



T.C.

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI

ANABİLİM DALI

**HASTANEDE YATARAK TEDAVİ GÖREN
COVID-19 TANILI HASTALARIN
TABURCULUK SONRASI
SEMPTOMLARININ BİR YILLIK İZLEMİ**

Dr. Şükriye ÖNER

UZMANLIK TEZİ

ANTALYA, 2024



T.C.

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI

ANABİLİM DALI

**HASTANEDE YATARAK TEDAVİ GÖREN
COVID-19 TANILI HASTALARIN
TABURCULUK SONRASI
SEMPTOMLARININ BİR YILLIK İZLEMİ**

Dr. Şükriye ÖNER

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Aykut ÇİLLİ

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

ANTALYA, 2024

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın planlanması, yürütülmesi ve yazımı esnasında her kademedede destek veren, uzmanlık eğitimim süresince desteğini esirgemeyen, bilgi ve becerilerimin gelişmesinde emeği geçen değerli hocam Prof. Dr. Aykut ÇİLLİ'ye,

Göğüs hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden çok şey öğrendiğim, desteğini hep hissettiğim değerli hocalarım; Prof. Dr. Tülay ÖZDEMİR, Prof. Dr. Aliye Candan ÖĞÜŞ, Prof. Dr. Ömer ÖZBUDAK ve Doç. Dr. Nurgül BOZKURT, Doç. Dr. Hülya DİROL ve Doç. Dr. Fatih ÜZER hocalarıma,

Tıp eğitimimi ve ardından asistanlık eğitimimi aldığım Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nin tüm sağlık çalışanlarına, mesai arkadaşlarıma,

Herbirini tanımaktan ve onlarla birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma,

Beni bu günlere getiren, haklarını ödeyemeyeceğim canım aileme,

Çok teşekkür ederim ☺

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	iv
Şekiller Dizini	v
Tablolar Dizini	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. COVID-19	3
2.1.1. COVID-19 Epidemiyolojisi	3
2.1.2. COVID-19 Yapısı	3
2.1.3. COVID-19 Bulaş Yolları	5
2.1.4. COVID-19 Patofizyolojisi	6
2.1.5. COVID-19 Risk Faktörleri	7
2.1.6. COVID-19 Klinik Seyri	8
2.1.7. COVID-19 Teşhisi	9
2.1.8. COVID-19 Laboratuvar Bulguları	10
2.1.9. COVID-19 Radyolojik Bulguları	11
2.1.10. COVID-19 Tedavisi	15
2.1.10.1. Virüsün Hücre İçine Girişini İnhibe Eden Tedaviler	15
2.1.10.2. Virüsün Replikasyonunu İnhibe Eden veya Azaltan Tedaviler	16
2.1.10.3. İnflamasyon Yanıtını Baskılamaya Yönelik Uygulanan Tedaviler	18
2.1.10.4. Konvelesan Plazma Tedavisi	20
2.1.10.5. Tedavide Diğer Prensipler	20
2.2. Post-COVID-19 Sendromu	23
2.2.1. Post-COVID-19 Sendromu Patofizyolojisi	25
2.2.2. Post-COVID Sendromunun Klinik Spektrumu	25
2.2.2.1. Tükenmişlik	26
2.2.2.2. Respiratuvar Sistem Bulguları	26
2.2.2.3. Psikiyatrik Belirtiler ve Travma Sonrası Stres Bozukluğu	27

2.2.2.4. Nörolojik Bulgular	27
2.2.2.5. Koku ve Tat Alma Bozukluğu	28
2.2.2.6. Kardiyovasküler Bulgular	28
2.2.2.7. Gastrointestinal Sistem Bulguları	28
2.2.2.8. Endokrin Sistem Bulguları	28
2.2.2.9. Renal Bulgular	29
2.2.2.10. Dermatolojik Bulgular	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM	30
3.1. Çalışma Dizaynı ve Popülasyonu	30
3.1.1. Dahil Etme Kriterleri	31
3.1.2. Çıkarılma Kriterleri	31
3.2. İstatistiksel Analiz	31
4. BULGULAR	32
5. TARTIŞMA	58
6. SONUÇ	71
7. ÖZET	73
8. ABSTRACT	75
9. KAYNAKLAR	77
10. EKLER	86

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACE2	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim 2
Ag	Antijen
aPTT	Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
Bat-SL ZC45	Bat-SARS Benzeri -ZC45
Bat-SL ZXC21	Bat-SARS Benzeri -ZC45
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CRP	C Reaktif Protein
CoV	Koronavirüs
COVID-19	2019 Koronavirüs Hastalığı
DIC	Dissemine İntravasküler Koagülasyon
E Proteini	Zarf Proteini
ER	Endoplazmik Retikulum
ESR	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
HMGCR	HMG-CoA Redüktaz
2019-nCoV	2019 Koronavirüs Hastalığı
IL	İnterlökin
IL-1ra	İnterlökin 1 Reseptör Antagonisti
IP-10	İnterferon-gamanın Neden Olduğu Protein-10
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
MCP3	Monosit Kemotaktik Protein-3
MERS	Orta Doğu Solunum Sendromu
MERS-CoV	Orta Doğu Solunum Sendromu Koronavirüsü
mRNA	Messenger RNA
NAAT	Nükleik Asit Amplifikasyon Testi
Nm	Nanometre
N Proteini	Nükleokapsid Proteini
ORF1b	Açık Okuma Penceresi 1b
PaO₂/FiO₂	Parsiyel Arteriyel Oksijen Basıncının Solunan Oksijen Fraksiyonuna Oranı
PT	Protrombin Zamanı
RA	Romatoid Artrit
RKÇ	Randomize Kontrollü Çalışma
RNA	Ribonükleik Asit
SARS	Ağır Akut Solunum Sendromu
SARS-CoV-2	2019 Koronavirüs Hastalığı
sIL-2R	Çözünür IL-2 Reseptörü
SpO₂	Oksijen Satürasyonu
S Proteini	Spike Proteini
TMPRSS2	Transmembran Proteaz Serin 2
TNF-α	Tümör Nekroz Faktörü- α
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
1. Koronaviridae ailesi	4
2. Çeşitli yapısal proteinler ve genomik RNA sergileyen tipik bir CoV yapısı	5
3. SARS-CoV-2'nin konakçı hücrelerdeki yaşam döngüsü	7
4. BT'de sağ akciğer alt lobda buzlu cam alanı	12
5. BT'de sağ üst lob subplevral konsolidasyon	12
6. BT'de sol alt lobda retiküler patern	12
7. BT'de beyaz okla gösterilen hava kabarcığı işareti	12
8. BT'de sağ orta lobda kaldırım taşı görünümü	13
9. BT'de bilateral buzlu cam alanları ve sağ alt lobda beyaz okla gösterilen hava bronkogramı	13
10. BT'de iki taraflı alt lobun subplevral alanlarındaki retiküler patern, buzlu cam alanları ve beyaz okla gösterilen sağ orta lobda bronşiyal duvar kalınlaşması	14
11. BT'de gösterilen halo işareti	14
12. BT'de gösterilen ters halo işareti	14
13. SARS-CoV-2 replikasyonu ve terapötik hedefler	15
14. Long COVID Sınıflaması	23
15. Post-COVID-19 Patofizyolojik Mekanizmaları	25
16. Long COVID Sistem Bulguları	26
17. Hastaların 3, 6 ve 12. Ay öksürük, nefes darlığı ve halsizlik semptomlarına göre dağılımları	36

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
1. Hasta yatış özellikleri	33
2. Hastaların 3, 6 ve 12. ay semptomları	35
3. Hastaların Üçüncü Ay Beck Depresyon ve Anksiyete ölçek puanları ve Post Travmatik Stres Bozukluğu (PTSB) skoru	37
4. Üçüncü ay nefes darlığı görülen hastaların yatış özellikleri	39
5. Üçüncü ay nefes darlığı görülen hastaların depresyon, anksiyete ve post travmatik stres bozukluğu dağılımları	40
6. Üçüncü ay öksürük görülen hastaların yatış özellikleri	41
7. Üçüncü ay öksürük görülen hastaların depresyon, anksiyete ve post travmatik stres bozukluğu dağılımları	43
8. Üçüncü ay halsizlik görülen hastaların yatış özellikleri	44
9. Üçüncü ay halsizlik görülen hastaların depresyon, anksiyete ve post travmatik stres bozukluğu dağılımları	46
10. Altıncı ay ve üstü süre nefes darlığı görülen hastaların yatış özellikleri	47
11. Altıncı ay ve üstü süre nefes darlığı görülen hastaların depresyon, anksiyete ve post travmatik stres bozukluğu dağılımları	49
12. Altıncı ay ve üstü süre halsizlik görülen hastaların yatış özellikleri	50
13. Altıncı ay ve üstü süre halsizlik görülen hastaların depresyon, anksiyete ve post travmatik stres bozukluğu dağılımları	52
14. Altıncı ay ve üstü süre kardiyovasküler hastalık gelişen hastaların yatış özellikleri	53
15. Altıncı ay ve üstü süre kardiyovasküler hastalık gelişen hastaların depresyon, anksiyete ve post travmatik stres bozukluğu dağılımları	55
16. Anketi telefonda ve poliklinikte yapan hastaların depresyon, anksiyete ve post travmatik stres bozukluğu dağılımları	55
17. Hastalarda üçüncü ayda halsizlik görülmesini etkileyen faktörler	57

1. GİRİŞ VE AMAÇ

COVID-19 (2019 Koronavirüs Hastalığı) , SARS (Ağır Akut Solunum Sendromu) Koronavirüsün bir alt türünün neden olduğu bulaşıcı bir hastalıktır. WHO (Dünya Sağlık Örgütü) tarafından Mart 2020 de COVID-19 pandemi olarak ilan edilmiştir (1).

Hastalığın ilk ortaya çıkışından sonra milyonlarca insan enfekte olmuş ve milyonlarca kişi hastalığa bağlı olarak ölmüştür. Yapılan bir COVID-19 çalışmasında en yaygın 5 belirti yorgunluk, baş ağrısı, dikkat bozukluğu, saç dökülmesi, dispne olarak değerlendirilmiştir (2). Hastalığın akut fazında olan semptomları bilinmekle birlikte sonraki dönemde kalıcı etkileri henüz bilinmemektedir (3).

COVID-19 tanısı aldıktan iki veya daha fazla hafta sonra devam eden ve normale dönmeyen semptomlar, belirtiler veya anormal klinik parametreler potansiyel olarak hastalığın uzun süreli etkileri olarak kabul edilebilir. Yaş, cinsiyet, etnik köken, komorbiteler gibi parametrelerin COVID-19'un uzun süreli etkilerini geliştirme riskini ne kadar etkilediği bilinmemektedir (2).

Ağır Akut Solunum Sendromu (SARS) salgınından sonra virüse yakalanan bazı kişilerde aylar, yıllar sonra hala sağlık sorunları ve semptomlar olduğu tespit edilmiş olup bu durum kronik post-SARS sendromu olarak özetlenmiştir (4).

COVID-19 sonrasında da hastalığın fiziksel, bilişsel ve psikolojik sonuçları bulunmaktadır. COVID-19 sonrası sendromun varlığına dair kanıtlar bulunmaktadır (4).

COVID-19 sonrası yapılan bir çalışmada yorgunluk, dispne ve nöropsikolojik semptomların kalıcılığı, COVID-19 ile nedeni ile ayakta tedavi gören hastalarda % 35, hastanede yatan hastalarda % 87 oranında bildirilmiştir (4).

Ayaktan tedavi edilen COVID hastalarında normal sağlığa gecikmiş dönüş için semptom süresi ve risk faktörlerinin incelendiği bir çalışmada ortalama 7 günde hastalarla yapılan görüşmede % 35 oranında her zamanki sağlık durumlarına dönmediklerini bildirmiş, her zamanki sağlık durumuna geri dönmeyenlerin oranı yaş gruplarına göre farklılık gösterdiği saptanmıştır (5).

İlk COVID-19 semptomunun başlamasından ortalama 60 gün sonra hastaların semptomlarını değerlendiren bir çalışmada hastaların yalnızca %

12.6'sında herhangi bir COVID-19 ile ilişkili semptomu bulunmazken ,% 32'sinde 1 veya 2 semptom ve % 55'inde 3 veya daha fazla semptom olduğu görülmüştür. Bu hastaların % 53'ünde yorgunluk, % 43'ünde nefes darlığı, % 27'sinde eklem ağrısı ve % 21'inde göğüs ağrısı bildirdiğı saptanmıştır (6).

Yapılan farklı bir çalışmada COVID-19 geçirenlerde medyan 75 gün sonra yapılan değerlendirmede hastaların % 62'si tam sağlıklarına dönemediklerini düşünürken, % 47'si yorgunluk tanımlamıştır (3) .

Çalışmamızda COVID-19 nedeniyle yatarak tedavi alan hastaların taburculuk sonrası hangi semptomların kalıcı olduğu ve bu semptomların ne kadar süre ile devam ettiğini araştırmak amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

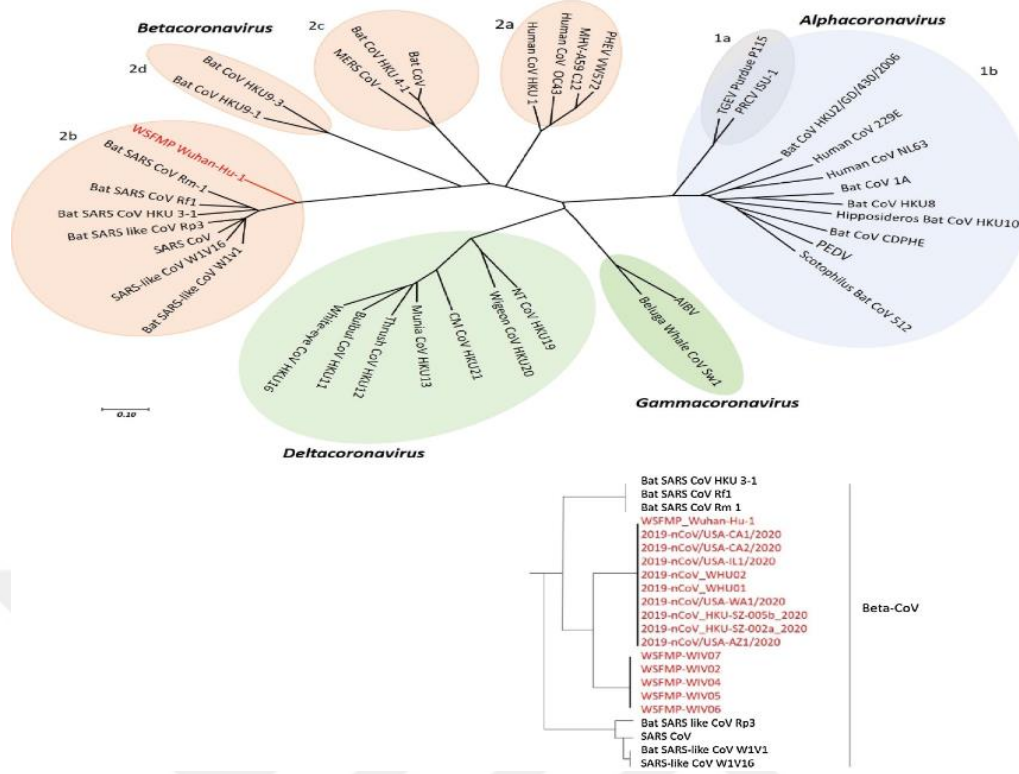
2.1. COVID-19

2.1.1. COVID-19 Epidemiyolojisi

Koronavirüsler birçok farklı hayvanı enfekte eden çeşitli bir virüs grubudur ve insanlarda çeşitli solunum yolu enfeksiyonlarına neden olabilirler. 2002 ve 2012 yıllarında, zoonotik kökenli iki patojenik koronavirüs, Ağır Akut Solunum Sendromu koronavirüsü(SARS-CoV) ve Orta Doğu solunum sendromu koronavirüsü (MERS-CoV), insanlarda ortaya çıktı ve ölümcül solunum yolu hastalıklarına neden oldu. (7). 31 Aralık 2019'da Çin'in Wuhan Belediye Sağlık Komisyonu, Huanan Deniz Ürünleri Toptan Satış Pazarı ile ilgili bir dizi atipik pnömoni vakası bildirdi. Bu durumdan yeni bir koronavirüs olan SARS-CoV2'nin sorumlu olduğu belirlendi. İnsandan insana bulaştığı doğrulanmış olup, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından COVID-19 olarak adlandırılan bu hastalık, ülkelere ve dünyaya hızla yayılmıştır (8). 30 Ocak'ta WHO, yeni koronavirüsü uluslararası önemi haiz bir halk sağlığı acil durumu olarak, 11 Mart 2020 tarihinde de COVID-19'u küresel salgın (pandemi) olarak resmi ilan etti (7). Delta ve Omicron varyantları da dahil olmak üzere son varyantlar, vakalarda önemli artışlara neden olmuştur (9). Dünya çapında 13 Eylül 2023 saat 19:25 itibarıyla, DSÖ'ye bildirilen yaklaşık 6 milyon ölüm, yaklaşık 770 milyon doğrulanmış COVID-19 vakası bulunmaktadır. Vaka sayısına göre bölgeleri sıraladığımızda en çok vakanın Avrupa'da olduğu, ülkelere göre sıralama yapıldığında ise en çok vakanın Amerika'da olduğu görülmüştür. Ülkemizde ise yaklaşık 17 milyon doğrulanmış vaka görülmüştür (131).

2.1.2. COVID-19 Yapısı

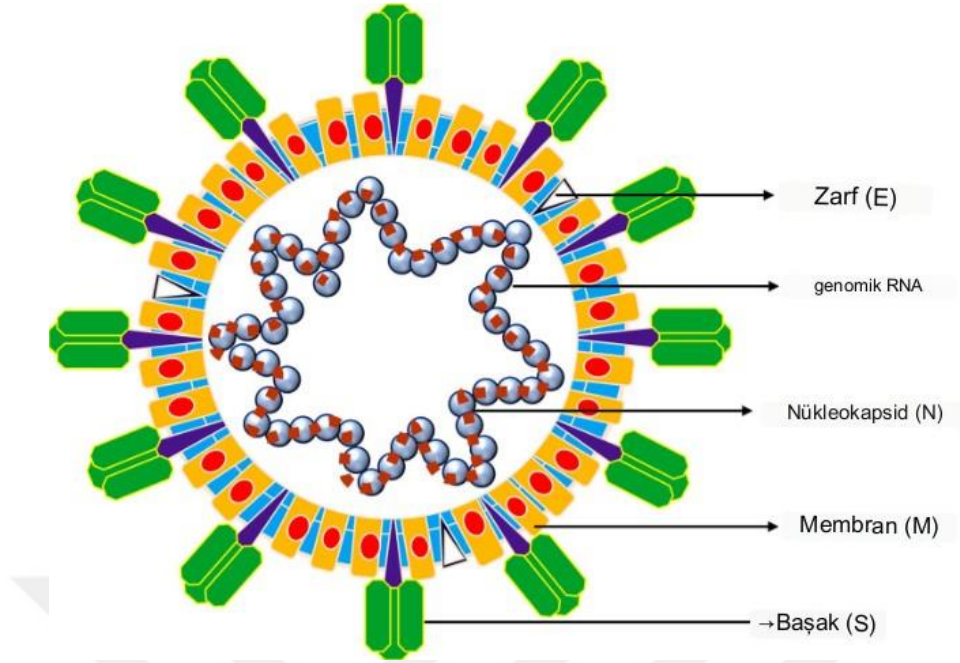
Coronavirüsler Nidovirales takımının Coronaviridae familyasına aittir. Korona, virüsün dış yüzeyindeki taç benzeri sivri uçları temsil etmekte olup bu nedenle koronavirüs olarak adlandırılmıştır. Koronavirüs ailesinin alt grupları alfa (α), beta (β), gama (γ) ve delta (δ) koronavirüstür (10).



Şekil 1. Koronaviride ailesi (10)

Dizi analizi, 2019-nCoV'nin tipik bir CoV genom yapısına sahip olduğunu ve Bat-SARS benzeri (SL)-ZC45, Bat-SL ZXC21, SARS-CoV ve MERS-CoV'yi içeren betakoronavirüs kümesine ait olduğunu göstermektedir. CoV'lerin filogenetik ağacına göre 2019-nCoV, Bat-SL-CoV ZC45 ve Bat-SL-CoV ZXC21 ile daha yakından ilişkilidir ve SARS-CoV ile daha uzaktan ilişkilidir (11).

Koronavirüsler çok küçük boyuttadır (65-125 nm çapında) ve nükleik materyal olarak tek sarmallı bir RNA içerir. Yapısal proteinler, başak(spike) (S), zarf (E), membran (M) ve nükleokapsid (N) genleri dahil olmak üzere dört yapısal gen tarafından kodlanır (10).



Şekil 2: Çeşitli yapısal proteinler ve genomik RNA sergileyen tipik bir CoV yapısı (12)

2.1.3. COVID-19 Bulaş Yolları

Daha önce hayvanları enfekte ettiği bilinen koronavirüsler evrim geçirip insanları enfekte edecek şekilde adapte olabilirler, SARS-CoV, MERS-CoV ve daha yeni SARS-CoV-2, hayvandan insana tür bariyerini aşan virüslerin örnekleridir ve insanlarda daha şiddetli semptomlara neden olduğu bilinmektedir (13).

COVID-19 bulaşmasının yarasalardan kaynaklandığı tespit edilmiştir ancak Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan şehrindeki yerel deniz ürünleri pazarında bulunan diğer ara hayvanlar yoluyla da insanlara bulaşmış olabilir (13).

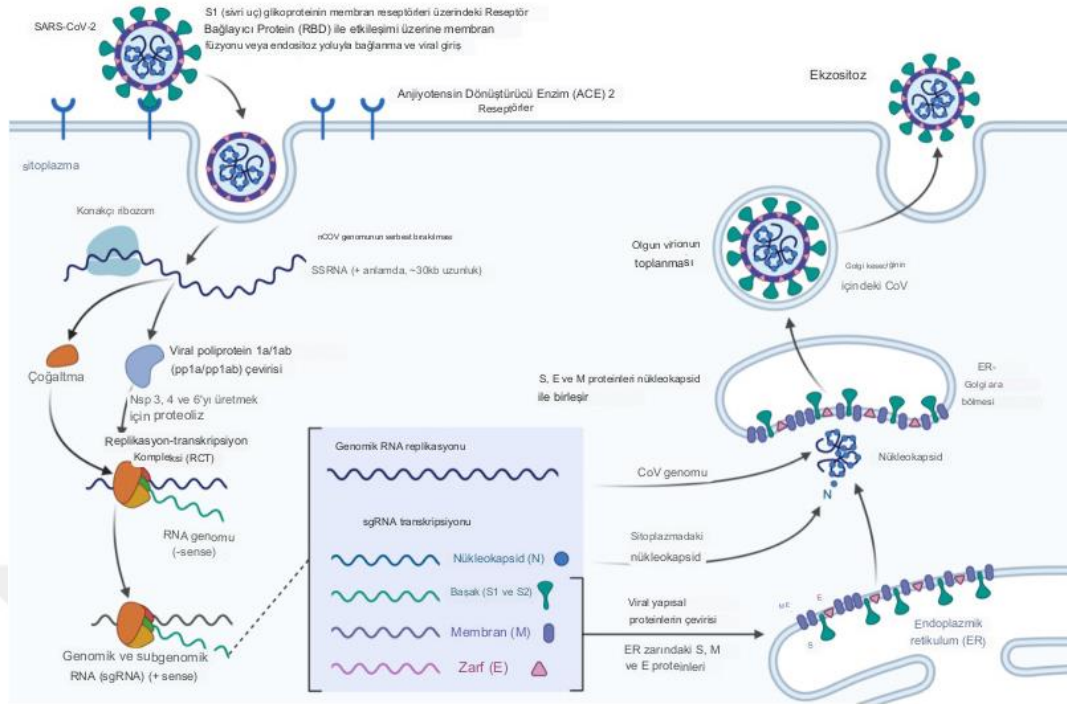
İnsandan insana bulaşmanın ana şeklinin, enfekte bir kişi tarafından dışarı atılan solunum damlacıkları yoluyla meydana geldiği bilinmektedir, dolayısıyla öksürmek ve hapşırmak SARS-CoV-2'nin havada taşınmasına neden olur ve enfekte olmayan bireyleri hastalığa yakalanma riskini artırır. SARS-CoV-2'nin aynı zamanda fomit bulaşması olarak da bilinen kontamine cansız nesnelerle temas sonucu da meydana gelebileceği bilinmektedir (14).

SARS-CoV-2 solunum damlacıklarında bulunduğundan ve nazofaringeal ve tükürük sekresyonlarında bol miktarda bulunur, endoskopi ve diş bakımı gibi oral prosedürleri gerçekleştirirken dikkat edilmesi gerekir (13).

Hong Kong COVID-19 hastalarının verilerinin analizi, hastalığa sahip hastaların %17,6'sının gastrointestinal semptomlara sahip olduğunu ve solunum örnekleri negatif olsa bile hasta dışkı örneklerinin %48,1'inde virüs RNA'sı pozitif çıktığını saptadı, bu nedenle sağlık çalışanlarının hasta dışkı numunesi toplama sırasında ve diğer tıbbi prosedürleri gerçekleştirirken dikkatli olmaları gerekmektedir (15).

2.1.4 COVID-19 Patofizyolojisi

SARS-CoV-2'nin konakçı hücrelerdeki yaşam döngüsü, S proteini hücresel reseptör ACE2'ye bağlandığında başlar . Reseptör bağlanmasından sonra, S proteinindeki konformasyon değişikliği, endozomal yol yoluyla hücre zarı ile viral zarf füzyonunu kolaylaştırır. Daha sonra konakçı hücreye SARS-CoV-2 RNA'yı serbest bırakır. Genom RNA viral proteinazlar tarafından küçük ürünlere bölünür. Polimeraz, transkripsiyonla mRNA üretir ve sonunda ilgili viral proteinlere çevrilir. Viral proteinler ve genom RNA daha sonra ER ve Golgi'de viryonlar halinde birleştirilir ve kesecikler yoluyla taşınır ve hücrenin dışına salınır (10).



Şekil 3: SARS-CoV-2'nin konakçı hücrelerdeki yaşam döngüsü (16)

2.1.5. COVID-19 Risk Faktörleri

Dünya çapında milyonlarca vakayla birlikte, COVID-19'un risk ve koruyucu faktörlerinin kapsamlı bir şekilde anlaşılması, hastalığın ilerlemesine ve enfekte hastalarda olumsuz sonuçların önlenmesinde yararlı olacaktır. Yetişkinlerde COVID-19 gelişimi için risk faktörleri; ileri yaş, erkek cinsiyet, etnik köken gibi demografik faktörlerden, kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) gibi altta yatan hastalıkların varlığına kadar değişmektedir. Bu faktörlere ek olarak, COVID-19'un ciddiyeti ve mortalitesi için risk faktörleri arasında laboratuvar endeksleri, proinflatuar sitokin seviyeleri ve komplikasyonlar da yer almaktadır. ACE2 ve TMPRSS2'nin yüksek ekspresyonu da enfeksiyon riskini arttırmaktadır (17).

Bunun aksine, sağlıklı beslenme/beslenme, COVID-19 aşısı ve atopik hastalıklar koruyucu olabilir ve ilerlemeyi önleyebilir (17), (18).

2.1.6. COVID-19 Klinik Seyri

COVID-19'un klinik spektrumu, asemptomatik veya az semptomlu formlardan, mekanik ventilasyon gerektiren akut solunum yetmezliği, septik şok ve çoklu organ yetmezliği ile karakterize klinik hastalığa kadar değişmektedir (16).

COVID-19 ile enfekte bireylerin yarısından azının asemptomatik olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (19).

SARS-CoV2, anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE2) reseptörlerine yüksek afiniteye sahiptir ve bu reseptörleri kullanarak hücre içine girer. ACE2 reseptörleri tip II pulmoner alveolar hücrede, ince bağırsakta, kolonda, safra kesesinde, testislerde, beyin sapında, yemek borusunda, kalpte ve epidermisin bazal tabakasındaki kan damarlarında bulunur. Bu nedenle insan vücudundaki ACE2 reseptör dağılımları ile hastalık semptomları ile arasında ilişki mevcuttur (20).

