



TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ



POST COVID-19 HASTALARINDA ANKSİYETE, DEPRESYON, KRONİK  
YORGUNLUK (FATIGUE), MENTAL DURUM, YAŞAM VE UYKU KALİTESİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Demet ÖZER

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİMDALI  
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Hasan ÖLMEZ

ERZİNCAN

2023

TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ GÖĞÜS HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI

POST COVID-19 HASTALARINDA ANKSİYETE, DEPRESYON, KRONİK  
YORGUNLUK (FATIGUE), MENTAL DURUM, YAŞAM VE UYKU KALİTESİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Demet ÖZER

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİMDALI  
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI  
Dr. Öğr. Üyesi Hasan ÖLMEZ

ERZİNCAN

2023

## ETİK BEYAN

Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “ Post COVID-19 Hastalarında Anksiyete, Depresyon, Kronik Yorgunluk (Fatigue), Mental Durum, Yaşam ve Uyku Kalitesinin Değerlendirilmesi ” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir / hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler EBYU Tıp Fakültesi Dekanlığı tarafından, 10/01/2022 tarihinde, 14 sayılı toplantısında 14/16 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Adı Soyadı: Demet ÖZER

Tarih:

İmza:

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, hem mesleki hem sosyal açıdan her daim bana destek olan ve tezimin her aşamasında bana yol gösteren, öğrencisi olmaktan gurur duyduğum değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Hasan Ölmez' e,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleriyle bana yardımcı olan saygı değer hocalarım Doç. Dr. Edhem Ünver' e, Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Tosun'a, Dr. Öğr. Üyesi Aysel Erdoğan' a, Uzm. Dr. Ömer Faruk Demir' e, Uzm. Dr. Mehmet Doğan' a, Uzm. Dr. Fatih Özdemir' e ve tüm asistan arkadaşlarıma,

Tez hazırlık ve yazım aşamasında desteklerini esirgemeyen Psikiyatri Anabilim Dalından Dr.Öğr. Üyesi Meltem Hazel Şimşek' e

Her zaman yanımda olan, iyi bir insan ve hekim olabilmem için fedakârlıklarını asla esirgemeyen sevgili babam ve kardeşlerime

Hayatımın her anında olduğu gibi uzmanlık eğitimim ve tez çalışmalarım boyunca her türlü fedakârlık ve sabrı gösteren, bu süreçte ihtiyacım olan çalışma ortamını bana sağlayarak desteğini hiç esirgemeyen sevgili annem ve eşime ve hayatıma neşe ve mutluluk katan sevgili çocuklarıma

En içten sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Demet Özer

## İÇİNDEKİLER

|                                                |     |
|------------------------------------------------|-----|
| ETİK BEYAN .....                               | ii  |
| TEŞEKKÜR .....                                 | iii |
| SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....           | vii |
| ŞEKİLLER DİZİNİ .....                          | xi  |
| TABLolar DİZİNİ .....                          | xii |
| TÜRKÇE ÖZET .....                              | 1   |
| ABSTRACT .....                                 | 3   |
| 1 GİRİŞ VE AMAÇ .....                          | 5   |
| 2 GENEL BİLGİLER .....                         | 8   |
| 2.1 KORONAVİRÜSLER VE GENEL ÖZELLİKLERİ .....  | 8   |
| 2.1.1 GENOM YAPISI .....                       | 9   |
| 2.1.2 HÜCREYE GİRİŞ .....                      | 11  |
| 2.1.3 VİRÜSÜN REPLİKASYONU .....               | 12  |
| 2.2 COVID-19 .....                             | 14  |
| 2.2.1 BULAŞMA YOLLARI .....                    | 14  |
| 2.2.2 EPİDEMİYOLOJİ .....                      | 15  |
| 2.2.3 KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR .....         | 15  |
| 2.2.4 LABORATUVAR BULGULARI .....              | 19  |
| 2.2.4.1 Moleküler Testler .....                | 19  |
| 2.2.4.2 Serolojik Testler .....                | 19  |
| 2.2.4.2.1 Antijen Saptayan Tanı Testleri ..... | 19  |
| 2.2.4.2.2 Antikor Saptayan Tanı Testleri ..... | 20  |
| 2.2.4.3 Klinik Laboratuvar Testleri .....      | 20  |
| 2.2.5 RADYOLOJİK BULGULAR .....                | 23  |
| 2.2.6 TEDAVİ .....                             | 27  |
| 2.2.6.1 Klorokin ve Hidroksiklorokin .....     | 27  |

|         |                                                                                                                 |    |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 2.2.6.2 | Favipravir .....                                                                                                | 27 |
| 2.2.6.3 | Remdesivir .....                                                                                                | 27 |
| 2.2.6.4 | Lopinavir / Ritonavir .....                                                                                     | 28 |
| 2.2.6.5 | Molnupravir.....                                                                                                | 28 |
| 2.2.6.6 | Kortikosteroidler .....                                                                                         | 28 |
| 2.2.6.7 | Tosilizumab.....                                                                                                | 29 |
| 2.2.6.8 | Anakinra .....                                                                                                  | 29 |
| 2.2.6.9 | Antikoagülan/Antiagregan Ajanlar .....                                                                          | 30 |
| 2.3     | POST COVID-19 SENDROMU .....                                                                                    | 31 |
| 2.3.1   | COVID-19 ve Nöropsikiyatrik Komplikasyonlar .....                                                               | 33 |
| 3       | GEREÇ ve YÖNTEM .....                                                                                           | 36 |
| 3.1     | Gereçler .....                                                                                                  | 36 |
| 3.2     | Hastalar .....                                                                                                  | 36 |
| 3.2.1   | Çalışmaya Hasta Dâhil Etme Kriterleri .....                                                                     | 37 |
| 3.3     | Tanımlar .....                                                                                                  | 37 |
| 3.4     | Kişisel Veri Formu .....                                                                                        | 38 |
| 3.5     | Modifiye Medical Research Council (mMRC) Dispne Skalası .....                                                   | 38 |
| 3.6     | Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği .....                                                                     | 38 |
| 3.7     | Pittsburg Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ).....                                                                     | 38 |
| 3.8     | EuroQol -5D-5L (5 dimentions-5 levels)(5 Boyutlu 5 Seviyeli) Yaşam Kalitesi Ölçeği                              | 39 |
| 3.9     | Yorgunluk Şiddet Ölçeği (The Fatigue Severity Scale) .....                                                      | 39 |
| 3.10    | Travma Sonrası Stres Bozukluğu Kısa Ölçeği(The National Stressful Events Survey PTSD Short Scale (NSESSS))..... | 40 |
| 3.11    | Mini Mental Durum Testi.....                                                                                    | 40 |
| 3.12    | Laboratuvar Yöntemleri .....                                                                                    | 40 |
| 3.13    | İstatistiksel Analiz: .....                                                                                     | 41 |
| 4       | BULGULAR .....                                                                                                  | 42 |

|   |                        |    |
|---|------------------------|----|
| 5 | TARTŞMA.....           | 63 |
| 6 | SONUÇ ve ÖNERİLER..... | 73 |
| 7 | KAYNAKÇA.....          | 74 |
| 8 | EKLER.....             | 88 |



## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

### Simgeler

|   |              |
|---|--------------|
| % | : Yüzde      |
| < | : Küçük      |
| = | : Eşittir    |
| > | : Büyük      |
| ± | : Artı eksi  |
| ≤ | : Küçük eşit |
| ≥ | : Büyük eşit |

### Kısaltmalar

|                   |                                                   |
|-------------------|---------------------------------------------------|
| <b>SARS-CoV</b>   | : Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirüs   |
| <b>SARS-CoV-2</b> | : Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirüs 2 |
| <b>COVID-19</b>   | : Coronavirus disease– 19                         |
| <b>DSÖ</b>        | : Dünya Sağlık Örgütü                             |
| <b>RT - PZR</b>   | : Real Time Polimeraz Zincir Reaksiyonu           |
| <b>MERS-CoV</b>   | : Middle East Respiratory Syndrome Coronavirüs    |
| <b>ARDS</b>       | : Acute Respiratory Distress Syndrome             |
| <b>RNA</b>        | : Ribonükleik Asit                                |
| <b>SgRNA</b>      | : Subgenomik RNA                                  |
| <b>RTK</b>        | : Reverse transkriptaz                            |
| <b>ORF</b>        | : Open reading frame                              |
| <b>UTR</b>        | : Untranslated region                             |
| <b>S</b>          | : Spike                                           |
| <b>M</b>          | : Membran                                         |



|                  |                                          |
|------------------|------------------------------------------|
| <b>E</b>         | : Envelope                               |
| <b>N</b>         | : N kleokapsid                           |
| <b>HE</b>        | : Hemaglutinin esteraz                   |
| <b>BT</b>        | : Bilgisayarlı Tomografi                 |
| <b>VOC</b>       | : Variants of concern                    |
| <b>ACE-2</b>     | : Anjiyotensin D n şt r c  Enzim-2       |
| <b>TMPRSS2</b>   | : Transmembran Serin Proteaz             |
| <b>HCoV 229E</b> | : İnsan coronavir s 229E                 |
| <b>HCoV OC43</b> | : İnsan coronavir s OC43                 |
| <b>HCoV NL63</b> | : İnsan coronavir s NL63                 |
| <b>HCoV HKU1</b> | : İnsan coronavir s HKU1                 |
| <b>SARS</b>      | : Ağır akut solunum sendromu             |
| <b>ECMO</b>      | : Ekstrakorporal membran oksijenizasyonu |
| <b>SKB</b>       | : Sistolik Kan Basıncı                   |
| <b>ALT</b>       | : Alanin aminotransferaz                 |
| <b>AST</b>       | : Aspartat aminotransferaz               |
| <b>CRP</b>       | : C-reaktif protein                      |
| <b>ESH</b>       | : Eritrosit sedimentasyon hızı           |
| <b>Aptt</b>      | : Aktive parsiyel tromboplastin zamanı   |
| <b>PT</b>        | : Protrombin zamanı                      |
| <b>IL-6</b>      | : İnterlökin-6                           |
| <b>IL-2</b>      | : İnterlökin-2                           |
| <b>IL-7</b>      | : İnterlökin-7                           |
| <b>TNF alfa</b>  | : T m r nekrozis fakt r alfa             |

|                |                                                          |
|----------------|----------------------------------------------------------|
| <b>LDH</b>     | : Laktat dehidrogenaz                                    |
| <b>DIC</b>     | : Dissemine intravasküler koagülasyon                    |
| <b>VTE</b>     | : Venöz tromboemboli                                     |
| <b>BUN</b>     | : Kan üre azotu                                          |
| <b>IFN</b>     | : İnterferon                                             |
| <b>IL-10</b>   | : İnterlökin-10                                          |
| <b>BSTI</b>    | : Britanya Toraks Görüntüleme Derneği                    |
| <b>CO-RADS</b> | : COVID-19 Reporting and Data System                     |
| <b>DNA</b>     | : Deoksiribonükleik asit                                 |
| <b>HIV</b>     | : Human Immunodeficiency Virus                           |
| <b>AV Blok</b> | : Atriyoventriküler Blok                                 |
| <b>MAS</b>     | : Makrofaj Aktivasyon Sendromu                           |
| <b>FDA</b>     | : Gıda ve İlaç Dairesi                                   |
| <b>NIH</b>     | : Ulusal Sağlık Enstitüsü                                |
| <b>ISTH-IG</b> | : Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği – Ara Rehberi |
| <b>DMAH</b>    | : Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin                        |
| <b>VKI</b>     | : Vücut Kitle İndeksi                                    |
| <b>CrCl</b>    | : Kreatin klirensi                                       |
| <b>cAMP</b>    | : Siklik adenosin monofosfat                             |
| <b>ADP</b>     | : Adenosin difosfat                                      |
| <b>COX-1</b>   | : Siklooksijenaz -1                                      |
| <b>COX-2</b>   | : Siklooksijenaz -2                                      |
| <b>PASC</b>    | : SARS-CoV-2 enfeksiyonu postakut sekelleri              |
| <b>CDC</b>     | : Centers for Disease Control and Prevention             |

|                 |                                                     |
|-----------------|-----------------------------------------------------|
| <b>PCS</b>      | : Post COVID-19 sendromu                            |
| <b>HRCT</b>     | : Yüksek rezolüsyonlu akciğer tomografisi           |
| <b>RAAS</b>     | : Renin anjiyotensin aldosteron sistemi             |
| <b>NICE</b>     | : National Institute for Health and Care Excellence |
| <b>HAD</b>      | : Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği             |
| <b>PUKİ</b>     | : Pittsburg Uyku Kalitesi İndeksi                   |
| <b>MMDT</b>     | : Mini Mental Durum Testi                           |
| <b>mMRC</b>     | : Modified Medical Research Council                 |
| <b>EQ-5D-5L</b> | : EuroQol 5 dimentions- 5 levels                    |
| <b>VAS</b>      | : Vizüel Analog Skala                               |
| <b>TSSBKÖ</b>   | : Travma Sonrası Stres Bozukluğu Kısa Ölçeği        |
| <b>BDNF</b>     | : Brain derived neurotrophic factor                 |
| <b>KOAH</b>     | : Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı               |
| <b>HFOT</b>     | : Yüksek akım oksijen tedavisi                      |
| <b>TSH</b>      | : Tiroid stimüle edici hormon                       |
| <b>NIMV</b>     | : Non invaziv mekanik ventilasyon                   |
| <b>IMV</b>      | : İnvaziv mekanik ventilasyon                       |
| <b>HbA1C</b>    | : Glikolize hemoglobin A1C                          |

## ŞEKİLLER DİZİNİ

|                                                                |   |
|----------------------------------------------------------------|---|
| Şekil 1.1.: SARS-CoV-2 şematik görünümü ve genom dizilimi..... | 9 |
|----------------------------------------------------------------|---|



## TABLÖLAR DİZİNİ

|                                                                                                                       |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 1.1.:</b> İnsanlarda enfeksiyon etkeni olan Koronavirüs ailesi üyeleri.....                                  | 13 |
| <b>Tablo 1.2.:</b> COVID-19 semptomlarının sıklığı.....                                                               | 17 |
| <b>Tablo 1.3.:</b> Şiddetli/kritik COVID-19 hastalarında istenen laboratuvar testleri ve klinik izlemdeki yeri.....   | 22 |
| <b>Tablo 1.4.:</b> Britanya Toraks Görüntüleme Derneği (BSTI) Sınıflaması.....                                        | 26 |
| <b>Tablo 1.5.:</b> COVID-19 takibinde kullanılan koagulopati belirteçleri ve hastaneye yatış gerektiren sonuçlar..... | 30 |
| <b>Tablo 4.1.:</b> Hastaların gruplara göre demografik özellikleri dağılımları.....                                   | 42 |
| <b>Tablo 4.2.:</b> COVID-19 hastalık şiddetinin sigara ile ilişkisi.....                                              | 43 |
| <b>Tablo 4.3.:</b> COVID-19 hastalık şiddetinin cinsiyet ile ilişkisi.....                                            | 44 |
| <b>Tablo 4.4.:</b> Eğitim düzeyi ile COVID-19 hastalık ŞİDDETİ ilişkisi.....                                          | 45 |
| <b>Tablo 4.5.:</b> Hastaların gruplarına göre ek hastalık dağılımları.....                                            | 46 |
| <b>Tablo 4.6.:</b> COVID-19 hastalık şiddetinin Hipertansiyon ile ilişkisi.....                                       | 47 |
| <b>Tablo 4.7.:</b> COVID-19 hastalık şiddetinin Diabetes Mellitus ile ilişkisi.....                                   | 48 |
| <b>Tablo 4.8.:</b> COVID-19 hastalık şiddetinin kronik kalp hastalığı ile ilişkisi.....                               | 49 |
| <b>Tablo 4.9.:</b> Gruplara göre uzamış semptomların dağılımı .....                                                   | 50 |
| <b>Tablo 4.10.:</b> Laboratuvar verileri ile COVID-19 hastalık şiddeti ilişkisi.....                                  | 52 |
| <b>Tablo 4.11.:</b> Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği ile hastalık şiddet ilişkisi.....                           | 57 |
| <b>Tablo 4.12.:</b> Mini Mental Durum Testi ile gruplar arasındaki ilişki.....                                        | 59 |
| <b>Tablo 4.13.:</b> Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi ile gruplar arasındaki ilişki.....                               | 60 |
| <b>Tablo 4.14.:</b> Yorgunluk Şiddet Ölçeği ile gruplar arasındaki ilişki.....                                        | 61 |
| <b>Tablo 4.15.:</b> EQ-5D-5L Yaşam Kalitesi Ölçeği ile gruplar arasındaki ilişki.....                                 | 62 |



## TÜRKÇE ÖZET

### POST COVID-19 HASTALARINDA ANKSİYETE, DEPRESYON, KRONİK YORGUNLUK (FATIGUE), MENTAL DURUM, YAŞAM VE UYKU KALİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

**Giriş ve Amaç:** COVID-19 yakın tarihte ortaya çıkan ve kısa sürede tüm dünyaya yayılan viral bir hastalıktır. Hastalık başta akciğerler olmak üzere tüm organ sistemlerini tutabilmekte ve mortal seyredebilmektedir. Salgının ilk dönemlerinde sağlık sunucular bulaşın engellenmesi ve akut enfeksiyonun tedavisine odaklanmıştır ancak ilerleyen dönemde hastalığı geçiren kişi sayısının giderek artması ve hastalık sonrası bazı semptomların devam etmesi virüsün sadece akut dönemde değil uzun vadede de etkileri olduğunu göstermiştir. Post COVID-19 olarak isimlendirilen bu dönemde yorgunluk, dispne, kas/eklem ağrısı, baş ağrısı, öksürük, saç dökülmesi, hafıza ve dikkat bozuklukları gibi pek çok semptom ortaya çıkmaktadır. Uzamış semptomların patofizyolojisi henüz yeterince aydınlatılamamıştır ve takip /tedavi ile ilgili görüş birliği oluşturulamamıştır. Çalışmamızda COVID-19 tanısı ile takip edilmiş hastaların uzun dönemde devam eden semptomları, hastalık şiddetinin mental fonksiyonlar, yaşam ve uyku kalitesi, anksiyete ve depresyon gelişimi ve kronik yorgunluk üzerine olan etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

**Materyal ve Metot:** Çalışmamızda Real time Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PZR) testi pozitifliği ile COVID-19 tanısı alan ve tanı tarihi üzerinden en az 12 hafta geçmiş, polikliniğimize kontrol amacıyla başvuran ayakta takip edilmiş 150 hasta (Grup 1), serviste takip edilmiş 91 hasta (Grup 2) ve yoğun bakım ünitesinde takip edilmiş 59 hasta (Grup 3) dahil edilmiştir. Araştırmada yaşam kalitesi, travma sonrası stress bozukluğu, kronik yorgunluk sendromu (tükenmişlik sendromu -fatigue), depresyon ve anksiyete, nefes darlığı, uyku kalitesi ve mental durum değerlendirilmesinde kullanılan Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HAD), Pittsburg Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ), Mini Mental Durum Testi (MMDT), Modifiye Medical Research Council Dispne Skalası (mMRC), Yorgunluk (fatigue) Şiddet Ölçeği(FSS), EuroQol-5D-5L Yaşam Kalitesi Değerlendirme Ölçeği, Travma Sonrası Stres Bozukluğu Kısa Ölçeği (TSSBKÖ) kullanılmıştır.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen hastaların %45,3 (n=136)' ü erkek ve %54,7 (n=164)' si kadın idi. Hastaların yaş ortalamaları 57,17 (18-89) idi. HAD ölçeği-Anksiyete puanı grup-

1' in %4,7 (n=7), grup-2 ' nin %15,4 (n=14), grup-3 ' ün %23,7 (n=14)' sinde anormal olarak saptandı. COVID-19 hastalığının hastalık şiddeti arttıkça HAD ölçeği-Anksiyete puanının arttığı görüldü ( $p<0,001$ ). HAD ölçeği-Depresyon puanı anormal olan hasta sayısı grup-1' de %5,3 (n=8), grup-2 ' de %14,3(n=13), grup-3 ' te %22 (n=13) olarak saptandı. Hastalık şiddeti ile HAD ölçeği-Depresyon puanı arasında anlamlı ilişki bulundu. Hastalık şiddeti arttıkça HAD ölçeği-Depresyon puanında artış tespit edildi ( $p<0,001$ ).

Grup-1' de bulunan hastaların %81,3 (n=122) , grup-2 ' de %47,3 (n=43) , grup-3 ' te %54,2 (n=32)' ünde MMDT puanı  $\geq 24$  olarak saptandı. Daha şiddetli COVID-19 hastalarında MMDT puanının daha yüksek olduğu görüldü ( $p < 0,001$ ).

Post COVID-19 dönemde PUKİ puanları gruplar arasında benzer bulundu, gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,063$ ).

Yorgunluk şiddet ölçeği puanları ile gruplar arasında anlamlı ilişki saptanmadı ( $p=0,779$ ).

Hastalık şiddeti arttıkça EQ-5D-5L indeks indeks skor ve Vizüel Analog Skala skorlarında azalma tespit edildi ( for all  $p<0,001$ ).

COVID-19 hastalığı geçiren hastalara travma sonrası stres bozukluğu kısa ölçeği uygulandı ve yapılan değerlendirmede 24 puan üzeri alan hasta saptanmadı.

**Sonuç:** Post COVID-19 dönemde hastaların bir kısmında uzamış semptomlar görülmektedir ancak bu semptomların patogenezi ve tedavisi ile ilgili görüş birliği henüz oluşmamıştır. Çeşitli anket, ölçek ve skalalar kullanılarak COVID-19'un uzun dönem etkileri saptanabilir. Çalışmamızda hastalık şiddeti ile ilişkili olarak uzun dönemde yorgunluk semptomunda artma, yaşam kalitesinde ve kognitif fonksiyonlarda azalma, anksiyete ve depresyon riskinde artma olduğu tespit edilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** COVID-19, uzamış semptomlar, kronik yorgunluk, yaşam kalitesi



## ABSTRACT

### EVALUATION OF ANXIETY, DEPRESSION, CHRONIC FATIGUE (FATIGUE), MENTAL STATUS, QUALITY OF LIFE AND SLEEP IN POST COVID-19 PATIENTS

**Introduction and Aim:** COVID-19 is a viral disease that emerged recently and spread all over the world in a short time. The disease can involve all organ systems, especially the lungs, and can be mortal. In the early stages of the epidemic, health care providers focused on the prevention of transmission and the treatment of acute infection, but the increasing number of people who had the disease and the continuation of some symptoms after the disease showed that the virus has effects not only in the acute period, but also in the long term. In this period, which is called post COVID-19, many symptoms such as fatigue, dyspnea, muscle/joint pain, headache, cough, hair loss, memory and attention disorders occur. The pathophysiology of prolonged symptoms has not yet been adequately clarified, and there is no consensus on follow-up/treatment. In our study, it was aimed to investigate the long-term symptoms of patients followed up with the diagnosis of COVID-19, the effects of disease severity on mental functions, quality of life and sleep, development of anxiety and depression, and chronic fatigue.

**Material and Method:** In our study, 150 outpatients (Group 1), who were followed up in our outpatient clinic for control, who were diagnosed with COVID-19 with a Real-time Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) positivity and at least 12 weeks after the diagnosis date, applied to our outpatient clinic, 91 patients were followed up in the service (Group 2) and 59 patients followed in the intensive care unit (Group 3) were included. Hospital Anxiety and Depression Scale (HAD), Pittsburg Sleep Quality Index (PUKI), which was used in the study to evaluate quality of life, post-traumatic stress disorder, chronic fatigue syndrome (burnout syndrome -fatigue), depression and anxiety, shortness of breath, sleep quality and mental status, Mini Mental State Test (MMDT), Modified Medical Research Council Dyspnea Scale (mMRC), Fatigue Severity Scale (FSS), EuroQol-5D-5L Quality of Life Assessment Scale, Post Traumatic Stress Disorder Short Scale (PTSDIS) were used.

**Results:** Of the patients included in the study, 45.3% (n=136) were male and 54.7% (n=164) were female. The mean age of the patients was 57.17 (18-89). HAD scale-Anxiety score 4.7% (n=7) of group-1, 15.4% (n=14) of group-2, 23.7% (n=14) of group-3 was found to be abnormal. It was observed that the HAD scale-Anxiety score increased as the disease

severity of the COVID-19 disease increased ( $p<0.001$ ). Number of patients with abnormal HAD scale-Depression scores 5.3% ( $n=8$ ) in group-1, 14.3% ( $n=13$ ) in group-2, 22% ( $n=13$ ) in group-3 was detected. A significant correlation was found between disease severity and HAD scale-Depression score. As the severity of the disease increased, the HAD scale-Depression score increased ( $p<0.001$ ).

81.3% ( $n=122$ ) of the patients in group-1, 47.3% ( $n=43$ ) in group-2, 54.2% ( $n=32$ ) in group-3 MMDT scores it was found to be  $\geq 24$ . More severe COVID-19 patients had a higher MMDT score ( $p < 0.001$ ).

In the post-COVID-19 period, PUKI scores were found to be similar between the groups, but no significant difference was found between the groups ( $p=0.063$ ).

No significant correlation was found between the fatigue severity scale scores and the groups ( $p=0.779$ ).

EQ-5D-5L index score and Visual Analogue Scale scores decreased as the disease severity increased (for all  $p<0.001$ ).

Post-traumatic stress disorder short scale was applied to patients who had COVID-19 disease, and no patient with a score above 24 was found in the evaluation.

**Conclusion:** Some of the patients have prolonged symptoms in the post COVID-19 period, but there is no consensus on the pathogenesis and treatment of these symptoms yet. The long-term effects of COVID-19 can be determined by using various questionnaires, scales and scales. In our study, it was determined that there was an increase in the symptoms of fatigue in the long term, a decrease in the quality of life and cognitive functions, and an increase in the risk of anxiety and depression in relation to the severity of the disease.

**Keywords:** COVID-19, prolonged symptoms, chronic fatigue, quality of life

## 1 GİRİŞ VE AMAÇ

Çin’ in Hubei eyaletindeki Wuhan şehri sağlık birimleri ve Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi tarafından Aralık 2019’ da nedeni bilinmeyen pnömoni vakaları bildirimi yapılmıştır. Bu vakalardan etken tespitine yönelik çalışmalar yapılmış ve hasta bireylerden alınan örneklerde severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) ile %79,5 genom dizisi özdeşliği saptanan bir virus tespit edilmiştir (1). Bu yeni tanımlanan virüs severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2 ) olarak isimlendirilmiş ve bu virüsün neden olduğu hastalık Yeni Koronavirüs Hastalığı (Coronavirus disease) (COVID-19) olarak tanımlanmıştır (2). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) COVID-19 için 30 Ocak 2020’ de ‘Uluslararası Halk Sağlığı Acil Durumu’, ardından hastalığın Çin dışında 113 ülkeye yayılması nedeniyle 11 Mart 2021’ de küresel salgın (pandemi) ilan etmiştir (3). Türkiye’de ilk COVID-19 olgusu 11 Mart 2020 tarihinde görülmüştür (4).

COVID-19 solunum yolu ile bulaşan viral bir hastalıktır. COVID-19 tanısı olgunun temas geçmişi, klinik semptomlar, nükleik asit tespiti (gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu) ve görüntüleme bulgularına göre yapılmaktadır. SARS-CoV-2 enfeksiyonunun klinik spektrumu asemptomatik enfeksiyondan kritik hastalığa kadar değişmektedir. Hastalık seyrinde virüse ve konakçıya ait faktörler (erkek cinsiyet, yaş, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, kronik obstruktif pulmoner hastalık, diyabet, obezite, malignite gibi altta yatan hastalıklar) rol oynamaktadır. Hastalık asemptomatik seyredebilir, ateş, burun tıkanıklığı, anosmi, baş ağrısı, miyalji, halsizlik, boğaz ağrısı, rinore, öksürük, balgam, nefes darlığı, ishal, eklem ağrısı gibi şikayetler ile de kendini gösterebilir. Etken başta solunum sistemi olmak üzere, kardiyovasküler sistem, böbrek ve karaciğer tutulumu ve hasarı, cilt lezyonları, beyin ve sinir sistemi tutulumu dahil pekçok sistemi etkiler. Klinik bulguların iyileşmesi, laboratuvar ve radyolojik anormalliklerin normale dönmesi de hastadan hastaya değişkenlik gösterir (5).

Akut COVID-19 dönemi; COVID-19 tanılı hastalarda 4 haftaya kadar olan semptom ve bulguları kapsayan dönemdir. Uzamış semptomatik dönem (ongoing symptomatic COVID-19; COVID-19 tanılı hastalarda tanı sonrası 4-12 hafta arasındaki dönemdir. Post COVID-19 sendromu; COVID-19 enfeksiyonu sonrası semptom ve bulguların 12 haftadan daha uzun sürmesi ve bu durumu açıklayacak başka nedenlerin dışlanması ile tanımlanan dönemdir. Long-COVID-19 sendromu; akut COVID-19 enfeksiyonu sonrası semptom ve bulguların devamı veya yeniden ortaya çıkması olarak tanımlanır. Uzamış semptomatik dönem ve post –

COVID-19 dönemi de içermektedir. Akut dönemde hospitalizasyon, özellikle de yoğun bakım ihtiyacı olan, 50 yaş üstü, komorbiditesi olan, akut dönemde komplikasyon izlenen, akut dönemde servis yatışı uzayan hastaların post COVID-19 semptomlarının görülme riskinde artış olabileceği bulunmuştur (6). Ancak hafif hastalık sonrasında da uzamış semptomlar görülebilmektedir.

Post COVID-19 dönemde en çok görülen semptomlar; yorgunluk, nefes darlığı, öksürük, eklem ve kas ağrıları, uyku bozuklukları ve baş ağrısıdır. Bununla birlikte COVID-19'un multisistem tutulumu nedeni ile post COVID-19 dönemde solunum semptomları, kalp ve vasküler sistem semptomları, nörolojik semptomlar, gastrointestinal sistem semptomları, kas-iskelet sistemi semptomları, psikiyatrik semptomlar, cilt bulguları gibi pekçok sistemi etkileyen bulgular görülebilmektedir. Post COVID-19 dönemde, hafif-orta klinik bulgular ile COVID-19 geçirenlerde nefes darlığı %30-40; ağır ve yoğun bakım gerektiren olgularda nefes darlığı %65'e kadar görülebilmektedir. Post COVID-19 dönemde pulmoner fibrozis, organize pnömoni, bronşiektazi, hava yolu tutulumu/küçük havayolu hastalığı, tromboembolik olaylar ve pulmoner hipertansiyon gibi pekçok solunum sistemi tutulumu görülmektedir. Bunun yanısıra post COVID-19 dönemde bozulmuş dikkat, hafıza, duygusal dalgalanmalar, yorgunluk, uykusuzluk, anksiyete ve depresyon semptomları ve travma sonrası stress bozukluğu semptomları görülebilmektedir. Hastanede yatmış olan COVID-19 hastalarının %50'inde uzamış tıbbi sorunların giderilmesi için taburculuk sonrası bakım gerekmektedir (6).

