

T.C
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

**COVID-19 PNÖMONİSİ NEDENİYLE YATARAK TEDAVİ
ALAN HASTALARDA UZUN DÖNEM SEMPTOM VARLIĞI VE
COVID-19'A BAĞLI KOMPLİKASYONLARIN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Atalay ÖZKUL

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Yavuz HAVLUCU

MANİSA, 2023

ÖNSÖZ

Sadece tez danışmanım ve hocam olarak değil, insanlığım ve hekimliğim için bir mihenk taşı olan Prof. Dr. Yavuz HAVLUCU'ya,

Uzmanlık eğitimim süresince desteklerini hissettiğim, bilgi ve tecrübelerini aktaran ve iyi bir hekim olmam için çaba gösteren hocalarım Dr. Öğretim Üyesi Deniz KIZILIRMAK'a, Prof. Dr. Ayşın ŞAKAR COŞKUN, Prof. Dr. Ayşe Arzu YORGANCIOĞLU, Prof. Dr. Pınar ÇELİK ve Doç. Dr. Tuğba GÖKTALAY'a,

Mesleki ve özel hayatta zorluklara yan yana göğüs gerdiğim sevgili asistan ve hemşire arkadaşlarıma,

Sonsuz sevgi ve saygı ile teşekkürlerimi sunarım.

Atalay ÖZKUL

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ ii

TABLolar DİZİNİ

..... iii

ŞEKİLLER DİZİNİ

..... v

KISALTMALAR DİZİNİ

..... v

ÖZET vi

ABSTRACT vii

vii

GİRİŞ 1

GENEL BİLGİLER 1

2.1.	Post	COVID-19	
Tanımı.....			1
2.2.	Post	COVID-19	semptom ve
bulguları.....			3
2.2.1 Post COVID-19 solunumsal			
komplikasyonları.....			5
2.2.2 Post COVID-19 nöropsikiyatrik			
komplikasyonları.....			6
2.2.3 Post COVID-19 romatolojik			
komplikasyonları.....			7
2.2.4 Post COVID-19 kardiyovasküler			
komplikasyonları.....			7

2.2.5 Post COVID-19 gastrointestinal komplikasyonları.....	8
2.2.6 Akut COVID-19	
Tedavisi.....	8
3. GEREÇ VE YÖNTEM	
.....	9
3.1 Çalışma protokolü.....	9
3.2 Çalışmaya dahil edilme kriterleri.....	9
3.3 Çalışmadan dışlama	
kriterleri.....	9
4.	
BULGULAR.....	10
5. TARTIŞMA	
.....	39
6. SONUÇ VE	
ÖNERİLER.....	42
7. KAYNAKÇA.....	43

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Çalışma hastalarının epidemiyolojik özellikleri

Tablo 2: Çalışma grubu hastalarının eşlik eden hastalıklarına göre dağılımı

Tablo 3: Çalışma grubu hastalarının hastaneye yatış öncesi güncel olan T.C Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü COVID-19 Erişkin Hasta Tedavisi Kılavuzu'na göre hastalık ağırlığına göre dağılımı

Tablo 4: Çalışma grubu hastalarının tanı anında ihtiyacı olan solunum desteği

Tablo 5: Çalışma grubundaki hastaların almış oldukları tedavilere göre dağılımı

Tablo 6: Çalışma popülasyonunun radyolojik olarak akciğer lobu tutulum sayısına göre dağılımı

Tablo 7: Çalışma popülasyonunun kan ve serum laboratuvar değerlerine göre dağılımı

Tablo 8: Çalışma popülasyonundaki hastaların post COVID semptomlara göre dağılımı

Tablo 9: Nefes darlığının çeşitli faktörler varlığında risk katsayısı (OR) ve p değeri.

Tablo 10: Halsizlik-yorgunluk semptomunun çeşitli faktörler varlığında risk katsayısı (OR) ve p değeri.

Tablo 11: Öksürük semptomunun çeşitli faktörler varlığında risk katsayısı (OR) ve p değeri.

Tablo 12: Sırt ve göğüs ağrısı semptomunun çeşitli faktörler varlığında risk katsayısı (OR) ve p değeri.

Tablo 13: Kas ve eklem ağrısı semptomunun çeşitli faktörler varlığında risk katsayısı (OR) ve p değeri.

Tablo 14: Uyku düzensizliği semptomunun çeşitli faktörler varlığında risk katsayısı (OR) ve p değeri.

Tablo 15: Konsantrasyon eksikliği semptomunun çeşitli faktörler varlığında risk katsayısı (OR) ve p değeri.

Tablo 16: Unutkanlık semptomunun çeşitli faktörler varlığında risk katsayısı (OR) ve p değeri.

Tablo 17: Baş ağrısı semptomunun çeşitli faktörler varlığında risk katsayısı (OR) ve p değeri.

Tablo 18: Anksiyete-depresyonun çeşitli faktörler varlığında risk katsayısı (OR) ve p değeri.

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Akış diyagramı

Şekil 2: Hastaların beden kitle indeksine (BKİ) göre dağılımı

Şekil 3: Hastaların sigara kullanımına göre dağılımı

Şekil 4: Hastaların hastane başvuru zamanında oksijen desteği ihtiyacına göre dağılımı

Şekil 5: Hastaların tutulan akciğer lobu sayısına göre dağılımı

KISALTMALAR DİZİNİ

COVID-19 : Coronavirus Disease 19

SO₂: Kan oksijen saturasyonu

CRP : C-reaktif Protein

KOAH : Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

MERS : Middle East Respiratory Syndrome

mRNA : Messenger Ribonükleik Asit

PCR : Polymerase Chain Reaction

ÖZET

COVID-19 PNÖMONİSİ NEDENİYLE YATARAK TEDAVİ ALAN HASTALARDA UZUN DÖNEM SEMPTOM VARLIĞI VE COVID-19'A BAĞLI KOMPLİKASYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

SARS-CoV-2 enfeksiyonu (COVID-19), dünya çapında ciddi anlamda mortalite ve morbiditeye sebep olmuş bir pandemidir. Ağır enfeksiyondan sonra hastalığın bazı semptomları uzun süre devam edebilmekte ve yeni komplikasyonlar gelişebilmektedir. Bu çalışma, orta ve ağır COVID-19 enfeksiyonu tanısı ile hastanede yatmış olan hastaların taburculuktan sonraki altı ay içindeki şikayetlerini, hastalıkları ve bununla risk faktörlerini belirlemeyi amaçlamaktadır.

Manisa Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi pandemi servisine COVID-19 tanısı ile 01.03.2020 ve 31.08.2022 tarihleri arasında interne edilmiş olan

hastalar tarandı. Çalışmaya 5993 hasta dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, laboratuvar verileri, vücut kitle indeksleri, yatış döneminde aldıkları tedaviler, oksijen desteği ihtiyaçları, hastanede yatış süreleri, radyolojik olarak akciğer tutulumları, bazı komorbiditeleri kaydedildi. Bu hastalar telefon ile görüşülerek taburculuktan sonraki altı ay içinde var olan semptomları için sorgulandı. Hastaların özellikleri ile semptomları arasındaki risk katsayıları lineer regresyon analizi ile belirlendi. Tüm hastalardan yazılı onam alındı. Manisa Celal Bayar Üniversitesi Etik Kurulu'ndan onay alındı.

Hastaların yaklaşık dörtte birinde post-COVID semptom mevcuttu. Bu hastalarda en sık görülen semptom halsizlik ve yorgunluktu. En sık gözlenen komorbidite arteriyel hipertansiyondu. Tip II diyabetes mellitus, arteriyel hipertansiyon, interstisiyel akciğer hastalığı malign hastalık, COVID 19 akciğer tutulumunun, hastalık döneminde yüksek serum C- reaktif proteinin ve sigara içiyor olmanın; yapılan hemen hemen tüm analizlerde ciddi risk faktörleri olduğu gösterilirken normal vücut kitle indeksine sahip olmanın koruyucu bir faktör olduğu görüldü.

Gelecekte bir benzerinin görülme riski olan bu pandeminin uzun dönem semptomlarının ve bu semptomların risk faktörlerinin araştırılması için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

ABSTRACT

EVALUATION OF LONG-TERM SYMPTOMS AND COMPLICATIONS OF COVID-19 IN PATIENTS REQUIRING HOSPITALIZATION DUE TO COVID-19 PNEUMONIA

SARS-CoV-2 has caused a devastating pandemic with significant mortality and morbidity throughout the world. It had been shown that in both subacute and chronic period after severe infection, some symptoms from acute infection may remain and new complications may emerge. Our study aims to determine the risk factors for long term

complications and symptoms of hospitalized medium to severe COVID-19 patients in Manisa Celal Bayar University Hafsa Sultan Hospital.

Data of the patients who were hospitalized between 01.03.2020 ve 31.08.2022 were scanned. 5993 patients were included in the study. Demographic traits, comorbidities, laboratory data, treatment given during hospitalization, severity of need for oxygen treatment, radiologic lung involvement, hospitalization duration and body mass indices of the patients have been recorded. These patients were questioned for their symptoms for six months after hospital discharge by telephone calls. Regression analyses were applied for most of these data to determine the odds ratio between patient traits and symptoms. All patients have given written consent. Study have been ethically approved by Manisa Celal Bayar University Ethics Committee.

Almost one fourth of the patients had at least one post COVID symptom. Most common post COVID symptom was fatigue. While type II diabetes mellitus, arterial hypertension, suffering from an interstitial lung disease, malignancy, COVID 19 lung involvement, high CRP during diagnosis period and smoking were found to be statistically significant risk factors for many post COVID symptoms; having a normal body mass index was found as a protective factor.

More studies investigating long term post infectious symptoms of systemic viral infections can be helpful since the risk of a similar scale viral pandemic is present.

1. GİRİŞ

21. yüzyılda coronavirüsler ile ilişkili bilinen üç önemli salgın gerçekleşmiştir: SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome), Orta Doğu Solunum Sendromu (Middle East Respiratory Syndrome) ve COVID-19 (Corona Virüs 19 Disease). İlk olarak 21.yüzyılda uluslararası toplumu vuran ilk büyük yeni bulaşıcı hastalık SARS Kasım 2002 de Çin Halk Cumhuriyeti'nde ortaya çıktı, Şubat 2003'te Hong Kong'a ulaştı ve daha sonra beş kıtada 29 ülkede saptandı. Bu hastalık ile alakalı 8098 tanılı hasta ve 774 ölüm kaydedilmiştir¹. Daha sonra 2012'de Suudi Arabistan'da solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle hastaneye kaldırılan bir hastanın balgamından MERS-Cov-1 virüsü izole edilmiştir. Arap Yarımadası ve çevresinde Dünya Sağlık Örgütü'ne göre 2400'den fazla vaka bildirilmiş ve 480 ölüm kaydedilmiştir².

SARS-CoV-2 enfeksiyonu (COVID-19), dünya çapında ciddi anlamda mortalite ve morbiditeye sebep olmuş bir pandemidir. Tanımlandığından beri bu hastalık 700 milyona yakın doğrulanmış vaka ve yaklaşık 7 milyon ölüme sebep olmuştur (www.covid19.who.int). Hastalıktan etkilenenlerin büyük bir kısmı hafif-orta semptomlarla geçirirken yaklaşık %5'i şiddetli hastalık geçirmektedir².

2. GENEL BİLGİLER

2.1 POST COVID-19 TANIMI

Long COVID deyimi, ilk olarak University College London Arkeoloji Anabilim Dalı'nda onursal öğretim üyesi olarak çalışmakta olan Dr. Elisa Perego tarafından twitter.com'da kullanılmıştır³. Long COVID", Long hauler of COVID"(COVID'in uzun dönem taşıyıcısı) ve benzeri terimler daha sonrasında PCR negatif olup mikrobiyolojik iyileşme düşünülmüş, ancak çeşitli semptomları devam etmekte olan ve bu nedenle klinik iyileşme sağlanamamış hastalar için bilimsel veya tıbbi olmayan dergi

ve gazete gibi platformlarda kullanılmaya başlanmıştır^{4,5}. Bu gibi terimlerin sosyal medyada kullanımının artması, uluslararası camiada COVID-19 enfeksiyonu geçirmiş ancak bazı semptomları devam eden insanların bu durumla ilgili farkındalık kazanması ve tıp profesyonellerinin de bu konuda organize olmasını sağlamıştır.

Post-COVID sendromu, akut COVID-19 hastalığını takiben olağan sağlık durumuna dönüşün olmaması olarak kabul edilebilir. Akut COVID-19 hastalığının semptomları düzeldikten sonra ortaya çıkan yeni veya tekrarlayan semptomların gelişimini veya önceden var olan bir durumun ortaya çıkmasını da içerebilir.