SARS-CoV-2'nin ortalama kuluçka süresinin 5,1 gün olduğu ve çoğu hastada enfeksiyondan sonraki 11,5 gün içinde semptomların gelişmesi beklenmektedir (21). Semptomatik hastaların çoğu ateş, öksürük ve nefes darlığı şikayetleriyle başvurur. Daha az görülen semptomlar arasında boğaz ağrısı, anozmi, tat alma bozukluğu, anoreksi, bulantı, halsizlik, miyalji ve ishal yer alır (16). Amerika'da yapılmış 373.883 semptomatik COVID-19 vakasının dahil edildiği bir çalışmada vakaların %70'inin ateş, öksürük ve nefes darlığı, %36'sının miyalji ve %34'ünün baş ağrısı yaşadığını saptanmıştır (22). Çin'de 8697 COVID-19 hastasını değerlendiren bir meta-analiz, lenfopeni (%47,6), yüksek C-reaktif protein seviyeleri (%65,9), yüksek kardiyak enzimler (%49,4) ve anormal karaciğer fonksiyon testleri (%26,4)'ni içeren laboratuvar anormallikleri saptandı. Diğer laboratuvar anormallikleri arasında lökopeni (%23,5), yüksek D-dimer (%20,4), yüksek eritrosit sedimentasyon hızı (%20,4), lökositoz (%9,9), yüksek prokalsitonin (%16,7) ve anormal böbrek fonksiyonu (%10,9) yer almaktadır (23). 212 yayınlanmış çalışmanın meta-analizinde, hastaların yaklaşık %23'ünde hastalığın şiddetli seyrettiği ve COVID-19 ile enfekte hastalarda yaklaşık %6'lık bir ölüm oranının görüldüğü saptandı (24).

Asemptomatik enfeksiyon, SARS-CoV-2 testi pozitif olan klinik semptomu olmayan kişiler; hafif hastalık, ateş, öksürük, boğaz ağrısı, halsizlik, baş ağrısı, kas ağrısı, mide bulantısı, kusma, ishal, anosmi veya tat alma duyusunda bozukluk gibi COVID-19 semptomları olan ancak nefes darlığı veya anormal göğüs görüntülenmesi olmayan kişiler; orta dereceli hastalık, alt solunum yolu hastalığının klinik semptomları veya radyolojik kanıtları olan ve oda havasında oksijen saturasyonu (SpO₂) >94 üzerinde olan kişiler; şiddetli hastalık, oda havasında SpO₂ değeri %94'ün altında olan, arteriyel oksijen kısmi basıncının solunan oksijen fraksiyonuna oranı (PaO₂/FiO₂) 300'den az olan kişiler, solunum frekansının 300'den fazla olduğu belirgin takipne 30 solunum/dakika veya toplam akciğer hacminin %50'sinden daha fazla akciğer infiltrasyonu; kritik hastalık, akut solunum yetmezliği, septik şok veya çoklu organ fonksiyon bozukluğu olan kişiler olarak tanımlanmıştır (16).

2.1.7. COVID-19 Teşhisi

SARS-CoV-2'nin klinik belirtileri, asemptomatikten akut solunum sıkıntısı sendromuna ve çoklu organ yetmezliğine kadar kişiden kişiye oldukça değişkendir. Bu nedenle COVID-19'un doğru tanısı zordur. COVID-19'un klinik tanısı öncelikle epidemiyolojik geçmişe, klinik bulgulara dayanır ve bilgisayarlı tomografi (BT) taraması, nükleik asit amplifikasyon testi (NAAT) ve serolojik teknikler dahil olmak üzere çeşitli laboratuvar tespit yöntemleriyle doğrulanır (25).

SARS-CoV-2 nükleik asidinin moleküler tespiti tanıda altın standarttır. ORF1b, N, E veya S genlerini hedef alan birçok viral nükleik asit tespit kiti mevcuttur. Tespit süresi teknolojiye bağlı olarak birkaç dakikadan saatlere kadar değişir. Moleküler tespit birçok faktörden etkilenebilir. SARS-CoV-2, boğaz sürüntüleri, arka orofaringeal, nazofaringeal sürüntüler, tükürük, balgam ve bronş sıvısı dahil olmak üzere çeşitli solunum kaynaklarından tespit edilmiş olsa da alt solunum yolu örneklerinde viral yük daha yüksektir. Solunum örnekleri negatif olsa bile bağırsak kanalından veya kandan alınan örneklerde de viral nükleik asit bulunabilir (7).

Büyük merkezlerde gerçekleştirilen testlerin çokluğu, hızlı SARS-CoV-2 antijen (Ag) testi gibi daha hızlı sonuç veren testlerinin incelenmesine yol açmıştır. Test için nazal konka sürüntüsünü kullanır. NAAT için gereken 60-120 dakikaya kıyasla yaklaşık 15 dakikada sonuçlar elde edilir (9). SARS-CoV-2 Ag testi, şüpheli veya doğrulanmış maruziyetle yüksek düzeyde semptom görünen hastaların hızlı bir şekilde taranması için düşünülebilir. Mevcut kılavuzlar, SARS-CoV-2 Ag testinin yalnızca NAAT mevcut olmadığında izolasyon veya kesin tanı için NAAT ile birlikte hastaların taranması amacıyla olarak kullanılmasını önermektedir (26).

N veya S proteinine karşı antikorları tespit eden SARS-CoV-2 serolojik testleri, özellikle hastalığın başlangıcından sonraki geç evrelerde veya geriye dönük çalışmalar için moleküler tanıyı tamamlayabilir (7).

2.1.8. COVID-19 Laboratuvar Bulguları

Yaşam belirtileri normal olan ve iyi görünen hastaların SARS-CoV-2 testi dışında laboratuvar değerlendirmesine ihtiyacı yoktur. Bununla birlikte, ek laboratuvar testleri, hastaneye yatış ihtiyacının belirlenmesinde risk sınıflandırmasına yardımcı olabilir (9).

COVID-19 hastaları için istenen ana rutin testler arasında tam kan sayımı (CBC), pıhtılaşma ve fibrinoliz basamaklarını araştıran testler (PT, aPTT, D-dimer) ve inflamasyonla ilgili parametreler (ESR, CRP, ferritin, prokalsitonin) yer alır. Virüsün kalp, karaciğer ve böbrekler gibi birçok organa zarar verme potansiyeli nedeniyle biyokimyasal faktörlerin analizi, klinisyenlerin bu organların fonksiyonel aktivitelerini değerlendirmeleri için uygun bir yoldur (27).

Hastaların çoğunluğu Çin'den olan ve %88'i hastaneye yatırılan 2874 hastayı kapsayan 19 çalışmanın sistematik bir incelemesinde, COVID-19'da serum C-reaktif protein, laktat dehidrojenaz, alanin aminotransferaz ve aspartat aminotransferaz değerlerinde yükseklik, albümin değerlerinin ise düşük olduğu gösterildi. En yaygın hematolojik anormallik lenfopeni saptandı. Koagülopati ile birlikte, protrombin zamanlarında uzama, trombositopeni ve yüksek D-dimer değerlerinin yaygın olduğu saptandı. Ancak saptanan bu özellikler COVID-19'a spesifik olmayıp pnömonide de yaygın görülen bulgulardır (28).

Sitokinlerin COVID-19 şiddetine katkı sağlayan rolünü araştıran bir çalışmada Yang ve ark. elli üç COVID-19 hastasından (34'ü ağır vakaydı) plazma numunelerinde 48 sitokini inceledi, 14 sitokinin başvuru sırasında yükseldiğini saptadı. Bu sitokinlerden IL-1ra, IP-10 (interferon-gamanın neden olduğu protein 10) ve MCP3 (monosit kemotaktik protein-3), COVID-19'un ilerlemesinin bağımsız belirleyicileri olarak bildirdi (29).

COVID-19 hastalarında inflamatuvar sitokinlerin (IL-1, çözünür IL-2 reseptörü [sIL-2R], IL-6, IL-8, IL-10 ve tümör nekroz faktörü- α [TNF- α]) incelendiği bir araştırmada, kritik hastalardaki sIL-2R ve IL-6 konsantrasyonlarının, ciddi hastalığı olanlara göre önemli ölçüde daha yüksek olduğunu, IL-10 ve TNF- α seviyelerinin ise iki grup arasında istatistiksel olarak farklı olmadığını saptamıştır (30).

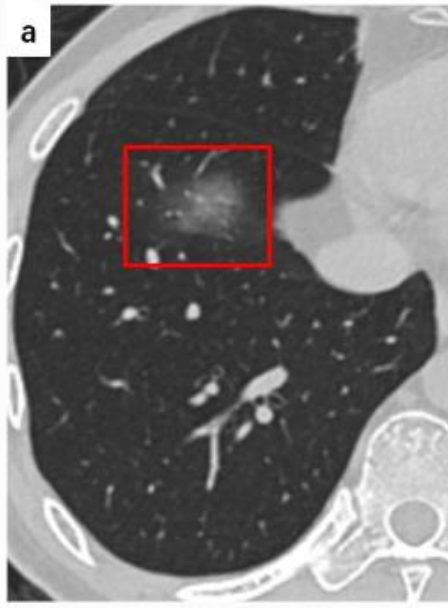
2.1.9. COVID-19 Radyolojik Bulguları

Hastalığın erken döneminde bireylerin yaklaşık %40'ında ise akciğer grafisi bulguları, yaklaşık %15'inde akciğer bilgisayarlı tomografi bulguları normal olabilir. Semptomların başlamasından sonraki ilk 2 haftada anormallikler hızlı bir şekilde gelişebilir, daha sonra yavaş yavaş azalır (28).

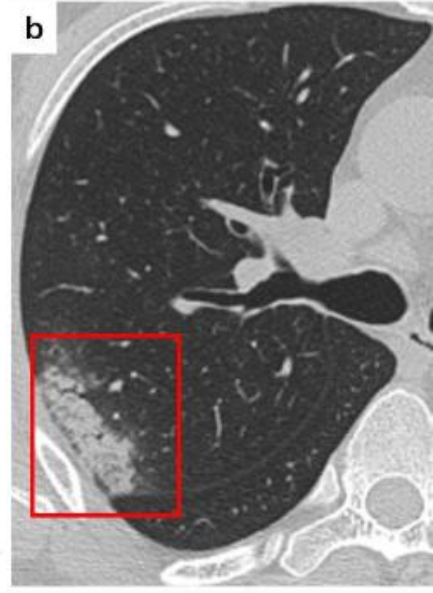
En yaygın anormal akciğer grafisi bulguları arasında periferik konsolidasyonlar veya buzlu cam opasiteleridir; ikincil olarak retiküler konsolidasyonla birlikte artmış atenüasyondur (9).

COVID-19 pnömonisi BT'de tipik olarak periferik ve subplevral buzlu cam alanları şeklinde tutulum yapar. Multiple lobların, özellikle de alt lobların tutulumu, COVID-19 hastalarının çoğunda raporlanmıştır. Konsolidasyon, kaldırım taşı, ters halo işareti , halo işareti diğer radyolojik bulgulardandır (31).

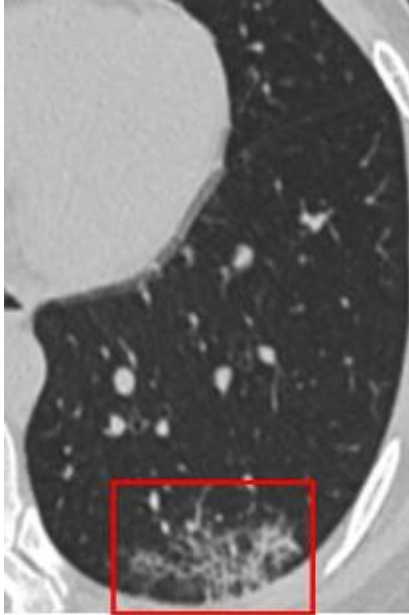
Salehi ve ark.'nın çalışmasında COVID hastalarında farklı BT anormalliklerinin sıklıkları incelenmiş ve hastaların %88,0'ında buzlu cam alanları, %31,8'inde konsolidasyon, %87,5'inde bilateral tutulum ve %76,0'ında periferik dağılım görülmüştür (32).



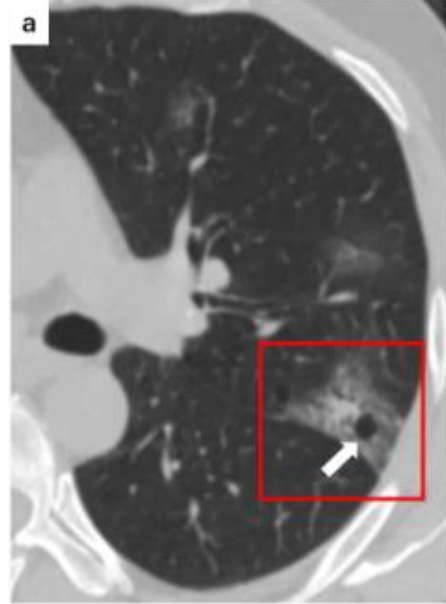
Şekil 4: BT'de sağ akciğer alt lobda
buzlu cam alanı (33)



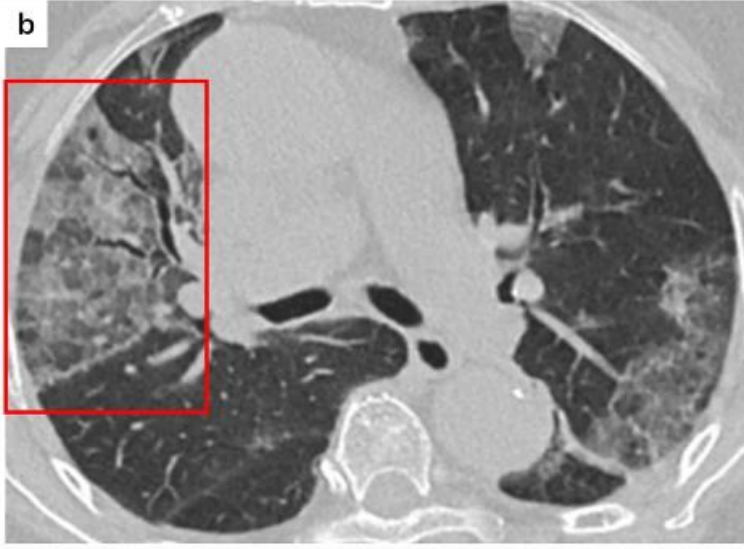
Şekil 5: BT'de sağ üst lob
subplevral konsolidasyon (31)



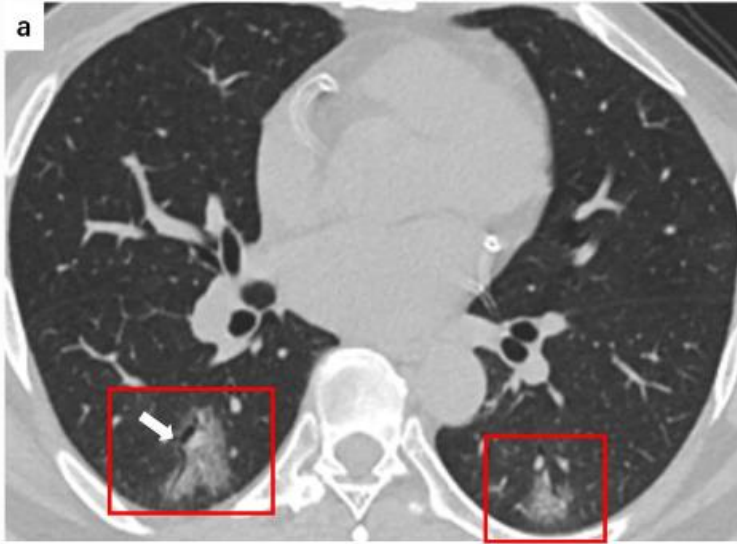
Şekil 6: BT'de sol alt lobda
retiküler patern (31)



Şekil 7: BT'de beyaz okla gösterilen
hava kabarcığı işareti (31)



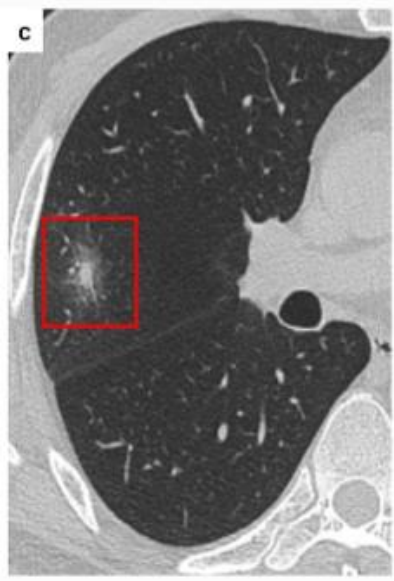
Şekil 8: BT’de sağ orta lobda kaldırım taşı görünümü (31)



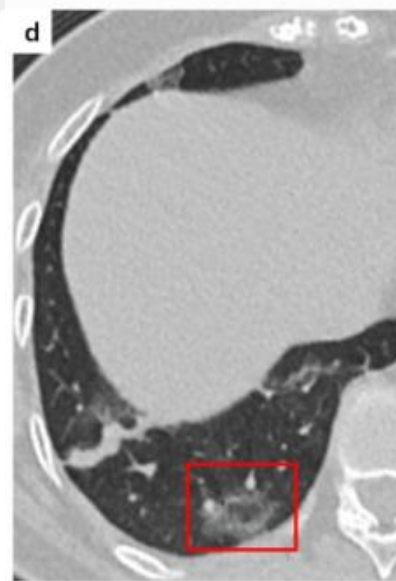
Şekil 9: BT’de bilateral buzlu cam alanları ve sağ alt lobda beyaz okla gösterilen hava bronkogramı (31)



Şekil 10: BT’de iki taraflı alt lobda subplevral retiküler patern, buzlu cam alanları ve beyaz okla gösterilen sağ orta lobda bronşiyal duvar kalınlaşması (31)



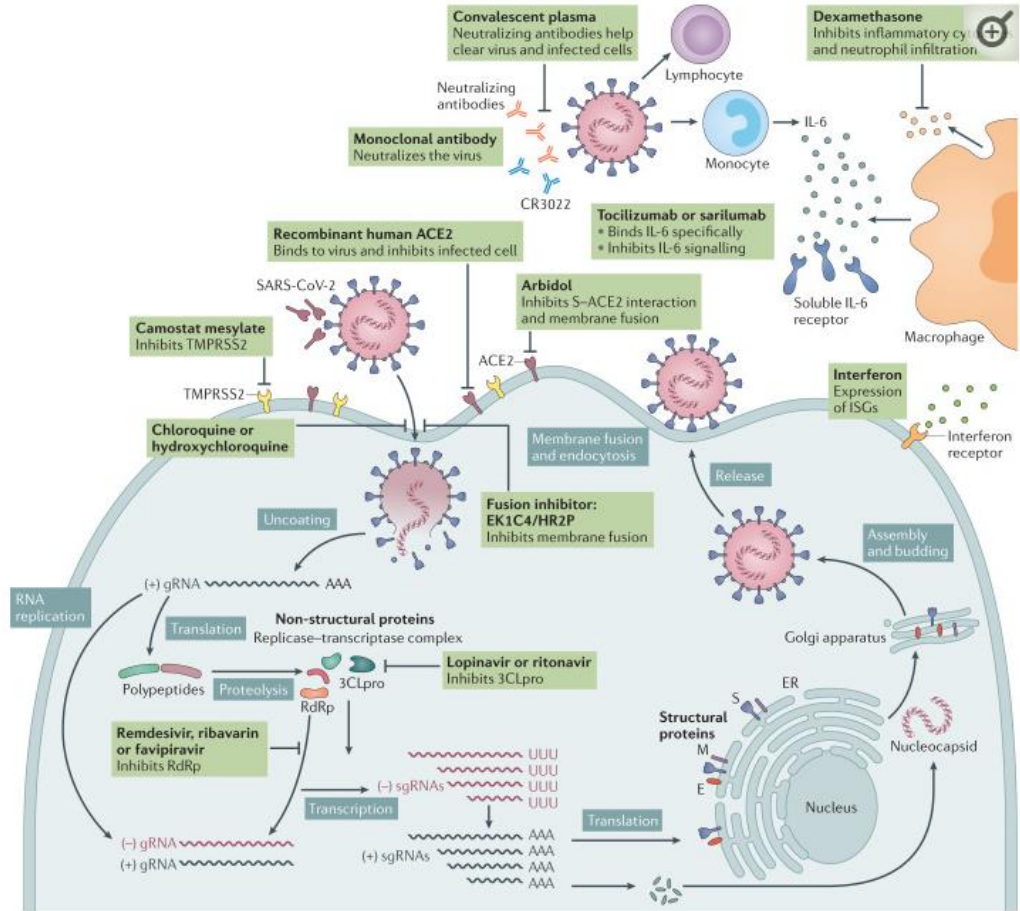
Şekil 11: BT’de gösterilen halo işareti (31)



Şekil 12: BT’de gösterilen ters halo işareti (31)

2.1.10. COVID-19 Tedavisi

Bu zamana kadar COVID-19 için kanıtlanmış etkili tedaviler veya SARS-CoV-2'ye karşı antiviraller mevcut değildir, ancak bazı tedaviler belirli hasta gruplarında veya belirli noktalarda faydalar göstermiştir. Virüsün hücre içine girişinin engellenmesi, virüsün replikasyonunun inhibisyonu, immunomodülatör ajanlar, immunglobulin tedavi mekanizmalarını hedefleyen ajanlar tedavide kullanılmıştır (7).



Şekil 13: SARS-CoV-2 replikasyonu ve terapötik hedefler.

2.1.10.1. Virüsün Hücre İçine Girişini İnhibe Eden Tedaviler

Klorokin ve Hidroksiklorokin

Klorokin anti-sıtma ve otoimmün hastalık ilacı olarak kullanılan bir ilaçtır. Aynı zamanda klorokin virüs-hücre füzyonu için gereken endozomal pH'ı artırarak ve SARS-CoV'un hücresel reseptörlerinin glikozilasyonuna etki ederek

virüs enfeksiyonunu bloke etmektedir. Wang ve ark. klorokin'in SARS-CoV-2 izolatına karşı in vitro etkilerini değerlendirdi ve viral yükü azalttığını saptadı (34).

Yaklaşık 1400 hastayı içeren bir çalışmada analizde, hidroksiklorokin kullanımı ile entübasyon veya ölüm arasında anlamlı azaltıcı veya arttırıcı bir ilişki saptanmadı (35).

Klorokin kullanırken kusma, karın ağrısı, bulantı, ishal, döküntü, kaşıntı, öksürük ve nefes darlığı gibi yan etkiler görülebilir. Klorokin veya hidroksiklorokin tek başına veya azitromisinle kombinasyon halinde kullanılmasıyla QT uzaması, iletim bozuklukları gibi kardiyak komplikasyonlara neden olabilir (36).

Azitromisin ve hidroksiklorokin artık COVID-19 tedavisinde kullanılması önerilmemektedir. Çalışmalarda, hidroksiklorokin/azitromisin kullanan hastalarda, bu ilaçları kullanmayan diğer hastalarla karşılaştırıldığında klinik fayda sağlamadığı gösterilmiştir (20).

2.1.10.2. Virüsün Replikasyonunu İnhibe Eden veya Azaltan Tedaviler

a. Favipiravir

Favipiravir bir ön ilaçtır. Hücre içi fosforibosilasyon yoluyla aktif favipiravir ribofuranosil-5B-trifosfata dönüştürülen bir pürin baz analogudur. RNA virüslerinin RNA'ya bağımlı RNA polimerazının seçici ve güçlü bir inhibitörüdür. Favipiravir, RNA bağımlı RNA polimeraz yoluyla yeni oluşan viral RNA'ya dahil edilir, bu da zincirin sonlandırılmasına ve viral mutageneze yol açar (37).

Hafif ile orta şiddette COVID-19 hastalarında favipiravir ve lopinavir/ritonavir etkilerini incelemek amacıyla değerlendiren bir çalışmada COVID-19 favipiravir ile olumlu sonuçlar elde edildi ve favipiravir ile viral klerensin daha kısa olduğu görüldü, bu çalışmanın en büyük sınırlaması randomize, çift-kör, plasebo kontrollü olmamasıydı (38).

Gastrointestinal semptomlar, ürik asit yükselmeleri, nötrofil sayısında azalmayı, aspartat aminotransferaz artışı, alanin transaminaz artışı, psikiyatrik semptomlar, kan trigliseritlerindeki artış kullanırken görülebilen yan etkilerdir. Gebe ve emziren kadınlarda kullanılmamalıdır (37)

b.Lopinavir/Ritonavir

Bir insan immün yetmezlik virüsü (HIV)'in tedavisinde, tip 1 aspartat proteaz inhibitörü olan lopinavir kullanılır. 2003 yılında şiddetli akut solunum sendromunun (SARS) ortaya çıkmasının ardından, onaylanmış ilaçların taranması sonucunda SARS'a neden olan virüs olan SARS-CoV'ye karşı in vitro inhibitör aktiviteye sahip olduğunu tanımlanmıştır. Ritonavir, sitokrom P450'nin inhibisyonu yoluyla plazma yarı ömrünü uzatmak için lopinavir ile birle tirilmi tir (39).

Parestezi, tat değişiklikleri, nörotoksisite, Stevens Johnson sendromu , QTc uzaması, pankreatit, n tropeni, hepatotoksisite yan etkileri arasında yer almaktadır (40).

Lopinavir-ritonavir tedavisinin ciddi COVID-19 hastalarında klinik etkisini inceleyen bir çalışmada iyileşmeyi önemli ölçüde hızlandırmadı ı, mortaliteyi azaltmadı ı veya bo azdaki viral RNA'nın saptanabilirli ini azaltmadı ını saptandı (39).

c. Remdesivir

Remdesivir, RNA'ya bağımlı RNA polimerazın doğrudan etkili bir nükleotid  n ilaç inhibitörüdür. Solunum yolu epitel hücrelerinde güçlü aktiviteye sahiptir (41).

COVID-19'un ilerlemesi açısından yüksek risk altında olan, hastaneye yatırılmayan hastaların remdesivir tedavisi sonrası sonuçları plasebo ile kar ıla tırıldı ında, remdesivir kabul edilebilir güvenlik profiline sahipti ve plaseboya kıyasla hastaneye kaldırılma/ölüm riskinin daha düşük olduğu saptandı (42)

Remdesivir ile ilgili RKÇ'lerden elde edilen sonuçlarda farklılıklar mevcuttur. Tedavi için optimal hasta popülasyonu, optimal tedavi süresi, klinik sonuçlar üzerindeki etkisi belirsizdir (43).

Remdesivir kullanırken görülen yan etkiler anormal karaciğer fonksiyon testi, ishal, döküntü, böbrek yetmezliği ve hipotansiyonu (41).

d. Molnupiravir

Molnupiravir plazmada konakçı esterazlar tarafından aktif nükleozid analoguna dönüştürülür. Molnupiravirin Chikungunya virüsü, Solunum sinsityal virüsü, Norovirüs, İnfluenza A ve B virüsleri, Ebola virüsü ve insan Coronavirüsleri dahil olmak üzere birçok virüsü inhibe ettiği gösterilmiştir (44).

Yaklaşık 1400 hastanın dahil edildiği ayaktan takip edilen COVID-19 hastalarında Molnupiravir tedavisi alan grup ile plasebo alan grup karşılaştırıldığında erken tedavi başlanan, risk altındaki, aşılanmamış COVID-19 hastalarında hastaneye kaldırılma ve ölüm oranını azalttığı görüldü (45).

Molnupiravir ile diğer ilaçlar arasında klinik olarak anlamlı bir etkileşim görülmemiştir (46).

2.1.10.3. İnflamasyon Yanıtını Baskılamaya Yönelik Uygulanan Tedaviler

a. Tocilizumab

Serum interlökin-6 yükselmesi, COVID-19 şiddeti ve mortalite ile ilişkilidir (47). Klinik olarak sitokin fırtınası olan hastalar yüksek dereceli ateş, hipotansiyon ve hipoksi ile başvururlar . Yüksek C-reaktif protein (CRP), IL-6 ve d-dimer bu hasta popülasyonunda mortalitenin belirleyicileri olarak gözlemsel verilerle desteklenmektedir (48). Bu nedenle, IL-6'nın inhibisyonunun, COVID-19'un neden olduğu sitokin fırtınasına müdahale ederek hastalığın ilerlemesinin önlemek için umut verici bir ajan olduğu düşünülmüştür (47)

Rekombinant hümanize anti-IL-6 reseptörü monoklonal antikoru olan tocilizumab, romatolojik hastalıklar ve T hücresi kaynaklı sitokin salınım sendromu olan hastalarda kullanım için onaylanmıştır (47).

52 çalışmayı kapsayan tosilizumab ile tedavi edilen yaklaşık 27.000 COVID-19 hastasını içeren meta-analizde 9 RKÇ ve 43 gözlemsel çalışma mevcuttu, hem RKÇ'lerde hem de gözlemsel çalışmalarda tosilizumabın normal bakıma kıyasla sağkalım açısından anlamlı olarak faydalı olduğu gösterilmiştir. Hem yoğun bakım ünitesinde hem de yoğun bakım dışı ünitelerde tocilizumab kullanımına ilişkin

fayda olduğu saptandı. Tosilizumabın sistemik kortikosteroidlerle birlikte kullanımına ilişkin veri sağlayan çalışmalarda, RKÇ'larda eş zamanlı kullanımda mortalitede azalma görülmezken, gözlemsel çalışmalarda sistemik kortikosteroid kullanımından bağımsız olarak mortalitede azalma izlendi. Hem RKÇ'ler hem de gözlemsel çalışmalar, tosilizumabın entübasyon riski ve mortalite üzerindeki olumlu etkisini ortaya koymuştur (49).

b. Anakinra

IL-1, doğuştan gelen bağışıklık sisteminin aktivasyonunun ardından üretilir. Sitokin fırtınasında yer alan önemli proinflamatuvar moleküllerden biridir. Anakinra, IL-1β'nın reseptörü IL1R'ye bağlanmasını rekabetçi bir şekilde engelleyebilen IL-1 reseptör antagonistinin rekombinant formudur (50).