COVID-19 sonrasında ruh sağlığı, yaşam kalitesi ve kognitif durum genellikle etkilenir. Hastalık sırasında ve sonrasında ümitsizlik hissi, yorgunluk, halsizlik, anksiyete ve insomnia sıklığı artar. Enfeksiyonun yaşamı tehdit etmesi, diğer insanlara bulaştırma kaygısı, kullanılan steroid tedavisi gibi etkenlere bağlı olarak hastalarda anksiyete, depresyon, psikozların derinleştiği görülmüştür. Biz de çalışmamızda COVID-19'un ruh sağlığı, kronik yorgunluk, yaşam kalitesi, uyku kalitesi ve kognitif fonksiyonlar üzerine olan etkilerini göstermeyi amaçladık. Çalışmamıza dahil edilen hastalar COVID-19 hastalık şiddetine göre üç gruba ayrılmış ve her bir grup için Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği, Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi, Mini Mental Durum Testi, Modifiye Medical Research Council Dispne Skalası, Yorgunluk (fatigue) Şiddet Ölçeği, EuroQol-5D-5L Yaşam Kalitesi Değerlendirme Ölçeği, Travma Sonrası Stres Bozukluğu Kısa Ölçeği kullanılarak yaşam kalitesi, travma sonrası stress bozukluğu, kronik yorgunluk sendromu (tükenmişlik sendromu -fatigue), depresyon ve anksiyete, nefes darlığı, uyku kalitesi ve mental durum

değerlendirilmesi amaçlanmıştır. COVID-19' un uzun dönem etkileri ile hastaların yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi gibi sosyodemografik özelliklerini, varolan komorbid durumların ilişkisini görmek istedik. Çalışmamızda hastalardan alınan periferik venöz kan örneklerinden çeşitli laboratuvar parametrelerinin ölçümü yapılmış ve bu parametrelerin, COVID-19 sonrası ruh sağlığı, yaşam kalitesi, uyku kalitesi ve kognitif fonksiyonlar üzerine etkili olup olmadığının, etkili ise hastalık şiddeti ile arasında ilişkinin ortaya koyulması amaçlanmıştır.



## 2 GENEL BİLGİLER

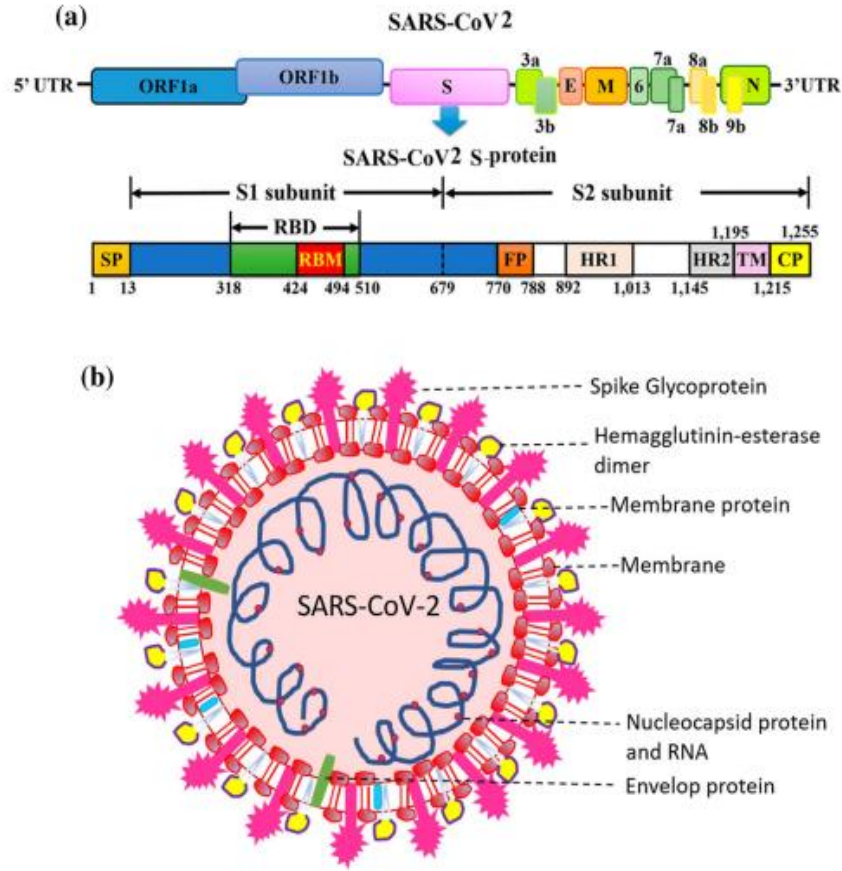
### 2.1 KORONAVİRÜSLER VE GENEL ÖZELLİKLERİ

Koronavirüsler, *Nidovirales* takımında bulunan *Coronaviridae* ailesi, *Orthocoronavirinae* alt ailesi içinde yer alırlar. *Orthocoronavirinae* alt ailesi *alfa*-koronavirüs, *beta*-koronavirüs, *delta*-koronavirüs ve *gama*-koronavirüs olmak üzere dört cinse ayrılır ve bu cinslerde kendi içlerinde çok sayıda altcins şeklinde sınıflandırılmaktadır. Bu cinsler içerisindeki virüsler insan, yaras, domuz, kedi, köpek, kemirgen ve kanatlılarda bulunabilmektedir. *Alfa*-koronavirüs ve *beta*-koronavirüsler memelileri enfekte ederken, *delta*-koronavirüs ve *gama*-koronavirüslerin kuşları enfekte ettiği bilinmektedir. İnsanlarda ve hayvanlarda etken olarak karşımıza çıkan koronavirüsler temel olarak solunum sistemi ve enterik sistem tutulumu yaparlar (7).

İnsanları enfekte ettiği bilinen 7 adet koronavirüs mevcuttur. HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-HKU1, HCoV-NL63 patojenitesi düşük ve hafif solunum yolu semptomlarına sebep olan virüslerdir. SARS-CoV, Middle East Respiratory Syndrome Koronavirüs (MERS-CoV), SARS-CoV-2 ise ölümcül olabilecek solunum yolu hastalığı oluşturabilen alt tipleridir.

İnsanlarda değişen seviyelerde üst solunum yolu tutulumu ile soğuk algınlığı tablosu ve alt solunum yolu tutulumu ile bronşit, pnömoni, akut respiratuvar distress sendromu (ARDS) tablolarına yol açabilirler. Bazı koronavirüsler başlangıçta enzootik olarak bulunup sadece hayvan türlerinde hastalık oluştururken bazı koronavirüsler hayvanlardan insanlara geçerek insanlarda da enfeksiyon oluşturabilirler. Bu gruptaki koronavirüslerin en önemlileri SARS CoV ve MERS CoV' dir (8).

Koronavirüsler zarflı yapıda, tek iplikli ve pozitif polariteli Ribonükleik asit (RNA) virüsleridir. Genom boyutları 26-32 kb arasındadır. Şuana kadar saptanan RNA virüsleri içerisinde bilinen en büyük RNA genomuna sahip virüs ailesidir. Koronavirüsler küresel şekilli ve orta derecede pleomorfik yapıdadırlar. Virion boyutları genellikle 80-120 nm arasında değişmekle birlikte literatürde 50 nm' den küçük 200 nm' den büyük olan örneklerde mevcuttur. Yüzeylerinde peplomer veya spike adı verilen taç yaprağı veya armut şeklinde çıkıntılar bulunmaktadır (9). Bu uzantılar nedeniyle Latince'de taç anlamına gelen koronavirüs adı verilmiştir (10).



Şekil 1.: SARS-CoV-2 şematik görünümü ve genom dizilimi (11)

### 2.1.1 GENOM YAPISI

Koronavirüsler genomlarının büyük olması nedeni ile replikasyon sırasında konak hücreye daha az bağımlıdırlar. Virüsün replikasyonu daha çok gastrointestinal sistem ve solunum sistemi epitel hücrelerinin sitoplazmasında gerçekleşmektedir. Virüs genomunun pozitif polariteli olması, genomun direkt kalıp olarak kullanılmasını sağlar. Genom yapısından çeşitli yapısal ve yapısal olmayan proteinler kodlanır. İlk olarak virion genomunu oluşturan RNA kalıp olarak kullanılır ve protein 1a/1ab translasyonu gerçekleşir. Sonrasında replikasyon-transkripsiyon kompleksini oluşturmak üzere yapısal olmayan proteinler (nonstructural protein) kodlanır. Sonrasında bir grup subgenomik RNA (sgRNA), reverse transkriptaz (RTK) aracılığıyla aralıklı olarak sentezlenir. Transkripsiyon düzenleyici diziler yardımıyla yapısal proteinlerin kodlanacağı RNA elde edilir. Virüsün genomu sarmal (helikal)

simetrikli, pozitif polariteli, tek zincirli 29.9 kilobaz uzunluğunda bir RNA' dan oluşmaktadır. 5' uçta kep, 3' uçta poli-A kuyruğu vardır. Genom 9680 aminoasit poliproteini kodlayan açık okuma bölgeleri (open reading frame: ORF) ve 265 ve 358 nükleotidlik iki okunmayan bölge (untranslated region: UTR) içerir. Genom yapısı ORF adı verilen 6 adet kısımdan oluşur. Bunların içerisinde ORF1a ve 1b genom yapısının yaklaşık üçte ikisini oluşturur. ORF1a ve 1b 16 adet yapısal olmayan (nonstructural protein NSP 1-16) kodlar. Geri kalan ORF bölgelerinden ise yapısal proteinler olan çıkıntı spike (S) protein, membran (M) protein, zarf (envelope) (E) ve nükleokapsid (N) proteinleri kodlanır. Virüsün en dış yüzeyinde çift katlı fosfolipit yapıda viral zarf bulunmaktadır. Zarf proteinleri ve membran proteinleri sentezlenen viral yapıların bir araya gelmesinde ve bu yapıların birleşmesinde ve tomurcuklanmada görev alır. Nükleokapsid protein ise sarmal yapıda bulunan RNA' nın paketlenmesinde görevlidir. Bazı koronavirüslerde bulunan hemagglutinin esteraz (HE) proteini sialik asit içeren reseptörlere tutunma görevinde yer alır. SARS CoV-2' de HE proteini bulunmaz (12).

Koronavirüs genomu spike-diken (S) protein, envelope-zarf (E) protein, membran (M) protein ve nükleokapsid (N) protein olmak üzere dört major protein kodlar. Bu dört protein biraraya gelerek virüsün ana yapısını oluşturur. S proteini virüsün konak hücre yüzeyinde bulunan reseptörlere tutunmasında ve sonrasında konak hücre ile virüs membranlarının birleşmesinde görev alır. Bazı koronavirüslerde bulunan S proteinleri ise bitişik enfekte ve enfekte olmayan hücrelerin membranlarının birleşmesinde ve böylece multinükleuslu, dev hücrelerin oluşmasında ve virüsün virüs nötralize edici antikorlardan kaçmasında rol almaktadır (8).

SARS-CoV-2 pandemisinin başlangıcından bu yana pek çok yeni varyant ortaya çıkmıştır. Bunlar Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P.1), Delta (B.1.617.2) ve en son Omicron (B.1.1.529) varyantıdır. Varyantların virölansı ve bulaştırıcılığı birbirinden farklı özellikler göstermektedir (13). Viral genomdaki adaptif mutasyonlar, virüsün patojenik potansiyelini değiştirebilir. Tek bir aminoasit değişimi bile bir virüsün bağışıklık sisteminden kaçma yeteneğini büyük ölçüde etkileyebilir ve virüse karşı aşı geliştirme sürecini zorlaştırabilir (14). SARS-CoV-2, diğer RNA virüsleri gibi, zaman içinde mutasyonların gelişmesiyle yeni insan konaklarına uyum sağlayacak genetik evrime eğilimlidir. Viral örneklerin periyodik genomik dizilimi pandemi ortamında insanlar arasında dolaşan yeni SARS-CoV-2 genetik varyantlarının saptanmasına yardımcı olur. Pandeminin başlangıcında baskın olan SARS-CoV-2 türü D614G olarak isimlendirilmiştir (15). Sonrasında Danimarka'da, SARS-CoV-2 ile enfekte çiftlik vizonlarından bulaştığı düşünülen başka bir



varyant tanımlanmıştır. O zamandan beri halk sağlığı üzerindeki etkileri göz önüne alındığında, birkaçı endişe verici varyantlar (variants of concern) (VOC' ler) olarak kabul edilen birden fazla SARS-CoV-2 varyantı tanımlanmıştır. Bu varyantlar artmış bulaştırıcılık veya virölans, doğal enfeksiyon veya aşılama yoluyla elde edilen antikorlar tarafından nötralizasyonda azalma, kullanımda olan ilaçlardan ve aşılarından elde edilen yanıtta azalma gibi durumlarla ilişkilidirler. DSÖ 11 Aralık 2021 tarihi itibarıyla son epidemiyolojik güncellemesine göre pandeminin başlangıcından bu yana beş SARS-CoV-2 VOC tespit edilmiştir:

Alfa (B.1.1.7): ilk olarak Aralık 2020' nin sonlarında Birleşik Krallık'ta rapor edildi.

Beta (B.1.351): İlk olarak Aralık 2020' de Güney Afrika'da rapor edildi.

Gama(P.1): İlk olarak Ocak 2021' in başlarında Brezilya'da rapor edildi.

Delta (B.1.617.2): İlk olarak Aralık 2020' de Hindistan'da rapor edildi.

Omicron (B.1.1.529): İlk olarak Kasım 2021' de Güney Afrika'da rapor edildi (13).

## 2.1.2 HÜCREYE GİRİŞ

Koronavirüsler yüzeylerinde bulunan glikoprotein yapıdaki S proteinleri aracılığıyla konak hücrenin yüzeyinde bulunan reseptörlere tutunurlar. Tutunma sonrasında virüsün en dışında bulunan viral zarf yapısı ve konak hücrenin membranı birleşir ve sonrasında viral genom konak hücrenin sitoplazmasına salınır. Bunun haricinde endositik bir vezikül içerisinde de konak hücreye giriş yapabilir. Genomik olarak benzerlik göstermelerinin yanı sıra hücre tropizmi açısından da SARS-CoV-2 SARS-CoV' a benzerdir. Temel olarak tip I ve II pnömositleri ve alveolar makrofajları hedef alırlar (16). Virüs S proteinleri aracılığıyla konak hücrenin yüzeyinde bulunan anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE-2) reseptörüne bağlanır. Bununla birlikte transmembran serin proteazda (TMPRSS2) reseptör olarak kullanılır (17). ACE-2 kalp, akciğer, böbrekler ve gastrointestinal sistemde eksprese edilen bir tip I membran proteinidir. ACE-2, anjiyotensin 1' in bölünmesiyle oluşur, bu bölünme koronavirüslerin S proteinleri için doğrudan bir bağlanma yeri oluşmasını sağlar (18).

COVID-19 hastalarında görülen üst ve alt solunum yolu tutulumu ve ishal gibi tablolar virüsün hedef hücreleri ve ACE-2 reseptörünün dokulardaki dağılımı ile ilgilidir. SARS-CoV-2 S1 proteininde bulunan değişken bir reseptör bağlanma alanı bu reseptörlere güçlü bir şekilde bağlanabilir. Virüsün S proteininin ACE-2' ye bağlanma afinitesinin, SARS-CoV-2

replikasyon hızının ve hastalık şiddetinin önemli bir belirleyicisi olduğu bildirilmiştir (19). Hücrede farklı işlevleri olan TMPRSS2 proteini aynı zamanda virüsün hücreye girişinde etkili olan diğer bir reseptördür ve viral S2 proteininin parçalanarak aktif hale gelmesini ve viral zarfın hücre zarıyla füzyonunu sağlar. S proteininin S1 alt birimi konak hücre reseptörüne bağlandığında yapısal konformasyon gerçekleşir ve S2 alt birimi yardımıyla viral membran konakçı hücre membranıyla birleşir (20).

### 2.1.3 VİRÜSÜN REPLİKASYONU

SARS-CoV-2' nin yüzeyinde bulunan S proteini konak hücre yüzeyinde bulunan reseptöre bağlanır ve viral zarf hücre zarı ile füzyona uğrar. Virüs genomu sitoplazmada serbest kalır. Virüsün tüm replikasyon döngüsü sitoplazmada gerçekleşir. RNA yapısındaki pozitif polariteli genom kalıp görevi üstlenir ve öncelikle yapısal olmayan proteinlerin sentezi gerçekleşir (21,22). ORF1a ve ORF1b RNA' ları genomik RNA tarafından yapılır ve sırasıyla pp1a ve pp1ab proteinlerine çevrilir. Önce poliprotein olarak sentezlenen protein pp1a ve pp1ab, toplam 16 yapısal olmayan proteine dönüşmek için proteazlarla parçalara ayrılır. Bu yapısal olmayan proteinler kalıp olarak (+) zincirli genomik RNA'yı kullanan bir replikasyon/transkripsiyon kompleksi oluşturur. Yapısal olmayan proteinlerin bir kısmı ise veziküller oluşturur ve bu veziküllerin içinde RNA' lar hem yeni genomları oluşturacak RNA' ların replikasyonunu (transkripsiyon) hem de yeni viral yapısal proteinlerin sentezini (translasyon) sağlar. Transkripsiyon yoluyla üretilen subgenomik RNA' lar, bir viral partikül oluşturan yapısal proteinlere (S, E, M ve N) çevrilir. N proteini endoplazmik retikulumda genomik RNA ile birleşerek nükleoprotein kompleksini oluşturur. S, E ve M proteinleri de endoplazmik retikulumda virion yapısına katılır. Tüm viral yapısal proteinler endoplazmik retikulum ve golgi kompleksinde biraraya gelerek içlerine genomlarını paketler. Virüs partikülü halinde birleşirler ve golgi cisiminden zarflarını alarak bir vezikülle salınırlar. Tam olgunlaşmış partiküller hücre zarından ekzositozla hücre dışına atılırlar (22).

## 2.2 COVID-19

Koronavirüsler insanlar ve hayvanlarda hastalık etkeni olarak karşımıza çıkan büyük bir virüs ailesidir. İnsanlarda hastalık etkeni olmasının yanı sıra sıçan, fare, domuz, at, sığır, hindi, kedi ve köpek gibi pek çok hayvanı da enfekte edebilmektedir.

**Tablo 1.1.:İnsanlarda enfeksiyon etkeni olan Koronavirüs ailesi üyeleri**

| VİRÜS           | CİNS            | SEMPATOM                            | KONAK |
|-----------------|-----------------|-------------------------------------|-------|
| İnsan CoV -NL63 | Alfakoronavirüs | Hafif solunum yolu enfeksiyonu      | İnsan |
| İnsan CoV-229E  | Alfakoronavirüs | Hafif solunum yolu enfeksiyonu      | İnsan |
| İnsan CoV-HKU1  | Betakoronavirüs | Pnömoni                             | İnsan |
| İnsan CoV-OC43  | Betakoronavirüs | Hafif solunum yolu enfeksiyonu      | İnsan |
| SARS-CoV        | Betakoronavirüs | Ciddi akut solunum sistemi sendromu | İnsan |
| MERS-CoV Beta   | Betakoronavirüs | Ciddi akut solunum sistemi sendromu | İnsan |
| SARS-CoV-2      | Betakoronavirüs | Ciddi akut solunum sistemi sendromu | İnsan |

Daha önceki dönemlerde bu gruptaki virüslerin insanlarda soğuk algınlığı etkeni olarak rinovirüslerden sonra ikinci sırada yer aldığı bilinmekteydi. Kasım 2002 de Çin’ in Guangdog şehrinde ağır akut solunum sendromu (Severe acute respiratory syndrome) (SARS) tablosuna neden olan yeni bir koronavirüs tanımlanmıştır. SARS-CoV olarak isimlendirilen bu virüs 744 kişinin ölümüne ve 8096 kişinin enfekte olmasına neden olmuştur. Dünya genelinde 26 ülkede vaka bildirimi yapılmıştır. Bu virüsün fatalite hızı %10 olarak hesaplanmıştır. Bu durumla birlikte koronavirüslerin sadece soğuk algınlığı tablosuna değil daha ciddi tablolara da neden olabildiği görülmüştür. Bu salgından yaklaşık 10 yıl sonra Nisan 2012 tarihinde Suudi Arabistan’ ın Jeddah şehrinde yeni bir koronavirüs olan Orta Doğu Solunum Sendromu

(Middle East Respiratory Syndrome )(MERS) virüsü tespit edilmiştir. MERS – CoV toplam 27 ülkede, 2494 kişiyi enfekte etmiş ve 858 kişinin ölümüne yol açmıştır. MERS – CoV vaka fatalite hızı %37 olarak tespit edilmiştir. SARS- CoV ve MERS- CoV ile birlikte bu virüslerin hayvanlardan insanlara ve insandan insana geçme durumu ortaya çıkmıştır (23).

2000’ li yıllarda görülen bu iki koronavirüs salgını sonrasında Aralık 2019’ da Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi tarafından Hubei eyaleti Wuhan şehrinde nedeni bilinmeyen bir pnömoni salgını bildirilmiştir. Wuhan şehrindeki deniz ürünleri ve canlı hayvan satan bir markette çalışan dört kişide ve aynı günlerde bu marketi ziyaret eden kişilerde pnömoni bulguları gelişmesi ile Çin hükümeti hem salgını kontrol altına almak hem de etkeni tanımlamak için çalışmalar yapmaya başlamıştır. Hastaların alt solunum yolu örneklerinden etken tespitine yönelik çalışmalar yapılmış ve yeni bir koronavirüs tespit edilmiştir. 12 Ocak 2020 tarihinde DSÖ, virüse 2019-yeni koronavirüs (2019-nCoV) adını vermiştir. Sonrasında bu virüsün SARS- CoV ile büyük oranda genomik benzerlik göstermesi nedeni ile şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs- 2 (SARS-CoV-2) olarak adlandırılmıştır (1,24).

Bu virüsün neden olduğu hastalık Yeni Koronavirus Hastalığı (Coronavirus disease) (COVID-19) olarak tanımlanmıştır. CO ve VI koronavirüsten (İngilizce Coronavirus), “D” harfi İngilizce’ de hastalık anlamına gelen “disease” kelimesinden, 19 ise vakaların görülmeye başladığı yıl olan 2019 yılından köken almaktadır. DSÖ COVID-19 için 30 Ocak 2020’ de ‘Uluslararası Halk Sağlığı Acil Durumu’, ardından hastalığın Çin dışında 113 ülkeye yayılması nedeniyle 11 Mart 2021’ de küresel salgın (pandemi) ilan etmiştir (3).

### **2.2.1 BULAŞMA YOLLARI**

Virüs direkt temas ve dolaylı temas ile bulaşabilir. Direkt temas damlacık yolu ve insandan insana bulaş şeklinde; dolaylı temas ise virüs ile kontamine nesneler veya yüzeyle temas (fomit bulaşı) ve hava yoluyla olabilmektedir (25).

Virüs ile enfekte kişilerin öksürme, hapşıрма yolu ile ortama saçtıkları damlacıklara diğer kişilerin elleri ile temas etmesi sonrasında ellerini ağız, burun veya göz mukozasına götürmesi ve temas etmesi ile bulaşmaktadır. Asemptomatik kişilerin solunum yolu salgılarında da virüs tespit edilebildiğinden bu kişiler bulaştırmacı olabilmektedir.

Koronavirüsler zarflı virüs olduklarından dış ortama dayanıklılıkları düşüktür. Dış ortamda dayanıklılık süresi bulundukları ortamın nemi, sıcaklığı, yüzeyin dokusu, dışarı atıldığı organik materyalin miktarı vb. faktörlere bağlı olarak değişir.

COVID-19' un bulaştırıcılık süresi net olarak bilinmemekle birlikte, semptomların başlamasından bir-iki gün önce başlayıp semptomların kaybolmasına kadar devam ettiği düşünülmektedir (26).

Vertikal geçiş, enfeksiyon etkeninin gebelik sürecinde anneden fetüse uteroplasental yol ile; doğum esnasında vücut sıvısı teması veya doğrudan temas ile; doğum sonrası dönemde anneden yenidoğana temas veya anne sütü yolu ile bulaşması olarak tanımlanmaktadır (27).

Gebelikte COVID-19 seyri ve vertikal geçiş üzerine yapılan araştırmalarda farklı sonuçlar elde edilmekle birlikte, bu araştırmaların çoğu vertikal geçiş olasılığının düşük olduğunu desteklemektedir ancak maternal-fetal geçiş ihtimalinin olabileceğini gösteren çalışmalarda mevcuttur (28,29). Yapılan çalışmalarda virüsün anne sütüyle beslenme ile bulaştığı konusunda yeterli kanıt bulunamamıştır (30).

## **2.2.2 EPİDEMİYOLOJİ**

Aralık 2019' da Çin'in Wuhan kentinde eş zamanlı olarak 54 kişide, 2003 yılında görülen SARS epidemisine benzer şekilde, üst solunum yolu enfeksiyonu ve pnömoni benzeri semptomlar ve akciğer fibrozisi ile seyreden bir hastalık ortaya çıktı. 2020 Ocak ayının başlarında bu hasta grubundan alınan bronkoalveolar lavaj örneklerinden izole edilen virüsün daha önce tanımlanmamış bir koronavirüs olduğu belirlendi. Etken yeni koronavirüs (2019-nCoV) olarak isimlendirildi sonrasında SARS CoV' a benzerliği nedeni ile SARS-CoV-2 olarak adlandırıldı. Hızla Çin geneline yayılan virüs Ocak 2020 sonunda 19 ülkeye yayıldı. Bu nedenle DSÖ tarafından "Uluslararası Boyutta Halk Sağlığı Acil Durumu" olarak, virüsün kısa sürede hızlı yayılımı nedeni ile 11 Mart 2020'de de küresel salgın (pandemi) ilan edildi (31,32). Ekim 2022 tarihi itibarıyla tüm kıtalarda toplam konfirme vaka sayısı 600 milyonu aşmıştır. Dünya genelinde COVID-19 nedeni ile ölenlerin sayısı 6,5 milyonu geçmiştir. Sağlık Bakanlığı verilerine göre 6 Ekim 2022 tarihi itibarıyla ülkemizdeki toplam vaka sayısı 16.873.793, ölen kişi sayısı 101.139 olarak raporlanmıştır (33).

## **2.2.3 KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR**

Klinik bulgular virüs ile karşılaşma sonrasında ortalama 4 ila 5 gün içerisinde başlar. Bununla birlikte kuluçka süresinin 14 güne kadar uzayabileceğini gösteren çalışmalarda

mevcuttur (24,34). Diğer viral enfeksiyonlara benzer klinik bulgular görülmektedir. Literatürde bildirilen en yaygın semptomlar ateş, öksürük, yorgunluk ve nefes darlığıdır (34).

Amerika Birleşik Devletleri Washington'da bulunan dokuz hastanenin yoğun bakım ünitelerinde takip edilen COVID-19 tanılı hastalarda virüs ile karşılaşma sonrası semptomların 3 ila 11 gün içerisinde ortalama 7 gün içerisinde ortaya çıktığı belirlenmiştir. Burada yapılan çalışmada da en sık semptom öksürük ve nefes darlığı olarak belirlenmiş aynı zamanda hastaların %50' sinde ateş tespit edilmiştir (35). Amerika Birleşik Devletleri New York' ta yapılan 5700 kişilik başka bir çalışmada hastaların % 30,7' sinin başvuru sırasında ateşi olduğu belirlenmiştir (36).

Çin' de 1099 hasta ile yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada hastaların %43,8' sinde başvuru sırasında %88,7' sinde hastane takipleri sırasında ateş geliştiği bildirilmiştir. Aynı çalışmada hastalarda en sık görülen ikinci semptom % 67,8 ile öksürük olarak belirlenmiş hastaların az bir kısmında gastrointestinal sistem semptomları olan mide bulantısı %5 ve ishal %3,8 oranında görülmüştür (34). Daha ciddi vakalarda alt solunum yolu enfeksiyonlarına, ARDS tablosuna, böbrek yetmezliği, kardiyak yetmezlik durumlarına ve ölüme neden olabilmektedir (26). SARS-CoV-2 ile enfekte olan kişilerde görülen diğer semptomlar koku ve tat alma duyusu kaybıdır. Literatürde tartışılan diğer bir durum asemptomatik olan ancak SARS-CoV-2 ile enfekte olan kişilerdir. Yapılan bir çalışmada asemptomatik olan grubun genellikle 18-29 yaş aralığında olduğu belirlenmiştir (37). Japonya' da 634 kişi ile yapılan başka bir çalışmada SARS-CoV-2 ile enfekte olan kişilerin %17,9' unun asemptomatik seyrettiği bildirilmiştir (38).

**Tablo 1.2: COVID-19 semptomlarının sıklığı**

| SEMPATOM           | SIKLIK (%) |
|--------------------|------------|
| Ateş               | 88.7       |
| Öksürük            | 67.8       |
| Yorgunluk          | 38.1       |
| Balgam Çıkartma    | 33.7       |
| Nefes darlığı      | 18.7       |
| Miyalji/artralji   | 14.9       |
| Boğaz Ağrısı       | 13.9       |
| Baş ağrısı         | 13.6       |
| Titreme            | 11.5       |
| Bulantı veya Kusma | 5          |
| Burun tıkanıklığı  | 4.8        |
| Diyare             | 3.8        |

COVID-19 klinik olarak hafif, orta, şiddetli ve kritik olarak sınıflandırılır.

*Hafif olgular;* semptomlar hafif olup, akciğer görüntülemelerinde bulgu saptanmayan gruptur.

*Orta olgular;* hastalarda ateş ve solunum yolu enfeksiyonu semptomları varlığı ile birlikte görüntülemelerde pnömoni bulgusu gözlenebilen gruptur.

*Şiddetli olgular;* solunum sayısı  $\geq 30/\text{dk}$  veya oksijen saturasyonu  $\leq 93\%$  veya  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$  veya akciğer görüntülemelerinde 1-2 gün içerisinde lezyonların yüzde elliden fazla ilerlediği gruptur.

*Kritik olgular;* şok tablosu, mekanik ventilasyon gerektirecek kadar ciddi solunum yetmezliği, yoğun bakım takibi gerektiren diğer organ yetmezlikleri gözlenen gruptur.

Kritik olgular oksijenasyon indeksi ve solunum sisteminin kompliyansına göre erken, orta ve geç evre olmak üzere üç alt gruba ayrılır.

Erken evre:  $100 \text{ mmHg} < \text{oksijenasyon indeksi} \leq 150 \text{ mmHg}$ ; solunum sistemi kompliyansı  $\geq 30 \text{ mL} / \text{cmH}_2\text{O}$ ; akciğer dışında organ yetmezliğinin olmamasıdır. Bu grup hastaların antiviral tedavi, antisitokin tedavi ve destekleyici tedavi ile iyileşme olasılığı yüksektir.

Orta evre: 60 mmHg < oksijenasyon indeksi  $\leq$  100 mmHg; 30 mL/cmH<sub>2</sub>O > solunum sistemi kompliyansı  $\geq$  15 mL/cmH<sub>2</sub>O; diğer organ sistemlerinde hafif veya orta seviyeli yetmezlik olmasıdır.

Geç evre: Oksijenasyon indeksi  $\leq$  60 mmHg; solunum sistemi kompliyansı < 15 mL/cmH<sub>2</sub>O, her iki akciğerde ekstrakorporal membran oksijenasyonu (ECMO) kullanımını gerektiren diffüz konsolidasyon veya diğer organ sistemlerinde yetmezlik olmasıdır (39).

Hafif enfeksiyonu olan kişilerin iyileşme süresi ortalama iki hafta, şiddetli hastalık tablosunda olan kişiler için iyileşme süresi üç ila altı hafta olarak saptanmıştır (40).

Ülkemiz Sağlık Bakanlığı COVID-19 rehberinde hastalar komplike ve komplike olmayan olarak iki gruba ayrılmaktadır. Komplike olmayan hastalar; öksürük, boğaz ağrısı, kas/ eklem ağrıları ve ateş gibi bulguları olan solunum sıkıntısı olmayan (oda havasında SpO<sub>2</sub> > %93, dakika solunum sayısı < 24) ve akciğer görüntülemesi (Akciğer grafi ve/ veya akciğer tomografisi) normal olan grubu kapsamaktadır. Komplike (pnömoni varlığı) hastalar; hafif-orta pnömoni ve ağır pnömoni olarak ikiye ayrılmaktadır. Hafif-orta seyirli pnömoni; öksürük, boğaz ağrısı, kas/eklem ağrıları ve ateş gibi bulguları olup, dakika solunum sayısı < 30, oda havasında SpO<sub>2</sub> > %90 ve akciğer görüntülemesinde (Akciğer grafi ve/veya akciğer tomografisi) hafif-orta pnömoni bulgusu olan hastaları kapsamaktadır. Ağır seyirli pnömoni; öksürük, boğaz ağrısı, kas/eklem ağrıları ve ateş gibi bulguları olup, dakika solunum sayısı  $\geq$  30, oda havasında SpO<sub>2</sub>  $\leq$  %90 ve akciğer görüntülemesinde (Akciğer grafi ve/veya akciğer tomografisi) bilateral yaygın pnömoni bulgusu saptanan hastaları kapsamaktadır.