Çoğu hasta, akut COVID-19 hastalığından sonra yaklaşık dört hafta içerisinde hastalık öncesi sağlık haline kavuşurken, bazı hastalarda bu şikayetler daha uzun süre devam eder.12 haftaya kadar iyileşmeyen semptomların çok daha uzun süre kalabileceği ve post COVID-19 sendromunun bulguları olabileceği belirtilmiştir.

COVID-19 enfeksiyonu ve enfeksiyonu takip eden “long-COVID” periyodu; bazı yazarlar tarafından “post akut COVID-19”ve “kronik COVID-19” ya da “post COVID-19 sendromu” gibi terimler ile zamansal olarak sınıflandırılmıştır⁶. Bazı yazarlar post COVID-19 sendromunu yalnızca zamansal değil, sendromun tanılanması için başka faktörlerin de varlığını şart olarak tanımlamıştır. Bu faktörlerden bazıları semptomların akut dönemde olmayıp post COVID-19 döneminde ortaya çıkması ve önceden var olan semptom veya durumların kötüleşmesi olarak da değerlendirilmiştir⁷.

Bu çalışmada araştırılan hastalık periyodu, kimi yazarlarca “kronik COVID-19 olarak tanımlanmış “post COVID-19” periyodunu kapsamaktadır. Çalışmamızda post COVID-19 sendromu, COVID-19 sonrası semptom ve bulguların 12 haftadan uzun sürmesi ancak bu durumun başka sebeplerle açıklanamaması olarak tanımlanmıştır.

Post COVID-19 sendromun oluşumunda katkısı olabilecek faktörler olarak, COVID öncesi komorbiditeler, başlangıçta veya COVID-19'a özgü olmayan uzun süreli bir akut hastalık seyrinden sonra fiziksel dekondisyon, depresyon ve anksiyete gibi uzun veya karmaşık bir hastalık seyri olan hastalığın fiziksel ve zihinsel sağlık sonuçları,

COVID-19 salgınının neden olduğu sosyal, çevresel ve ekonomik stres etkenleri düşünülmektedir⁷.

2.2 POST COVID-19 SEMPTOM VE BULGULARI

Post COVID-19 sendromunun; miyaljik ensefalomiyelit/kronik yorgunluk sendromu, postural ortostatik taşikardi sendromu (POTS) ve diğer disotonomi biçimleri veya mast hücre aktivasyon sendromu gibi diğer enfeksiyon sonrası sendromlarla benzerlikleri vardır. Bu tür durumlardan bazıları, koronavirüs enfeksiyonlarından kaynaklanan hayatı tehdit eden diğer iki hastalık olan SARS ve MERS'te de rapor edilmiştir.

Hafif veya asemptomatik SARS-CoV-2 enfeksiyonu geçirmiş hastalar da dahil olmak üzere akut SARS-CoV-2 enfeksiyonundan farklı derecelerde hastalığı olan kişilerde çok çeşitli başka yeni veya devam eden semptomlar ve klinik bulgular ortaya çıkabilir. Bu etkiler çoklu organ komplikasyonları, tedavi yan etkileri ve hastaneye yatışın etkileri ile örtüşebilir. Bu kategori, SARS-CoV-2 ile ilk akut enfeksiyondan sonra kalıcı veya aralıklı olabilen klinik olarak önemli ancak tam olarak anlaşılmayan semptomları (örn. düşünme veya konsantre olma güçlüğü, efor sonrası halsizlik olan hastaları içerebileceğinden heterojendir.

Post COVID-19 sendromunda efor sonrası halsizlik (post exertional malaise) de bildirilmiştir. Efor sonrası halsizlik, semptomların tipik olarak aktiviteden 12 ila 48 saat sonra kötüleştiği ve günler hatta haftalarca sürdüğü, hafif fiziksel veya zihinsel efordan sonra bile semptomların kötüleşmesi olarak tanımlanmaktadır.

İtalya'da yapılmış bir çalışmada hastanede COVID-19 nedeniyle yatmış ve taburcu olmuş hastaların %87'sinde en az bir semptomun sebat ettiği; %32'sinin bir ya da iki, %55'inin de üç ya da daha fazla semptomunun devam ettiği gösterilmiştir⁸. Bu çalışmada görülen en sık semptomlardan başlıcaları halsizlik (%53.1), kötüleşen yaşam kalitesi (%44.1), dispne (43.4%), eklem ağrısı (%27.3) ve göğüs ağrısıdır (21.7). Öksürük, ciltte döküntüler, çarpıntı, baş ağrısı, ishal, iğne batması şeklinde duyu bozuklukları, günlük aktivitelerini yerine getirememe, anksiyete, post travmatik stres

bozukluğu, depresyon gibi semptom ve hastalıklar da raporlanmış. Bir çalışmada ciddi nefes darlığı ve halsizliğin üç aya kadar devam edebildiği gösterilmiş⁹. Sebat eden semptomların hastalığı ayakta geçirenlerde %35, hastane yatışı olanlarda %87 olduğu saptanmış¹⁰.

Bir çalışmada ise COVID-19 PCR pozitifliğinden sonraki 14-21 gün içerisinde günlük işlerine geri dönemeyenlerinin oranının %35 olduğu saptanmış⁶. Bu durumun yaşlı grupta (18-34 yaş aralığında %26, 35-49 yaş aralığında %32 ve 50 yaş üzeri grupta %47) ve komorbiditeleri olan grupta (bir ya da sıfır komorbiditesi olan grupta %28, iki komorbiditesi olan grupta %46, üç ya da daha fazla komorbiditesi olan grupta %57) daha fazla olduğu görülmüş. Aynı çalışmada obezite (VKİ>30) ve psikiyatrik bir komorbidite varlığı (anksiyete bozukluğu, depresyon, post travmatik stres bozukluğu, obsesif kompulsif bozukluk ve şizofreni) pozitiflikten sonraki 14-21 gün içinde işe dönememe süresini iki kattan fazla artırmış olarak saptanmış. Daha yeni bir meta analizde ise post COVID-19'in en sık ilk beş semptomunun halsizlik (%58), baş ağrısı (%44), dikkat eksikliği bozukluğu (%27) ve dispne (%24) olduğu belirtilmiş¹¹.

Post COVID-19 hastalarında ciddi halsizlik, nefes darlığı, öksürük, göğüs ağrısı, çarpıntı, baş ağrısı, eklem ağrısı, kas ağrısı, uykusuzluk, iğne batma hissi, dengesizlik, duruş bozukluğu, hafıza ve odaklanma sorunları, koku kaybı, ishal, saç dökülmesi gibi semptomlar bildirilmiştir. Bazı hastalarda solunumsal semptomlar ön plandayken bazı hastalarda is multisistemik semptomlar öne çıkmaktadır. Post COVID-19 hastalarının semptom şiddetinin; akut hastalıktaki semptomlar veya inflamatuvar belirteçler ile alakası olmadığı iddia edilmiştir. Halsizlik bu hastaların hemen hemen yarısında mevcut iken halsizlik yakınması olalar daha çok kadın cinsiyette olup depresyon-anksiyete tanısı daha sık görülmekte olduğu gösterilmiştir¹².

Post COVID-19 sendromu riski kadınlarda erkeklerin yaklaşık iki katı bulunmuştur¹³. Hastalığın akut evresinde beşten fazla semptomu ve komorbiditesi olanların post COVID-19 sendromu geçirme riski daha yüksek bulunmuştur¹⁴.

Post COVID-19 sendromunun mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Klinik iyileşmenin mikrobiyolojik ve radyolojik iyileşmeden daha geç olması kronik inflamasyon, organ hasarının farklı ölçülerde olması, hastaneye yatışın etkileri, antikor

oluşması/immün yanıtın derecesi, yoğun bakım sonrası sendromu, re-enfeksiyon, relaps, ilaç yan etkileri, dekondisyon, psikolojik sorunlar gibi sebeplere bağlı olabilir¹⁴ İnfluenza, SARS, MERS ve ebola enfeksiyonu sonrasında da benzer kronik semptomlar görülmüştür. Altı aydan daha uzun süren ve organik bir sebebe bağlanamayan halsizlik “kronik yorgunluk sendromu” olarak tanımlanmış olup 2003 yılında SARS geçiren insanların %40’ ında kronik yorgunluk sendromu saptanmıştır. Kas yorgunluğunu açıklayacak kronik oksidatif ve nitrözatif stres, düşük düzeyde inflamasyonun devam etmesi ve dengesiz ısı şok proteini üretimi başlıca teoriler arasındadır¹⁵.

2.2.1 Post COVID-19 Solunumsal Komplikasyonları

COVID-19 enfeksiyonu kronik öksürük, fibrotik akciğer hastalığı, bronşiektazi ve pulmoner vasküler hastalıklara da yol açabilmektedir¹⁶. COVID-19 sonrası kronik nefes darlığının zamanla düzeldiği bilinmektedir. Ancak çok sayıda asemptomatik hastada da akciğer fibrozisi gibi sekeller kalabilmekte olup oksijen ihtiyacı, inatçı dispne ve öksürük gelişebilmektedir.

Akut hastalık büyük klinik şiddetine göre dört kategoriye ayrılmıştır. Bu kategoriler:

Asemptomatik veya presemptomatik enfeksiyon: Virolojik bir test kullanılarak SARS-CoV-2 pozitif saptanan ancak COVID-19 ile uyumlu semptomları olmayan kişiler.

Hafif hastalık: COVID-19'un çeşitli belirti ve semptomlarından herhangi birine (ateş, öksürük, boğaz ağrısı, halsizlik, baş ağrısı, kas ağrısı, mide bulantısı, kusma, ishal, tat ve koku kaybı) sahip olan ancak nefes darlığı veya anormal radyolojik bulgusu olmayan kişiler.

Orta derecede hastalık: Klinik değerlendirme veya görüntüleme sırasında alt solunum yolu hastalığı kanıtı gösteren ve deniz seviyesinde oda havasında pulse oksimetre ile ölçülen $SaO_2 \geq 94$ olan kişiler.

Şiddetli hastalık: Deniz seviyesinde oda havasında $\text{SaO}_2 < \%94$, arteriyel parsiyel oksijen basıncının solunan oksijen fraksiyonuna oranı $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 300 \text{ mm Hg}$, solunum hızı $> 30 \text{ nefes/dk}$ veya akciğer infiltrasyonu $> \%50$ olan kişiler.

Kritik hastalık: Solunum yetmezliği, septik şok ve/veya çoklu organ disfonksiyonu olan kişiler¹⁷.

Bu kriterler göz önüne alındığında hastalık ağırlık sınıflamasında akciğer tutulumunun öneminin büyük olduğu görülmektedir.

COVID-19'un uzun dönem etkilerinin büyük kısmının solunumsal olduğu raporlanmıştır¹⁸. Çin'de yapılan 1733 kişilik bir çalışmada hastaneden COVID-19 enfeksiyonundan sonra taburculuğu takip eden 6 ay içinde hastaların yaklaşık %63'ünde halsizlik ve yaklaşık %26'sında nefes darlığı mevcut olduğu; sonraki 12 ay içerisinde ise en sık görülen semptomun %30 ile nefes darlığı olduğu raporlanmıştır¹⁹. İngiltere'de de bu konuyla ilgili 1077 kişi ile yapılmış bir çalışmada da taburculuğun beşinci ayında en sık görülen semptom %48 ile halsizlik-yorgunluk, ikinci semptom da %41 ile nefes darlığı olarak gösterilmiştir²⁰.

2.2.2 Post COVID-19 Nöropsikiyatrik Komplikasyonları

COVID-19 virusunun santral sinir sisteminde görülebildiği de gösterilmiş olup beyin yapısını mikroyapısal düzeyde bozduğu iddia edilmektedir^{21,22}. Baş ağrısı, tremor, kognitif, periferik sinir fonksiyon kaybı, anksiyete, posttravmatik stres bozukluğu, depresyon gibi psikiyatrik hastalıklar görülebilmektedir²³. Genç hastalarda ensefalit, ensefalopatiden kaynaklanan psikiyatrik semptomlar ve primer psikiyatrik hastalıklar daha sık görülmüştür²⁴. Kazanılmış fokal veya multifokal periferik sinir hasarı COVID-19 ilişkili akut respiratuvar distres sendromunda dolayı yüz üstü pozisyonda yatan hastalarda daha sık olarak görülmüştür²⁵.

COVID-19 hastalık ve izolasyon süreci aynı zamanda istenmeyen psikososyal sorunlara da sebep olmaktadır. Uzun hastane yatışları, fiziksel özgürlüğün kısıtlanması, ekonomik yetersizlik durumu da somastizasyona, imsomniye, yetersiz beslenmeye sebep olmaktadır. Çalışmalarda iyileşme sürecindeki hastalarda psikiyatrik bozukluk

insidansının arttığı, kognitif fonksiyonlarda kayıp gerçekleşebildiği gösterilmiştir²⁶. Post- COVID hastalarda reaksiyon hızının, bellek kapasitesinin azaldığını göstermiş online olarak yapılmış çalışmalar da mevcuttur²⁷.