IL-1 reseptör antagonistini (anakinra) hedef alan antisitokin tedavileri, bu molekülün MAS ve sistemik hemofagositik lenfositlerdeki merkezi rolünü ortaya koyarak sonucu belirgin şekilde iyileştirdiği görülmüştür (51).

Kullanımı sırasında karaciğer aminotransferaz enzimlerinde artış, tromboembolik olayların arttığı bildirilmiştir (52).

c. Kortikosteroidler

SARS-CoV-2 enfeksiyonu bağışıklık sistemini aktive ederek inflamasyonu uyardığı, bunun da zaman zaman ölümcül sitokin fırtınasına neden olduğunu bilinmektedir. Kortikosteroidler RA ve astım gibi inflamasyonla ilişkili birçok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır (53).

Birleşik Krallık'ta yaklaşık 6.425 hastanede yatan hastayı kapsayan, kontrollü ve açık etiketli bir çalışmada, deksametazon tedavisi alan grup plaseboya kıyasla karşılaştırıldığında invaziv mekanik ventilasyon ve oksijen bağımlı hastalarda ölüm oranını azalttığı saptanmıştır (54).

Şiddetli hipoksemisi olan COVID-19 hastalarında 10 gün boyunca 12 veya 6 mg deksametazon verilen bir çalışmada, mortalitede veya sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinde iyileşme olmadığı saptanmıştır (55).

Açık etiketli ve randomize klinik bir çalışmada, yüksek doz deksametazonun, düşük dozla karşılaştırıldığında, hastanede yatan ve oksijen tedavisine ihtiyaç duyan COVID-19 hastalarında 11 gün içinde klinik semptomlarda iyileşme gösterdiği saptandı (56).

2.1.10.4. Konvelesan Plazma Tedavisi

COVID-19'dan iyileşen kişilerden alınan plazmanın tedavi amaçlı kullanımının, özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda ve hastalığın erken döneminde kullanıldığında klinik faydalar sağladığı düşünülmüştür. İmmun plazma kullanımının mantığı, enfekte hastada yeterli bir bağışıklık tepkisi oluşana kadar kritik zaman periyodunu hazır antikorlarla geçirmektir (57).

Konvelesan plazma, iyileşmekte olan bir donörden tam kan veya aferez plazması toplanarak üretilir. Bu yöntem 1900'den beri kullanılmaktadır. Serum IgM ve IgA antikorları COVID-19 hastalarında semptom başlangıcından 5 gün sonra ortaya çıkarken, IgG antikorları ise 14. günde tespit edilebilir (58).

Birleşik Krallık'ta yaklaşık 11.500 hastayı kapsayan bir immün plazma çalışmasında, plazma tedavisinin hastanede yatan COVID-19 hastalarının hayatta kalma oranını iyileştirmede başarısız olduğu saptandı (53).

Konvelesan plazma tedavisinin kontrendikasyonları, plazma proteini veya sodyum sitrat alerjisi, IgA eksikliğidir (58).

2.1.10.5. Tedavide Diğer Prensipler

a. İnfluenza Tedavisi

COVID-19 hastalarının sıklıkla ateş, kuru öksürük ve yorgunluk semptomları ile grip benzeri hastalık ile başvurduğundan, erken evre COVID-19'u yalnızca semptomlara dayanarak gripten ayırmak mümkün değildir. Benzer semptomlarla gelen hastalarda influenza ve COVID-19 için tanısal testler yapılmalı, influenza saptanması halinde antiviral tedavi verilmelidir (59).

b. Ampirik Antibiyotik Tedavisi

COVID-19 hastalarında rutin ampirik antibiyotik tedavisi önerilmemektedir. Ateş ve yüksek prokalsitonin seviyesi toplum kökenli pnömoniler için yol gösterici olmakla birlikte prokalsitonin COVID-19 da da yüksek saptanabilir (60).

Azitromisinin artık COVID-19 tedavisinde kullanılması önerilmemektedir (20).

c. Antikoagülan Tedavi

COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda D-dimer, PT , aPTT, trombosit sayısı ve fibrinojeni içeren bir pıhtılaşma profili çalışılmalıdır. Bu parametrelerde değişiklikler semptomların başlamasından 7-11 gün sonra veya hastaneye yatıştan 4-10 gün sonra ortaya çıkabilir. Hastanede yatan COVID-19 hastalarının yaklaşık %20-%50'sinde pıhtılaşma testlerinde değişiklikler görülür (61).

Moleküler/hücrese düzeyde çok sayıda sinyal yolu düzensiz RAAS'a bağlı olarak ve SARS-CoV2'ye karşı aşırı immün yanıt, COVID-19'da gözlenen koagülopati mekanizmalarındandır (62).

COVID-19 hastalarında tromboembolik komplikasyonlar, akciğer, bacaklar, dalak, kalp ve beyin damar sistemi başta olmak üzere birçok organ COVID-19 kaynaklı koagülopatiden etkilenir. Bu komplikasyonlar genellikle çoklu organ yetmezliği ve ciddi hastalık vakalarında yüksek mortalite ile ilişkilidir. Mevcut klinik veriler COVID-19'da hem pulmoner embolinin(PE) ve derin ven trombozu (DVT), en sık kaydedilen trombotik olaylar olduğunu göstermektedir (62).

Trombositopeni, uzamış PT ve yüksek D-dimer kombinasyonu DIC'i düşündürür. Sistemik inflamatuvar yanıt sendromunda da koagülopati mevcuttur (61).

Antikoagülasyon profilaksisi verilse bile hastanede yatan hastalarda venöz tromboembolizm (VTE) riski hala yüksek olmaya devam etmektedir (62).

Terapötik ve profilaktik antikoagülasyonun güvenliği konusunda fayda ile kanama riskinin dengelenmesi için bireyselleştirilmiş bir yaklaşım önerilmektedir (62)

d. Nonsteroid Antiinflatuar İlaçların Kullanımı

2020'de yayınlanan bir çalışmada, ibuprofenin SARS-CoV-2'nin Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim 2 (ACE2) ile birleşerek hücrelerin infiltrasyonunu arttıracığı ifade edildi. Bu nedenle ibuprofen kullanımının COVID-19'un seyrini kötüleştirme ihtimali göz ardı edilmeyerek reçete edilmesi azaldı (63).

Yapılan bir sistemik inceleme ve meta analiz sonucunda ibuprofen, aspirin ve COX-2 inhibitörü gibi NSAID'lerin SARS-CoV-2 pozitif hastalarda güvenle kullanılabileceğini göstermiştir ancak bazı analizler için çalışma sayısı sınırlı ve kanıt kalitesi düşük olduğundan, bu bulguların desteklenmesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (63).

e. Nebülizatör Kullanımı

SARS-CoV-2'nin nebulizasyon yoluyla aerosol haline gelme riskini azaltmak için mümkün olduğunca nebülizör yerine ölçülü doz inhaler kullanılması önerilmektedir. Eğer nebülizatör kullanımı gerekliyse gerekli önlemler alınarak kullanılmalıdır (64).

f. Aspirin

Yapılan bir çalışmada COVID-19 ile hastaneye yatırılan hastalarda aspirin 28 günlük mortalite/ invaziv mekanik ventilasyona ilerleme/ ölüm riskinde azalma görülmedi, ancak 28 gün içinde taburcu olma oranında küçük bir artışla ilişkilendirildi (65).

g. Statin

Yapılan bir çalışmada HMGCR inhibisyonunun COVID-19 nedeniyle hastaneye kaldırılma riskinin azalması arasında nedensel bir ilişki olduğunu saptandı ancak statinlerin COVID-19'a karşı koruyucu etkiye sahip olup olmadığını incelemek için daha fazla klinik araştırmalar yapılması gerekmektedir (66)

2.2. Post-COVID-19 Sendromu

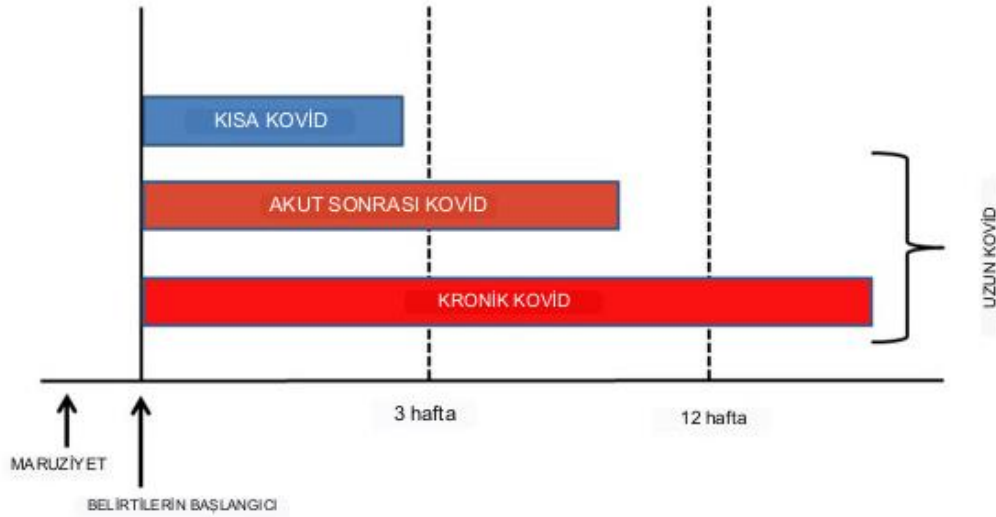
Birleşik Krallık Ulusal Sağlık Hizmeti (NHS), Post-COVID-19 sendromu, COVID-19 enfeksiyonu sırasında veya sonrasında gelişen semptomların 12 haftadan sonra devam etmesi olarak tanımlanmıştır (67).

Long COVID terimi, hastalığın akut fazı bittikten sonra semptomları devam eden hastaları tanımlamak için Mayıs veya Haziran 2020'den beri kullanılmaya başlanmıştır (67).

Kronik COVID-19 sendromu, Post-COVID-19 sendrom veya post-akut SARS-CoV-2 enfeksiyonu sonrası sekelleri birbirinin yerine kullanılan adlandırmalardır (67). Tüm bu terimler, kişinin COVID-19 hastalığının ardından normal sağlık durumuna geri dönemediğini göstermektedir (68).

Post-COVID-19 sendromu gelişme riskinin hangi hastada yüksek olduğu bilinmemektedir, ancak akut hastalığın şiddeti ile post-COVID-19 sendromu gelişme olasılığı arasında çok az bir ilişki olduğu kabul edilmiştir (69).

Post-COVID-19 sonrası sendromun kesin patofizyolojik mekanizması hala bilinmemektedir (68).



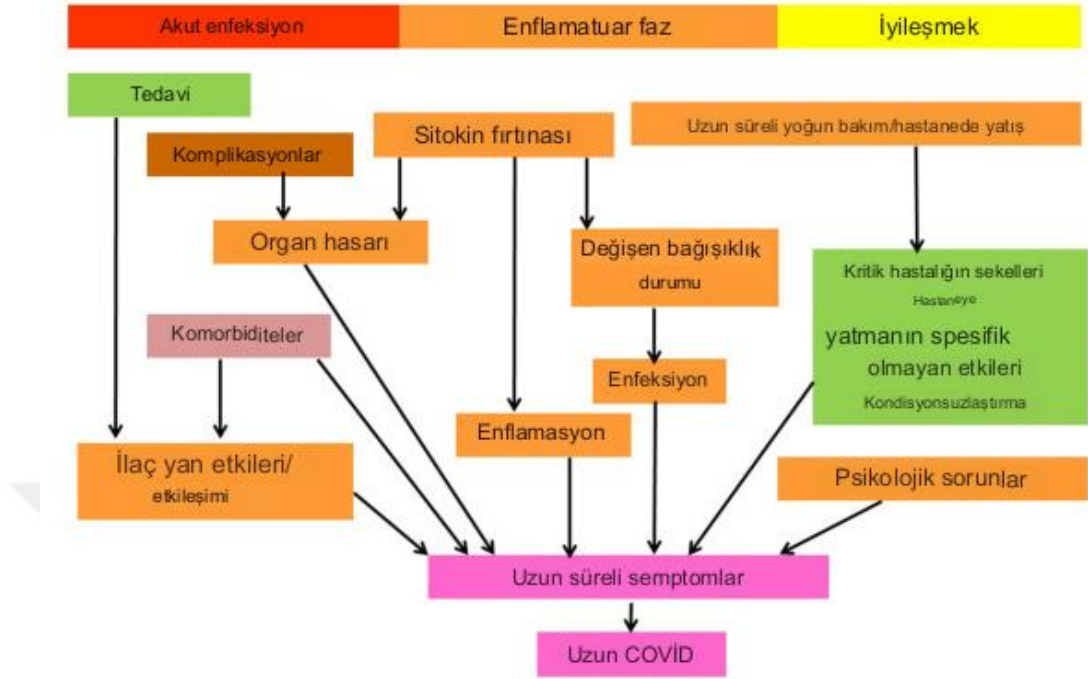
Şekil 14: Long COVID Sınıflaması (70)

Post-COVID-19 sendromu, SARS-CoV-2 enfeksiyonu öyküsü olan kişilerde, genellikle başlangıçtan itibaren 3 ay sonra ortaya çıkar ve semptomlar en az 2 ay sürer ve alternatif bir tanıyla açıklanamaz. Yorgunluk, nefes darlığı ve bilişsel işlev bozukluklarını yaygın semptomlardır ancak semptomlar bunlarla sınırlı değildir ve genellikle günlük işleyişi etkiler. Semptomlar, akut bir COVID-19 atağından sonraki ilk iyileşmenin ardından başlayabilir veya ilk hastalıktan sonra da devam edebilir. Semptomlar zaman içinde dalgalanabilir veya tekrarlayabilir (71).

Post-COVID-19 sendrom için kategorileme sistemi oluşturulmuştur. Tip 1 bireylerde başlangıçtaki COVID-19 semptomları vardır, semptomların süresi değişkendir ve semptomların gecikmeli başlangıcı veya olmadığı dönem yoktur. Tip 2 bireylerde başlangıç belirtileri hafiftir, belirtilerin süresi 6 haftadan fazladır ve belirtilerin başlangıçtan beri vardır. Tip 3 hastalarında başlangıç semptomları hafiftir ancak semptomların süresi 3 aydan fazladır, semptomlar başlangıçtan beri vardır ve bir semptomların olmadığı dönem vardır. Tip 4 hastaları SARS-CoV-2 testi pozitif olan başlangıçta semptomu olmayan hastalardır, semptomlar ortaya çıktıktan sonra değişken süreli semptomlar gösterir, semptomun olmadığı dönem yoktur. Tip 5 hastaları SARS-CoV-2 testi pozitif olan başlangıçta semptomu olmayan hastalardır, sessizlik dönemi olmadan semptomların başlangıcı gecikir (72).

Bazı klinisyenler COVID-19 sonrası akut fazı şu kategorilere ayırıyor: (a) enfeksiyondan sonra devam eden enfeksiyondan kalan kalıntı semptomlar, (b) iyileşmeden sonra devam eden organ fonksiyon bozukluğu ve (c) başlangıçta asemptomatik olan sonra yeni gelişen semptomlar (73).

2.2.1. Post-COVID-19 Sendromu Patofizyolojisi

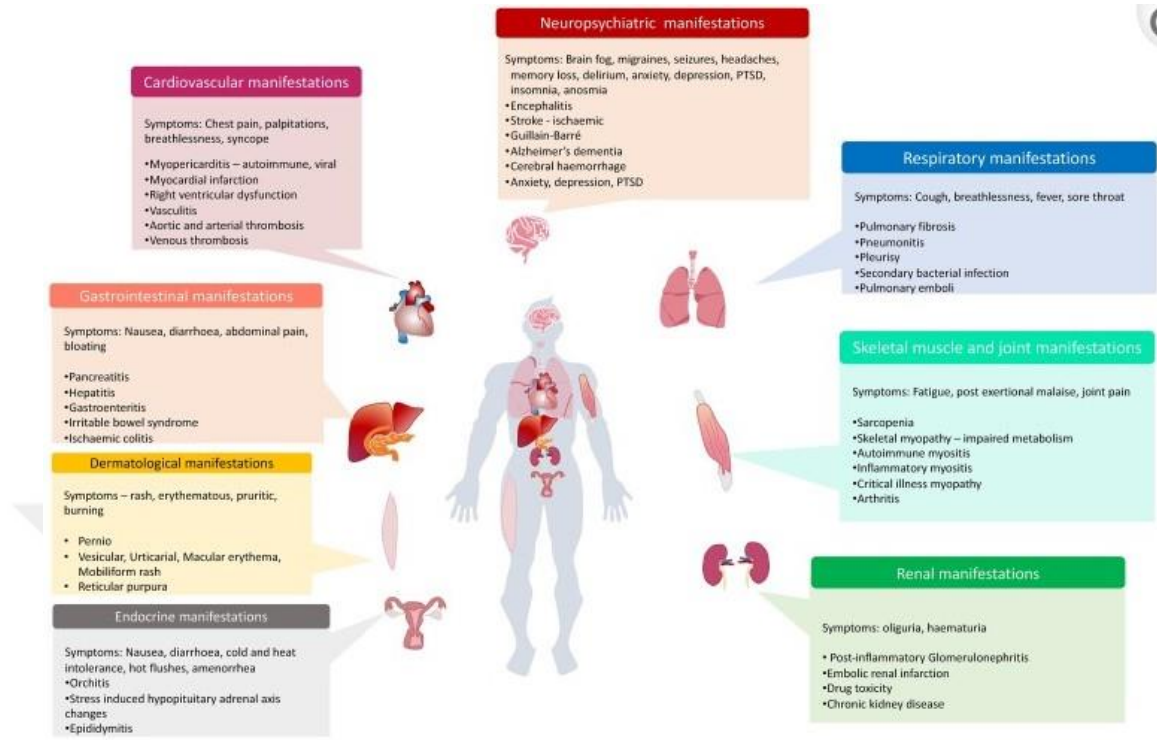


Şekil 15: Post-COVID-19 Patofizyolojik Mekanizmaları (70)

2.2.2. Post-COVID Sendromunun Klinik Spektrumu

SARS-CoV-2 pozitif ve ayaktan tedavi edilen hastalarda COVID sonrası sekel görülme sıklığının % 10 ila %35 arasında olduğu düşünülmektedir . Hastanede tedavi edilen hastalarda post-COVID-19 sendromun görülme sıklığı yaklaşık %80 olduğu düşünülmektedir (72).

Akut COVID-19 sonrasında bildirilen tıbbi sorunlar, geniş bir semptom ve durum yelpazesini içerir (72)



Şekil 16: Long COVID Sistem Bulguları (74)

2.2.2.1. Tükenmişlik

COVID-19 hastalarında , minimum miktarda aktiviteden sonra uzun süreli tükenme, bilişsel işlev bozukluğu , depresyon ve diğer semptomlarla kendini gösteren kronik yorgunluk sendromu gelişebilir (75).

Yorgunluk, post-COVID sendromunun en sık görülen belirtisidir (72).

Erkek cinsiyeti, hipertansiyon ve diyabet gibi komorbiditeler, yorgunlukla önemli ölçüde ilişkilendirilmiştir (72).

2.2.2.2. Respiratuar Sistem Bulguları

Hastanede yatan hastalarda nefes darlığı önemli bir semptomdur, taburcu olduktan sonra, serviste tedavi alan hastalarının %42,6'sında ve yoğun bakımda tedavi alan hastaların %65,6'sında nefes darlığı devam etmiştir (76).

Rezidüel akciğer hasarı, solunum ve fiziksel fonksiyon bozuklukları gibi COVID-19 sekelleri ile ilişkilidir ve COVID-19'dan sonra yaşam kalitesinin düşmesi nedeniyle psikolojik sağlığı etkileyebilir. Post-COVID sendromlu hastalarda kronik obstrüktif akciğer hastalığı, ciddi akciğer fonksiyon bozukluğuna katkıda bulunan bir risk faktörüdür (77).

2.2.2.3. Psikiyatrik Belirtiler ve Travma Sonrası Stres Bozukluğu

Post-COVID-19 hastalarında, psikiyatrik semptomlar (travma sonrası semptomlar, depresyon, anksiyete ve bilişsel bozukluk) viral enfeksiyonun doğrudan etkileri, immün yanıt, kortikosteroid tedavisi, yoğun bakım ünitesinde kalma, sosyal izolasyon ve damgalanma gibi nedenlerden ötürü mekanizması çok faktörlüdür (78).

Travma sonrası stres bozukluğu, COVID-19 gibi yaşamı tehdit eden bir hastalıktan kurtulduktan sonra ortaya çıkabilir; bazı çalışmalarda %5,8-20 değişen oranlarda görülebileceği saptanmıştır (72).

Post-COVID-19 sendromu olan hastalarda psikiyatrik, nörolojik ve fiziksel hastalık semptomlarının yanı sıra beyindeki inflamatuvar komplikasyonlar nedeni ile intihar düşüncesini ve davranışını artırma olasılığı yüksektir (79).

2.2.2.4. Nörolojik Bulgular

Nörolojik tutulum sistemik inflamasyon ve enfeksiyon sonrası otoimmün mekanizma gibi dolaylı patojenik mekanizmalarla ilişkilendirilir (80).

Serebrovasküler bozukluklar (iskemik inme , serebral vaskülit ve kanama), zihinsel durum değişikliği (ensefalit, ensefalopati, nöbet, miyoklonus), periferik sinir sistemi tutulumu (Guillain-Barré sendromu, miyozit) ve nöropsikiyatrik tutulum (depresyon, kişilik değişiklikleri), bildirilen en önemli COVID-19 ile ilgili nörolojik bulgulardır (72).

COVID-19'un enfeksiyon sonrası nörolojik komplikasyonu olarak opsoklonus-miyoklonus vakaları bildirilmiştir (81).

Miyelit periferik sinir sistemini hedef alan immünolojik mekanizmayla enfeksiyon sonrası ortaya çıkan ve bunu takip eden viral inflamatuvar süreç, nöron

ölümü veya omurilik yolu lezyonlarıyla sonuçlanabilen süreçtir. COVID-19 sonrası nörolojik komplikasyon olarak transvers myelit bildirilen vakalar mevcuttur (72).

2.2.2.5. Koku ve Tat Alma Bozukluğu

SARS-CoV-2'nin koku alma fonksiyon bozukluğu, koku alma epitelindeki koku alma reseptör nöronlarının kısmi kaybıyla ilişkilidir. SARS-CoV-2'nin tat alma bozukluğuna yol açma mekanizması hala belirsizdir ancak ACE2 reseptörleri ağızda ve dilde mevcut olduğundan, tat alma duyusunun doğrudan hasar görmesi yoluyla olabileceği düşünülmüştür (6).

2.2.2.6. Kardiyovasküler Bulgular

Göğüs ağrısı, nefes darlığı, yorgunluk gibi kardiyopulmoner semptomlar yaygındır. Hastalar arasında miyokardit, miyokard enfarktüsü, sağ ventriküler fonksiyon bozukluğu ve aritmiler gibi kardiyovasküler anormallikler rapor edilmiştir (74).

2.2.2.7. Gastrointestinal Sistem Bulguları

COVID-19 enfekte olan hastaların yarısında gastrointestinal semptomlar mevcuttur, hastaların %10-25'inde 6 ay sonra da semptomlar devam etmektedir. Mide yanması, kabızlık, ishal ve karın ağrısı bu semptomlar arasında yer alır ve zamanla görülme sıklığı azalır. Uzun süreli gastrointestinal semptomları, sadece COVID-19 enfeksiyonun kendisiyle değil hastalık öncesindeki anksiyete ve depresyon tanılarıyla ve COVID-19'dan sonra gelişen psikolojik sağlık semptomlarıyla da ilişkilidir (82).

2.2.2.8. Endokrin Sistem Bulguları

SARS-CoV2 enfeksiyonu, tip 1 diyabet ve tip 2 diyabeti tetikleyebilir veya şiddetlendirebilir. SARS-CoV2 enfeksiyonu sonrası iyileşen hastalarda enfeksiyondan 12 yıl sonrasına kadar hala metabolik bozukluğun devam ettiği saptanmıştır (83).

COVID-19 tedavisinde steroid kullanılması nedeniyle steroid kaynaklı metabolik bozukluk ve steroid kaynaklı diyabet gelişebilir (83).

COVID-19'u tedavi etmek için haftalar boyu yoğun steroid kullanımından sonra steroid aniden kesildiğinde bu vakaların bazılarında akut adrenal yetmezlik geliştiği saptandı (83).

2.2.2.9. Renal Bulgular

Akut böbrek hasarı hem morbidite hem de ölüm riskinin artmasıyla ilişkili olarak çeşitli mekanizmalar yoluyla ortaya çıkabilir. COVID-19 enfeksiyonuyla hastaneye yatırılan hastaların dörtte birinde akut böbrek hasarı oluşabilir. COVID-19 hastalarında ve SARS-CoV-2 aşısından sonra glomerüler hastalıklar rapor edilmiştir (84).

COVID-19 salgını böbrek naklini etkiledi. Enfekte böbrek nakli alıcıları arasında artan ölüm oranıyla ilişkilendirildi. Nakil olgularında immunsüpresif tedavinin düzenlenmesinde değişiklikler gerekmektedir (85)

2.2.2.10. Dermatolojik Bulgular

Pandemide kullanılan kişisel koruyucu ekipmanlarla basınç yarası, kontakt dermatit, kaşıntı, basınç ürtikeri, önceden var olan cilt lezyonlarının alevlenmesi, yeni cilt lezyonu oluşumu ile ilişkili olabilir. Kişisel hijyen önlemleri kaşıntı, kuruluk ve kontakt dermatit gibi cilt lezyonlarını tetikleyebilir. COVID-19'da makülopapüler, ürtikeryal, veziküler, trombotik/iskemik pek çok deri lezyonu görülebilmektedir (86).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma için Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan "çalışmanın yapılmasında bilimsel ve etik açıdan sakınca olmadığı" onayı alındı (Tarih: 18/08/2021 Karar No: KAEK-555)

Çalışmaya dahil edilen hastalardan sözlü aydınlatılmış onam alındı.

Bu çalışma, maddi finansman ile desteklenmemiştir.

3.1. Çalışma Dizaynı ve Popülasyonu

Çalışma kesitsel prospektif bir çalışma olarak dizayn edildi. Çalışmaya 15 Mart 2020-30 Ekim 2020 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne COVID-19 tanısı ile yatıp şifa ile taburcu olan hastalar alındı. Çalışmaya oral ya da nazal sürüntü sonucu COVID PCR pozitif olan hastalar dahil edildi.

Hastaların, Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Hasta Veri Sistemi (MİA-MED) üzerinden yaş, cinsiyet gibi demografik verilerinin yanında hastaneye ilk başvurusundaki semptomu, toraks bt bulgusu, COVID PCR sonucu, hastanede kaldığı süre veri toplama formuna kaydedildi. Ayrıca hastanın yattığı birim (yoğun bakım ünitesi, servis), yattığı ay, ek hastalıkları ve COVID-19 sebebiyle uygulanan ilaçlar not edildi. Herhangi bir psikiyatrik hastalığı olanlar, demans, alzheimer gibi bilişsel hastalığı olanlar, sorulara cevap vermek istemeyenler, ex olan hastalar ve 18 yaşından küçük olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastalara poliklinik kontrolünde veya telefon ile ulaşıp pcr pozitifliklerinin 3. ayında, postravmatik stres bozukluğu (PTSB) soru listesi-sivil versiyonu, beck anksiyete ve depresyon ölçekleri uygulandı. Anket uygulamaları araştırmacılar tarafından yapıldı.

Hastaların sonraki takiplerinde 3. ay visitinde semptomu olduğunu belirten hastalar dahil edildi. Sonraki visitler pcr pozitifliğinin 6. ve 12. aylarında yapıldı. Hastalara telefonla ulaşıldı veya poliklinik takiplerinde değerlendirildi. Hastalara diğer çalışmalarda sık rastlanan semptomlar (yorgunluk, baş ağrısı, dikkat bozukluğu, saç dökülmesi, nefes darlığı) ve hastalarımızın önceki visitte belirttiği semptomların var olup olmadığı , taburcu olduktan sonra sağlık hizmeti kullanımı olup olmadığı, yeni bir hastalık tanısı alıp almadığı ve çalışıyorsa işe geri dönüş süresi(gün olarak) sorgulandı.