Aşağıda belirtilen durumlardan herhangi birini karşılayan hastalar yoğun bakım ihtiyacı açısından değerlendirilmelidir.

- Dispne ve solunum distressi olan
- Solunum sayısı  $\geq$  30/dk
- PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 300 olan
- İzlemede oksijen ihtiyacı artış gösteren
- 5 L/dk oksijen tedavisine rağmen SpO<sub>2</sub> < % 90 veya PaO<sub>2</sub> < 70 mmHg olan
- Hipotansiyon (sistolik kan basıncı (SKB) < 90 mmHg ve olağan SKB' dan 40 mmHg dan fazla düşüş ve ortalama arter basıncı < 65 mmHg, taşikardi > 100/ dk



- Akut böbrek hasarı, akut karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk, konfüzyon, akut kanama diyatezi gibi akut organ disfonksiyonu gelişimi ve immünsüpresyonu olan hastalar
- Troponin yüksekliği ve aritmi
- Laktat > 2 mmol
- Kapiller geri dönüş bozukluğu ve cutis marmoratus gibi cilt bozukluklarının varlığı (41)

#### **2.2.4 LABORATUVAR BULGULARI**

Virüs kültürü, moleküler yöntemler ve serolojik testler viral enfeksiyonların tanısında kullanılan yöntemlerdir. Viral enfeksiyonların tanısında altın standart yöntem virüs kültürü ve izolasyonudur ancak biyogüvenlik riski oluşturması nedeni ile COVID-19 tanısında önerilmemektedir (42).

##### **2.2.4.1 Moleküler Testler**

COVID-19'un başlangıç tanısında yer alan testlerdir. Kişilerden alınan üst ve/veya alt solunum yolu örneklerinden çalışılmaktadır. Temel olarak kullanılan moleküler testler nükleik asit saptama teknolojilerine dayanan yüksek verimli sekanslama teknikleri ve gerçek zamanlı (Real Time) polimeraz zincir reaksiyonudur. Bu testlerin sonuçları alınan örneğin kalitesi ve cinsi, hastalığın evresi gibi farklı etkenlere bağlı olarak değişmektedir. Yüksek verimli sekanslama yönteminin maliyetinin fazla olması ve kapsamlı ekipman gerektirmesi nedeniyle klinik tanıda kullanımı sınırlıdır. RT-PZR daha basit bir yöntem olup, yaygın kullanıma olanak sağlamaktadır.

##### **2.2.4.2 Serolojik Testler**

Serum, plazma veya tam kan örneklerinden çalışılabilmektedir. Toplum taraması, bağışıklığın değerlendirilmesi, iyileşen plazma donörlerinin tanımlanması amacıyla kullanılmaktadır. Virüse özgü antikorların maruziyetten en az bir hafta sonra oluşmasından dolayı testlerin daha erken dönemde yapılmasının yeri yoktur. Antijen saptayan tanı testleri ve antikor saptayan tanı testleri olarak ikiye ayrılır.

###### **2.2.4.2.1 Antijen Saptayan Tanı Testleri**

Viral enfeksiyon sırasında ortaya çıkan virüse ait bileşenleri tespit eder. Virüsün replikasyon sürecinde ortaya çıkan antijenlerin tespitine dayalı bu testler akut enfeksiyon

tanısında kullanılmaktadır. Alınan örneğin kalitesi, viral yük, örneğin alındığı hastalık evresi, örneği alan kişinin tecrübesi gibi farklı bileşenlere bağlı olarak testin duyarlılığı ve özgüllüğü değişmektedir. Bu nedenle yalancı pozitif veya yalancı negatif sonuçlar ortaya çıkabilmektedir.

#### **2.2.4.2.2 Antikor Saptayan Tanı Testleri**

Virüse karşı oluşturulan antikorları tespit eder. Bu nedenle oluşan antikor cevabın saptanabilmesi haftalar sonra mümkün olur. Yakın zamanda virüs ile karşılaşanlarda negatif sonuçlar ortaya çıkmaktadır ancak bu durum enfeksiyonu dışlatmaz (42).

#### **2.2.4.3 Klinik Laboratuvar Testleri**

Biyokimyasal, immünolojik ve hematolojik laboratuvar testleri, hastalığın ağırlığının ve prognozunun değerlendirilmesi, uygun tedavi yönteminin seçilmesi ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde önem teşkil etmektedir. Hastalığın başlangıç tanısında ve hasta izleminde istenen temel testler tam kan sayımı, elektrolitler, üre/ kreatin, Alanin aminotransferaz (ALT) / Aspartat aminotransferaz (AST), troponin, enflamasyon ile ilgili parametreler (ferritin, C-reaktif protein (CRP), Eritrosit sedimantasyon Hızı (ESH) ve prokalsitonin) ve D-dimer, Protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) gibi pıhtılaşma ve fibrinolitik sistemle ilgili parametrelerdir. SARS-CoV-2 akciğer dışında, karaciğer, böbrekler ve kalp gibi pek çok sistemi etkilemektedir. Bu nedenle bu sistemlere ait değerlendirmelerin yapılabilmesi için laboratuvar testleri büyük öneme sahiptir (43). Hastalığın erken döneminde nonspesifik semptomlar ile birlikte tam kan sayımında lökosit ve lenfosit sayısı normal veya hafif azalmış olarak saptanır. Artmış inflamatuvar mediatörler ve sitokinler ve lenfositlerin yüzeylerinde ACE-2 reseptörü exprese etmeleri bu hücrelerin lizisine neden olmaktadır. Artan İnterlökin-6 (IL-6), İnterlökin-2 (IL-2), İnterlökin-7 ( IL-7), granülosit koloni stimülan faktör, interferon gama inducible protein 10 ve tümör nekrozis faktör (TNF)- alfa lenfosit apoptozunu tetiklemektedir. Yapılan farklı çalışmalarda lenfopeni ve yoğun bakım ihtiyacı ve ARDS gelişimi arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (44).

Dokuz çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde kritik COVID-19 hastalarında trombosit sayısının belirgin olarak azaldığı sonucuna varılmıştır. Trombosit/ lenfosit oranının artması da uzamış hastane yatışı ile ilgili bulunmuştur (45).

Çin’ de epideminin başlangıcındaki ilk iki haftada Guan ve ark. 1099 vakanın laboratuvar bulgularını inceleyen bir çalışma yapmıştır. Bu çalışmada başlangıç döneminde hastaların %83,2’ sinde lenfopeni, %36,2’ sinde trombositopeni ve %33,7’ sinde lökopeni saptanmıştır. Aynı çalışmada hastaların % 60,7’ sinde CRP seviyesi artmış olarak bulunmuştur. Artmış prokalsitonin seviyesi sekonder bakteriyel enfeksiyon geliştiğini gösteren bir parametredir ve hastaların %5,5’ inde yüksek saptanmıştır. Laktat dehidrogenaz (LDH) hastaların %41’ inde yüksek bulunmuştur (34).

COVID-19 hastalarında özellikle de kritik hasta grubunda koagülasyon sistemi ile ilgili problemler nispeten sık olarak ortaya çıkmaktadır. Epideminin ilk iki ayında Çin’ de yapılan ve 560 hastayı kapsayan çok merkezli retrospektif bir çalışmada hastaların 260 (%46,4)’ ında artmış D-dimer seviyesi ( $\geq 0,5$  mg/L) saptanmıştır. Troponin-T yüksek olan hastalarda PT, aPTT ve D-dimer seviyelerinin de artmış olduğu tespit edilmiştir. D-dimer ve PT değerlerindeki artışın ARDS gelişim ve mortalite riskini arttırdığı saptanmıştır. COVID-19 hastaları dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) ve venöz tromboemboli (VTE) gelişimi açısından yakın takip edilmelidir. Hastanede yatan diğer hasta gruplarına göre VTE gelişme riski COVID-19 hastalarında %10 daha fazladır (46).

**Tablo 1.3. :Şiddetli/kritik COVID-19 hastalarında istenen laboratuvar testleri ve klinik izlemdeki yeri**

| TEST ADI                         | SAPTANAN DEĞİŞİM                                                             | KLİNİK İZLEMDEKİ YERİ                                                                          |
|----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tam kan sayımı                   | Lökosit ve nötrofil sayısında artma<br>Lenfosit ve platelet sayısında azalma | Lenfopeni, nötrofili ve trombositopeninin saptanması,, nötrofil/lenfosit oranının belirlenmesi |
| Elektrolitler                    | Hiponatremi<br>Hipokalemi<br>Hipokalsemi                                     | Metabolik dengenin tespiti                                                                     |
| Glukoz                           | Artma                                                                        | Metabolik dengenin tespiti                                                                     |
| AST/ALT/<br>Total bilirubin      | Artma                                                                        | Karaciğer hasarının saptanması                                                                 |
| Albumin                          | Azalma                                                                       | Karaciğer yetmezliğinin belirlenmesi                                                           |
| Kan üre azotu(BUN)/<br>Kreatinin | Artma                                                                        | Böbrek hasarı ve yetmezliğinin saptanması                                                      |
| Troponin T/I<br>Miyoglobin       | Artma                                                                        | Kardiyak hasarın tanı ve takibi                                                                |
| Laktat dehidrogenaz (LDH)        | Artma                                                                        | Çoklu organ yetmezliği/akciğer hasarı değerlendirmesi                                          |
| BNP/NT-proBNP                    | Artma                                                                        | Kardiyak yetmezlik değerlendirmesi                                                             |
| ESH/CRP                          | Artma                                                                        | Enfeksiyon ve inflamatuvar sürecin takibi                                                      |
| Prokalsitonin                    | Artma                                                                        | Bakteriyel süperenfeksiyonların belirlenmesi                                                   |
| IL-6/ IL-2/IL-10                 | Artma                                                                        | Hiperinflamasyon/Sitokin fırtınası belirlenmesi                                                |

|                 |         |                                           |
|-----------------|---------|-------------------------------------------|
| İnterferon(IFN) |         |                                           |
| PT/APTT         | Uzaması | Koagülopati değ erlendirmesi              |
| D-dimer         | Artma   | Koagülopati değ erlendirmesi              |
| Fibrinojen      | Azalma  | Koagülopati değ erlendirmesi              |
| Ferritin        | Artma   | Enfeksiyon ve inflamatuvar cevabın izlemi |

### 2.2.5 RADYOLOJİK BULGULAR

Görüntüleme yöntemleri hastalık tanısında ve komplikasyonların belirlenmesinde kullanılmaktadır. Tarama amacıyla kullanılması önerilmemektedir. RT-PZR COVID-19 tanısında altın standart yöntem olarak kabul edilmekle birlikte testin klinik uygulamadaki duyarlılığının yeterince yüksek olmaması ve bazı durumlarda teste ulaşım imkanının olmaması nedeni ile tanı aşamasında direkt grafi ve bilgisayarlı tomografi kullanılmaktadır. Bu yöntemlerin en büyük riski radyasyon maruziyeti ve hastalık bulaşmasına katkıda bulunmasıdır. Bulaşı önlemek için görüntüleme yapılan kişilerin ve görevli personelin maske takması, her hastadan sonra görüntüleme yapılan odanın ve cihazın dezenfeksiyonu yapılmalıdır. Direkt grafi ve bilgisayarlı tomografi tanı aşamasında ve hasta takibinde sıklıkla kullanılan yöntemler olmakla birlikte, toraks ultrasonografisi de kullanılabilecek diğ er bir yöntemdir ancak ultrason yapacak deneyimli personel ihtiyacı ve hastalık bulaşma riskini arttırması nedeni ile klinik kullanımı kısıtlıdır.

Hastalığın erken döneminde ve hafif semptomları olan kişilerde direkt grafinin tanıs l değ eri düşüktür. Semptomların başlangıcından sonraki 10-12. günler direkt grafideki bulguların en belirgin olarak izlendiğı dönemdir.  oğ nlukla bilateral, perifer l ve alt zon ağırlıklı yerleşim gösteren konsolidasyon ve buzlu cam opasiteleri görülmektedir. Plevral efüzyon saptanabilir ancak nadir görülen (%3) bir bulgudur. Bilgisayarlı tomografi özgüllüğü %25-53, duyarlılığı % 60-98 aralığındadır. BT standart dozda veya düşük dozda çekilebilmektedir ancak düşük doz BT çekiminde buzlu cam opasiteleri görülemeyebilir. Eşlik eden başka komplikasyon yoksa intravenöz kontrast madde kullanılmasına gerek yoktur. COVID-19 hastalarında pulmoner tromboemboli riskindeki artış nedeni ile gerekli hastalarda Toraks BT anjiyografi çekilebilir. BT’ de tipik olarak bilateral, subplevral ve posterior tutulum hakimdir. Nodül veya kitle şeklinde buzlu cam opasiteleri izlenmektedir.

Bunun haricinde infiltrasyonlar, lineer, körvilineer ve perilobüler opasiteler görülebilmektedir. Daha nadir olmakla birlikte kaldırım taşı (crazy paving) , ters halo bulgusu (atoll sign) ve lezyonlara giden damarlarda dilatasyon izlenebilir. Hastalığın erken döneminde BT bulgusu saptanmayabilir ve bu nedenle BT bulgusunun olmaması hastalığı dışlatmaz (47).

BT bulgularının anlaşılır ve standart olması için geliştirilmiş pek çok sınıflama ve buna uygun olarak yapılan raporlama örnekleri bulunmaktadır. Britanya Toraks Görüntüleme Derneği (BSTI) sınıflaması ve COVID-19 Reporting and Data System (CO-RADS) sınıflaması en yaygın kullanılan sınıflama gruplarıdır.

#### CO-RADS Sınıflaması

CO-RADS 0: İncelemenin teknik olarak yetersiz olduğu bu nedenle değerlendirme yapılamayan grup.

CO-RADS1: Normal akciğer BT bulguları varlığı veya herhangi bir infiltrasyon, tomurcuklanmış ağaç, kalp yetmezliği bulguları, sarkoidoz, pnömokonyoz, malign lezyon ve benzerlerinin görülmemesidir. Amfizem, fissür çevresi nodüller ve benign nodüller bu gruba dahil edilir.

CO-RADS2: COVID-19 pnömonisi ile uyumlu olmayan; ancak diğer bronşit, enfeksiyöz bronşiyolit, bronkopnömoni, lobar pnömoni ve pulmoner apse ile uyumlu bulguların varlığı; tomurcuklanmış ağaç, sentrilobüler nodüller, bronşektazi, bronş duvarında kalınlaşma, lobar konsolidasyon, kavite olması bu gruba dahil edilir.

CO-RADS3: COVID-19 pnömonisi için şüpheli bulgular varlığı. Diğer viral pnömoniler ve atipik etkenlere bağlı da olabilir. Bu grup geniş bir yelpazeye sahiptir bu nedenle ayırım oldukça zordur. Buzlu cam infiltrasyonunun perihiler, sekonder pulmoner lobül veya yaygın olması ile birlikte plevral efüzyon yokluğu, periferik alanların kısmen korunması bu gruba dahil edilir.

CO-RADS4: COVID-19 pnömonisi için yüksek olasılıklı infiltrasyonların izlendiği durumdur. BT bulguları CO-RADS 5 ile benzerlik göstermekle birlikte tek taraflı olması, perivasküler kalınlaşma, periferik ve visseral plevraya kadar uzanım gösteren buzlu cam yoğunlukları bu gruba dahil edilir.

CO-RADS5: BT bulguları çok yüksek ihtimalle COVID-19 pnömonisi ile uyumludur. COVID-19 pnömonisi için mutlak bulgulardan bilateral fissürlerinde dahil olduğu visseral

plevranın yüzeyince uzanımlı buzlu cam infiltrasyonu, konsolidasyon varlığı ve/veya yokluğudur.

CO-RADS6: RT- PZR testi pozitif saptanan kişiler (48,49).



Tablo 1.4. : Britanya Toraks Görüntüleme Derneği (BTS) Sınıflaması

| PATERN                                                           | TANIMLAMA                                                                                                                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Klasik COVID-19                                                  | <p>Alt lob ve periferik ağırlıklı, multipl, bilateral* buzlu cam opasiteleri</p> <p>Kaldırım taşı bulgusu</p> <p>Periferik konsolidasyon</p> <p>Hava bronkogramı</p> <p>Ters halo/perilobüler patern**</p> |
| Olası COVID-19                                                   | <p>Alt lob dominant, bronkosentrik ve periferik konsolidasyon</p> <p>Ters halo/perilobüler patern**</p> <p>Sınırlı sayıda buzlu cam opasitesi</p>                                                          |
| Belirsiz                                                         | <p>Diğer üç gruba uymayan Radyolojik olarak bu paternleri gösteren ama klinik olarak alternatif tanı düşündüren bulgular</p>                                                                               |
| Uyumsuz, COVID-19 dışı                                           | <p>Lobar pnömoni</p> <p>Kaviter enfeksiyon</p> <p>Tomurcuklu dal görünümü/sentrlobüler nodüller</p> <p>Lenfadenopati,</p> <p>Plevral effüzyon</p> <p>Yaygın pulmoner fibrozis</p>                          |
| *>1 lezyon, tek taraflı olabilir. **Organize pnömoni paternleri. |                                                                                                                                                                                                            |



## 2.2.6 TEDAVİ

### 2.2.6.1 Klorokin ve Hidroksiklorokin

Hidroksiklorokin uzun yıllardır anti-romatizmal ve anti-malaryal etkisi nedeni ile klinik kullanımda olan bir ilaçtır. Klorokin ve hidroksiklorokin ile ilgili yapılan in vitro çalışmalarda SARS CoV-2' ye karşı etkili oldukları gösterilmiştir. Hidroksiklorokinin anti-viral etkisi klorokine kıyasla daha fazladır. Her iki ilaçta konak hücre yüzeyinde bulunan ACE-2 'nin glikolizasyonunu inhibe edici etki ile virüsün hücreye girmesini engeller. Ayrıca endozom ile hücre içerisine giriş yapan SARS CoV-2' yi inhibe ederler. Anti-inflamatuvar ve immünmodülatör etkileri aracılığı ile sitokin üretiminin azaltılmasını sağlarlar. Klorokinin kardiyak yan etkisinin fazla olması, hidroksiklorokinin anti-inflamatuvar ve anti-sitokin etkisinin daha belirgin olması ve daha iyi tolere edilmesi nedeniyle hidroksiklorokin COVID-19 tedavisinde ön plana çıkmıştır. Pandeminin başlangıcında ülkemizde de hidroksiklorokin kullanılmış ancak ilerleyen dönemde yapılan çalışmalarda COVID-19 tedavisinde etkili olmadığının belirlenmesi üzerine kullanımından vazgeçilmiştir (50).

### 2.2.6.2 Favipravir

RNA virüslerine etkili olan guanozin pürin nükleotid analogudur. RNA' ya bağlı RNA polimeraz inhibitörü olarak görev aldığından Deoksiribonükleik asit (DNA) virüsleri ve insan hücrelerine karşı etkisizdir. İlk olarak 2014 yılında Japonya'da nöraminidaz inhibitörlerine dirençli olan influenza virüsüne karşı bunu takiben Norovirüs ve Ebola enfeksiyonlarının tedavisinde gündeme gelmiştir. Oral yoldan uygulanmakta ve karaciğerde aldehid oksidazla metabolize edilmektedir. İnfluenza tedavisinde 1. Gün 1600 mg günde 2 defa, 2 ve 5.günler 600 mg günde 2 defa olarak kullanımı önerilmiştir. COVID-19 tedavisinde de buna benzer kullanım önerilmiştir. En sık gözlenen yan etkiler karaciğer enzimlerinde artma, ishal, nötropeni ve hiperürisemidir (50,51). Ülkemizde pandeminin başlangıç döneminde yaygın olarak kullanılmış ancak ilerleyen dönemde erişkin hasta tedavisi rehberinde yapılan güncelleme ile hasta özelinde değerlendirme yapılarak hekimin uygun gördüğü hastalarda kullanılması önerilmiştir (51).

### 2.2.6.3 Remdesivir

Viral RNA bağımlı RNA polimeraz enzimini inhibe ederek etki gösteren bir nükleozid analogudur. İlk olarak 2014 de Ebola virüsüne karşı kullanılmıştır. SARS CoV, SARS CoV -2 ve MERS CoV karşı in vitro olarak etkili olduğu gösterilmiştir (52). En sık saptanan yan

etkisi karaciğer enzimlerinde artıştır. Oral biyoyarlanımının düşük olması nedeni ile intravenöz yolla uygulanır. 1. gün 200 mg, 2-5. Gün 100 mg olacak şekilde 30-120 dakika infüzyon yoluyla uygulama yapılır. Çocuklarda kullanılabilir. Gebe ve emzirenlerde kar/zarar oranı değerlendirilerek kullanılması önerilir. Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) < 30ml/dk olanlarda ve ALT/AST normalin 5 katından fazla artmış ise kullanımı önerilmemektedir (53).

#### **2.2.6.4 Lopinavir / Ritonavir**

Temel olarak insan immün yetmezlik virüsü (HIV) tedavisinde kullanılan antiretroviral bir ajandır. Virüslerde proteaz inhibisyonu yaparak etki göstermektedir. Koronavirüslere karşı etkin olduğu in vitro olarak gösterilmiştir. Virüs replikasyonunun erken döneminde etkin olması nedeni ile geç dönemde başlanmasının herhangi bir yararı olmadığı gösterilmiştir. Oral yolla günde iki defa 400mg /100 mg olacak şekilde ve en fazla 14 gün süre ile kullanılması önerilmektedir. Yan etki profili bulantı, kusma gibi hafif tablodan; hepatotoksisite, pankreatit, atriyoventriküler (AV) blok, QT uzaması, PR uzaması, hipersensitivite reaksiyonu, anjioödem gibi hayatı tehdit edici durumlara kadar varabilmektedir. İlaç başladıktan sonra transaminaz takibi yapılmalıdır (54).

#### **2.2.6.5 Molnupiravir**

Viral RNA bağımlı RNA polimeraz enzimi üzerine etkili olan ve virüsün replikasyon ve transkripsiyonunu inhibe ederek etki gösteren bir ilaçtır (55). Sağlık bakanlığı erişkin hasta tedavisi rehberine göre 18 yaş ve üzerinde olan, COVID-19 tanısı RT-PZR testi ile doğrulanan, hafif – orta şiddetteki ve ağır pnömoni tablosuna ilerleme riski bulunan hastalar için önerilmektedir. Semptomların ilk beş gününde başlanması gereklidir. COVID-19 aşısı yapılmayan grupta da kullanılabilir (41).

#### **2.2.6.6 Kortikosteroidler**

Oksijen saturasyonunda hızlı düşme saptanan, akciğer görüntülemelerinde progresyon gösteren ve proinflatuvar yanıtta artış izlenen hastalar kortikosteroid tedavi için uygun olan grubu oluşturmaktadır. Orta şiddetteki vakalar için 0,5-1 mg/ kg/ gün ve ağır vakalar için 1-2 mg/ kg /gün olacak şekilde 3-5 gün süre ile metilprednizolon kullanımı önerilmektedir. Steroid aracılı immünsüpresyona neden olması ve viral klirenste gecikme oluşturması nedeni ile daha yüksek dozda kullanım tavsiye edilmemektedir. Deksametazonun ağır vakalarda kullanımı da mortaliteyi azalmaktadır (56).



MAS gelişen olgularda uygulanabilir. Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) rehberi yeterli çalışma olmadığı için bu ilacın kullanımını ne önermekte ne de karşı olduğunu belirtmektedir. Sağlık Bakanlığı Rehberinde erişkin MAS olgularında kullanılması önerilmektedir. Hafif hastalık tablosunda günde bir-iki kez 100 mg subkutan uygulanabilirken, şiddetli veya çok şiddetli MAS bulguları varlığında günde 3 kez 200 mg i.v. uygulamaya kadar doz artırılabilir. Yanıt alınan hastalarda günlük doz düşürülebilir ve ihtiyaca göre gereken dozda kullanımı sürdürülebilir (61).

#### 2.2.6.9 Antikoagülan/Antiagregan Ajanlar

COVID-19 hastalarında arteriyel ve venöz tromboemboli riski artmıştır. D-dimer yüksekliği mortalite ile ilişkilidir ve D-dimer seviyesi normalden >2 kat yüksek olan grupta antikoagülan tedavi süresi 45 güne uzatılmalıdır (58).

**Tablo 1.5. :COVID-19 takibinde kullanılan koagulopati belirteçleri ve hastaneye yatış gerektiren sonuçlar**

| (Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği – Ara Rehberi (ISTH-IG)) |                                              |
|--------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| Laboratuvar istemi                                                 | Anlamlı sonuç                                |
| Trombosit                                                          | <100000/mm <sup>3</sup>                      |
| PT                                                                 | 3 saniye uzama                               |
| aPTT                                                               | 5 saniye uzama                               |
| Fibrinojen                                                         | <200 mg/dl                                   |
| D-Dimer                                                            | X 2 - 3 kat artışı (eşik değer net değildir) |

Hastanede takip edilen tüm COVID-19 hastalarında aktif kanama ve ciddi trombositopeni (<25-30.000/ mm<sup>3</sup>) varlığı olmadığı sürece tromboz profilaksisi yapılması önerilmektedir. Tromboz profilaksisi amacıyla düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) kullanılması, standart heparine göre daha nadir trombositopeni oluşturması ve daha az enjeksiyon gerektirmesi nedeni ile tercih edilir. Oral antikoagülanlar profilaksi amacıyla kullanılmamaktadır. Hafif/orta dereceli hastalık tablosunda Vücut Kitle İndeksi (VKI)< 40 kg/ m<sup>2</sup> ise Enoksaparin 40 mg/ gün sc, VKI >40 kg/ m<sup>2</sup> ise Enoksaparin 40 mg 2x1 sc kullanılması önerilir. Ağır COVID-19 hastalarında Enoksaparin 40 mg 2x1 sc veya standart

heparin 7500 U/ ml 3x1 kullanılması önerilir. Kreatin klirensi (CrCl) < 30ml/ dak. olan hastalarda enoksaparin kullanılması önerilmez (58).

#### Dipiridamol

Fosfodiesteraz enzimini inhibe ederek, Adenozin difosfat (ADP)' nin trombosit içine alınmasını bloke eder. ADP olmayınca siklik adenozin monofosfat (cAMP) yolağı bloke olur ve böylece cAMP yolağına bağlı, hem vazodilatasyon hem de trombosit agregasyonu inhibe olur (62). Antiagregan ve antiinflamatuvar etki göstermesi ve yapılan bazı in vitro çalışmalarda SARS-CoV-2' nin replikasyonunu azaltması nedeni ile hastalığın erken döneminde kullanılabilir. Oral yolla 2x75 mg olarak kullanılır. Hipotansiyon, bronkospazm ve trombositopeni gibi yan etkilere dikkat edilmelidir (58).

#### Aspirin

Siklooksijenaz-1 (COX-1) ve siklooksijenaz-2 (COX-2) (prostaglandin-PG- H sentaz-1 ve 2 olarak da adlandırılır) enzim aktivitelerini geri dönüşümsüz olarak inhibe etmektedir. Aspirin COX-1' i COX-2' ye göre daha fazla inhibe eder. COX-1 trombositlerde, COX-2 ise inflamatuvar yanıt gösterebilen hücrelerde daha fazla oranda bulunmaktadır (62). COVID-19 hastalarında 100 mg/ gün verilmesinin akciğer hasarını azalttığına dair çalışmalar mevcuttur ancak daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (58).

### 2.3 POST COVID-19 SENDROMU

Pandeminin başlangıç döneminde sağlık politikaları COVID-19 ile ilgili semptom ve komplikasyonları saptamaya ve bunları tedavi etmeye odaklanmıştır. Akut faz sonrası dönemde bazı hastalarda persistan veya yeni gelişen semptomların ortaya çıkması yeni bir değerlendirme ve hasta yönetimi planlamayı gerektirmiştir.

Hastalığın akut dönemi sonrasında devam eden semptomların varlığı ve hastalığın geç dönem etkileri nedeni ile long COVID-19, post COVID-19, SARS-CoV-2 enfeksiyonu postakut sekelleri (PASC) gibi çeşitli tanımlamalar yapılmıştır. Akut enfeksiyon sonrası dönemde görülen semptom ve klinik tablolar viral hastalıklar, sepsis, kritik hastalık sonrasında da görülmekle birlikte bazı bulgular COVID-19 sonrası döneme özgüdür (63).

Terminolojide netlik olmamakla birlikte Hastalık Kontrol ve Koruma Merkezi (CDC) hastalık seyrini akut dönem, subakut dönem, postakut hiperinflamatuvar dönem ve geç sekel dönem olarak dört gruba ayırmıştır (64). Bu sınıflamanın haricinde National Institute for

Health and Care Excellence (NICE) rehberinde akut dönem, uzamış semptomatik dönem ve Post COVID-19 sendromu (PCS) olarak tanımlama yapılmıştır. Akut dönem hastalık başlangıcından 4 haftaya kadar olan dönemi, uzamış semptomatik dönem 4-12 haftalar arasındaki dönemi, Post COVID-19 sendromu 12 haftadan sonra devam eden semptom ve bulguları kapsayan ve semptomların alternatif tanılar ile açıklanamadığı dönem olarak tanımlanır (65). Long- COVID-19 (uzamış COVID-19) tanımı uzamış semptomatik dönem ve post COVID-19 sendromunu kapsamaktadır (66).

Post COVID-19 sendromu patofizyolojisi net olarak bilinmemektedir. Çoklu organ sistemi tutulumu yapması nedeni ile etiyolojide birden fazla faktörün rol aldığı düşünülmektedir. Çin, Fransa, İspanya, Amerika Birleşik Devletleri, İngiltere ve İtalya’da yapılan akut COVID-19’un uzun vadeli sonuçlarını değerlendiren çok sayıda çalışmadan elde edilen veriler sonucunda yoğun bakımda takip edilen ve mekanik ventilatör ihtiyacı olan hastaların post COVID-19 sendromu gelişme riskinin daha fazla olduğu görülmüştür. Kronik pulmoner hastalık varlığı, ileri yaş ve obezite de post COVID-19 sendromu gelişme riskini arttıran diğer durumlardır. Kadınlarda post COVID-19 sendromu daha sıktır ve anksiyete, depresyon ve yorgunluk önde gelen semptomlardır.

Etnik kökenin post COVID-19 sendromu ile ilişkisini araştıran çalışmalar limitlidir (67).

Post COVID-19 dönemdeki 488 hastayı kapsayan bir çalışmada en sık raporlanan semptomlar dispne, öksürük, tat ve koku kaybıdır. 110 hastayı değerlendiren farklı bir çalışmada yorgunluk ve dispne (%39) , uyku bozuklukları (%24), göğüs ağrısı (%12) ve öksürük (%11) en sık görülen semptomlar olarak belirtilmiştir (68).

Huang ve ark. tarafından akut COVID-19 dönemi sonrasında 1733 hastayı 6 ay süresince takip ettikleri bir çalışmada post COVID-19 dönemde en sık izlenen semptomlar yorgunluk (%63), takiben uyku bozuklukları (%26), depresyon/ anksiyete (%23) ve saç dökülmesi (%22) olarak raporlanmıştır (69).

Dispne, öksürük, oksijen ihtiyacı, difüzyon kapasitesinde azalma, yüksek rezolüsyonlu akciğer tomografisi (HRCT )’ de fibrotik değişiklikler ve buzlu cam opasiteleri varlığı akciğer ile ilgili en sık görülen uzun dönem komplikasyonlardır.

Direkt virüs aracılı sitotoksisite, ACE-2 reseptör down-regülasyonu, immün aracılı inflamasyon miyokard ve perikardı etkileyerek kardiyovasküler sistem hasarına ve buna bağlı

olarak dispne, yorgunluk, miyokardit, kardiyak rezervde azalma, renin anjiyotensin aldosteron sisteminde (RAAS) bozulma, otonom disfonksiyon ve aritmi gelişimine neden olmaktadır. Akut COVID-19 da hiperinflamasyon ve hiperkoagülabilite ilişkili olarak tromboemboli riski artmıştır. Devam eden hiperinflamatuvar durum ve endotel hasarı nedeni ile post COVID-19 dönemde de tromboemboli riski yüksektir.