2.2.3 Post COVID-19 Romatolojik Komplikasyonları

Post COVID-19 inflamasyonu inflamatuvar artraljiye sebep olarak bazı otoimmün hastalıkları taklit edebilmektedir²⁸. Ağır COVID-19 enfeksiyonu çeşitli self antijenlere karşı otreaktiviteye sebep olmaktadır²⁹. COVID-19 hem arter hem venöz tromboza yol açabilen koagülopati ile ilişkilendirilmiştir³⁰. COVID-19 enfeksiyonunun hem arteriyel ve venöz tromboz, endovasküler hasara ve hastalıklara yol açabileceği öngörülebilir. Bu bilgiler göz önüne alındığında COVID-19' un çeşitli nörolojik ve romatolojik hastalıkları alevlenmesine sebep olması ve ekstremiteler, baş, göğüs, sırt ağrısı semptomları oluşturmaları olasıdır.

2.2.4 Post COVID-19 Kardiyovasküler Komplikasyonları

COVID-19'lu hastalarda sık karşılaşılan kardiyak sorunlar başlıca değişken kalp hızı, aktivite ile aşırı değişen kan basıncı, miyokardit, perikardit, mikrovasküler hasara bağlı olduğu düşünülen dengesiz miyokardiyal kan rezervi, kalp yetmezliği, hayatı tehdit eden aritmiler ve ani kardiyak ölümdür. Koroner arter anevrizması, hızlanmış ateroskleroz, venöz ve arteriyel tromboembolik hastalık da görülebilir³¹. 3762 hasta popülasyonlu bir online anket çalışmasında hastalıktan sonraki yedinci ayda hastaların yaklaşık % 86' sında çarpıntı, senkop, göğüs ağrısı gibi kardiyak olabilecek semptomlar saptanmış³².

2.2.5 Post COVID-19 Gastrointestinal Komplikasyonları

COVID-19 enfeksiyonunun akut döneminde insan dışkısında da COVID-19 PCR pozitifliği saptanmıştır. COVID-19 enfeksiyonunun barsak mikrobiyotasının kan dolaşımına geçişini kolaylaştırarak septisemiye sebep olabileceği gösterilmiştir³³.

2.2.6 Akut ve Kronik COVID-19 Tedavisi

Akut COVID-19 tedavisin için çok sayıda ajan denenmiş olup mortaliteyi azaltmış olan en önemli tedavi sistemik kortikosteroid olarak gösterilmiştir³⁴. Orta ve şiddetli akut COVID-19 enfeksiyonunda hastaların çok büyük kısmına sistemik steroid verilmiştir. Bunun yanı sıra hidroksiklorokin, anakinra, tosilizumab, konvalesan plazma tedavisi, yüksek doz C vitamini, molnupravir, oseltamivir gibi tedaviler de kullanılmıştır. Post COVID-19 döneminde de sistemik kortikosteroid, pirfenidon, nintedanib ve siklofosfamid gibi ajanlar kullanılmış olup tüm bu tedavi seçeneklerinin doz ve uygulama süreleri ciddi farklılık göstermektedir.

Çalışmamızın amacı yaygın sistemik tutulum yapan, ciddi bulaştırmıcılığı olan ve gelecekte bir benzeri ile karşılaşabileceğimiz bu salgın hastalığın; yorucu akut döneminden sonraki uzun dönem heterojen semptomatik yelpazesini aydınlatmak ve risk faktörlerini belirlemektir. Yakın zamana kadar bu konuda yapılmış çalışmalar büyük ölçüde gözlemsel verilere dayanmakta olup objektif veriler ile yapılmış olanlar az sayıdadır. Bu çalışmalar da hastaları daha çok tek sistem yönünden değerlendirmiş olup büyük ve hastaları multisistemik olarak değerlendirmiş olan çalışma sayısı çok azdır. Kendine özgü demografik, genetik ve sosyal yapısı olan ülkemizde böyle bir çalışmaya olan ihtiyaç daha belirgindir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışma Protokolü

Manisa Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi pandemi servisine COVID-19 tanısı ile 01.03.2020 ve 31.08.2022 tarihleri arasında interne edilmiş 9752 hastadan çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayanlar önceden/tanı anında var olan ve sonradan ortaya çıkan hastalık tanıları; laboratuvar verileri hastane bilgi sistemi kullanılarak taranmış; hastalar sistemdeki telefon numaraları üzerinden aranarak hastalar semptom ve hastalık için sorgulanmıştır. Hastaların taburculuktan sonraki altı ay içerisinde ortaya çıkan semptomları sorgulanmıştır. Çalışmaya katılan tüm hastalardan yazılı onam alınmış olup çalışmanın etik kurul onayı Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Bilimleri Etik Kurulu tarafından verilmiştir. Hastalardan sistem üzerinden dolaylı olarak ve telefon görüşmesi üzerinden sözel olarak alınan veriler SPSS ile istatistiksel olarak analiz edilmiştir. Çalışmaya dahil edilme ve çalışmadan dışlama kriterleri aşağıda belirtilmiştir.

3.2 Dahil Edilme Kriterleri:

- 18 yaşından büyük olan hastalar.
- Kesin COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle pandemi servisine yatmış olan hastalar.

3.3 Dışlama Kriterleri:

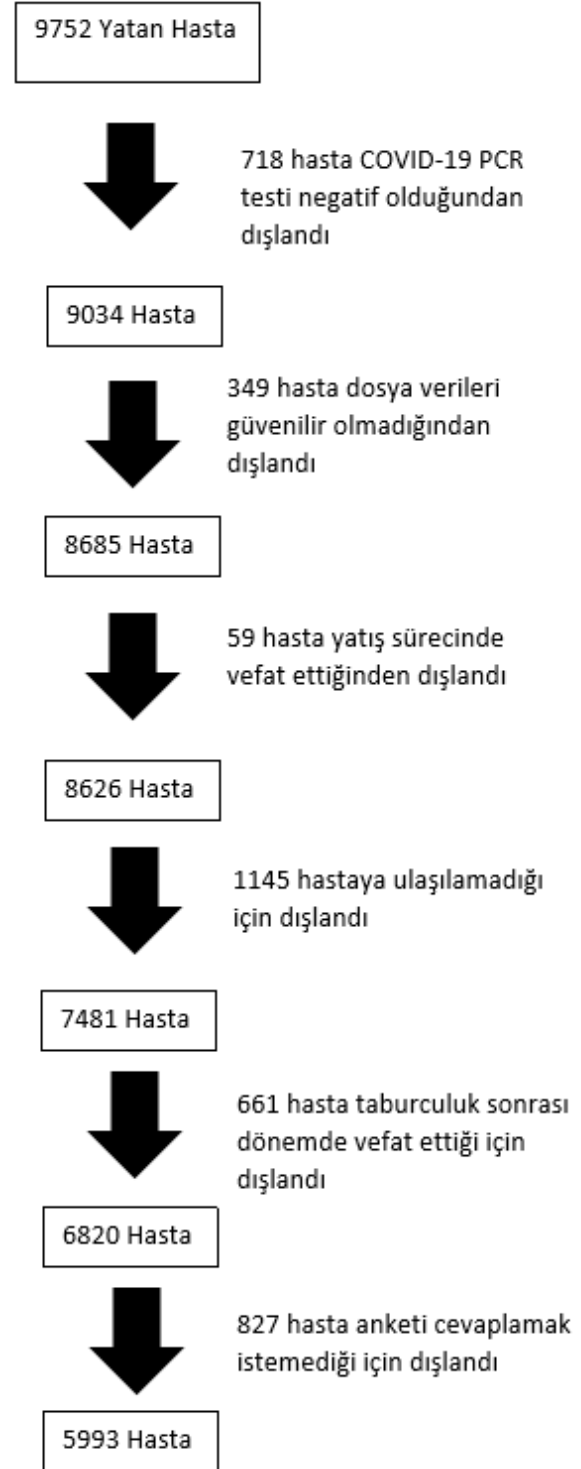
- Olası/kesin COVID-19 dışı bir hastalık sebebiyle pandemi servisine yatmış ve hastanede COVID-19 pozitifliği saptanan hastalar.
- Kesin COVID-19 tanısı ile hastaneye yatmış ve taburcu olmadan vefat etmiş hastalar.

Normal dağılıma uymayan veriler için ki-kare testi yapıldı. Karşılaştırmalar için normal dağılıma uyan sayısal değişkenler için student t-test, normal dağılıma uymayan

sayısal değişkenler için Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki karşılaştırmalar ki-kare testi ile yapılmıştır. Değiştirici faktörlerin belirlenmesi amacıyla lineer regresyon analizi yapıldı. Değişkenlerin belirlenmesinde karşılaştırmalı Pearson korelasyon analizi yapıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

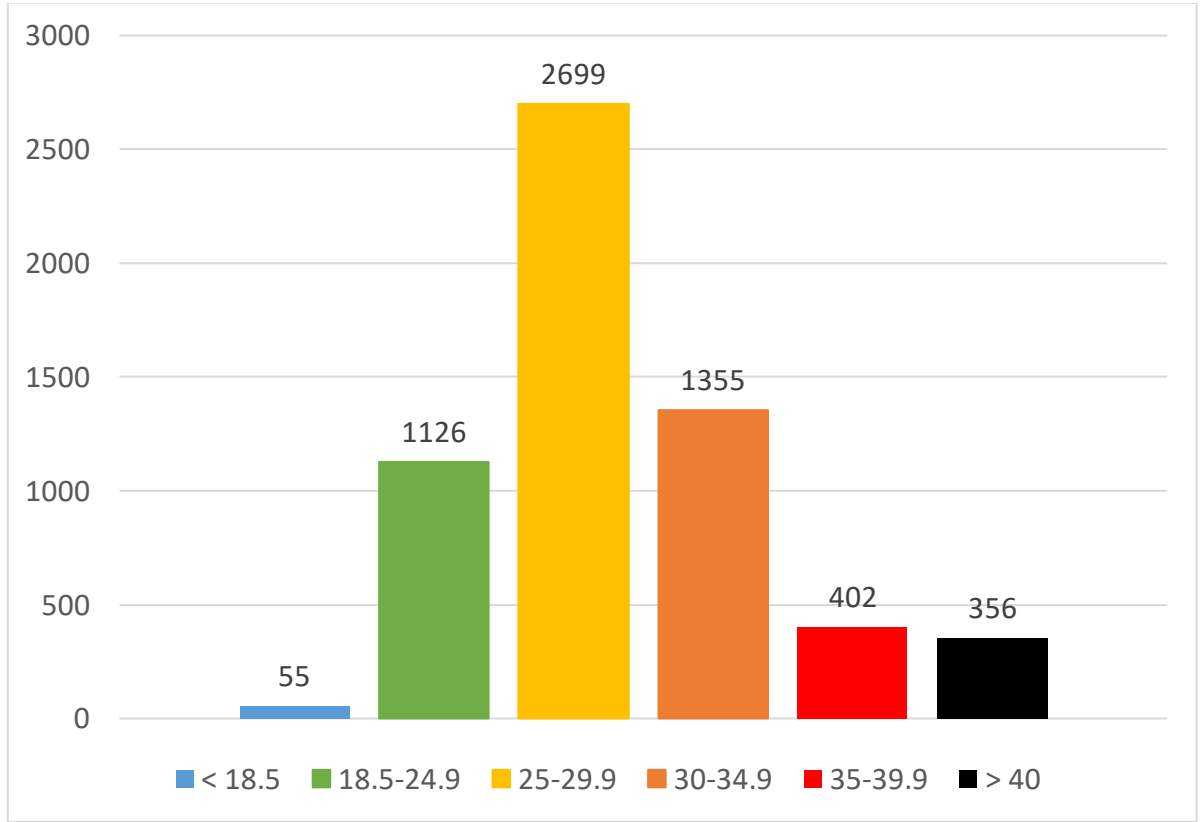
Çalışmaya katılan hasta sayısı 5993 olup dahil edilme şeması Şekil 1’ de gösterilmiştir. Hastaların 2658’i erkek (% 44.4), 3335’i kadındı (% 55.6). Hastaların yaş ortalaması 55.1 idi (± 10.7 , aralık 18.102). Çalışma popülasyonda 55 hastanın (% 0.9) beden kitle indeksi 18.5 altında, 1126 (% 18.8) hastanın beden kitle indeksi 18.5-24.9 arasında, 2699 (% 45.1) hastanın beden kitle indeksi 25-29.9 arasında, 1355 (% 22.6) hastanın beden kitle indeksi 30-34.9 arasında, 402 (% 6.7) hastanın beden kitle indeksi 35-39.9 arasında, 356 (% 5.9) hastanın beden kitle indeksi 40 üzerinde idi. Hastaların 1971’i (% 32.9) aktif sigara içmekte idi. Hastaların 1468’i (% 24.5) daha önce sigara içmiş ancak daha sonra sigarayı bırakmıştı. Hastaların 2554’i (% 42.6) ise hiç sigara içmemişti. Hastaların epidemiyolojik verileri Tablo 1’ de gösterilmiştir.