3.1.1. Dahil Etme Kriterleri

- 15 Mart 2020-30 Ekim 2020 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi pandemi servisine COVID-19 tanısı ile yatıp şifa ile taburcu olan 18 yaş ve üstü hastalar

3.1.2. Hariç Bırakma Kriterleri

- Herhangi bir psikiyatrik hastalığı olanlar
- Demans, alzheimer gibi bilişsel hastalığı olanlar
- Çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar
- Servis/yoğun bakım yatışı veya takip sırasında ex olan hastalar
- 18 yaşından küçük olan hastalar
- Taburculuk sonrası visit sırasında yoğun bakımda olan hastalar
- Taburculuk sonrası telefon ile ulaşılamayan hastalar

3.2. İstatistiksel Analiz

Veriler IBM SPSS 23.0 paket programı (IBM Corp., Armonk, NY) kullanılarak analiz edildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğunu kontrol etmek için Shapiro Wilk testi uygulandı. Çalışmada incelenen kategorik değişkenler frekans (n) ve yüzde (%), sürekli değişkenler ortalama, standart sapma, medyan ve çeyrekler arası aralık (IQR: 25-75. persentil) değerler ile özetlendi. Kategorik değişkenlerin analizinde Pearson ki-kare, Yates' ki-kare test ve Fisher's Exact test kullanıldı. Post-hoc ikili karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmesi yapıldı. İki bağımsız grubun sürekli değişkenlerin arasındaki fark Mann-Whitney U test ile değerlendirildi. 3. Ayda devam eden halsizlik şikayeti ile ilişkili bağımsız risk faktörlerinin belirlenmesi için çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı. Tek değişkenli analizlerde $p < 0,05$ çıkan değişkenler çok değişkenli modele dahil edildi ve analiz sonuçları Odds oranı (OR) ve %95 güven aralıkları ile sunuldu. Çalışmada istatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmada 386 hasta alındı. Yirmi altı kişi (%14,8) ex olduğu, 14 kişi (%8) çalışmaya katılmayı kabul etmediği, 3 kişi (%1,7) taburculuk sonrası takip sırasında yoğun bakımda olduğu, 133 kişi (%75,5) telefonuna ulaşılabilmesi nedeni ile toplamda 176 hasta çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya 210 hasta dahil edildi.

Çalışmada COVID-19 sonrası 12 ay süre ile takibi yapılan hastaların medyan yaşı 56 (IQR: 46-65) yıl, %60,5'i erkek ve %86,1'i evliydi. 204 hastada (%99,5) ek hastalık mevcuttu. Hastalarda en sık HT (%31,2) ve DM (%26,3) olduğu görüldü. 120 hasta (%58,3) aktif olarak sigara kullanmaktaydı. Sigara içen hastaların medyan sigara kullanım süresi 20 (IQR: 10-30) paket/yıl idi.

Hastaların %91,9'unda yatışta herhangi bir semptom olduğu görülürken, %34,8'inde ateş, %20'sinde nefes darlığı, %25,7'sinde öksürük ve %27,1'inde halsizlik izlendi. 57 hastanın (%31,1) PA AC bulgusunun normal olduğu tespit edilirken, 99 hastada (%54,1) konsolidasyon ve 28 hastada (%15,3) retikülonodüler görünüm mevcuttu. BT çekilen 135 hastanın (%66,2); %95,2'sinde bilateral BT bulgusu gözlemlendi. 119 hastada (%88,1) buzlu cam alanı, 14 hastada (%10,4) konsolidasyon ve 7 hastada (%5,2) normal görünüm saptandı. Hastaların aldıkları tedavilere göre dağılımları incelendiğinde, en sık favipiravir (%79,2) ve deksametazon/prednizolon (%31,7) tedavisi aldığı belirlendi. 41 hastanın (%19,6) yoğun bakıma yatırışı yapıldı. Medyan YBÜ yatış süresi 6 (IQR: 3,5-13) gün ve medyan hastane yatış süresi 8 (IQR: 5-14) gün olarak hesaplandı. Taburculuktan sonra hastanın ilk takibe başlama süresi medyanı 87 (IQR: 51-116) gündü. 121 hastayla (%57,6) telefonda görüşülürken, 89 hastayla (%42,4) poliklinikte yüz yüze anket uygulandı. Çalışmaya alınan hastaların tanımlayıcı özelliklerine ait bilgiler Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Hasta yatış özellikleri

Değişkenler	Tüm hastalar (n=210)
Yaş (yıl), medyan(IQR)	56(46-65)
Cinsiyet, n(%)	
Erkek	127(60,5)
Kadın	83(39,5)
Medeni hal, n(%)	
Bekar	19(9,1)
Evli	179(86,1)
Ayrılmış/Dul	10(4,8)
Ek hastalık, n(%)	204(99,5)
HT	64(31,2)
DM	54(26,3)
Astım	23(11,2)
KOAH	9(4,4)
KAH	27(13,2)
KBH	25(12,2)
Malignite	13(6,3)
Diğer	29(14,1)
Sigara öyküsü, n(%)	
İçmiyor	120(58,3)
Aktif içiyor	10(4,9)
Bırakmış	76(36,9)
Sigara içme süresi (paket/yıl), medyan(IQR)	20(10-30)
İlk yatış semptom, n(%)	193(91,9)
Ateş	73(34,8)
Nefes darlığı	42(20)
Öksürük	54(25,7)
Balgam	9(4,3)
Halsizlik	57(27,1)
Diğer	102(48,6)
PAAC bulgusu, n(%)	
Normal	57(31,1)
Konsolidasyon	99(54,1)
Retikülonodüler görünüm	28(15,3)
Diğer	4(2,2)

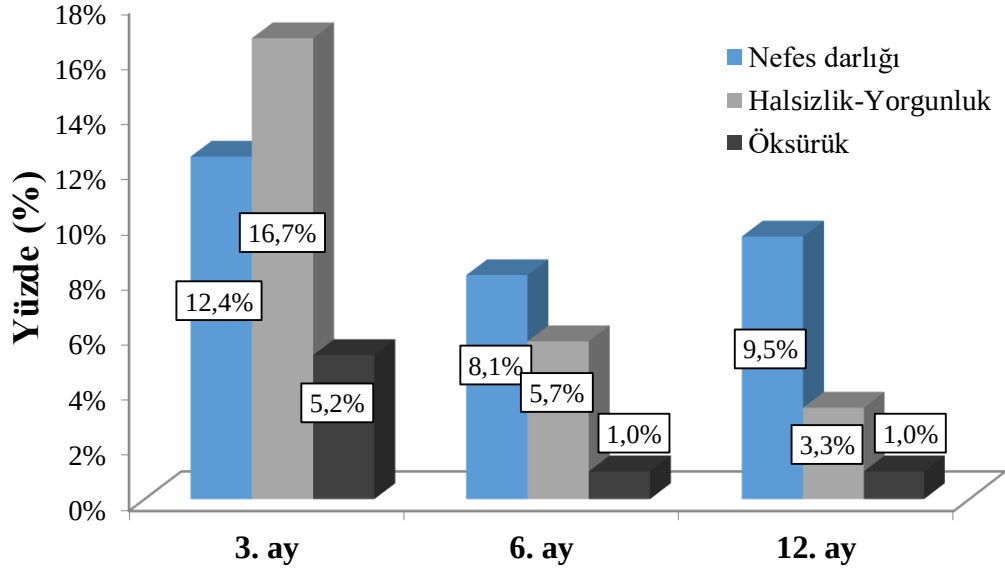
Tablo 1. Hasta yatış özellikleri (devam)

Değişkenler	Tüm hastalar (n=210)
BT bulgusu, n(%)	
Tek taraflı	6(4,8)
Bilateral	118(95,2)
BT bulgusu, n(%)	135(66,2)
Buzlu cam alanı	119(88,1)
Konsolidasyon	14(10,4)
Normal	7(5,2)
Diğer	19(14,1)
Tedavi, n(%)	
Hidrosiklorokin	29(14,4)
Favipravir	160(79,2)
Azitromisin	1(0,5)
Plazma	1(0,5)
Deksametazon/prednizolon	64(31,7)
Diğer	104(51,5)
YBÜ ihtiyacı, n(%)	41(19,6)
YBÜ yatış süre (gün), medyan(IQR)	6(3,5-13)
Hastane yatış süresi (gün) , medyan(IQR)	8(5-14)
Taburculuktan kaç gün sonra ilk takip, medyan(IQR)	87(51-116)
Anket uygulanan yer, n(%)	
Telefonda	121(57,6)
Poliklinikte	89(42,4)

Hastaların 3., 6., ve 12. ay takiplerinde tespit edilen semptomların dağılımları Tablo 2’de sunulmuştur. 3. ay takipte, 26 hastada (%12,4) nefes darlığı, 11 hastada (%5,2) öksürük ve 35 hastada (%16,7) halsizlik mevcuttu. 6. ay takipte, 17 hastada (%8,1) nefes darlığı ve 12 hastada (%5,7) halsizlik olduğu görülürken, 3 hastada (%1,4) unutkanlık, 1 hastada (%0,5) uyku bozukluğu ve 1 hastada (%0,5) saç dökülmesi geliştiği saptandı. 19 hasta (%9) 6. ay takipte yeni hastalık tanısı aldığını belirtti. 12. ay takipte, 20 hastada (%9,5) nefes darlığı ve 7 hastada (%3,3) halsizlik olduğu, 1 hastada (%0,5) unutkanlık ve 2 hastada (%1) uyku bozukluğu tespit edildi. 3 kişide (%1,4) yeni hastalık olduğu görüldü.

Tablo 2. Hastaların 3, 6 ve 12. ay semptomları

Semptomlar	n	%
3. ay	79	37,6
Ateş	1	0,5
Nefes darlığı	26	12,4
Öksürük	11	5,2
Balgam	7	3,3
Halsizlik-Yorgunluk	35	16,7
Diğer	29	13,8
6. ay	35	16,7
Öksürük	2	1,0
Balgam	1	0,5
Nefes darlığı	17	8,1
Halsizlik-Yorgunluk	12	5,7
Unutkanlık	3	1,4
Uyku bozukluğu	1	0,5
Saç dökülmesi	1	0,5
Diğer	18	8,6
Yeni hastalık	19	9,0
12. ay	25	11,9
Öksürük	2	1,0
Balgam	1	0,5
Nefes darlığı	20	9,5
Halsizlik-Yorgunluk	7	3,3
Unutkanlık	1	0,5
Uyku bozukluğu	2	1,0
Diğer	7	3,3
Yeni hastalık	3	1,4



Şekil 17. Hastaların 3, 6 ve 12. ay öksürük, nefes darlığı ve halsizlik semptomlarına göre dağılımları

Tablo 3’te hastaların 3. ay takipte ölçülen Beck Depresyon ve Anksiyete ve Post Travmatik Stres Bozukluğu (PTSB) skorlarına ait istatistikler verilmiştir. Medyan Beck depresyon skoru 4 (IQR: 1-8), Anksiyete skoru 4 (IQR: 1-10) ve PTSB skoru 3 (IQR: 0-11) hesaplandı. 170 hastada (%81,3) minimal, 25 hastada (%12) hafif, 10 hastada (%4,8) orta ve 4 hastada (%1,9) şiddetli depresyon izlendi. Hastaların %56,9’unun anksiyete düzeyi hafif, %27,7’sinin orta ve %15,4’ünün şiddetliydi. 155 hastada (%74,2) hafif, 22 hastada (%10,5) orta, 14 hastada (%6,7) orta-ciddi ve 18 hastada (%8,6) ciddi PTSB mevcuttu.

Tablo 3. Hastaların Üçüncü Ay Beck Depresyon ve Anksiyete ölçek puanları ve Post Travmatik Stres Bozukluğu (PTSB) skoru

Değişkenler	Tüm hastalar (n=210)
Beck depresyon skoru, medyan(IQR)	4(1-8)
Depresyon düzeyi, n(%)	
Minimal	170(81,3)
Hafif	25(12)
Orta	10(4,8)
Şiddetli	4(1,9)
Beck anksiyete skoru, medyan(IQR)	4(1-10)
Anksiyete düzeyi, n(%)	
Hafif	37(56,9)
Orta	18(27,7)
Şiddetli	10(15,4)
PTSB skoru, medyan(IQR)	3(0-11)
PTSB düzeyi, n(%)	
Hafif	155(74,2)
Orta	22(10,5)
Orta-Ciddi	14(6,7)
Ciddi	18(8,6)

Üçüncü ay takipte nefes darlığı semptomu izlenen hastaların yatış özellikleri Tablo 4'te karşılaştırılmıştır. Yaş ($p=0,931$), medeni hal ($p=0,404$), ek hastalık ($p=0,999$), sigara öyküsü ($p=0,583$), sigara içme süresi ($p=0,217$) ve ilk yatış semptom görülme oranları ($p=0,139$) açısından gruplar arası anlamlı fark saptanmadı. Üçüncü ayda nefes darlığı şikayeti olan hasta grubunda erkek hasta oranı daha yüksek olmakla birlikte anlamlı değildi ($p=0,160$). İki grubun PAAC bulgularının dağılımı benzerdi ($p>0,05$). Üçüncü ay nefes darlığı görülen hastalarda Toraks BT çekilme oranı daha yüksek olup fark anlamlı bulunmadı ($p=0,074$). Tek veya bilateral BT bulgusu görülme oranı ile 3. ay nefes darlığı görülme oranı arasında anlamlı ilişkiye rastlanmadı ($p=0,588$). İki grupta BT bulgularının görülme oranları açısından anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0,05$). Grupların aldıkları tedavilerin dağılımları istatistiksel olarak benzerdi ($p>0,05$). Üçüncü ayda nefes darlığı görülen hastalarda YBÜ'ne yatış oranının daha yüksek olduğu görülürken, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,073$). Üçüncü ay nefes darlığı görülme durumuna göre YBÜ yatış süresi arasında anlamlı fark saptanmadı

(p=0,975). Üçüncü ayda nefes darlığı şikayeti olan hastaların medyan hastane yatış süresi 10,5 (IQR: 8-18) gün, üçüncü ayda nefes darlığı şikayeti olmayan hastaların 7 (IQR: 5-14) gündü. Üçüncü ayda nefes darlığı şikayeti olan hastaların hastane yatış süresi anlamlı olarak daha yüksekti (p=0,017).

Tablo 4. Üçüncü ay nefes darlığı görülen hastaların yatış özellikleri

Değişkenler	Yok (n=184)	Var (n=26)	p
Yaş (yıl), medyan(IQR)	56(46-65)	57(36-66)	0,931
Cinsiyet, n(%)			
Erkek	108(58,7)	19(73,1)	0,160
Kadın	76(41,3)	7(26,9)	
Medeni hal, n(%)			
Bekar	15(8,2)	4(15,4)	0,404
Evli	158(86,8)	21(80,8)	
Ayrılmış/Dul	9(4,9)	1(3,8)	
Ek hastalık, n(%)	178(99,4)	26(100)	0,999
HT	57(31,8)	7(26,9)	0,780
DM	48(26,8)	6(23,1)	0,686
Astım	19(10,6)	4(15,4)	0,504
KOAH	7(3,9)	2(7,7)	0,319
KAH	21(11,7)	6(23,1)	0,123
KBH	23(12,8)	2(7,7)	0,748
Malignite	12(6,7)	1(3,8)	0,999
Diğer	24(13,4)	5(19,2)	0,382
Sigara öyküsü, n(%)			
İçmiyor	107(59,4)	13(50)	0,583
Aktif içiyor	8(4,4)	2(7,7)	
Bırakmış	65(36,1)	11(42,3)	
Sigara içme süresi (paket/yıl)	20(10-30)	25(14-33,5)	0,217
İlk yatış semptom, n(%)	167(90,8)	26(100)	0,139
Ateş	60(32,6)	13(50)	0,128
Öksürük	47(25,5)	7(26,9)	0,999
Balgam	7(3,8)	2(7,7)	0,308
Halsizlik	49(26,6)	8(30,8)	0,835
Diğer	94(51,1)	8(30,8)	0,084

Tablo 4. Üçüncü ay nefes darlığı görülen hastaların yatış özellikleri (devam)

Değişkenler	Yok (n=184)	Var (n=26)	p
PAAC bulgusu, n(%)			
Normal	52(32,5)	5(21,7)	0,423
Konsolidasyon	84(52,5)	15(65,2)	0,357
Retikülonodüler görünüm	26(16,3)	2(8,7)	0,537
Diğer	3(1,9)	1(4,3)	0,418
Toraks BT çekilme durumu, n(%)	114(63,7)	21(84)	0,074
BT bulgusu, n(%)			
Tek taraflı	6(5,8)	0(0)	0,588
Bilateral	98(94,2)	20(100)	
BT bulgusu, n(%)			
Buzlu cam alanı	100(87,7)	19(90,5)	0,999
Konsolidasyon	13(11,4)	1(4,8)	0,696
Normal	7(6,1)	0(0)	0,595
Diğer	16(14)	3(14,3)	0,999
Tedavi, n(%)			
Hidrosiklorokin	26(14,7)	3(12)	0,999
Favipravir	141(79,7)	19(76)	0,610
Azitromisin	1(0,6)	0(0)	0,999
Plazma	1(0,6)	0(0)	0,999
Deksametazon/ prednizolon	52(29,4)	12(48)	0,100
Diğer	88(49,7)	16(64)	0,261
YBÜ ihtiyacı, n(%)	32(17,5)	9(34,6)	0,073
YBÜ yatış süre (gün), medyan(IQR)	6(3-13)	6(5-7)	0,975

Mann-Whitney U test, Pearson ki-kare test, Yates' ki-kare test, Fisher's Exact test

Tablo 5'te üçüncü ay takipte nefes darlığı olan hastaların depresyon, anksiyete ve post travmatik stres bozukluğu dağılımları verilmiştir. Nefes darlığı olan hastaların Beck depresyon ve anksiyete skorları anlamlı düzeyde daha yüksek gözlenirken ($p=0,011$ ve $p=0,002$), hastaların nefes darlığı ile depresyon ve anksiyete düzeyi arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi ($p=0,106$ ve $p=0,999$). Nefes darlığı şikayeti olan hastaların PTSB skoru daha yüksek olup anlamlı

bulunmadı ($p=0,112$). Nefes darlığı şikayeti olmayan hastalarda hafif PTSS (%76,5 ve %57,7), nefes darlığı olan hastalarda orta-ciddi PTSS (%23,1 ve %4,4) görülme oranı daha yüksek belirlendi ($p=0,011$).

Tablo 5. Üçüncü ay nefes darlığı görülen hastaların depresyon, anksiyete ve post travmatik stres bozukluğu dağılımları

Değişkenler	Yok (n=184)	Var (n=26)	p
Beck depresyon skoru, medyan(IQR)	3(1-8)	6(4-10)	0,011
Depresyon düzeyi, n(%)			
Minimal	152(83,1)	18(69,2)	0,106
Hafif	18(9,8)	7(26,9)	
Orta	9(4,9)	1(3,8)	
Şiddetli	4(2,2)	0(0)	
Beck anksiyete skoru, medyan(IQR)	3(1-9)	8,5(6-15)	0,002
Anksiyete düzeyi, n(%)			
Hafif	28(56)	9(60)	0,999
Orta	14(28)	4(26,7)	
Şiddetli	8(16)	2(13,3)	
PTSS skoru, medyan(IQR)	3(0-10)	5,5(0-22)	0,112
PTSS düzeyi, n(%)			
Hafif	140(76,5) ^a	15(57,7) ^b	0,011
Orta	19(10,4) ^a	3(11,5) ^a	
Orta-Ciddi	8(4,4) ^a	6(23,1) ^b	
Ciddi	16(8,7) ^a	2(7,7) ^a	

Mann-Whitney U test, Fisher's Exact test. Bir sütundaki aynı küçük harfler gruplar arası anlamlı fark olmadığını gösterir.

Üçüncü ay takipte öksürük şikayeti olan hastaların yatış özellikleri Tablo 6'da karşılaştırılmıştır. Yaş ($p=0,178$), cinsiyet ($p=0,533$), medeni hal ($p=0,999$), ek hastalık ($p=0,999$), sigara öyküsü ($p=0,833$) ve sigara içme süresi ($p=0,427$) ile üçüncü ayda öksürük görülme oranları arasında anlamlı bir ilişki gözlenmedi. Üçüncü ayda öksürük şikayeti olan hastalarda ilk yatışta nefes darlığı görülen hasta oranı daha yüksekti ($p=0,046$). İki grubun PA AC bulgularının dağılımı, Toraks BT çekilme oranı ve tek veya bilateral BT bulgusu görülme oranı açısından fark izlenmedi ($p>0,05$). Üçüncü ay öksürük görülen hastalarda Toraks BT'nin normal

olma oranı anlamlı daha yüksek bulunurken (%28,6 ve %3,9; $p=0,043$), BT’de konsolidasyon, buzlu cam alanları, diğer bulgular mevcut olanlar ile öksürük görülen hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$). Üçüncü ayda öksürük görülen hastalarda steroid tedavisi alan hasta oranı daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,076$). YBÜ yatış oranı, YBÜ yatış süresi ve hastane yatış süresi iki grup arasında benzer izlendi ($p>0,05$).

Tablo 6. Üçüncü ay öksürük görülen hastaların yatış özellikleri

Değişkenler	Yok (n=199)	Var (n=11)	p
Yaş (yıl), medyan(IQR)	56(45-65)	61(46-73)	0,178
Cinsiyet, n(%)			
Erkek	119(59,8)	8(72,7)	0,533
Kadın	80(40,2)	3(27,3)	
Medeni hal, n(%)			
Bekar	18(9)	1(11,1)	0,999
Evli	171(85,9)	8(88,9)	
Ayrılmış/Dul	10(5)	0(0)	
Ek hastalık, n(%)	195(99,5)	9(100)	0,999
HT	61(31,1)	3(33,3)	0,999
DM	51(26)	3(33,3)	0,701
Astım	22(11,2)	1(11,1)	0,999
KOAH	9(4,6)	0(0)	0,999
KAH	26(13,3)	1(11,1)	0,999
KBH	25(12,8)	0(0)	0,604
Malignite	13(6,6)	0(0)	0,999
Diğer	28(14,3)	1(11,1)	0,999
Sigara öyküsü, n(%)			
İçmiyor	115(58,4)	5(55,6)	0,833
Aktif içiyor	10(5,1)	0(0)	
Bırakmış	72(36,5)	4(44,4)	
Sigara içme süresi (paket/yıl)	20(10-30)	20(5-20)	0,427
İlk yatış semptom, n(%)	182(91,5)	11(100)	0,606
Ateş	67(33,7)	6(54,5)	0,196
Nefes darlığı	37(18,6)	5(45,5)	0,046
Balgam	9(4,5)	0(0)	0,999
Halsizlik	52(26,1)	5(45,5)	0,174
Diğer	98(49,2)	4(36,4)	0,601

Tablo 6. Üçüncü ay öksürük görülen hastaların yatış özellikleri(devam)

Değişkenler	Yok (n=199)	Var (n=11)	p
PAAC bulgusu, n(%)			
Normal	54(31,2)	3(30)	0,999
Konsolidasyon	92(53,2)	7(70)	0,347
Retikülonodüler görünüm	28(16,2)	0(0)	0,364
Diğer	4(2,3)	0(0)	0,999
Toraks BT çekilme durumu, n(%)	128(66)	7(70)	0,999
BT bulgusu, n(%)			
Tek taraflı	5(4,2)	1(20)	0,223
Bilateral	114(95,8)	4(80)	
BT bulgusu, n(%)			
Buzlu cam alanı	114(89,1)	5(71,4)	0,194
Konsolidasyon	14(10,9)	0(0)	0,999
Normal	5(3,9)	2(28,6)	0,043
Diğer	18(14,1)	1(14,3)	0,999
Tedavi, n(%)			
Hidrosiklorokin	28(14,6)	1(10)	0,999
Favipravir	151(78,6)	9(90)	0,691
Azitromisin	1(0,5)	0(0)	0,999
Plazma	1(0,5)	0(0)	0,999
Deksametazon/prednizolon	58(30,2)	6(60)	0,076
Diğer	99(51,6)	5(50)	0,999
YBÜ ihtiyacı, n(%)	37(18,6)	4(40)	0,109
YBÜ yatış süre (gün), medyan(IQR)	6(3,5-15)	5,5(4-9,5)	0,845
Hastane yatış süresi (gün), medyan(IQR)	8(5-14)	10(7-21)	0,136

Mann-Whitney U test, Yates' ki-kare test, Fisher's Exact test.

Tablo 7'de üçüncü ay takipte öksürük şikayeti olan hastaların depresyon, anksiyete ve post travmatik stres bozukluğu dağılımları karşılaştırılmıştır. Beck depresyon skoru ve depresyon düzeyi ile öksürük görülme oranları arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,324$ ve $p=0,185$). Öksürük şikayeti olan grubun Beck anksiyete skorları anlamlı düzeyde daha yüksek olmakla birlikte ($p=0,041$), iki grubun anksiyete düzeyi arasında anlamlı ilişki gözlenmedi ($p=0,478$). Öksürük şikayeti olan hastaların PTSD skoru daha yüksek olup bu fark istatistiksel olarak

anlamli bulunmadı (p=0,059). İki grubun PTSTB düzeyleri istatistiksel açıdan benzerdi (p=0,080).

Tablo 7. Üçüncü ay öksürük görülen hastaların depresyon, anksiyete ve post travmatik stres bozukluğu dağılımları

Değişkenler	Yok (n=199)	Var (n=11)	p
Beck depresyon skoru, medyan(IQR)	4(1-8)	6(2-10)	0,324
Depresyon düzeyi, n(%)			
Minimal	163(81,9)	7(70)	0,185
Hafif	24(12,1)	1(10)	
Orta	8(4)	2(20)	
Şiddetli	4(2)	0(0)	
Beck anksiyete skoru, medyan(IQR)	4(1-9)	10(7-23)	0,041
Anksiyete düzeyi, n(%)			
Hafif	34(58,6)	3(42,9)	0,478
Orta	16(27,6)	2(28,6)	
Şiddetli	8(13,8)	2(28,6)	
PTSTB skoru, medyan(IQR)	3(0-10)	9(5-35)	0,059
PTSTB düzeyi, n(%)			
Hafif	150(75,4)	5(50)	0,080
Orta	21(10,6)	1(10)	
Orta-Ciddi	12(6)	2(20)	
Ciddi	16(8)	2(20)	

Mann-Whitney U test, Fisher's Exact test.

Üçüncü ay takipte halsizlik şikayeti olan hastaların yatış özellikleri Tablo 8'de belirtilmiştir. Grupların yaş (p=0,869), medeni hal (p=0,762) ve sigara içme süresi (p=0,730) arasında anlamlı bir fark belirlenmedi. Üçüncü ayda halsizlik şikayeti olan hastalarda erkek hasta oranı daha yüksek olup fark anlamlı bulunmadı (p=0,101). İlk yatışta astım şikayeti olan hasta oranı üçüncü ayda halsizlik izlenen hastalarda anlamlı düzeyde daha yüksekti (%24,2 ve %8,7; p=0,016). Üçüncü ayda halsizlik şikayeti olan grupta aktif olarak sigara içme oranı anlamlı daha yüksekti (%12,1 ve %3,5; p=0,034). İlk yatışta ateş (%54,3 ve %30,9; p=0,014) ve öksürük (%42,9 ve %22,3; p=0,020) şikayeti olan hasta oranı üçüncü ayda halsizlik görülen

grupta daha yüksek bulundu. Halsizlik şikayeti olmayan hastalarda PAAC bulgusunun normal (%34,7 ve %15,2; p=0,047), halsizlik şikayeti olan hastalarda konsolidasyon görünüm oranının (%72,7 ve %50; p=0,029) daha yüksek olduğu görüldü. İki grup arasında Toraks BT çekilme oranı ve tek veya bilateral BT bulgusu görülme oranı açısından fark izlenmedi (p=0,234 ve p=0,999). Üçüncü ay halsizlik görülen hastalarda Toraks BT’de buzlu cam alanı daha sık izlendi (%100 ve %85,3; p=0,041). Steroid tedavisi alan hasta oranı üçüncü ayda halsizlik görülen hastalarda daha yüksekti (p=0,002). YBÜ yatış oranı ve YBÜ yatış süresi iki grup arasında benzerdi (p=0,388 ve p=0,545). Üçüncü ayda halsizlik şikayeti olan hastaların medyan hastane yatış süresi 10 (IQR: 7-15) gün, üçüncü ayda halsizlik şikayeti olmayan hastaların 7 (IQR: 5-14) gün olup halsizlik şikayeti olan hastaların hastane yatış süresi anlamlı daha yüksek bulundu (p=0,021).