Mikrovasküler trombus varlığı, sistemik inflamasyon ve direkt virüs aracılı nörotoksisite COVID-19 daki nörolojik komplikasyonlardan sorumludur. Uzamış yoğun bakım yatışı ve entübasyon uzun dönemde nörolojik komplikasyon gelişme riskini arttırmaktadır. Anksiyete, depresyon, uyku bozuklukları, post travmatik stres bozukluğu ve inme en sık görülen nöropsikiyatrik durumlardır.

Viral hasar, inflamatuvar ve immünolojik bozukluklar, uzamış immobilizasyon, steroid kullanımı post COVID-19 dönemde kan şekeri regülasyonunun bozulması, tiroidit, osteoporoz gelişimi gibi endokrin problemlere neden olmaktadır (67).

### **2.3.1 COVID-19 ve Nöropsikiyatrik Komplikasyonlar**

COVID 19 tüm dünyayı derinden etkileyen bir durumken kişilerin ruh sağlığını etkilemesi de beklenen bir sonuçtur. Hastalığın medyada her gün işlenmesi, karantina ve sosyal izolasyon süreçleri, yakınlarından uzak kalma ve onları kaybetme korkusu, insanlarda tükenmişlik, kaygı, üzüntü, sinirlilik ve suçluluk hissi gibi pek çok olumsuz duygunun daha yoğun yaşanmasına yol açmıştır (70) .

Karantina başlı başına bir travmadır ve akut stres bozukluğu ile kaygı bozuklukları riski COVID-19' un erken dönemde artmıştır. Daha önceki yıllarda yapılan çalışmalar ışığında uzun dönemde toplumda post travmatik stres bozukluğu, majör depresyon ve alkol, madde bağımlılığı vakalarının da artması beklenmektedir (71). COVID-19' un ruh sağlığına etkisinin yanısıra, ruh hastalıklarının da COVID-19'a etkisini ve bu kısır döngüyü tetiklediğinin bir çok çalışma desteklemektedir. Örneğin; Çin' de yapılan bir çalışmada ruh sağlığı bozukluğu olan kişilerin enfeksiyona daha duyarlı olduğu vurgulanmıştır (72). Bu duyarlılığın artış nedenleri olarak bilişsel bozukluklar, risk farkındalığının azalması, hastalarda kişisel korunma ile ilgili gerekli önlemlerin alınamaması, psikiyatri servislerindeki sınırlı koşullar ve polikliniğe erişimdeki zorluklar gösterilmiştir. Ruh sağlığı bozuklukları olan kişiler, COVID-19 salgınının getirdiği duygusal tepkilerden daha fazla etkilenebilir ve bu da genel popülasyona kıyasla var olan bir bozukluğun nüksetmesine veya kötüleşmesine neden olabilir. Ayrıca ruh

sağlığı bozukluklarının pnömoni de dahil olmak üzere enfeksiyon riskini artırdığı bilinmektedir (73). COVID-19 salgınının aynı zamanda korku, kaygı ve depresyonun da yayıldığı bir salgın olduğunu söyleyebiliriz.

COVID-19' un yaygın olarak bildirilen semptomlarından biri de yorgunluktur. Bazı kişilerin bu enfeksiyondan kurtulmalarına rağmen, ciddi düzeyde uzun süreli yorgunluk yaşamaya devam ettiği görülmektedir ve bu viral yorgunluğun, hastalığı atlatanların karşılaştığı en yaygın uzun vadeli sağlık problemlerinden biri olduğu belirtilmektedir (74).

Post-viral Yorgunluk Sendromu olarak adlandırılan bu terim, 1980'li yılların sonlarına doğru kullanılmaya başlanmıştır (75). Bu sendroma ait temel belirtiler; şiddetli kas yorgunluğu, kas ağrısı, halsizlik ve dinlenme hissinin oluşmadığı uyku problemleridir (76). Viral menenjit, Ross River Virüsü, Epstein-Barr Virüsü gibi çeşitli enfeksiyonlar sonrasında bu sendromun görüldüğüne dair raporlar bulunmaktadır (77).

2003 yılının başlarında Güney Doğu Asya'da ortaya çıkan Şiddetli Akut Solunum Sendromu (SARS) sonrasında da sıklıkla bildirilen Post-viral Yorgunluk Sendromu, COVID-19 enfeksiyonu geçirmiş bireylerde de görülmesiyle önemli bir semptom yüküne işaret etmektedir (78).

Koronavirüs enfeksiyonu geçirenlerde yorgunluk şiddetinin ve yaygınlığının araştırıldığı bir çalışmada, post-viral yorgunluğun günlük yaşam aktivitelerini olumsuz etkilediği ve katılımcıların %31' inin yorgunluk nedeniyle işlerine dönemmediği bildirilmiştir (79). Viral bir enfeksiyonun ardından bu denli yaygın ve yüksek oranlarda görülen yorgunluk sendromunun ortaya çıkışı birçok faktör ile ilişkilendirilebilir ancak net bir mekanizması bilinmemektedir (80).

Depresyon ve anksiyete semptomları, geniş ölçüde stresli durumlara normal bir tepkidir ve izolasyon koşulları ve ortamdaki değişikliklerle ilgili doğru ve zamanında bilgi ile azaltılabilir. Yalnızlık hissi ve umutsuzluk, yaşananlar üzerinde kontrolünün olmadığı duygusu, çökkün ve umutsuz hissetmeye neden olabilir. Karantina ve izolasyondaki bireylerin evin içinde günlük rutinlerini sürdürmelerini önermek, olabildiğince karar verme süreçlerine katılmalarını sağlamak ve olabildiğince karar verme konusunda yetki vermek zorlu durumlarda kişilerin kendilik değerlerini tamirine yardım eder.

SARS salgını sırasında yaşanan karantina uygulaması Kanada'da 15.000 kişiyi etkilemiştir. Temsili bir örnekte gerçekleştirilen anket çalışmasında karantinanın 10.



gününde katılımcılar %29 oranında Travma Sonrası Stres Bozukluğu (TSSB) ve %31 oranında depresyon belirtileri göstermişlerdir. Karantina süresi arttıkça TSSB bulgularının sıklığı artmaktadır. SARS tanısı almak veya SARS tanısı almış biriyle doğrudan temas etmenin de TSSB ve depresyon tanıları açısından risk etmenleri olduğu saptanmıştır (81). COVID-19 salgını sırasında yapılmış olan bir başka araştırmada 33.062 olgunun değerlendirildiği 13 araştırmanın meta-analizinde, anksiyete oranları %23,2, depresyon oranları %22,8, uykusuzluk %38,9 olarak saptanmıştır (82).

Salgınlar sırasında anksiyete bozuklukları (özgül fobi, panik bozukluk, yaygın anksiyete bozukluğu) oranlarında artış beklenebilir. Panik ataklar sırasında kişi bedensel bir ya da birkaç belirti oluşumu sonrasında kendisine çok daha kötü bir şey olacak endişesi ile yoğun bir anksiyete atağı yaşamaktadır. Salgın sırasında salgında ortaya çıktığı bilinen belirtilerden bir tanesinin varlığı bile kişinin salgına yakalandığı ve çok daha kötü bir hastalık tablosunun gelişebileceği endişesi kolaylıkla gelişebilecektir (83).

Anksiyete de depresyon gibi yardım alamama, ayrılma ve izolasyon dahil olmak üzere yaşam şartlarında aniden kötüleşmeye olağan bir tepkidir. Ayrıca ateş, hipoksi öksürük gibi ilaç yan etkileri ile karışabilir. İlaç yan etkileri anksiyete belirtilerinin artmasına yol açabilir (84).

Anksiyete düzeyinin yükselmesi ile salgın sırasında yaşanan olayların travmatik algılanması sonrası akut stres bozukluğu ya da travma sonrası stres bozukluğu belirtileri görülebilir.

### 3 GEREÇ ve YÖNTEM

#### 3.1 Gereçler

Çalışmamıza, Sağlık Bakanlığından ‘ COVID-19 Çalışmaları İzni’ ve Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi (EBYU) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’nun 10/01/2022 tarihli ve 14 sayılı toplantısında alınan 14/16 sayılı kararı ile etik onayı alınmıştır. Çalışmamız Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak gerçekleştirilmiştir ve çalışmaya alınan tüm hastalardan yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır. Tek merkezli, prospektif çalışmamıza 15 Ocak 2022 – 15 Haziran 2022 tarihleri arasında EBYU Tıp Fakültesi Mengücek Gazi Eğitim Araştırma Hastanesi (EAH) Göğüs Hastalıkları Polikliniğine gelen RT-PZR testi pozitifliği ile COVID-19 tanısı almış ve tanı tarihi üzerinden en az 12 hafta geçmiş ayakta, serviste ve/veya yoğun bakım ünitesinde takip edilmiş olan 300 hasta dahil edilmiştir.

Araştırmada Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği, Pittsburg Uyku Kalitesi İndeksi, Mini Mental Durum Testi, Modifiye Medical Research Council Dispne Skalası, Yorgunluk (fatigue) Şiddet Ölçeği, EuroQol-5D-5L Yaşam Kalitesi Değerlendirme Ölçeği, Travma Sonrası Stres Bozukluğu Kısa Ölçeği kullanılarak yaşam kalitesi, travma sonrası stress bozukluğu, kronik yorgunluk sendromu (tükenmişlik sendromu -fatigue), depresyon ve anksiyete, nefes darlığı, uyku kalitesi ve mental durum değerlendirilmiştir. Kullanılan her bir testin Türkçe validasyonu bulunmaktadır.

#### 3.2 Hastalar

Çalışmamızda RT-PZR testi pozitifliği ile COVID-19 tanısı alan ve tanı tarihi üzerinden en az 12 hafta geçmiş, polikliniğimize kontrol amacıyla başvuran ayakta takip edilmiş 150 hasta, serviste takip edilmiş 91 hasta veyoğun bakım ünitesinde takip edilmiş 59 hasta dahil edilmiştir.

Ayaktan takip edilen hastalar = Grup-1 (ateş, öksürük, balgam, kas ağrısı, RT-PZR testi pozitif olan ve herhangi bir radyolojik COVID-19 pnömoni belirtisi olmayan hastalar), Göğüs Hastalıkları servisinde takip edilen hastalar = Grup-2 (COVID-19 pnömonisinin radyolojik buzlu cam varlığına ek olarak, pozitif RT-PZR testi sonucu olan ateş, prodüktif öksürük ve miyalji gibi semptomları olan hastalar) ve yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastalar = Grup-3 (pozitif RT-PZR testi sonucu ve yüksek akım oksijen tedavisi gereksinimine ek olarak solunum hızı > 30/dakika, şiddetli solunum semptomları varlığı, ortam havasında oksijen satürasyonu (SpO<sub>2</sub>) < %90, PaO<sub>2</sub>/ FiO<sub>2</sub> < 200 olan hastalar, yüksek frekanslı oksijen tedavisi

(HFOT), non-invaziv mekanik ventilasyon (NIMV) veya invaziv mekanik ventilasyon (IMV) gereksinimi olan hastalar) olmak üzere üç gruba ayrıldı.

COVID-19 tanısı U07.3 ICD kodu ile tanımlanmıştır.

### **3.2.1 Çalışmaya Hasta Dahil Etme Kriterleri**

1. Helsinki Deklerasyonu'na uygun olarak, bilgilendirilmiş gönüllü katılımcı rıza belgesini kabul edenler,
2. RT-PZR testi pozitifliği ile COVID-19 tanısı almış ve tanı tarihi üzerinden en az 12 hafta geçmiş olan hastalar,
3. 18-90 yaş arası hastalar,
4. Koopere hastalar,
5. Okuma –yazma bilen hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

### **3.2.2. Çalışma Dışı Bırakma Kriterleri**

1. RT-PZR testi negatif olup diğer tanısal yöntemler ile COVID-19 tanısı almış hastalar
2. Gebeler,
3. 18 yaş altı ve 90 yaş üstü hastalar,
4. Okuma- yazma bilmeyen hastalar,
5. Görme ve işitme engeli olan hastalar,
6. Gönüllü olmayanlar çalışma dışı bırakılmıştır.

### **3.3 Tanımlar**

COVID-19: SARS-CoV-2 'ye bağlı olarak ortaya çıkan, çoğunlukla temas ve damlacık yolu ile bulaşan asemptomatik durumdan, üst solunum yolu enfeksiyonu, pnömoni, ARDS ve ölüm kadar geniş bir klinik tablo ile karşımıza çıkan ve multisistem tutulumu yapan viral bir hastalıktır.

Post COVID-19: COVID-19 enfeksiyonu sonrası semptom ve bulguların 12 haftadan daha uzun sürmesi ve bu durumu açıklayacak başka nedenlerin dışlanması ile tanımlanan dönemdir.

### 3.4 Kişisel Veri Formu

Çalışmamızda hastaların yaşı, eğitim durumu, sigara kullanımı, ek hastalıkları, devam eden semptomların varlığı ile ilgili toplam 13 sorudan oluşan kişisel veri formu oluşturuldu. Kişisel veri formu hastalar ile yüz yüze konuşularak yapıldı.

### 3.5 Modifiye Medical Research Council (mMRC) Dispne Skalası

Fletcher tarafından 1952 yılında, kronik akciğer hastalığı olan ile olmayan kişilerin aktivite sırasındaki dispne derecelerini karşılaştırmak amacıyla kullanılmıştır. Sonrasında İngiliz Medikal Araştırma Kurulu (Medical Research Council: MRC), solunum yolu hastalıklarının doğal seyrinin takibi amacıyla bu ölçeği daha geliştirilmiş ve modifiye edilmiş haliyle kullanıma sunmuştur. Medical Research Council Scale (MRCS), dispne hissi ortaya çıkaran farklı seviyedeki fiziksel aktiviteler temel alınarak oluşturulmuş beş maddeli bir ölçektir. Hastalar kendilerinde dispne ortaya çıkaran fiziksel aktivite seviyesini ölçek üzerinde belirtirler. Çalışmamızda hastaların modifiye Medical Research Council (mMRC) skalasına göre evreleri sorgulanarak kayıt altına alındı.

### 3.6 Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği

Zigmond ve Snaith tarafından 1983' te geliştirilmiştir. Anksiyete ve depresyon alt ölçeklerini içermektedir. 7' si depresyon 7' si anksiyete belirtilerini araştıran toplam 14 maddeden oluşmaktadır. Her bir soru için 0-3 aralığında puanlama yapılmaktadır. Anksiyete alt ölçeği için 0-21, depresyon alt ölçeği 0-21 aralığında puanlama yapılmaktadır. 0-7 puan aralığı normal, 8-10 puan sınırdaki ve 11 puan ve üzeri anormal olarak değerlendirilir. Bedensel hastalığı olan grupta anksiyete ve depresyonu tarayarak risk grubunu belirleme amacıyla uygulanmaktadır. Aydemir ve ark tarafından 1997 yılında Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmış ve Türk Psikiyatri Dergisinde yayımlanmıştır. Çalışmamızda hastalar tarafından HAD ölçeğinde yer alan sorulara verilen cevaplar kayıt altına alındı.

### 3.7 Pittsburg Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ)

Buyse ve ark. tarafından 1989' da geliştirilmiş, Ağargün ve ark. tarafından 1996' da Türkçe' ye uyarlanmıştır.

Son bir aylık sürede uyku kalitesini ve bozukluğunu değerlendiren, 19 maddeden oluşan bir öz bildirim ölçeğidir. Toplam 24 sorudan oluşur, 19 soru öz bildirim sorusu, 5 soru eş veya

oda arkadaşı tarafından cevaplanacak sorulardır. Ölçeğin puanlanan 18 sorusu 7 bileşenden oluşur. Özel Uyku Kalitesi, Uyku Latensi, Uyku Süresi, Alışılmış Uyku Etkinliği, Uyku Bozukluğu, Uyku İlacı Kullanımı ve Gündüz İşlev Bozukluğu. Her bir bileşen 0-3 puan üzerinden değerlendirilir. 7 bileşenin toplam puanı hesaplanarak ölçek toplam puanı elde edilir. Toplam puan 0-21 aralığındadır. Toplam puanın 5'ten büyük olması “ kötü uyku kalitesini” gösterir. Çalışmamızda Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi soruları hastalar ve yakınlarına soruldu ve sorulara verilen cevaplar kayıt altına alındı.

### **3.8 EuroQol -5D-5L (5 dimentions-5 levels)(5 Boyutlu 5 Seviyeli) Yaşam Kalitesi Ölçeği**

European Quality of Life Yaşam Kalitesi Ölçeği; Batı Avrupa Yaşam Kalitesi Araştırma Topluluğu olan EuroQol grubu tarafından 1987 yılında geliştirilmiştir. European Quality of Life 5- Dimensions- 5 Levels Yaşam Kalitesi Ölçeği 2009 yılında aynı grup tarafından EuroQol-5D-3L ölçeğinin sensitivitesini arttırmak için geliştirilmiştir. Ölçek EQ-5D tanımlayıcı sistem ve EQ görsel analog ölçeği (EQ VAS) olmak üzere iki alt bölümden oluşur. Birinci bölümde 5 ayrı konu (hareket, özbakım, genel aktiviteler, ağrı/rahatsızlık, anksiyete/depresyon), 5 ayrı derecede sorgulanmaktadır. Sorulara verilen cevaplar 1-5 puan aralığında değişmektedir. 1 puan en iyi durumu 5 puan ise en kötü durumu göstermektedir. EQ VAS 0-100 arasında değişmektedir. Hastalara bugünkü sağlık durumlarını nasıl hissettikleri sorularak 0 ile 100 arasında bir puanlama yapılması istenir. Görsel analog ölçek bölümünden 0-100 aralığında değişen puan elde edilmektedir. Ölçeğin puanı arttıkça sağlık algısı olumlu yönde artmaktadır. 0 ile 1 arasında değişen indeks değerlerinin hesaplanması şeklindedir. İndeks skorlarında 0 değeri ölümü, 1 değeri kusursuz sağlığı göstermektedir. Ölçeğin EuroQol tarafından hesaplanmış Cronbach alfa değeri bulunmamakla birlikte uluslararası çalışmalarda bildirilen Cronbach alfa değerinin 0,80 üzerinde olduğu görülmektedir. Türkçe için güvenilirlik ve geçerlilik çalışması, 2007 yılında Eser ve ark. tarafından yapılmıştır.

### **3.9 Yorgunluk Şiddet Ölçeği (The Fatigue Severity Scale)**

Yorgunluk Şiddet Ölçeği (FSS) 1988 yılında Krupp ve arkadaşları tarafından geliştirilen, yorgunluğu değerlendiren ve 9 sorudan oluşan bir ölçektir. Her bir soru 0 ile 7 arasında puanlanır. Toplam skor 9'a bölünür ve ortalama  $< 4$  ise yorgunluk yok,  $\geq 4$  ise yorgunluk var olarak değerlendirilir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Gencay ve

ark. tarafından yapılmıştır. Çalışmamızda hastalara Yorgunluk Şiddet Ölçeği uygulandı ve sorulara verilen cevaplar kayıt altına alındı.

### **3.10 Travma Sonrası Stres Bozukluğu Kısa Ölçeği(The National Stressful Events Survey PTSD Short Scale (NSESSS))**

LeBeau ve arkadaşları tarafından (2014) geliştirilen bir öz bildirim ölçeğidir. Türkçe validasyonu Evren ve ark. tarafından (2015) yapılmıştır. Her bir soru için verilen cevaplar Likert tipi bir ölçekle değerlendirilmektedir. Toplam 9 sorudan oluşmakta ve her bir soru 0 ile 4 arasında puanlanmaktadır. Toplam puan 0-36 aralığındadır. Toplam puanın 24 üzeri olması travma sonrası stres bozukluğu açısından değerlendirmeyi gerektirir. Çalışmamızda hastalara Travma Sonrası Stres Bozukluğu Kısa Ölçeği uygulandı ve sorulara verilen cevaplar kayıt altına alındı.

### **3.11 Mini Mental Durum Testi**

Mini Mental Durum Testi 1975 yılında Folstein ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. Kişilerin global bilişsel seviyesinin değerlendirilmesinde kullanılan kısa, kullanışlı ve standardize bir yöntemdir. Oryantasyon, kayıt hafızası, dikkat ve hesaplama, lisan ve hatırlama olmak üzere beş bölümden oluşmaktadır. Toplam puan 0 ile 30 aralığındadır.

Toplam puanın 24' ün altında olması bilişsel bozukluk göstergesidir. 24 ve üzeri puanlar normal olarak değerlendirilir. 12 puan ve altı ciddi demans, 12 ile 17 puan aralığı orta- ciddi demans, 18 ile 23 puan aralığı hafif demans olarak değerlendirilir. Güngen ve ark. tarafından 2002 yılında Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır. Çalışmamızda hastalara Mini Mental Durum Testi uygulandı ve sorulara verilen cevaplar kayıt altına alındı.

### **3.12 Laboratuvar Yöntemleri**

Çalışmamıza katılan hastalarda serum üre ve kreatinin düzeyi, lipid profili, açlık kan şekeri düzeyi, glikolize hemoglobin A1C (HbA1C) düzeyi, ALT, AST, ALP, GGT düzeyleri, albümin düzeyi, tam kan sayımı, sodyum, potasyum, kalsiyum, magnezyum, folat düzeyi, vitamin B12 düzeyi, LDH, D DİMER, CRP, prokalsitonin, Tiroid uyarıcı hormon (TSH), serbest T3, serbest T4, demir, demir bağlama, ferritin düzeyi ölçülmüştür. Araştırmamıza katılan kişilerin hemoglobin, trombosit, nötrofil, lenfosit, monosit değerleri incelenmiştir. Laboratuvar tetkikleri için kullanılan cihazlar ve yöntemler: Venöz kan hasta örnekleri sekiz saat aç kaldıktan sonra alınmıştır. Hemogram (otomatize kan sayım cihazında, XN-1000,

Sysmex Corporation, Japonya), biyokimyasal parametreler ve lipid profili (Spektrofotometrik analiz, Beckman Coulter Olympus AU2700 Plus Chemistry Analyzer, Beckman Coulter, Tokyo, Japan) , C reaktif protein (Nefelometrik yöntem, BN II, Siemens, Munich, Almanya) ve tiroid hormonları (Access DXL 800 Unicel Beckmann Coulter, Tokyo, Japan) immünolojik olarak hastanemiz laboratuvarında çalışılmıştır.

### **3.13 İstatistiksel Analiz:**

Verilerin analizi IBM SPSS 25.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programında yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler sayısal değişkenler için ortalama  $\pm$  standart sapma ve ortanca(min – maks), nominal değişkenler ise frekans ve (%) olarak gösterilmiştir.

Gruplar arasındaki karşılaştırmalar sayısal değişkenler Kruskal Wallis testi ile değerlendirilmiştir. Nominal değişkenler Pearson Ki-Kare veya Fisher's exact testi ile değerlendirilmiştir.

$p < 0,05$  olan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

#### 4 BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların %45,3 (n=136)' ü erkek ve %54,7 (n=164)' si kadın idi (n=300). Yaş ortalamaları 57,17 (18-89) idi. Hastaların %40,7 (n=122)' si aktif sigara içicisi, %59,3 (n=178)' ü hiç sigara içmemişti. Hastaların %20,7 (n=62)' si ilkokul, %27,3 (n=82)' ü ortaokul, %38,3 (n=115)' ü lise, %13,7 (n=41)' si lisans mezunu idi. Hastaların demografik özellikleri ve eğitim düzeyi dağılımları Tablo 4.1.' de verilmiştir.

**Tablo 4.1.:** Hastaların gruplara göre demografik özellikleri dağılımları

| Parametre     |          | Grup-1      |              | Grup-2      |              | Grup-3      |              |
|---------------|----------|-------------|--------------|-------------|--------------|-------------|--------------|
|               |          | Sayı<br>(n) | Yüzde<br>(%) | Sayı<br>(n) | Yüzde<br>(%) | Sayı<br>(n) | Yüzde<br>(%) |
| Cinsiyet      | Kadın    | 91          | 60,7         | 49          | 53,8         | 24          | 40,7         |
|               | Erkek    | 59          | 39,3         | 42          | 46,2         | 35          | 59,3         |
| Sigara        | İçiyor   | 57          | 38           | 45          | 49,5         | 20          | 33,9         |
|               | İçmiyor  | 93          | 62           | 46          | 50,5         | 39          | 66,1         |
| Eğitim düzeyi | İlkokul  | 25          | 16,7         | 23          | 25,2         | 14          | 23,7         |
|               | Ortaokul | 29          | 19,3         | 33          | 36,3         | 20          | 33,9         |
|               | Lise     | 73          | 48,7         | 23          | 25,3         | 19          | 32,2         |
|               | Lisans   | 23          | 15,3         | 12          | 13,2         | 6           | 10,2         |



**Tablo 4.2.:** COVID-19 hastalık şiddetinin sigara ile ilişkisi

|                                                                                         |             |               | Grup-1          | Grup-2          | Grup-3          | <i>P değeri</i> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-------------|---------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| SİGARA                                                                                  | İçmemiş     | Sayı          | 93 <sub>a</sub> | 46 <sub>a</sub> | 39 <sub>a</sub> | 0,107           |
|                                                                                         |             | Toplamın %'si | %62             | %50.5           | %66.1           |                 |
|                                                                                         | Aktif İçici | Sayı          | 57 <sub>a</sub> | 45 <sub>a</sub> | 20 <sub>a</sub> |                 |
|                                                                                         |             | Toplamın %'si | %46.7           | %36.9           | %16.4           |                 |
| TOTAL                                                                                   |             | Sayı          | 150             | 91              | 59              |                 |
|                                                                                         |             | Toplamın %'si | %50             | %30.3           | %19.7           |                 |
| <i>p</i> < 0.05 önem derecesi alınmıştır. <i>p</i> değerleri Ki-kare testi sonuçlarıdır |             |               |                 |                 |                 |                 |

Çalışmamızda COVID-19 hastalık şiddeti ile sigara içme arasında anlamlı bağımlılık saptanmamıştır ( $p=0.107$ ). Grup-1 hastaların %38, grup-2 hastaların %49,5 ve grup-3 hastaların %33,9' u sigara içicisi olarak bulunmuştur. Sigara kullananların %46,7' si grup-1, %36,9' u grup-2 ve %16,4' ü grup-3' te bulunmaktaydı (Tablo 4.2).

**Tablo 4.3.:** COVID-19 hastalık şiddetinin cinsiyet ile ilişkisi

|                                                                                          |       |               | Grup-1          | Grup-2            | Grup-3          | <i>P değeri</i> |
|------------------------------------------------------------------------------------------|-------|---------------|-----------------|-------------------|-----------------|-----------------|
| CİNSİYET                                                                                 | kadın | Sayı          | 91 <sub>a</sub> | 49 <sub>a</sub>   | 24 <sub>a</sub> | <b>0,032</b>    |
|                                                                                          |       | Toplamın %'si | %60.7           | %53.8             | %40.7           |                 |
|                                                                                          | erkek | Sayı          | 59 <sub>a</sub> | 42 <sub>a,b</sub> | 35 <sub>b</sub> |                 |
|                                                                                          |       | Toplamın %'si | %39.3           | %46.2             | %59.3           |                 |
| TOPLAM                                                                                   |       | Sayı          | 150             | 91                | 59              |                 |
|                                                                                          |       | Toplamın %'si | % 50            | % 30.3            | % 19.7          |                 |
| <i>p</i> < 0.05 önem derecesi alınmıştır. <i>p</i> değerleri Ki-kare testi sonuçlarıdır. |       |               |                 |                   |                 |                 |

Grup-1' de bulunan hastaların %60,7 (n=91)' si kadın , %39,3 (n=59)' ü erkek, grup-2' de bulunan hastaların %53,8 (n=49)' si kadın %46,2 (n=42)' si erkek, grup-3' de bulunan hastaların %40,7 (n=24)' si kadın % 59,3 (n=35)' ü erkek olarak saptanmıştır. Kadınların %14,6 (n=24)' sı, erkeklerin %25,7 (n=35)' si yoğun bakımda takip edilmiştir. Çalışmamızda COVID-19 şiddet gruplarına göre cinsiyet dağılımı açısından anlamlı bağımlılık mevcuttur ( $p=0.032$ ). Hastalık erkek cinsiyette kadın cinsiyete göre daha ağır seyretmiştir (Tablo 4.3).

**Tablo 4.4.:** Eğitim düzeyi ile COVID-19 hastalık ŞİDDETİ ilişkisi

|                                                                           |          |            | Grup-1          | Grup-2          | Grup-3            | P değeri |
|---------------------------------------------------------------------------|----------|------------|-----------------|-----------------|-------------------|----------|
| EĞİTİM                                                                    | İlkokul  | Sayı       | 25 <sub>a</sub> | 23 <sub>a</sub> | 14 <sub>a</sub>   | 0,004    |
|                                                                           |          | Toplamın % | %16.7           | %25.3           | %23.7             |          |
|                                                                           | Ortaokul | Sayı       | 29 <sub>a</sub> | 33 <sub>b</sub> | 20 <sub>a,b</sub> |          |
|                                                                           |          | Toplamın % | %19.3           | %36.3           | %33.9             |          |
|                                                                           | Lise     | Sayı       | 73 <sub>a</sub> | 23 <sub>b</sub> | 19 <sub>a,b</sub> |          |
|                                                                           |          | Toplamın % | %48.7           | %25.3           | %32.2             |          |
|                                                                           | Lisans   | Sayı       | 23 <sub>a</sub> | 12 <sub>a</sub> | 6 <sub>a</sub>    |          |
|                                                                           |          | Toplamın % | %15.3           | %13.2           | %10.2             |          |
| TOPLAM                                                                    |          | Sayı       | 150             | 91              | 59                |          |
|                                                                           |          | Toplamın % | %50             | %30.3           | %19.7             |          |
| p< 0.05 önem derecesi alınmıştır. p değerleri Ki-kare testi sonuçlarıdır. |          |            |                 |                 |                   |          |

Çalışmamızda COVID-19 şiddet gruplarına göre eğitim düzeyi açısından anlamlı bağımlılık mevcuttur ( $p=0.004$ )(Tablo 4.4).

Diyabetes Mellitus tanısı olan hasta sayısı grup-1' de %8,7 (n=13), grup-2' de %30,8 (n=28), grup-3' te %32,2 (n=19) ve toplamda %20 (n=60) olarak bulundu. Hipertansiyon tanısı olan hasta sayısı Grup-1' de %12,7 (n=19), grup-2' de %37,4 (n=34), grup-3' te %50,8 (n=30) ve toplamda da %27,7 (n=83) olarak bulundu. Kronik Pulmoner Hastalık (Astım-Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı) tanısı olan hasta sayısı grup-1' de %17,3 (n=26), grup-2' de %26,4 (n=24), grup-3' te %22 (n=13) ve toplamda %21 (n=63) olarak bulundu. Kronik kardiyovasküler hastalık tanısı olan hasta sayısı grup-1' de %5,3 (n=8), grup-2' de %12,1 (n=11), grup-3' te %18,6 (n=11) ve toplamda da %10 (n=30) olarak bulundu. Nörolojik hastalık tanılı hasta sayısı grup-1' de %0,7 (n=1), grup-2' de % 1,1 (n=1), grup-3' te %8,5 (n=5) ve toplamda da %2,3 (n=7) olarak bulundu. Psikiyatrik hastalık tanılı hasta sayısı grup-

1' de %0 (n=0), grup-2' de %2,2 (n=2), grup-3' te %5,1 (n=3) ve toplamda da %1,7 (n=5) olarak bulundu. Malignite tanılı hasta sayısı grup-1' de %2 (n=3), grup-2' de %2,2 (n=2), grup-3' te %1,7 (n=1) ve toplamda %2 (n=6) olarak bulundu (Tablo 4. 5).

