı faktörü ve genetik farklılıklara bağlı olarak ta antikor yanıtı farklılık gösterebilmektedir (33).

Laboratuvar Bulguları

Hastaneye yatırılan COVID-19 hastalarının beyaz küre sayılarında farklı varyasyonlar izlenmektedir. Huang ve ark. çalışmada; hastaların %25'inde lökopeni ($<4 \times 10^9 / l$), %45'inde normal lökosit sayısı ($4-10 \times 10^9 / l$), %30'unda ise lökositoz ($>10 \times 10^9 / l$) saptanmıştır (2). Başka bir çalışmada da hastaların başvuru anında %33,7'sinde lökopeni, %36,2'sinde ise trombositopeni gözlenmiştir (27). Toplam 43 çalışma ve 3600 hastanın dahil edildiği başka bir derlemede ise en yaygın

laboratuvar anomalileri ise; artmış C-reaktif protein (CRP) seviyesi (%68,6), lenfopeni (%47,4), artmış Laktat Dehidrogenaz (LDH) seviyesi (%51,6) olarak belirlenmiştir (35). Ayrıca artmış serum LDH, serum Ferritin, IL-6 ve yüksek sensitif troponin-T düzeylerinin kötü prognoz ve yüksek mortalite ile ilişkili olduğu gözlenmiştir (36).

COVID-19 nedeni ile yatırılan hastalarda diğer yaygın bir laboratuvar bulgusu ise artmış D-dimer seviyeleri olarak karşımıza çıkmaktadır. Yine Guan ve ark. yaptığı 1099 hastalık çalışmada ciddi hastalarda, daha hafif klinikli hastalara göre D-dimer seviyelerinin anlamlı olarak arttığı görülmüştür (27). Wuhan'da yapılan başka bir çalışmada; COVID-19 nedeni ile hayatını kaybeden hastalarda, hayatta kalanlara göre D-dimer seviyesi ve fibrin yıkım ürünlerinde anlamlı seviyede yükseklik saptanmıştır. Ayrıca başvuru anında bakılan Protrombin Zamanı (PT), Fibrinojen ve Antitrombin seviyelerinin hayatını kaybedenlerde daha yüksek olduğu görülmüştür. Aynı çalışmada hayatını kaybeden hastalarda %71,4 oranında yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC) izlenirken, hayatta kalan hastalarda bu oran sadece %0,6 olarak gerçekleşmiştir (37). Bu veriler, COVID-19 hastalarında başlangıç koagülasyon parametrelerindeki bozukluğun kötü prognozla ilişkili olduğunu göstermektedir. Çalışmalar ayrıca Kreatinin ve kan üre azotu (BUN), karaciğer transaminazları (ALT, AST) ve Kreatin Fosfokinaz (CK) seviyelerindeki artışın da kötü prognoz ve artmış mortalite ile ilişkili olduğunu göstermektedir (38).

Radyolojik Bulgular

Akciğer bilgisayarlı tomografi (BT) bulguları COVID-19'da tanısal amaçlı kullanılabilir. Pek çok ülkede test kiti yetersizliği ve yanlış negatif sonuçlar nedeni ile tanısal amaçlı yaygın olarak kullanılmaktadır (39). Erken evre hastalıkta tipik BT bulguları olarak; iki taraflı, periferik yerleşimli, fokal ya da multifokal buzlu cam alanları hastaların yaklaşık %50 ila %75'inde izlenmektedir. Hastalık ilerledikçe konsolidasyon ve kaldırım taşı görünümü baskın hale gelmekte ve yaklaşık 9-13. günlerden sonra gerilemeye başlayarak yaklaşık 1 ay içerisinde normale dönmektedir (40). Bulaş sonrası ilk 2 günde BT bulguları normal olabildiği gibi, asemptomatik seyirli hastalarda da patolojik BT bulguları saptanabilmektedir. COVID-19 tanılı 2700 hastanın BT bulgularının değerlendirildiği bir sistematik derlemede; buzlu cam

opasiteleri %83, konsolidasyon %58, plevral kalınlaşma %52, interlobuler septal kalınlaşma %48 ve hava bronkogramı %46 oranında görülmüştür(41).

Pandemi süresince daha ulaşılabilir ve daha az radyasyon içermesi nedeni ile direkt grafiler de yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak BT ile karşılaştırıldığında akciğer bulgularını saptamada daha az duyarlı olduğu görülmektedir. BT ile benzer şekilde en yaygın görülen bulgu buzlu cam opasiteleri ve konsolidasyonlardır (42).

2.3.4. COVID-19 Tedavisi

Henüz COVID-19 tedavisinde kullanılabilecek etkin bir ilaç geliştirilememiştir. Ancak daha önce farklı etkenlere karşı denenmiş antiviral ajanlar, antiinflamatuvar ilaçlar, antikoagulan tedaviler, immun plazma tedavisi ve hiperimmun immunglobulin gibi tedaviler COVID-19'a karşı kullanılmaktadır. SARS-CoV-2 enfeksiyonun erken dönemlerinde antiviral ajanlar hastalık ilerleyişini önleyebilirken, antiviral ajanlara ek kullanılan immunmodulator ilaçlar özellikle kritik hastalarda klinik sonlanımı iyileştirmektedir (43).

2.3.4.1. Antiviral İlaçlar

Favipiravir

Adenin veya guanin derivesi nükleozid analogları, RNA bağımlı RNA-polimeraz (RdRp) enzimini hedef alarak viral RNA sentezini engeller. Böylelikle koronaviruslar de dahil olmak üzere pek çok RNA virusunun çoğalması engellenmiş olur. Favipiravir (T-705) bir guanin analogudur, RNA bağımlı RNA polimerazı inhibe eder ve influenza, sarı humma, ebola, norovirus ve enterovirus tedavisinde kullanılmaktadır. Çinli araştırmacıların çalışmalarına göre Favipiravir'in in vitro olarak SARS-CoV-2 replikasyonunu ve etkinliğini azalattığı gösterilmiştir ve COVID-19 tedavisinde kullanılabileceği yönünde bir öngörü oluşturmuştur (44).

Cai ve ark. Favipiravir alan hastalarla, Lopinavir/Ritonavir alan hastaları karşılaştırdığı çalışmada; Lopinavir/Ritonavir alan gruba göre, Favipiravir alan grupta viral klirens ve radyolojik düzelmenin daha erken olduğu gözlemlendi. Sonlanım noktası 14. günde viral klirens ve radyolojik iyileşme olan çalışmada 56 hasta Favipiravir

koluna, 91 hasta ise Lopinavir/Ritonavir koluna alındı. Favipiravir kolunda viral klirens 4 gün (2,5-9) olarak saptanırken, Lopinavir/Ritonavir grubunda bu rakam 11 gün (8-13) olarak bulundu. BT bulguları ise 4, 9 ve 14. günlerde karşılaştırılmış olup 4 ve 8. günlerde anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ancak 14. günde Favipiravir alan kolda, kontrol grubuna göre anlamlı iyileşme görüldü (%91,4 vs. %62,2) (45).

Ancak ilerleyen dönemde ülkemizden Özlüßen ve ark. yapmış olduğu, 12 çalışma ve 1636 hastanın dahil edildiği meta analiz sonucunda; Favipiravirin mortalite (OR 1.11, 95% CI 0.64–1.94) ve mekanik ventilatör ihtiyacında (OR 0.50, 95% CI 0.13–1.95) anlamlı bir farklılık oluşturmadığı görüldü (46).

Sadece oral tablet formu bulunan Favipiravir, 2x1600 mg yükleme ve ardından 2x600 mg idame olacak şekilde toplam 5-10 günlük tedavi şeklinde uygulanmaktadır.

Lopinavir/Ritonavir

Lopinavir/Ritonavir, İnsan İmmünyetmezlik Virüsü (HIV)’na karşı kullanılan bir proteaz inhibitör kombinasyonudur. SARS-CoV’a karşı invitro etkinliği görülsede güncel pandemide etkinliği kanıtlanamamıştır. Cao ve ark. 199 hastalık randomize kontrollü bir çalışmada; Lopinavir/Ritonavir tedavisinin, antibiyotik, vazopressör, renal replasman tedavisi, ECMO, oksijen ve invaziv mekanik ventilasyon desteği ile yapılan standart tedaviye karşı klinik iyileşme, 28 günlük mortalite ve viral klirens açısından bir üstünlüğü gözlenememiştir (47).

Remdesivir

Remdesivir; yeni oluşan viral RNA partiküllerine dahil olarak replikasyonu engelleyen bir nükleotid analogudur. SARS, MERS ve Ebola virusa karşı potansiyel etkinliği gösterilmiş bir ajandır.

Remdesivir ile yapılan çok uluslu, çok merkezli randomize kontrollü klinik çalışmada; hastalar 3 grup halinde incelenmiş ve 1. grupta 199 hastaya 5 gün, 2. grupta 197 hastaya 10 gün Remdesivir tedavisi verilirken, 3. Grupta bulunan 200 hastaya ise standart tedavi verilmiştir. Tedavi şekli ilk gün 200 mg intravenöz (iv) ve devam eden günlerde ise 100 mg iv Remdesivir şeklinde olmuştur. Primer sonlanım noktası 11. günde 7 puanlı sıralı ölçek kullanılarak klinik durum değerlendirilmesi olarak

belirlenmiştir. 5 gün Remdesivir tedavisi verilen grup ile standart tedavi verilen kontrol grubu arasında klinik sonlanım açısından anlamlı farklılık saptanırken (odds ratio, 1.65; 95% CI, 1.09-2.48; $P = 0.02$), standart ve 10 günlük tedavi alan gruplar arasında belirgin farklılık izlenmemiştir (48). İlk gün 200 mg iv yükleme dozu ve ardından günlük 100 mg iv idame olacak şekilde toplam 5-10 gün kullanılmaktadır.

Molnupiravir

Molnupiravir; remdesivire benzer şekilde, RNA bağımlı RNA polimeraz (RdRp) enzimini hedef alarak viral genomun transkripsiyonunu ve replikasyonunu engelleyerek antiviral etkinlik göstermektedir (49). Plasebo kontrollü faz-3 çalışmalarında; 29 günlük takipte COVID-19'a bağlı hastaneye yatış oranında yaklaşık %50 oranında azalma gösterdiği saptanmıştır (%14,1 vs. %7,3). Ayrıca plasebo kolunda 8 ölüm bildirilirken, Molnupiravir kolunda ölüm gözlenmemiştir. Plasebo ile kıyaslandığında, benzer yan etki profiline sahip olduğu gözlenmiştir (%12 vs. %11) (49). Günde 2 kez oral yoldan, 5 gün boyunca kullanılmaktadır.

Paxlovid

Paxlovid; Nirmatrelvir ve Remdesivir kombinasyonundan oluşan, COVID-19'a karşı yeni geliştirilen bir oral antiviral ilaçtır. Nirmatrelvir; viral replikasyonu engelleyen bir proteaz inhibitörüdür. Remdesivir ise; Nirmatrelvirin yıkımını yavaşlatarak, daha yüksek konsantrasyonlarda ve daha uzun süre vücutta kalmasını sağlamaktadır. Faz II-III çalışmalarının ara analizleri; COVID-19'a bağlı yatış ve herhangi bir sebepten ölüm oranlarının, plasebo koluna göre %89 daha düşük olduğu görülmüştür. Çalışmada 1219 hastanın 1:1 oranında randomize edildiği ve hastalara 5 gün boyunca günde 2 kez ilaç verildiği gözlemlendi (51). FDA, 22 Aralık 2021 tarihinde Paxlovid için COVID-19 hastalarında kullanım onayı vermiştir (52).

2.3.4.2. İmmunmodulator İlaçlar

Pek çok deneysel çalışma ve klinik gözlem; virüsün neden olduğu hasarın önemli bir kısmının, proinflamatuar sitokinlerin anormal salınımı sonucu meydana gelen değişken inflamatuvar cevaba bağlı olduğunu göstermiştir. Bu nedenle, daha önceki

SARS hastalarındaki deneyimler de baz alınarak, COVID-19 hastalarında da aşırı inflamatuvar yanıtı baskılamak için immün düzenleyici ilaçlar kullanılmaktadır (43).

Tosilizumab

Artmış IL-6 seviyeleri ve sitokin fırtınası sendromu, ciddi SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile ilişkili bulunmuştur. Henüz retrospektif ve açık uçlu çalışma verilerine dayansa da Tosilizumabın COVID-19 ilişkili makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) tablosunda olumlu etkilerinin olduğu bildirilmiştir (25).

Bu konuda yapılmış geniş katılımcılı bir çalışma olan Guaraldi ve ark. retrospektif çalışması; Tosilizumabın kritik hastalarda mortalite üzerine olumlu sonuçlarının olduğunu göstermiştir. Toplam 1351 hastadan, ciddi pnömonisi olan 544 (%40) hasta çalışmaya dahil edilmiş; standart tedavi koluna alınan 365 hasta görece daha yaşlı ve daha az şiddetli kliniğe sahipken, Tosilizumab kolundaki hastaların daha komplike olduğu gözlenmiştir. 365 hastalık kontrol grubunda 57 (%16) hastanın mekanik ventilatör (MV) ihtiyacı mevcutken, 179 hastalık Tosilizumab kolunda 33 (%18) hastanın MV ihtiyacı olduğu gözlemlendi ($p=0.41$). 14 günlük takipte mortalite; kontrol grubunda 73 (%20), Tosilizumab grubunda ise 13 (%7) olarak bulundu ($p=0.0007$) (53).

Merkezimizde yapılan Pehlivanlar Küçük ve ark. çalışmasında, yoğun bakım ünitesinde takip edilen 213 hastadan; 50 hasta Tosilizumab koluna, 92 hasta ise standart tedavi koluna dahil edilerek 1:2 randomizasyon yapılmıştır. Standart tedavi kolunda 26 (%28,3), Tosilizumab kolunda ise 12 (%24) hastanın mortalite ile sonlandığı görülmüştür ve düzeltilmiş risk oranı Tosilizumab için 0,39 olarak bulunmuştur (95% [CI], 0.186 vs. 0.808; $p = 0.001$) (54)

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından, kortikosteroidlere yanıt alınamayan ya da hızlı ilerleyen MAS tablosu gelişmiş kritik hastalarda Tosilizumab kullanımı tedavi rehberine eklenmiştir. 8 mg/kg dozunda (en fazla 800mg) IV uygulanabilir. Hastalık bulgularına göre tek seferde 400 mg veya 800 mg uygulanabilir. 400 mg uygulandığında klinik ve laboratuvar takibe göre 24 saat içinde 200-400 mg doz tekrarı yapılabilir (55).