Tablo 8. Üçüncü ay halsizlik görülen hastaların yatış özellikleri

Değişkenler	Yok (n=175)	Var (n=35)	p
Yaş (yıl), medyan(IQR)	56(46-65)	57(43-65)	0,869
Cinsiyet, n(%)			
Erkek	101(57,7)	26(74,3)	0,101
Kadın	74(42,3)	9(25,7)	
Medeni hal, n(%)			
Bekar	17(9,7)	2(6,1)	0,762
Evli	150(85,7)	29(87,9)	
Ayrılmış/Dul	8(4,6)	2(6,1)	
Ek hastalık, n(%)	171(99,4)	33(100)	0,999
HT	52(30,2)	12(36,4)	0,623
DM	44(25,6)	10(30,3)	0,728
Astım	15(8,7)	8(24,2)	0,016
KOAH	6(3,5)	3(9,1)	0,161
KAH	23(13,4)	4(12,1)	0,999
KBH	21(12,2)	4(12,1)	0,999
Malignite	13(7,6)	0(0)	0,134
Diğer	24(14)	5(15,2)	0,790
Sigara öyküsü, n(%)			
İçmiyor	106(61,3) ^a	14(42,4) ^b	0,034
Aktif içiyor	6(3,5) ^a	4(12,1) ^b	
Bırakmış	61(35,3) ^a	15(45,5) ^a	

Tablo 8. Üçüncü ay halsizlik görülen hastaların yatış özellikleri(devam)

Değişkenler	Yok (n=175)	Var (n=35)	p
Sigara içme süresi (paket/yıl)	20,5(10-32,5)	20(14-27,5)	0,730
İlk yatış semptom, n(%)	159(90,9)	34(97,1)	0,317
Ateş	54(30,9)	19(54,3)	0,014
Nefes darlığı	31(17,7)	11(31,4)	0,105
Öksürük	39(22,3)	15(42,9)	0,020
Balgam	6(3,4)	3(8,6)	0,174
Diğer	90(51,4)	12(34,3)	0,095
PAAC bulgusu, n(%)			
Normal	52(34,7)	5(15,2)	0,047
Konsolidasyon	75(50)	24(72,7)	0,029
Retikülodüler görünüm	23(15,3)	5(15,2)	0,999
Diğer	4(2,7)	0(0)	0,999
Toraks BT çekilme durumu, n(%)	109(64,1)	26(76,5)	0,234
BT bulgusu, n(%)			
Tek taraflı	5(5,1)	1(3,8)	0,999
Bilateral	93(94,9)	25(96,2)	
BT bulgusu, n(%)			
Buzlu cam alanı	93(85,3)	26(100)	0,041
Konsolidasyon	13(11,9)	1(3,8)	0,304
Normal	7(6,4)	0(0)	0,345
Diğer	16(14,7)	3(11,5)	0,999
Tedavi, n(%)			
Hidrosiklorokin	25(14,9)	4(11,8)	0,792
Favipravir	131(78)	29(85,3)	0,467
Azitromisin	1(0,6)	0(0)	0,999
Plazma	1(0,6)	0(0)	0,999
Deksametazon/prednizolon	45(26,8)	19(55,9)	0,002
Diğer	83(49,4)	21(61,8)	0,260
YBÜ ihtiyacı, n(%)	32(18,3)	9(26,5)	0,388
YBÜ yatış süre (gün), medyan(IQR)	6(4-17)	6(3-8)	0,545
Hastane yatış süresi (gün), medyan(IQR)	7(5-14)	10(7-15)	0,021

Mann-Whitney U test, Pearson ki-kare test, Yates' ki-kare test, Fisher's Exact test.

*Bir sütundaki aynı küçük harfler gruplar arası anlamlı fark olmadığını gösterir.

Üçüncü ay takipte halsizlik görülen hastaların depresyon, anksiyete ve post travmatik stres bozukluğu dağılımları Tablo 9’da sunulmuştur. Halsizlik olan hastaların Beck depresyon ve anksiyete skorları anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p=0,002$ ve $p<0,001$). Üçüncü ayda halsizlik izlenen hasta grubunda hafif (%23,5 ve %9,7) ve orta düzeyde (%11,8 ve %3,4) depresyon oranının daha yüksek olduğu belirlendi ($p=0,015$). Grupların anksiyete düzeyleri arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p=0,938$). Halsizlik şikayeti olan hastaların PTSB skoru daha yüksek olup ($p=0,003$), halsizlik şikayeti olan hastalarda orta-ciddi (%14,7 ve %5,1) ve ciddi PTSB (%23,5 ve %5,7) görülme oranı daha yüksek saptandı ($p<0,001$).

Tablo 9. Üçüncü ay halsizlik görülen hastaların depresyon, anksiyete ve post travmatik stres bozukluğu dağılımları

Değişkenler	Yok (n=175)	Var (n=35)	p
Beck depresyon skoru, medyan(IQR)	3(1-7)	7,5(3-12)	0,002
Depresyon düzeyi, n(%)			
Minimal	148(84,6) ^a	22(64,7) ^b	0,015
Hafif	17(9,7) ^a	8(23,5) ^b	
Orta	6(3,4) ^a	4(11,8) ^b	
Şiddetli	4(2,3) ^a	0(0) ^a	
Beck anksiyete skoru, medyan(IQR)	3(1-7)	10(4-17)	<0,001
Anksiyete düzeyi, n(%)			
Hafif	24(57,1)	13(56,5)	0,938
Orta	12(28,6)	6(26,1)	
Şiddetli	6(14,3)	4(17,4)	
PTSB skoru, medyan(IQR)	2(0-9)	11,5(0-35)	0,003
PTSB düzeyi, n(%)			
Hafif	139(79,4) ^a	16(47,1) ^b	<0,001
Orta	17(9,7) ^a	5(14,7) ^a	
Orta-Ciddi	9(5,1) ^a	5(14,7) ^b	
Ciddi	10(5,7) ^a	8(23,5) ^b	

Mann-Whitney U test, Pearson ki-kare test, Fisher’s Exact test.

*Bir sütundaki aynı küçük harfler gruplar arası anlamlı fark olmadığını gösterir.

Altıncı ay ve üstü sürede nefes darlığı şikayeti devam eden hastaların yatış özellikleri Tablo 10’da karşılaştırılmıştır. Nefes darlığı şikayeti devam eden hastaların medyan yaşı daha düşük olup, bu fark anlamlı bulunmadı ($p=0,099$).

Cinsiyet ($p=0,196$), medeni hal ($p=0,999$), ek hastalık ($p=0,999$), sigara öyküsü ($p=0,264$) ve sigara içme süresi ($p=0,159$) ile devam eden nefes darlığı şikayeti ile ilişkili bulunmadı. İlk yatış semptomlarının görülme oranları iki grup arasında benzerdi ($p>0,05$). Altıncı ay ve üstü sürede nefes darlığı şikayeti devam eden hastaların PAAC bulgularının dağılımı, Toraks BT çekilme oranı ve tek veya bilateral BT bulgusu görülme oranı ve BT bulgularının dağılımı açısından fark izlenmedi ($p>0,05$). Ayrıca, alınan tedavilerin dağılımı açısından iki grup arasında fark olmadığı görüldü ($p>0,05$). Grupların YBÜ yatış oranı, YBÜ yatış süresi ve hastane yatış süresi arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$).

Tablo 10. Altıncı ay ve üstü süre nefes darlığı görülen hastaların yatış özellikleri

Değişkenler	Yok (n=188)	Var (n=22)	p
Yaş (yıl), medyan(IQR)	56(46-65)	52(41-62)	0,099
Cinsiyet, n(%)			
Erkek	117(62,2)	10(45,5)	0,196
Kadın	71(37,8)	12(54,5)	
Medeni hal, n(%)			
Bekar	17(9,1)	2(9,1)	0,999
Evli	160(86)	19(86,4)	
Ayrılmış/Dul	9(4,8)	1(4,5)	
Ek hastalık, n(%)	182(99,5)	22(100)	0,999
HT	58(31,7)	6(27,3)	0,858
DM	48(26,2)	6(27,3)	0,999
Astım	18(9,8)	5(22,7)	0,081
KOAH	7(3,8)	2(9,1)	0,249
KAH	22(12)	5(22,7)	0,180
KBH	23(12,6)	2(9,1)	0,999
Malignite	11(6)	2(9,1)	0,636
Diğer	23(12,6)	6(27,3)	0,097
Sigara öyküsü, n(%)			
İçmiyor	105(57,1)	15(68,2)	0,264
Aktif içiyor	8(4,3)	2(9,1)	
Bırakmış	71(38,6)	5(22,7)	
Sigara içme süresi (paket/yıl)	20(10-30)	27,5(22-32)	0,159
İlk yatış semptom, n(%)	171(91)	22(100)	0,227
Ateş	64(34)	9(40,9)	0,687
Öksürük	49(26,1)	5(22,7)	0,935

Tablo 10. Altıncı ay ve üstü süre nefes darlığı görülen hastaların yatış özellikleri (devam)

Değişkenler	Yok (n=188)	Var (n=22)	p
Balgam	7(3,7)	2(9,1)	0,240
Halsizlik	50(26,6)	7(31,8)	0,789
Diğer	88(46,8)	14(63,6)	0,205
PAAC bulgusu, n(%)			
Normal	50(30,7)	7(35)	0,890
Konsolidasyon	88(54)	11(55)	0,999
Retikülönodüler görünüm	26(16)	2(10)	0,743
Diğer	4(2,5)	0(0)	0,999
Toraks BT çekilme durumu, n(%)	120(65,6)	15(71,4)	0,769
BT bulgusu, n(%)			
Tek taraflı	4(3,6)	2(14,3)	0,137
Bilateral	106(96,4)	12(85,7)	
BT bulgusu, n(%)			
Buzlu cam alanı	105(87,5)	14(93,3)	0,999
Konsolidasyon	14(11,7)	0(0)	0,365
Normal	6(5)	1(6,7)	0,570
Diğer	17(14,2)	2(13,3)	0,999
Tedavi, n(%)			
Hidrosiklorokin	26(14,4)	3(14,3)	0,999
Favipravir	145(80,1)	15(71,4)	0,394
Azitromisin	1(0,6)	0(0)	0,999
Plazma	1(0,6)	0(0)	0,999
Deksametazon/prednizolon	60(33,1)	4(19)	0,286
Diğer	94(51,9)	10(47,6)	0,886
YBÜ ihtiyacı, n(%)	39(20,9)	2(9,1)	0,261
YBÜ yatış süre (gün), medyan(IQR)	6(3-13)	15,5(5-26)	0,433
Hastane yatış süresi (gün), medyan(IQR)	8(5-14)	8(5-10)	0,733

Mann-Whitney U test, Pearson ki-kare test, Yates' ki-kare test, Fisher's Exact test.

Altıncı ay ve üstü takipte nefes darlığı şikayeti devam eden hastaların depresyon, anksiyete ve post travmatik stres bozukluğu dağılımları Tablo 11'de belirtilmiştir. Nefes darlığı devam eden hasta grubunun Beck depresyon ve anksiyete skorları anlamlı düzeyde daha yüksek olup ($p=0,020$ ve $p<0,001$), devam

eden nefes darlığı ile depresyon ve anksiyete düzeyi arasında anlamlı ilişkiye rastlanmadı ($p=0,074$ ve $p=0,148$). Altıncı ay ve üstü sürede nefes darlığı izlenen hasta grubunda PTSB skoru daha yüksekti ($p=0,024$). Orta-ciddi ve ciddi PTSB, nefes darlığı devam eden grupta daha sık tespit edilmiş olup bu fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p=0,060$).

Tablo 11. Altıncı ay ve üstü süre nefes darlığı görülen hastaların depresyon, anksiyete ve post travmatik stres bozukluğu dağılımları

Değişkenler	Yok (n=188)	Var (n=22)	p
Beck depresyon skoru, medyan(IQR)	3(1-7)	8(3-11)	0,020
Depresyon düzeyi, n(%)			
Minimal	156(83,4)	14(63,6)	0,074
Hafif	20(10,7)	5(22,7)	
Orta	8(4,3)	2(9,1)	
Şiddetli	3(1,6)	1(4,5)	
Beck anksiyete skoru, medyan(IQR)	3(1-9)	12(5-14)	<0,001
Anksiyete düzeyi, n(%)			
Hafif	27(52,9)	10(71,4)	0,148
Orta	17(33,3)	1(7,1)	
Şiddetli	7(13,7)	3(21,4)	
PTSB skoru, medyan(IQR)	3(0-10)	8,5(0-29)	0,024
PTSB düzeyi, n(%)			
Hafif	143(76,5)	12(54,5)	0,060
Orta	19(10,2)	3(13,6)	
Orta-Ciddi	11(5,9)	3(13,6)	
Ciddi	14(7,5)	4(18,2)	

Mann-Whitney U test, Fisher's Exact test.

Altıncı ay ve üstü sürede halsizlik şikayeti devam eden hastaların yatış özellikleri Tablo 12'de verilmiştir. Halsizlik şikayeti devam etme durumuna göre yaş ($p=0,159$), cinsiyet ($p=0,832$), medeni hal ($p=0,803$), ek hastalık ($p=0,999$), sigara öyküsü ($p=0,680$) ve sigara içme süresi ($p=0,920$) arasında anlamlı fark gözlenmedi. Devam eden halsizlik şikayeti olan hastalarda ilk yatışta nefes darlığı şikayeti görülme oranı anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (%61,5 ve %17,5; $p=0,001$). Altıncı ay ve üstü sürede halsizlik şikayeti devam eden hastaların PAAC bulgularının dağılımı, Toraks BT çekilme oranı ve tek veya bilateral BT bulgusu

görölme oranı ve BT bulgularının dağılımı açısından fark izlenmedi ($p>0,05$). Alınan tedavilerin dağılımı açısından iki grup arasında fark olmadığı belirlendi ($p>0,05$). Grupların YBÜ yatış oranı, YBÜ yatış süresi ve hastane yatış süresi arasında anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0,05$).

Tablo 12. Altıncı ay ve üstü süre halsizlik görülen hastaların yatış özellikleri

Değişkenler	Yok (n=197)	Var (n=13)	p
Yaş (yıl), medyan(IQR)	56(47-65)	43(36-63)	0,159
Cinsiyet, n(%)			
Erkek	120(60,9)	7(53,8)	0,832
Kadın	77(39,1)	6(46,2)	
Medeni hal, n(%)			
Bekar	18(9,2)	1(7,7)	0,803
Evli	168(86,2)	11(84,6)	
Ayrılmış/Dul	9(4,6)	1(7,7)	
Ek hastalık, n(%)	192(99,5)	12(100)	0,999
HT	59(30,6)	5(41,7)	0,522
DM	51(26,4)	3(25)	0,999
Astım	20(10,4)	3(25)	0,138
KOAH	9(4,7)	0(0)	0,999
KAH	24(12,4)	3(25)	0,199
KBH	23(11,9)	2(16,7)	0,644
Malignite	12(6,2)	1(8,3)	0,555
Diğer	27(14)	2(16,7)	0,680
Sigara öyküsü, n(%)			
İçmiyor	113(58,5)	7(53,8)	0,680
Aktif içiyor	9(4,7)	1(7,7)	
Bırakmış	71(36,8)	5(38,5)	
Sigara içme süresi (paket/yıl)	20(10-31)	22,5(15-27,5)	0,920
İlk yatış semptom, n(%)	180(91,4)	13(100)	0,606
Ateş	66(33,5)	7(53,8)	0,145
Nefes darlığı	34(17,3)	8(61,5)	0,001
Öksürük	49(24,9)	5(38,5)	0,326
Balgam	9(4,6)	0(0)	0,999
Diğer	95(48,2)	7(53,8)	0,915
PAAC bulgusu, n(%)			

Tablo 12. Altıncı ay ve üstü süre halsizlik görülen hastaların yatış özellikleri (devam)

Değişkenler	Yok (n=197)	Var (n=13)	p
Normal	51(30)	6(46,2)	0,230
Konsolidasyon	93(54,7)	6(46,2)	0,758
Retikülonodüler görünüm	27(15,9)	1(7,7)	0,695
Diğer	4(2,4)	0(0)	0,999
Toraks BT çekilme durumu, n(%)	127(66,5)	8(61,5)	0,765
BT bulgusu, n(%)			
Tek taraflı	5(4,3)	1(12,5)	0,336
Bilateral	111(95,7)	7(87,5)	
BT bulgusu, n(%)			
Buzlu cam alanı	111(87,4)	8(100)	0,595
Konsolidasyon	14(11)	0(0)	0,999
Normal	7(5,5)	0(0)	0,999
Diğer	19(15)	0(0)	0,600
Tedavi, n(%)			
Hidrosiklorokin	28(14,8)	1(7,7)	0,697
Favipravir	150(79,4)	10(76,9)	0,735
Azitromisin	1(0,5)	0(0)	0,999
Plazma	1(0,5)	0(0)	0,999
Deksametazon/prednizolon	60(31,7)	4(30,8)	0,999
Diğer	98(51,9)	6(46,2)	0,912
YBÜ ihtiyacı, n(%)	39(19,9)	2(15,4)	0,999
YBÜ yatış süre (gün), medyan(IQR)	6(4-13)	4,5(3-6)	0,538
Hastane yatış süresi (gün), medyan(IQR)	8(5-14)	10(5-14)	0,645

Mann-Whitney U test, Yates' ki-kare test, Fisher's Exact test.

Altıncı ay ve üstü takipte halsizlik şikayeti devam eden hastaların depresyon, anksiyete ve post travmatik stres bozukluğu dağılımları Tablo 11'de verilmiştir. Halsizlik şikayeti devam eden hastaların Beck depresyon skoru daha yüksek olup anlamlı bulunmadı ($p=0,065$). Orta düzeyde depresyon görülme oranı halsizlik şikayeti devam eden grupta daha yüksekti (%30,8 ve %3,1; $p=0,007$). Halsizlik şikayeti olan hasta grubunda Beck anksiyete skorları anlamlı düzeyde daha yüksek olup ($p=0,006$), devam eden halsizlik şikayeti ile anksiyete düzeyi arasında anlamlı

ilişkiye rastlanmadı ($p=0,321$). Altıncı ay ve üstü sürede halsizlik devam eden hasta grubunda PTSSB skoru daha yüksekti ($p=0,010$). Ciddi PTSSB, halsizliği devam eden grupta daha sık gözlemlendi (%30,8 ve %7,1; $p=0,044$).

Tablo 13. Altıncı ay ve üstü süre halsizlik görülen hastaların depresyon, anksiyete ve post travmatik stres bozukluğu dağılımları

Değişkenler	Yok (n=197)	Var (n=13)	p
Beck depresyon skoru, medyan(IQR)	4(1-8)	8(3-17)	0,065
Depresyon düzeyi, n(%)			
Minimal	162(82,7) ^a	8(61,5) ^a	0,007
Hafif	24(12,2) ^a	1(7,7) ^a	
Orta	6(3,1) ^a	4(30,8) ^b	
Şiddetli	4(2) ^a	0(0) ^a	
Beck anksiyete skoru, medyan(IQR)	4(1-9)	14(5-17)	0,006
Anksiyete düzeyi, n(%)			
Hafif	34(59,6)	3(37,5)	0,321
Orta	14(24,6)	4(50)	
Şiddetli	9(15,8)	1(12,5)	
PTSSB skoru, medyan(IQR)	3(0-10)	7(5-40)	
PTSSB düzeyi, n(%)			
Hafif	148(75,5) ^a	7(53,8) ^a	0,044
Orta	21(10,7) ^a	1(7,7) ^a	
Orta-Ciddi	13(6,6) ^a	1(7,7) ^a	
Ciddi	14(7,1) ^a	4(30,8) ^b	

Mann-Whitney U test, Fisher's Exact test.

*Bir sütundaki aynı küçük harfler gruplar arası anlamlı fark olmadığını gösterir.

Altıncı ay ve üstü sürede yeni kardiyovasküler hastalık (KVH) gelişen hastaların yatış özellikleri Tablo 14'te karşılaştırılmıştır. KVH gelişen hastalarda KAH oranı daha yüksekti (%66,7 ve %11,6; $p=0,003$). KVH gelişen grupta astım oranının daha yüksek olduğu görülürken bu fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p=0,137$). İlk yatışta ateş ve öksürük şikayeti görülen hasta oranı KVH gelişen hastalarda daha yüksek olmakla birlikte anlamlı bulunmadı ($p=0,186$ ve $p=0,178$). KVH gelişme durumu ile diğer yatış özellikleri arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanmadı ($p>0,05$).

Tablo 14. Altıncı ay ve üstü süre kardiyovasküler hastalık gelişen hastaların yatış özellikleri

Değişkenler	Yok (n=204)	Var (n=6)	p
Yaş (yıl), medyan(IQR)	56(45-65)	57,5(48-65)	0,842
Cinsiyet, n(%)			
Erkek	124(60,8)	3(50)	0,683
Kadın	80(39,2)	3(50)	
Medeni hal, n(%)			
Bekar	19(9,4)	0(0)	0,999
Evli	174(85,7)	5(100)	
Ayrılmış/Dul	10(4,9)	0(0)	
Ek hastalık, n(%)	198(99,5)	6(100)	0,999
HT	62(31,2)	2(33,3)	0,999
DM	53(26,6)	1(16,7)	0,999
Astım	21(10,6)	2(33,3)	0,137
KOAH	8(4)	1(16,7)	0,239
KAH	23(11,6)	4(66,7)	0,003
KBH	25(12,6)	0(0)	0,999
Malignite	12(6)	1(16,7)	0,328
Diğer	28(14,1)	1(16,7)	0,999
Sigara öyküsü, n(%)			
İçmiyor	116(57,7)	4(80)	0,728
Aktif içiyor	10(5)	0(0)	
Bırakmış	75(37,3)	1(20)	
Sigara içme süresi (paket/yıl)	20(10-30)	35(35-35)	0,395
İlk yatış semptom, n(%)	187(91,7)	6(100)	0,999
Ateş	69(33,8)	4(66,7)	0,186
Nefes darlığı	40(19,6)	2(33,3)	0,345
Öksürük	51(25)	3(50)	0,178
Balgam	8(3,9)	1(16,7)	0,234
Halsizlik	57(27,9)	0(0)	0,193
Diğer	99(48,5)	3(50)	0,999
PAAC bulgusu, n(%)			
Normal	55(30,9)	2(40)	0,648
Konsolidasyon	97(54,5)	2(40)	0,662
Retikülonodüler görünüm	27(15,2)	1(20)	0,568
Diğer	4(2,2)	0(0)	0,999

Tablo 14. Altıncı ay ve üstü süre kardiyovasküler hastalık gelişen hastaların yatış özellikleri (devam)

Değişkenler	Yok (n=204)	Var (n=6)	p
Toraks BT çekilme durumu, n(%)	132(66,7)	3(50)	0,409
BT bulgusu, n(%)			
Tek taraflı	6(4,9)	0(0)	0,999
Bilateral	116(95,1)	2(100)	
BT bulgusu, n(%)			
Buzlu cam alanı	117(88,6)	2(66,7)	0,317
Konsolidasyon	14(10,6)	0(0)	0,999
Normal	6(4,5)	1(33,3)	0,149
Diğer	19(14,4)	0(0)	0,999
Tedavi, n(%)			
Hidrosiklorokin	29(14,8)	0(0)	0,596
Favipravir	154(78,6)	6(100)	0,348
Azitromisin	1(0,5)	0(0)	0,999
Plazma	1(0,5)	0(0)	0,999
Deksametazon/prednizolon	61(31,1)	3(50)	0,384
Diğer	102(52)	2(33,3)	0,434
YBÜ ihtiyacı, n(%)	40(19,7)	1(16,7)	0,999
YBÜ yatış süre (gün), medyan(IQR)	6(3-13)	13(13-13)	0,500
Hastane yatış süresi (gün), medyan(IQR)	8(5-14)	7(5-10)	0,703

Mann-Whitney U test, Fisher's Exact test.

Altıncı ay ve üstü sürede yeni kardiyovasküler hastalık gelişen hastaların depresyon, anksiyete ve post travmatik stres bozukluğu dağılımları Tablo 15'te incelenmiş olup kardiyovasküler hastalık gelişme durumu ile depresyon, anksiyete ve post travmatik stres bozukluğu dağılımları arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$.)

Tablo 15. Altıncı ay ve üstü süre kardiyovasküler hastalık gelişen hastaların depresyon, anksiyete ve post travmatik stres bozukluğu dağılımları

Değişkenler	Yok (n=204)	Var (n=6)	p
Beck depresyon skoru, medyan(IQR)	4(1-8)	3(0-9)	0,723
Depresyon düzeyi, n(%)			
Minimal	165(81,3)	5(83,3)	0,181
Hafif	25(12,3)	0(0)	
Orta	10(4,9)	0(0)	
Şiddetli	3(1,5)	1(16,7)	
Beck anksiyete skoru, medyan(IQR)	4(1-10)	7(0-15)	0,804
Anksiyete düzeyi, n(%)			
Hafif	35(56,5)	2(66,7)	0,548
Orta	18(29)	0(0)	
Şiddetli	9(14,5)	1(33,3)	
PTSB skoru, medyan(IQR)	3(0-11)	5(0-18)	0,975
PTSB düzeyi, n(%)			
Hafif	151(74,4)	4(66,7)	0,487
Orta	21(10,3)	1(16,7)	
Orta-Ciddi	14(6,9)	0(0)	
Ciddi	17(8,4)	1(16,7)	

Mann-Whitney U test, Fisher's Exact test.

Tablo 16'da anketi telefonda ve poliklinikte yapan hastaların depresyon, anksiyete ve post travmatik stres bozukluğu dağılımları verilmiş olup, iki grubun depresyon, anksiyete ve post travmatik stres bozukluğu dağılımları arasında anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0,05$).

Tablo 16. Anketi telefonda ve poliklinikte yapan hastaların depresyon, anksiyete ve post travmatik stres bozukluğu dağılımları

Değişkenler	Telefon (n=121)	Poliklinik (n=89)	p
Beck depresyon skoru, medyan(IQR)	4(1-9)	3(1-6)	0,427
Depresyon düzeyi, n(%)			
Minimal	93(77,5)	77(86,5)	0,205
Hafif	19(15,8)	6(6,7)	
Orta	6(5)	4(4,5)	

Tablo 16. Anketi telefonda ve poliklinikte yapan hastaların depresyon, anksiyete ve post travmatik stres bozukluğu dağılımları(devam)

Değişkenler	Telefon (n=121)	Poliklinik (n=89)	p
Şiddetli	2(1,7)	2(2,2)	
Beck anksiyete skoru, medyan(IQR)	4,5(1-10)	3(1-10)	0,284
Anksiyete düzeyi, n(%)			
Hafif	18(48,6)	19(67,9)	0,248
Orta	13(35,1)	5(17,9)	
Şiddetli	6(16,2)	4(14,3)	
PTSB skoru, medyan(IQR)	3(0-15)	3(0-9)	0,242
PTSB düzeyi, n(%)			
Hafif	83(69,2)	72(80,9)	0,290
Orta	15(12,5)	7(7,9)	
Orta-Ciddi	10(8,3)	4(4,5)	
Ciddi	12(10)	6(6,7)	

Mann-Whitney U test, Pearson ki-kare test, Fisher's Exact test.

Çalışmaya dahil edilen hastalarda üçüncü ayda halsizlik şikayeti görülmesi ile bağımsız olarak ilişkili risk faktörleri çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile Tablo 17’de incelenmiştir. Astım (OR: 3,679; %95 GA: 1,136-11,919; p=0,030), aktif sigara içme (OR: 14,891; %95 GA: 2,812-78,841; p=0,001), yatışta ateş (OR: 2,651; %95 GA: 1,056-6,653; p=0,038) ve steroid tedavisi alma (OR: 3,97; %95 GA: 1,388-11,358; p=0,010) diğer değişkenlerden bağımsız olarak üçüncü ayda halsizlik şikayeti için risk faktörü olarak tespit edildi.

Tablo 17. Hastalarda üçüncü ayda halsizlik görülmesini etkileyen faktörler

Değişkenler	OR (%95 GA)	p
Erkek cinsiyet	0,741(0,227-2,418)	0,619
Astım	3,679(1,136-11,919)	0,030
Sigara içme durumu		
İçmiyor	Referans	-
Aktif içiyor	14,891(2,812-78,841)	0,001
Bırakmış	1,828(0,671-4,978)	0,238
Yatış ateş	2,651(1,056-6,653)	0,038
Yatış öksürük	1,864(0,702-4,945)	0,211
PAAC konsolidasyon	2,055(0,736-5,739)	0,169
Deksametazon/prednizolon kullanımı	3,97(1,388-11,358)	0,010
Hastane yatış süresi	0,991(0,947-1,036)	0,685

5. TARTIŞMA

COVID-19'un dünya çapında sağlık hizmetleri üzerindeki etkisi ve ekonomiler üzerindeki kaybı şüphesiz son on yılda insanların yaşadığı en kötü felaketlerden biri olmuştur (74). Dünya çapında, COVID-19'dan sağ kurtulanların sayıları artmakla birlikte, enfeksiyon sonrası tam iyileşmeyen, semptomları devam eden hastaların da sayısı artmaktadır (74).

Kronik SARS sonrası sendromuna benzer şekilde, COVID-19'dan sağ kurtulan hastalar kronik halsizlik, yaygın miyalji, depresif semptomlar ve uyku bozukluklarından oluşan bir postviral sendrom bildirmişlerdir (87).

Dünya Sağlık Örgütü, COVID-19 sonrası semptomları 3 aydan sonra devam eden, şikayetleri en az 2 ay süren ve mevcut şikayetlerin başka herhangi bir hastalık ile açıklanamaması durumunu long-COVID şeklinde tanımlamıştır (74). Long COVID terimi, Mayıs-haziran 2020'den beri hastalığın akut fazı bittikten sonra semptomlar gösteren hastaları tanımlamak için kullanılmaktadır. Kronik COVID-19 sendromu, post COVID-19 sendrom veya SARS-CoV-2 enfeksiyonunun akut sonrası sekelleri gibi diğer adlandırmalar da yaygındır (67).