**Tablo 4.5.:** Hastaların gruplarına göre ek hastalık dağılımları

| Ek Hastalık              |     | Grup-1 |       | Grup-2 |       | Grup-3 |       |
|--------------------------|-----|--------|-------|--------|-------|--------|-------|
|                          |     | Sayı   | Yüzde | Sayı   | Yüzde | Sayı   | Yüzde |
|                          |     | (n)    | (%)   | (n)    | (%)   | (n)    | (%)   |
| Diabetes mellitus        | Var | 13     | 8,7   | 28     | 30,8  | 19     | 32,2  |
|                          | Yok | 137    | 91,3  | 63     | 69,2  | 40     | 67,8  |
| Hipertansiyon            | Var | 19     | 12,7  | 34     | 37,4  | 30     | 50,8  |
|                          | Yok | 131    | 87,3  | 57     | 62,6  | 29     | 49,2  |
| Nörolojik hastalık       | Var | 1      | 0,7   | 1      | 1,1   | 5      | 8,5   |
|                          | Yok | 149    | 99,3  | 90     | 98,9  | 54     | 91,5  |
| Psikiyatrik hastalık     | Var | 0      | 0     | 2      | 2,2   | 3      | 5,1   |
|                          | Yok | 150    | 100   | 89     | 97,8  | 56     | 94,9  |
| Kronik kardiyovasküler   | Var | 8      | 5,3   | 11     | 12,1  | 11     | 18,6  |
|                          | Yok | 142    | 94,7  | 80     | 87,9  | 48     | 81,4  |
| Kronik pulmoner hastalık | Var | 26     | 17,3  | 24     | 26,4  | 13     | 22    |
|                          | Yok | 124    | 82,7  | 67     | 73,6  | 46     | 78    |
| Malignite                | Var | 3      | 2     | 2      | 2,2   | 1      | 1,7   |
|                          | Yok | 147    | 98    | 89     | 97,8  | 58     | 98,3  |

**Tablo 4.6.:** COVID-19 hastalık şiddetinin Hipertansiyon ile ilişkisi

|                                                                           |     |               | Grup-1           | Grup-2          | Grup-3          | P değeri |
|---------------------------------------------------------------------------|-----|---------------|------------------|-----------------|-----------------|----------|
| HT                                                                        | yok | Sayı          | 131 <sub>a</sub> | 57 <sub>b</sub> | 29 <sub>b</sub> | <0,001   |
|                                                                           |     | Toplamın %'si | %87.3            | %62.6           | %49.2           |          |
|                                                                           | var | Sayı          | 19 <sub>a</sub>  | 34 <sub>b</sub> | 30 <sub>b</sub> |          |
|                                                                           |     | Toplamın %'si | %12.7            | %37.4           | %50.8           |          |
| TOPLAM                                                                    |     | Sayı          | 150              | 91              | 59              |          |
|                                                                           |     | Toplamın %'si | % 50             | % 30.3          | % 19.7          |          |
| p< 0.05 önem derecesi alınmıştır. p değerleri Ki-kare testi sonuçlarıdır. |     |               |                  |                 |                 |          |
| HT: hipertansiyon                                                         |     |               |                  |                 |                 |          |

Çalışmamızda gruplar arasında hipertansiyon tanısı için anlamlı ilişki bulundu ( $p<0.001$ ). Serviste ve yoğun bakımda takip edilen hastalarda, ayakta takip edilen hastalara göre hipertansiyon tanısı daha fazlaydı. Yoğun bakımda takip edilen hastaların %50,8 (n=30)'sinde, serviste takip edilen hastaların %37,4 (n=34)'ünde ve ayakta takip edilen hastaların %12,7 (n=19)'sinde hipertansiyon tanısı vardı (Tablo 4.6).

**Tablo 4.7.: COVID-19 hastalık şiddetinin Diabetes Mellitus ile ilişkisi**

|                                                                                          |     |               | Grup-1           | Grup-2          | Grup-3          | <i>P</i><br><i>değeri</i> |
|------------------------------------------------------------------------------------------|-----|---------------|------------------|-----------------|-----------------|---------------------------|
| DM                                                                                       | yok | Sayı          | 137 <sub>a</sub> | 63 <sub>b</sub> | 40 <sub>b</sub> | <0,001                    |
|                                                                                          |     | Toplamın %'si | %91,3            | %69.2           | %67.8           |                           |
|                                                                                          | var | Sayı          | 13 <sub>a</sub>  | 28 <sub>b</sub> | 19 <sub>b</sub> |                           |
|                                                                                          |     | Toplamın %'si | %8.7             | %30.8           | %32.2           |                           |
| TOPLAM                                                                                   |     | Sayı          | 150              | 91              | 59              |                           |
|                                                                                          |     | Toplamın %'si | % 50             | % 30.3          | % 19.7          |                           |
| <i>p</i> < 0.05 önem derecesi alınmıştır. <i>p</i> değerleri Ki-kare testi sonuçlarıdır. |     |               |                  |                 |                 |                           |
| DM: Diabetes mellitus                                                                    |     |               |                  |                 |                 |                           |

Çalışmamızda gruplar arasında diabetes mellitus tanısı için anlamlı ilişki bulundu ( $p < 0.001$ ) . Serviste ve yoğun bakımda takip edilen hastalarda, ayakta takip edilen hastalara göre diabetes mellitus tanısı daha fazlaydı. Yoğun bakımda takip edilen hastaların %32,2 (n=19)' sinde, serviste takip edilen hastaların %30,8 (n=28)' inde ve ayakta takip edilen hastaların %8,7 (n=13)' sinde diabetes mellitus tanısı vardı (Tablo 4.7) .

Gruplar arasında kronik akciğer hastalıkları varlığı açısından anlamlı ilişki saptanmadı ( $p=0,242$ ).

Çalışmamızda malignite tanısı gruplar arasında benzer sayıda idi ( $p=1$ ).

Çalışmamızda ayakta takip edilen grupta psikiyatrik hastalık tanısı olan hasta yoktu.

Çalışmamızda yoğun bakımda takip edilen hastalarda ayakta takip edilen hastalara göre nörolojik hastalık tanısı daha fazlaydı ( $p=0,006$ ).

**Tablo 4.8.:** COVID-19 hastalık şiddetinin kronik kalp hastalığı ile ilişkisi

|                                                                                                    |     |               | Grup-1           | Grup-2            | Grup-3          | <i>P değeri</i> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|---------------|------------------|-------------------|-----------------|-----------------|
| Kronik Kalp Hastalığı                                                                              | yok | Sayı          | 142 <sub>a</sub> | 80 <sub>a,b</sub> | 48 <sub>b</sub> | <b>0,011</b>    |
|                                                                                                    |     | Toplamın %'si | %94,7            | %87,9             | %81,4           |                 |
|                                                                                                    | var | Sayı          | 8 <sub>a</sub>   | 11 <sub>a,b</sub> | 11 <sub>b</sub> |                 |
|                                                                                                    |     | Toplamın %'si | %5,3             | %12,1             | %18,6           |                 |
| TOPLAM                                                                                             |     | Sayı          | 150              | 91                | 59              |                 |
|                                                                                                    |     | Toplamın %'si | % 50             | % 30.3            | % 19.7          |                 |
| <b><i>p</i> &lt; 0.05 önem derecesi alınmıştır. <i>p</i> değerleri Ki-kare testi sonuçlarıdır.</b> |     |               |                  |                   |                 |                 |

Çalışmamızda gruplar arasında kronik kalp hastalığı için anlamlı ilişki bulundu ( $p=0,011$ ). Yoğunbakımda takip edilen hastaların %18,6 ( $n=11$ )'sında, serviste takip edilen hastaların %12,1 ( $n=11$ )'inde ve ayakta takip edilen hastaların %5,3 ( $n=8$ )'ünde kronik kalp hastalığı tanısı vardı (Tablo 4.8) .

**Tablo 4.9.:** Gruplara göre uzamış semptomların dağılımı

| SEMPTOM                                                                   |     | Grup-1 |       | Grup-2 |       | Grup-3 |       | P değeri |
|---------------------------------------------------------------------------|-----|--------|-------|--------|-------|--------|-------|----------|
|                                                                           |     | Sayı   | Yüzde | Sayı   | Yüzde | Sayı   | Yüzde |          |
|                                                                           |     | (n)    | (%)   | (n)    | (%)   | (n)    | (%)   |          |
| Öksürük                                                                   | Var | 61     | 40,6  | 46     | 50,54 | 38     | 64,4  | 0,235    |
|                                                                           | Yok | 89     | 59,3  | 45     | 49,4  | 21     | 35,5  |          |
| Nefes darlığı                                                             | Var | 60     | 40    | 48     | 52,7  | 30     | 50,8  | 0,111    |
|                                                                           | Yok | 90     | 60    | 43     | 47,2  | 29     | 49,1  |          |
| Uyku bozukluğu                                                            | Var | 58     | 38,6  | 24     | 26,3  | 18     | 30,5  | 0,128    |
|                                                                           | Yok | 92     | 61,3  | 67     | 73,6  | 41     | 69,4  |          |
| Göğüs ağrısı                                                              | Var | 28     | 18,6  | 26     | 28,57 | 12     | 20,3  | 0,187    |
|                                                                           | Yok | 122    | 81,3  | 65     | 71,42 | 47     | 79,6  |          |
| Unutkanlık                                                                | Var | 35     | 23,3  | 25     | 27,4  | 12     | 20,3  | 0,585    |
|                                                                           | Yok | 115    | 76,6  | 66     | 72,5  | 47     | 79,6  |          |
| Saç dökülmesi                                                             | Var | 30     | 20    | 23     | 25,2  | 11     | 18,6  | 0,534    |
|                                                                           | Yok | 120    | 80    | 68     | 74,7  | 48     | 81,3  |          |
| Konsantrasyon bozukluğu                                                   | Var | 31     | 20,6  | 31     | 34,06 | 12     | 20,3  | 0,045    |
|                                                                           | Yok | 119    | 79,3  | 60     | 65,9  | 47     | 79,6  |          |
| Kas/eklem ağrısı                                                          | Var | 41     | 27,3  | 24     | 26,3  | 16     | 27,1  | 0,987    |
|                                                                           | Yok | 109    | 72,6  | 67     | 73,6  | 43     | 72,8  |          |
| Yorgunluk                                                                 | Var | 34     | 22,6  | 28     | 30,7  | 23     | 38,9  | 0,051    |
|                                                                           | Yok | 116    | 77,3  | 63     | 69,2  | 36     | 61,01 |          |
| p< 0.05 önem derecesi alınmıştır. p değerleri Ki-kare testi sonuçlarıdır. |     |        |       |        |       |        |       |          |



Grup-1' de bulunan hastaların %40,6 (n=61)' sında, grup-2' de bulunan hastaların %50,54 (n=46)' ünde, grup-3' te bulunan hastaların %64,4 (n=38)' ünde öksürük devam etmekteydi. Grup-1' de bulunan hastaların %40 (n=60)' ında, grup-2' de bulunan hastaların %52,7 (n=48)' sinde, grup-3' te bulunan hastaların %50,8 (n=30)' inde nefes darlığı vardı. Grup-1' de bulunan hastaların %38,6 (n=58)' sında, grup-2' de bulunan hastaların %26,3 (n=24)' ünde, grup-3' te bulunan hastaların %30,5 (n=18)' inde uyku bozukluğu vardı. Grup-1' de bulunan hastaların %18,6 (n=28)' sında, grup-2' de bulunan hastaların %28,57 (n=26)' sinde, grup-3' te bulunan hastaların %20,3 (n=12)' ünde göğüs ağrısı vardı. Grup-1' de bulunan hastaların %23,3 (n=35)' ünde, grup-2' de bulunan hastaların %27,3 (n=25)' ünde, grup-3' te bulunan hastaların %20,3 (n=12)' ünde unutkanlık semptomu vardı. Grup-1' de bulunan hastaların %20 (n=30)' sinde, grup-2' de yer alan hastaların %25,2 (n=23)' sinde, grup-3' te bulunan hastaların %18,6 (n=11)' sında saç dökülmesi şikayeti vardı. Grup-1' de bulunan hastaların %20,6 (n=31)' sında, grup-2' de bulunan hastaların %34,06 (n=31)' sında, grup-3' te bulunan hastaların %20,3 (n=12)' ünde konsantrasyon bozukluğu vardı. Grup-1' de bulunan hastaların %27,3 (n=41)' ünde, grup-2' de bulunan hastaların %26,3 (n=24)' ünde, grup-3' te bulunan hastaların %27,1 (n=16)' inde kas/ eklem ağrısı vardı. Grup-1' de bulunan hastaların %22,6 (n=34)' sında, grup-2' de bulunan hastaların %30,7 (n=28)' sinde, grup-3' te bulunan hastaların %38,9 (n=23)' unda yorgunluk semptomu vardı (Tablo 4.9) .

Gruplar arasında öksürük ( $p=0,235$ ), nefes darlığı ( $p=0,111$ ), uyku bozukluğu ( $p=0,128$ ), göğüs ağrısı ( $p=0,187$ ), unutkanlık ( $p=0,585$ ), saç dökülmesi ( $p=0,534$ ) ve kas/eklem ağrısı ( $p=0,987$ ) semptomları için anlamlı ilişki bulunmadı.

Konsantrasyon bozukluğu ile COVID-19 şiddeti arasında anlamlı ilişki bulundu ( $p=0,045$ ). Ayakta takip edilen hastaların %79,3 (n=119)' ünde, serviste takip edilen hastaların %65,9 (n=60)' unda, yoğun bakımda takip edilen hastaların %79,6 (n=47)' sinde post COVID-19 dönemde konsantrasyon bozukluğu saptanmadı. COVID-19' u ağır geçiren grupta konsantrasyon bozukluğunun daha fazla olduğu belirlendi (Tablo 4.9).

Yorgunluk ile COVID-19 şiddeti arasında sınırda anlamlılık saptandı ( $p=0,051$ ). Bu iki parametre arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi için daha büyük örnekleme gereksinim vardır.

**Tablo 4.10.:** Laboratuvar verileri ile COVID-19 hastalık şiddeti ilişkisi

| Parametre                   | Grup-1                       | Grup-2                       | Grup-3                      | <i>p değeri</i>  |
|-----------------------------|------------------------------|------------------------------|-----------------------------|------------------|
| Total kolesterol(mg/dL)     | 187,04±45,8<br>184(93-327)   | 200±38,5<br>196(125-285)     | 215,6±46,7<br>212(105-355)  | <b>&lt;0,001</b> |
| HDL kolesterol(mg/dL)       | 46,8±10,1<br>46(21-79)       | 49,1±11,02<br>47(28-88)      | 52,07±11,4<br>52(30-84)     | <b>0,007</b>     |
| LDL kolesterol(mg/dL)       | 125,7±34,9<br>123(48-237)    | 138,4±28<br>135(80-214)      | 151,4±36,08<br>147(61-229)  | <b>&lt;0,001</b> |
| Trigliserid(mg/dL)          | 154,4±104,1<br>126(44-680)   | 173,6±100,7<br>149(51-644)   | 181,6±105,3<br>163(46-672)  | <b>0,020</b>     |
| Açlık Plazma Glukozu(mg/dL) | 109,9±50,7<br>96(65-390)     | 121,4±54,5<br>102(71-372)    | 112,5±35,2<br>102(73-279)   | <b>0,023</b>     |
| ALT(U/L)                    | 24,4±22,8<br>18(6-212)       | 24,6±21,8<br>19(7-179)       | 22,1±13,3<br>20(8-90)       | 0,843            |
| AST(U/L)                    | 23,5±13,8<br>20(6-112)       | 20,6±6,5<br>19(7-179)        | 19,2±7,08<br>19(9-50)       | <b>0,023</b>     |
| GGT(U/L)                    | 36,5±25,7<br>27(8-141)       | 37,7±57,4<br>26(10-541)      | 32,7±30,8<br>25(9-235)      | 0,648            |
| ALP(U/L)                    | 72,1±27,5<br>68(21-253)      | 74,8±24,3<br>67(35-194)      | 71,8±26,5<br>70(19-181)     | 0,667            |
| Kreatinin(mg/dL)            | 0,87±0,21<br>0,83(0,52-2,35) | 0,92±0,22<br>0,88(0,47-1,72) | 0,99±0,5<br>0,92(0,57-4,48) | <b>0,031</b>     |
| Üre(mg/dL)                  | 31,3±14,7                    | 35,5±16                      | 30,72±7,9                   | 0,131            |

|                                                      |                                      |                                       |                                      |              |
|------------------------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|--------------|
|                                                      | 29(12-149)                           | 31(15-115)                            | 29(17-55)                            |              |
| Albümin(g/L)                                         | 42,1±3,7<br>42,5(25,9-49)            | 40,7±3,91<br>41,6(27,2-48,6)          | 41,2±3,86<br>42(27-48,6)             | <b>0,001</b> |
| Lökosit<br>sayısı(10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> ) | 7483±2322<br>7100(360-19300)         | 7746±2688<br>7100(3800-18800)         | 11120±16724<br>7800(3300-101000)     | 0,060        |
| Hemoglobin(g/L)                                      | 13,8±1,9<br>13,9(8,4-18,5)           | 14,01±1,7<br>13,9(8,7-17,5)           | 13,8±1,7<br>14,2(9,2-18)             | 0,938        |
| Hematokrit(%)                                        | 41,5±5,2<br>41,3(27,9-52,9)          | 42,3±4,6<br>41,7(30,7-54,9)           | 42,6±4,8<br>43(28,3-54,5)            | 0,332        |
| Platelet(10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )          | 258181±88068<br>242000(21000-739000) | 249208±83378<br>246000(102000-642000) | 250610±89928<br>245000(47000-618000) | 0,506        |
| TSH(μU/mL)                                           | 1,90±1,46<br>1,64(0,12-11,1)         | 1,58±1,05<br>1,33(0,18-5,3)           | 1,87±1,46<br>1,29(0,19-6,85)         | 0,084        |
| Serbest T3(ng/dL)                                    | 3,22±0,5<br>3,25(1,14-4,6)           | 3,09±0,48<br>3,23(1,17-4,53)          | 3±0,57<br>3,15(1,01-3,93)            | <b>0,004</b> |
| Serbest T4(ng/dL)                                    | 1,17±0,23<br>1,14(0,7-1,87)          | 1,21±0,25<br>1,19(0,78-2,1)           | 1,18±0,19<br>1,16(0,77-1,68)         | 0,395        |
| CRP(mg/L)                                            | 10,5±25,5<br>3(3-203)                | 6,1±6,4<br>3(3-33)                    | 12,9±31,01<br>3(3-162)               | 0,553        |
| Ferritin(ng/mL)                                      | 70,4±89,7<br>42(2,7-532)             | 99,9±151,4<br>56(5,6-1252)            | 67,4±74,8<br>50,3(5-415)             | 0,100        |
| Demir(mcg/dL)                                        | 66,1±32,4                            | 79,07±29,8                            | 76,5±37,4                            | <b>0,001</b> |

|                                          |                                    |                                    |                                     |                  |
|------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|------------------|
|                                          | 62(12-186)                         | 81(12-152)                         | 75(13-182)                          |                  |
| Demir Bağlama<br>Kapasitesi( $\mu$ U/dL) | 274,5 $\pm$ 70,4<br>276(81-463)    | 272,3 $\pm$ 81,08<br>264(24-479)   | 271,9 $\pm$ 62,9<br>280(154-461)    | 0,811            |
| Kalsiyum(mg/dL)                          | 9,4 $\pm$ 0,47<br>9,4(7,1-10,5)    | 9,2 $\pm$ 0,5<br>9,3(7,7-10,9)     | 9,4 $\pm$ 0,41<br>9,4(8,5-10,5)     | <b>0,009</b>     |
| Sodyum(mmol/L)                           | 139,8 $\pm$ 2,3<br>140(130-145)    | 140,3 $\pm$ 3,03<br>141(130-146)   | 140,5 $\pm$ 2,3<br>141(131-146)     | 0,023            |
| Potasyum(mmol/L)                         | 4,2 $\pm$ 0,32<br>4,2(3,4-5,2)     | 4,3 $\pm$ 0,31<br>4,2(3,7-5,3)     | 4,4 $\pm$ 0,35<br>4,4(3,7-5,3)      | <b>0,006</b>     |
| Magnezyum(mg/dL)                         | 1,96 $\pm$ 0,19<br>2(1,5-2,9)      | 1,95 $\pm$ 0,15<br>2(1,6-2,9)      | 1,99 $\pm$ 0,10<br>2(1,7-2,2)       | 0,116            |
| LDH(U/L)                                 | 169,4 $\pm$ 40,6<br>163(94-460)    | 188,7 $\pm$ 47,9<br>180(94-373)    | 192,5 $\pm$ 62,2<br>176(116-508)    | <b>&lt;0,001</b> |
| Total protein(g/L)                       | 71,3 $\pm$ 4,4<br>72(51-84,9)      | 70 $\pm$ 4,87<br>71,1(52,6-79,6)   | 69,1 $\pm$ 4,6<br>69,8(48,9-78,7)   | <b>0,001</b>     |
| Sedimentasyon<br>(mm/sa)                 | 11,5 $\pm$ 12,4<br>8(2-105)        | 11,5 $\pm$ 9,1<br>9(2-50)          | 11,2 $\pm$ 13,1<br>7(2-69)          | 0,207            |
| Vitamin<br>B12(pg/mL)                    | 397,7 $\pm$ 220,5<br>320(154-1706) | 372,1 $\pm$ 129,8<br>356(172-878)  | 387,8 $\pm$ 152,6<br>355(200-932)   | 0,866            |
| D dimer( $\mu$ g/L)                      | 546,8 $\pm$ 763,4<br>393(87-5760)  | 602,2 $\pm$ 904,07<br>365(67-7881) | 755,2 $\pm$ 1083,7<br>356(109-5614) | 0,869            |
| Folat(ng/mL)                             | 7,6 $\pm$ 1,95<br>8(2,7-14)        | 7,5 $\pm$ 2,5<br>8(2,3-21)         | 7,7 $\pm$ 3,3<br>7,5(2-23,6)        | 0,423            |

|                                                                                                                                                                                                                                                   |               |           |             |        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|-----------|-------------|--------|
| HbA1c(%)                                                                                                                                                                                                                                          | 5,8±1,2       | 6,4±1,5   | 6,3±1,18    | <0,001 |
|                                                                                                                                                                                                                                                   | 5,6(4,2-15,1) | 6(5-13,1) | 6(4,4-10,4) |        |
| <p><b><math>p &lt; 0.05</math> önem derecesi</b> alınmıştır. <b><math>p</math></b> değerleri Kruskal-Wallis testi sonuçlarıdır.</p> <p>(Tablodaki sonuçlar ortalama±standart sapma ve medyan (minimum-maksimum) değerler olarak sunulmuştur.)</p> |               |           |             |        |

Çalışmamıza katılan hastalara ait laboratuvar parametreleri ortalama±standart sapma ve medyan (minimum-maksimum) değerler olarak Tablo 4.10’ da sunulmuştur. Serviste ve yoğun bakımda takip edilen hastaların plazma glukoz düzeyleri ayakta takip edilen hastalara göre daha yüksek saptanmıştır ( $p=0,023$ ) (Tablo 4.10).

Serviste ve yoğun bakımda takip edilen hastaların serum HbA1c düzeyleri ayakta takip edilen hastalara göre daha yüksek saptanmıştır ( $p<0.001$ ).

Serum kalsiyum düzeyi ile COVID-19 hastalık şiddeti arasında anlamlı ilişki bulundu ( $p=0,009$ ).

Serum kreatinin düzeyi ile COVID-19 hastalık şiddeti arasında anlamlı ilişki bulundu ( $p=0,031$ ).

Serum albumin düzeyi ile COVID-19 hastalık şiddeti arasında anlamlı ilişki bulundu ( $p=0,001$ ).

Serum AST düzeyi ile COVID-19 hastalık şiddeti arasında anlamlı ilişki bulundu ( $p=0,023$ ).

Serum sodyum düzeyi ile COVID-19 hastalık şiddeti arasında anlamlı ilişki bulundu ( $p=0,023$ ).

Serum potasyum düzeyi ile COVID-19 hastalık şiddeti arasında anlamlı ilişki bulundu ( $p=0,006$ ).

Serum demir düzeyi ile COVID-19 hastalık şiddeti arasında anlamlı ilişki bulundu ( $p=0,001$ ).

Serum total kolesterol düzeyi ile COVID-19 hastalık şiddeti arasında anlamlı ilişki bulundu ( $p<0,001$ ). Hastalığın şiddeti arttıkça total kolesterol düzeyinde artış görüldü.

Serum HDL düzeyi ile COVID-19 hastalık şiddeti arasında anlamlı ilişki bulundu ( $p=0,007$ ).

Serum LDL düzeyi ile COVID-19 hastalık şiddeti arasında anlamlı ilişki bulundu ( $p<0,001$ ).

Serum trigliserid düzeyi ile COVID-19 hastalık şiddeti arasında anlamlı ilişki bulundu ( $p=0,020$ ).

Serum LDH düzeyi ile COVID-19 hastalık şiddeti arasında anlamlı ilişki bulundu ( $p<0,001$ ).

Serum total protein düzeyi ile COVID-19 hastalık şiddeti arasında anlamlı ilişki bulundu ( $p=0,001$ ).

Serum serbest T3 düzeyi ile COVID-19 hastalık şiddeti arasında anlamlı ilişki bulundu ( $p=0,004$ ).

**Tablo 4.11.:** Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği ile COVID-19 hastalık şiddet ilişkisi

|                                                                                 |                          |                  | Grup-1           | Grup-2            | Grup-3           | <i>p değeri</i> |
|---------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|------------------|------------------|-------------------|------------------|-----------------|
| HAD-A                                                                           | Normal<br>(0-7 puan)     | Sayı             | 124 <sub>a</sub> | 67 <sub>a</sub>   | 45 <sub>a</sub>  | <0,001          |
|                                                                                 |                          | Toplamın<br>%’si | %82,7            | %73,6             | %76,3            |                 |
|                                                                                 | Sınırdaki<br>(8-10 puan) | Sayı             | 19 <sub>a</sub>  | 10 <sub>a</sub>   | 0 <sub>b</sub>   |                 |
|                                                                                 |                          | Toplamın<br>%’si | %12,7            | %11               | %0               |                 |
|                                                                                 | Anormal<br>(≥11 puan)    | Sayı             | 7 <sub>a</sub>   | 14 <sub>b</sub>   | 14 <sub>b</sub>  |                 |
|                                                                                 |                          | Toplamın<br>%’si | %4,7             | %15,4             | %23,7            |                 |
| HAD-D                                                                           | Normal<br>(0-7 puan)     | Sayı             | 136 <sub>a</sub> | 66 <sub>b</sub>   | 43 <sub>b</sub>  | <0,001          |
|                                                                                 |                          | Toplamın<br>%’si | %90,7            | %72,5             | %79,9            |                 |
|                                                                                 | Sınırdaki<br>(8-10 puan) | Sayı             | 6 <sub>a</sub>   | 12 <sub>b</sub>   | 3 <sub>a,b</sub> |                 |
|                                                                                 |                          | Toplamın<br>%’si | %4               | %13,2             | %5,1             |                 |
|                                                                                 | Anormal<br>(≥11 puan)    | Sayı             | 8 <sub>a</sub>   | 13 <sub>a,b</sub> | 13 <sub>b</sub>  |                 |
|                                                                                 |                          | Toplamın<br>%’si | %5,3             | %14,3             | %22              |                 |
| TOPLAM                                                                          |                          | Sayı             | 150              | 91                | 59               |                 |
|                                                                                 |                          | Toplamın<br>%’si | % 50             | % 30.3            | % 19.7           |                 |
| p<0.05 önem derecesi alınmıştır. p değerleri Kruskal-Wallis testi sonuçlarıdır. |                          |                  |                  |                   |                  |                 |
| HAD-A: Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği anksiyete alt bölümü               |                          |                  |                  |                   |                  |                 |

HAD-A puanı normal olan hasta sayısı grup-1' de %82,7 (n=124), grup-2' de %73,6 (n=67), grup-3' te %76,3 (n=45) olarak saptandı. HAD-A puanı sınırda olan hasta sayısı grup-1' de %12,7 (n=19), grup-2' de %11 (n=10), grup-3' te %0 (n=0) olarak saptandı. HAD-A puanı anormal olan hasta sayısı grup-1' de %4,7 (n=7), grup-2' de %15,4 (n=14), grup-3' te %23,7 (n=14) olarak saptandı. Hastalık şiddeti arttıkça HAD-A puanında artış tespit edildi ( $p<0,001$ ) (Tablo 4.11) .

HAD-D puanı normal olan hasta sayısı grup-1' de %90,7 (n=136), grup-2' de %72,5 (n=66), grup-3' te %79,9 (n=43) olarak saptandı. HAD-D puanı sınırda olan hasta sayısı grup-1' de %4 (n=6), grup-2' de %13,2 (n=12), grup-3' te %5,1 (n=3) olarak saptandı. HAD-D puanı anormal olan hasta sayısı grup-1' de %5,3 (n=8), grup-2' de %14,3 (n=13), grup-3' te %22 (n=13) olarak saptandı. Hastalık şiddeti arttıkça HAD-D puanında artış tespit edildi ( $p<0,001$ ). Ayakta takip edilen grup ve yoğun bakımda takip edilen grup arasında ve ayakta takip edilen ve serviste takip edilen grup arasında mMRC dispne skoru açısından anlamlı fark saptandı ( $p<0,05$ ).

Serviste takip edilen ve yoğun bakımda takip edilen hastaların mMRC skorları arasında anlamlı fark saptanmadı.



**Tablo 4.12.:** Mini Mental Durum Testi ile gruplar arasındaki ilişki

|                                                                                                |                                   |               | Grup-1           | Grup-2          | Grup-3          | <i>p değeri</i> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|---------------|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| MMDT                                                                                           | Normal<br>(≥24 puan)              | Sayı          | 122 <sub>a</sub> | 43 <sub>b</sub> | 32 <sub>b</sub> | <0,001          |
|                                                                                                |                                   | Toplamın %'si | %81,3            | %47,3           | %54,2           |                 |
|                                                                                                | Hafif demans<br>(18-23 puan)      | Sayı          | 27 <sub>a</sub>  | 47 <sub>b</sub> | 27 <sub>b</sub> |                 |
|                                                                                                |                                   | Toplamın %'si | %18              | %51,6           | %45,8           |                 |
|                                                                                                | Orta ciddi demans<br>(13-17 puan) | Sayı          | 1 <sub>a</sub>   | 1 <sub>a</sub>  | 0 <sub>a</sub>  |                 |
|                                                                                                |                                   | Toplamın %'si | %0,7             | %1,1            | %0              |                 |
| <i>p</i> <0.05 önem derecesi alınmıştır. <i>p</i> değerleri Kruskal-Wallis testi sonuçlarıdır. |                                   |               |                  |                 |                 |                 |
| MMDT: Mini Mental Durum Testi                                                                  |                                   |               |                  |                 |                 |                 |

Gruplar içerisinde MMDT ≤ 12 puan olan hasta yoktu. MMDT puanı 13-17 olan hasta sayısı grup-1' de %0,7 (n=1), grup-2' de %1,1 (n=1) grup-3' de %0 (n=0) olarak saptanmıştır. MMDT puanı 18-23 olan hasta sayısı grup-1' de %18 (n=27), grup-2' de %51,6 (n=47), grup-3' te %45,8 (n=27) olarak saptanmıştır. MMDT puanı ≥24 olan hasta sayısı grup-1' de %81,3 (n=122), grup-2' de %47,3 (n=43) grup-3' te %54,2 (n=32) olarak saptanmıştır. MMDT puanı ile COVID- 19 şiddeti arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (p

<0,001). Serviste ve yoğun bakımda takip edilen hastaların MMDT puanları ayakta takip edilen hasta grubuna göre daha düşük saptanmıştır. Ayakta takip edilen grupta post COVID-19 dönemde MMDT puanı daha yüksek saptanmıştır (Tablo 4.12) .