Anakinra

IL-6'ya benzer şekilde IL-1 de ciddi SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile ilişkilendirilmiştir. Anakinra'nın; IL-1 α ve IL-1 β proinflatuvar sitokinlerini baskılayarak MAS tablosu gelişen kritik COVID-19 hastalarında olumlu etkileri olabileceği tahmin edilmektedir (43).

Ülkemizde, Sağlık Bakanlığı; temin edilebildiği durumda Anakinranın da MAS tedavisinde güvenli bir seçenek olduğunu vurgulamıştır. Subkutan veya intravenöz yoldan 2-10 mg/kg dozunda uygulanmaktadır. Hastalığın şiddetine göre bir ya da iki doz 100 mg derialtı uygulamadan, günde 3 kez 200 mg iv uygulamaya kadar doz ayarlaması yapılabilir. Bazı dirençli hastalarda 6 saatte bir IV 200 mg doza kadar çıkılabilir (55).

Kortikosteroidler

Özellikle ciddi COVID-19 hastalarında kortikosteroid kullanımı konusunda tartışmalar mevcuttur. Kortikosteroidlerin antiinflatuvar etkileri ile ARDS'deki gibi akciğer inflamasyonunu azaltması öngörülmektedir. Ancak bununla birlikte, bağışık yanıtı azaltması nedeniyle ikincil enfeksiyonlara yatkınlığı artırabileceği gibi viral klirensi de geciktireceği düşünülmektedir. Ancak randomize kontrollü çalışmalar mekanik ventilatördeki ARDS hastalarında, kortikosteroid kullanımının mortalite üzerine olumlu etkisi olduğunu göstermektedir (25).

Bu konuda İngiltere merkezli yaklaşık 11.300 hasta ile yapılan RECOVERY çalışması COVID-19 hastalarında kortikosteroid kullanımı ile ilgili önemli veriler sunmuştur. Çalışmanın kortikosteroid kolunda; yatarak tedavi edilen 2104 hastaya 10 gün 6 mg deksametazon tedavisi, kontrol grubundaki 4321 hastaya ise standart tedavi verilerek 1 / 2 randomizasyon yapılmıştır. Bakılan 28 günlük mortalite deksametazon grubunda 482/2104 (%22,9) olarak gerçekleşirken, standart tedavi dozunda 1110/4321 (%25,7) olarak hesaplanmıştır ve bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). İnvaziv mekanik ventilatör ihtiyacı olan hastalarda; deksametazon grubunda %29,3, kontrol grubunda %41,4 mortalite saptanmıştır. Ancak solunum desteği almayan hastalarda anlamlı farklılık saptanmamıştır (%17,8 vs. %14,0)(56).

Bu veriler dayanağında DSÖ ve T.C. Sağlık Bakanlığı da oksijen ihtiyacı gelişen hastalarda kortikosteroid kullanımını rehberlere eklemiştir (57).

Oksijen ihtiyacı veya mekanik ventilatör gereksinimi olan hastalarda deksametazon 6 mg (ya da eşdeğeri metilprednizolon 32 mg, prednizon 40 mg, hidrokortizon 150 mg) 10 gün günlük doz şeklinde kullanımı önerilmektedir (55)(57).

2.3.4.3. Konvalesan Plazma

Konvalesan plazma uzun yıllardır çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılan bir adaptif immünoterapidir. Daha önce SARS-CoV, MERS-CoV ve H1N1 salgınlarında başarılı ve güvenli bir şekilde kullanılmış olması nedeni ile COVID-19'da da potansiyel etkilerinden dolayı kullanılabileceği görüşü yaygındır (58).

Ancak klinik kullanım ve gözlemlerin yaygınlaşmasından sonra elde ettiğimiz mevcut veriler ciddi, mekanik ventilatör ihtiyacı olan hastalarda belirgin bir klinik yanıt elde edilemediğini göstermektedir. Konuyla alakalı bir meta analizde, konvalesan plazma verilen hastalarla standart tedavi verilen hastaların, mortalite oranlarında anlamlı bir farklılık saptanamamıştır. Ayrıca hastane yatış süreleri ve MV ihtiyacı açısından da fark gözlenmemiştir (59,60).

Gözlemsel verilere dayanılarak, konvalesan plazma tedavisinin; bağışıklığı baskılanmış ya da antikor üretim defektleri olan hastalarda daha etkin bir role sahip olabileceğini düşünülmektedir. Ancak bu popülasyon için de kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Ayakta tedavi gören hastalarda ve temas sonrası profilaksi amaçlı kullanım açısından değerlendirilebilir (61).

2.3.4.4. Monoklonal Antikorlar

ABD'de yüksek riskli hastalarda anti-SARS-CoV-2 monoklonal antikor kullanımı için acil kullanım onayı alınmıştır. Diğer hastalar da devam eden çalışmalara gönüllü olarak katılabilmektedir (62). Mevcut veriler belirgin bir klinik yarar göstermemekle birlikte, yeni gelen veriler umut vermektedir. Yaklaşık 10.000 katılımcılı, açık uçlu, devam eden bir çalışmada; Casirivimab ve İmdevimab tedavisi alan seronegatif 3153 hastada 28 günlük mortalitenin standart tedaviye göre daha düşük olduğu gözlenmiştir (%24 vs. %30; rr 0.80, 95% CI 0.70-0.91). Ancak genel popülasyonda farklılık

gözlenmemiştir. Bağışıklığı baskılanmış popülasyonda seronegatiflik oranı daha yüksek olacağı ön görülerek, bu popülasyonda etkili olabileceği düşünülmektedir (63). Ayrıca, henüz vaka serileri şeklinde literatürde yerini almaya başlasa da monoklonal antikorların gebelerde kullanımının; hafif – orta şiddetli hastalıkta tam iyileşme sağladığı ve fetal ya da maternal beklenmeyen etki (teratojenite, abortus, düşük doğum ağırlığı vb.) gelişmediği gözlenmektedir (64,65).

2.3.4.5. Tromboprofilaksi

COVID-19 seyri boyunca çeşitli mekanizmalarla venöz ve arteriyel tromboembolik olaylar geliştiği gözlenmiştir. Net olarak bilinmemekle birlikte belli başlı sebepler; virusun ACE-2'ye bağlanmasıyla veya doğrudan endotel hasarı, sepsiste gözlenen vasküler mikrotrombotik hastalık, kompleman aktivasyonu ile endotel hasarı ve inflamatuvar ve mikrotrombotik yolak aktivasyonu, hareketsizlik ve hastanede yatış ile gelişen staz ilişkili olarak sayılabilir (66).

Tüm hastanede yatırılan COVID-19 hastalarında, aktif kanama ve trombositopeni ($<25-30.000/\mu\text{l}$) olmadığı sürece tromboz profilaksisi önerilmektedir. Daha az trombositopeni riski ve daha seyrek enjeksiyon avantajı nedeni ile düşük molekül ağırlıklı heparinler (DMAH), standart heparine (SH) tercih edilmektedir (55).

Ağır olmayan hastalarda; VKI $<40\text{ kg/m}^2$ ise, enoksaparin 40 mg/gün subkutan, VKI $>40\text{ kg/m}^2$ ise enoksaparin 40 mg 2x1 subkutan önerilir. Kreatinin klirensi 30 ml/dk altında olanlara ise DMAH önerilmez. Bu hastalarda SH 5000 U subkutan günde 2 veya 3 doz şeklinde önerilmektedir. Ağır dereceli COVID hastalarında ise enoksaparin 40 mg 2x1 subkutan veya SH 7500 U günde 2 veya 3 doz şeklinde önerilir (55).

2.3.4.6. Diğer İlaçlar

Klorokin/Hidroksiklorokin; belirgin faydası gösterilemediği ve potansiyel toksik yan etkilerinden dolayı kullanımı önerilmemektedir. Randomize kontrollü çalışmalar, hastanede yatan hastalarda mortalite ve klinik sonlanım üzerine olumlu sonuçlar göstermemiştir. Haziran 2020'de aritmi ve QT uzaması gibi yan etkilerinin, potansiyel yararından daha fazla olması nedeni ile FDA tarafından acil kullanım onayı geri alınmıştır (67).

Azitromisin tedavisi de tek başına ya da hidroksiklorokin ile kombine tedavilerde önerilmemektedir. Bu ilacın da COVID-19’da klinik faydalarının, potansiyel yan etkilerinden daha fazla olmadığı gözlenmiştir (68).

C vitamini metabolizma için önemli bir antioksidandır ve inflamatuvar yanıtı azaltmada önemli bir rol oynar. Çalışmalar C vitamininin, proinflamatuvar sitokin seviyelerini düşürdüğünü göstermiştir. Ancak yoğun bakımda takip edilen 167 hastanın dahil edildiği bir çalışmada yüksek doz C vitamini infüzyonunun plaseboya göre anlamlı farklılık oluşturmadığı gözlenmiştir (69).

COVID-19 hastalarında günlük D vitamini ihtiyacını karşılamak veya eksikliğinde yerine koymak faydalı olabilir. Konuyla ilgili net bir kanıt mevcut olmayıp, mevcut üst doz sınırlarının aşılması önerilir (70).

2.4. Post COVID-19 Sendromu

Pandemi süreci ilerledikçe, bazı hastalarda akut enfeksiyon ve hastalık bulgularının ötesinde; uzun süreli çoklu semptomlar, organ yetersizlikleri ve komplikasyonların meydana geldiği gözlenmiştir. Kronik öksürük, halsizlik, nefes darlığı, göğüste sıkışma hissi, aşırı yorgunluk, bilişsel bozukluklar gibi sebat eden ve yeni ortaya çıktığı gözlenen pek çok semptom bildirilmeye başlanmıştır. Uzun süreli COVID ya da COVID sonrası sendromu (Post COVID sendromu) olarak adlandırılan, devam eden bu klinik semptom ve bulguların etkileri ve sonuçları önemli bir sağlık sorunudur (71).

Huang ve ark. yaptığı çalışmada; COVID-19 nedeni ile hastanede yatarak tedavi görmüş hastalar, taburculuk sonrası 6. ayda değerlendirilmiş ve devam eden semptomlar sorgulanmıştır. Taburculuk sonrası ortalama 186. günde değerlendirilen 1655 hastanın %76’sında (1265) halen devam eden en az 1 semptom olduğu gözlenmiş ve ağır hastalık geçirenlerde bu oranın %86’ya yükseldiği görülmüştür. En sık gözlenen semptomlar ise halsizlik, uyuma güçlüğü, saç dökülmesi ve koku kaybı olarak sıralanmıştır. Aynı çalışmanın devam eden 1 yıllık sonuçlarında ise 1276 hasta değerlendirilmiş, hastaların %68’inde (831) halen devam eden en az 1 semptom olduğu görülmüştür (7,72).

Fransa’da yapılan başka bir çalışmada PCR testi ile konfirme edilmiş 150 hasta tanı anından itibaren 2. ay sonunda semptomlar açısından değerlendirilmiş ve hastaların %66’sında halen en az 1 semptomun devam ettiği görülmüştür. Devam eden semptomlar ise kas ağrısı, halsizlik, baş ağrısı, tat/koku alamama, nefes darlığı olarak sıralanmıştır (73).

Ulusal Sağlık ve Bakım Mükemmelliği Enstitüsü (NICE); devam eden, yeni ortaya çıkan veya kötüleşen semptomların kronolojisine göre bir sınıflandırma tanımlamıştır. Bu bağlamda semptom başlangıcından itibaren 4. haftaya kadar olan dönem akut Covid-19 dönemi, 4 ila 12. haftalar arası dönem, devam eden semptomatik Covid-19 (Ongoing Covid-19), 12. Haftadan sonraki dönemde devam eden ve alternatif tanılarla açıklanamayan semptomlar ise Post Covid-19 Sendrom olarak isimlendirilmiştir (71). Semptom başlangıcından itibaren 3. ay, uzun süreli semptomlar için bir eşik değer olarak belirlenmiştir.

COVID-19 geçiren hastaların semptomlarının uzun dönemde halen devam etmesi, kötüleşmesi veya yeni semptomların ortaya çıkmasının nedeni açık olarak tanımlanamamıştır. Ancak olası bazı potansiyel sebepler belirlenmiştir. Bunlar; virüse spesifik patofizyolojik değişiklikler, akut enfeksiyon yanıtı olarak immünolojik değişiklikler ve ortaya çıkan immünolojik hasar, kritik hastalık sonrası hasar olarak sıralanabilir. Neticede devam eden halsizlik, nefes darlığı, bilişsel bozukluklarla birlikte; pulmoner, kardiyovasküler, hematolojik, nörokognitif, renal, endokrinolojik sistem patolojileri de gözlenmektedir (74).

Uzun dönem COVID ile ilgili takip ve tedavi programları ise henüz oluşmamıştır. Bu konuda, İsviçre merkezli bir derlemede bu hastaların yönetim ve takibi ile ilgili bazı sorulara cevaplar bulunmaya çalışılmıştır. Buna göre; semptomatik olan ve yatarak takip edilen hastaların 3 ay içinde kontrol edilmesi önerilmektedir. Kontrolde fizik muayene, grafi ve solunum fonksiyon testleri ile değerlendirme önerilmekte, ancak semptom ve kliniğe göre gerekli ek tetkiklerin de hekim kararı ile yapılması gerektiği belirtilmektedir. Dirençli solunumsal semptomları olanlarda ise toraks BT ile değerlendirme önerilmiştir. Dirençli öksürüğü ve yeni ortaya çıkan obstruktif akciğer hastalığı olanlarda; inhaler steroid kullanımı önerilmektedir. İnterstisyel tutulumu olan hastalarda aktif enfeksiyon dışlandığında sistemik steroid kullanılabileceği, ancak

pulmoner fibrozisi olan hastalarda spesifik antifibrotik ilaç kullanımı ile ilgili net verilerin henüz oluşmadığı belirtilmektedir. COVID-19 sonrası dirençli solunumsal semptomları olan hastaların rehabilitasyon programına yönlendirilmesi de öneriler arasında yer almaktadır (75).