Çalışmamızda; hastanede yatarak tedavi gören COVID-19 hastalarının taburculuk sonrası bir yıllık semptom takibi yapılmıştır. Daha önce yapılan birçok çalışmadan daha uzun süre hastalarımızı takip ederek literatüre ek veriler sağlamayı; aynı zamanda semptom takibi yapılan hastalarımıza üçüncü ay takiplerinde anksiyete, depresyon, posttravmatik stres bozukluğu anketleri uygulayarak COVID-19 enfeksiyonun pulmoner ve ekstrapulmoner etkilerini farklı açılardan değerlendirmeyi amaçladık.

Post-COVID birçok ülke arasında ve ülke içinde farklı oranlarda yaygınlık göstermektedir: Birleşik Krallık'ta %1,6-71, Almanya'da %35-77, Çin'de %49-76, Afrika'da %68, Hindistan'da %22, Bangladeş'te %16-46, Danimarka'da %1, İtalya'da %5-51, ABD'de %16-53, Norveç'te %61 oranları bildirilmiştir (74).

Fransa'da ağır olmayan COVID-19 geçiren 150 kişinin dahil edildiği bir çalışma, bireylerin üçte ikisinde 60 günlük takipte semptomların devam ettiğini;

üçte birinde ise COVID-19 başlangıcındakinden daha kötü hissettiğini bildirdi (88).

Huang ve ark. hastaneden taburcu edilen COVID-19 hastalarının 6 aylık sonuçlarını inceleyen çalışmalarında, yorgunluk/kas zayıflığı, uyku güçlüğü, anksiyete/depresyon başta olmak üzere çoğu hastanın en az bir semptomu olduğunu saptamıştır. Durumu daha ağır olan hastalarda yorgunluk, kas zayıflığı, anksiyete/depresyon riskinin daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (78).

Ramakrishnan ve ark. yaptıkları derlemede, 4 haftadan uzun süren nefes darlığı, bilişsel bozukluk, yorgunluk, kaygı ve depresyon durumunu uzun süreli semptomlar olarak saptamışlardır (89).

Amerika Birleşik Devletleri'nde çok merkezli yapılan gözlemsel bir kohort çalışmasında, hastaneye yatışı olup sonrasında taburcu edilen 1.250 hastanın sonuçları değerlendirilmiştir. Bu çalışmada telefon anketini tamamlayan 488 hastadan %32,6'sı devam eden semptom bildirmiştir. En sık nefes darlığı (%22,9) rapor edilirken, diğer semptomlar arasında öksürük (%15,4) ve kalıcı tat ve/veya koku kaybı (%13,1) yer almıştır (90).

İtalya'da yapılan bir çalışma, COVID-19 sonrası iyileşerek hastaneden taburcu edilen 143 hastanın %87,4'ünde semptomların devam ettiğini saptamıştır. Yorgunluk (%53,1), nefes darlığı (%43,4), eklem ağrısı (%27,3) ve göğüs ağrısı (%21,7) en sık bildirilen semptomlardır ve hastaların %55'i üç veya daha fazla semptom yaşamaya devam ettiğini bildirmiştir (6).

İsviçre'de SARS-CoV-2 ile enfekte bireylerin 2 yıllık semptomlarının takip edildiği bir çalışmada, hastaların %22,9'u altıncı ayda, %18,5'i on ikinci ayda ve %17,2'si enfeksiyondan 24 ay sonra semptomlarının devam ettiğini belirtti (91). Fransa'da 2.197 hastanın dahil edildiği COVID-19 sonrası 2 yıl boyunca semptom durumunun izlendiği diğer bir çalışmada, hastaların %4'ünde semptomların uzun süre kalıcılık gösterdiği, %5'inde semptomların hızla azaldığı ve %91'inde semptomların yavaş yavaş azaldığı saptandı. Semptomları uzun süre kalan hastaların daha yaşlı ve daha fazla sistemik hastalığa sahip oldukları görüldü.

Semptomları yavaş yavaş azalan hastaların ise hastalık geçmişine sahip olma oranlarının daha yüksek olduğu görüldü (92). Türkiye’de ise COVID-19 nedeniyle hastane yatışı olan 254 hastanın taburculuk sonrası birinci, üçüncü ve altıncı aylardaki semptomlarını takip eden bir çalışma yapıldı. Çalışmada hastaların %57,5’ine COVID-19 sonrası sendrom tanısı konuldu. Bazı semptomların birinci ayda devam ettiği, üçüncü ayda belirgin olarak azaldığı, üçüncü ve altıncı aylar arasında ise farklılık göstermediği saptandı. Çoklu lojistik regresyon analizi ile ağır COVID-19 hastalarında ve ilk ayda daha fazla semptomu olan hastalarda, COVID-19 sonrası sendrom riskinin daha yüksek olduğu gösterildi (93).

Çalışmamızda hastaların başlangıçta %91’inde semptom görülürken, üçüncü ay takipte %37,6’sında semptomların devam ettiği görüldü. Semptomların altıncı ay takipte %16,7 iken on ikinci ay takipte %11,9 azalan oranlarda devam ettiği saptandı. En sık devam eden semptomların nefes darlığı, halsizlik, öksürük olduğu görüldü. Literatürdeki diğer çalışmalarla karşılaştırdığımızda bazı çalışmalarla sonuçlarımız benzer iken bazıları ile sonuçlarımız farklılık göstermektedir. Bu durumun sebebinin etnik köken, hasta seçim kriterleri, hasta popülasyonun yaş ortalaması, hastanın bazal pulmoner durumu, komorbiditeleri, enfeksiyona verilen inflamatuvar yanıtta bireysel farklılıklar olabilir.

COVID-19 sonrası semptomların yaygınlığını değerlendirmek için yaklaşık 735.000 hastayı içeren 194 araştırmayı kullanarak yapılan sistematik incelemede, ortalama 126 günlük takip süresinde, devam eden semptomların prevalansının hospitalize edilen gruplarda hospitalize edilmeyen popülasyonlara göre daha yüksek olduğu görülmüştür (94). Bizim çalışmamıza sadece hastane yatışı olan olgular dahil edilmesi nedeniyle yatışı olmayan hastalardaki semptom prevalansı ve iki grup arasındaki farklar değerlendirilemedi.

COVID-19 sonrası Çin’de yapılan bir çalışmada, 6 aylık takipte SARS’tan kurtulanlara benzer şekilde yorgunluk ve anksiyete/depresyon yaşama olasılıklarının kadınlarda erkeklere göre daha yüksek olduğu görüldü (78), (95). COVID-19’un sekellerinin SARS ve MERS sekelleriyle örtüşmesi, sorumlu patojenik koronavirüsler arasındaki filogenetik benzerliklerle açıklanabilir (7).

Çalışmamızda ise bir yıllık takiplerde semptomu devam hastalarda kadın ve erkek cinsiyet açısından fark görülmemiştir.

Birleşik Krallık'ta yapılan ırk/etnik köken ilişkisini değerlendiren bir çalışmada, siyahi, asyalı ve etnik azınlıkları kapsayan grup bireylerinin taburculuktan sonraki 4-8 hafta içinde beyaz bireylere kıyasla nefes darlığı yaşama olasılığının daha yüksek olduğunu bildirilmiştir (sırasıyla %42,1'e karşı %25) (76). Bu farklılık sosyoekonomik belirleyiciler, ırksal/etnik eşitsizlikler, SARS-CoV-2 patogeneğinde yer alan faktörlerdeki farklılıklar, komorbiditeler gibi birden fazla faktörle ilişkili olabilir. Ayrıca TMPRSS2'nin siyahi bireylerde daha yüksek nazal epitelyal ekspresyonu, diğer ırklar/etnik kökenlerle karşılaştırıldığında daha yüksek semptom yaşama olasılığı ile ilişkili olabilir (96). Çalışmamızda ise hastalar etnik kökene ilişkin alt gruplara ayrılmamıştır.

İngiltere'de 606.434 kişiyle yapılan COVID-19 sonrası semptom prevalansının izlendiği çalışmada, 4 ile 12 hafta arası takiplerde semptom prevalansında düşüş olduğu görüldü, ancak ilerleyen takiplerde semptomların prevalansının azalmadığı görüldü. Bu çalışmada ekonomik açıdan dezavantajlı kişilerin COVID-19 sonrası kalıcı semptom yükünün daha fazla olduğunu saptadı (97). Çalışmamızda ise takipler sırasında her takipte hastaların semptomları giderek azaldı ancak hala semptomları devam eden hastalar bulunmaktaydı. Çalışmamızda hastaların ekonomik düzeyi/geliri sorgulanmadığı için semptom kalıcılığıyla ekonomik düzey arasında ilişki açısından yorum yapılamadı.

Birleşik Krallık'ta yaklaşık 500 bin COVID-19 tanımlı hasta ile 2 milyon COVID semptomu tarifleyen hastalardan oluşan 12 haftalık takip çalışmasında, 62 semptomun 12 haftanın ardından SARS-CoV-2 enfeksiyonuyla anlamlı düzeyde ilişkili olduğu saptandı. Uzun süreli COVID için risk faktörleri arasında kadın cinsiyet, yaş, etnik bir azınlığa ait olma, sosyoekonomik yoksunluk, sigara içme, obezite ve çok çeşitli eşlik eden hastalıklar yer aldığı görüldü (98). Çalışmamızda ise devam eden semptomu olanlarda yaş, cinsiyet arasında fark görülmezken, devam eden en sık semptom olan halsizlik üzerine yapılan alt analizlerde astım

tanısı, sigara içilmesi, steroid kullanımı, yatışında ateşi olması ile semptomun devam etmesi arasında ilişki saptandı.

Halpin ve ark. COVID-19 geçiren hastalarda 4-8 haftalık takipte, nefes darlığı devam eden hastalar ile önceden var olan solunum yolu hastalığı, yüksek vücut kitle indeksi, ileri yaş, etnik köken arasında ilişkiler olduğunu bildirmiştir (76). COVID-19 sonrasında en sık devam eden semptom olan nefes darlığından (kronik oksijen bağımlılığı olsun veya olmasın) ventilatörden zor ayrılma ve fibrotik akciğer hasarına kadar değişen bir yelpazede pulmoner belirtiler rapor edilmiştir(99). Çin'de yapılan bir araştırmada, 6. ayda hastaların yaklaşık dörtte birinde ortalama 6 dakikalık yürüme mesafesinin normal referans değerlerinden daha düşük olduğu saptanmıştır (78). ABD'de yapılan bir araştırmada COVID-19 sonrası 60 günlük takipte kalıcı hipoksemi nedeniyle oksijen desteği ihtiyacı, uyurken sürekli pozitif hava yolu basıncı, diğer solunum desteği gereksinimleri hastaların yaklaşık %6'sında bildirilmiştir (90). COVID-19 sonrası difüzyon kapasitesinde azalma, en sık rapor edilen fizyolojik bozukluklardan biridir (100). Literatürde COVID-19 sonrası nefes darlığı devam eden hastalarda, çeşitli fizyolojik ve radyolojik testlerle nefes darlığı kantite edilmeye çalışılmıştır. Bizim çalışmamızda hasta beyanına dayalı olarak semptom verileri kaydedilerek fizyolojik ve radyolojik testlerle takip yapılmamıştır. Fizyolojik ve radyolojik tetkiklerin takiplerde yapılmama sebebi ise çalışma sırasında pandemi sürecinin ve dolayısıyla bulaş riskinin halen devam etmesi ve hastaların hastaneye gelmek istememesidir. Yapılan başka bir çalışmada yoğun bakım yatışı olsun/olmasın hastaların beşte birinde, COVID-19 hastalığı geçirmeden önce nefes darlığı olduğu saptanmıştır. Önceden solunum sorunları olan hastalarda devam eden nefes darlığı COVID-19 sonrası servis yatışı olan hastalarda %60 ve yoğun bakım ünitesinde yatışı olan hastalarda %66 oranında izlenmiştir (76). Bu çalışmada COVID-19 öncesinde nefes darlığı olan hastalarda enfeksiyon sonrası semptomlarda artış olduğu ve yoğun bakım yatışı olan hastalarda semptomların daha fazla görüldüğü saptanmıştır. Çalışmamızda ise hastaların %20'sinde yatışında nefes darlığı mevcut olup hastaların %15,6'sında küçük hava yolu hastalığı tanısı vardı. Üçüncü ay ve sonrasındaki takiplerde nefes darlığı devam eden hastalarda astım, KOAH gibi hava yolu hastalığının olması ve sigara içme faktörü arasında fark saptanmadı.

Çin’de yapılan bir çalışmada COVID-19 sonrası altıncı ayda yüksek çözünürlüklü akciğer BT çekilen 349 hastanın yaklaşık %50’sinde en az bir anormallik görülmüştür. Tomografide gözlemlenen anormalliklerin çoğunluğu buzlu cam opasiteleridir (78). BT anjiyografi protokolünde çekilmediği için kronik pulmoner emboli araştırılmamıştır. Kronik pulmoner emboli ve bunun sonucunda ortaya çıkabilecek pulmoner hipertansiyonun etkileri bilinmemektedir. Yapılan başka kohort çalışmalarında, hastaneden taburcu olduktan 3 ay sonra hafif-orta şiddetli enfeksiyon geçirenlerin %25’inde, şiddetli enfeksiyon geçirenlerin ise %65’inde BT taramalarında retikülasyon veya traksiyon bronşektazisinden oluşan fibrotik değişiklikler görüldüğü saptanmıştır (101),(102). Bu çalışma COVID-19’u ağır geçirmenin radyolojik sekel açısından daha yüksek risk oluşturduğunu göstermektedir. COVID-19 sırasında hastalığın ciddiyeti (yoğun bakım yatışı, non-invaziv, invaziv mekanik ventilasyon gereksinimi) nefes darlığı, yorgunluk/kas zayıflığı ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi puanlarında azalma, solunum fonksiyonu anormallikleri ve radyografik anormallikler ile önemli ölçüde ilişkilendirilmiştir (78), (76). Ayrıca sadece COVID sonrası yoğun bakım ihtiyacı olan hastalarda görülmeyen, yoğun bakım sonrası sendrom olarak bilinen kritik hastalıktan sonra fiziksel, bilişsel ve psikiyatrik alanlarda yeni veya kötüleşen anormallikleri içeren bir tanımlama mevcuttur (103). İngiltere’de pandeminin ilk zamanlarında yapılan hastaların ortalama 113 gün takip edildiği çalışmada, COVID-19 sonrası en sık nefes darlığı olduğu görüldü. Bu çalışmada semptom yükü ile radyografik-biyokimyasal anormallik arasında bir ilişki bulunmadığı saptandı. Semptom yükü ile radyolojik bulgular arasında ilişki saptanmaması literatürdeki diğer çalışmalardan farklılık göstermekteydi. Çalışmanın yazarları bu durumu long-COVID fenomeninin doğrudan SARS-CoV-2’nin etkisine atfedilemeyeceğini, onun yerine etyolojide nöropsikiyatrik bozuklukların daha büyük bir rol oynayabileceğini belirterek açıklamışlardır (69). Çalışmamızda hastaların sadece yatışında çekilen tomografileri mevcuttu. Bulguların %95,2’si bilateral olup %88,1’i buzlu cam alanları, %5,2’si normal olarak izlendi. Bir yıllık takiplerde üçüncü ay takibinde halsizliği devam eden hastalarda, yatış tomografisinde buzlu cam izlenenler($p=0,041$) ile yatış grafisinde normal bulgular ($p= 0,047$) ve konsolidasyon ($p= 0,029$) izlenen hastalar arasında anlamlı fark var iken üçüncü ay

takiplerinde öksürüğü devam eden hastalarda yatış tomografisi normal ($p=0,043$) olarak değerlendirilenler arasında istatistiksel anlamlı fark izlendi. Altı ay ve üzeri takiplerde halsizlik, nefes darlığı devam eden hastalarda yatış tomografi ve PA AC grafisi bulguları arasında fark izlenmedi. Semptomları devam eden hastalarda yoğun bakım yatışı, yoğun bakım yatış süresi açısından anlamlı fark izlenmedi. Üçüncü ayda nefes darlığı olan hastalarda yoğun bakım oranı daha yüksek (istatistiksel olarak anlamlı değil), hastanede yatış süresi istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Üçüncü ay takipte halsizliği devam eden hastalarda yatış grafisinde normal ve konsolidasyon bulgularının, BT’de ise buzlu cam bulgularının anlamlı bulunması buzlu cam alanlarının PA AC grafiye yansımaya normal izlenmesi, BT çekilmesiyle buzlu cam alanlarının görülebilmesi veya enfeksiyonun ilerleyen saatlerinde/günlerinde pulmoner infiltrasyonların gelişmesiyle ilişkili olabilir. Üçüncü ay takiplerinde öksürük devam eden hastalarda toraks BT normal olma oranı anlamlı daha yüksek bulundu ($p=0,043$). Bu sonuç literatürdeki verilerle farklılıklar göstermektedir. Çalışmamızdaki hastaların sadece yatış tomografilerinin olması, yatışında pulmoner tutulum olmayan hastalarda takiplerinde parankim tutulumunun gelişebilmesi, hastaların son parankimal bulgularının bilinmemesiyle açıklanabilir.

Birleşik Krallık’ta yapılan COVID-19 geçirdikten 4-8 hafta sonra hastaların semptomlarının takip edildiği bir çalışmada, yüksek düzeyde yorgunluk rapor edilmiştir. Orta ve şiddetli yorgunluk tarifleyen hastalar içinde kadınların daha sık olduğu görüldü. Orta ile şiddetli yorgunluğu olanlarla olmayanlar arasında etnik köken veya vücut kitle indeksi açısından belirgin bir fark saptanmadı. Serviste tedavi alan orta ile şiddetli yorgunluk yaşayanların, yaşamayanlara göre daha genç (ortalama 63 yaş ve 67 yaş) olduğu görüldü. Yoğun bakımda yatarak tedavi alanlar ile serviste yatanlar arasında yaş farkı yoktu. Her iki grupta da, orta veya şiddetli yorgunluğu olan hastalarda, yorgunluğu olmayanlara göre belirgin şekilde daha yüksek düzeyde PTBS semptomları, bilişsel sorunlar ve nefes darlığı vardı (76). Çalışmamızda hastaların üçüncü ay takiplerinde semptomu devam eden hastalarda %16.7 ile en yüksek oranla halsizlik/yorgunluk görüldüğü saptandı. Halsizlik semptomu devam eden hastalara çalışmamızda ölçekler aracılığıyla halsizlik şiddetleri değerlendirmesi yapılmadı. Halsizlik semptomu üçüncü ayda devam eden

hastalar ile devam etmeyen hastalar arasında yaş, cinsiyet, yoğun bakım yatışı arasında fark yoktu, ancak sigara içmeyenler, yatışında çekilen tomografide buzlu cam alanları olanlar, yatışında ateş semptomu olanlar, steroid tedavisi alanlar ve hastanede yatış süresi açısından aralarında anlamlı fark vardı. Bu durumun sebebi sigara içmeyen hastalarda virüsün hücreye bağlandığı reseptör ekspresyonu ilişkili olarak virüsün enfeksiyon kabiliyetinde artışla ilişkili olabilir. Yatışında ateşi olan hastalarda sistemik inflamatuvar yanıt, immün yanıt daha şiddetli olabilir ve bu neden ile halsizlik daha fazla görülmüş olabilir. BT’de buzlu cam tutulumu olan hastalarda radyolojik bulguların yaygınlığı, oksijen ihtiyacı nedeniyle steroid başlanmış olabilir. Hem steroid kullanımı hem de yatış süresinin bu hastalarda daha uzun olması miyopati gelişimine zemin hazırlayarak halsizlik yorgunluk şikayetini ortaya çıkarmış olabilir. Altıncı ay halsizlik semptomu devam eden hastalarda ise yatışında nefes darlığı görülen hastalar arasında anlamlı fark izlendi. Hastaların şiddetli nefes darlığı nedeni ile olan yaşam aktivitelerinde kısıtlama, kas kaybı, hipoksemi ile birlikte reaktif oksijen radikallerindeki artış, metabolik hasar sonucu halsizlik patogenezi açıklayabilir. Kronik oksidatif stres varlığı, düşük dereceli inflamasyon ve bozulmuş ısı şoku protein üretimi, kas yorgunluğu için tanımlanan mekanizmalardır (70).

Kuru öksürük, COVID-19’u semptomatik geçiren hastaların yaklaşık %60-70’inde bildirilen, en yaygın başlangıç semptomlarından biridir (104). Yapılan bir meta-analizde, dokuz ülkede SARS-CoV-2 ile enfekte olan 21.682 yetişkinin %57’sinde öksürük semptomu olduğu saptandı (105). Çin’de yapılan bir araştırma, enfeksiyonun başlangıcından öksürük semptomu gelişene kadar geçen ortalama 1 gün olduğunu ve öksürüğün ortalama 19 gün devam ettiğini; hastaların yaklaşık %5’inde öksürüğün 4 hafta veya daha uzun süre devam ettiğini saptadı (60). ABD’nin Michigan eyaletinde 1.250 COVID-19 geçiren hastalar üzerinde yapılan çok merkezli gözlemsel bir kohort çalışmasında, hastaların %15.4’ü taburcu olduktan 2 ay sonra öksürük semptomu olduğunu bildirdi (90). Birleşik Krallık Ulusal İstatistik Ofisi COVID-19 Enfeksiyon Araştırması’nda enfeksiyondan 5 hafta sonra semptomatik kalan hastalarda yorgunluk en sık saptanan semptom iken öksürük %11.4 oranla ikinci en yaygın kalıcı semptomdu (104). Çalışmamızda başlangıçta hastaların %91,9’unda semptom mevcuttu, semptomatik olan hastaların

%25,7'sindeki semptom öksürüktü. Hastaların üçüncü ay takiplerinde %37,6'sında semptom devam ederken, %5,2 ile öksürüğün üçüncü en sık devam eden semptom olduğu saptandı.

İtalya'da yapılan, COVID-19 nedeniyle hospitalize edilen 402 kişiden oluşan bir kohortta, psikiyatrik sekel (PTSD, depresyon, anksiyete, uykusuzluk ve obsesif kompulsif semptomatoloji) açısından değerlendirildiğinde hastaların yaklaşık %56'sında alanların en az birinde pozitif sonuç saptandı (106). Çin'de yapılmış bir çalışmada 6 aylık takipte hastaların yaklaşık dörtte birinde anksiyete, depresyon ve uyku güçlükleri olduğu saptandı (78). Hospitalizasyonu gerektiren COVID-19 hastalarının yaklaşık %30'unda klinik olarak anlamlı PTST semptomları rapor edilmiştir ve semptomlar akut enfeksiyon sırasında erken dönemde veya aylar sonra ortaya çıkabilir (107).

Amerika Birleşik Devletleri'ndeki 54 merkezin katıldığı 62.354 COVID-19 geçiren kişi üzerinde yapılan çalışmada, COVID-19 tanısından sonraki 90 gün içinde yeni bir psikiyatrik hastalığın genel olasılığının %5,8 olduğunu bildirdi (anksiyete bozukluğu = %4,7; duygudurum bozukluğu = %2; uykusuzluk = %1,9; daha önce bilinen herhangi bir psikiyatrik hastalığı olmayan 44.759 hastadan oluşan bir alt grupta ise %1,6).Bu değerlerin tümü diğer solunum yolu enfeksiyonları tanısı alan hastaların eşleştirilmiş kontrol gruplarına göre önemli ölçüde daha yüksekti (108).

Çalışmamızda literatürdeki çalışmalara ek olarak Beck anksiyete, Beck depresyon, PTST anketleri bir arada yapılmıştır. Hastaları birden fazla ölçekle farklı açılardan bakarak duygu durum değerlendirmesi yapıldı. Üçüncü ay takipte yapılan anketler sonucunda hastaların %81,3'ü minimal, %12'si hafif, %4,8'i orta ve %1,9'unda şiddetli depresyon izlendi. Hastaların %56,9'unun anksiyete düzeyi hafif, %27,7'sinin orta ve %15,4'ünün şiddetliydi. Hastaların %74,2'sinde hafif, %10,5'inde orta, %6,7'sinde orta-ciddi ve %8,6'sında ciddi PTST mevcuttu. Çalışmaya katılan hastaların bir kısmı anketi kendisi poliklinikte yanıtlarken, bir kısmı telefon visiti ile yanıtlamıştır. Çalışmamızda poliklinikte anketi kendileri

cevaplayanlar ile telefon visitiyle anketi cevaplayanlar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak arasında anlamlı fark tespit edilmedi.

Halpin ve ark.'nın yaptığı çalışmada yoğun bakım ünitesinde yatan COVID-19 geçiren kadınlarda PTSTB semptomları erkeklere göre çok daha yüksek oranda bildirilirken, serviste yatan COVID-19 geçiren hastalar arasında ise PTSTB semptomları arasında fark yoktu. COVID-19 sonrası anksiyete ve depresyon bildiren katılımcıların %74'ünün önceden teşhis edilmiş herhangi bir zihinsel sağlık sorunu yoktu (76). Çalışmamızda hastaların üçüncü ay takiplerinde %74,2'sinde hafif düzeyde PTSTB, %8'inde ciddi düzeyde PTSTB semptomları saptandı. Üçüncü ay takiplerinde nefes darlığı devam edenlerde PTSTB skoru daha yüksek bulunurken istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Nefes darlığı semptomu olmayan hastalarda hafif PTSTB, nefes darlığı olan hastalarda ise orta-ciddi PTSTB görülme oranı daha yüksek belirlendi ($p=0,011$). Hastaların altıncı ay takiplerinde ise nefes darlığı devam eden grupta PTSTB skoru daha yüksek izlendi($p=0,024$) . Orta-ciddi ve ciddi PTSTB, nefes darlığı devam eden grupta daha sık tespit edilmiş olup bu fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p=0,060$).

Kanada'da sağlık çalışanları üzerinde yapılan bir çalışmada, COVID-19 sırasında hospitalizasyon gerekmeyen, enfeksiyon sonrasında 4 haftadır semptomları devam eden vakalarda konsantrasyon (%33) veya organize etme güçlükleri (%23), unutkanlık (%20) ve eşyaların kaybı (%10) gibi birçok bilişsel işlev bozuklukları bildirilmiştir (109). Moskova'da COVID-19 nedeni ile hospitalize edilen 4.755 hastadan, 2.649'unun taburculuktan ortalama 218 gün sonra semptomlarının takip edildiği çok merkezli bir çalışmada, katılımcıların %47,1'i kalıcı semptom tariflemiştir. Bu semptomlar yorgunluk (%21,2), nefes darlığı (%14,5) ve unutkanlık (%9,1) olarak bildirilmiştir (110). Çalışmamızda hastaların 6. ay takipte %1,4'ünde, 12. ay takibinde ise %0,5'inde unutkanlık şikayeti olduğu saptandı. Çalışmamızı literatür verileri ile karşılaştırdığımızda unutkanlık şikayeti olan hastaların yüzdesinin diğer çalışmalara göre belirgin olarak daha az olduğu görüldü. Nörolojik olarak altta yatan birçok olası mekanizmadan bahsedilmektedir. İmmün aktivasyon düzeyleri doğrudan bilişsel-davranışsal değişikliklerle ilişkilidir (111). İnflamasyon, yeni antijenlere yanıt verme

yeteneğinin azalması ve hafıza T hücrelerinin birikmesi(yaşlanma ve doku hasarı) ile birlikte, COVID-19'un kalıcı etkilerinde rol oynayabilir (112). COVID-19 hastalarında, serebral hasarın biyobelirteçlerinden biri olarak nörofilament hafif zincir periferik kan seviyeleri yüksek bulunmuştur (113). Ciddi enfeksiyonlarda daha yüksek seviyeler, bu da daha fazla nöronal hasar olasılığını düşündürmektedir (114).

Çalışmamızda koku alma duyusunda kayıp tarifleyen hastalarımız da bulunmaktaydı. 11.324 hastayı kapsayan nörolojik semptomları inceleyen bir metaanalizde COVID-19 sonrası yorgunluk %37, bilinç bulanıklığı %32, hafıza sorunları %27, dikkat bozukluğu %22, miyalji %18, anosmi %12, tat alma bozukluğu %11 ve baş ağrısı %10 oranlarında saptandı. Hastaneye yatırılmayan hastalarla, COVID-19 nedeniyle hospitalize edilen hastalar karşılaştırıldığında, enfeksiyondan üç veya daha fazla ay sonra anosmi, anksiyete, depresyon, tat alma bozukluğu, yorgunluk, baş ağrısı, miyalji ve uyku bozukluğu sıklığının azaldığı saptanmıştır (115). Çalışmamızda ise yatışında koku almada kayıp tarifleyen hastalarımız olmakla birlikte, anosmi semptomlar içerisinde diğer grup başlığı altında sınıflandırılmış olup sadece koku almada kayıp ile ilişkili analizler yapılmamıştır. Mekanizmasında çeşitli yolaklardan bahsedilmektedir. Koku alma epitelinin hücre dışı boşluklarındaki viral infiltrasyonu ve koku alma kompleksi boyunca pasif difüzyonu ve aksonal taşıma koku kaybı mekanizmasında yer alır (116).