**Tablo 4.13.:** Pittsburg Uyku Kalitesi İndeksi ile gruplar arasındaki ilişki

|                                                                                                |                                 |               | Grup-1           | Grup-2          | Grup-3          | <i>p değeri</i> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|---------------|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| PUKİ                                                                                           | Normal<br>(≤5 puan)             | Sayı          | 130 <sub>a</sub> | 68 <sub>a</sub> | 45 <sub>a</sub> | 0,063           |
|                                                                                                |                                 | Toplamin %'si | %86,7            | %74,7           | %76,3           |                 |
|                                                                                                | Kötü uyku kalitesi<br>(>5 puan) | Sayı          | 20 <sub>a</sub>  | 23 <sub>a</sub> | 14 <sub>a</sub> |                 |
|                                                                                                |                                 | Toplamin %'si | %13,3            | %25,3           | %23,7           |                 |
| <i>p</i> <0.05 önem derecesi alınmıştır. <i>p</i> değerleri Kruskal-Wallis testi sonuçlarıdır. |                                 |               |                  |                 |                 |                 |
| PUKİ: Pittsburg Uyku Kalitesi İndeksi                                                          |                                 |               |                  |                 |                 |                 |

PUKİ puanı ≤ 5 olan hasta sayısı grup-1' de %86,7 (n=130), grup-2' de %74,7 (n=68), grup-3' te %76,3 (n=45) olarak; PUKİ puanı > 5 olan hasta sayısı grup-1' de %13,3 (n=20) grup-2' de %25,3 (n=23) grup-3' te %23,7 (n=14) olarak saptanmıştır. Post COVID-19 dönemde PUKİ puanları gruplar arasında benzer bulunmuştur, gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,063) (Tablo 4.13).

**Tablo 4.14.:** Yorgunluk Şiddet Ölçeği ile gruplar arasındaki ilişki

| Parametre                                                                                      |            |               | Grup-1           | Grup-2          | Grup-3          | <i>p değeri</i> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|---------------|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| FSS                                                                                            | <4<br>puan | Sayı          | 132 <sub>a</sub> | 82 <sub>a</sub> | 51 <sub>a</sub> | 0,779           |
|                                                                                                |            | Toplamın %'si | %88              | %90,1           | %86,4           |                 |
|                                                                                                | ≥4<br>puan | Sayı          | 18 <sub>a</sub>  | 9 <sub>a</sub>  | 8 <sub>a</sub>  |                 |
|                                                                                                |            | Toplamın %'si | %12              | %9,9            | %13,6           |                 |
| <i>p</i> <0.05 önem derecesi alınmıştır. <i>p</i> değerleri Kruskal-Wallis testi sonuçlarıdır. |            |               |                  |                 |                 |                 |
| FSS: Fatigue Severity Scale(Yorgunluk Şiddet Ölçeği)                                           |            |               |                  |                 |                 |                 |

FSS puanı < 4 olan hasta sayısı grup-1' de %88 (n=132), grup-2' de %90,1 (n=82), grup-3' te %86,4 (n=51) toplamda %88,3 (n=265); FSS puanı ≥ 4 olan hasta sayısı grup-1' de %12 (n=18), grup-2' de %9,9 (n=9), grup-3' te %13,6 (n=8) toplam %11,7 (n=35) olarak saptanmıştır. Yorgunluk şiddet ölçeği puanları ile gruplar arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (p=0,779) (Tablo 4.14 ).

**Tablo 4.15.:** EQ-5D-5L Yaşam Kalitesi Ölçeği ile gruplar arasındaki ilişki

| Parametre                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Grup-1                          | Grup-2                          | Grup-3                          | <i>P değeri</i>  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|------------------|
| EQ-5D-5L<br>indeks skor                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 0,844±0,075<br>0,860(0,62-0,99) | 0,624±0,140<br>0,630(0,36-0,95) | 0,674±0,166<br>0,680(0,32-0,96) | <b>&lt;0,001</b> |
| EQ-5D-5L<br>VAS skor                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 73,6±9,41<br>75(40-95)          | 65,6±9,57<br>65(40-84)          | 58,1±9<br>58(33-84)             | <b>&lt;0,001</b> |
| <p><b><math>p &lt; 0.05</math> önem derecesi alınmıştır. <math>p</math> değerleri Kruskal-Wallis testi sonuçlarıdır.</b></p> <p>(Tablodaki sonuçlar ortalama±standart sapma ve medyan (minimum-maksimum) değerler olarak sunulmuştur.)</p> <p>EQ-5D-5L VAS: EuroQol -5D-5L (5 dimensions-5 levels)(5 Boyutlu 5 Seviyeli) Yaşam Kalitesi Ölçeği Vizüel Analog Skala</p> |                                 |                                 |                                 |                  |

Hastalık şiddeti arttıkça EQ-5D-5L indeks indeks skor ve VAS skorlarında azalma tespit edildi ( $p < 0,001$ ) (Tablo 4.15) .

Çalışmamızda hastalara travma sonrası stres bozukluğu kısa ölçeği uygulandı. Yapılan değerlendirmede hiçbir grupta 24 puan üzeri alan hasta saptanmadı.

## 5 TARTIŞMA

COVID-19 temel olarak solunum yolu ile bulaşan 2019 yılının sonunda Çin’de ortaya çıkmış viral bir hastalıktır. Hastalık asemptomatik seyredebileceği gibi ağır solunum yolu semptomları, extrapulmoner bulgular ve ölüm dahil olmak üzere değişken klinik tablolara neden olabilmektedir (85). Dünya genelindeki vaka sayısı 750 milyon kişiyi geçmiştir (3).

Pandemi başlangıcının üzerinden yaklaşık üç yıl geçmesine rağmen COVID-19 ve uzun dönem etkilerine ait araştırılması gereken pek çok bilinmeyen bulunmaktadır. Hastalığın başta solunum sistemi olmak üzere, kardiyovasküler sistem, gastrointestinal sistem, hematolojik sistem, endokrin sistem, santral sinir sistemi ve ruh sağlığı üzerinde pekçok etkisi bulunmaktadır. Bu etkilerin patofizyolojisinin ortaya çıkarılması, tanı ve tedavi sürecinde izlenmesi gereken algoritmaların oluşturulması için kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

COVID-19 tüm yaş gruplarını etkilemekle birlikte yapılan çalışmalarda medyan yaş 47-59 olarak bulunmuş ve yaş artışı mortalite ile ilişkili saptanmıştır. Virüs ile enfekte olma sürecinde cinsiyetler arasında fark saptanmamış olmakla birlikte erkeklerde hastalığın daha ağır seyrettiği ile ilgili çok sayıda çalışma mevcuttur(86).

Altta yatan patofizyoloji tam olarak anlaşılamamakla birlikte ileri yaş hastalarda hastalığın daha mortal seyretmesi eşlik eden kronik kardiyovasküler hastalık, diabetes mellitus, hipertansiyon, kronik akciğer ve böbrek hastalığı ve malignite varlığına bağlı olarak değerlendirilmektedir. Yaş ilerlemesine bağlı olarak T hücre ve B hücrelerinde meydana gelen fonksiyon kaybı ve inflamatuvar mediyatörlerde artış hastalık mortalitesi ile ilişkili bulunmuştur (86).

Zewotir ve ark. tarafından COVID-19 ve mortalite ile ilişkili parametreleri değerlendirmeyi amaçlayan 42 çalışmanın incelendiği derlemede yaş artışı ile COVID-19 mortalitesinin arttığı, yoğun bakım ve mekanik ventilatör ihtiyacında artma olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada cinsiyetin ve sigara kullanımının mortalite üzerine olan etkisi de değerlendirilmiş ve erkek cinsiyette ve sigara kullanan kişilerde hastalığın daha ağır ve mortal seyrettiği görülmüştür. Aynı çalışmada kanser varlığı, diabetes mellitus, hipertansiyon, KOAH, kardiyovasküler hastalık ve akut böbrek hasarı varlığı mortaliteyi ve hastanede kalış süresini etkileyen ek hastalıklar olarak gösterilmiştir (87). Çalışmamızda da literatüre benzer şekilde hastalık şiddeti arttıkça yaş ortalamasında artış görülmüştür. Literatüre benzer olarak

erkek cinsiyette hastalığın daha ağır seyrettiği ve yoğun bakım ihtiyacının daha fazla olduğu görülmüştür.

Çin’ de yapılan 258 çalışmayı kapsayan bir meta analizde COVID-19 hastalarında en sık eşlik eden hastalık %17,1 ile hipertansiyon, sonrasında %9,7 ile diabetes mellitus olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada diabetes mellitus ve hipertansiyon tanısı olanlarda hastalık daha ağır seyretmiş ve yoğun bakım ihtiyacı bu hastalıklar olmayan gruba göre iki kat artmış olarak bulunmuştur (88).

Diyabetlilerde SARS-CoV-2 enfeksiyonu stres durumunu tetikleyerek hiperglisemik hormonların (glukokortikoidler ve katekolaminler gibi) salınımında artış, kan glukoz seviyesinde artış ve buna bağlı olarak kan glukoz dengesinde bozulmaya neden olmaktadır.

Kronik inflamasyon, artmış koagülasyon aktivitesi, immün yanıtta yetersizlik ve SARS-CoV’ a bağlı olarak ortaya çıkan potansiyel pankreatik hasar sonucunda diabetes mellitus tanılı hastalarda hastalık daha ağır ve mortal seyretmektedir. İn vitro çalışmalarda yüksek glukoz konsantrasyonu varlığında virüsün daha yüksek oranda pulmoner epitel hücrelerine tutunduğu ve daha hızlı replike olduğu gösterilmiştir. Hayvan modellerinde yüksek kan glukozu varlığında vasküler geçirgenliğin arttığı ve alveolar epitelde kollapsın arttığı saptanmıştır (89).

Pandeminin ilk çıktığı Çin’ de COVID-19 hastalarının klinik özelliklerinin irdelendiği sistematik bir derlemede, kronik akciğer hastalığı hızı %0 - 17 (median %2) arasında saptanmıştır (90).

KOAH, astım, bronşiektazi, akciğer kanseri, interstisiyel akciğer hastalıkları ve sarkoidoz gibi çeşitli kronik respiratuar hastalıkların COVID-19' un kötü klinik sonuçlarıyla önemli ölçüde ilişkili olduğuna dair veriler mevcuttur. Önceden var olan KOAH'ın ağır COVID-19 geliştirme riskinin dört kat arttığı hesaplanmıştır. Büyük ölçekli çalışmalar astım hastalarının ağır COVID-19 geliştirme riskine ilişkin önceki bulguları doğrulamıştır. Astım hastaları COVID-19' a yakalanmaya karşı biraz daha duyarlı gibi görünmektedir. Bronşiektazili COVID-19 hastaları, bronşiektazisi olmayanlara göre daha ağır klinik belirtiler ve daha kötü klinik sonuçlar (ölüm gibi) sonuçlar göstermiştir. Akciğer kanserli hastaların virüsle enfekte olma riski daha yüksektir ve genel popülasyona göre daha yüksek morbidite ve mortalite yaşarlar. İAH, özellikle fibrotik İAH'si olanlar, İAH'si olmayan hastalara göre COVID-19' dan daha yüksek ölüm riski altındadırlar. Özellikle akciğer veya nörolojik

tutulumu olan sarkoidoz hastalarının COVID-19 enfeksiyonu için yüksek risk altında olduğu saptanmıştır. COVID-19 açısından kronik akciğer hastalığı olan bireylerin daha büyük bir dikkatle takip edilmesi gerekmektedir (91). Çalışmamızda literatüre benzer olarak en sık görülen komorbiditeler diabetes mellitus, hipertansiyon, kronik kardiyovasküler ve kronik pulmoner hastalık olarak saptanmıştır, hastalık şiddeti ve diabetes mellitus, hipertansiyon, kronik kardiyovasküler hastalık varlığı arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Yoğun bakım ve serviste takip edilen hastalarda ayakta takip edilen gruba göre komorbidite varlığının daha fazla olduğu görülmüştür. Çalışmamıza katılan hastaların %21' inde kronik pulmoner hastalık tanısı mevcuttu. Araştırmamızın göğüs hastalıkları polikliniğine başvuran hastalar ile yapılması nedeni ile bütün gruplarda kronik pulmoner hastalık tanısı benzer olarak saptanmıştır. Kronik pulmoner hastalık tanısı virüs ile enfekte olma sürecinde rol oynayan bir faktör olmakla birlikte hastalığın şiddetinde anlamlı fark oluşturmamıştır.

Sigara kullanımı akciğer sağlığı için küresel tehdit olarak önemini korumaktadır. Araştırmalar sigara kullanımının immün cevabı azaltarak solunum sisteminin enfeksiyöz patojenlere karşı duyarlılığının arttığını göstermektedir. Salgının ilk dönemlerinde sigara içen kişilerin içmeyenlere göre %27 daha fazla enfekte olduğu gösterilmiştir (92). Wuhan' da yapılan 140 hastanın değerlendirildiği retrospektif bir çalışmada sigara kullanımı ile hastalık şiddeti arasında ilişki bulunmuştur (93).

Çin' de 1099 hasta ile yapılan kapsamlı bir kohort çalışmasında hafif vakalarda sigara içme sıklığı % 11.8, ağır vakalarda sigara içme sıklığı %16.9 olarak bulunmuştur. Ek olarak COVID-19 nedeni ile yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastalarda sigara içme sıklığı % 25.8, sigarayı bırakmış olanların sıklığı % 11.8 olarak gösterilmiştir (94).

Buna karşın Vardavas ve Nikitara tarafından yapılan iki sistematik derlemede sigara kullanımı ve ciddi COVID-19 vakaları arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (95).

Sigara pulmoner epitelyal hücrelerde exprese edilen ACE2' yi up-regüle ederek virüsün hücreye girişini azaltır. Bu nedenle sigara içen grupta hastalık daha az görülebilmektedir. Bununla birlikte sigara içenlerde daha sık görülen KOAH ve kronik kardiyovasküler hastalığına bağlı olarak bu grupta hastalık daha mortal seyretmektedir (96). Çalışmamızda sigara kullanımı ve hastalık şiddeti arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir.

Doykov ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada COVID-19 hastalarında enfeksiyondan 40-60 gün sonra artmış mitokondriyal strese karşı cevap olarak mitokondriyal proteinlerden

peroksideoksin 3 ve karbamoil fosfat sentaz ve sitokinlerden IL-6, IL-8 ve TNF- $\alpha$ 'nın arttığını göstermiştir (97).

İleri yaş, kadın cinsiyet, hastanede yatış süresinde ortaya çıkan dispne ve göğüs ağrısı, solunum sistemi oskültasyonunda anormal bulgular varlığı, akut faz reaktanlarında yükseklik, komorbidite özellikle astım varlığı hastalık sonrasında persistan semptomların varlığı ile ilişkili bulunmuştur. Bunun yanısıra oksijen desteği ihtiyacı, önceden varolan hipertansiyon ve kronik akciğer hastalığı varlığı uzun dönem semptomlar ile bağlantılı diğer parametrelerdir (98).

COVID-19 tanılı hastalarda yapılan otopsi çalışmalarında beyin sapı ve kranial sinirlerde viral proteinler saptanmıştır. Artmış sitokinler ve sinir sisteminde saptanan viral proteinler nöroinflamasyona neden olarak uzamış semptomlardan miyalji, yorgunluk ve baş ağrısına neden olmaktadır (97).

Çalışmamızda yoğunbakımda takip edilen hastalarda öksürük ve nefes darlığı diğer gruplara göre daha sık saptanmıştır. Yaş artışı hastalık şiddeti ve uzamış semptomların görülme sıklığı ile ilişkili bulunmuştur.

Morales ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada akut COVID-19 döneminde en sık saptanan laboratuvar bulguları albüminde azalma, CRP, ESH ve LDH artışı, lenfopeni olarak bulunmuştur (99). COVID-19 hastalık şiddeti üzerine etkili olan hematolojik, biyokimyasal ve immünolojik markerları değerlendiren 21 çalışmayı kapsayan bir metaanalizde 33 laboratuvar parametresi değerlendirilmiştir. Bu çalışmada ciddi COVID-19 hastalarında hematolojik markerlardan lökosit ve nötrofil sayısında artma, lenfosit, eozinofil ve platelet sayısında azalma, hemoglobinde düşme saptanmıştır. Aynı çalışmada albuminde azalma, AST, ALT, BUN, CK, LDH, total bilirubin, kardiyak troponin-I ve D-dimer seviyesinde artış hastalık şiddeti ile ilişkili bulunmuştur. İnflamasyon ile ilgili markerlardan serum ferritin, ESH, CRP, IL-6, IL-8 ve IL-10 artışı da hastalık şiddeti ile korelasyon gösteren diğer parametreler olarak saptanmıştır (100). Hastalıkta olumsuz sonuçları belirleyen ve klinik gidişin ağırlaşabileceği yönünde öngöründe bulunulmasını sağlayan laboratuvar parametreleri; lenfosit sayısında azalma (özellikle CD4 pozitif T lenfositlerde), serum IL-6, ferritin, laktik dehidrogenaz ve C-reaktif protein (CRP) düzeylerinde artış olarak tanımlanmaktadır. Tam kan incelemesinde lökosit sayısının artışı, nötrofil (PNL) artışı ve lenfosit (L) azalması ile birlikte ve NLR/L oranı  $> 3.2$  ise, bu hastaların ağır COVID-19 geçirme olasılığının yüksek olduğu bildirilmiştir. Birçok farklı çalışmada farklı eşik değerler bildirilmekle birlikte, genellikle,



ferritinin > 500 mcg/ L ya da normal değerinden iki katından daha yüksek, IL-6' nın > 7pg /ml ve CRP'nin > 100 mg/ dl olması, ağır seyir ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur (34). Post-akut COVID-19 sekelleri ve laboratuvar bulgularının değerlendirildiği bir sistematik derlemede hastaların %20' sinde D-dimer, %11' inde N-terminal pro BNP, % 8' inde CRP, %8' inde serum ferritin, %4' ünde prokalsitonin ve %3' ünde IL-6 yüksek olarak bulunmuştur (101). Vitamin B-12' nin COVID-19 ve post COVID-19 semptomları üzerine olan etkisini göstermeyi amaçlayan bir çalışmada vitamin B-12 takviyesinin yorgunluk, baş ağrısı, kas ağrısı, hafıza ve konsantrasyon bozuklukları şikayetleri üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (102).

Çalışmamızda hastalık şiddeti ile korele olarak serum LDH, AST ve HbA1c seviyesinde artma, serum albumin seviyesinde azalma saptanmıştır. Gruplar arasında serum ferritin, CRP, D-dimer seviyelerinde anlamlı fark saptanmamıştır.

COVID-19 tanısı ile hastanede takip edilen ve edilmeyen hastaların post COVID-19 semptomlarını ve bu iki grup arasındaki farkı saptamayı amaçlayan bir meta-analizde tanı tarihinden 90 gün sonrasında hastaların %45,9' unda bir veya daha fazla uzamış semptom olduğu görülmüştür ve iki grup arasında fark saptanmamıştır. Hastanede takip edilen hasta grubunda en sık görülen semptomlar sırasıyla yorgunluk (%35,3), dispne (%26,3), anosmi (%11), miyalji (%10,9) , eklem ağrısı (%10,3) ve tat bozukluğu (%10) olarak bulunmuştur. Hastanede takip edilmeyen grupta en sık görülen semptomlar yorgunluk (%29,8), dispne (%19,1), anosmi (%15,5), göğüs ağrısı (%14,9), balgam (%10,7) ve vertigo (%12,7) olarak saptanmıştır (103).

Akut COVID-19 enfeksiyonu üzerinden 12 hafta ve daha uzun süre geçmiş olan hastalarda uzamış nörolojik ve psikiyatrik semptomları araştırmayı amaçlayan 10530 hastayı kapsayan bir meta- analizde yorgunluk (%37) ,beyin sislenmesi ( brain fog %32) , hafıza bozuklukları (%28), konsantrasyon bozukluğu (%22) ,baş ağrısı (%15), uyku bozuklukları (%31), anksiyete (%23) ve depresyon (%17) olarak bulunmuştur ancak yoğun bakımda takip edilen hasta grubu bu çalışmaya dahil edilmemiştir (104).

Hastanede takip edilmeyen hasta grubunda anksiyete, depresyon, baş ağrısı ve uyku bozuklukları hastanede takip edilmiş grubu göre daha az sıklıkla görülmüştür (104). Çalışmamızda literatüre benzer olarak hastaların %48,3' ünde öksürük, % 46' sında nefes darlığı, %33,3' ünde uyku bozuklukları, %27' sinde kas/eklem ağrısı, %28,3' ünde yorgunluk, %24,6' sında konsantrasyon bozukluğu ,%24' ünde unutkanlık, %22' sinde göğüs

ağrısı ve %21,3'ünde saç dökülmesi şikayetleri saptadık. Gruplar arasında konsantrasyon bozukluğu ve yorgunluk (sınırdan anlamlı) için anlamlı fark saptandı. Diğer semptomlar değerlendirildiğinde gruplar arasında fark saptanmadı.

Akut COVID-19 enfeksiyonu ve post akut dönemde en sık etkilenen organdan biri akciğerlerdir. Alveolar epitelin diffüz yıkımı, hiyalin membran formasyonu oluşumu, kapiller hasar ve kanama, alveolar septal fibröz proliferasyon ve pulmoner konsolidasyon akut dönemde akciğerde görülen değişikliklerdir. Uzun dönemde alveolar epitelyal ve endotelyal hücrelerde ortaya çıkan hasar ve buna sekonder gelişen fibroproliferasyon, vasküler ve alveolar remodelling akciğer fibrozisi ve/veya pulmoner hipertansiyon gelişimine ve hastaların öksürük, dispne, çabuk yorulma ve balgam semptomlarının devam etmesine neden olmaktadır (105).

Wuhan'da yapılan prospektif bir çalışmada COVID-19 nedeni ile hastanede takip edilen ancak invaziv mekanik ventilasyon uygulanmayan hastalar FEV1, FVC, DLCO, 6 dakika yürüme testi, HRCT ve mMRC dispne skalası ile periyodik olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmada COVID-19 tanısından 3 ay sonra hastaların %81'inde mMRC skoru 1 puan ve üzerinde, 12 ay sonra hastaların %5'inde 1 puan ve üzerinde olarak bulunmuştur (106).

Hollanda'da COVID-19 pnömonisi nedeni ile takip edilen 101 hastanın değerlendirildiği başka bir çalışmada hastalara Borg dispne skalası ve mMRC dispne skalası uygulanmış hastaların %19,8'inde borg dispne skoru  $\geq 4$  puan, %23,8'inde mMRC skoru  $\geq 2$  puan olarak bulunmuştur (107). Çalışmamıza dahil edilen hastalara mMRC dispne skalası uygulanarak nefes darlığı semptomu derecesinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Ayakta takip edilen grup ile serviste ve yoğun bakımda takip edilen hastaların dispne skorları arasında anlamlı fark saptanmıştır. Hastalık şiddeti ile uzun dönemde nefes darlığı şikayetinin devam etmesi arasında anlamlı ilişki olduğu düşünülmüştür.

Hindistan'da yapılan COVID-19 nedeni ile yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastalarda travma sonrası stres bozukluğu prevalansını tespit etmeyi amaçlayan bir çalışmada TSSB prevalansı %16 olarak bulunmuştur (108). Çalışmamızda travma bozukluğu kısa ölçeği uygulanmış ancak gruplar arasında anlamlı fark bulunmamış ve travma sonrası stres bozukluğu açısından değerlendirilmesi gereken hasta saptanmamıştır. Travma sonrası stres bozukluğu gelişen hastaların hastaneye gelmekten kaçınması veya akut enfeksiyon sonrası hastalık belirtilerinin büyük oranda azalması, kişinin sosyal hayata geri dönmesi bu sonuca neden olabilir.

COVID-19' un orta ve uzun dönem etkileri ve bununla bağlantılı patogeneze henüz yeterince anlaşılamamıştır. Ancak pekçok çalışmada hastalık şiddeti ve hastanede kalış süresi ile uzun dönem yaşam kalitesi ve mental sağlık arasında bağlantı bulunmuştur. Uzun dönemde hastalarda çok geniş spektrumda semptomlar kalıcı olabilmektedir ancak sağlık bakımı verenler tarafından bu semptomlar yeteri düzeyde ele alınmamakta ve tedavide belirsizlikler ve kısıtlamalar bulunmaktadır. Akut enfeksiyon sonrası hastaların yaklaşık üçte biri yeterince iyi olmadığını ve klinik durumunun düzelmediğini belirtmektedir.

Post-COVID-19 dönemde hastaların yaşam kalitesini değerlendirmeyi amaçlayan bir çalışmada hastalara EQ-5D-5L anketi ve RAND short form-36 anketi (SF-36) anketi uygulanmıştır. EQ VAS skorları hastaların %43,2' sinde 66 puan ve altında bulunmuştur. Hastanede takip edilen grupta VAS ve indeks skorları daha düşük saptanmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların %30,8' si gündelik işler esnasında kısıtlılıkları olduğunu belirtmiştir (109).

Post COVID-19 dönemde uzamış semptomları ve yaşam kalitesini değerlendirmeyi amaçlayan 12 çalışmanın derlendiği 4828 hastayı kapsayan bir meta-analizde hastalarda en sık görülen uzamış semptomlar yorgunluk (%64), uyku bozuklukları (%47), dispne (%39,5), artralji (%24,3), baş ağrısı (%21), anosmi (%20) ve konsantrasyon bozukluğu (%14,5) olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada hastalara EQ-5D-5L ölçeği uygulanmış, VAS skoru ortalama 59 olarak saptanmıştır (97). Çalışmamızda EQ-5D-5L VAS skoru ortalaması grup-1' de 75, grup-2' de 65 ve grup-3' te 58 olarak hesaplanmıştır. Benzer olarak EQ-5D-5L indeks skoru ortalaması grup-1' de 0.844, grup-2' de 0.624 ve grup-3' te 0.674 olarak bulunmuştur. Hastalık şiddeti arttıkça VAS skoru ortalama değerinde azalma olması, yoğun bakım ünitelerinde takip edilen hastaların ağır düzeyde akciğer tutulumu olması, uzun dönemde oksijen ihtiyacının daha fazla olması ve efor gerektiren işler sırasında desatüre olmaları nedeni ile algılanan yaşam kalitesinde azalmaya neden olmaktadır.

Aiyegbusi ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada akut enfeksiyondan 8 hafta sonrasında hastaların yaklaşık yarısının (238/488) duygusal etkilenimi olduğunu ve hastanede takip edilen grupta ve kadınlarda anksiyete ve depresyonun % 23 oranında görüldüğü gösterilmiştir (109).

Farklı bir çalışmada hastalara Warwick Edinburg Mental Sağlık Ölçeği uygulanmış hafif, orta ve ciddi düzeyde hastalığı geçirenler arasında fark saptanmamıştır (110).

İngiltere’ de yayınlanan bir derlemede COVID-19’ u ağır olarak geçiren hastalara taburculuktan 8 hafta sonra Yaygın anksiyete bozukluğu-7 ölçeği (generalized anxiety disorder 7 questionnaires) ve hasta sağlık anketi -9 (patient health questionnaire 9) uygulanmış ve hastaların %12.3’ ünde hafif anksiyete ve depresyon saptanmıştır (110). Olayların etkisi gözden geçirilmiş ölçeği ile post COVID-19 dönemde posttravmatik stres bozukluğu semptomlarını sorgulamayı amaçlayan başka bir çalışmada hastaların %18.3’ ünde hafif düzeyde posttravmatik stres bozukluğu semptomları bulunmuştur (111). Hastalara uyguladığımız Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği anksiyete parametresinde grup-1’ de hastaların %4,7’ si ,’grup-2’ de %15,4’ ü ve grup-3’ te %23,7’ si anormal puan almıştır. Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği depresyon parametresinde grup-1’ de hastaların %5,3’ ü, grup-2’ de %14,3’ ü ve grup-3’ te %22’ si anormal puan almıştır. Literatüre benzer olarak hastanede yatan grupta anksiyete ve depresyon daha sık bulunmuştur. Bu grupta hastalarda semptomların uzaması, oksijen ihtiyacının fazla olması ve sık hastane başvurusu gerekmesi, akciğerde fibrozis gelişiminin fazla olmasına bağlı olarak anksiyete ve depresyon daha sık görülebilmektedir.

Uyku bozuklukları akut enfeksiyon sonrasında nispeten sık görülen problemlerdendir ancak literatürde çalışmamıza benzer olarak post COVID-19 dönemde uyku kalitesinin değerlendirilmesi için PUKİ kullanılan araştırma bulunamamıştır. Çalışmamızda gruplar arasında PUKİ puanları açısından anlamlı fark izlenmemiştir. Bu sonuca göre hastalar semptom olarak uyku bozukluğu olduğunu belirtmesine rağmen kötü uyku kalitesi denilebilecek düzeyde bir farklılık hastalık şiddeti ile ilişkili değildir ancak bu konu ile ilgili kapsamlı ek araştırmalara ihtiyaç vardır.

Post COVID-19 dönemde devam eden kronik yorgunluk ve nörolojik semptomları değerlendiren 81 çalışmanın derlendiği bir metaanalizde hastaların %32’sinde kronik yorgunluk semptomu olduğu belirlenmiştir. Aynı çalışmada kadınlarda ve ileri yaşta kronik yorgunluk semptomunun daha sık görüldüğü ancak hastanede takip edilen ve edilmeyen grupta fark olmadığı belirlenmiştir (112).

10530 hastayı kapsayan bir metaanalizde hastaların %37’ sinde kronik yorgunluk semptomu saptanmıştır. Bu çalışmada da hastanede takip edilen ve edilmeyen grup arasında kronik yorgunluk açısından fark saptanmamıştır. Akut enfeksiyon ve sonrasında ortaya çıkan hipokampal ve kortikal atrofi, hipoksik-iskemik değişiklikler ve küçük damar hastalığı buna

bağlı gelişen sekonder inflamasyon ve oksidatif stres nöropatolojik süreçlerden sorumlu tutulmaktadır (113).

SARS-CoV-2 enfeksiyonu santral sinir sistemi ve periferik sinir sisteminde tutulum yaparak özellikle hastanede takip edilen hastalarda nörolojik ve nöropsikiyatrik semptomlara neden olmaktadır. Akciğer hasarı, organ yetmezliği, ensefalopati, immün sistem aracılı inflamatuvar yanıt ve nörolojik tutulumla bağlı olarak hastalarda kronik yorgunluk ortaya çıkmaktadır. Posterior singulat korteks, hipokampus ve medial temporal girusta bulunan astrosit, oligodendrosit ve endotelial hücreler yüzeylerinde ACE 2 exprese ederler. Virüs bu hücreler tutularak hücre içerisine girer sonrasında GABA erjik devrelerde bozulma ortaya çıkararak kronik yorgunluk gelişimine neden olmaktadır(114).

Post COVID-19 dönemde hastaların yaşam kalitesi ve kronik yorgunluk semptomu arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada hastalara yorgunluk şiddet ölçeği uygulanmış, yorgunluk şiddet ölçeği ortalama puanı 4.2 olarak bulunmuş ve hastaların %71' i 4 puan ve üzerinde almıştır (115).Yorgunluk şiddet ölçeği sık kullanılan uygulaması ve değerlendirmesi basit bir ölçektir. Çalışmamızda grup-1' de yer alan hastaların 18 (%12)' inde, grup-2' de 9 (%9,9)' unda, grup-3' te 8 (% 13,6)' inde ve toplamda 35 (%11,7)' inde yorgunluk şiddet ölçeği puanı  $\geq 4$  olarak bulunmuştur. Semptom olarak sorguladığımızda hastaların %28,3'ünde yorgunluk şikayetinin devam ettiği belirlenmiştir. Hastalık şiddeti arttıkça yorgunluk semptomunda artış izlenmiştir. FSS puanları ile gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Virüsün akciğer, nöronlar ve kas- iskelet sistemi üzerine olan etkileri, bozulmuş inflamatuvar yanıt ve solunum sıkıntısı nedeni ile yorgunluk ortaya çıkabilmektedir. Kişilerin akut hastalık ve post akut dönemde hareketsiz kalması sonucunda hem kas güçsüzlüğü hem de beyin büyüme faktörü brain derived neurotrophic faktör (BDNF) düzeylerinde azalma meydana gelmesi sonucunda hipokampus hacminde küçülme, serotonin ve dopamin düzeylerinde azalma yorgunluk gelişimine neden olmaktadır.