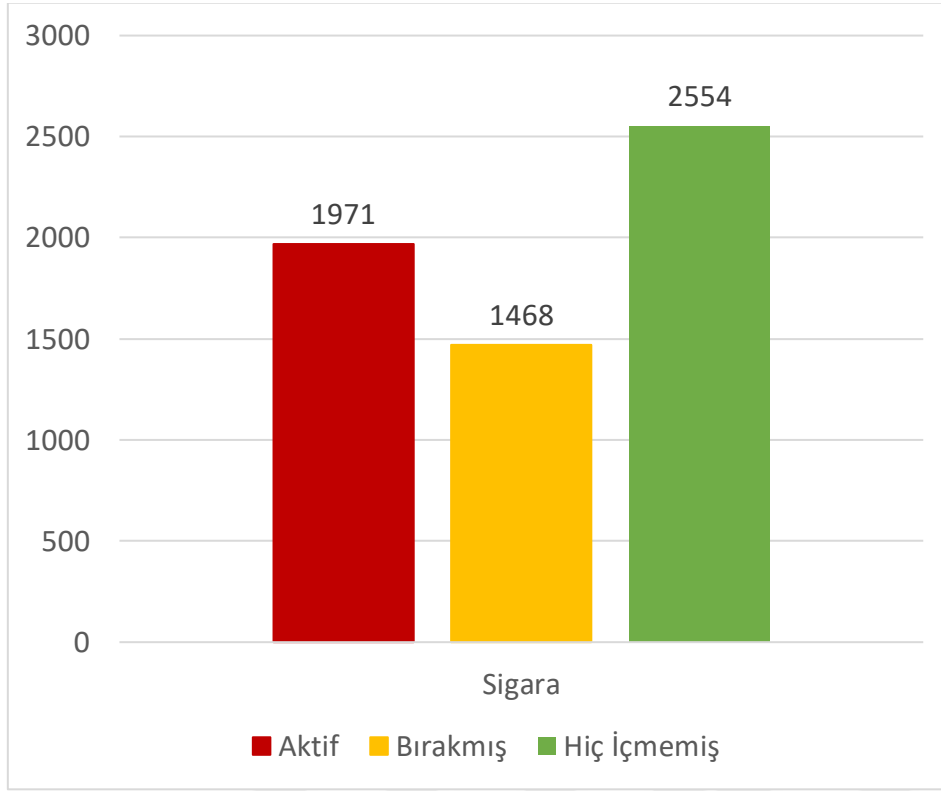
Şekil 1: Akış diyagramı

Erkek	n = 2658 (% 44.4)
Kadın	n = 3335 (% 55.6)
Yaş Ortalaması	55.1 ± 10.7 yıl (18-102)
Beden Kitle İndeksi	
< 18.5	n = 55 (% 0.9)
18.5 – 24.9	n = 1126 (% 18.8)
25 – 29.9	n = 2699 (% 45.1)
30 – 34.9	n = 1355 (% 22.6)
35 – 39.9	n = 402 (% 6.7)
> 40	n = 356 (% 5.9)
Sigara Öyküsü	
Aktif Sigara İçici	n = 1971 (% 32.9)
Sigarayı Bırakmış	n = 1468 (% 24.5)
Hiç Sigara İçmemiş	n = 2554 (% 42.6)

Tablo 1: Çalışma hastalarının epidemiyolojik özellikleri



Şekil 2: Hastaların beden kitle indeksine (BKİ) göre dağılımı

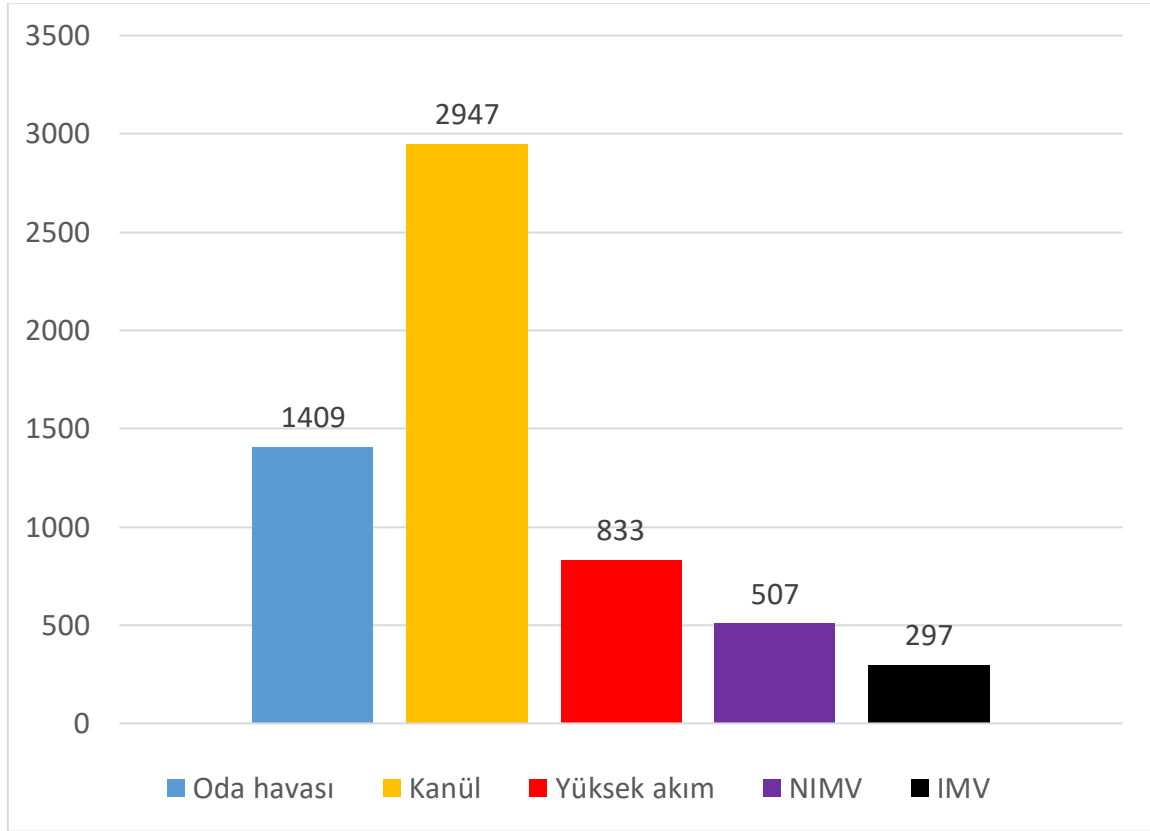


Şekil 3: Hastaların sigara kullanımına göre dağılımı

Hastaların 2511'inin (% 41.9) bilinen kronik hastalığı yoktu. Hastaların ortalama yatış süresi 6.1 ± 1.4 gündü (2- 87). 3482 hastanın (% 58.1) bilinen kronik hastalığı mevcuttu. Hastaların 817'si (% 13.6) arteriyel hipertansiyon, 801'i (%13.4) tip II diyabetes mellitus, 622'si (% 10.4) koroner arter hastalığı, 904'ü (% 15.1) kronik obstrüktif akciğer hastalığı, 103' ü (% 1.7) astım, 572'i (% 9.5) konjesif kalp yetmezliği, 251'i (% 4.2) bir bağ dokusu hastalığı, 307' si (% 5.1) bir nörolojik hastalık, 96'sı (% 1.6) bir hematolojik malignite, 135'i (% 2.3) bir solid organ malignitesi, 84'ü (% 1.4) bir intersitisiyel akciğer hastalığı, 157' si (% 2.6) bir psikiyatrik hastalık tanıydı. 205 hastada (% 3.4) bunlar dışında bir başka hastalık tanısı mevcuttu. Hastaların bilinen kronik hastalıkları Tablo 2 ' de gösterilmiştir.

Ek hastalığı olmayan hasta sayısı	n = 2511 (% 41.9)
Ek hastalığı olan hasta sayısı	n = 3482 (% 58.1)
Hipertansiyon	n = 817 (% 13.6)
Tip II Diyabetes Mellitus	n = 801 (% 13.4)
Koroner Arter Hastalığı	n = 622 (% 10.4)
Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı	n = 904 (% 15.1)
Astım	n = 103 (% 1.7)
Konjesif Kalp Yetmezliği	n = 572 (% 9.5)
Bağ Dokusu Hastalığı	n = 251 (% 4.2)
Nörolojik Hastalık	n = 307 (% 5.1)
Hematolojik Malignite	n = 96 (% 1.6)
Solid Organ Malignitesi	n = 135 (% 2.3)
İntersitisiyel Akciğer Hastalığı	n = 84 (% 1.4)
Psikiyatrik Hastalık	n = 157 (% 2.6)
Diğer Hastalıklar	n = 225 (% 3.4)

Tablo 2: Çalışma grubu hastalarının eşlik eden hastalıklarına göre dağılımı



Şekil 4: Hastaların hastane başvuru zamanında oksijen desteği ihtiyacına göre dağılımı

Hastaların yatış anındaki ağırlık sınıflaması T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Erişkin Hasta Yönetimi Kılavuzu' na göre sınıflandırıldı. Bu sınıflandırmaya göre hastaların 792'si (%13.2) komplike olmayan hasta olarak, 4789'u (% 79.9) pnömonisi olan hasta olarak ve 412'si (% 6.9) yoğun bakım ihtiyacı olan hasta olarak sınıflandırıldı. Pnömonisi olan hastaların 2953'ü (% 49.3) hafif-orta pnömoni, 1839'sı

(%30.6) ağır pnömoni olarak değerlendirildi. Hastaların ağırlık sınıflaması Tablo 3’ te gösterilmiştir.

Komplike olmayan hastalar	n = 792 (% 13.2)
Pnömonisi olan hastalar	n = 4789 (% 79.9)
Ağır pnömonisi olan hastalar	n = 1836 (% 30.6)
Hafif-orta pnömonisi olan hastalar	n = 2953 (% 49.3)
Yoğun bakım ihtiyacı olan hastalar	n = 412 (% 6.9)

Tablo 3: Çalışma grubu hastalarının hastaneye yatış öncesi güncel olan T.C Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü COVID-19 Erişkin Hasta Tedavisi Kılavuzu’na göre hastalık ağırlığına göre dağılımı

Hastaların 1409’ u (% 23.5) COVID-19 enfeksiyonu tanı zamanında oda havasında takip edilebilmekteydi. 2947 (% 49.2) hastanın nazal oksijen kanülü ile takip, 833’ünün (% 13.9) yüksek akımlı oksijen ile takip, 502’ sinin (% 8.5) non invaziv mekanik ventilasyon ile takip, 297’ inin (% 4.9) invaziv mekanik ventilatör ile takip ihtiyacı bulunmaktaydı. Hastaların oksijen desteği ihtiyacı Tablo 4’ te gösterilmiştir.

Oda Havasında Takip (Solunum desteğine ihtiyaç yok)	n = 1409 (% 23.5)
Oksijen Kanülü ile Takip	n = 2947 (% 49.3)

Yüksek Akımlı Oksijen ile Takip	n = 833 (% 13.9)
Non-invaziv Mekanik Ventilasyon ile Takip	n = 507 (% 8.5)
İnvaziv Mekanik Ventilasyon ile Takip	n = 297 (% 4.9)

Tablo 4: Çalışma grubu hastalarının tanı anında ihtiyacı olan solunum desteği

Hastaların 5441 (% 90. 8) antiviral tedavi, 5103'ü (% 85.1) antibakteriyel tedavi, 912'si (% 15.2) hidroksiklorokin, 2249'u (% 37.5) sistemik kortikosteroid, 25'i (% 0.4) konvalesan plazma tedavisi, 150'si (% 2.4) antisitokin tedavi aldı. Antisitokin tedavi alanların 103'ü (% 1.7) tosilizumab, 47'si (% 0.7) anakinra aldı. Hastaların almış oldukları tedavilere göre dağılımı Tablo 5' te gösterilmiştir.