Akut COVID-19 enfeksiyonu sonrası devam eden semptomlar ve çoklu organ hasarları; klinik deneyimler ve bilimsel veriler arttıkça daha fazla gündeme gelmektedir. Devam eden ve gelecekteki çalışmalar; hastalığın akut, subakut ve kronik evrelerinde klinik, serolojik ve laboratuvar özelliklerinin tanımlanmasına, hastalığın doğal seyrinin ve patofizyolojisinin bilinmesine katkı sağlayacaktır.



3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Çalışma Tasarımı

Çalışmamız, etik kurul onayının alınmasının ardından Şubat 2021 – Eylül 2021 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Polikliniğinde yapılmıştır. COVID-19 geçirip iyileşen ve polikliniğimize başvuran hastalar prospektif olarak çalışmaya alınmıştır.

SARS-CoV-2 PCR testi ile ya da bilgisayarlı tomografi ve klinik bulgular ile tanı konulan, 18 yaş üstü olup çalışmaya katılmak için yazılı onam veren hastalar çalışmamıza dahil edilmiştir.

Hastaların demografik verileri, takip şekilleri ve süreleri (ayakta, serviste, yoğun bakımda), kullandığı ilaçlar (akut dönem ve uzun dönemde), periferik oksijen satürasyonu, mMRC skoru, 6 dakika yürüme verileri, halen devam eden semptomlar, laboratuvar verileri, radyolojik bulgular (röntgen ve bilgisayarlı tomografi), takipte gelişen komplikasyonlar, anksiyete düzeyi (Yaygın Anksiyete Bozukluğu-7 anketi ile) kaydedildi.

Tanı anından itibaren ilk 4 haftaya kadar olan sürede başvuran hastalar 1. vizit, 4 ila 12. hafta arasında başvuran hastalar 2. vizit, 12. haftadan sonra başvuran hastalar 3. vizit aralığı olarak takip edildi. Polikliniğe başvuru anında, hastalar tanı anından itibaren geçen süre göz önünde bulundurularak kaçınıcı vizit aralığına dahil oluyor ise o aralıktan çalışmaya kabul edildi.

3.2. Çalışmanın Sonlanım Noktaları

Çalışmamızın primer sonlanım noktası; KTÜ Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları polikliniğine başvuran, COVID-19 hastalığı geçirip iyileşen hastaların; uzun dönem klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgularının, akut enfeksiyon sonrası uzun vadeli takip bulgularının ve komplikasyonların ortaya konması olarak belirlenmiştir.

İkincil sonlanım noktaları ise; hastaların COVID-19 tanısı aldığı dönemde yaş, cinsiyet, kronik hastalık öyküsü, hastalık şiddeti, uygulanan tedaviler, laboratuvar ve radyolojik veriler, hastaneye yatma, yoğun bakımda kalma, oksijen ihtiyacı ve

mekanik ventilasyon gibi değişkenlere bağlı olarak uzun dönem bulgularının ve komplikasyonların gelişip gelişmediğini ortaya koymak olarak belirlenmiştir.

3.3. Kısıtlılıklar

Çalışma başlangıcında, ilk vizit aralığından dahil edilen hastaların devam eden takiplerle diğer vizit aralıklarında da değerlendirilmesi planlanmıştır. Ancak pandemi nedeni ile hastaların hastaneye gelmekten kaçınması, şikayetleri gerileyen hastaların tekrar başvurmak istememesi gibi nedenlerle sonraki vizitlere gelemeyen hastalarımız olmuştur. Çalışmamız takip çalışması değil kesitsel çalışma olarak yürütülmüştür.

Ayrıca çalışma tasarlanırken, hastaların uzun dönemde kalıcı maluliyet durumunun tespiti ve risk faktörlerinin ortaya konması da amaçlanmıştır. Ancak çalışma süresinin ve elde edilen verilerin maluliyet tespiti için yeterli olmaması nedeni ile hastaların kalıcı maluliyet durumu ile ilgili değerlendirme yapılamamıştır.

Çalışmamızın prospektif olarak planlanması nedeni ile veri kaybı riski en aza indirilmiştir. Ancak, dış merkezlerde takip edilen ve sonrasında polikliniğimize başvuran hastaların takip verilerinde (e-nabız vs. gibi platformların kullanılmasına rağmen) özellikle akut hastalık dönemi ile ilgili verilerde bazen eksiklikler gözlenmiştir.

3.4. İstatistiksel Analiz

Araştırmada elde edilen verilerin analizi SPSS 23.0 paket programı ile yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler; ölçümsel değişkenler için aritmetik ortalama (Ort/A.Ort), standart sapma (SS) ve niteliksel değişkenler için sayı (n) ve yüzde (%) olarak verilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun değerlendirilmesinde Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testi kullanılmıştır. Bağımsız üç grup arasında ölçümsel değişkenlerin karşılaştırmaları; normal dağılım şartı sağlanmayan verilerde Kruskal Wallis testi ile değerlendirilmiştir. Bağımsız gruplarda niteliksel değişkenlerin karşılaştırılması için Ki-kare testi kullanılmıştır. İstatistiksel önemlilik seviyesi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamıza, etik kurul onayının ardından KTÜ Farabi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Polikliniğine başvuran, SARS-CoV-2 PCR testi ve/veya antikor testi pozitif saptanan veya toraks BT ve klinik bulgular ile tanı konulan COVID-19 hastaları dahil edildi. Tanı anından itibaren 4. haftaya kadar olan sürede başvuran hastalar 1. vizit aralığına, 4. ila 12. haftalar arasında başvuran hastalar 2. vizit aralığına ve 12. haftadan sonra başvuran hastalar ise 3. vizit aralığına dahil edildiler. İlk vizit aralığında 190, 2. vizit aralığında 203 ve 3. vizit aralığında 127 olmak üzere mükerrer hastalarla birlikte toplam 520 hasta değerlendirildi. Tanı anından itibaren ortalama başvuru zamanı ilk vizit aralığı için 25.4 (± 9.9), ikinci vizit aralığı için 71.1 (± 18.7), üçüncü vizit aralığı için ise 171 (± 59.3) gün olarak hesaplandı (Tablo 1).

Tablo 1: Vizit aralığı verileri

	1. vizit	2. vizit	3. vizit	Toplam
Hasta sayısı (n)	190	203	127	520
Ortalama başvuru zamanı (gün)	25.4 (± 9.9)	71.1 (± 18.7)	171 (± 28.9)	78.9 (± 59.3)

4.1. Demografik Veriler

Hastaların cinsiyet dağılımı, ilk vizit aralığında; 105 (%55.3) kadın, 85 (%44.7) erkek, 2. vizit aralığında 108 (%53.2) kadın, 95 (%46.8) erkek, 3. vizit aralığında ise 68 (%53.5) kadın, 59 (%46.5) erkek şeklindeydi. Ortalama yaş vizit aralıklarına göre sırasıyla; 52.4 (± 13.4), 54.2 (± 12.9), 56.3 (± 14.6) olarak sıralandı. Ek komorbiditelerin vizit aralıklarına göre dağılımı ise şu şekilde izlendi; hipertansiyon %43.7 (83), %42.9 (87), %44.1 (56), diyabet %17.9 (34), %21.7 (44), %12.6 (16), astım %15.3 (29), %19.2 (39), %12.6 (16), KOAH %2.1 (4), %5.4 (11), %5.5 (7), koroner arter hastalığı %9.5 (18), %11.3 (23), %15 (19).

Aktif sigara kullanımının gruplar arası dağılımı; 18 (%9.5), 16 (%7.9), 12 (%9.4) şeklinde gerçekleşti. Beden kitle indeksi 30kg/m² ve üzeri olan hastaların dağılımı ise

74 (%43.5), 79 (%43.2), 48 (%42.9) şeklindeydi. Bağışıklığı baskılanmış hastaların oranı; 14 (%7.4), 12 (%5.9), 5 (%3.9) olarak dağıldı. Gruplar arası demografik dağılımda yaş haricinde farklılık gözlenmedi (Tablo 2).

Tablo 2: Demografik veriler

	1. vizit	2. vizit	3. vizit	Toplam	p
Yaş (yıl)	52.4 (±13.4)	54 (±12.9)	56.3 (±14.6)	54 (±13.6)	0.017
Cinsiyet					
Kadın	105 (%55.3)	108 (%53.2)	68 (%53.5)	281 (%54)	0.912
Erkek	85 (%44.7)	95 (%46.8)	59 (%46.5)	239 (%46)	
Ek hastalık					
Hipertansiyon	83 (%43.7)	87 (%42.9)	56 (%44.1)	226 (%43.5)	0.994
Diyabet	34 (%17.9)	44 (%21.7)	16 (%12.6)	94 (%18.1)	
Astım	29 (%15.3)	39 (%19.2)	16 (%12.6)	84 (%16.2)	
Tiroid fonk. boz.	26 (%13.7)	25 (%12.3)	12 (%9.4)	63 (%12.1)	
Koroner arter hst	18 (%9.5)	23 (%11.3)	19 (%15.0)	60 (%11.5)	
Kalp yetmezliği	11 (%5.8)	9 (%4.4)	5 (%3.9)	25 (%4.8)	
Aritmi	5 (%2.6)	12 (%5.9)	7 (%5.5)	24 (%4.6)	
KOAH	4 (%2.1)	11 (%5.4)	7 (%5.5)	22 (%4.2)	
VKİ (kg/m2)					
<30	96 (%56.5)	104 (%56.8)	64 (%57.1)	264 (%56.8)	0.994
≥30	74 (%43.5)	79 (%43.2)	48 (%42.9)	201 (%43.2)	
Medeni hal					
Evli	164 (%87.2)	182 (%90.1)	117 (%92.9)	463 (%89.7)	0.267
Bekar	24 (%12.8)	20 (%9.9)	9 (%7.1)	53 (%10.3)	
Sigara kullanımı					
Hiç kullanmamış	109 (%57.4)	129 (%63.5)	73 (%57.5)	311 (%59.8)	0.481
Aktif içici	18 (%9.5)	16 (%7.9)	12 (%9.4)	46 (%8.8)	
Bırakmış	51 (%26.8)	53 (%26.1)	38 (%29.9)	142 (%27.3)	
Pasif maruziyet	12 (%6.3)	5 (%2.5)	4 (%3.1)	21 (%4)	
Meslek					
Çalışmıyor	131 (%68.9)	139 (%68.5)	100 (%78.7)	370 (%71.2)	0.94
Çalışıyor	59 (%31.1)	64 (%31.5)	27 (%21.3)	150 (%28.8)	
Sağlık çalışanı	22 (%11.6)	9 (%4.4)	13 (%10.2)	44 (%8.5)	
Tanı şekli					
PCR testi	171 (%90.5)	195 (%96.1)	114 (%89.8)	480 (%92.5)	0.132
BT ve klinik	18 (%9.5)	8 (%3.9)	13 (%10.2)	39 (%7.5)	
Önceki aşılama					
Aşılama durumu	39 (%21.3)	52 (%25.6)	29 (%22.8)	120 (%23.4)	0.599
Yıllık grip aşısı	23 (%12.6)	25 (%12.3)	9 (%7.1)	57 (%11.1)	0.250
Pnömonokok aşısı	29 (%15.8)	42 (%20.7)	25 (%19.7)	96 (%18.7)	0.452
İmmunsupresyon	14 (%7.4)	12 (%5.9)	5 (%3.9)	31 (%6)	0.449

4.2. Takip Verileri

Serviste yatırılarak takip edilen hastaların vizit aralıklarına göre dağılımı; 64 (%33.9), 91 (%44.8), 60 (%47.2) şeklinde iken, yoğun bakımda takip edilen hastalar için dağılımı; 19 (%10.1), 39 (%19.2), 22 (%17.3) şeklinde gerçekleşti. Vizit aralıklarına göre ortalama servis takip süreleri; 8.9 (± 4.2), 15.3 (± 9.2), 16.4 (± 9.1), yoğun bakım takip süreleri; 8.5 (± 3.9), 14.5 (± 11.1), 12.9 (± 6.6) gün olarak izlendi. Taburculuk sonrası tekrar yatırılan hasta oranları; 2 (%3.1), 16 (%17.4), 13 (%20) olarak gerçekleşti. COVID-19 tanısı konulan hastaların aile içi vaka sayıları, vizit aralıklarına göre sırasıyla; 2.9 (± 2), 2.8 (± 1.7), 3.1 (± 2.3) kişi şeklinde idi (Tablo 3).

Tablo 3: Takip verileri

	1. vizit	2. vizit	3. vizit	Toplam	p
Takip şekli					
Servis	64 (%33.9)	91(%44.8)	60 (%47.2)	215 (%41.4)	0.27
YBÜ	19 (%10.1)	39 (%19.2)	22 (%17.3)	80 (%15.4)	0.34
Takip süresi (gün)					
Servis	8.9 (± 4.2)	15.3 (± 9.2)	16.4 (± 9.1)	13.7 (± 8.6)	<0.005
YBÜ	8.5 (± 3.9)	14.5 (± 11.1)	12.9 (± 6.6)	12.6 (± 9)	0.117
Tekrar yatış	2 (%3.1)	16 (%17.4)	13 (%20)	31 (%14)	0.01
Aile içi toplam vaka sayısı	2.9 (± 2)	2.8 (± 1.7)	3.1 (± 2.3)	2.9 (± 2)	0.128
Tanıya kadar geçen süre (gün)	2.5 (± 2.1)	2.3 (± 1.7)	2.4 (± 1.7)	2.4 (± 1.9)	0.602

Hastaların akut dönemde aldıkları tedaviler incelendiğinde, en sık kullanılan ilacın Favipiravir olduğu gözlemlendi. Favipiravirin, vizit gruplarına göre kullanım dağılımları; 177 (%93.7), 189 (%94.5), 109 (%90.8) şeklindeydi. İkinci sıklıkta kullanılan ilaç olarak asetilsalisilik asit (ASA) görüldü. ASA kullanımı gruplara göre 108 (%57.1), 124 (%62), 62 (%51.7) olarak gerçekleşti. Bu ilaçları D ve C vitaminleri takip etti. D vitamini kullanımı; 97 (%51.3), 119 (%59.5), 48 (%40) iken C vitamini kullanımı; 83 (%43.9), 105 (%52.5), 49 (%40.8) olarak izlendi. İmmunomodulator ajanlardan

metilprednisolon tedavisine sık başvurulduğu gözlemlendi. Metilprednisolon kullanım dağılımı 52 (%27.5), 79 (%39.5), 47 (%39.2) şeklindeydi. İmmün plazma kullanımı; 11 (%5.8), 14 (%7.0), 6 (%5.0) iken tosilizumab kullanımı ise; 7 (%3.7), 14 (%7.0), 4 (%3.3) olarak gerçekleştiği görüldü (Tablo 4).