Literatürde COVID-19'un uzun dönemde bilişsel fonksiyonlara etkisini değerlendiren az sayıda araştırma yapılmıştır.

Jaywant ve ark. COVID-19 tanısı ile uzun süre hastanede takip edilen hastaların bilişsel işlevlerini değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada 57 hastanın 27' sinde (%47) hafif bilişsel bozukluk, 14' ünde (%25) orta düzeyde bilişsel bozukluk, 5' inde (%9) şiddetli bilişsel bozukluk tespit edilmiştir (116).

Hafıza bozuklukları, konsantrasyon güçlüğü gibi nörolojik problemler de akut hastalık sonrasında nispeten sık olarak belirtilen semptomlardandır. Çalışmamızda hastaların global bilişsel seviyesini değerlendirmek amacıyla mini mental durum testi uygulanmıştır. Hastaların oryantasyon, kayıt hafızası, lisan, hatırlama, dikkat ve hesaplama durumunu bu test ile değerlendirilmiştir. MMDT puanı ile COVID- 19 şiddeti arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Serviste ve yoğun bakımda takip edilen hastaların MMDT puanları ayakta takip edilen hasta grubuna göre daha düşük saptanmıştır. Ayakta takip edilen grupta post COVID-19 dönemde MMDT puanı daha yüksek saptanmıştır.

Temmuz 2022’ de yayımlanan COVID-19 tanısı almış hastalarda kognitif fonksiyonların değerlendirilmesini amaçlayan derlemede uygulanan medikal tedavilerin kognitif fonksiyonlar üzerine etkileri olduğu belirtilmiştir (116). Yoğun bakımda takip edilen hastalarda deliryum gelişimi, hipoksemik solunum yetmezliği, entübasyon süresi uzun dönemde kognitif fonksiyonlar üzerine etkili olan faktörlerdendir. Hastalık öncesinde kognitif fonksiyon bozukluğu olması, ileri yaş ve eşlik eden ek hastalıkların varlığı da kognitif fonksiyonlar üzerinde etkili olmaktadır. Aynı çalışmada yoğun bakımda takip edilmiş hastalara akut enfeksiyondan 12 hafta sonra MMDT uygulanmış ve hastaların %13’ ünde MMDT puanı <24 olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda yoğunbakımda takip edilen grupta MMDT puanlarının daha düşük olması literatür ile benzerlik göstermektedir.

COVID-19 ile ilişkili ortaya çıkan nörolojik olaylar virüsün nöroglial hücrelere doğrudan etkisi sonucunda değil, immün sistem aracılı enflamasyon, sistemik enflamasyon ve ortaya çıkan hemodinamik bozukluklara bağlı olarak gelişmektedir.

## 6 SONUÇ ve ÖNERİLER

COVID-19 yakın tarihte ortaya çıkan ve tüm dünyada kısa sürede etkili olan temel olarak solunum sistemini etkileyen ancak multisistemik tutulum yapabilen viral bir hastalıktır. Salgının erken döneminde sağlık sistemleri akut enfeksiyona ve kısa dönem mortalite üzerine odaklanmıştır ancak salgının devam etmesi sonucunda giderek artan hasta sayısı ve bu hastalarda görülen uzamış semptomlar asıl sağlık yükünün post akut dönemde ortaya çıktığını göstermiştir. Post COVID-19 sendromu olarak adlandırılan bu durum patogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamış ve üzerinde kapsamlı araştırmalar yapılması gereken bir konudur. Göğüs hastalıkları uzmanları, fiziksel tıp ve rehabilitasyon uzmanları, psikiyatri uzmanları, fizyoterapistler, psikologlar ve toplum bilimcileri içeren multidisipliner bir yaklaşım ile hastaların değerlendirilmesi gereklidir. Hastalık şiddeti ile ilişkili olarak uzun dönemde yorgunluk semptomunda artma, yaşam kalitesinde ve kognitif fonksiyonlarda azalma, anksiyete ve depresyon riskinde artma olduğu tespit edilmiştir. Konu ile ilgili kapsamlı çalışma sayısının az olması nedeni ile çalışmamızın literatüre katkı sağlayacağı kanaatindeyiz.

Bu çalışmanın klinik öneminin saptanması açısından daha fazla hasta sayısı içeren, büyük ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 7 KAYNAKÇA

1. Singhal T (2020) A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID19). The Indian Journal of Pediatrics . 87(4):281–286 <https://doi.org/10.1007/s12098-020-03263-6>
2. COVID-19: A Global Challenge with Old History, Epidemiology and Progress So Far Mujeeb Khan,<sup>1</sup> Syed F. Adil,<sup>1</sup> Hamad Z. Alkhatlan, Muhammad N. Tahir, Sadia Saif, Merajuddin Khan, and Shams T. Khan
3. <https://www.who.int/healthtopics/coronavirus>
4. Pala K. TÜRKİYE’DE COVID-19 PANDEMİSİNİN EPİDEMİYOLOJİSİ. In: TTB COVID-19 PANDEMİSİ 4. AY DEĞERLENDİRME RAPORU. Türk Tabipleri Birliği; 2020. Page 64-69
5. SARS-CoV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development Mei-Yue Wang<sup>1</sup>, Rong Zhao<sup>1</sup>, Li-Juan Gao<sup>1</sup>, Xue-Fei Gao<sup>1</sup>, De-Ping Wang<sup>1</sup>, Ji-Min Cao<sup>1</sup>
6. Post-COVID-19 Rehabilitation: Perception and Experience of Austrian Physiotherapists and Physiotherapy Students Barbara Scheiber,<sup>1,†</sup> Claudia Spiegel,<sup>1,†</sup> Claudia Wiederin,<sup>1</sup> Erika Schiffreregger,<sup>1</sup> and Natalia Schiefermeier-Mach<sup>2</sup>
7. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. Nat. Microbiol. 5, 536–544 (2020). Most recent update of the coronavirus taxonomy by the International Committee on Taxonomy of Viruses after the emergence of SARS-CoV-2. Coined the virus name SARS-CoV-2.
8. Schoeman and Fielding Virology Journal (2019) 16:69 <https://doi.org/10.1186/s12985-019-1182-0> Corona virus envelope protein: current knowledge Dewald Schoeman and Burtram C. Fielding
9. THE MOLECULAR BIOLOGY OF CORONAVIRUSES Paul S. Masters Wadsworth Center, New York State Department of Health Albany, New York 12201
10. Zhou Y, Yang Y, Huang J, Jiang S, Du L. Advances in MERS-CoV vaccine and therapeutics based on the receptor-binding domain. Viruses. 2019;11(1):60.



11. Novel 2019 coronavirus structure, mechanism of action, antiviral drug promises and rule out against its treatment Subramanian Boopathia , Adolfo B. Pomaband Ponmalai Kolandaivelc
12. Sağlık İ: SARS CoV 2 özellikleri ve laboratuvar tanısı.İN:HeperC,Ed.Multidispliner COVID-19 .Bursa:Bursa Tabip Odası Yayınları 2020:29-62
13. Emerging Variants of SARS-CoV-2 And Novel Therapeutics Against Coronavirus (COVID-19) Abdul Aleem; Abdul Bari Akbar Samad; Amy K. Slenker. Last Update: January 5, 2022.)
14. Giovanetti M, Benedetti F, Campisi G, Ciccozzi A, Fabris S, Ceccarelli G, Tambone V, Caruso A, Angeletti S, Zella D, Ciccozzi M. Evolution patterns of SARS-CoV-2: Snapshot on its genome variants. *Biochem Biophys Res Commun*. 2021 Jan 29;538:88-91. [PMC free article] [PubMed]
15. Korber, B., Fischer, W. M., Gnanakaran, S., Yoon, H., Theiler, J., Abfalterer, W., Hengartner, N., Giorgi, E. E., Bhattacharya, T., Foley, B., Hastie, K. M., Parker, M. D., Partridge, D. G., Evans, C. M., Freeman, T. M., de Silva, T. I., Sheffield COVID-19 Genomics Group, McDanal, C., Perez, L. G., Tang, H., ... Montefiori, D. C. (2020). Tracking Changes in SARS-CoV-2 Spike: Evidence that D614G Increases Infectivity of the COVID-19 Virus. *Cell*, 182(4), 812–827.e19. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.043>
16. Chu, H., Chan, J. F., Wang, Y., Yuen, T. T., Chai, Y., Hou, Y., Shuai, H., Yang, D., Hu, B., Huang, X., Zhang, X., Cai, J. P., Zhou, J., Yuan, S., Kok, K. H., To, K. K., Chan, I. H., Zhang, A. J., Sit, K. Y., Au, W. K., ... Yuen, K. Y. (2020). Comparative Replication and Immune Activation Profiles of SARS-CoV-2 and SARS-CoV in Human Lungs: An Ex Vivo Study With Implications for the Pathogenesis of COVID-19. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 71(6), 1400–1409. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa410>
17. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* Press. April 16, 2020; 181: 271–280. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>.

18. Ge XY, Li JL, Yang XL, et al. Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor. *Nature*. 2013;503 (7477):535-538. doi:10.1038/nature12711
19. Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, Godbout K, et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circ. Res.* 2000;87: E1–E9, doi:10.1161/01.res.87.5.e1.
20. Jain J, Gaur S, Chaudhary Y, et al. The molecular biology of intracellular events during Coronavirus infection cycle. *Virus Dis.* 2020. <https://doi.org/10.1007/s13337-020-00591-1>.
21. Park WB, Kwon NJ, Choi SJ, et al. Virus Isolation from the First Patient with SARS-CoV-2 in Korea. *J Korean Med Sci.* Feb 2020;35(7):84. <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e84>
22. Kim D, Lee JY, Yang JS, Kim JW, Kim VN, Chang H. The Architecture of SARS-CoV-2 Transcriptome. *Cell*. 2020;181(4):914\_921.e10. doi:10.1016/j.cell.2020.04.011
23. Sharma, A., Ahmad Farouk, I., & Lal, S. K. (2021). COVID-19: A Review on the Novel Coronavirus Disease Evolution, Transmission, Detection, Control and Prevention. *Viruses*, 13(2), 202. <https://doi.org/10.3390/v13020202>
24. Li Q, Guan X, Wu P, et al. (2020) Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med*. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001316>. [Epub ahead of print]
25. <https://jag.journalagent.com/scie/pdfs/SCIE-00378-REVIEW-BATIREL>
26. T.C SAĞLIK BAKANLIĞI HALK SAĞLIĞI GENEL MÜDÜRLÜĞÜ COVID-19 (SARS-CoV-2 ENFEKSİYONU) GENEL BİLGİLER, EPİDEMİYOLOJİ VE TANI REHBERİ
27. Kotlyar A, Grechukhina O, Chen A, Popkhadze S, Grimshaw A, Tal O, et al. Vertical transmission of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2020; 224(1): 35-53.
28. Yang Z, Liu Y. Vertical Transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: a systematic review. *Am J Perinatol*. 2020; 37(10): 1055

29. Zaigham M, Andersson O. Maternal and perinatal outcomes with COVID-19: A systematic review of 108 pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020; 99(7): 823-29
30. El-Gilany AH. COVID-19 and breastfeeding. *Asploro J Biomed Clin Case Rep.* 2020; 3(2): 102-5.
31. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors formortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 395 (10229):1054–1062.
32. Adhikari SP, Meng S, Wu Y-J, Mao Y-P, Ye R-X, Wang Q et al. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the earlyoutbreak period: a scoping review. *Infect Dis Poverty* 2020; 9:29
33. <https://covid19.who.int/> son erişim tarihi 06.10.2022
34. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinicalcharacteristics of coronavirusdisease 2019 in China. *N Engl J Med.* (2020) 382:1708–20. doi: 10.1056/NEJMoa2002032
35. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK, et al. COVID-19 in criticallyillpatients in the Seattle region - caseseries. *N Engl J Med.* (2020) 382:2012–22. doi: 10.1056/NEJMoa2004500
36. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presentingcharacteristics, comorbidities, outcomesamong 5700 patientshospitalizedwith COVID-19 in the New York City area. *JAMA.* (2020) 323:2052–9. doi: 10.1001/jama.2020.6775
37. Wang Y, Liu Y, Liu L, Wang X, Luo N, Ling L. Clinicaloutcome of 55 asymptomaticcases at the time of hospitaladmissioninfectedwith SARS-Coronavirus-2 in Shenzhen, China. *J InfectDis.* (2020) 221:1770–4. doi: 10.1093/infdis/jiaa119
38. Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, Chowell G. Estimatingtheasymptomaticproportion of coronavirusdisease 2019 (COVID-19) cases on board theDiamondPrincesscruiseship, Yokohama, Japan, 2020. *Euro Surveill.* (2020) 25:2000180. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2000180
39. Cai H, Chen Y, Chen Z, et al. Handbook of COVID-19 prevention and treatment. 1st ed. Liang T, editor. China: The First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine. 2020. p. 1-84

40. Kenneth McIntosh M. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Epidemiology, virology, clinical features, diagnosis, and prevention. Uptodate 2020 [07.05.2020]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease2019-COVID-19-epidemiology-virology-clinical-featuresdiagnosis-and-prevention#H4141359801>
41. T.C SAĞLIK BAKANLIĞI HALK SAĞLIĞI GENEL MÜDÜRLÜĞÜ COVID-19 ERİŞKİN HASTA TEDAVİSİ REHBERİ
42. Tekol, S.D, SARS-CoV-2: Virolojisi ve Tanıda Kullanılan Mikrobiyolojik Testler, Southern Clinics of Istanbul Eurasia, 2020, 31(Suppl), 8-12.
43. Wang T, Du Z, et al., Comorbidities and multi-organ injuries in the treatment of COVID-19, The Lancet, 2020, 395(10228): e52.
44. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis E, Sergentanis TN, Politou M, Psaltopoulou T, Gerotziafas G, Dimopoulos MA. Hematological findings and complications of COVID-19. Am J Hematol. 2020 Jul;95(7):834-847. doi: 10.1002/ajh.25829. Epub 2020 May 23. PMID: 32282949; PMCID: PMC7262337.
45. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis. Clin Chim Acta. 2020;506:145-148
46. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141(suppl 4):e195S-e226S
47. ANKARA ÜNİVERSİTESİ COVID-19 KİTABI,TANI VE İZLEMDE LABORATUVAR TESTLERİ SAYFA 30
48. Prokop M, van Everdingen W, van Rees Vellinga T, Quarles van Ufford H, Stöger L, Beenen L, Geurts B, Gietema H, Krdzalic J, Schaefer-Prokop C, van Ginneken B, Brink M; COVID-19 Standardized Reporting Working Group of the Dutch Radiological Society. CO-RADS: A Categorical CT Assessment Scheme for Patients Suspected of Having COVID-19-Definition and Evaluation. Radiology. 2020 Aug;296(2):E97-E104. doi: 10.1148/radiol.2020201473. Epub 2020 Apr 27. PMID: 32339082; PMCID: PMC7233402.

49. COVID-19 BSTI Statement and Guidance. COVID-19. Statement from the British Society of Thoracic Imaging (BSTI). [https://www.bsti.org.uk/training-and-education/ COVID-19-bsti-imaging-database](https://www.bsti.org.uk/training-and-education/COVID-19-bsti-imaging-database)
50. COVID-19'UN ANTİ-VİRAL TEDAVİSİNDE GÜNCEL DURUM, Serap Şimşek-Yavuz Tıp Doktoru, Profesör, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları (KLİMİK) Derneği Genel Sekreteri
51. Sars-CoV-2 Tedavisi Olarak Favipiravir Uygulanan Hastalarda Yan Etki Sıklığının Araştırılması Ebru Doğan, Sevil Alkan Çeviker Servan Vurucu, Alper Şener, Buse Yüksel, Uğur Gönügür, Tuncer Şimşek, Mehmet Hakan Ulusoy
52. The new england journal of medicine Remdesivir for the Treatment of COVID-19 — Final Report November 5, 2020 vol. 383 no. 19J.H. Beigel, K.M. Tomashek, L.E. Dodd, A.K. Mehta, B.S. Zingman, A.C. Kalil, E. Hohmann, H.Y. Chu, A. Luetkemeyer, S. Kline, D. Lopez de Castilla, R.W. Finberg, K. Dierberg, V. Tapsen, L. Hsieh, T.F. Patterson, R. Paredes, D.A. Sweeney, W.R. Short, G. Touloumi, D.C. Lye, N. Ohmagari, M. Oh, G.M. Ruiz-Palacios, T. Benfield, G. Fätkenheuer, M.G. Kortepeter, R.L. Atmar, C.B. Creech, J. Lundgren, A.G. Babiker, S. Pett, J.D. Neaton, T.H. Burgess, T. Bonnett, M. Green, M. Makowski, A. Osinusi, S. Nayak, and H.C. Lane, for the ACTT-1 Study Group Members\*
53. [https://www.ttb.org.tr/kutuphane/covid19-rapor\\_6/covid19-rapor\\_6\\_Part23.pdf](https://www.ttb.org.tr/kutuphane/covid19-rapor_6/covid19-rapor_6_Part23.pdf)
54. JOURNAL OF CONTEMPORARY MEDICINE DOI: 10.16899/jcm.755879 J Contemp Med 2020;10(4):642-646
55. Singh AK, Singh A, Singh R. Molnupiravir in COVID-19: A systematic review of literature. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews. 2021 Nov;15(6).
56. Parasher A. COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment. Postgrad Med J. 2021 May;97(1147):312-320. doi: 10.1136/postgradmedj-2020-138577. Epub 2020 Sep 25. PMID: 32978337.
57. Chaudhuri D, Sasaki K, Karkar A, Sharif S, Lewis K, Mammen MJ, Alexander P, Ye Z, Lozano LEC, Munch MW, Perner A, Du B, Mbuagbaw L, Alhazzani W, Pastores SM, Marshall J, Lamontagne F, Annane D, Meduri GU, Rochwerger B. Corticosteroids in COVID-19 and non-COVID-19 ARDS: a systematic

review and meta-analysis. Intensive Care Med. 2021 May;47(5):521-537. doi: 10.1007/s00134-021-06394-2. Epub 2021 Apr 19. PMID: 33876268; PMCID: PMC8054852.

58. SAĞLIK BAKANLIĞI ANTİSİTOKİN-ANTİİNFLAMATUAR TEDAVİLER, KOAGÜLOPATİ YÖNETİMİ REHBERİ

59. Türkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics. 2016;9(2):31-43  
Romatizmal Hastalıkların Tedavisinde Biyolojik Ajanlar Özel Sayısı Tosilizumab

60. file:///C:/Users/Sevda.Altin/Downloads/panel-3-immun-modulator-tedaviler-COVID-19.pdf

61. <https://www.solunum.org.tr/TusadData/Book/881/13102020155728-bolum05.pdf>

62. ANTİTROMBOSİTER TEDAVİ Muzaffer Demir Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı. Hematoloji Bilim Dalı, Edirne

63. Carfi A, Bernabei R, Landi F, Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. JAMA 2020; 324:603.

64. Datta SD, Talwar A, Lee JT. A proposed framework and timeline of the spectrum of disease due to SARS-CoV-2 infection: illness beyond acute infection and public health implications. Jama. 2020; 324(22):2251-2.

65. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, Graham MS, Penfold RS, Bowyer RC, et al. Attributes and predictors of long COVID. Nature Medicine. 2021; 27(4):626-31

66. Shah W, Hillman T, Playford ED, Hishmeh L. Managing the long term effects of COVID-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline. BMJ. 2021; 372.

67. Chippa V, Aleem A, Anjum F. Post Acute Coronavirus (COVID-19) Syndrome. 2022 Jun 19. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 34033370.

68. Arnold DT, Hamilton FW, Milne A, Morley AJ, Viner J, Attwood M, Noel A, Gunning S, Hatrick J, Hamilton S, Elvers KT, Hyams C, Bibby A, Moran E, Adamali HI, Dodd JW, Maskell NA, Barratt SL. Patient outcomes after hospitalisation with COVID-19 and implications for follow-up: results from a prospective UK cohort. Thorax. 2021 Apr;76(4):399-401. [PMC free article] [PubMed]

69. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, Kang L, Guo L, Liu M, Zhou X, Luo J, Huang Z, Tu S, Zhao Y, Chen L, Xu D, Li Y, Li C, Peng L, Li Y, Xie W, Cui D, Shang L, Fan G, Xu J, Wang G, Wang Y, Zhong J, Wang C, Wang J, Zhang D, Cao B. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021 Jan 16;397(10270):220-232. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8. Epub 2021 Jan 8. PMID: 33428867; PMCID: PMC7833295.
70. Brooks SK, Webster RK, Smith LE, et al. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *Lancet* 2020;395(10227):912-920.
71. Wu P, Liu X, Fang Y, et al. Alcohol abuse/dependence symptoms among hospital employees exposed to a SARS outbreak. *Alcohol Alcohol*. 2008;43(6):706-712.
72. Yao H, Chen JH, Xu YF. Patients with mental health disorders in the COVID-19 epidemic. *Lancet Psychiatry*. 2020;7(4):e21.
73. Seminog OO, Goldacre MJ. Risk of pneumonia and pneumococcal disease in people with severe mental illness: English record linkage studies. *Thorax*. 2013;68(2):171-176.
74. Islam, M. F., Cotler, J., & Jason, L. A. (2020). Post-viral fatigue and COVID-19: lessons from past epidemics. *Fatigue: Biomedicine, Health & Behavior*, 8(2), 61-69.
75. Archer, M. I. (1987). The post-viral syndrome: a review. *The Journal of the Royal College of General Practitioners*, 37(298), 212-214.
76. Behan, P. O., Behan, W. M., & Bell, E. J. (1985). The postviral fatigue syndrome—an analysis of the findings in 50 cases. *Journal of Infection*, 10(3), 211-222.
77. Hickie, I., Davenport, T., Wakefield, D., Vollmer-Conna, U., Cameron, B., Vernon, S. D., ... & Lloyd, A. (2006). Post-infective and chronic fatigue syndromes precipitated by viral and non-viral pathogens: prospective cohort study. *Bmj*, 333(7568), 575.
78. Moldofsky, H., & Patcai, J. (2011). Chronic widespread musculoskeletal pain, fatigue, depression and disordered sleep in chronic post-SARS syndrome; a case-controlled study. *BMC neurology*, 11(1), 1-7.

79. Townsend, L., Dyer, A. H., Jones, K., Dunne, J., Mooney, A., Gaffney, F., ... & Conlon, N. (2020). Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection. *Plos one*, 15(11), e0240784.
80. Wostyn, P. (2021). COVID-19 and chronic fatigue syndrome: Is the worst yet to come?. *Medical hypotheses*, 146, 110469
81. Hawryluck L, Gold WL, Robinson S, Pogorski S, Galea S, Styra R. SARS control and psychological effects of quarantine, Toronto, Canada. *Emerg Infect Dis* 2004;10:1206-12.
82. Lu W, Wang H, Lin Y, Li L. Psychological status of medical workforce during the COVID-19 pandemic: A cross-sectional study. *Psychiatry Res* 2020; 288:112936.
83. Shevlin M, McBride O, Murphy J, Miller JG, Hartman TK, Levita L, et al. Anxiety, Depression, Traumatic Stress, and COVID-19 Related Anxiety in the UK General Population During the COVID-19 Pandemic 2020. <https://psyarxiv.com/hb6nq>
84. Xiang YT, Yang Y, Li W, Zhang L, Zhang Q, Cheung T, et al. Timely mental health care for the 2019 novel coronavirus outbreak is urgently needed. *Lancet Psychiatry* 2020; 7:228-9.
85. Adhikari SP, Meng S, Wu Y-J, Mao Y-P, Ye R-X, Wang Q et al. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review. *Infect Dis Poverty* 2020; 9:29
86. Fang X, Li S, Yu H, Wang P, Zhang Y, Chen Z, Li Y, Cheng L, Li W, Jia H, Ma X. Epidemiological, comorbidity factors with severity and prognosis of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Aging (Albany NY)*. 2020 Jul 13;12(13):12493-12503. doi: 10.18632/aging.103579. Epub 2020 Jul 13. PMID: 32658868; PMCID: PMC7377860.
87. Dessie, Z. G., & Zewotir, T. (2021). Mortality-related risk factors of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 42 studies and 423,117 patients. *BMC infectious diseases*, 21(1), 855. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06536-3>
88. Li J, Huang DQ, Zou B, Yang H, Hui WZ, Rui F, Yee NTS, Liu C, Nerurkar SN, Kai JCY, Teng MLP, Li X, Zeng H, Borghi JA, Henry L, Cheung R,



Nguyen MH. Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. *J Med Virol*. 2021 Mar;93(3):1449-1458. doi: 10.1002/jmv.26424. Epub 2020 Aug 25. PMID: 32790106; PMCID: PMC7436673.

89. Hussain A, Bhowmik B, do Vale Moreira NC. COVID-19 and diabetes: Knowledge in progress. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020 Apr;162:108142. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108142. Epub 2020 Apr 9. PMID: 32278764; PMCID: PMC7144611.

90. Fu L, Wang B, Yuan T, Chen X, Ao Y, Fitzpatrick T, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2020: S0163-4453(20)30170- 5

91. Yıldız T, Gündoğuş B. Kronik akciğer hastalıkları ve COVID-19. Keşkek ŞÖ, editör. *İç Hastalıkları Pratiğinde COVID-19 ve Sistemik Hastalıklar*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2022. p.9-20.

92. Shastri MD, Shukla SD, Chong WC, Kc R, Dua K, Patel RP, Peterson GM, O'Toole RF. Smoking and COVID-19: What we know so far. *Respir Med*. 2021 Jan;176:106237. doi: 10.1016/j.rmed.2020.106237. Epub 2020 Nov 19. PMID: 33246296; PMCID: PMC7674982.

93. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected by SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 2020. doi:10.1111/all.14238

94. Karanasos A, Aznaouridis K, Latsios G, et al. Impact of smoking status on disease severity and mortality of hospitalized patients with COVID-19 infection: a systematic review and meta-analysis. *Nicotine Tob Res* 2020;22:1657–9.

95. Vardavas CI, Nikitara K. COVID-19 and smoking: A systematic review of the evidence. *Tob Induc Dis*. 2020 Mar 20;18:20. doi: 10.18332/tid/119324. PMID: 32206052; PMCID: PMC7083240.

96. Mahamat-Saleh Y, Fiolet T, Rebeaud ME, Mulot M, Guihur A, El Fatouhi D, Laouali N, Peiffer-Smadja N, Aune D, Severi G. Diabetes, hypertension, body mass index, smoking and COVID-19-related mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ Open*. 2021 Oct 25;11(10):e052777. doi: 10.1136/bmjopen-2021-052777. PMID: 34697120; PMCID: PMC8557249.

97. Malik, P., Patel, K., Pinto, C., Jaiswal, R., Tirupathi, R., Pillai, S., & Patel, U. (2022). Post-acute COVID-19 syndrome (PCS) and health-related quality of life (HRQoL)-A systematic review and meta-analysis. *Journal of medical virology*, 94(1), 253–262. <https://doi.org/10.1002/jmv.27309>
98. Carod-Artal FJ. Post-COVID-19 syndrome: epidemiology, diagnostic criteria and pathogenic mechanisms involved. *Rev Neurol*. 2021 Jun 1;72(11):384-396. English, Spanish. doi: 10.33588/rn.7211.2021230. PMID: 34042167.
99. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, Alvarado-Arnez LE, Bonilla-Aldana DK, Franco-Paredes C, Henao-Martinez AF, Paniz-Mondolfi A, Lagos-Grisales GJ, Ramírez-Vallejo E, Suárez JA, Zambrano LI, Villamil-Gómez WE, Balbin-Ramon GJ, Rabaan AA, Harapan H, Dhama K, Nishiura H, Kataoka H, Ahmad T, Sah R; Latin American Network of Coronavirus Disease 2019-COVID-19 Research (LANCOVID-19). Electronic address: <https://www.lancovid.org>. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2020 Mar-Apr;34:101623. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101623. Epub 2020 Mar 13. PMID: 32179124; PMCID: PMC7102608.
100. Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med*. 2020 Jun 25;58(7):1021-1028. doi: 10.1515/cclm-2020-0369. PMID: 32286245.
101. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, Villapol S. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021 Aug 9;11(1):16144. doi: 10.1038/s41598-021-95565-8. PMID: 34373540; PMCID: PMC8352980.
102. Batista KS, Cintra VM, Lucena PAF, Manhães-de-Castro R, Toscano AE, Costa LP, Queiroz MEBS, de Andrade SM, Guzman-Quevedo O, Aquino JS. The role of vitamin B12 in viral infections: a comprehensive review of its relationship with the muscle-gut-brain axis and implications for SARS-CoV-2 infection. *Nutr Rev*. 2022 Feb 10;80(3):561-578. doi: 10.1093/nutrit/nuab092. PMID: 34791425; PMCID: PMC8689946.

103. Fernández-de-Las-Peñas C, Palacios-Ceña D, Gómez-Mayordomo V, Florencio LL, Cuadrado ML, Plaza-Manzano G, Navarro-Santana M. Prevalence of post-COVID-19 symptoms in hospitalized and non-hospitalized COVID-19 survivors: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med.* 2021 Oct;92:55-70. doi: 10.1016/j.ejim.2021.06.009. Epub 2021 Jun 16. PMID: 34167876; PMCID: PMC8206636.
104. Premraj L, Kannapadi NV, Briggs J, Seal SM, Battaglini D, Fanning J, Suen J, Robba C, Fraser J, Cho SM. Mid and long-term neurological and neuropsychiatric manifestations of post-COVID-19 syndrome: A meta-analysis. *J Neurol Sci.* 2022 Mar 15;434:120162. doi: 10.1016/j.jns.2022.120162. Epub 2022 Jan 29. PMID: 35121209; PMCID: PMC8798975.
105. Torres-Castro R, Vasconcello-Castillo L, Alsina-Restoy X, Solis-Navarro L, Burgos F, Puppo H, Vilaró J. Respiratory function in patients post-infection by COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Pulmonology.* 2021 Jul-Aug;27(4):328-337. doi: 10.1016/j.pulmoe.2020.10.013. Epub 2020 Nov 25. PMID: 33262076; PMCID: PMC7687368.
106. Wu X, Liu X, Zhou Y, Yu H, Li R, Zhan Q, Ni F, Fang S, Lu Y, Ding X, Liu H, Ewing RM, Jones MG, Hu Y, Nie H, Wang Y. 3-month, 6-month, 9-month, and 12-month respiratory outcomes in patients following COVID-19-related hospitalisation: a prospective study. *Lancet Respir Med.* 2021 Jul;9(7):747-754. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00174-0. Epub 2021 May 5. PMID: 33964245; PMCID: PMC8099316.
107. van der Sar-van der Brugge S, Talman S, Boonman-de Winter L, de Mol M, Hoefman E, van Etten RW, De Backer IC. Pulmonary function and health-related quality of life after COVID-19 pneumonia. *Respir Med.* 2021 Jan;176:106272. doi: 10.1016/j.rmed.2020.106272. Epub 2020 Nov 30. PMID: 33302142; PMCID: PMC7701891.
108. Nagarajan R, Krishnamoorthy Y, Basavarachar V, Dakshinamoorthy R. Prevalence of post-traumatic stress disorder among survivors of severe COVID-19 infections: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 2022 Feb 15;299:52-59. doi: 10.1016/j.jad.2021.11.040. Epub 2021 Nov 17. PMID: 34800571; PMCID: PMC8596764.