Sistemik Kortikosteroid	n = 5441 (% 90.8)
Antibiyotik	n = 5103 (% 85.1)
Hidroksiklorokin	n = 912 (% 15.2)
Antisitokin	n = 150 (% 2.4)
Tosilizumab	n = 103 (% 1.7)

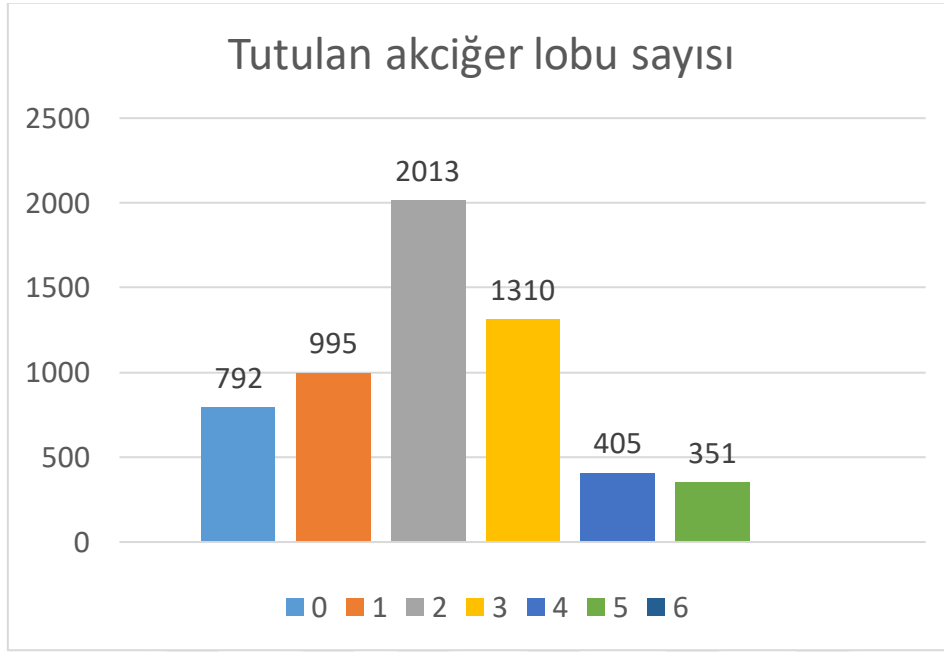
Anakinra	n = 47 (% 0.7)
Konvalesan Plazma Tedavisi	n = 25 (% 0.4)

Tablo 5: Çalışma grubundaki hastaların almış oldukları tedavilere göre dağılımı

Hastaların 792'sinde (% 13.2) akciğerlerde radyolojik olarak tutulum yoktu. 995'inde (% 16.6) bir lob, 2013'ünde (% 33.6) iki lob, 1310'unda (% 21.9) üç lob, 405'inde (% 6.8) 4 lob, 351'inde (%5.8) beş lob, 127'sinde (% 2.1) altı akciğer lobunda radyolojik etkilenme mevcuttu (Sol akciğer linguler segment ayrı bir lob olarak kabul edilmiştir.). Hastaların akciğer radyolojik tutulumlarına göre dağılımı Tablo 6' da gösterilmiştir.

Yok	n = 792 (% 13.2)
1 lob	n = 995 (% 16.6)
2 lob	n = 2013 (% 33.6)
3 lob	n = 1310 (% 21.9)
4 lob	n = 405 (% 6.8)
5 lob	n = 351 (% 5.8)
6 lob	n = 127 (% 2.1)

Tablo 6: Çalışma popülasyonunun radyolojik olarak akciğer lobu tutulum sayısına göre dağılımı



Şekil 5: Hastaların tutulan akciğer lobu sayısına göre dağılımı

Hastaların periferik kanda hemogram değerlerinin 581’inde (% 9.7) lökopeni, 2619’unda (% 43.7) normal lökosit değeri, 2793’inde (%46.6) lökositoz saptanırken 1926’sında (% 32.1) lenfosit oranı düşük, 3610’unda (% 60.2) lenfosit oranı normal, 457’sinde (% 7.7) lenfosit oranı yüksek saptandı. Hastaların periferik kan serumda biyokimyasal değerlerinin 2511’inde (% 41.9) C - reaktif protein normal, 3482’sinde (% 58.1) yüksekti. 3190’inde (% 53.2) D-dimer normal, 2803’ünde (% 46.8) yüksekti. 903’ünde (% 15.1) ferritin düşük, 3668’inde (% 61.2) normal, 1422’sinde (% 23.7) yüksekti. Normal lökosit değerleri lökosit için 4500 - 10000 / μ l aralığı, lenfosit yüzdesi için %20 – 40 aralığı, C – reaktif protein için < 3 mg/L, D – dimer için < 450 ng/ml, ferritin için 20 – 500 ml/ng aralığı kabul edildi. Çalışma popülasyonunun kan ve serum laboratuvar değerlerine göre dağılımı Tablo 7’ de gösterilmiştir.

	Düşük	Normal	Yüksek
Periferik lökosit sayısı	n = 581 (% 9.7)	n = 2619 (% 43.7)	n = 2793 (% 46.6)
Periferik lenfosit	n = 1926 (% 32.1)	n = 3610 (% 60.2)	n = 457 (% 7.7)

orani			
C-reaktif protein	-	n = 2511 (% 41.9)	n = 3482 (% 58.1)
D-dimer	-	n = 3190 (% 53.2)	n = 2803 (% 46.8)
Ferritin	n = 903 (% 15.1)	n = 3668 (% 61.2)	n = 1422 (% 23.7)

Tablo 7: Çalışma popülasyonunun kan ve serum laboratuvar değerlerine göre dağılımı

Hastaların taburculuk sonrası 6 aylık dönem içinde 1547' sinin (% 30.8) post covid semptomu vardı, 625'inin (%69.2) post COVID semptomu yoktu (Tablo 8). Hastaların 1222'sinde (tüm hastalar içinde % 20.4, semptomu olanlar içinde % 66.2) halsizlik/yorgunluk vardı, 625'inde (tüm hastalar içinde % 79.6, semptomu olanlar içinde % 33.8) halsizlik/yorgunluk yoktu. Hastaların 703' ünün (tüm hastalar içinde % 11.7, semptomu olanlar içinde % 38.1) nefes darlığı vardı, 1144'ünün (tüm hastalar içinde % 88.3, semptomu olanlar içinde % 61.9) nefes darlığı yoktu. Hastaların 701'inde (tüm hastalar içinde % 11.7, semptomu olanlar içinde % 38) öksürük vardı, 1146'sında (tüm hastalar içinde % 88.3, semptomu olanlar içinde % 62) öksürük yoktu. Hastaların 983'ünde (tüm hastalar içinde % 16.4, semptomu olanlar içinde % 53.2) kas ve eklem ağrıları vardı, 864'ünde (tüm hastalar içinde % 85.6, semptomu olanlar içinde % 46.8) kas ve eklem ağrıları yoktu. Hastaların 1005'inde (tüm hastalar içinde % 16.8, semptomu olanlar içinde % 54.4) sırt ve göğüs ağrısı vardı, 842'sinde (tüm hastalar içinde % 83.2, semptomu olanlar içinde % 45.6) sırt ve göğüs ağrısı yoktu. Hastaların 215'inde (tüm hastalar içinde % 3.6, semptomu olanlar içinde % 11.6) baş ağrısı vardı, 1632'sinde (tüm hastalar içinde % 96.4, semptomu olanlar içinde % 88.4) baş ağrısı yoktu. Hastaların 57'sinde (tüm hastalar içinde % 0.9, semptomu olanlar içinde % 3.1) tat – koku kaybı vardı, 1790'ında (tüm hastalar içinde % 99.1, semptomu olanlar içinde % 96.9) tat – koku kaybı yoktu. Hastaların 123'ünde (tüm hastalar içinde % 2.1, semptomu olanlar içinde % 6.7) çarpıntı vardı, 1724'ünde (tüm hastalar içinde % 97.9, semptomu olanlar içinde % 93.3) çarpıntı yoktu. Hastaların 59'unda (tüm hastalar içinde % 0.1, semptomu olanlar içinde % 3.2) iştahsızlık vardı, 1758'inde (tüm hastalar içinde % 97.9, semptomu olanlar içinde % 93.3) iştahsızlık yoktu. Hastaların 104'ünde (tüm hastalar içinde % 1.7, semptomu olanlar içinde % 5.6) balgam vardı, 1743'ünde

(tüm hastalar içinde % 98.3, semptomu olanlar içinde % 94.4) balgam yoktu. Hastaların 82'sinde (tüm hastalar içinde % 1.4, semptomu olanlar içinde % 4.4) denge kaybı ve baş dönmesi vardı, 1765'inde (tüm hastalar içinde % 98.6, semptomu olanlar içinde % 95.6) denge kaybı ve baş dönmesi yoktu. Hastaların 502'sinde (tüm hastalar içinde % 8.4, semptomu olanlar içinde % 27.2) uyku düzensizliği vardı, 1343'ünde (tüm hastalar içinde % 91.6, semptomu olanlar içinde % 72.8) uyku düzensizliği yoktu. Hastaların 391'inde (tüm hastalar içinde % 6.5, semptomu olanlar içinde % 21.2) unutkanlık vardı, 1456'sında (tüm hastalar içinde % 93.5, semptomu olanlar içinde % 78.8) unutkanlık yoktu. Hastaların 372'sinde (tüm hastalar içinde % 6.2, semptomu olanlar içinde % 20.1) konsantrasyon eksikliği vardı, 1475'inde (tüm hastalar içinde % 93.8, semptomu olanlar içinde % 79.9) konsantrasyon eksikliği yoktu. Hastaların 291'inde (tüm hastalar içinde % 4.9, semptomu olanlar içinde % 15.6) anksiyete vardı, 1556'ında (tüm hastalar içinde % 95.1, semptomu olanlar içinde % 84.4) anksiyete yoktu. Hastaların 188'inde (tüm hastalar içinde % 3.1, semptomu olanlar içinde % 10.2) depresyon vardı, 1659'unda (tüm hastalar içinde % 96.9, semptomu olanlar içinde % 89.8) depresyon yoktu. Hastaların 79'ünde (tüm hastalar içinde % 1.3, semptomu olanlar içinde % 4.3) saç dökülmesi vardı, 1659'unda (tüm hastalar içinde % 98.7, semptomu olanlar içinde % 95.7) saç dökülmesi yoktu. Hastaların 275'inde (tüm hastalar içinde % 4.6, semptomu olanlar içinde % 14.9) gastrointestinal semptomlar vardı, 1572'sinde (tüm hastalar içinde % 95.4, semptomu olanlar içinde % 85.1) gastrointestinal semptomlar yoktu. Hastaların 92'sinde (tüm hastalar içinde % 1.5, semptomu olanlar içinde % 4.9) istatistiksel analiz yapılmayan diğer semptomlar vardı, 1755'inde (tüm hastalar içinde % 98.5, semptomu olanlar içinde % 95.1) bu semptomlar yoktu. Hastaların taburculuk sonrası altı aylık dönemde semptomlara göre dağılımı Tablo 8' de gösterilmiştir.

	Semptomu olan (Sayı)	Tüm hastalar içindeki oran (yüzde)	Post covid semptomu olanlar içindeki oran (yüzde)
Halsizlik/Yorgunluk	1222	% 20.4	% 66.2

Nefes Darlığı	703	% 11.7	% 38.1
Öksürük	701	% 11.7	% 38
Kas ve Eklem Ağrıları	983	% 16.4	% 53.2
Sırt ve Göğüs Ağrıları	1005	% 16.8	% 54.4
Baş Ağrısı	215	% 3.6	% 11.6
Tat-koku Kaybı	57	% 0.9	% 3.1
Çarpıntı	123	% 2.1	% 6.7
İştahsızlık	59	% 0.1	% 3.2
Balgam Çıkarma	104	% 1.7	% 5.6
Denge Kaybı ve Baş Dönmesi	82	% 1.4	% 4.4
Uyku Düzensizliği	502	% 8.4	% 27.2
Unutkanlık	391	% 6.5	% 21.2
Konsantrasyon Eksikliği	372	% 6.2	% 20.1
Anksiyete	291	% 4.9	% 15.6
Depresyon	188	% 3.1	% 10.2

Saç Dökülmesi	79	% 1.3	% 4.3
Gastrointestinal Sistem Semptomları	275	% 4.6	% 14.9
Diğer	92	% 1.5	% 4.9

Tablo 8: Çalışma popülasyonundaki hastaların post COVID semptomlara göre dağılımı

Hastaların post-COVID dönemde semptomları sorgulanırken hastalar bazı demografik özelliklerine göre kategorize edildi. Bu özellikler cinsiyet, yaş, vücut kitle indeksi, hastane yatış süresi, sigara kullanımı, diyabetes mellitus varlığı, konjesif kalp yetmezliği varlığı, hipertansiyon varlığı, kronik obstruktif akciğer hastalığı varlığı, astım varlığı, intersitisiyel akciğer hastalığı varlığı, malign hastalık varlığı, COVID-19 ağırlık sınıflaması, antiviral kullanımı, hidrosiklorokin kullanımı, sistemik kortikosteroid kullanımı, radyolojik olarak akciğer tutulumu varlığı; varsa tutulan lob sayısı, periferik lökosit sayısı, periferik lenfosit sayısı, C-reaktif protein düzeyi, D-dimer düzeyi, ferritin düzeyi idi. Yaş 18-40, 41-55, 56-65, >65 olarak 4 grupta sınıflandı. Vücut kitle indeksi <18.5, 18.5- 24.9, 25- 29.9, 30- 34.9, 35- 39.9, >40 olarak altı grupta sınıflandı. Hastane yatış süresi 0-5, 6-10, 11-15, 16-20, >21 gün olarak sınıflandı. Tutulan akciğer lobu sayısı 0-2, 2-4, 4-6 lob olarak sınıflandı. Sol akciğer üst lob linguler segment ayrı bir lob olarak kabul edildi. Periferik lökosit, lenfosit ve ferritin değeri yüksek, normal ve düşük olarak sınıflandı. C-reaktif protein ve d- dimer değerleri normal ve yüksek olarak sınıflandı. Yukarıdaki parametlerin bir kısmına çoklu regresyon analizi uygulandı.