COVID-19 vakalarında yapılan otopsi çalışmalarında hastaların %62,5'inin kalp dokusunda virüs tespit edilmiştir (117). Rajpal ve ark. tarafından hafif veya asemptomatik SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan 26 üniversite sporcusu üzerinde yapılan bir çalışmada, kardiyak MRG, katılımcıların %15'inde miyokardit tanısına yönelik özellikleri ve katılımcıların %30,8'inde miyokard hasarının tanısallık özelliklerini göstermiştir (118). COVID-19 geçiren hastaların 60 gün takip edildiği bir çalışmada, hastaların yaklaşık %20'sinde göğüs ağrısı rapor edilmiştir (88). Hastaların 6 aylık takip edildiği başka bir çalışmada ise devam eden çarpıntı ve göğüs ağrısı sırasıyla %9 ve %5 olarak rapor edilmiştir (78). 2021'de yayınlanan sistematik bir incelemede, SARS-CoV-2 ile enfekte vakalarda yeni kalp hasarı

oranının %7,2-%77 arasında olduğu görüldü, kalp hasarının daha kötü sonuçlarla ve daha yüksek ölüm oranlarıyla ilişkili olduğu bildirildi. Kardiyak hasar olan hastaların yaklaşık %46,3'ü mekanik ventilasyona ihtiyaç duydu, %58,5'i akut solunum sıkıntısı sendromu yaşadı (119). Enfeksiyon ve sonrasında oluşan inflamatuvar yanıt, kardiyomiyosit ölümüne ve hücreden hücreye yapışma için önemli olan desmozomal proteinlerin değişmesine yol açabilir (120). İyileşen hastaların azalmış kalp rezervi, kortikosteroid kullanımı ve renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) düzensizliği ile ilişkili olarak kardiyometabolik ihtiyaçlarda artıştan olabilir. Miyokardiyal fibrozis veya skarlaşma ve viral enfeksiyondan kaynaklanan kardiyomiyopati, aritmilere yol açabilir (121). Çalışmamızda ise yeni kardiyovasküler hastalık tanısı almış hastalar ile diğer hastalar karşılaştırıldığında yoğun bakım yatış ihtiyacı, alınan tedaviler arasında fark görülmedi. Daha önceden bilinen koroner arter hastalığı olanlarda yeni kardiyovasküler hastalık gelişme riski diğer hastalara göre istatistiksel anlamlı daha yüksek saptandı.

Bir meta-analizde, 17.391 COVID-19 hastasından oluşan bir kohortta önceden var olan KBH prevalansının %5,2 olduğunu bildirmiştir (122). COVID-19 ile enfekte hastalar arasında KBH ve hipertansiyon, enfeksiyon şiddetinde üç kat, mortalitede ise iki kat artışla ilişkilendirilmiştir (123),(124). Ciddi enfeksiyonu olan ve hastaneye yatırılan hastalarda, hafif enfeksiyonu olanlara kıyasla KBH prevalansı 9 kat daha yüksek saptanmıştır (124). Yapılan bir çalışmada COVID başvurusu sırasında şiddetli akut böbrek hasarı nedeniyle renal replasman tedavisi gerektiren hastalarda yüksek mortalite görüldüğü, 60 günde hayatta kalma olasılığı 0,46 ve hayatta kalanlar arasında böbrek iyileşme oranlarının %84 olduğu bildirilmiştir (125). Çalışmamızda yatışında KBH tanısı olanlar, hasta popülasyonumuzun %12,2'sini oluşturmaktaydı, takiplerde en sık devam eden semptom olan halsizlik ile KBH tanısı olanlar arasında anlamlı ilişki görülmedi.

COVID-19 semptomlarının düzelmesinden haftalar, aylar sonra diabetik ketoasidoz, tirotoksikoz, tiroidit, Hashimoto tiroiditi, Graves hastalığı ile başvuran hastalar bildirilmiştir (126),(127),(128),(129). Hastalar mevcut hastalıklara sahip oldukları halde asemptomatik olması nedeni ile tanı konulamamış olabilir. COVID

inflamasyonu ile tetiklenen alevlenme, COVID sırasında steroid kullanımı ile ilişkili olarak klinik bulguların ortaya çıkmasıyla tanı almış olabilir. Bizim çalışmamızda da COVID sonrası yeni hastalık tanısı alan hastalarımız mevcuttu.

Çin’de yapılan COVID-19 araştırmasında 6 aylık takipte hastaların yalnızca %3’ünde deri döküntüsü saptandı (78). Yapılan başka bir çalışmada dermatolojik şikayetler içerisinde hastaların %20’sinde saç dökülmesi saptandı (130). Saç dökülmesi muhtemelen viral enfeksiyondan kaynaklanan telogen effluvium’a ve bunun sonucunda ortaya çıkan stres tepkisine bağlanabilir (78). Çalışmamızda diğer semptomlara göre saç dökülmesi çok düşük bir oranda izlenmiştir. Bu durumun sebebi hasta popülasyonumuzdaki COVID enfeksiyon şiddeti ile ilişkili olabilir ya da hastanın beden algısındaki farklılık nedeniyle hasta semptomu olsa da farkında olmamış olabilir.

6. SONUÇ

COVID-19 pandemisi, sağlık, sağlık hizmetleri ve ekonomiler üzerinde çok ciddi etkilenmelere neden olarak şüphesiz son yıllarda insanların yaşadığı en kötü felaketlerden biri olmuştur. Dünya çapında, COVID-19 nedeniyle milyonlarca hayat kaybı olduğu kadar sağ kurtulanların sayıları da fazladır. Enfeksiyon sonrası tam iyileşemeyen, semptomları devam eden hastaların da sayısı bir o kadar yüksektir. Bu neden ile semptomları devam eden hastalarda tekrarlayan sağlık hizmetleri kullanımları artmaktadır.

Çalışmamızda; hastanede yatarak tedavi gören COVID-19 hastalarının taburculuk sonrası bir yıllık semptom takibi yapıldı. Daha önce yapılmış olan birçok çalışmadan daha uzun süre hastalarımızı takip ederek literatüre ek veriler sağlamayı amaçladık. Semptom takibi yapılan hastalarımıza üçüncü ay takiplerinde anksiyete, depresyon ,posttravmatik stres bozukluğu anketleri uygulayarak COVID-19 enfeksiyonun pulmoner ve ekstrapulmoner etkilerini farklı açılardan değerlendirmeyi amaçladık.

Bizim çalışmamızda;

- Çalışmamıza 386 hasta alındı, kriterleri karşılamayan 176 hasta dışlandıktan sonra 210 hasta ile tamamlandı.

- Hastaların %91,9'unda başvuruda herhangi bir semptom olduğu görülürken, %34,8'inde ateş, %27,1'inde halsizlik, %25,7'sinde öksürük ve %20'sinde nefes darlığı saptandı.

- Üçüncü ay takipte, 35 hastada (%16,7) halsizlik, 26 hastada (%12,4) nefes darlığı ve 11 hastada (%5,2) öksürük mevcuttu.

- Altıncı ay takipte, 17 hastada (%8,1) nefes darlığı ve 12 hastada (%5,7) halsizlik olduğu görülürken, 3 hastada (%1,4) unutkanlık, 1 hastada (%0,5) uyku bozukluğu ve 1 hastada (%0,5) saç dökülmesi geliştiği saptandı. 19 hasta (%9) altıncı ay takipte yeni hastalık tanısı aldığını belirtti. Yeni hastalık tanıları içerisinde en sık kardiyovasküler hastalıklar izlendi.

- On ikinci ay takipte, 20 hastada (%9,5) nefes darlığı, 7 hastada (%3,3) halsizlik, 2 hastada (%1) uyku bozukluğu ve 1 hastada (%0,5) unutkanlık tespit edildi. 3 kişide (%1,4) yeni hastalık olduğu görüldü.

- Üçüncü ay takipte ölçülen Beck Depresyon, Beck Anksiyete ve Post Travmatik Stres Bozukluğu (PTSB) skorları:

- Medyan Beck depresyon skoru 4 (IQR: 1-8), anksiyete skoru 4 (IQR: 1-10) ve PTSB skoru 3 (IQR: 0-11) hesaplandı.
- 170 hastada (%81,3) minimal, 25 hastada (%12) hafif, 10 hastada (%4,8) orta ve 4 hastada (%1,9) şiddetli depresyon saptandı.
- Hastaların %56,9'unun anksiyete düzeyi hafif, %27,7'sinin orta ve %15,4'ünün şiddetliydi.
- 155 hastada (%74,2) hafif, 22 hastada (%10,5) orta, 14 hastada (%6,7) orta-ciddi ve 18 hastada (%8,6) ciddi PTSB mevcuttu.

Çalışmamızda bir yıllık takibin sonunda bazı hastaların semptomlarının devam ettiği görüldü, yatışındaki semptomlar ile kıyaslandığında ise semptom sayısında azalma olduğu saptandı.

7. ÖZET

Hastanede Yatarak Tedavi Gören COVID-19 Tanılı Hastaların Taburculuk Sonrası Semptomlarının Bir Yıllık İzlemi

Amaç: Çalışmamızda 15 Mart 2020-30 Ekim 2020 tarihleri arasında COVID-19 nedeniyle Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne yatarak tedavi alan hastalarda taburculuk sonrası hangi semptomların görüldüğü ve bu semptomların ne kadar süre ile devam ettiğini araştırmak amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya 15 Mart 2020-30 Ekim 2020 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne COVID-19 tanısı ile yatıp şifa ile taburcu olan 386 hasta alındı. Herhangi bir psikiyatrik hastalığı olanlar, demans, alzheimer gibi bilişsel hastalığı olanlar, sorulara cevap vermek istemeyenler, ex olanlar ve 18 yaşından küçük olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların, Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Hasta Veri Sistemi (MİA-MED) üzerinden yaş, cinsiyet gibi demografik verilerinin yanında hastaneye ilk başvurusundaki semptomu, PA AC ve toraks BT bulgusu, COVID PCR sonuç tarihleri, hastanede kaldığı süre, hastanın yattığı birim (yoğun bakım ünitesi, servis), ek hastalıkları ve COVID-19 sebebiyle uygulanan ilaçlar veri toplama formuna kaydedildi. Hastalara PCR pozitifliklerinin üçüncü ayında poliklinik kontrolünde veya telefon ile ulaşıp, posttravmatik stres bozukluğu (PTSB) anketi, Beck anksiyete, depresyon ölçekleri uygulandı. Ölçeklerle birlikte hastalara semptomları sorularak cevapları kaydedildi. Üçüncü ay takibinde semptomu olduğunu belirten hastalar sonraki takiplere dahil edildi. Diğer takipler PCR pozitifliğinin 6. ve 12. aylarında yapıldı. Hastalara semptomları sorularak cevapları kaydedildi.

Bulgular: Çalışmamıza 386 hasta alınmış olup kriterleri karşılamayan 176 hasta dışlandıktan sonra 210 hasta ile tamamlandı. Hastaların %91,9'unda yatışta herhangi bir semptom olduğu görülürken, %34,8'inde ateş, %27,1'inde halsizlik, %25,7'sinde öksürük ve %20'sinde nefes darlığı izlendi. Üçüncü ay takipte, 35 hastada (%16,7) halsizlik, 26 hastada (%12,4) nefes darlığı ve 11 hastada (%5,2) öksürük mevcuttu. Altıncı ay takipte, 17 hastada (%8,1) nefes darlığı ve 12 hastada (%5,7) halsizlik olduğu görülürken, 3 hastada (%1,4) unutkanlık, 1 hastada (%0,5) uyku bozukluğu ve 1 hastada (%0,5) saç dökülmesi geliştiği saptandı. 19 hasta (%9)

altıncı ay takipte yeni hastalık tanısı aldığını belirtti. On ikinci ay takipte, 20 hastada (%9,5) nefes darlığı ve 7 hastada (%3,3) halsizlik olduğu, 2 hastada (%1) uyku bozukluğu ve 1 hastada (%0,5) unutkanlık tespit edildi. 3 kişide (%1,4) yeni hastalık olduğu görüldü. Üçüncü ay takipte ölçülen Beck Depresyon , Beck Anksiyete ve Post TravmatikStres Bozukluğu (PTSB) skorları; medyan Beck depresyon skoru 4 (IQR: 1-8), Anksiyete skoru 4 (IQR: 1-10) ve PTSB skoru 3 (IQR: 0-11) hesaplandı. 170 hastada (%81,3) minimal, 25 hastada (%12) hafif, 10 hastada (%4,8) orta ve 4 hastada (%1,9) şiddetli depresyon izlendi. Hastaların %56,9'unun anksiyete düzeyi hafif, %27,7'sinin orta ve %15,4'ünün şiddetliydi. 155 hastada (%74,2) hafif, 22 hastada (%10,5) orta, 18 hastada (%8,6) ciddi, 14 hastada (%6,7) orta-ciddi PTSB mevcuttu.

Sonuçlar: Çalışmamızda bir yıllık takibin sonunda hastaların semptom sayısında azalma izlenirken, bazı hastaların semptomlarının devam ettiği görüldü. Diğer yandan, COVID enfeksiyonunun çeşitli düzeylerde psikiyatrik açıdan hastaları etkilediği de saptandı.

Anahtar kelimeler: COVID-19, Post COVID semptom , anksiyete, depresyon, posttravmatik stres bozukluğu

8. ABSTRACT

One-Year Follow-up of Post-Discharge Symptoms of Patients Diagnosed with COVID-19 Receiving Inpatient Treatment in the Hospital

Aim: In our study, we aimed to investigate which symptoms were observed after discharge in patients who received inpatient treatment at Akdeniz University Faculty of Medicine Hospital due to COVID-19 between 15 March 2020 and 30 October 2020, and how long these symptoms continued.

Materials and Methods: 386 patients who were hospitalized at Akdeniz University Faculty of Medicine Hospital with a diagnosis of COVID-19 between March 15, 2020 and October 30, 2020 and were discharged with full recovery were included in the study. Patients with any psychiatric disease, cognitive diseases such as dementia or Alzheimer's, those who did not want to answer the questions, those who were deceased, and those who were under 18 years of age were excluded from the study. In addition to demographic data such as age and gender, patients' demographic data such as age and gender, symptom at first admission to the hospital, PA AC and thorax CT finding, COVID PCR result dates, duration of hospital stay, unit where the patient was hospitalized (intensive care unit, service), comorbidities and medications administered due to COVID-19 were recorded in the data collection form. In the third month of their PCR positivity, the patients were contacted at the outpatient clinic or by phone, and the posttraumatic stress disorder (PTSD) questionnaire, Beck anxiety and depression scales were administered. Along with the scales, patients were asked about their symptoms and their answers were recorded. Patients who reported having symptoms at the third month visit were included in subsequent visits. Subsequent visits were made at the 6th and 12th months of PCR positivity. The patients were asked about their symptoms and their answers were recorded.

Results: Our study included 386 patients and was completed with 210 patients after excluding 176 patients who did not meet the criteria. While 91.9% of the patients had any symptoms upon admission, fever was observed in 34.8%, fatigue was observed in 27.1%, cough was observed in 25.7% and shortness of breath was observed in 20%. During the third month follow-up, 35 patients (16.7%) had

fatigue, 26 patients (12.4%) had shortness of breath, and 11 patients (5.2%) had cough. At the sixth month follow-up, 17 patients (8.1%) had shortness of breath and 12 patients (5.7%) had fatigue, 3 patients (1.4%) had forgetfulness, 1 patient (0.5%) had sleep disturbance, and 1 patient had sleep disturbance. It was determined that hair loss occurred in (0.5%). 19 patients (9%) stated that they were diagnosed with a new disease at the sixth month follow-up. During the twelfth month follow-up, shortness of breath was detected in 20 patients (9.5%), fatigue in 7 patients (3.3%), sleep disturbance in 2 patients (1%) and forgetfulness in 1 patient (0.5%). It was observed that 3 people (1.4%) had a new disease. Beck Depression, Beck Anxiety and Post Traumatic Stress Disorder (PTSD) scores measured at the third month follow-up; median Beck depression score 4 (IQR: 1-8), Anxiety score 4 (IQR: 1-10) and PTSD score 3 (IQR: 0-11) were calculated. Minimal depression was observed in 170 patients (81.3%), mild depression in 25 patients (12%), moderate depression in 10 patients (4.8%) and severe depression in 4 patients (1.9%). The anxiety level of 56.9% of the patients was mild, 27.7% was moderate and 15.4% was severe. 155 patients (74.2%) had mild, 22 patients (10.5%) had moderate, 18 patients (8.6%) had severe, and 14 patients (6.7%) had moderate-severe PTSD.

Conclusion: In our study, while a decrease was observed in the number of symptoms of the patients at the end of the one-year follow-up, it was observed that the symptoms of some patients continued. On the other hand, it was also found that COVID infection affected patients psychiatrically at various levels.

Key words: COVID-19, Post COVID symptoms, anxiety, depression, posttraumatic stress disorder

KAYNAKLAR

1. Novelli G, Biancolella M, Mehrian-Shai R, Erickson C, Godri Pollitt KJ, Vasiliou V, et al. COVID-19 update: the first 6 months of the pandemic. *Hum Genomics*. 2020;14(1):48.
2. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, et al. More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *medRxiv*. 2021.
3. Townsend L, Dowds J, O'Brien K, Sheill G, Dyer AH, O'Kelly B, et al. Persistent poor health after COVID-19 is not associated with respiratory complications or initial disease severity. *Annals of the American Thoracic Society*. 2021;18(6):997-1003.
4. Pneumologe D. Gibt es ein Post-COVID-Syndrom? 2020.
5. Godeau D, Petit A, Richard I, Roquelaure Y, Descatha A. Return-to-work, disabilities and occupational health in the age of COVID-19. *Scand J Work Environ Health*. 2021;47(5):408-9.
6. Carfi A, Bernabei R, Landi F, Gemelli Against C-P-ACSG. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA*. 2020;324(6):603-5.
7. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi Z-L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nature Reviews Microbiology*. 2021;19(3):141-54.
8. Deng S-Q, Peng H-J. Characteristics of and public health responses to the coronavirus disease 2019 outbreak in China. *Journal of clinical medicine*. 2020;9(2):575.
9. Long B, Carius BM, Chavez S, Liang SY, Brady WJ, Koyfman A, et al. Clinical update on COVID-19 for the emergency clinician: Presentation and evaluation. *The American journal of emergency medicine*. 2022;54:46-57.
10. Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Emergence, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *Journal of advanced research*. 2020;24:91-8.
11. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. *Journal of medical virology*. 2020;92(4):418-23.
12. Kirtipal N, Bharadwaj S, Kang SG. From SARS to SARS-CoV-2, insights on structure, pathogenicity and immunity aspects of pandemic human coronaviruses. *Infection, Genetics and Evolution*. 2020;85:104502.
13. Sharma A, Ahmad Farouk I, Lal SK. COVID-19: a review on the novel coronavirus disease evolution, transmission, detection, control and prevention. *Viruses*. 2021;13(2):202.
14. Cai J, Sun W, Huang J, Gamber M, Wu J, He G. Indirect virus transmission in cluster of COVID-19 cases, Wenzhou, China, 2020. *Emerging infectious diseases*. 2020;26(6):1343.
15. Cheung KS, Hung IF, Chan PP, Lung K, Tso E, Liu R, et al. Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from a Hong Kong cohort: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2020;159(1):81-95.
16. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, evaluation, and treatment of coronavirus (COVID-19). 2020.

17. Zhang J-j, Dong X, Liu G-h, Gao Y-d. Risk and protective factors for COVID-19 morbidity, severity, and mortality. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2023;64(1):90-107.
18. Keswani A, Dhana K, Rosenthal JA, Moore D, Mahdavinia M. Atopy is predictive of a decreased need for hospitalization for coronavirus disease 2019. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2020;125(4):479-81.
19. Nishiura H, Kobayashi T, Miyama T, Suzuki A, Jung S-m, Hayashi K, et al. Estimation of the asymptomatic ratio of novel coronavirus infections (COVID-19). *International journal of infectious diseases*. 2020;94:154-5.
20. Elrobaa IH, New KJ. COVID-19: pulmonary and extra pulmonary manifestations. *Frontiers in public health*. 2021;9:711616.
21. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. *Annals of internal medicine*. 2020;172(9):577-82.
22. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, Marder EP, Raz KM, Felix SEB, et al. Coronavirus disease 2019 case surveillance—United States, January 22–may 30, 2020. *Morbidity and mortality weekly report*. 2020;69(24):759.
23. Zhu J, Zhong Z, Ji P, Li H, Li B, Pang J, et al. Clinicopathological characteristics of 8697 patients with COVID-19 in China: a meta-analysis. *Family medicine and community health*. 2020;8(2).
24. Li J, Huang DQ, Zou B, Yang H, Hui WZ, Rui F, et al. Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. *Journal of medical virology*. 2021;93(3):1449-58.
25. Rai P, Kumar BK, Deekshit VK, Karunasagar I, Karunasagar I. Detection technologies and recent developments in the diagnosis of COVID-19 infection. *Applied microbiology and biotechnology*. 2021;105:441-55.
26. Hanson K, Altayar O, Caliendo A. The Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Diagnosis of COVID-19: Antigen Testing. Published online 2021: 0-59.
27. Pourbagheri-Sigaroodi A, Bashash D, Fateh F, Abolghasemi H. Laboratory findings in COVID-19 diagnosis and prognosis. *Clinica chimica acta*. 2020;510:475-82.
28. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *Jama*. 2020;324(8):782-93.
29. Yang Y, Shen C, Li J, Yuan J, Yang M, Wang F, et al. Exuberant elevation of IP-10, MCP-3 and IL-1ra during SARS-CoV-2 infection is associated with disease severity and fatal outcome. *MedRxiv*. 2020:2020.03. 02.20029975.
30. Li Y, Hu Y, Yu J, Ma T. Retrospective analysis of laboratory testing in 54 patients with severe-or critical-type 2019 novel coronavirus pneumonia. *Laboratory investigation*. 2020;100(6):794-800.
31. Hani C, Trieu NH, Saab I, Dangeard S, Bennani S, Chassagnon G, et al. COVID-19 pneumonia: a review of typical CT findings and differential diagnosis. *Diagnostic and interventional imaging*. 2020;101(5):263-8.
32. Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezanezhad A. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review of imaging findings in 919 patients. *Ajr Am J Roentgenol*. 2020;215(1):87-93.

33. Ye Z, Zhang Y, Wang Y, Huang Z, Song B. Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. *European radiology*. 2020;30:4381-9.
34. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell research*. 2020;30(3):269-71.
35. Geleris J, Sun Y, Platt J, Zucker J, Baldwin M, Hripcsak G, et al. Observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(25):2411-8.
36. Huang M, Tang T, Pang P, Li M, Ma R, Lu J, et al. Treating COVID-19 with chloroquine. *Journal of molecular cell biology*. 2020;12(4):322-5.
37. Joshi S, Parkar J, Ansari A, Vora A, Talwar D, Tiwaskar M, et al. Role of favipiravir in the treatment of COVID-19. *International Journal of Infectious Diseases*. 2021;102:501-8.
38. Cai Q, Yang M, Liu D, Chen J, Shu D, Xia J, et al. Experimental treatment with favipiravir for COVID-19: an open-label control study. *Engineering*. 2020;6(10):1192-8.
39. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A trial of lopinavir–ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *New England journal of medicine*. 2020;382(19):1787-99.
40. Bilbul M, Paparone P, Kim AM, Mutalik S, Ernst CL. Psychopharmacology of COVID-19. *Psychosomatics*. 2020;61(5):411-27.
41. Ferner RE, Aronson JK. Remdesivir in covid-19. *British Medical Journal Publishing Group*; 2020.
42. Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, Mera J, Webb BJ, Perez G, et al. Early remdesivir to prevent progression to severe Covid-19 in outpatients. *New England Journal of Medicine*. 2022;386(4):305-15.
43. McCreary EK, Angus DC. Efficacy of Remdesivir in COVID-19. *Jama*. 2020;324(11):1041-2.
44. Pourkarim F, Pourtaghi-Anvarian S, Rezaee H. Molnupiravir: A new candidate for COVID-19 treatment. *Pharmacology research & perspectives*. 2022;10(1):e00909.
45. Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, Kovalchuk E, Gonzalez A, Delos Reyes V, et al. Molnupiravir for oral treatment of Covid-19 in nonhospitalized patients. *New England Journal of Medicine*. 2022;386(6):509-20.
46. Akhvlediani T, Bernard-Valnet R, Dias SP, Eikeland R, Pfausler B, Sellner J, et al. Neurological side effects and drug interactions of antiviral compounds against SARS-CoV-2. *European Journal of Neurology*.
47. Wei Q, Lin H, Wei R-G, Chen N, He F, Zou D-H, et al. Tocilizumab treatment for COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Infectious diseases of poverty*. 2021;10(1):1-17.
48. Tsai A, Diawara O, Nahass RG, Brunetti L. Impact of tocilizumab administration on mortality in severe COVID-19. *Scientific reports*. 2020;10(1):19131.
49. Kyriakopoulos C, Ntritsos G, Gogali A, Milionis H, Evangelou E, Kostikas K. Tocilizumab administration for the treatment of hospitalized patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Respirology*. 2021;26(11):1027-40.

50. Zanza C, Romenskaya T, Manetti AC, Franceschi F, La Russa R, Bertozzi G, et al. Cytokine storm in COVID-19: immunopathogenesis and therapy. *Medicina*. 2022;58(2):144.
51. Bertoni A, Penco F, Mollica H, Bocca P, Prigione I, Corcione A, et al. Spontaneous NLRP3 inflammasome-driven IL-1- β secretion is induced in severe COVID-19 patients and responds to anakinra treatment. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2022;150(4):796-805.
52. Huet T, Beaussier H, Voisin O, Jouvesshomme S, Dauriat G, Lazareth I, et al. Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study. *The Lancet Rheumatology*. 2020;2(7):e393-e400.
53. Yuan Y, Jiao B, Qu L, Yang D, Liu R. The development of COVID-19 treatment. *Front Immunol*. 2023;14:1125246.
54. Group RC. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(8):693-704.
55. Granholm A, Kjær M-BN, Munch MW, Myatra SN, Vijayaraghavan BKT, Cronhjort M, et al. Long-term outcomes of dexamethasone 12 mg versus 6 mg in patients with COVID-19 and severe hypoxaemia. *Intensive care medicine*. 2022;48(5):580-9.
56. Taboada M, Rodríguez N, Varela PM, Rodríguez MT, Abelleira R, González A, et al. Effect of high versus low dose of dexamethasone on clinical worsening in patients hospitalised with moderate or severe COVID-19 pneumonia: an open-label, randomised clinical trial. *European Respiratory Journal*. 2022;60(2).
57. Jorda A, Kussmann M, Kolenchery N, Siller-Matula JM, Zeitlinger M, Jilma B, et al. Convalescent plasma treatment in patients with covid-19: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in immunology*. 2022;13:817829.
58. Focosi D, Anderson AO, Tang JW, Tuccori M. Convalescent plasma therapy for COVID-19: state of the art. *Clinical microbiology reviews*. 2020;33(4):10.1128/cmr. 00072-20.
59. Chotpitayasunondh T, Fischer TK, Heraud JM, Hurt AC, Monto AS, Osterhaus A, et al. Influenza and COVID-19: What does co-existence mean? *Influenza and Other Respiratory Viruses*. 2021;15(3):407-12.
60. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The lancet*. 2020;395(10229):1054-62.
61. Gomez-Mesa JE, Galindo-Coral S, Montes MC, Martin AJM. Thrombosis and Coagulopathy in COVID-19. *Current problems in cardiology*. 2021;46(3):100742.
62. Ali MA, Spinler SA. COVID-19 and thrombosis: From bench to bedside. *Trends in cardiovascular medicine*. 2021;31(3):143-60.
63. Zhou Q, Zhao S, Gan L, Wang Z, Peng S, Li Q, et al. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and adverse outcomes during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2022;46.
64. Cazzola M, Ora J, Bianco A, Rogliani P, Matera MG. Guidance on nebulization during the current COVID-19 pandemic. *Respiratory Medicine*. 2021;176:106236.
65. Group RC. Aspirin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet (London, England)*. 2022;399(10320):143.