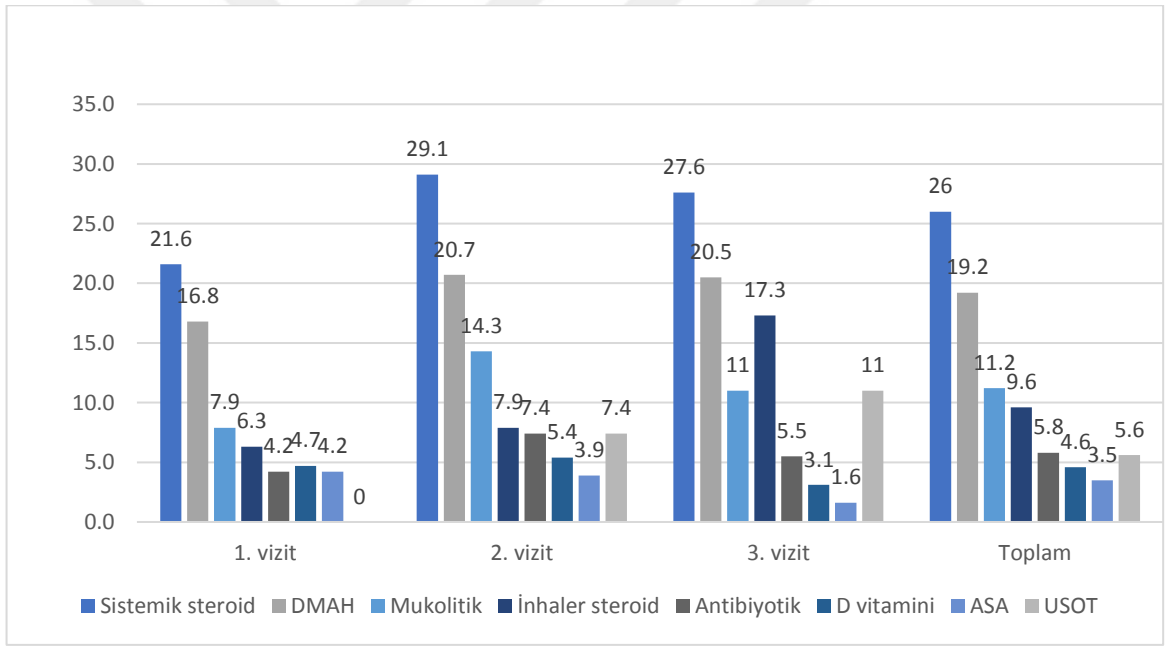
Tablo 4: Akut dönemde uygulanan tedaviler

	1. vizit	2. vizit	3. vizit	Toplam
İlaçlar				
Favipiravir	177 (%93.7)	189 (%94.5)	109 (%90.8)	475 (%93.3)
ASA	108 (%57.1)	124 (%62.0)	62 (%51.7)	294 (%57.8)
D vitamini	97 (%51.3)	119 (%59.5)	48 (%40.0)	264 (%51.9)
C vitamini	83 (%43.9)	105 (%52.5)	49 (%40.8)	237 (%46.6)
DMAH	75 (%39.7)	94 (%47.0)	59 (%49.2)	228 (%44.8)
Metilprednisolon	52 (%27.5)	79 (%39.5)	47 (%39.2)	178 (%35)
Pulse steroid	11 (%5.8)	27 (%13.5)	12 (%10.0)	50 (%9.8)
İmmün plazma	11 (%5.8)	14 (%7.0)	6 (%5.0)	31 (%6.1)
Tosilizumab	7 (%3.7)	14 (%7.0)	4 (%3.3)	25 (%4.9)
Antibiyotik	23 (%12.2)	37 (%18.5)	23 (%19.2)	83 (%16.3)
Hidroksiklorokin	15 (%7.9)	14 (%7.0)	17 (%14.2)	46 (%9.0)
Oksijen	43 (%22.8)	74 (%37.0)	46 (%38.3)	163 (%32.0)
HFNO/NIMV	17 (%9.0)	36 (%18.0)	19 (%15.8)	72 (%14.1)
IMV	1 (%0.5)	4 (%2.0)	2 (%1.7)	7 (%1.4)

Hastaların oksijen kullanma oranları gruplara göre 43 (%22.8), 74 (%37.0), 46 (%38.3) olarak gerçekleşti. Yüksek akım nazal oksijen (HFNO) veya invaziv olmayan mekanik ventilatör (NIMV) kullanımları; 17 (%9.0), 36 (%18.0), 19 (%15.8), invaziv mekanik ventilatör kullanım oranları ise; 1 (%0.5), 4 (%2.0), 2 (%1.7) şeklinde belirlendi (Tablo 4).

Taburculuk ya da akut dönem tedavi sonrasında alınan tedaviler incelendiğinde, hastaların en sık sistemik kortikosteroidleri kullandıkları görüldü. Steroid kullanımı ziyaret aralıklarına göre sırasıyla; 41 (%21.6), 59 (%29.1), 35 (%27.6) kişi olarak görüldü. İkinci en sık kullanılan tedavi olan düşük molekül ağırlıklı heparinin (DMAH) ise sırasıyla; 32 (%16.8), 42 (%20.7), 26 (%20.5) hasta tarafından kullanıldığı görüldü. Daha sonra mukolitiklerin kullanıldığı görüldü ve kullanım oranı 15 (%7.9), 29 (%14.3), 14 (%11.0) olarak belirlendi. En sık kullanılan 3 tedavi bu şekilde sıralanırken, sıralamanın; inhaler steroidler, antibiyotikler, D-vitamini, ASA ve uzun süreli oksijen tedavisi (USOT) şeklinde olduğu görüldü (Grafik 1).

Grafik 1: Taburculuk veya akut dönem tedavi sonrası alınan tedaviler (%)



Değerlendirilen hastaların daha önce pnömokok ya da yıllık grip aşısı olup olmadığı sorgulandı. Herhangi bir aşısı ile aşılama sayısı ilk ziyaret aralığında 39 (%21.3), ikinci ziyaret aralığında 52 (%25.6), üçüncü ziyaret aralığında ise 29 (%22.8) olarak bulundu. Pnömokok aşısı için bu rakamlar sırasıyla; 29 (%15.8), 42 (%20.7), 25 (%19.7) olarak bulunurken yıllık grip aşısı için; 23 (%12.6), 25 (%12.3), 9 (%7.1) olarak bulundu.

Toplam popülasyonda herhangi bir aşı ile aşılanelarda servis yatış oranı %49.2 iken aşılanelmayanlarda %38.8 olarak bulundu (p=0.043). Yoğun bakım yatışı ise aşılu grupta %18.3, aşısız grupta %14.8 olarak hesaplandı (p=0.350).

Daha önce pnömokok aşısı olanlarda servis yatış oranı %50.0 iken, aşısız olanlarda %39.2 olarak hesaplandı (p=0.052). Yoğun bakım yatış oranları ise pnömokok aşısı olanlarda %19.8, aşısız olanlarda ise %14.7 olarak bulundu (p=0.275). Yıllık grip aşısı yapılanlarda servis yatış oranı %38.6, aşısız olanlarda ise %41.5 (p=0.777), yoğun bakım yatış oranı aşılu grupta %15.8, aşısız grupta ise %15.6 olarak bulundu (p=1.000)

4.3. Klinik Bulgular

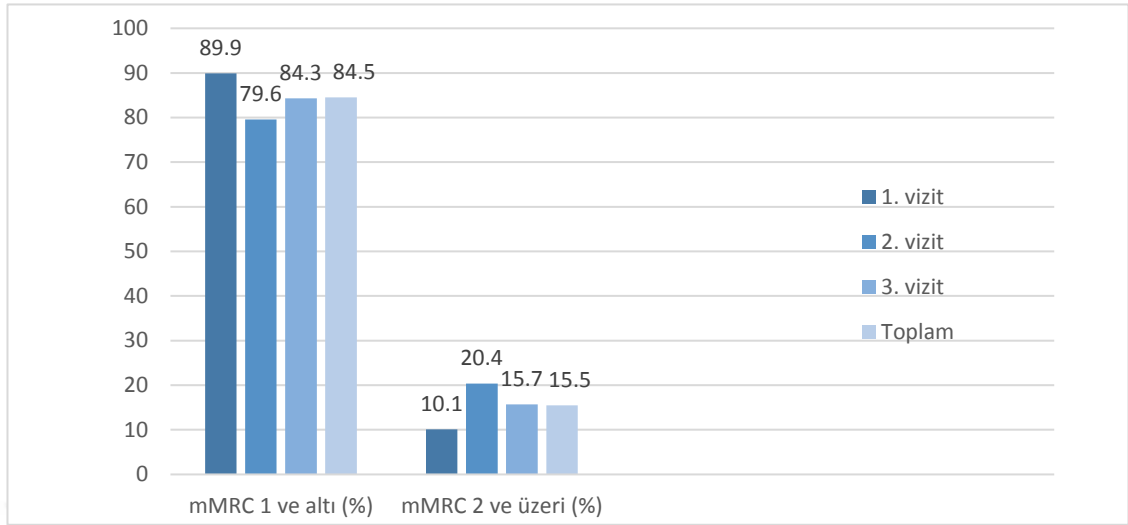
Polikliniğimize ilk vizit aralığında başvuran 181 (%96.3), ikinci vizit aralığında 184 (%90.6), üçüncü vizit aralığında ise 114 (%89.8) hastada halen devam eden en az 1 semptom mevcuttu. Katılımcıların en sık tariflediğı semptom efor dispnesi olurken, vizit aralıklarına göre dağılımı ise; 99 (%52.4), 131 (%64.5), 76 (%59.8) şeklinde izlendi. Efor dispnesinden sonra en sık izlenen ikinci semptom ise halsizlik olarak görüldü ve gruplara göre görülme sıklığı; 104 (%55), 92 (%45.3), 43 (%33.9) olarak gerçekleşti. Öksürük; 87 (%46), 74 (%36.5), 39 (%30.7) oranında izlenirken, göğüs ve sırt ağrısı; 67 (%35.4), 61 (%30), 38 (%29.9) oranında izlendi. Daha sonra tariflenen en sık semptom çabuk yorulma oldu ve gruplara göre dağılımı; 27 (%14.3), 59 (%29.1), 43 (%33.9) olarak gerçekleşti (Tablo 5).

Vizitlerde hastaların Modifiye Tıbbi Araştırma Konseyi Solunum Skalası (mMRC) skorları da değerlendirildi. mMRC skoru 1 ve altı, 2 ve üzeri olacak şekilde sınıflandırıldı. İlk vizitte mMRC skoru 1 ve altı olan hasta sayısı 170 (%89.9), ikinci vizitte 160 (%79.6), üçüncü vizitte 107 (%84.3) şeklinde görüldü. mMRC skoru 2 ve üzerinde olanlar ise; ilk vizitte 19 (%10.1), ikinci vizitte 41 (%20.4), üçüncü vizitte 20 (%15.7) hastaydı (p=0.019) (Grafik 2).

Tablo 5: Devam eden semptomlar

	1. vizit	2. vizit	3. vizit	Toplam
Semptom				
Efor dispnesi	99 (%52.4)	131 (%64.5)	76 (%59.8)	306 (%59.0)
Halsizlik	104 (%55.0)	92 (%45.3)	43 (%33.9)	239 (%46.1)
Öksürük	87 (%46.0)	74 (%36.5)	39 (%30.7)	200 (%38.5)
Göğüs-sırt ağrısı	67 (%35.4)	61 (%30.0)	38 (%29.9)	166 (%32.0)
Çabuk yorulma	27 (%14.3)	59 (%29.1)	43 (%33.9)	129 (%24.9)
Kas-eklem ağrısı	31 (%16.4)	31 (%15.3)	6 (%4.7)	68 (%13.1)
Uyku bozukluğu	27 (%14.3)	27 (%13.3)	13 (%10.2)	67 (%12.9)
Hafıza problemleri	11 (%5.8)	19 (%9.4)	28 (%22.0)	58 (%11.2)
Tat-koku alamama	24 (%12.7)	13 (%6.4)	12 (%9.4)	49 (%9.4)
Nefes darlığı (istirahat)	19 (%10.1)	20 (%9.9)	8 (%6.3)	47 (%9.1)
Balgam	15 (%7.9)	17 (%8.4)	10 (%7.9)	42 (%8.1)
Kuvvet kaybı	14 (%7.4)	13 (%6.4)	6 (%4.7)	33 (%6.4)
Bulantı-kusma	14 (%7.4)	6 (%3.0)	3 (%2.4)	23 (%4.4)
İştahsızlık	12 (%6.3)	7 (%3.4)	2 (%1.6)	21 (%4.0)
Aşırı terleme	13 (%6.8)	5 (%2.5)	4 (%3.1)	22 (%4.2)
Baş ağrısı	11 (%5.8)	7 (%3.4)	1 (%0.8)	19 (%3.7)
Baş dönmesi	6 (%3.2)	6 (%3.0)	2 (%1.6)	14 (%2.7)
Saç dökülmesi	3 (%1.6)	4 (%2.0)	6 (%4.7)	13 (%2.5)
Boğaz ağrısı	4 (%2.1)	4 (%2.0)	1 (%0.8)	9 (%1.7)

Grafik 2: Vizit aralıklarına göre mMRC dağılımı



Çalışmamız kapsamında polikliniğimize başvuran hastaların parmak ucu oksijen saturasyonları (SpO₂) ölçülmüş ve %93 kesme sınırı alınarak gruplandırılmıştır. Buna göre hastalar %94 ve üzeri, %93 ve altı olarak ayrılmıştır. İlk vizit aralığında SpO₂ değerlendirmesi yapılan 185 hastadan 11 (%5.9)'i %93 ve altı, 174 hasta (%94.1) ise %94 ve üzeri saturasyonda görüldü. 2. vizit aralığında %93 ve altı hasta sayısı 24 (%12), %94 ve üzerinde ise 176 (%88); üçüncü vizit aralığında sırasıyla 8 (%6.3), 119 (%93.7) şeklinde izlendi (p=0.062).