COVID-19'dan dolayı yatışın taburculuğu sonrası 6 ay içinde nefes darlığı bulunması risk katsayıları (odds ratio) kronik obstruktif akciğer hastalığının (KOAH) için 3.014 ($p = 0.001$), kadın cinsiyet için 1.170 ($p = 0.041$), radyolojik akciğer tutulumu olması için

1.349 ($p = 0.029$) saptandı. Sigara kullanımı açısından; risk katsayısının aktif içici olmanın riskin sigarayı bırakmış olanlara göre 2.094 ($p = 0.003$), hiç içmemiş olanlara göre 1.412 ($p = 0.017$) olduğu saptandı. Vücut kitle indeksi açısından; normal kilolu (VKİ 18.5 – 24.9) ya da hafif kilolu (overweight, 25- 29.9) olmanın morbid obez (VKİ > 40) olanlar ile kıyaslandığında nefes darlığı için koruyucu olduğu (OR sırasıyla 0.55, $p = 0.033$; 0.704, $p = 0.042$) saptandı. Ancak düşük kilolu ve obez olmanın morbid obez olma ile arasında nefes darlığı riski açısından istatistiksel olarak anlamlı bir risk farkı izlenmedi. KOAH, kadın cinsiyet, sigara kullanımının nefes darlığı için bir risk faktörü olduğu; normal veya hafif kilolu (overweight) olmanın ise koruyucu bir faktör olduğu gösterildi. Nefes darlığının ile alakalı risk katsayıları ve p değerleri Tablo 9’da gösterilmiştir.

	p	OR (%95 CI)
KOAH tanısı ^θ	0.001	3.014 (2.154- 4.611)
Kadın cinsiyet [†]	0.041	1.170 (1.092- 1.304)
Sigara Kullanımı*		
Aktif içici/bırakmış	0.003	2.094 (1.605- 2.774)
Aktif içici/içmemiş	0.017	1.412 (1.294- 1.739)
Vücut kitle indeksi*		
< 18.5 / > 40	0.204	-
18.5 – 24.9/ > 40	0.033	0.550 (0.392- 0.758)
25 – 29.9/ > 40	0.042	0.704 (0.515- 0.839)
30 – 34.9/ > 40	0.719	-

35 – 39.9/ > 40	0.906	-
Radyolojik tutulum varlığı ^θ	0.029	1.349 (1.186- 1.602)

Tablo 9: Nefes darlığının çeşitli faktörler varlığında risk katsayısı (OR) ve p değeri.

* : İşaretli faktörlerin risk katsayıları taksimden sonraki grup ile karşılaştırılarak hesaplanmıştır.

† : Erkek cinsiyet ile kıyaslanmıştır.

Θ: Olmayan grupla kıyaslanmıştır.

OR: Risk katsayısı (Odds ratio), CI: Güven aralığı

COVID-19'dan dolayı yatışın taburculuğu sonrası 6 ay içinde halsizlik ve yorgunluk şikayetlerinin bulunması risk katsayıları Tip II diyabetes mellitus varlığı için 1.726 (p = 0.011), malign hastalık varlığı için 1.357 (p = 0.028), C- reaktif proteinin yüksek olması için 1.322 (p = 0.023), kadın cinsiyet için 2.578 (p = 0.004) olarak izlendi. Halsizlik ve yorgunluk şikayeti için bu komorbiditeler ve kadın olmanın risk faktörü olduğu gösterildi. Halsizlik ve yorgunluk ile alakalı risk katsayıları ve p değerleri Tablo 10'da gösterilmiştir.

	p	OR (%95 CI)
Tip II diyabetes mellitus varlığı ^θ	0.011	1.726 (1.214- 2.751)
Malign hastalık varlığı ^θ	0.028	1.357 (1.192- 1.625)
C- reaktif proteinin yüksek olması ^ψ	0.023	1.322 (1.185- 1.827)

Kadın cinsiyet [†]	0.004	2.578 (1.803- 4.013)
-----------------------------	-------	----------------------

Tablo 10: Halsizlik-yorgunluk semptomunun çeşitli faktörler varlığında risk katsayısı (OR) ve p değeri.

†: Erkek cinsiyet ile kıyaslanmıştır.

Ø: Olmayan grupla kıyaslanmıştır.

ψ: Normal olan grupla kıyaslanmıştır.

OR: Risk katsayısı (Odds ratio), CI: Güven aralığı

COVID-19'dan dolayı yatışın taburculuğu sonrası 6 ay içinde öksürük bulunmasının risk katsayısı astım varlığı için 1.377 ($p = 0.034$), intersitisiyel bir akciğer hastalığı varlığı için 2.085 ($p = 0.009$) olarak saptandı. Sigara kullanımı açısından; risk katsayısının aktif içici olmanın riskin sigarayı bırakmış olanlara göre 1.092 ($p = 0.044$), hiç içmemiş olanlara göre 1.103 ($p = 0.039$) olduğu saptandı. Yaş açısından; 18- 40 yaş aralığı 65 yaş üstü ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir risk katsayısı saptanmamıştır. Ancak 41- 55 yaş aralığının risk katsayısı 0.835 ($p = 0.04$), 56- 65 yaş aralığının risk katsayısı 0.794 ($p = 0.037$) saptanmıştır. Tutulan akciğer lobu açısından; 4-6 lob tutulan hastaların riski 0-2 lob tutulan hastalar ile kıyaslandığında 1.714 ($p = 0.012$) olarak saptanırken 2-4 lob tutulan hastalar ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir risk katsayısı saptanmamıştır. Astımlı olmanın, sigara kullanımının, intersitisiyel akciğer hastalığının dan muzdarip olmanın, yaygın akciğer tutulumunun; 18- 40 yaş aralığında veya 65 yaş üstü olmanın taburculuk sonrası dönemde öksürük şikayeti bulunması açısından risk faktörleri olduğu gösterildi. Öksürük şikayeti ile alakalı risk katsayıları ve p değerleri Tablo 11'de gösterilmiştir.

	p	OR (%95 CI)
--	---	--------------

Astım varlığı ^Ø	0.034	1.377 (1.205- 1.492)
Sigara Kullanımı*		
Aktif içici/ bırakmış	0.044	1.092 (1.043- 1.205)
Aktif içici/ içmemiş	0.039	1.103 (1.051- 1.202)
İntersitisiyel akciğer hastalığı ^Ø	0.009	2.085 (1.673- 2.910)
Yaş*		
18- 40/ >65	0.086	-
41- 55/ >65	0.040	0. 835 (0.790- 0.886)
56- 65/ >65	0.037	0. 794 (0. 685- 0. 874)
Tutulan akciğer lobu sayısı*		
4-6/ 0-2	0.012	1. 714 (1.220- 2.618)
4-6/ 2-4	0.09	-

Tablo 11: Öksürük semptomunun çeşitli faktörler varlığında risk katsayısı (OR) ve p değeri.

* : İşaretli faktörlerin risk katsayıları taksimden sonraki grup ile karşılaştırılarak hesaplanmıştır.

Ø: Olmayan grupla kıyaslanmıştır.

OR: Risk katsayısı (Odds ratio), CI: Güven aralığı

COVID-19'dan dolayı yatışın taburculuğu sonrası 6 ay içinde sırt ve göğüs ağrısı bulunuyor olmasının risk katsayısı arteriyel hipertansiyon varlığı için 1.552 (p = 0.016), C-reaktif proteinin yüksek olması için 1.870 (p = 0.007) olduğu saptandı. 18-40 yaş aralığında olmanın risk katsayısı 65 yaş üstüne göre 1.235 (p = 0.029) saptanırken başka bir yaş grubunda olanlar için istatistiksel olarak anlamlı bir risk katsayısı saptanmamıştır. Arteriyel hipertansiyon varlığı, genç yaş (18-40 aralığı) ve yatış döneminde C-reaktif protein yüksekliği post-COVID dönemde sırt ve göğüs ağrısı şikayetinin bulunması açısından risk faktörü olarak gösterildi. Sırt ve göğüs ağrısı şikayeti ile alakalı risk katsayıları ve p değerleri Tablo 12'de gösterilmiştir.

	p	OR (%95 CI)
Yaş*		
18- 40/ >65	0.029	1.235 (1.143- 1407)
41- 54/ >65	0.137	-
56- 65/ >65	0.349	-
Arteriyel hipertansiyon ^θ	0.016	1.552 (1.274- 1.903)
C- reaktif proteinin yüksek olması ^ψ	0.007	1. 870 (1.520- 2.249)

Tablo 12: Sırt ve göğüs ağrısı semptomunun çeşitli faktörler varlığında risk katsayısı (OR) ve p değeri.

* : İşaretli faktörlerin risk katsayıları taksimden sonraki grup ile karşılaştırılarak hesaplanmıştır.

Ø: Olmayan grupla kıyaslanmıştır.

ψ: Normal olan grupla kıyaslanmıştır.

OR: Risk katsayısı (Odds ratio), CI: Güven aralığı

COVID-19'dan dolayı yatışın taburculuğu sonrası 6 ay içinde kas ve eklem ağrısı bulunuyor olmasının risk katsayısı kadın cinsiyet için 1.092 ($p = 0.043$), malign hastalık varlığı için 2.271 ($p = 0.008$), hastalık döneminde sistemik kortikosteroid kullanımı için 1.662 ($p = 0.022$) olarak saptandı. Vücut kitle indeksinin 18.5 altında olmasının risk katsayısı morbid obez olma (40 ve üzeri) ile kıyaslandığında 0.877 ($p = 0.045$), 18.5- 24.9 aralığında olmasının risk katsayısı morbid obez olma ile kıyaslandığında 0.704 ($p = 0.017$) olarak saptandı. Diğer vücut kitle indeksi kategorileri ile morbid obez olma arasında istatistiksel olarak anlamlı bir risk saptanmadı. Kas ve eklem ağrısı şikayeti için kadın olmanın, malign hastalıktan muzdarip olmanın, hastalık döneminde sistemik steroid kullanmış olmanın risk faktörleri olduğu; düşük ve normal vücut ağırlıklı olmanın koruyucu faktörler olduğu gösterildi. Kas ve eklem ağrısı şikayeti ile alakalı risk katsayıları ve p değerleri Tablo 13'te gösterilmiştir.

	p	OR (%95 CI)
Kadın cinsiyet [†]	0.043	1.092 (1.037- 1.135)

Malign hastalık varlığı ^θ	0.008	2.271 (1.614- 3. 007)
Vücut kitle indeksi*		
< 18.5 / > 40	0.045	0.847 (0.691- 0.985)
18.5 – 24.9/ > 40	0.017	0.704 (0.519- 0.829)
25 – 29.9/ > 40	0.115	-
30 – 34.9/ > 40	0.794	-
35 – 39.9/ > 40	0.803	-
Sistemik kortikosteroid kullanımı ^θ	0.022	1.662 (1.309- 2.108)

Tablo 13: Kas ve eklem ağrısı semptomunun çeşitli faktörler varlığında risk katsayısı (OR) ve p değeri.

* : İşaretli faktörlerin risk katsayıları taksimden sonraki grup ile karşılaştırılarak hesaplanmıştır.

I : Erkek cinsiyet ile kıyaslanmıştır.

θ: Olmayan grupla kıyaslanmıştır.