66. Huang W, Xiao J, Ji J, Chen L. Association of lipid-lowering drugs with COVID-19 outcomes from a Mendelian randomization study. *Elife*. 2021;10:e73873.
67. Jimeno-Almazán A, Pallarés JG, Buendía-Romero Á, Martínez-Cava A, Franco-López F, Sánchez-Alcaraz Martínez BJ, et al. Post-COVID-19 syndrome and the potential benefits of exercise. *International journal of environmental research and public health*. 2021;18(10):5329.
68. Pierce JD, Shen Q, Cintron SA, Hiebert JB. Post-COVID-19 syndrome. *Nursing research*. 2022;71(2):164-74.
69. Sykes DL, Holdsworth L, Jawad N, Gunasekera P, Morice AH, Crooks MG. Post-COVID-19 symptom burden: what is long-COVID and how should we manage it? *Lung*. 2021;199:113-9.
70. Raveendran A, Jayadevan R, Sashidharan S. Long COVID: an overview. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2021;15(3):869-75.
71. Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, Relan P, Diaz JV. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *The Lancet Infectious Diseases*. 2022;22(4):e102-e7.
72. Pavli A, Theodoridou M, Maltezou HC. Post-COVID syndrome: Incidence, clinical spectrum, and challenges for primary healthcare professionals. *Archives of medical research*. 2021;52(6):575-81.
73. Amenta EM, Spallone A, Rodriguez-Barradas MC, El Sahly HM, Atmar RL, Kulkarni PA, editors. *Postacute COVID-19: an overview and approach to classification*. Open forum infectious diseases; 2020: Oxford University Press US.
74. Raman B, Bluemke DA, Lüscher TF, Neubauer S. Long COVID: post-acute sequelae of COVID-19 with a cardiovascular focus. *European heart journal*. 2022;43(11):1157-72.
75. Moldofsky H, Patcai J. Chronic widespread musculoskeletal pain, fatigue, depression and disordered sleep in chronic post-SARS syndrome; a case-controlled study. *BMC neurology*. 2011;11(1):1-7.
76. Halpin SJ, McIvor C, Whyatt G, Adams A, Harvey O, McLean L, et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *Journal of medical virology*. 2021;93(2):1013-22.
77. Bellan M, Soddu D, Balbo PE, Baricich A, Zeppegno P, Avanzi GC, et al. Respiratory and psychophysical sequelae among patients with COVID-19 four months after hospital discharge. *JAMA network open*. 2021;4(1):e2036142-e.
78. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *The Lancet*. 2021;397(10270):220-32.
79. Sher L. Post-COVID syndrome and suicide risk. *QJM: An International Journal of Medicine*. 2021;114(2):95-8.
80. Scoppettuolo P, Borrelli S, Naeije G. Neurological involvement in SARS-CoV-2 infection: a clinical systematic review. *Brain, behavior, & immunity-health*. 2020;5:100094.
81. Emamikhah M, Babadi M, Mehrabani M, Jalili M, Pouranian M, Daraie P, et al. Opsoclonus-myoclonus syndrome, a post-infectious neurologic complication

of COVID-19: case series and review of literature. *Journal of neurovirology*. 2021;27:26-34.

82. Freedberg DE, Chang L. Gastrointestinal symptoms in COVID-19: the long and the short of it. *Current Opinion in Gastroenterology*. 2022;38(6):555-61.

83. Bornstein SR, Cozma D, Kamel M, Hamad M, Mohammad MG, Khan NA, et al. Long-COVID, metabolic and endocrine disease. *Hormone and Metabolic Research*. 2022;54(08):562-6.

84. Hilton J, Boyer N, Nadim MK, Forni LG, Kellum JA. COVID-19 and acute kidney injury. *Critical Care Clinics*. 2022;38(3):473-89.

85. Jawdeh BGA. COVID-19 in kidney transplantation: outcomes, immunosuppression management, and operational challenges. *Advances in Chronic Kidney Disease*. 2020;27(5):383-9.

86. Gül Ü. COVID-19 and dermatology. *Turkish journal of medical sciences*. 2020;50(8):1751-9.

87. Nordvig AS, Fong KT, Willey JZ, Thakur KT, Boehme AK, Vargas WS, et al. Potential neurologic manifestations of COVID-19. *Neurology: Clinical Practice*. 2021;11(2):e135-e46.

88. Carvalho-Schneider C, Laurent E, Lemaigen A, Beaufils E, Bourbao-Tournois C, Laribi S, et al. Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset. *Clinical microbiology and infection*. 2021;27(2):258-63.

89. Lechner-Scott J, Levy M, Hawkes C, Yeh A, Giovannoni G. Long COVID or post COVID-19 syndrome. *Multiple sclerosis and related disorders*. 2021;55:103268.

90. Chopra V, Flanders SA, O'Malley M, Malani AN, Prescott HC. Sixty-day outcomes among patients hospitalized with COVID-19. *Annals of internal medicine*. 2021;174(4):576-8.

91. Ballouz T, Menges D, Anagnostopoulos A, Domenghino A, Aschmann HE, Frei A, et al. Recovery and symptom trajectories up to two years after SARS-CoV-2 infection: population based, longitudinal cohort study. *bmj*. 2023;381.

92. Servier C, Porcher R, Pane I, Ravaud P, Tran V-T. Trajectories of the evolution of post-COVID-19 condition, up to two years after symptoms onset. *International Journal of Infectious Diseases*. 2023;133:67-74.

93. Bildirici Y, Metintas S, Ucan A, Ak G, GUVENC S, Metintas M. Post-COVID-19 syndrome in a cohort of hospitalized COVID-19 patients. *European Review for Medical & Pharmacological Sciences*. 2023;27(17).

94. O'Mahoney LL, Routen A, Gillies C, Ekezie W, Welford A, Zhang A, et al. The prevalence and long-term health effects of Long Covid among hospitalised and non-hospitalised populations: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2023;55.

95. Lee AM, Wong JG, McAlonan GM, Cheung V, Cheung C, Sham PC, et al. Stress and psychological distress among SARS survivors 1 year after the outbreak. *The Canadian Journal of Psychiatry*. 2007;52(4):233-40.

96. Bunyavanich S, Grant C, Vicencio A. Racial/ethnic variation in nasal gene expression of transmembrane serine protease 2 (TMPRSS2). *Jama*. 2020;324(15):1567-8.

97. Whitaker M, Elliott J, Chadeau-Hyam M, Riley S, Darzi A, Cooke G, et al. Persistent COVID-19 symptoms in a community study of 606,434 people in England. *Nature communications*. 2022;13(1):1957.
98. Subramanian A, Nirantharakumar K, Hughes S, Myles P, Williams T, Gokhale KM, et al. Symptoms and risk factors for long COVID in non-hospitalized adults. *Nature medicine*. 2022;28(8):1706-14.
99. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nature medicine*. 2021;27(4):601-15.
100. Méndez R, Latorre A, González-Jiménez P, Feced L, Bouzas L, Yépez K, et al. Reduced diffusion capacity in COVID-19 survivors. *Annals of the American Thoracic Society*. 2021;18(7):1253-5.
101. Zhao Y-m, Shang Y-m, Song W-b, Li Q-q, Xie H, Xu Q-f, et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *EClinicalMedicine*. 2020;25.
102. Shah AS, Wong AW, Hague CJ, Murphy DT, Johnston JC, Ryerson CJ, et al. A prospective study of 12-week respiratory outcomes in COVID-19-related hospitalisations. *Thorax*. 2021;76(4):402-4.
103. Needham DM, Dinglas VD, Morris PE, Jackson JC, Hough CL, Mendez-Tellez PA, et al. Physical and cognitive performance of patients with acute lung injury 1 year after initial trophic versus full enteral feeding. EDEN trial follow-up. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2013;188(5):567-76.
104. Song W-J, Hui CK, Hull JH, Birring SS, McGarvey L, Mazzone SB, et al. Confronting COVID-19-associated cough and the post-COVID syndrome: role of viral neurotropism, neuroinflammation, and neuroimmune responses. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2021;9(5):533-44.
105. Grant MC, Geoghegan L, Arbyn M, Mohammed Z, McGuinness L, Clarke EL, et al. The prevalence of symptoms in 24,410 adults infected by the novel coronavirus (SARS-CoV-2; COVID-19): A systematic review and meta-analysis of 148 studies from 9 countries. *PloS one*. 2020;15(6):e0234765.
106. Mazza MG, De Lorenzo R, Conte C, Poletti S, Vai B, Bollettini I, et al. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors. *Brain, behavior, and immunity*. 2020;89:594-600.
107. Rogers JP, Chesney E, Oliver D, Pollak TA, McGuire P, Fusar-Poli P, et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *The Lancet Psychiatry*. 2020;7(7):611-27.
108. Taquet M, Luciano S, Geddes JR, Harrison PJ. Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA. *The Lancet Psychiatry*. 2021;8(2):130-40.
109. Carazo S, Skowronski DM, Laforce Jr R, Talbot D, Falcone EL, Laliberté D, et al., editors. Physical, psychological, and cognitive profile of post-COVID conditions in healthcare workers, Quebec, Canada. *Open forum infectious diseases*; 2022: Oxford University Press.
110. Munblit D, Bobkova P, Spiridonova E, Shikhaleva A, Gamirova A, Blyuss O, et al. Incidence and risk factors for persistent symptoms in adults previously hospitalized for COVID-19. *Clinical & Experimental Allergy*. 2021;51(9):1107-20.
111. Bortolato B, F Carvalho A, K Soczynska J, I Perini G, S McIntyre R. The involvement of TNF- α in cognitive dysfunction associated with major depressive

disorder: an opportunity for domain specific treatments. *Current neuropharmacology*. 2015;13(5):558-76.

112. Aiello A, Farzaneh F, Candore G, Caruso C, Davinelli S, Gambino CM, et al. Immunosenescence and its hallmarks: how to oppose aging strategically? A review of potential options for therapeutic intervention. *Frontiers in immunology*. 2019;10:2247.

113. Ameres M, Brandstetter S, Toncheva AA, Kabesch M, Leppert D, Kuhle J, et al. Association of neuronal injury blood marker neurofilament light chain with mild-to-moderate COVID-19. *Journal of neurology*. 2020;267:3476-8.

114. Kanberg N, Ashton NJ, Andersson L-M, Yilmaz A, Lindh M, Nilsson S, et al. Neurochemical evidence of astrocytic and neuronal injury commonly found in COVID-19. *Neurology*. 2020;95(12):e1754-e9.

115. Premraj L, Kannapadi NV, Briggs J, Seal SM, Battaglini D, Fanning J, et al. Mid and long-term neurological and neuropsychiatric manifestations of post-COVID-19 syndrome: A meta-analysis. *Journal of the neurological sciences*. 2022;434:120162.

116. Perrin R, Riste L, Hann M, Walther A, Mukherjee A, Heald A. Into the looking glass: Post-viral syndrome post COVID-19. *Medical hypotheses*. 2020;144:110055.

117. Lindner D, Fitzek A, Bräuninger H, Aleshcheva G, Edler C, Meissner K, et al. Association of cardiac infection with SARS-CoV-2 in confirmed COVID-19 autopsy cases. *JAMA cardiology*. 2020;5(11):1281-5.

118. Rajpal S, Tong MS, Borchers J, Zareba KM, Obarski TP, Simonetti OP, et al. Cardiovascular magnetic resonance findings in competitive athletes recovering from COVID-19 infection. *JAMA cardiology*. 2021;6(1):116-8.

119. Del Prete A, Conway F, Della Rocca DG, Biondi-Zoccai G, De Felice F, Musto C, et al. COVID-19, acute myocardial injury, and infarction. *Cardiac Electrophysiology Clinics*. 2022;14(1):29-39.

120. Siripanthong B, Nazarian S, Muser D, Deo R, Santangeli P, Khanji MY, et al. Recognizing COVID-19–related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Heart rhythm*. 2020;17(9):1463-71.

121. Liu PP, Blet A, Smyth D, Li H. The science underlying COVID-19: implications for the cardiovascular system. *Circulation*. 2020;142(1):68-78.

122. Kunutsor SK, Laukkanen JA. Renal complications in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Annals of medicine*. 2020;52(7):345-53.

123. Zhou S, Xu J, Xue C, Yang B, Mao Z, Ong AC. Coronavirus-associated kidney outcomes in COVID-19, SARS, and MERS: a meta-analysis and systematic review. *Renal Failure*. 2021;43(1):1-15.

124. Henry BM, Lippi G. Chronic kidney disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *International urology and nephrology*. 2020;52:1193-4.

125. Stevens JS, King KL, Robbins-Juarez SY, Khairallah P, Toma K, Alvarado Verduzco H, et al. High rate of renal recovery in survivors of COVID-19 associated acute renal failure requiring renal replacement therapy. *PLoS One*. 2020;15(12):e0244131.

126. Ruggeri RM, Campenni A, Siracusa M, Frazzetto G, Gullo D. Subacute thyroiditis in a patient infected with SARS-COV-2: an endocrine complication linked to the COVID-19 pandemic. *Hormones*. 2021;20:219-21.
127. Tee LY, Harjanto S, Rosario BH. COVID-19 complicated by Hashimoto's thyroiditis. *Singapore Medical Journal*. 2021;62(5):265.
128. Mateu-Salat M, Urgell E, Chico A. SARS-COV-2 as a trigger for autoimmune disease: report of two cases of Graves' disease after COVID-19. *Journal of endocrinological investigation*. 2020;43:1527-8.
129. Rubino F, Amiel SA, Zimmet P, Alberti G, Bornstein S, Eckel RH, et al. New-onset diabetes in Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(8):789-90.
130. Garrigues E, Janvier P, Kherabi Y, Le Bot A, Hamon A, Gouze H, et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *Journal of Infection*. 2020;81(6):e4-e6.
131. World Health Organization. (2023, September17). WHO Coronavirus (COVID19) Dashboard. Retrived September 17, 2023 from [https://COVID19.who.int/.](https://COVID19.who.int/))

EKLER

POSTCOVID SEMPTOM BAŞVURU/3.AY TAKİP FORMU

Dosya no:

Anket nasıl yapıldı:

a)telefonda b)poliklinikte

Yaş:

Cinsiyet:

COVID-19 Tanısı aldığı tarih:

Hastaneden taburculuk tarihi:

Hastanede yatış süresi:

Çalışmaya alındığı tarih:

Medeni durum:

a)bekar b)evli c)ayrılmış

Eğitim durumu:

a)yok b)ilkokul c)ortaokul d)lise e)üniversite

Sigara öyküsü:

a)yok b)aktif smoker(p/y.....) c)eksmoker(p/y.....)

Bilinen hastalıklar:

a)ht b)dm c)astım d)koah e)kah f)kbh g)malignite h)diğer.....

İlk yatışındaki/başvurudaki şikayetler:

a)ateş b)nefes darlığı c)öksürük d)balgam e)halsizlik f)diğer

Üçüncü aydaki şikayetler:

a)ateş b)nefes darlığı c)öksürük d)balgam e)halsizlik f)diğer

Hastane yatışı sırasında yoğun bakım yatışı oldu mu?

a)evet(gün) b)hayır

Yatışında çekilen akciğer grafisi bulgusu:

a)normal b)konsolidasyon c)retikülonodüler görünüm d)diğer.....

Yatışında BT çekildi mi?

a)evet b)hayır

BT bulgusu: a)tek taraflı b)bilateral

Toraks BT bulgusu:

a)normal b)buzlu cam c)konsolidasyon d)diğer

COVID-19 hastalığı için aldığı tedaviler:

a)hidroksiklorokin b)azitromisin c)favipravir d)prednol e)tocilizumab
f)plazma tedavisi g)diğer

Beck depresyon skoru:.....

Beck anksiyete skoru:.....

PTSB skoru:.....



POSTCOVID SEMPTOM 6.AY/12.AY TAKİP FORMU

Dosya no:

COVID geçirme tarihi:

3.ay takip tarihi:

6.ay takip tarihi:

12.ay takip tarihi:

Devam eden semptom var mı?

0)yok

1)öksürük

2)balgam

3)nefes darlığı

4)yorgunluk/ halsizlik

5)baş ağrısı

6)dikkat bozukluğu

7)unutkanlık

8)uyku bozukluğu

9)sa dökölmesi

10)anosmi

11)diğer.....

Hastaneden taburcu olduktan sonra sağlık hizmeti kullanımı oldu mu?

0)yok

1)acil servis

2)poliklinik

3)servis yatışı

4) yb yatışı

COVID sonrası taburcu olduktan sonra işe geri dönüş süresi ne kadardı?

0) önceden çalışmıyordu

1)5--10 gün

2)11--15 gün

3)16--30 gün

4)31 gün ve üzeri

5) işe dönmedi

COVID-19 sonrası yeni hastalık tanısı aldı mı?

a)hayır b)evet(hastalık adı)



Beck Anksiyete Ölçeđi

Hastanın Soyadı, Adı:.....

Tarih:.....

Aşağıda insanların kaygılı ya da endişeli oldukları zamanlarda yaşadıkları bazı belirtiler verilmiştir.

Lütfen her maddeyi dikkatle okuyunuz. Daha sonra, her maddedeki belirtinin **BUGÜN DAHİL SON BİR (1) HAFTADIR** sizi ne kadar rahatsız ettiğini yandakine uygun yere (x) işareti koyarak belirleyiniz.

	Hiç	Hafif düzeyde Beni pek et- kilemedi	Orta düzeyde Hoş değildi ama kat- lanabildim	Ciddi düzeyde Dayanmakta çok zor- landım
1. Bedeninizin herhangi bir yerinde uyuşma veya karın- calanma				
2. Sıcak/ ateş basmaları				
3. Bacaklarda halsizlik, titreme				
4. Gevşeyememe				
5. Çok kötü şeyler olacak korkusu				
6. Baş dönmesi veya sersemlik				
7. Kalp çarpıntısı				
8. Dengeyi kaybetme duygusu				
9. Dehşete kapılma				
10. Sinirlilik				
11. Boğuluyormuş gibi olma duygusu				
12. Ellerde titreme				
13. Titreklik				
14. Kontrolü kaybetme korkusu				
15. Nefes almada güçlük				
16. Ölüm korkusu				
17. Korkuya kapılma				
18. Midede hazımsızlık ya da rahatsızlık hissi				
19. Baygınlık				
20. Yüzün kızarması				
21. Terleme (sıcaklığa bağlı olmayan)				

BECK DEPRESYON ENVANTERİ

Ad Soyad:

Tarih: / /

YÖNERGE :Aşağıdaki gruplar halinde bazı cümleler yazılıdır. Her gruptaki cümleleri dikkatle okuyunuz. **Bugün dahil geçen hafta içinde** kendinizi nasıl hissettiğinizi en iyi anlatan cümleyi seçiniz.Seçtiğiniz cümlelerin yanındaki numarayı daire içine alınız.Seçiminizi yapmadan önce her gruptaki cümlelerin hepsini dikkatlice okuyunuz.

- 1)
 - a) Kendimi üzgün hissetmiyorum.
 - b) Kendimi üzgün hissediyorum.
 - c) Her daim üzgünüm ve kesinlikle bu ruh halinden kurtulamıyorum.
 - d) O kadar üzgün ve mutsuzum ki, buna dayanamıyorum.
- 2)
 - a) Geleceğe dair cesaretim kırıldı diyemem.
 - b) Geleceğe dair cesaretim kırılmış hissediyorum.
 - c) Geleceğe dair hiç bir beklentim yok.
 - d) Geleceğin tamamen umutsuz olduğunu ve hiçbir şeyin değişmeyeceğini düşünüyorum.
- 3)
 - a) Kendimi aciz hissetmiyorum.
 - b) Ortalama bir insandan daha çok yenilgiye uğradığımı düşünüyorum.
 - c) Geriye dönüp hayatıma şöyle bir baktığımda, tüm görebildiğim bir çok yenilgi.
 - d) Başlı başına bir başarısızlık örneğiyim.
- 4)
 - a) Her şeyden eskisi kadar zevk alıyorum.
 - b) Eskiden zevk aldığım şeylerden şimdi daha az zevk alıyorum.
 - c) Artık hiçbir şeyden eskisi kadar zevk almıyorum.
 - d) Herşeyden sıkılıyorum ve hiç bir şey beni mutlu etmiyor.
- 5)
 - a) Kendimi hiçbir şey için özellikle suçlu hissetmiyorum.
 - b) Kimi zaman kendimi suçlu hissediyorum.
 - c) Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum.
 - d) Kendimi her zaman suçlu hissediyorum.
- 6)
 - a) Hiçbir şekilde cezalandırıldığımı düşünmüyorum.
 - b) Cezalandırılıyor olabileceğimi düşünüyorum.
 - c) Cezalandırılacağımı düşünüyorum.
 - d) Cezalandırıldığımı düşünüyorum.
- 7)
 - a) Kendi kendimi hayal kırıklığına uğrattığımı düşünmüyorum.
 - b) Kendi kendimi hayal kırıklığına uğrattım.
 - c) Kendimden iğreniyorum.
 - d) Kendimden nefret ediyorum.
- 8)
 - a) Kimseden daha kötü olduğumu düşünmüyorum.
 - b) Zayıflıklarım ve hatalarım için kendimi eleştiriyorum.
 - c) Hatalarım için durmadan kendimi suçluyorum.
 - d) Olan her kötü şey için kendimi suçluyorum.
- 9)
 - a) Kendimi öldürmeye yönelik hiç bir düşüncem yok.
 - b) Kendimi öldürmeye yönelik düşüncelerim var ama bunları asla gerçekleştirmem.
 - c) Kendimi öldürmek istiyorum.
 - d) Eğer fırsatım olsaydı kendimi öldürürdüm.
- 10)
 - a) Her zamankinden daha fazla ağlamıyorum.
 - b) Eskiye nazaran daha çok ağlıyorum.
 - c) Şimdi durmadan ağlıyorum.
 - d) Eskiden ağlayabilirdim ama şimdi istesemde ağlayamıyorum.

-
- 11) (a) Her zaman olduğundan daha asabi değilim.
(b) Genelde olduğumdan biraz fazla asabiyim.
(c) Çoğu zaman daha asabi ve kızgınım.
(d) Şimdi her daim asabiyim.
-
- 12) (a) Diğer insanlara karşı olan ilgimi kaybetmedim.
(b) Diğer insanlara karşı her zaman olduğumdan daha az ilgiliyim.
(c) Diğer insanlara karşı olan ilgimi büyük ölçüde kaybetmiş durumdayım.
(d) Diğer insanlara karşı olan ilgimi tamamıyla kaybetmiş durumdayım.
-
- 13) (a) Her zaman verebildiğim gibi iyi kararlar verebiliyorum.
(b) Karar vermeyi eskisine nazaran daha çok erteliyorum.
(c) Karar vermekte eskiye nazaran daha çok zorlanıyorum.
(d) Artık hiç bir şekilde karar veremiyorum.
-
- 14) (a) Her zaman olduğumdan daha kötü görüldüğümü düşünmüyorum.
(b) Yaşlı ve itici görüldüğümü düşünerek endişelenirim.
(c) Görünüşümde beni itici kılan kalıcı değişiklikler olduğunu düşünürüm.
(d) Çirkin görüldüğümü düşünürüm.
-
- 15) (a) Her zaman olduğu gibi çalışabiliyorum.
(b) Birşeyi yapmaya başlamak her zaman olduğundan daha fazla çaba gerektiriyor.
(c) Herhangi bir şeyi yapmak için bile kendimi fazlasıyla zorlamam gerekiyor.
(d) Hiçbir şekilde çalışmıyorum.
-
- 16) (a) Her zamanki gibi uyuyabiliyorum.
(b) Eskiden uyuyabildiğim gibi uyuyamıyorum.
(c) Her zamankinden 1-2 saat önce uyanıyorum ve tekrar uyuyamıyorum.
(d) Her zamankinden çok daha önce uyanıyorum ve bir daha uyuyamıyorum.
-
- 17) (a) Her zamankinden daha fazla yorulmuyorum.
(b) Eskiye nazaran daha çabuk yoruluyorum.
(c) Neredeyse yaptığım herşey beni yoruyor.
(d) Hiçbir şey yapamayacak kadar yorgunum.
-
- 18) (a) İştahım her zamankinden kötü değil.
(b) İştahım eskisi kadar iyi değil.
(c) İştahım bu aralar çok kötü.
(d) Artık hiç iştahım yok.
-
- 19) (a) Son zamanlarda neredeyse hiç kilo kaybetmedim.
(b) 5 kilodan fazla kaybettim.
(c) 10 kilodan fazla kaybettim.
(d) 15 kilodan fazla kaybettim.
-
- 20) (a) Sağlığım açısından her zamankinden daha tedirgin değilim.
(b) Ağrı, sancı, mide bulantısı, kabızlık gibi fiziksel sıkıntılar çekmekten endişeleniyorum.
(c) Fiziksel problemler yaşamaktan çok endişeleniyorum ve bunun dışında başka birşeyler düşünmek çok zor oluyor.
(d) Fiziksel problemlerim hakkında o kadar çok endişeleniyorum ki, başka hiçbir şey düşünemez oldum.
-
- 21) (a) Cinsel ilişkiye olan ilgimde herhangi bir değişiklik hissetmiyorum.
(b) Cinsel ilişkiye olan ilgim eskiye nazaran daha az.
(c) Bu aralar cinsel ilişkiye olan ilgim çok az.
(d) Cinsel ilişkiye olan ilgimi tamamen kaybettim.
-

DSM - 5 için Travma Sonrası Stres Bozukluğu Kontrol Listesi

Aşağıda çok stresli bir olay karşısında insanların yaşayabildikleri problemlerin bir listesi yer almaktadır. Zihninizi meşgul etmeye DEVAM EDEN yaşadığınız en kötü olayı düşünerek aşağıda listelenen her bir problemi dikkatlice okuyun. SON BİR AY İÇİNDE bu olayın size ne kadar sıkıntı verdiğini, sağdaki kutuların içindeki size en uygun rakamı yuvarlak içine alarak gösteriniz.

<i>GEÇEN AY içinde aşağıda yer alan durumlar sizi ne ölçüde bunalttı:</i>	<i>Hiç</i>	<i>Çok az</i>	<i>Orta derecede</i>	<i>Oldukça fazla</i>	<i>Aşırı</i>
1. Stresli olayın tekrarlayan, rahatsız eden ve istenmeyen anıları sizi ne kadar bunalttı?	0	1	2	3	4
2. Stresli olaya ilişkin tekrarlayan, rahatsız eden rüyalar sizi ne kadar bunalttı?	0	1	2	3	4
3. Aniden stresli olayı sanki gerçekten bir daha yaşıyormuş gibi hissetmek veya davranmak (sanki gerçekten olayın yaşandığı ana geri dönmüş yeniden yaşıyormuş gibi) sizi ne kadar bunalttı?	0	1	2	3	4
4. Bir şeyler size stresli olayı anımsattığı zaman yaşadığınız üzüntü hissi sizi ne kadar bunalttı?	0	1	2	3	4
5. Bir şeyler size stresli olayı anımsattığı zaman güçlü fiziksel tepkiler vermek (örneğin, kalp çarpıntısı, nefes almada güçlük, terleme gibi) sizi ne kadar bunalttı?	0	1	2	3	4
6. Stresli olayla ilişkili anılardan, düşüncelerden ve duygulardan kaçınmaya çalışmak sizi ne kadar bunalttı?	0	1	2	3	4
7. Stresli olayı anımsatan etraftaki hatırlatıcı şeylerden (örneğin, insanlardan, yerlerden, konuşmalardan, etkinliklerden, nesnelerden veya durumlardan) kaçınmaya çalışmak sizi ne kadar bunalttı?	0	1	2	3	4
8. Stresli olaya ilişkin önemli kısımları hatırlamada yaşanan güçlükler sizi ne kadar bunalttı?	0	1	2	3	4
9. Kendiniz, diğer insanlar veya dünya hakkında güçlü olumsuz düşüncelere sahip olmak (örneğin, kötü biriyim, bende ciddi şekilde yanlış olan bir şeyler var, kimseye güvenilmez, dünya tümüyle tehlikeli bir yerdir gibi düşünceler) sizi ne kadar bunalttı?	0	1	2	3	4
10. Stresli olay veya bu olayın sonrasında ortaya çıkan durumlar için kendinizi veya bir başkasını suçlamak sizi ne kadar bunalttı?	0	1	2	3	4
11. Korku, dehşete kapılma, öfke, suçluluk veya utanç gibi güçlü olumsuz duygular sizi ne kadar bunalttı?	0	1	2	3	4
12. Daha önce yapmaktan keyif aldığınız etkinliklere olan ilginizi kaybetmek sizi ne kadar bunalttı?	0	1	2	3	4
13. Başka insanlardan uzak veya kopmuş hissetmek sizi ne kadar bunalttı?	0	1	2	3	4
14. Olumlu duyguları yaşayamamak (örneğin, mutluluğu hissedememek veya size yakın insanlara sevgi dolu hisler duyamamak) sizi ne kadar bunalttı?	0	1	2	3	4
15. Asabi davranışlar, öfke patlamaları veya öfkeli hareketler sizi ne kadar bunalttı?	0	1	2	3	4
16. Çok fazla risk almak veya size zarar verebilecek şeyler yapmak sizi ne kadar bunalttı?	0	1	2	3	4
17. Aşırı tetikte olmak veya temkinli davranmak veya hazırda beklemek sizi ne kadar bunalttı?	0	1	2	3	4
18. Yerinden sıçramak veya kolayca irkilmek sizi ne kadar bunalttı?	0	1	2	3	4
19. Dikkati toplamada güçlükler sizi ne kadar bunalttı?	0	1	2	3	4
20. Uykuya dalma veya uykuyu devam ettirme güçlükleri sizi ne kadar bunalttı?	0	1	2	3	4