Polikliniğimize başvuran seçilmiş hasta gruplarına altı dakika yürüme testi (6-DYT) yapıldı. Başlangıç ve bitiş saturasyonları (%), toplam yürüme mesafeleri (m) ölçüldü. İlk vizit aralığında 53 hastaya 6-DYT yapıldı. Başlangıç SpO₂ %93 ve altı olan 4 (%7.5) hasta, %94 ve üzeri olan 49 (%92.5) hasta mevcuttu. Hastaların bitiş SpO₂ değerleri ise 9 (%17) hasta %93 ve altı, 44 (%83) hasta ise %94 ve üzeri şeklindeydi. İkinci vizit aralığında 59 hastaya 6-DYT yapıldı. Başlangıçta %93 ve altında olan 3 (%5.1) hasta, %94 ve üzeri olan 56 (%94.9) vardı. Bitişte ise 14 (%23.7) hasta %93 ve altı, 45 (%76.3) hasta %94 ve üzeri saturasyona sahipti. Son vizit aralığında 6-DYT yapılan 64 hasta mevcuttu. Başlangıç SpO₂ değeri %93 ve altı olan 4 hasta (%6.3), %94 ve üzeri olan 60 hasta (%93.7) iken, bitiş SpO₂ değeri %93 ve altı 11 hasta (%17.2), %94 ve üzeri olan 53 hasta (%82.8) izlendi (p=0.574) (Tablo 6).

Toplam yürüme mesafeleri; 1. vizit aralığında 397 m (± 83.2), 2. vizit aralığında 363 m (± 95.5), 3. vizit aralığında ise 404 m (± 71.5) olarak ölçüldü ($p=0.03$) (Tablo 6).

Hastalarda değerlendirilen diğer bir veri ise kilo kaybı olup olmamasıydı. İlk vizit aralığında 76 (%51.1), ikinci vizit aralığında 115 (%71.4), üçüncü vizit aralığında ise 59 (%60.2) hastada kilo kaybı izlendi ($p=0.028$). Ortalama kilo kaybı miktarı vizit aralıklarına göre sırasıyla; 3.2 kg (± 3.6), 7.5 kg (± 5.0), 8.6 kg (± 6.4) olarak hesaplandı ($p=0.00$).

Tablo 6: Altı dakika yürüme testi verileri

	Başlangıç SpO2 (%)	Bitiş SpO2 (%)	Mesafe (m)
1. Vizit			
%93 ve altı	4 (%7.5)	9 (%17)	397 (± 83.2)
%94 ve üzeri	49 (%92.5)	44 (%83)	
2. Vizit			
%93 ve altı	3 (%5.1)	14 (%23.7)	363 (± 95.5)
%94 ve üzeri	56 (%94.9)	45 (%76,3)	
3. Vizit			
%93 ve altı	4 (%6.3)	11 (%17.2)	404 (± 71.5)
%94 ve üzeri	60 (%93.7)	53 (%82.8)	
Toplam			
%93 ve altı	11 (%6.2)	34 (%19.3)	388 (± 85.1)
%94 ve üzeri	165 (%93.8)	142 (%80.7)	
p	0.551	0.557	0.03

Günlük işlerini yapabilme veya aktif mesleğe geri dönüş süresini sorgulayan, normal hayata dönüş süresi sırasıyla; 14 gün (± 7.5), 20.7 gün (± 15.2), 26.9 gün (± 26.3) şeklindeydi ($p<0.005$). Değerlendirme yapıldığı anda, hastaların ortalama

25,4. günde değerlendirildiği ilk vizit aralığında 24 (%12,6), 71,1. günde değerlendirildiği ikinci vizit aralığında 24 (%11,8) ve 171. günde değerlendirildiği üçüncü vizit aralığında ise 13 (%11,2) hasta ise henüz normal hayatına dönemediğini ifade etmiştir.

Çalışmaya dahil edilen katılımcılara, Yaygın Anksiyete Bozukluğu-7 (YAB-7) ölçeği kullanılarak anksiyete ölçümü yapıldı. Toplam 7 soruluk bu ölçekte en yüksek 21 puan üzerinde hesaplama yapılmakta ve 0-4 puan arası anksiyete riski yok, 5-9 puan arası hafif anksiyete, 10-14 puan arası orta şiddetli anksiyete ve 15 puan ve üzeri de şiddetli anksiyete olarak sınıflandırılmaktadır. Gruplar arasında YAB-7 skoruna göre anksiyete düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanamamıştır ($p=0.084$) (Tablo 7).

Tablo 7: Vizit aralıklarına göre anksiyete şiddeti

	Anksiyete yok	Hafif anksiyete	Orta anksiyete	Şiddetli anksiyete
1. Vizit	57 (%34.3)	41 (%24.7)	44 (%26.5)	24 (%14.5)
2. Vizit	63 (%36.4)	35 (%20.2)	38 (%22.0)	37 (%21.4)
3. Vizit	39 (%37.9)	34 (%33.0)	17 (%16.5)	13 (%12.6)
Toplam	159 (%36.0)	110 (%24.9)	99 (%22.4)	74 (%16.7)

4.4. Laboratuvar ve Radyolojik Bulgular

Üç vizit aralığında hastaların biyokimyasal ve radyolojik bulguları değerlendirilerek gruplar arası karşılaştırmalar yapıldı. Biyokimyasal parametrelerden; ortalama Lenfosit, Nötrofil, CRP, Prokalsitonin, Ferritin, ALT ve Kreatin kinaz (CK) düzeyleri arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Gruplara göre ortalama Lenfosit sayıları; 2215/ μ l (± 1097), 2460/ μ l (± 1072), 2625/ μ l (± 1688) olarak hesaplandı ($p=0.01$). Nötrofil sayılarının gruplara göre dağılımı; 5443/ μ l (± 2578), 5177/ μ l (± 4278), 4355/ μ l (± 1771) olarak gerçekleşti ($p=0.000$). Gruplar arası CRP düzeyleri sırasıyla; 8.1mg/L (± 13.3), 7.9mg/L (± 14), 12.1mg/L (± 66.2) şeklinde izlendi ($p=0.018$). Prokalsitonin düzeyleri ise; 0.04 μ g/L (± 0.03), 0.18 μ g/L (± 1.03), 0.03 μ g/L (± 0.02) olarak hesaplandı ($p=0.044$). Gruplara göre Ferritin düzeyleri; 158.8 μ g/L

(± 178.9), 167.8 $\mu\text{g/L}$ (± 261.8), 75.5 $\mu\text{g/L}$ (± 70.1) şeklindeydi ($p=0.001$). Vizit aralıklarına göre ALT seviyeleri ise; 36U/L (± 28.3), 32U/L (± 41.6), 24.5U/L (± 21.1) ($p=0.00$) iken CK seviyeleri 71.7U/L (± 63.3), 80.7U/L (± 72.0), 102.6U/L (± 59.0) şeklindeydi ($p=0.00$) (Tablo 8).

Tablo 8: Vizit aralıklarına göre laboratuvar sonuçları

	1. vizit	2. vizit	3. vizit	Toplam	Normal aralık	p
Laboratuvar						
Lökosit	8439	8199	7133	8223	3710-10190 / μl	0.452
Hemoglobin	13.6	13.6	13.9	13.7	12.89-16.73 g/dL	0.225
Trombosit	282	265	259	271	130-400 $10^3/\mu\text{l}$	0.258
Nötrofil	5443	5177	4355	5074	1910-7080 / μl	0.000
Lenfosit	2215	2460	2625	2410	1200-3600 / μl	0.001
CRP	8.1	7.9	12.1	9.0	< 5 mg/L	0.018
Prokalsitonin	0.04	0.18	0.03	0.1	< 0.5 $\mu\text{g/L}$	0.044
Glukoz	108	114	101	109	70-100 mg/dL	0.159
Kreatinin	0.79	0.79	0.82	0.8	0.67-1.17 mg/dL	0.237
BUN	16.8	16.3	16.5	16.5	6-20 mg/dL	0.474
ALT	36	32	24.5	31.7	0-45 U/L	0.000
AST	24.5	23.1	21.6	23.2	0-35 U/L	0.107
GGT	42.4	55.8	25.1	42.8	0-55 U/L	0.000
LDH	223	230	205	222	<248 U/L	0.075
CK	71.7	80.7	102.6	82.4	20-200 U/L	0.000
D-Dimer	0.7	1.3	0.8	0.9	0-0.55mg/L	0.555
Ferritin	158.8	167.8	75.5	140.8	23.9-336.2 $\mu\text{g/L}$	0.001
TSH	1.8	2.5	2.1	2.2	0.34-5.6 $\mu\text{IU/mL}$	0.864

Polikliniğimize başvuran hastalar, akciğer grafisi ve klinik gereklilik halinde bilgisayarlı akciğer tomografisi (BT) ile radyolojik olarak değerlendirildi. İlk vizit aralığında 74 (%41,6) hastada patolojik grafi bulgusu saptanırken, ikinci vizit aralığında 65 (%35.3), üçüncü vizit aralığında ise 26 (%21.8) hastada patolojik röntgen bulgusu izlenmiştir ($p=0.02$) (Tablo 9).

İlk vizit aralığında en sık izlenen patolojik röntgen bulgusu buzlu cam opasiteleri (n=52, %29.2) olurken, benzer şekilde ikinci vizit aralığında da en sık buzlu cam opasiteleri görülmüştür (n=50, %27.2). Üçüncü vizit aralığında en sık karşılaşılan patolojik grafi bulgusu ise çizgisel/retikuler opasiteler olmuştur (n=22, %18.5). Patolojik röntgen bulgularının dağılımı ise iki taraflı (%27.2), periferik yerleşimli (%27.4) olarak gözlendi (Tablo 9).

Polikliniğimize başvuran COVID-19 geçiren hastaları değerlendirdiğimiz çalışmamızda, klinik gereklilik ve endikasyon dahilinde seçilmiş hastalara bilgisayarlı toraks tomografisi (BT) çekildi. İlk vizit aralığında 18, ikinci vizit aralığında 24 ve üçüncü vizit aralığında 22 hastaya BT çekildiği görüldü. Vizit aralıklarına göre patolojik BT bulgusu olan hasta sayıları 16 (%88.9), 17 (%70.8), 20 (%90.9) olarak izlendi (Tablo 10).

Tablo 9: Akciğer röntgen bulguları

	1. vizit	2. vizit	3. vizit	Toplam	p
Patolojik bulgu	74 (%41.6)	65 (%35.3)	26 (%21.8)	165 (%34.3)	0.02
Buzlu cam opasitesi	52 (%29.2)	50 (%27.2)	7 (%5.9)	109 (%22.7)	<0.01
Konsolidasyon	13 (%7.3)	8 (%4.3)	1 (%0.8)	22 (%4.6)	0.032
Çizgisel/retikuler op.	33 (%18.5)	44 (%23.9)	22 (%18.5)	99 (%20.6)	0.364
Atelektazi	21 (%11.8)	18 (%9.8)	13 (%10.9)	52 (%10.8)	0.826
Bronşiektazi	4 (%2.2)	2 (%1.1)	4 (%3.4)	10 (%2.1)	*
Plevral efüzyon	0 (%0.0)	2 (%1.1)	1 (%0.8)	3 (%0.6)	*
Kavite	0 (%0.0)	1 (%0.5)	0 (%0.0)	1 (%0.2)	*
Nodül	1 (%0.5)	0 (%0.0)	1 (%0.8)	2 (%0.4)	*
Periferik yerleşim	54 (%30.3)	55 (%29.9)	23 (%19.3)	132 (%27.4)	0.073
Santral yerleşim	2 (%1.1)	17 (%9.2)	1 (%0.8)	20 (%4.2)	*
Bilateral dağılım	48 (%27.0)	60 (%32.6)	23 (%19.3)	131 (%27.2)	0.04
Multilobar dağılım	26 (%14.6)	31 (%16.8)	19 (%16.0)	76 (%15.8)	0.84
Subplevral dağılım	18 (%10.1)	37 (%20.1)	12 (%10.1)	67 (%13.9)	0.009

*: p değeri verilememiştir.

Sık izlenen BT bulgusu olan buzlu cam opasitelerinin vizit aralıklarına göre dağılımı; 11 (%61.1), 13 (%54.2), 9 (%40.9) şeklinde gerçekleşti. Çizgisel-retikuler opasitelerin dağılımı ise; 7 (%38.9), 9 (%37.5), 14 (%63.6) hasta olarak görüldü. Atelektazi; 6 (%33.3), 7 (%29.2), 6 (%27.3) şeklinde dağılırken, bronşiektazi dağılımı ise; 3 (%16.7), 6 (%25.0), 6 (%27.3) şeklindeydi. İnterlobuler septalarda kalınlaşma bulgusu ilk vizit aralığında görülmezken, ikinci vizit aralığında 4 (%16.7), üçüncü vizit aralığında 7 (%31.8) hastada görüldü. Kaldırım taşı bulgusu ise son vizit aralığında 5 (%22.7) hastanın BT'sinde görüldü (Tablo 10).