109. Aiyegbusi OL, Hughes SE, Turner G, Rivera SC, McMullan C, Chandan JS, Haroon S, Price G, Davies EH, Nirantharakumar K, Sapey E, Calvert MJ; TLC Study Group. Symptoms, complications and management of long COVID: a review. *J R Soc Med.* 2021 Sep;114(9):428-442. doi: 10.1177/01410768211032850. Epub 2021 Jul 15. PMID: 34265229; PMCID: PMC8450986.
110. Kwong ASF, Pearson RM, Adams MJ, Northstone K, Tilling K, Smith D, Fawns-Ritchie C, Bould H, Warne N, Zammit S, Gunnell DJ, Moran PA, Micali N, Reichenberg A, Hickman M, Rai D, Haworth S, Campbell A, Altschul D, Flaig R, McIntosh AM, Lawlor DA, Porteous D, Timpson NJ. Mental health before and during the COVID-19 pandemic in two longitudinal UK population cohorts. *Br J Psychiatry.* 2021 Jun;218(6):334-343. doi: 10.1192/bjp.2020.242. PMID: 33228822; PMCID: PMC7844173.
111. Stavem K, Ghanima W, Olsen MK, et al. Persistent symptoms 1.5–6 months after COVID-19 in non-hospitalised subjects: a population-based cohort study. *Thorax* 2020: thoraxjnl-2020-216377. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-216377
112. Ceban F, Ling S, Lui LMW, Lee Y, Gill H, Teopiz KM, Rodrigues NB, Subramaniapillai M, Di Vincenzo JD, Cao B, Lin K, Mansur RB, Ho RC, Rosenblat JD, Miskowiak KW, Vinberg M, Maletic V, McIntyre RS. Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun.* 2022 Mar;101:93-135. doi: 10.1016/j.bbi.2021.12.020. Epub 2021 Dec 29. PMID: 34973396; PMCID: PMC8715665.
113. Premraj L, Kannapadi NV, Briggs J, Seal SM, Battaglini D, Fanning J, Suen J, Robba C, Fraser J, Cho SM. Mid and long-term neurological and neuropsychiatric manifestations of post-COVID-19 syndrome: A meta-analysis. *J Neurol Sci.* 2022 Mar 15;434:120162. doi: 10.1016/j.jns.2022.120162. Epub 2022 Jan 29. PMID: 35121209; PMCID: PMC8798975.
114. Alkodaymi MS, Omrani OA, Fawzy NA, Shaar BA, Almamlouk R, Riaz M, Obeidat M, Obeidat Y, Gerberi D, Taha RM, Kashour Z, Kashour T, Berbari EF, Alkattan K, Tleyjeh IM. Prevalence of post-acute COVID-19 syndrome symptoms at different follow-up periods: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2022 May;28(5):657-666. doi: 10.1016/j.cmi.2022.01.014. Epub 2022 Feb 3. PMID: 35124265; PMCID: PMC8812092.

115. Leite LC, Carvalho L, Queiroz DM, Farias MSQ, Cavalheri V, Edgar DW, Nery BRDA, Vasconcelos Barros N, Maldaner V, Campos NG, Mesquita R. Can the post-COVID-19 functional status scale discriminate between patients with different levels of fatigue, quality of life and functional performance? *Pulmonology*. 2022 May-Jun;28(3):220-223. doi: 10.1016/j.pulmoe.2022.01.001. Epub 2022 Jan 12. PMID: 35120866; PMCID: PMC8752288.

116. Vanderlind WM, Rabinovitz BB, Miao IY, Oberlin LE, Bueno-Castellano C, Fridman C, Jaywant A, Kanellopoulos D. A systematic review of neuropsychological and psychiatric sequelae of COVID-19: implications for treatment. *Curr Opin Psychiatry*. 2021 Jul 1;34(4):420-433. doi: 10.1097/YCO.0000000000000713. PMID: 34016818; PMCID: PMC8183238.

## 8 EKLER

EK 1: KİŞİSEL VERİ FORMU

EK 2: mMRC (Modified Medical Research Council ) DİSPNE SKALASI

EK 3: HASTANE ANKSİYETE VE DEPRESYON ÖLÇEĞİ(HAD)

EK 4: PİTTSBURG UYKU KALİTESİ İNDEKSİ

EK 5: YAŞAM KALİTESİ DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ (EuroQol- 5 Dimensions- 5 Levels Ölçeği -EQ-5D-5L)

EK 6: YORGUNLUK ŞİDDET ÖLÇEĞİ (THE FATIGUE SEVERITY SCALE)

EK 7: TRAVMA SONRASI STRESS BOZUKLUĞU KISA ÖLÇEĞİ

EK 8 : MİNİ MENTAL DURUM TESTİ

EK 1: KİŞİSEL VERİ FORMU

|                                                                                         |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|--|
| AD SOYAD                                                                                |  |
| CİNSİYET                                                                                |  |
| YAŞ                                                                                     |  |
| EĞİTİM DÜZEYİ                                                                           |  |
| COVID-19 TANI TARİHİ                                                                    |  |
| HASTANEYE GİRİŞ<br>TARİHİ                                                               |  |
| HASTANEDEN ÇIKIŞ<br>TARİHİ                                                              |  |
| YOĞUN BAKIMA GİRİŞ<br>TARİHİ                                                            |  |
| YOĞUN BAKIMDAN<br>ÇIKIŞ TARİHİ                                                          |  |
| SİGARA /ALKOL/MADDE<br>KULLANIMI                                                        |  |
| EK HASTALIKLAR                                                                          |  |
| DÜZENLİ KULLANILAN<br>İLAÇLAR                                                           |  |
| ŞİKAYETLER:<br><br>ÖKSÜRÜK<br><br>GÖĞÜS AĞRISI VEYA<br>SIKIŞMASI<br><br>BALGAM ÇIKARTMA |  |

|                                                                                                                 |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| NEFES DARLIĞI<br>YORGUNLUK/HALSİZLİK<br>UYKU DÜZENİ<br>İŞTAHSIZLIK<br>HAFIZA VE<br>KONSANTRASYONDA<br>ZAYIFLAMA |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|

EK 2: mMRC (Modified Medical Research Council ) DİSPNE SKALASI

| DERECE | TANIM                                                                                                                         |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 0      | SADECE AĞIR EGZERSİZ SIRASINDA NEFESİM DARALIYOR                                                                              |
| 1      | SADECE DÜZ YOLDA HIZLI YÜRÜDÜĞÜMDE YA DA HAFİF YOKUŞ ÇIKARKEN NEFESİM DARALIYOR                                               |
| 2      | NEFES DARLIĞIM NEDENİ İLE DÜZ YOLDA KENDİ YAŞITLARIMA GÖRE DAHA YAVAŞ YÜRÜMEK YA DA ARA ARA DURUP DİNLENMEK ZORUNDA KALIYORUM |
| 3      | DÜZ YOLDA 100 METRE YA DA BİRKAÇ DAKİKA YÜRÜDÜKTEN SONRA NEFESİM DARALIYOR VE DURUYORUM                                       |
| 4      | NEFES DARLIĞIM YÜZÜNDEN EVDEN ÇIKAMIYORUM VEYA GİYİNİP SOYUNURKEN NEFES DARLIĞIM OLUYOR                                       |



### EK 3:HASTANE ANKSİYETE VE DEPRESYON ÖLÇEĞİ

HER MADDEYİ OKUYUN VE SON BİRKAÇ GÜNÜNÜZÜ GÖZ ÖNÜNDE BULUNDURARAK NASIL HİSSETTİĞİNİZİ EN İYİ İFADE EDEN YANITIN YANINDAKİ KUTUYU İŞARETLEYİN.YANITINIZ İÇİN ÇOK DÜŞÜNMEYİN,AKLINIZA İLK GELEN YANIT EN DOĞRUSU OLACAKTIR.

1)KENDİMİ GERĞİN ‘PATLAYACAK GİBİ’HİSSEDİYORUM.

- ☐ (0) HİÇBİR ZAMAN
- ☐ (1) ZAMAN ZAMAN,BAZEN
- ☐ (2) BİRÇOK ZAMAN
- ☐ (3) ÇOĞU ZAMAN

2)ESKİDEN ZEVK ALDIĞIM ŞEYLERDEN HALA ZEVK ALIYORUM

- ☐ (0) AYNI ESKİSİ KADAR
- ☐ (1) PEK ESKİSİ KADAR DEĞİL
- ☐ (2) YALNIZCA BİRAZ ESKİSİ KADAR
- ☐ (3) HİÇBİR ZAMAN

3)SANKİ KÖTÜ BİR ŞEY OLACAKMIŞ GİBİ BİR KORKUYA KATILIYORUM

- ☐ (0) HAYIR,HİÇ DE ÖYLE DEĞİL
- ☐ (1) BİRAZ,AMA BENİ PEK ENDİŞELENDİRMİYOR
- ☐ (2) EVET,AMA ÇOK DA ŞİDDETLİ DEĞİL
- ☐ (3) KESİNLİKLE ÖYLE VE OLDUKÇA ŞİDDETLİ

4)GÜLEBİLİYORUM VE OLAYLARIN KOMİK TARAFINI GÖREBİLİYORUM

- ☐ (0) HER ZAMAN OLDUĞU KADAR
- ☐ (1) ŞİMDİ PEK O KADAR DEĞİL
- ☐ (2) KESİNLİKLE O KADAR DEĞİL
- ☐ (3) ARTIK HİÇ DEĞİL

5)AKLIMDAN ENDİŞE VERİCİ DÜŞÜNCELER GEÇİYOR

- ☐ (0) YALNIZCA BAZEN
- ☐ (1) ZAMAN ZAMAN ,ÇOK SIK DEĞİL
- ☐ (2) BİRÇOK ZAMAN
- ☐ (3) ÇOĞU ZAMAN

6)KENDİMİ NEŞELİ HİSSEDİYORUM.

- ☐ (0) ÇOĞU ZAMAN
- ☐ (1) BAZEN
- ☐ (2) SIK DEĞİL
- ☐ (3) HİÇBİR ZAMAN

7)RAHAT RAHAT OTURABİLİYORUM VE KENDİMİ RAHAT HİSSEDİYORUM.

- ☐ (0) KESİNLİKLE
- ☐ (1) GENELLİKLE
- ☐ (2) SIK DEĞİL
- ☐ (3) HİÇBİR ZAMAN

8)KENDİMİ SANKİ DURGUNLAŞMIŞ GİBİ HİSSEDİYORUM

- ☐ (0) HİÇBİR ZAMAN
- ☐ (1) BAZEN
- ☐ (2) ÇOK SIK
- ☐ (3) HEMEN HEMEN HER ZAMAN

9)SANKİ İÇİM PIR PIR EDİYORMUŞ GİBİ BİR TEDİRGİNLİĞE KAPILIYORUM

- ☐ (0) HİÇ BİR ZAMAN
- ☐ (1) BAZEN
- ☐ (2) OLDUKÇA SIK

- ☐ (3) ÇOK SIK

10)DIŞ GÖRÜNÜŞÜME İLGİMİ KAYBETTİM

- ☐ (0) HER ZAMANKİ KADAR ÖZEN GÖSTERİYORUM
- ☐ (1) PEK O KADAR ÖZEN GÖSTERMEYEBİLİRİM
- ☐ (2) GEREKTİĞİ KADAR ÖZEN GÖSTERMİYORUM
- ☐ (3) KESİNLİKLE

11)KENDİMİ HEP BİRŞEY YAPMAK ZORUNDAYMIŞIM GİBİ HUZURSUZ HİSSEDİYORUM

- ☐ (0) HİÇ DEĞİL
- ☐ (1) ÇOK FAZLA DEĞİL
- ☐ (2) OLDUKÇA FAZLA
- ☐ (3) GERÇEKTEN DE ÇOK FAZLA

12)OLACAKLARI ZEVKLE BEKLİYORUM

- ☐ (0) HER ZAMAN OLDUĞU KADAR
- ☐ (1) HER ZAMANKİNDEN BİRAZ DAHA AZ
- ☐ (2) HER ZAMANKİNDEN KESİNLİKLE DAHA AZ
- ☐ (3) HEMEN HEMEN HİÇ

13)ANİDEN PANİK DUYGUSUNA KAPILIYORUM

- ☐ (0) HİÇBİR ZAMAN
- ☐ (1) ÇOK SIK DEĞİL
- ☐ (2) OLDUKÇA SIK
- ☐ (3) GERÇEKTEN DE ÇOK SIK

14)İYİ BİR KİTAP ,TELEVİZYON YA DA RADYO PROGRAMINDAN ZEVK ALABİLİYORUM

- ☐ (0) SIKLIKLA
- ☐ (1) BAZEN
- ☐ (2) PEK SIK DEĞİL

□ (3) ÇOK SEYREK

1,3,7,9,11 ve 13 NUMARALI SORULAR ANKSİYETE ; 2,4,6,8,10,12 VE 14 NUMARALI SORULAR DEPRESYON SKORLARINI VERMEKTEDİR.

0-7 PUAN:NORMAL

8-10 PUAN :SINIRDA

11 VE ÜSTÜ PUAN :ANORMAL



#### EK 4:PİTTSBURG UYKU KALİTESİ İNDEKSİ

Aşağıdaki sorulara vereceğiniz cevaplar için son bir yılı göz önünde bulundurun. Lütfen tüm soruları cevaplayınız.

#### SORULAR

|                                             |                                                                                             |          |             |            |              |
|---------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|----------|-------------|------------|--------------|
| 1.                                          | Geçen ay geceleri genellikle ne zaman yattınız?                                             | Saat:    |             |            |              |
| 2.                                          | Geçen ay geceleri uykuya dalmanız genellikle ne kadar zaman (dakika) aldı?                  | Dakika:  |             |            |              |
| 3.                                          | Geçen ay sabahları genellikle ne zaman kalktınız?                                           | Saat:    |             |            |              |
| 4.                                          | Geçen ay geceleri kaç saat uyudunuz? (Bu süre yatakta geçirdiğiniz süreden farklı olabilir) | Saat:    |             |            |              |
| 5.                                          | Geçen ay aşağıdaki durumlarda belirtilen uyku problemlerini ne sıklıkla yaşadınız?          |          |             |            |              |
|                                             |                                                                                             | GEÇEN AY |             |            |              |
|                                             |                                                                                             | HİÇ      | 1'DEN<br>AZ | 1-2<br>KEZ | 3'DEN<br>ÇOK |
| a. 30 dakika içinde uykuya dalamadınız      |                                                                                             |          |             |            |              |
| b. Gece yarısı veya sabah erken uyandınız   |                                                                                             |          |             |            |              |
| c. Tuvalete gittiniz                        |                                                                                             |          |             |            |              |
| d. Rahat bir şekilde nefes alıp veremediniz |                                                                                             |          |             |            |              |

|                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                             |  |  |  |
|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|
| e. Öksürdünüz veya gürültülü bir şekilde horladınız |                                                                                                                                                                                                                                                                             |  |  |  |
| f. Aşırı derecede üşüdünüz                          |                                                                                                                                                                                                                                                                             |  |  |  |
| g. Aşırı derecede sıcaklık hissettiniz              |                                                                                                                                                                                                                                                                             |  |  |  |
| h. Kötü rüyalar gördünüz                            |                                                                                                                                                                                                                                                                             |  |  |  |
| i. Ağrı duydunuz                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                             |  |  |  |
| j. Diğer nedenler (yazınız):<br>.....               |                                                                                                                                                                                                                                                                             |  |  |  |
| 6.                                                  | <p>Geçen hafta uyku kalitenizi bütünü ile nasıl değerlendirirsiniz?</p> <p>0. Çok iyi      1. Oldukça iyi      2. Oldukça kötü      3. Çok kötü</p>                                                                                                                         |  |  |  |
| 7.                                                  | <p>Geçen hafta uyumanıza yardımcı olması için ne kadar sıklıkla uyku ilacı (reçeteli veya reçetesiz) aldınız?</p> <p>0. Hiç      1. 1'den az      2. 1-2 kez      3. 3'den az</p>                                                                                           |  |  |  |
| 8.                                                  | <p>Geçen hafta araba sürerken yemek yerken veya sosyal bir aktivite esnasında ne kadar sıklıkla uyanık kalmak için zorlandınız?</p> <p>0. Hiç      1. 1'den az      2. 1-2 kez      3. 3'den az</p>                                                                         |  |  |  |
| 9.                                                  | <p>Geçen ay bu durum işlerinizi yeteri kadar istekle yapmanızda ne derece problem oluşturdu?</p> <p>0. Hiç problem oluşturmadı</p> <p>1. Yalnızca çok az bir problem oluşturdu</p> <p>2. Bir dereceye kadar problem oluşturdu</p> <p>3. Çok büyük bir problem oluşturdu</p> |  |  |  |

|                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                        |          |         |           |
|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|---------|-----------|
| 10.                                                      | Bir yatak partneriniz veya oda arkadaşınız var mı ?<br><br>0. Bir yatak partneri veya oda arkadaşı yok<br><br>1. Diğer odada bir partneri veya oda arkadaşı var<br><br>2. Partneri aynı odada fakat aynı yatakta değil<br><br>3. Partneri aynı yatakta |          |         |           |
| 11.                                                      | Eğer bir oda arkadaşı veya partneriniz varsa ona aşağıdaki durumları ne kadar sıklıkta yaşadığınızı sorun.                                                                                                                                             |          |         |           |
|                                                          | GEÇEN AY                                                                                                                                                                                                                                               |          |         |           |
|                                                          | HİÇ                                                                                                                                                                                                                                                    | 1'DEN AZ | 1-2 KEZ | 3'DEN ÇOK |
| a. Gürültülü horlama                                     |                                                                                                                                                                                                                                                        |          |         |           |
| b. Uykuda iken nefes alıp verme sırasında uzun aralıklar |                                                                                                                                                                                                                                                        |          |         |           |
| c. Uyurken bacaklarda seğirme veya sıçrama               |                                                                                                                                                                                                                                                        |          |         |           |
| d. Uyku esnasında uyumsuzluk veya şaşkınlık              |                                                                                                                                                                                                                                                        |          |         |           |
| e. Uyurken oluşan diğer huzursuzluklar (yazınız):.....   |                                                                                                                                                                                                                                                        |          |         |           |

EK 5: YAŞAM KALİTESİ DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ (EuroQol- 5 Dimensions- 5 Levels Ölçeği -EQ-5D-5L)

Her bir başlık hakkında, sağlık durumunuzu en iyi tanımlayan bir kutucuğu işaretleyiniz.

HAREKET

- ( )1 Yürürken hiçbir güçlük çekmiyorum
- ( )2 Yürürken hafif şekilde güçlük çekiyorum
- ( )3 Yürürken bazı güçlüklerim oluyor
- ( )4 Yürürken şiddetli güçlük çekiyorum
- ( )5 Yatalağım

ÖZBAKIM

- ( )1 Kendi kendime yıkanırken veya giyinirken güçlük çekmiyorum
- ( )2 Kendi kendime yıkanırken veya giyinirken hafif güçlük çekiyorum
- ( )3 Kendi kendime yıkanırken veya giyinirken bazı güçlüklerim oluyor
- ( )4 Kendi kendime yıkanırken veya giyinirken şiddetli güçlük çekiyorum
- ( )5 Kendi kendime yıkanıp giyinecek durumda değilim

GENEL AKTİVİTELER (egzersiz, çalışma, ev işleri, boş zaman aktiviteleri...)

- ( )1 Genel aktiviteleri yaparken güçlük çekmiyorum
- ( )2 Genel aktiviteleri yaparken biraz güçlük çekiyorum
- ( )3 Genel aktiviteleri yaparken orta düzeyde güçlük çekiyorum
- ( )4 Genel aktiviteleri yaparken şiddetli güçlük çekiyorum
- ( )5 Genel aktiviteleri yapacak durumda değilim

AĞRI/ RAHATSIZLIK

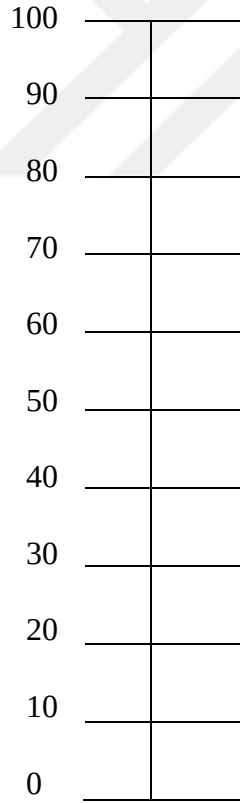
- ( )1 Ağrı ya da rahatsızlığım yok
- ( )2 Hafif ağrı/rahatsızlığım var



- ( )3 Orta düzeyde ağrı/rahatsızlığım var
- ( )4 Şiddetli düzeyde ağrı/rahatsızlığım var
- ( )5 Aşırı derecede ağrı/rahatsızlığım var

#### ANKSİYETE/ DEPRESYON

- ( )1 Endişe/moral bozukluğu içinde değilim
- ( )2 Hafif derecede endişeliyim/moralim bozuk
- ( )3 Orta derecede endişeliyim/moralim bozuk
- ( )4 Şiddetli derecede endişeliyim/moralim bozuk
- ( )5 Aşırı derecede endişeliyim/moralim bozuk



BUGÜN sizin sağlık durumunuzun iyi ya da kötü olduğunu bilmek istiyoruz.

- Bu skala 0 dan 100'e kadar numaralandırılmıştır.
- 100'ün anlamı en iyi sağlık düzeyini belirtir. 0'ın anlamı ise en kötü sağlık düzeyini belirtir.
- Skala üzerinde X işareti ile sağlığının bugün nasıl olduğunu işaretleyiniz.

Şimdi de lütfen kutunun içine skalada işaretlediğiniz sağlık numaranızı yazınız.

BUGÜNKÜ SAĞLIĞINIZ



## EK 6: YORGUNLUK ŞİDDET ÖLÇEĞİ (THE FATIGUE SEVERITY SCALE)

Bugünde dahil olmak üzere geçen ay içerisinde ne derecede yorgun olduğunuzu öğrenmek istiyoruz. Lütfen tüm ifadeleri dikkatlice okuyunuz. Size en uygun seçeneğin solundaki parantezin içine (X) işareti koyunuz

1. Yorgun olduğumda motivasyonum azalır.

- |                               |                              |
|-------------------------------|------------------------------|
| ( ) 1.KESİNLİKLE KATILMIYORUM | ( ) 5.KATILMA EĞİLİMİNDEYİM  |
| ( ) 2.KATILMIYORUM            | ( ) 6.KATILIYORUM            |
| ( ) 3.KATILMAMA EĞİLİMİNDEYİM | ( ) 7.KESİNLİKLE KATILIYORUM |
| ( ) 4.KARARSIZIM              |                              |

2. Egzersiz beni yorar.

- |                               |                              |
|-------------------------------|------------------------------|
| ( ) 1.KESİNLİKLE KATILMIYORUM | ( ) 5.KATILMA EĞİLİMİNDEYİM  |
| ( ) 2.KATILMIYORUM            | ( ) 6.KATILIYORUM            |
| ( ) 3.KATILMAMA EĞİLİMİNDEYİM | ( ) 7.KESİNLİKLE KATILIYORUM |
| ( ) 4.KARARSIZIM              |                              |

3. Kolay yorulurum.

- |                               |                              |
|-------------------------------|------------------------------|
| ( ) 1.KESİNLİKLE KATILMIYORUM | ( ) 5.KATILMA EĞİLİMİNDEYİM  |
| ( ) 2.KATILMIYORUM            | ( ) 6.KATILIYORUM            |
| ( ) 3.KATILMAMA EĞİLİMİNDEYİM | ( ) 7.KESİNLİKLE KATILIYORUM |
| ( ) 4.KARARSIZIM              |                              |

4. Yorgunluk fiziksel fonksiyonumu etkiler.

- |                               |                              |
|-------------------------------|------------------------------|
| ( ) 1.KESİNLİKLE KATILMIYORUM | ( ) 5.KATILMA EĞİLİMİNDEYİM  |
| ( ) 2.KATILMIYORUM            | ( ) 6.KATILIYORUM            |
| ( ) 3.KATILMAMA EĞİLİMİNDEYİM | ( ) 7.KESİNLİKLE KATILIYORUM |

( )4.KARARSIZIM

5. Yorgunluk benim için sıklıkla problemlere neden olur.

( )1.KESİNLİKLE KATILMIYORUM

( )5.KATILMA EĞİLİMİNDEYİM

( )2.KATILMIYORUM

( )6.KATILIYORUM

( )3.KATILMAMA EĞİLİMİNDEYİM

( )7.KESİNLİKLE KATILIYORUM

( )4.KARARSIZIM

6. Yorgunluğum fiziksel fonksiyonumu sürdürmemi engeller.

( )1.KESİNLİKLE KATILMIYORUM

( )5.KATILMA EĞİLİMİNDEYİM

( )2.KATILMIYORUM

( )6.KATILIYORUM

( )3.KATILMAMA EĞİLİMİNDEYİM

( )7.KESİNLİKLE KATILIYORUM

( )4.KARARSIZIM

7. Yorgunluk belirli görev ve sorumluluklarımı yerine getirmeyi etkiler.

( )1.KESİNLİKLE KATILMIYORUM

( )5.KATILMA EĞİLİMİNDEYİM

( )2.KATILMIYORUM

( )6.KATILIYORUM

( )3.KATILMAMA EĞİLİMİNDEYİM

( )7.KESİNLİKLE KATILIYORUM

( )4.KARARSIZIM

8. Yorgunluk, beni yetersiz bırakan en önemli 3 şikayetten birisidir.

( )1.KESİNLİKLE KATILMIYORUM

( )5.KATILMA EĞİLİMİNDEYİM

( )2.KATILMIYORUM

( )6.KATILIYORUM

( )3.KATILMAMA EĞİLİMİNDEYİM

( )7.KESİNLİKLE KATILIYORUM

( )4.KARARSIZIM

9. Yorgunluk, aile ya da sosyal yaşantımı etkiler.

( )1.KESİNLİKLE KATILMIYORUM

( )5.KATILMA EĞİLİMİNDEYİM

( )2.KATILMIYORUM

( )6.KATILIYORUM

( )3.KATILMAMA EĞİLİMİNDEYİM

( )7.KESİNLİKLE KATILIYORUM

( )4.KARARSIZIM

SKOR:TOPLAM PUAN/9



## EK 7: TRAVMA SONRASI STRESS BOZUKLUĞU KISA ÖLÇEĞİ

Aşırı şiddetli olay ya da yaşantı sonrasında ortaya çıkan ya da daha da kötüleşen aşağıdaki her bir sorun GEÇTİĞİMİZ YEDİ (7) GÜN içinde sizi ne kadar rahatsız etti? Lütfen aşağıdaki maddeleri okuyunuz ve size uygun olacak şekilde işaretleyiniz.

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | HİÇ(0) | BİRAZ(1) | ORTA(2) | OLDUKÇA(3) | AŞIRI(4) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|----------|---------|------------|----------|
| 1. Aniden geçmişte yaşanan stresli yaşantıyı tekrar şu an yeniden yaşıyormuş gibi davrandığın ya da hissettiğin, geçmiş gösteren sahnelerin (flashback) olması (örneğin, stresli yaşantının bir parçasını görerek, duyarak, koku alarak veya fiziksel olarak hissederek stresli olayı yeniden yaşama) |        |          |         |            |          |
| 2. Bir şey size stres veren deneyiminizi hatırlattığında kendinizi duygusal olarak oldukça kötü hissetme                                                                                                                                                                                              |        |          |         |            |          |
| 3. Size stres veren deneyimi hatırlatan düşünce, his veya fiziksel duymalardan kaçınmaya çalışma                                                                                                                                                                                                      |        |          |         |            |          |
| 4. Bu stresli olayın yaşanmasının sizin ya                                                                                                                                                                                                                                                            |        |          |         |            |          |

|                                                                                                                                                                                                             |  |  |  |  |  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|--|--|
| da bir başkasının (size doğrudan olarak zarar vermemiş birisi) yanlış bir şey yapmasından ya da engellemek için mümkün olan her şeyi yapmadığınızdan ya da sizinle ilgili bir şey yüzünden olduğunu düşünme |  |  |  |  |  |
| 5. Stresli bir yaşantıdan sonra çok olumsuz bir duygusal durumda olma (örneğin, çok fazla endişe, öfke, suçluluk, utanç veya korku yaşıyordunuz)                                                            |  |  |  |  |  |
| 6. Geçmişte yapmaktan keyif aldığınız aktivitelerden, yaşadığınız bu stresli olaydan sonra ilginizi kaybetme                                                                                                |  |  |  |  |  |
| 7. Diken üzerinde olma, alarmda olma ya da sürekli tehlike için tetikte olma                                                                                                                                |  |  |  |  |  |
| 8. Beklenmedik bir gürültü duyduğunuzda ürkek hissetme ya da kolayca irkilme                                                                                                                                |  |  |  |  |  |
| 9. Başka insanlara bağırıp çağırarak, kavga edecek ya da bir                                                                                                                                                |  |  |  |  |  |

|                                                             |  |  |  |  |  |
|-------------------------------------------------------------|--|--|--|--|--|
| şeylere zarar verecek<br>kadar sinirli ya da<br>öfkeli olma |  |  |  |  |  |
|-------------------------------------------------------------|--|--|--|--|--|

TOPLAM SKOR :0-36 ARALIĞINDADIR





## EK 8 : MİNİ MENTAL DURUM TESTİ

Oryantasyon (Her soru 1 puan, toplam 10 puan)

Hangi yıl içindeyiz? \_\_\_\_\_

Hangi mevsimdeyiz? \_\_\_\_\_

Hangi aydayız? \_\_\_\_\_

Bu gün ayın kaçı? \_\_\_\_\_

Hangi gündeyiz? \_\_\_\_\_

Hangi ülkede yaşıyoruz? \_\_\_\_\_

Şu an hangi şehirde bulunmaktasınız? \_\_\_\_\_

Şu an bulunduğunuz semt neresidir? \_\_\_\_\_

Şu an bulunduğunuz bina neresidir? \_\_\_\_\_

Şu an bu binada kaçınıcı kattasınız? \_\_\_\_\_

Kayıt Hafızası (Toplam puan 3)

Size birazdan söyleyeceğim üç ismi dikkatlice dinleyip ben bitirdikten sonra tekrarlayın

(Masa, Bayrak, Elbise) (20 sn. süre tanınır).

Her doğru isim 1 puan. \_\_\_\_\_

Dikkat ve Hesap Yapma (Toplam puan 5)

100'den geriye doğru 7 çıkartarak gidin. Dur deyinceye kadar devam edin.

(Her doğru işlem 1 puan: 100, 93, 86, 79, 72, 65 ) \_\_\_\_\_

Hatırlama (Toplam puan 3)

Yukarıda tekrar ettiğiniz kelimeleri tekrar söyleyin (Masa, Bayrak, Elbise)

(Her kelime 1 puan) \_\_\_\_\_

Lisan (Toplam puan 9)

a. Bu gördüğünüz nesnelerin isimleri nedir? (saat, kalem) 1'er puan toplam 2 puan (20 saniye süre ver) \_\_\_\_\_

b. Şimdi size söyleyeceğim cümleyi dikkatle dinleyin ve ben bitirdikten sonra tekrar edin.

"Eğer ve fakat istemiyorum" (10 saniye süre ver) 1 puan \_\_\_\_\_

c. Şimdi sizden bir şey yapmanızı isteyeceğim, beni dikkatle dinleyin ve söylediğimi yapın.

"Masada duran kâğıdı elinizle alın, iki elinizle ikiye katlayın ve yere bırakın lütfen"

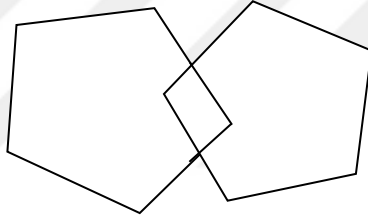
Toplam puan: 3, (süre: 30 saniye)her bir doğru işlem: 1 puan \_\_\_\_\_

d. Şimdi size bir cümle vereceğim. Okuyun ve yazıda söylenen şeyi yapın.

Bir kâğıda "GÖZLERİNİZİ KAPATIN" yazıp hastaya gösterin (1 puan) \_\_\_\_\_

e. Şimdi vereceğim kâğıda aklınıza gelen anlamlı bir cümleyi yazın (1 puan) \_\_\_\_\_

f. Size göstereceğim şeklin aynısını çizin; aşağıdaki şekli arka sayfaya (1 puan) \_\_\_\_\_



TOPLAM PUAN ( 0-30) :