OR: Risk katsayısı (Odds ratio), CI: Güven aralığı

COVID-19'dan dolayı yatışın taburculuğu sonrası 6 ay içinde uyku düzensizliği bulunuyor olmasının risk katsayısı tip II diyabetes mellitus varlığı için 1.406 ($p = 0.037$) olarak saptandı. 18- 40 yaş aralığında olmanın riski 65 yaş üstü ile kıyaslandığında 1.277 ($p = 0.039$) saptanırken diğer yaş aralıkları ile 65 yaş üstü grup arasında istatistiksel olarak anlamlı risk katsayısı saptanmadı. Periferik kan lenfosit sayısı hastalık döneminde düşük olan hastalar normal yüksek olanlar ile kıyaslandığında risk katsayısı 1.609 ($p = 0.019$) olarak saptanırken, düşük olanlar ile normal olanlar kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir risk katsayısı saptanmadı. Genç yaş, tip II diyabetes mellitus varlığı ve hastalık döneminde periferik kanda lenfositözünün uyku düzensizliği açısından risk faktörü olduğu gösterildi. Uyku düzensizliği şikayeti ile alakalı risk katsayıları ve p değerleri Tablo 14'da gösterilmiştir.

	p	(%95 CI)
Yaş*		
18- 40/ >65	0.039	1.277 (1.093- 1.805)
41- 54/ >65	0.067	-
56- 65/ >65	0.115	-
Tip II diyabetes mellitus ^θ	0.037	1. 407 (1.293- 1.974)
Periferik kanda lenfosit sayısı*		-

Düşük/ Normal	0.126	-
Düşük/ Yüksek	0.019	1.609 (1.447- 2.029)

Tablo 14: Uyku düzensizliği semptomunun çeşitli faktörler varlığında risk katsayısı (OR) ve p değeri.

* : İşaretli faktörlerin risk katsayıları taksimden sonraki grup ile karşılaştırılarak hesaplanmıştır.

Ø: Olmayan grupla kıyaslanmıştır.

OR: Risk katsayısı (Odds ratio), CI: Güven aralığı

COVID-19'dan dolayı yatışın taburculuğu sonrası 6 ay içinde konsantrasyon eksikliği şikayeti bulunuyor olmasının risk katsayısı tip II diyabetes mellitus varlığı için 1.593 (p = 0.027), arteriyel hipertansiyon varlığı için 1.154 (p = 0.038) saptandı. 18- 40 yaş aralığında olma ile 65 yaş üstü kıyaslandığında risk katsayısı 1.335 (p = 0.027) saptanırken diğer yaş grupları ile 65 yaş üstü hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı risk katsayısı saptanmadı. Genç yaş, arteriyel hipertansiyon ve tip II diyabetes mellitus varlığı taburculuk sonrası dönemde konsantrasyon eksikliği için risk faktörü olarak gösterildi. Konsantrasyon eksikliği şikayeti ile alakalı risk katsayıları ve p değerleri Tablo 15'de gösterilmiştir.

	p	OR (%95 CI)
Yaş*		

18- 40/ >65	0.027	1.335 (1.225- 1.794)
41- 54/ >65	0.058	-
56- 65/ >65	0.083	-
Tip II diyabetes mellitus ^Ø	0.021	1.593 (1.317- 2.147)
Arteriyel hipertansiyon ^Ø	0.038	1.154 (1.083- 1.539)

Tablo 15: Konsantrasyon eksikliği semptomunun çeşitli faktörler varlığında risk katsayısı (OR) ve p değeri.

* : İşaretli faktörlerin risk katsayıları taksimden sonraki grup ile karşılaştırılarak hesaplanmıştır.

Ø: Olmayan grupla kıyaslanmıştır.

OR: Risk katsayısı (Odds ratio), CI: Güven aralığı

COVID-19'dan dolayı yatışın taburculuğu sonrası 6 ay içinde unutkanlık şikayeti bulunuyor olmasının risk katsayısı tip II diyabetes mellitus varlığı için 1.497 (p = 0.019), kadın cinsiyet için 1.386 (p = 0.025), yatış döneminde C-reaktif proteinin yüksek olması için 1.709 (p = 0.007) saptandı. Analiz edilen bu faktörlerinin unutkanlık şikayeti için risk faktörü olduğu gösterildi. Unutkanlık şikayeti ile alakalı risk katsayıları ve p değerleri Tablo 16'da gösterilmiştir.

	p	OR (%95 CI)

Tip II diyabetes mellitus varlığı ^θ	0.019	1.479 (1.319- 2.205)
Kadın cinsiyet	0.025	1.386 (1.255- 1.942)
C- reaktif protein yüksekliği ^ψ	0.007	1.709 (1.437- 2.101)

Tablo 16: Unutkanlık semptomunun çeşitli faktörler varlığında risk katsayısı (OR) ve p değeri.

İ: Erkek cinsiyet ile kıyaslanmıştır.

Θ: Olmayan grupla kıyaslanmıştır.

ψ: Normal olan grupla kıyaslanmıştır.

OR: Risk katsayısı (Odds ratio), CI: Güven aralığı

COVID-19'dan dolayı yatışın taburculuğu sonrası 6 ay içinde baş ağrısı şikayeti bulunuyor olmasının risk katsayısı tip II diyabetes mellitus varlığı için 1.205 (p = 0.035), arteriyel hipertansiyon varlığı için 1.126 (p = 0.04), yatış döneminde C-reaktif proteinin yüksek olması için 1.8 (p = 0.038), yatış döneminde d-dimer yüksek olması için 1.098 (p = 0.046) olarak saptandı. Analiz edilen bu faktörlerinin baş ağrısı şikayeti için risk faktörü olduğu gösterildi. Baş ağrısı şikayeti ile alakalı risk katsayıları ve p değerleri Tablo 17'de gösterilmiştir.

	p	OR (%95 CI)

Arteriyel hipertansiyon ^θ	0.040	1.126 (1.055- 1.683)
Tip II diyabetes mellitus varlığı ^θ	0.035	1.205 (1.119- 1.928)
C- reaktif protein yüksekliği ^ψ	0.038	1.180 (1.039- 1.447)
D- dimer yüksekliği ^ψ	0.046	1.098 (1.037- 1.135)

Tablo 17: Baş ağrısı semptomunun çeşitli faktörler varlığında risk katsayısı (OR) ve p değeri.

θ: Olmayan grupla kıyaslanmıştır.

ψ: Normal olan grupla kıyaslanmıştır.

OR: Risk katsayısı (Odds ratio), CI: Güven aralığı

COVID-19'dan dolayı yatışın taburculuğu sonrası 6 ay içinde hekim tanıli anksiyete-depresyon bulunuyor olmasının risk katsayısı kadın cinsiyet için 0.813 (p = 0.031), akciğerde radyolojik tutulum varlığı için 1.227 (p = 0.033), hastalık döneminde sistemik kortikosteroid kullanımı için 1.775 (p = 0.035) olarak saptandı. Tutulan akciğer lobu sayısı 4-6 aralığında olan hastalar ile 0-2 lob aralığında olan hastalar karşılaştırıldığında risk katsayısı 1.303 (p = 0.018) saptanırken 4-6 lob tutulanlar ile 2-4 lob tutulanlar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir risk katsayısı saptanmadı. Hastanede yatış süresi 0-5 gün aralığında olanlar 21 gün ve daha uzun yatan hastalar ile karşılaştırıldığında risk katsayısı 0.758 (p = 0.022), 6-10 gün aralığında olanlar ile 21 gün ve daha uzun yatan hastalar karşılaştırıldığında 0.721 (p =

0.019) saptandı. 11-15 gün ve 16-20 gün aralıkları ile 21 gün ve daha uzun yatan hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir risk katsayısı saptanmadı. Hastanede 10 günden daha kısa yatış ve kadın cinsiyetin anksiyete- depresyon için koruyucu faktör olduğu; akciğer tutulumu, daha yaygın akciğer tutulumu ve hastalık sürecinde sistemik kortikosteroid kullanımının ise risk faktörü olduğu gösterildi. Anksiyete-depresyon ile alakalı risk katsayıları ve p değerleri Tablo 18’de gösterilmiştir.

	p	OR (%95 CI)
Sistemik kortikosteroid kullanımı ^θ	0.035	1.775 (1.350- 2.372)
Hastanede yatış süresi (gün)*		
0- 5/ >21	0.022	0.758 (0.501- 0.968)
6- 10/ >21	0.019	0.721 (0.497- 0.973)
11- 15/ >21	0.085	-
16- 20/ >21	0.107	-
Kadın cinsiyet [†]	0.031	0.813 (0.625- 0.981)
Radyolojik tutulum varlığı ^θ	0.033	1.227 (1.192- 1. 805)
Radyolojik olarak tutulan akciğer lobu sayısı*		
4- 6/ 0- 2	0.018	1.303 (1.228- 1.903)
4- 6/ 2- 4	0.059	-

Tablo 18: Anksiyete-depresyonun çeşitli faktörler varlığında risk katsayısı (OR) ve p değeri.

* : İşaretli faktörlerin risk katsayıları taksimden sonraki grup ile karşılaştırılarak hesaplanmıştır.

I: Erkek cinsiyet ile kıyaslanmıştır.

Ø: Olmayan grupla kıyaslanmıştır.

OR: Risk katsayısı (Odds ratio), CI: Güven aralığı

TARTIŞMA

Tip 2 diyabetes mellitus, arteriyel hipertansiyon, intersitisiyel akciğer hastalığından muzdarip olmanın, malign hastalık varlığının, akciğer tutulumunun, hastalık döneminde yüksek serum c- reaktif proteinin ve sigara içiyor olmanın; yapılan hemen hemen tüm analizlerde ciddi risk faktörleri olduğu gösterilirken normal vücut kitle indeksine sahip olmanın koruyucu bir faktör olduğu görülmüştür.

Hastaların yaklaşık dörtte birinde post COVID semptom mevcuttu. Bu hastalarda en sık görülen semptom halsizlik ve yorgunluktu. Hastaların yarısından fazlasında halsizlik, yorgunluk, kas, eklem ağrıları, sırt ve göğüs ağrısı izlenmiş olması dikkat çekmektedir. Tüm bu şikayetler kas- iskelet sistemi ile ilişkilendirilebilir. Bunun sebebi COVID-19 enfeksiyonunun uzun dönemde bir miyozit veya bir romatolojik hastalığa sebep olması olabilir. Çalışmamızın C-reaktif protein yüksekliğinin de semptomatik hastalarda sıklıkla bir risk faktörü olarak gösterilmesi de bunu desteklemektedir. Ayrıca bu durum hastalık, hastane yatışı ve takibindeki izolasyona bağlı dekondisyon ve sarkopeniye bağlı da olabilir. Post COVID döneme spesifik olan sarkopeni ile ilgili saha çalışmaları az sayıdadır ancak bu çalışmalarda sarkopeni, beslenme eksikliği, vücut kitle indeksinde düşme ve dekondisyon gösterilmiştir³⁵.

Depresyon ve anksiyete tanılarının diğer bulgulara olduğunun aksine erkek cinsiyette daha belirgin olması şaşırtıcı bir bulgudur. Bu şikayetlerin cinsiyete göre regresyon analizi şimdiye kadar literatürde bulunan hiçbir çalışma tarafından yapılmamıştır. Bu durumun sebebi, post-COVID dönemde Türk toplumunda erkeklerin iş gücüne daha fazla katılıyor olması ve pandemi döneminde küçülen ekonominin³⁶ ve

artan işsizliğin erkek post-COVID hastaları üzerinde daha büyük bir psikolojik yük oluşturuyor olması olabilir. Kapsamlı sağlık güvencesi olmayan bireyler için, hastane ve tedavi masrafları da ayrı bir ekonomik yük oluşturacaktır.

Genç hastaların post COVID 19 semptom riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu durum bu konuda yapılmış diğer çalışmalar ile tutarlılık göstermektedir³⁷. Bunun sebebi genç hastalarda hastalık progresyonunun daha hızlı olması ile ilgili olabilir. Öte yandan daha olası bir açıklama ise genç hastalarda kognitif fonksiyonların daha yüksek olması ve içgörünün daha fazla olmasıdır. Genç hastaların günlük yaşam aktivitelerinin daha yoğun olması, semptomların günlük yaşamı daha çok kısıtlamasına ve daha belirgin olmasına yol açmış olabilir.

Ağır ve orta COVID-19 enfeksiyonu olan hastaların yarısından fazlasının en az bir komorbid hastalığı olduğu dikkat çekmektedir. En sık gözlenen komorbidite kronik obstruktif akciğer hastalığı olarak saptandı. Bunun sebebi, kronik obstruktif akciğer hastalığının yükselmesine sebep olabilecek bulgulara yol açması olabilir.