Tablo 10: BT bulgularının dağılımı

	1. Vizit	2. Vizit	3. Vizit	Toplam
Patolojik bulgu	16 (%88.9)	17 (%70.8)	20 (%90.9)	53 (%82.8)
Buzlu cam op.	11 (%61.1)	13 (%54.2)	9 (%40.9)	33 (%51.6)
Çizgisel-retikuler op.	7 (%38.9)	9 (%37.5)	14 (%63.6)	30 (%46.9)
Atelektazi	6 (%33.3)	7 (%29.2)	6 (%27.3)	19 (%29.7)
Bronşiektazi	3 (%16.7)	6 (%25.0)	6 (%27.3)	15 (%23.4)
İnterlobuler septal kal.	-	4 (%16.7)	7 (%31.8)	11 (%17.2)
Kaldırım taşı	-	-	5 (%22.7)	5 (%7.8)
Pulmoner nodul	-	7 (%29.2)	5 (%22.7)	12 (%18.8)
Lenfadenopati (LAP)	-	2 (%8.3)	2 (%9.1)	4 (%6.3)
Konsolidasyon	1 (%5.6)	1 (%4.2)	-	2 (%3.1)
Plevral efüzyon	1 (%5.6)	-	1 (%4.5)	2 (%3.1)
Bal peteği	-	-	2 (%9.1)	2 (%0.4)
Periferik yerleşim	11 (%61.1)	14 (%58.3)	18 (%81.8)	43 (%67.2)
Bilateral yerleşim	10 (%55.6)	14 (%58.3)	17 (%77.3)	41 (%64.1)
Multilobar yerleşim	10 (%55.6)	13 (%54.2)	12 (%54.5)	35 (%54.7)
Subplevral yerleşim	1 (%5.6)	11 (%45.8)	8 (%36.4)	20 (%31.3)

4.5. Post-COVID komplikasyonlar

Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastalarda farklı oranlarda pulmoner ve ekstrapulmoner çeşitli komplikasyonlar gözlemlendi. Birinci ziyaret aralığında değerlendirilen katılımcılardan 9'unda (%4.7), ikinci ziyaret aralığında 47'sinde (%23.2), üçüncü ziyaret aralığında ise 31 (%24.4) hastada komplikasyon geliştiği görüldü ($p<0.005$). En sık görülen komplikasyon COVID sonrası akciğer fibrozisi olarak bulundu ve ikinci ziyaret aralığında 38 (%18.7), üçüncü ziyaret aralığında 20 (%15.7) hastada saptandı. Diyabet (DM) ziyaret aralıklarına göre 6 (%3.2), 11 (%5.4), 7 (%5.5) hastada görüldü. Pulmoner tromboemboli (PTE) ve venöz tromboemboli (VTE) ilk ziyaret aralığında 1 (%0.5) hastada görülürken, ikinci ziyaret aralığında 4 (%2.0), üçüncü ziyaret aralığında ise 7 (%5.5) hastada görüldü (Tablo 11).

Tablo 11: Komplikasyonların dağılımı

	1. ziyaret	2. ziyaret	3. ziyaret	Toplam
Komplikasyon	9 (%4.7)	47 (%23.2)	31 (%24.4)	68 (%13.1)
Pulmoner fibrozis	-	38 (%18.7)	20 (%15.7)	58 (%11.2)
Diyabet (DM)	6 (%3.2)	11 (%5.4)	7 (%5.5)	24 (%4.6)
PTE/VTE	1 (%0.5)	4 (%2)	7 (%5.5)	12 (%2.3)
Hipertansiyon	2 (%1.1)	1 (%0.5)	2 (%1.6)	5 (%1.0)
KBH	-	-	1 (%0.8)	1 (%0.2)
GİS kanama	-	1 (%0.5)	-	1 (%0.2)
Avasküler nekroz	-	-	1 (%0.8)	1 (%0.2)
Proteinüri	1 (%0.5)	-	-	1 (%0.2)
Hipotiroidi	-	-	1 (%0.8)	1 (%0.2)

5. TARTIŞMA

Akut SARS-CoV-2 enfeksiyonu tanısı, tedavisi ve takibi ile ilgili çalışmalar ve konu ile ilgili tartışmalar devam ederken; hastalığı geçirip iyileşen hastaların devam eden semptomları, mevcut klinik durumu, gelişen komplikasyonlar ve bunların yönetimi ile ilgili soru işaretleri pandemi süreci ilerledikçe daha sıklıkla karşımıza çıkmaktadır. Bu amaçla çalışmamızda; akut enfeksiyonu geçirip iyileşen ve polikliniğimize başvuran hastaların demografik verilerini, ek hastalıklarını, takip şekil ve sürelerini, aldıkları tedavileri, devam eden ve başvurularına sebep olan semptomları, laboratuvar ve radyolojik bulgularını, gelişen komplikasyonları tanımlamaya çalıştık.

Konu ile alakalı literatürde uzun dönem sonuçların tanımlandığı yayınlar oluşmaya başlamakla birlikte, poliklinik başvurularının değerlendirildiği çalışmamız bu konuda öncül olma özelliği taşımaktadır. Çalışmamızda ilk vizit aralığında tanı anından itibaren ortalama 25.4 günde 190, ikinci vizit aralığında 71.1 günde 203 ve üçüncü vizit aralığında 171 günde 127 olmak üzere mükerrer hastalarla birlikte toplam 520 hasta değerlendirilmiş ve bu süreçte klinik, laboratuvar ve radyolojik değişimler incelenebilmiştir.

Huang ve ark. taburcu olan COVID-19 hastaları ile yaptığı, semptom başlangıcından itibaren ortalama 6. ayda 1733 hastanın değerlendirildiği çalışmada; hastaların %76'sı halen devam eden bir semptomlarının olduğunu ifade etmişlerdir ve şiddetli hastalık geçirenlerde bu oran daha da yüksek saptanmıştır. Devam eden semptomlar sıklık sırasına göre; halsizlik ve kas ağrısı, uyku bozukluğu, saç dökülmesi ve koku alamama olarak izlenmiştir (72).

Carfi ve ark. yaptığı başka bir çalışmada ise, hastalar taburculuk sonrası semptom başlangıcından itibaren ortalama 60.3 günde değerlendirilerek semptom sorgulaması yapılmıştır. Toplam 143 katılımcılı bu çalışmada hastaların yalnızca %12,6'sı tüm semptomların gerilediğini, hastaların %32'si 1 veya 2, %55'i ise 3 veya daha fazla semptomun halen devam ettiğini belirtmişlerdir. En sık gözlenen semptomlar ise sırasıyla halsizlik, nefes darlığı, eklem ağrıları ve göğüs ağrısı olarak sıralanmıştır (6).

Çalışmamızda, polikliniğe başvuran hastaların vizit aralıklarına göre %96.3, %90.6 ve %89.8 oranında devam eden semptomları mevcuttu. En sık izlenen başvuru

semptomları efor dispnesi, halsizlik, öksürük, göğüs ve sırt ağrısı, çabuk yorulma, kas ve eklem ağrıları olarak sıralandı. Nefes darlığı, efor dispnesi ve çabuk yorulma gibi semptomların son vizit aralığında daha sık gözlenmesi, 3. vizit aralığında daha ağır hastalık geçiren ve solunumsal şikayetleri halen devam eden hastaların daha çok polikliniğe başvurması ile ilişkili olduğu düşünüldü.

Unutkanlık ve hafıza problemleri ilk vizit başvurusunda %5,8 oranında gözlenirken, sonraki vizitlerde bu oranın sırasıyla %9,4 ve %22,0 olarak artarak ilerlediği görüldü. Tanı anından itibaren yaklaşık 6. ayda kas eklem ağrılarının devam etmesi, uyku düzensizlikleri yaşanması, unutkanlık ve hafıza bulanıklığı gibi semptomların halen devam etmesi hatta kötüleşmesi, üzerinde çalışmaların devam ettiği Post Covid-19 Nörolojik Sendrom'un (PCNS) birer komponenti olarak düşünüldü (76).

Taburculuk sonrası ortalama 8. haftada toplam 384 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada; 333 (%87) hastaya akciğer grafisi alınmış ve %85 oranında patolojik grafi bulgusu saptanmıştır. Grafilerin %56'sı Covid-19 açısından tipik, %29'u ise belirsiz olarak değerlendirilmiştir (77). Bizim çalışmamızda ise vizit aralıklarına göre patolojik grafi oranları sırasıyla %41.6, %35.3, %21.8 olarak saptanmıştır. Daha çok erken dönem radyolojik bulgu olan buzlu cam opasiteleri ilk vizit aralığında dominant iken, ilerleyen vizit aralıklarında yerini çizgisel/retikuler opasitelere ve atelektazilere bıraktığı görülmüştür.

Covid-19'a bağlı uzun dönem radyolojik bulgular açısından literatürde kısıtlı veri bulunmakta, olgu sunumları ve vaka serileri göze çarpmaktadır. Uzun dönem BT bulgularının da değerlendirildiği Çin'de yapılan bir çalışmada; semptom başlangıcından itibaren 6. ayda değerlendirilen 353 hastaya HRCT çekilmiş ve 186 (%53) hastada en az bir adet patolojik tomografi bulgusu izlenmiştir. En sık izlenen BT bulgusu buzlu cam opasiteleri olurken, daha sonra düzensiz çizgisel opasiteler izlenmiştir. Hafif hastalık geçirenlerde daha çok buzlu cam opasiteleri, şiddetli hastalıkta çizgisel opasiteler daha sık gözlenmiştir (72). Bizim çalışmamızda klinik gereklilik dahilinde nispeten sınırlı sayıda BT çekildiği görülmektedir (tüm vizitlerde toplam 64 hasta). En sık izlenen patolojik BT bulguları buzlu cam opasiteleri, çizgisel/retikuler opasiteler ve atelektazi olarak izlenmiştir. Erken dönemde buzlu cam

opasiteleri daha sık görülürken, ilerleyen dönemde çizgisel/retikuler opasitelerin daha yaygın izlenen BT bulguları olduğu gözlenmektedir.

Çalışmamız dahilinde polikliniğimize başvuran hastaların laboratuvar tetkikleri değerlendirildi ve vizit aralıklarına göre karşılaştırıldı. Vizit aralıklarına göre ortalama Lenfosit ve Nötrofil sayıları, CRP, Prokalsitonin, Ferritin, ALT ve Kreatin kinaz (CK) düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Literatürde uzun dönem laboratuvar verilerinin karşılaştırılmalı olarak değerlendirildiği geniş katılımcılı farklı yayınlar bulunamadı. Ancak hastalığın erken döneminde çeşitli biyobelirteçlerin prognoza ilişkin veriler sunacağını düşündüren veriler bulunmaktadır. Konuyla alakalı 34 çalışmanın incelendiği bir sistematik derlemede; serum C-reaktif protein (CRP), interlökin-6 (IL-6), Laktat dehidrogenaz, D-dimer seviyelerinin kritik hastalarda daha fazla yükseldiği gözlenmiştir (78). Ayrıca artmış toplam beyaz küre sayısındaki yükseklik kötü prognostik faktör olarak gözlenirken, Lenfosit ve Monositlerin dahil olduğu agranulositer serideki düşüş kötü hastalık seyri ile ilişkili bulunmuştur. Hücre hasarı ile ilişkilendirilen ve Glukoz metabolizmasının bir parçası olan Laktat dehidrogenaz (LDH) seviyeleri yoğun bakımda takip edilen hastalarda daha yüksek saptanmıştır (78). Bir fibrin yıkım ürünü olan D-dimer, fibrinolitik sistem ve koagulasyon aktivasyonunu gösteren bir biyobelirteçtir. Fransa’da yapılan ve 71 çalışmanın dahil edildiği bir derlemede, COVID-19’da artmış D-dimer seviyelerinin (normal üst sınırın 3-4 katı), kötü prognoz ve mortalite ile ilişkili olduğu değerlendirilmiştir (79). Çalışmamıza dahil edilen hastaların ortalama D-dimer seviyeleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık gözlenmedi. Ancak tüm vizit aralıklarında ve özellikle hastaların yaklaşık ortalama 6. ayda değerlendirildiği 3. vizit aralığında hala D-dimer seviyelerinin normal üst sınırın üzerinde olması; hastalarda koagulasyon ve fibrinolitik sistemin henüz fizyolojik sınırlara gelmemiş olduğunu düşündürmektedir.

İngiltere merkezli 384 katılımcılı bir çalışmada, hastaların yatış anı, taburculuk öncesi ve takip laboratuvar bulgularının karşılaştırmalı olarak değerlendirildiği görüldü. Hastane yatış süresinin ortalama 6,4 gün, taburculuk sonrası hastaların değerlendirme anının ortalama 54 gün olduğu çalışmada; toplam beyaz küre sayısı başvuru anında 6990/ μ l, taburculuk öncesi 6850/ μ l, kontrol vizitinde ise 6490/ μ l olarak hesaplandığı görüldü. Lenfosit sayıları ise sırasıyla 950/ μ l, 1230/ μ l ve 1950/ μ l

olarak hesaplandı. Sırasıyla CRP seviyelerinin ise; 76 mg/L, 38 mg/L, 1 mg/L olarak hesaplandığı görüldü. Aynı çalışmada, D-dimer düzeylerinin; 785 ng/mL, 878.5 ng/mL, 384 ng/mL olarak ölçüldüğü görüldü (77).

Çalışmamızda değerlendirilen hastaların ortalama CRP seviyelerinin tüm vizit aralıklarında normal üst sınır olan 5 mg/L'den yüksek olduğu saptanırken özellikle 3. vizit aralığında daha da yükseldiği görülmüştür. Bu durum da katılımcıların yaklaşık ortalama 6. ayda değerlendirildiği 3. vizit aralığında polikliniğimize başvuran hastaların daha şiddetli hastalık geçirmiş olmaları ve hastane yatış oranlarının daha yüksek olması ile ilişkili olduğu düşünüldü. Ortalama nötrofil ve lenfosit sayıları tüm vizit aralıklarında normal sınırlarda izlenmekle birlikte; vizit aralıklarına göre nötrofil sayısının azalması, lenfosit sayısının artması ve bağlı olarak nötrofil/lenfosit oranının gerilemesi hastalık şiddetinin gerilemesi ile ilişkili düşünüldü ve literatür verileri ile uyumlu olduğu görüldü. Ayrıca tüm aralıklarda yine normal sınırlarda olmasına rağmen ortalama toplam beyaz küre sayısının da ilerleyen vizit aralıklarında gerilemiş olduğu gözlemlendi.

Serum Ferritin seviyesinin, inflamatuvar bir belirteç olarak artış gösterdiği bilinmektedir. Covid-19 hastalarında Ferritin düzeylerinin değerlendirildiği 70 çalışmanın karşılaştırıldığı bir derlemede; ciddi hastalıkta Ferritin seviyesinin daha yüksek olduğu gözlenirken [(95% CI 306.51- 489.02), $P < .001$], hayatını kaybeden hastalarda yaşayanlara göre belirgin seviyede yüksek olduğu saptanmıştır [(95% CI 391.01- 963.33), $P < .001$] (80). Bizim çalışmamızda, ortalama serum Ferritin seviyeleri tüm vizit aralıklarında normal seviyelerde olmakla birlikte, ilerleyen vizit aralıklarında istatistiksel olarak anlamlı şekilde gerilediği gözlenmiştir ve bu da erken dönemde hastalık şiddeti ile ilişkilendirilebileceğini düşündürmüştür.

Özellikle şiddetli COVID-19 hastalarında, yaygın akciğer tutulumu, makrofaj aktivasyon sendromu, aşırı immun yanıt ve sonrasında gelişen ARDS tablosu, ileri yaş, yoğun bakım takibi ve mekanik ventilasyon gibi nedenlerle solunumsal komplikasyonlar ve akciğer fibrozisi gözlenmektedir (81). Bu durum, özellikle şiddetli hastalık geçiren ve hayatta kalan hastaların ilerleyen dönemde akciğer fibrozisi açısından risk altında olduğunu düşündürmektedir. COVID-19 sonrası komplikasyonlar açısından 15 farklı ülkeden 69 çalışmanın değerlendirildiği bir meta

analizde; en sık nefes darlığı, öksürük, akciğer fonksiyon bozuklukları ve akciğer fibrozisi izlenmiştir (82). Çalışmamız dahilinde değerlendirdiğimiz hastalarımızda da sıklıkla devam eden solunum sıkıntıları ve COVID-19 sonrası komplikasyon olarak pulmoner fibrozis yaygın olarak görüldü. Hastaların takiplerinde 12. haftadan sonra halen devam etmekte olan ve akciğer fibrozisi ile ilişkili olduğu düşünülen; çizgisel, retiküler opasiteler, traksiyon bronşektazileri, bal peteği gibi radyolojik bulgular izlenen hastalar post-covid akciğer fibrozisi olarak değerlendirildi. Bu bağlamda ikinci vizit aralığında 38 (%18,7), üçüncü vizit aralığında ise 20 (%15,7) hastada akciğer fibrozisi düşünüldü. Son vizit aralığında nispeten daha az olduğu gözlenmekle birlikte, daha uzun dönem takiplerle birlikte solunumsal semptom ve fibrozisin hangi düzeyde kalıcı olacağının değerlendirilmeye ihtiyacı olduğu düşünülmektedir.

SARS-CoV-2'ye bağlı hiperkoagulabilite, inflamasyon, endotel hasarı, trombosit fonksiyon bozukluğu, immobilite gibi nedenlerle COVID-19 hastaları artmış tromboembolik olaylar, makrovasküler ve mikrovasküler trombozlar açısından risk altındadır (83). COVID-19 hastalarında tromboembolik olayların incelendiği bir meta analizde; venöz tromboemboli (VTE) yaklaşık %30, derin ven trombozu (DVT) %20 ve pulmoner tromboemboli (PTE) ise %18 oranında görüldüğü saptanmıştır (84). Bizim çalışmamızda vizit aralıklarına göre %0.5, %2 ve %5.5 oranında PTE/VTE izlenirken, 2. vizit aralığında ise 1 (%0.5) hastada gastrointestinal sistem kanaması gözlemlendi. Servis ve yoğun bakım ünitelerinde takip edilen hastaların değerlendirildiği çalışmalara göre, hastalığı ayakta geçiren ve hafif klinikle atlatan hastaların yoğun olarak katıldığı çalışmamızda VTE olaylarının nispeten daha düşük oranda izlendiği görüldü.

Diyabetes mellitus (DM), COVID-19 için bağımsız bir risk faktörü olarak bilinmektedir. Kötü klinik sonuç ve mortalite ile ilişkili olduğu gözlenmiştir (85). Öte yandan COVID-19'un da kötü glisemik kontrol ve DM gelişimi için kolaylaştırıcı bir faktör olduğu düşünülmektedir. Stres hiperglisemisi, glukoz tolerans bozukluğu ve glisemik kontrolü bozan özellikle kortikosteroidler gibi ilaçların kullanımı, COVID-19 hastalarında DM gelişimi açısından kolaylaştırıcı faktörler olarak göze çarpmaktadır (86). Takip ettiğimiz hastalarımızda ilk vizit aralığında 6 (%3.2), ikinci vizit aralığında 11 (%5.4), son vizit aralığında ise 7 (%5.5) hastada DM geliştiği gözlemlendi. Hastalarımızda kortikosteroidlerin sık kullanımı, öncesinde muhtemel

bozulmuş açlık glukozu ve stres ilişkili faktörler nedeni ile hastalarda DM geliştiği düşünülmektedir.

Pandeminin ilk aylarında özellikle Çin'den gelen veriler ışığında viral klerensi hızlandırdığı ve olumlu klinik sonuçlarla ilişkili olduğu görülen (45), bakanlığımızca da COVID-19 tedavi rehberine eklenen Favipiravir, tedavi sürecinde en sık kullanılan ajan olarak görülmektedir. İkinci sırada antiagregan olarak kullanılan ASA, daha sonra ise sırasıyla D ve C vitaminleri yer almaktadır. DMAH tedavisinin sıklıkla kullanıldığı ve bunu da kortikosteroidler, immün plazma ve tocilizumab gibi immünmodulator ilaçların takip ettiği gözlenmektedir. Antibiyotik kullanımının da oldukça sık olduğu görülmekte, bunun; özellikle hastalarda ikincil bakteriyel pnömonilerin ekarte edilmesindeki zorluk nedeni ile ampirik tedavi verilmesindeki sıklıkla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Pandeminin erken döneminde SARS-CoV-2'nin hücreye girişini ve akciğer tutulumunu azaltabileceğine dair görüşlerin bulunduğu, bu nedenle de tedavi rehberinde de yer alan, ancak daha sonraki verilerle etkinliğinin beklenen düzeyde olmadığı hatta aksine potansiyel yan etkilerinin daha fazla olduğu görülen hidroksiklorokin'in de sık kullanıldığı gözlemlendi (67). Huang ve ark. yaptığı çalışmada hastanede takip edilen hastalarda antibiyotiklerin %77 ile en sık kullanılan ilaç olduğu görülürken, antiviraller %54, kortikosteroidler %23, IVIG %20, timozin %17 oranında kullanıldığı görüldü (72).

Uzun dönem takipte, ilk 14 gündeki erken tedavi dönemi ve taburculuk sonrasında en sık kullanılan ilaç sistemik kortikosteroidler olarak göze çarpmaktadır. İnterstisyel akciğer hastalıkları ve pnömonitis tedavisinde etkinliği bilinen ve buna istinaden post Covid-19 akciğer tutulumu/fibrozisi ve radyolojik bulguların gerilemesinde etkili olduğu tahmin edilen kortikosteroidlerin sıklıkla tercih edildiği düşünüldü (87). Mukolitik ilaçlar, DMAH ve inhaler steroidler de yaygın kullanılan ilaçlar olarak gözlenmektedir. Mukolitik ilaçların sekresyon atımını kolaylaştırması, antiinflamatuvar, antioksidan ve organoprotektif etkileri nedeni ile sıklıkla tercih edildiği (88), DMAH'ların ise tromboprofilaksiste güvenilir bir ajan olmasının sık kullanımına neden olduğu düşünülmektedir. Post covid öksürük tedavisinde kullanımı önerilen inhaler steroidlerin de sık tercih edilen ilaçlardan olduğu gözlemlendi (75). Devam eden oksijen ihtiyacı ve özellikle akciğer fibrozisi gelişen hastalar nedeni ile uzun süreli oksijen tedavisinin (USOT) kronik dönemde sıklıkla kullanıldığı görüldü.

Mevsimsel grip aşısı ve pnömokok aşılarının, özellikle ikincil solunum yolu enfeksiyonlarını engelleyerek Covid-19 seyrinin daha hafif geçmesi, yoğun bakımda yatış süresinin kısalması ve mekanik ventilasyon ihtiyacında azalma sağlayacağı düşünülmekte ancak bu konuda yeterli kanıt bulunmamaktadır (89,90). Çalışmamızda toplam popülasyonda pnömokok veya yıllık grip aşılardan herhangi biri ile aşılananlar ile aşılanmayanlar arasında servis yatış oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı (%49.2 vs. %38.8, $p=0.042$). Diğer alt gruplarda servis ve yoğun bakım yatışları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemekle birlikte, aşıli gruplarda yatış oranlarının genel olarak daha yüksek olduğu gözlemlendi. Bu durum, aşıli popülasyon genellikle 65 yaş üstü olması ve ek komorbiditelerinin daha fazla olmasına bağlı olarak genel hastane yatış oranlarının yüksek olması ile ilişkili olduğu düşünüldü.

COVID-19 sonrası polikliniğimize başvuran hastaların uzun dönem klinik, laboratuvar ve radyolojik verilerini incelediğimiz, demografik bulgular, takip bulguları, kullanılan tedavi yöntemlerini gözlemlediğimiz çalışmamızın ülke verilerimize ve literatüre katkıları olacağını düşünmekteyiz. İyileşen hastaların uzun dönemde özellikle solunumsal semptomlarının sebat etmekte olduğu, şiddetli hastalık geçirenlerde bu durumun daha ağır ve dirençli olduğu ancak uzun dönemde nispeten gerileyebileceği gözlenmiştir. Ayrıca nörobilişsel komplikasyonların da sık görüldüğü, uzun dönemde devam ettiği hatta kötüleştiği gözlenmiştir. Hastalarımızın daha uzun dönem takipleri ile klinik seyirlerinin ve sonuçlarının nasıl olacağının gözlenmesi, COVID-19'un uzun dönem bulgularının tespitinde daha da faydalı olacağı görüşündeyiz.

6. SONUÇLAR

- Çalışmamıza, Şubat 2021-Eylül 2021 tarihleri arasında, dahil etme kriterlerine uygun olan mükerrer vizitlerle birlikte toplamda 520 hasta kabul edildi.
- Hastaların tanı anından itibaren ortalama 25,4. günde değerlendirildiği ilk vizit aralığına 190, 71,1. günde değerlendirildiği ikinci vizit aralığına 203 ve 171. günde değerlendirildiği üçüncü vizit aralığına 127 hasta kabul edildi.
- Tanımlanan toplam popülasyonun %54'ü kadın, %46'sı erkek iken, ortalama yaş vizit aralıklarına göre sırasıyla 52.4, 54, 56.3 ve genel popülasyonun ise 54'tü.
- Değerlendirilen hastalardan ilk vizit aralığında %96.3, ikinci vizit aralığında %90.6 ve üçüncü vizit aralığında %89.8 hastanın halen devam eden en az 1 şikayeti mevcuttu. En sık gözlenen şikayetler sırasıyla efor dispnesi, halsizlik, öksürük, göğüs-sırt ağrısı ve çabuk yorulma olarak sıralandı.
- Akciğer röntgeni ile değerlendirilen hastalarda sırasıyla %41.6, %35.3 ve %21.8 oranında patolojik bulgu saptandı. Bilgisayarlı akciğer tomografisinde ise bu oranlar %88.9, %70.8 ve %90.9 olarak bulunmuştur.
- Laboratuvar bulgularından; lenfosit ve nötrofil sayıları, CRP, prokalsitonin, ferritin, ALT ve kreatin kinaz (CK) seviyelerinin ilerleyen vizit aralıklarında normal seviyelere geldiği ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. D-dimer seviyeleri arasında istatistiksel açıdan fark saptanmamakla birlikte tüm vizit aralıklarında yüksek seyrettiği izlendi.
- Hastaların tedavi olarak Favipravir, ASA, C ve D vitamin desteği, DMAH tedavilerini sık kullandıkları görülürken; antibiyotik ve hidroklorokin gibi ilaçların da yaygın olarak kullanıldığı görüldü. Standart tedavi sonrasında ise hastaların sistemik steroid, mukolitik, DMAH ve inhaler steroid tedavilerini yaygın olarak kullandığı; akciğer fibrozisi ve solunum yetmezliği nedeni ile uzun dönemde USOT tedavisinin de sık olarak tercih edildiği gözlemlendi.
- Periferik oksijen saturasyonu, mMRC skoru ve 6 dakika yürüme testi ile değerlendirdiğimiz hastalarımızın; son vizit aralığında yürüme mesafesinde gelişme ve oksijenasyonlarında bir önceki vizite göre iyileşme olduğu gözlemlendi.

- Komplikasyonlar açısından hastalar izlendiğinde son vizit aralığına doğru ilerledikçe daha sık komplikasyon geliştiği gözlemlendi. Akciğer fibrozis bulgularının ne kadar süre sebat edeceği açısından daha uzun takip gerektiği düşünülmekle birlikte, ilerleyen dönemlerde daha sık komplikasyon izlenmesi nedeni ile hastaların COVID 19’a bağlı komplikasyonlar açısından uzun süre takip edilmesi fayda sağlayacaktır.