Dikkat çeken bir bulgu ise kadın cinsiyetin analiz edilen çoğu semptom için bir risk faktörü olmasıdır. Bu bulgular, literatürde bu durumu sorgulayan az sayıda çalışma ile paraleldir³⁸. Literatürde akut dönem COVID-19 enfeksiyonunda cinsiyetler arasında anlamlı farklılık bulunmamış olup post-COVID dönemde kadın cinsiyetin daha semptomatik olduğu gösterilmiştir. Bunun sebebi proinflamatuvar sitokinlerin, anjiyotensin converting enzyme- II ve transmembrane protease serine 2 reseptörlerinin cinsiyetler arasındaki ekspresyon farkı ile açıklanmaya çalışılmıştır. Ancak bununla ilgili henüz saptanmamış sosyal faktörler olması mümkün görülmektedir.

Hastaların çok büyük bir kısmının sistemik kortikosteroid ve antibiyotik tedavisi aldığı göz önüne alındığında, semptomların bu tedavilerin yan etkilerine bağlı olması mümkündür. Hangi antibiyoterapinin kullanıldığı, steroid tedavinin dozu ve süresi araştırılmaya dahil edilmediğinden fark edilmemiş bir karıştırıcı faktör bulunuyor olması olasıdır.

Çalışmamız, 5993 hasta sayısı ile oldukça büyük bir örneklem grubuna sahiptir. Bu sayı literatürdeki birçok kohort çalışmasına kıyasla oldukça yüksek olup kohortun büyüklüğü, çalışmanın en güçlü yönlerinden biridir.

Bu çalışmanın çok sayıda eksiği de bulunmaktadır. COVID-19 enfeksiyonu şiddeti ve organ etkilenmesi kişiden kişiye çok farklılık gösterebildiğinden dolayı post COVID-19 tanımına süre ve parametre olarak bir cut-off değeri koymak zordur. Hastalara post COVID-19 tanısı koyabilmek için hastalara akut COVID-19 tanısı koymuş olmak gerektiği bir tartışma konusudur. Akut COVID-19 enfeksiyonu tanısında kullanılan COVID-19 PCR ve hızlı antikor testlerinin güvenilirlik ve doğruluğu tartışmalıdır. COVID-19 Ig G antikor düzeyi de hasta olmayan ve aşıli bireylerde de yüksek olabilmekte ve akut veya post COVID-19 tanısı için kullanılmada uygun bir tetkik olmayabilir.

Çalışmanın eksikliği ise vefat eden hastalar çalışma dışı bırakıldığından uzun dönemde ölümcül bir patolojiye işaret edebiliyor olabilecek semptom ve hastalıkların gözden kaçabilme ihtimalidir.

Çalışmamızda post-COVID hastaların meslekleri sorgulanmamıştır. Bu durum, farklı meslek gruplarına post-COVID semptomların etkisinin araştırılmasını olanaksız kılmıştır. Özellikle sağlık çalışanlarında hastalığın uzun dönem etkilerinin gözden kaçmış olması önemli bir kısıtlılıktır.

Çalışmaya alınan hastalar zamansal COVID-19 salgınının farklı zamanlarında alınmış olup aşı ile ilgili gelişmeler ve hastalara uygulanmış olan aşılar analize dahil edilmemiştir. Farklı aşılama fark edilememiş bir karıştırıcı faktör olabilir.

Çalışmaya dahil edilen hastalar çok sayıda, sürede ve çeşitli COVID-19 tedavileri almıştır. Uzun dönem etkilerin bir kısmı bu tedavilerin yan etkilerine bağlı olabilir. Uygulanan akut ve post COVID-19 dönemdeki tedavi doz ve süreleri de farklılık göstermekte olup bu parametrelerin analizi de oldukça zordur.

Çalışmaya alınan hastalar taburculuktan sonraki 6 aylık dönem için sorgulanmıştır. Literatürde daha uzun süre takip edilmiş gruplar olup çalışmamız takip süresi yönüyle eksiktir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Akut COVID-19 enfeksiyonu sonrası uzun dönemde şikayetlerin büyük bir kısmı kaybolmaktadır. Ancak az bir kısmı sebat etmekte ve uzun dönem komplikasyonlara yol açmaktadır. Bu komplikasyonlar için risk faktörleri tanımlanarak bazıları değiştirilebilir olan faktörlerden kaçınılabilir. Post- COVID komplikasyonlar da sorgulanarak tedavi edilebilir. Gelecekte bir benzerinin görülme riski olan bu pandeminin uzun dönem semptomlarının ve bu semptomların risk faktörlerinin araştırılması için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKÇA

1: Lam, W., N. Zhong, and W. Tan, Overview on SARS in Asia and the world.)
Respirology, 2003. 8: p. S2-S5

2: Shah, A., et al. Guide to understanding the 2019 novel coronavirus. in Mayo Clinic Proceedings. 2020. Elsevier.

3: Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA2020; 323: 1239-1242

4: E. Perego, Twitter (20 May. 2020),
<https://twitter.com/elisaperego78/status/1263172084055838721?s=20>

5: E. Yong, COVID-19 can last for several months, The Atlantic, <https://www.theatlantic.com/health/archive/2020/06/covid-19-coronavirus-longterm-symptoms-months/612679/> (2020)

6: E. Edwards COVID-19 “long-haulers” report nearly 100 symptoms for more than 100 days, NBC News (2020), <https://www.nbcnews.com/health/health-news/covid-19-long-haulers-report-nearly-100-symptoms-more-100-n1235217>

7: M.W. Tenforde, S.S. Kim, C.J. Lindsell, *et al.* Symptom duration and risk factors for delayed return to usual health among outpatients with COVID-19 in a multistate health care systems network—United States, March–June 2020 MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 69 (2020), pp. 993-998

8: Post-COVID Conditions: Information for Healthcare Providers Dec. 16, 2022 CDC review

9: A. Carfi, R. Bernabei, F. Landi, Persistent symptoms in patients after acute COVID-19
J Am Med Assoc, 324 (6) (2020), pp. 603-60

10: Trisha Greenhalgh, Matthew Knight, Christine A’Court, Maria Buxton, Laiba Husain

Management of post-acute covid-19 in primary care, BMJ, 370 (2020),
10.1136/bmj.m3026

11: Arnold DT, Hamilton FW, Milne A, et al Patient outcomes after hospitalisation with COVID-19 and implications for follow-up: results from a prospective UK cohort thorax
Published Online First: 03 December 2020

12: S. Lopez-Leon, T. Wegman-Ostrosky, C. Perelman, R. Sepulveda, P.A. Rebolledo, A. Cuapio, S. Villapol

More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis
medRxiv (2021 Jan 30), 10.1101/2021.01.27.21250617.PMID:33532785
2021.01.27.21250617, PMCID: PMC7852236

13: L. Townsend, A.H. Dyer, K. Jones, J. Dunne, A. Mooney, F. Gaffney, et al.
Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection PloS One, 15 (11) (2020),
10.1371/journal.pone.0240784e0240784

14: Nabavi Nikki Long covid: how to define it and how to manage it BMJ, 370 (2020),
10.1136/bmj.m3489

15: Colafrancesco S. Alessandri C. Conti F, Priori R. COVID-19 gone bad: a new character in spectrum of the hyperferritinemicsyndrome? Autoimmun Rev 2020
pmid.32387470

16: M. Gerwyn, M. Maes Mechanisms explaining muscle fatigue and muscle pain in patients with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS): a review of recent findings
Curr Rheumatol Rep, 19 (1) (2017 Jan), p. 1, 10.1007/s11926-017-0628-x.PMID:28116577

17: Clinical Spectrum of Sars-Cov-2 Infection. National Institute of Health. Therapeutic Management of Patients with COVID-19. Coronavirus 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. 2022. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/clinical-spectrum/>

18: Emily Fraser Long term respiratory complications of covid-19

BMJ, 370 (2020), p. m300 16: R.C. Becker

Toward understanding the 2019 Coronavirus and its impact on the heart
J Thromb Thrombolysis (2020)

19: Phnotyping Long COVID Robert Naeije and Sergio Caravita Eur Respir J. 2021
Aug; 58(2): 2101763

20: Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study.
Lancet 2021;397:220–232

21: Evans RA, McAuley H, Harrison EM, Shikotra A, Singapuri A, Sereno M, et al. Physical, cognitive, and mental health impacts of COVID-19 after hospitalisation (PHOSP-COVID): a UK multicentre prospective cohort study. Lancet Respir Med 2021;9:1275–1287

22: Lu, Yiping; Li, Xuanxuan; Geng, Daoying; Mei, Nan; Wu, Pu-Yeh; Huang, Chu-Chung; Jia, Tianye; Zhao, Yajing; Wang, Dongdong; Xiao, Anling; Yin, Bo. Cerebral micro-structural changes in COVID-19 patients - an MRI-based 3-month follow-up study. EClinicalMedicine: 100484, 2020 Aug 03

23: A. Varatharaj, N. Thomas, M.A. Ellul, N.W.S. Davies, T.A. Pollak, Tenorio EL y otros Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study *The Lancet Psychiatry*, 7 (10) (2020 oct 1)

24: T. Moriguchi, N. Harii, J. Goto, *et al.* A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2 *Int J Infect Dis*, 94 (2020), pp. 55-58

25: G.R. Malik, A.R. Wolfe, R. Soriano, L. Rydberg, L.F. Wolfe, S. Deshmukh, *et al.* Injury-prone: peripheral nerve injuries associated with prone positioning for COVID-19-related acute respiratory distress syndrome (2020 Jun 01)

26: Jolanta B. Zawilska, Katarzyna Kuczyńska, Psychiatric and neurological complications of long COVID, *Journal of Psychiatric Research*, Volume 156, 2022, Pages 349-360, ISSN 0022-3956

27: Maiorana NV, Aiello EN, Poletti B, Carusi F, De Sandi A, Guidetti M, Prandin R, Marceglia S, Ticozzi N, Silani V, Priori A, Ferrucci R. Relationship between Reaction Times and Post-COVID-19 Symptoms Assessed by a Web-Based Visual Detection Task. *Healthcare (Basel)*. 2023 Jan 17;11(3):284. doi: 10.3390/healthcare11030284. PMID: 36766859; PMCID: PMC9914750

28: S. Chandrashekara, P. Jaladhar, S. Paramshetti, V. Ramachandran, S.F. Nizar, D. Kori Post COVID inflammation syndrome: different manifestations caused by the virüs *J Assoc Phys India*, 68 (12) (2020 Dec), pp. 33-34 PMID: 33247640

29: Matthew C. Woodruff, Richard P. Ramonell, F. Eun-Hyung Lee, Ignacio Sanz Clinically identifiable autoreactivity is common in severe SARS-CoV-2 Infection *medRxiv*, 10 (2020)

30: Simon R. Mucha, Siddharth Dugar, McCrae Keith, Joseph Douglas, Bartholomew John, L. Sacha Gretchen, Militello Michael Coagulopathy in COVID-19: manifestations and management *Cleve Clin J Med*, 87 (8) (2020), pp. 461-468

31: Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, Wei H, Low RJ, Re'em Y, et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine* 2021;38:101019

32: Srinivasan, A.; Wong, F.; Couch, L.S.; Wang, B.X. Cardiac Complications of COVID-19 in Low-Risk Patients. *Viruses* 2022, 14, 1322

33: Koc HC, Xiao J, Liu W, Li Y, Chen G. Long COVID and its Management. *Int J Biol Sci.* 2022 Jul 11;18(12):4768-4780. PMID: 35874958; PMCID: PMC9305273.

34: Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 The RECOVERY Collaborative Group February 25, 2021 *N Engl J Med* 2021; 384:693-704

35: González-Islas, D., Sánchez-Moreno, C., Orea-Tejeda, A. et al. Body composition and risk factors associated with sarcopenia in post-COVID patients after moderate or severe COVID-19 infections. *BMC Pulm Med* 22, 223 (2022)

36: Korona Salgınının Türkiye Ekonomisine Etkisi Öneriler ve Değerlendirmeler Raporu, TÜRMOB, 2020

37: Amdal, C.D., Pe, M., Falk, R.S. et al. Health-related quality of life issues, including symptoms, in patients with active COVID-19 or post COVID-19; a systematic literature review. *Qual Life Res* 30, 3367–3381 (2021).

38: Fernández-de-las-Peñas, C.; Martín-Guerrero, J.D.; Pellicer-Valero, Ó.J.; Navarro-Pardo, E.; Gómez-Mayordomo, V.; Cuadrado, M.L.; Arias-Navalón, J.A.; Cigarán-Méndez, M.; Hernández-Barrera, V.; Arendt-Nielsen, L. Female Sex Is a Risk Factor Associated with Long-Term Post-COVID Related-Symptoms but Not with COVID-19 Symptoms: The LONG-COVID-EXP-CM Multicenter Study. *J. Clin. Med.* 2022, 11, 413