7. KAYNAKLAR

1. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. Vol. 19, Nature Reviews Microbiology. Nature Research; 2021. p. 141–54.
2. 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. The Lancet. 2020 Feb 15;395(10223):497–506.
3. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/330992>. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report –23 [Internet]. 2020 [cited 2021 Oct 6]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/330992>
4. www.who.int. Situation Report-51 Situation in numbers total and new cases in last 24 hours. 2020.
5. Chams N, Chams S, Badran R, Shams A, Araji A, Raad M, et al. COVID-19: A Multidisciplinary Review. Vol. 8, Frontiers in Public Health. Frontiers Media S.A.; 2020.
6. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. Vol. 324, JAMA - Journal of the American Medical Association. American Medical Association; 2020. p. 603–5.
7. Huang L, Yao Q, Gu X, Wang Q, Ren L, Wang Y, et al. 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study. The Lancet. 2021 Aug 28;398(10302):747–58.
8. Gorna R, MacDermott N, Rayner C, O’Hara M, Evans S, Agyen L, et al. Long COVID guidelines need to reflect lived experience. Vol. 397, The Lancet. Elsevier B.V.; 2021. p. 455–7.
9. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19). China CDC Weekly Chinese Center for Disease Control and Prevention CCDC Weekly / Vol 2 / No 8113. 2020;
10. Chan JFW, Yuan S, Kok KH, To KKW, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. The Lancet. 2020 Feb 15;395(10223):514–23.
11. Chan JFW, Yuan S, Kok KH, To KKW, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. The Lancet. 2020 Feb 15;395(10223):514–23.
12. Vellas C, Delobel P, de Souto Barreto P. COVID-19, Virology and Geroscience: a Perspective. J Nutr Health Aging . 2020;

13. Besli Y. Footprints of the 21st Century Pandemic: Coronavirus History. *Infectious Diseases and Clinical Microbiology*. 2020 Aug 31;2(2):121–7.
14. Aitken C. *Clinical Virology*, 3rd Edition Edited by D. D. Richman , R. J. Whitley , and F. G. Hayden Washington, DC: ASM Press, 2009. 1408 pp, Illustrated. \$259.59 (hardcover). *Clinical Infectious Diseases*. 2010 Jun 15;50(12):1692–1692.
15. <https://viralzone.expasy.org/30>. Coronaviridae. Accessed 8.Jan.2022.
16. Enjuanes L, Smerdou C, Castilla J. Development of Protection Against Coronavirus Induced Diseases.
17. Luytjes W, Bredenbeek PJ, Noten AFH, Horzinek MC, Spaan' AM. Sequence of Mouse Hepatitis Virus A59 mRNA 2: Indications for RNA Recombination between Coronaviruses and Influenza C Virus. 1988.
18. Yeager CL, Ashmunt RA, Williams RK, Cardeillchio CB, Shapirot LH, Thomas Lookt A, et al. Human aminopeptidase N is a receptor for human coronavirus 229E. Vol. 83, 21. • Kueng. W .. Silber. E. & Eppenberger. U. *Analyt. Biochem*. 1989.
19. Hofmann H, Pyrc K, van der Hoek L, Geier M, Berkhout B, Pö S. Human coronavirus NL63 employs the severe acute respiratory syndrome coronavirus receptor for cellular entry [Internet]. Vol. 102. *PNAS*; 2005. Available from: www.pnas.org/cgidoi10.1073pnas.0409465102
20. Vlasak R, Luytjest W, Spaant W, Palese P. Human and bovine coronaviruses recognize sialic acid-containing receptors similar to those of influenza C viruses (receptor-destroying enzyme/acetylerase/hemagglutination/gangliosides). Vol. 85, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1988.
21. Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus ADME, Fouchier RAM. Isolation of a Novel Coronavirus from a Man with Pneumonia in Saudi Arabia. *New England Journal of Medicine*. 2012 Nov 8;367(19):1814–20.
22. Cong Y, Verlhac P, Reggiori F. The interaction between nidovirales and autophagy components. Vol. 9, *Viruses*. MDPI AG; 2017.
23. Mason RJ. Pathogenesis of COVID-19 from a cell biology perspective. Vol. 55, *European Respiratory Journal*. European Respiratory Society; 2020.
24. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. Vol. 10, *Journal of Pharmaceutical Analysis*. Xi'an Jiaotong University; 2020. p. 102–8.
25. Chams N, Chams S, Badran R, Shams A, Araji A, Raad M, et al. COVID-19: A Multidisciplinary Review. Vol. 8, *Frontiers in Public Health*. Frontiers Media S.A.; 2020.

26. 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 May 26;323(20):2052–9.
27. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*. 2020 Apr 30;382(18):1708–20.
28. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. Vol. 323, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2020. p. 1239–42.
29. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/therapeutic-options.html>. Information for Clinicians on Investigational Therapeutics for Patients with COVID-19. 2020.
30. World Health Organization. World Health Organization Laboratory Testing for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) In Suspected Human Cases: Interim Guidance. 2020.
31. Wang W XYGRLRHKWGTW. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA*. 2020 May 12;323(18):1843–4.
32. Xie X. Chest CT for Typical Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia: Relationship to Negative RT-PCR Testing. *Radiology*. 2020;296(2):41–5.
33. Abubakar Umar Anka 1 Mohammed Ibrahim Tahir, 1 Sharafudeen Dahiru Abubakar, 1, 2 Mohamed Alsabbagh, 3 Zeineb Zian, 4 Haleh Hamedifar, 5, 6 Araz Sabzevari, corresponding author 5, 7 and Gholamreza Azizicorresponding author 8. Coronavirus disease 2019 (COVID- 19): An overview of the immunopathology, serological diagnosis and management. *Scandinavian Journal of Immunology*. 2020;
34. Zhao J. Antibody Responses to SARS-CoV-2 in Patients With Novel Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis*. 2020 Nov;71(16):2027–34.
35. Fu L, Wang B, Yuan T. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: A systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2020 Jun;80(6):656–65.
36. Zhou F, Yu T, du R, Fan G. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020 Mar;395(10229):1054–62.

37. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020 Apr;18(4):844–7.
38. Wang D, Hu B, Hu C. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020 Mar;323(11):1061–9.
39. Ai T, Yang Z, Hou H. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology.* 2020 Aug;296(2):32–40.
40. Kanne JP, Little BP, Chung JH, Elicker BM, Ketani LH. Essentials for Radiologists on COVID-19: An Update. *Radiology.* 2020 Aug;296(2):113–4.
41. Bao C, Liu X, Zhang H, Li Y, Liu J. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) CT Findings: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Coll Radiology.* 2020 Jul;17(6):701–9.
42. Jacobi A, Chung M, Bernheim A, Eber C. Portable chest X-ray in coronavirus disease-19 (COVID-19): A pictorial review. *Clin Imaging.* 2020 Aug;64:35–42.
43. Stasi C, Fallani S, Voller F, Silvestri C. Treatment for COVID-19: An overview. *Eur J Pharmacol.* 2020 Dec;889(173644).
44. Ghasemnejad-Berenji M, Pashapour S. Favipiravir and COVID-19: A Simplified Summary. *Drug Res (Stuttg).* 2021;71(3):166–70.
45. Cai Q, Yang M, Liu D. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering (Beijing).* 2020AD;6(10):1192–8.
46. Özlüsen B, Kozan Ş, Rüştü Emre Akcan. Effectiveness of favipiravir in COVID-19: a live systematic review. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases.* 2021 Dec 4;40(12):2575–83.
47. Cao B, Wang Y, Wen D. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 May;382(19):1787–99.
48. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ. Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020 Sep;324(11):1048–57.
49. Singh AK, Singh A, Singh R. Molnupiravir in COVID-19: A systematic review of literature. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews.* 2021 Nov;15(6).
50. Mahase E. Covid-19: Molnupiravir reduces risk of hospital admission or death by 50% in patients at risk, MSD reports. *BMJ.* 2021 Oct;375.

51. Mahase E. Covid-19: Pfizer's paxlovid is 89% effective in patients at risk of serious illness, company reports. *BMJ*. 2021 Nov 8;
52. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-first-oral-antiviral-treatment-covid-19>. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes First Oral Antiviral for Treatment of COVID-19. Accessed 31.Jan.2022. 2021.
53. Guaraldi G, Meschiari M, Cozzi-Lepri A. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatology*. 2020 Oct;2(8):474–84.
54. Mehtap Pehlivanlar Küçük, Ahmet Oğuzhan Küçük, Kadir Çoban. Effect of tocilizumab on intensive care patients with Covid-19 pneumonia, a retrospective cohort study. *TURKISH JOURNAL OF MEDICAL SCIENCES*. 2021 Nov 9;2022(52).
55. T.C. Sağlık Bakanlığı. COVID-19 Antisitokin-antiinflamatuvar tedaviler, koagulopati yönetimi. 2020 Nov.
56. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(8):693–704.
57. <https://covid19treatmentguidelines.nih.gov>. National Institutes of Health. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. 2021.
58. Brown BL, McCullough J. Treatment for emerging viruses: Convalescent plasma and COVID-19. *Transfusion and Apheresis Science*. 2020 Jun;59(3).
59. <https://www.fda.gov/media/141477/download>. US Food and Drug Administration. Letter updating EUA for convalescent plasma. 2021.
60. Janiaud P, Axfors C, Schmitt AM. Association of Convalescent Plasma Treatment With Clinical Outcomes in Patients With COVID-19. *JAMA*. 2021 Mar 23;325(12):1185–95.
61. Clark E, Guilpain P, Filip IL. Convalescent plasma for persisting COVID- 19 following therapeutic lymphocyte depletion: a report of rapid recovery. *British Journal of Haematology*. 2020 Aug 16;190(3):154–6.
62. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-monoclonal-antibodies-treatment-covid-19>. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Monoclonal Antibodies for Treatment of COVID-19. 2021.
63. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.06.15.21258542v1.full.pdf>. RECOVERY Collaborative Group. Casirivimab and imdevimab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): A randomised, controlled, open-label, platform trial. 2021.

64. Mayer C, VanHise K, Caskey R. Monoclonal Antibodies Casirivimab and Imdevimab in Pregnancy for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Obstetrics & Gynecology*. 2021 Dec;138(6):937–9.
65. Hirshberg JS, Cooke E, Oakes MC. Monoclonal antibody treatment of symptomatic COVID-19 in pregnancy: initial report. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2021 Dec;225(6):688–9.
66. <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-coagulopathy>. COVID-19 and Coagulopathy: Frequently Asked Questions. 2021 Jan;
67. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Mafham M. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* . 2020 Nov;383(21):2030–40.
68. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. 2020; 383:2041. *N Engl J Med*. 2020;
69. Fowler AA, Truitt JD, Hite RD. Effect of Vitamin C Infusion on Organ Failure and Biomarkers of Inflammation and Vascular Injury in Patients With Sepsis and Severe Acute Respiratory Failure: The CITRIS-ALI Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;
70. <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-management-in-hospitalized-adults>. COVID-19 Specific Therapy. 2021.
71. Venkatesan P. NICE guideline on long COVID. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2021 Feb;9(2).
72. Huang C, Huang L, Wang Y. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *The Lancet*. 2021 Jan;397(10270).
73. Carvalho-Schneider C, Laurent E, Lemaignan A. Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset. *Clinical Microbiology and Infection*. 2021 Feb;27(2).
74. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nature Medicine*. 2021 Apr 22;27(4).
75. Funke-Chambour M, Bridevaux P-O, Clarenbach CF. Swiss Recommendations for the Follow-Up and Treatment of Pulmonary Long COVID. *Respiration*. 2021;100(8).
76. Wijeratne T, Crewther S. Post-COVID 19 Neurological Syndrome (PCNS); a novel syndrome with challenges for the global neurology community. *Journal of the Neurological Sciences*. 2020 Dec;419.
77. Mandal S, Barnett J, Brill SE. ‘Long-COVID’: a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalisation for COVID-19. *Thorax*. 2021 Apr;76(4).

78. Kermali M, Khalsa RK, Pillai K. The role of biomarkers in diagnosis of COVID-19 – A systematic review. *Life Sciences*. 2020 Aug;254.
79. Rostami M, Mansouritorghabeh H. D-dimer level in COVID-19 infection: a systematic review. *Expert Review of Hematology*. 2020 Nov 1;13(11):1265–75.
80. Cheng L, Li H, Li L. Ferritin in the coronavirus disease 2019 (COVID- 19): A systematic review and meta- analysis. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2020 Oct 19;34(10).
81. McDonald LT. Healing after COVID-19: are survivors at risk for pulmonary fibrosis? *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2021 Feb 1;320(2):257–65.
82. Elhiny R, Al- Jumaili AA, Yawuz MJ. An overview of post- COVID- 19 complications. *International Journal of Clinical Practice*. 2021 Oct 16;75(10).
83. Gąsecka A, Borovac JA, Guerreiro RA. Thrombotic Complications in Patients with COVID-19: Pathophysiological Mechanisms, Diagnosis, and Treatment. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 2021 Apr 19;35(2):215–29.
84. di Minno A, Ambrosino P, Calcaterra I. COVID-19 and Venous Thromboembolism: A Meta-analysis of Literature Studies. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2020 Oct 3;46(07):763–71.
85. Zhou Y, Chi J, Lv W. Obesity and diabetes as high- risk factors for severe coronavirus disease 2019. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2021 Feb 20;37(2).
86. Pal R, Bhadada SK. COVID-19 and diabetes mellitus: An unholy interaction of two pandemics. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2020 Jul;14(4):513–7.
87. Myall KJ, Mukherjee B, Castanheira AM. Persistent Post–COVID-19 Interstitial Lung Disease. An Observational Study of Corticosteroid Treatment. *Annals of the American Thoracic Society*. 2021 May;18(5):799–806.
88. de Flora S, Balansky R, la Maestra S. Rationale for the use of N- acetylcysteine in both prevention and adjuvant therapy of COVID- 19. *The FASEB Journal*. 2020 Oct 11;34(10):13185–93.
89. Sultana J, Mazzaglia G, Luxi N. Potential effects of vaccinations on the prevention of COVID-19: rationale, clinical evidence, risks, and public health considerations. *Expert Review of Vaccines*. 2020 Oct 2;19(10):919–36.
90. Thindwa D, Garcia Quesada M, Liu Y. Use of seasonal influenza and pneumococcal polysaccharide vaccines in older adults to reduce COVID-19 mortality. *Vaccine*. 2020 Jul;38(34):5398–401.