



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE
KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI**

**SARS-CoV-2 ENFEKSİYONU NEDENİYLE İZLENEN
HASTALARIN LONG-COVID-19 SENDROMU
AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Sezin HOŞGEL SEVDİMBAŞ
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Süheyla KÖMÜR**

ADANA-2024



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE
KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI**

**SARS-CoV-2 ENFEKSİYONU NEDENİYLE İZLENEN
HASTALARIN LONG-COVID-19 SENDROMU
AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Sezin HOŞGEL SEVDİMBAŞ
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Süheyla KÖMÜR**

**Bu tez TTU-2021-13739 nolu proje olarak Çukurova Üniversitesi Araştırma
Projeleri tarafından desteklenmiştir.**

ADANA-2024

TEŞEKKÜR

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji asistanlığımın başladığı andan uzmanlığıma kadar her zaman bana yol gösteren, eğitimim boyunca her zaman öğrenmeme ve kendimi birçok yönden geliştirmeme teşvik eden, donanımlı bir hekim olarak yetişmem için her daim bilgi ve tecrübesi ile üzerimdeki desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Behice KURTARAN'a, Prof. Dr. Aslıhan ULU'ya, Doç. Dr. Ferit KUŞCU'ya, Dr. öğr. Üyesi A. Seza İNAL'a, tez öğrencisi olmaktan gurur duyduğum eğitimimde büyük emeği olan değerli hocam Doç. Dr. Süheyla KÖMÜR'e ve bizlerin daha iyi ve daha çalışkan hekimler olarak yetişmesi için her zaman destekleyen sayın Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı başkanı Prof. Dr. Yeşim TAŞOVA'ya teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Birlikte çalışmaktan çok büyük zevk duyduğum ve birlikte bu kadar güzel bir ekip olduğumuz için beni gerçekten şanslı hissettiren sevgili asistan arkadaşlarıma ve beraber çalıştığımız, emek verdiğimiz tüm hemşire ve personel arkadaşlara yardımları için teşekkür ederim.

Hayatım boyunca sevgi ve desteklerini her zaman hissettiğim, her anımda yanımda olan, her kararında arkamda duran canım annem Selva HOŞGEL, canım babam Semih HOŞGEL, canımın içi kardeşlerime ve varlığı ile hayatıma anlam katan yardım ve desteği ile hep yanımda olan sevgili eşim Dr.Sarper SEVDİMBAS'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Sezin HOŞGEL SEVDİMBAS

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar LİSTESİ.....	V
ŞEKİLLER LİSTESİ	VI
KISALTMALAR LİSTESİ	VII
ÖZET	X
ABSTRACT.....	XI
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tanımlar.....	2
2.1.1. SARS-CoV-2	2
2.1.2. COVID-19	2
2.2. Epidemiyoloji.....	2
2.3. Virüsün Genel Özellikleri	3
2.3.1. SARS-CoV-2 Virüsünün Sınıflandırılması	3
2.3.2. SARS-CoV-2 Virüsünün Yapısı ve Genomu	3
2.3.3. SARS-CoV-2 Virüsünün Replikatif Döngüsü	7
2.3.4. SARS-CoV-2 Virüsünün Bulaş Yolları	8
2.4. COVID-19 immunopatogenez	9
2.5. Klinik Bulgular	11
2.6. Tanısal Testler.....	14
2.6.1. Biyokimyasal Testler	14
2.6.2. Moleküler ve Serolojik Testleri	15
2.6.3. Radyolojik Görüntüleme Testleri	18

2.7. Tedavi	20
2.7.1. Antiviral Tedaviler.....	20
2.7.2. Anti-SARS-CoV-2 Nötralize Edici Antikor Ürünleri	23
2.7.2.1. Konvelesan Plazma.....	24
2.7.2.2. Monoklonal Antikorlar	24
2.7.2.3. İmmunmodölatör Ajanlar	26
2.8. Korunma	29
2.8.1. Genel Önleyici Tedbirler	29
2.8.2. Aşılar.....	30
2.9. Post-COVID-19	31
2.9.1. Giriş ve Tanımlar	31
2.9.2. Risk Faktörleri	32
2.9.3. Patofizyoloji.....	33
2.9.3.1. COVID-19 Sonrası Viral-Spesifik Varyasyonlar	33
2.9.3.2. COVID-19 Sonrası ve Oksidatif Stres.....	34
2.9.3.3. COVID-19 Sonrası İmmünolojik Anormallikler.....	35
2.9.3.4. COVID-19 Sonrası İnflamatuvar Hasar	35
2.9.4. Semptomlar	35
2.10. Post-COVID-19 Klinik Etkiler	36
2.10.1. Pulmoner Sisteme Etkileri ve Rehabilitasyonu	36
2.10.2. Kardiyovasküler sisteme etkileri	41
2.10.3. Hematolojik Sisteme Etkileri.....	42
2.10.4. Nöropsikiyatrik Sisteme Etkileri	44
2.10.5. Renal Sisteme Etkileri	45
2.10.6. Endokrin Sisteme Etkileri.....	46
2.10.7. Gastrointestinal ve Hepatobiliyer Sisteme Etkileri.....	46

2.10.8. Dermatolojik Sisteme Etkileri	47
2.10.9. Kas ve İskelet Sistemine Etkileri	48
2.10.10. Erişkinlerde COVID-19 İlişkili Multisistem İnflamatuvar Sendrom (MIS-A)	49
3. GEREÇ ve YÖNTEM	52
3.1. Çalışma Düzeni.....	52
3.1.1. Klinik Progresyon Ölçeği	53
3.1.2. COVID-19 Sonrası Fonksiyonel Durum Ölçeği.....	54
3.1.3. Kısa Form 36 (Short Form 36 - Sf 36).....	55
3.2. Veri Analizi ve İstatistiksel Yöntemler	55
4. BULGULAR.....	57
5. TARTIŞMA	73
6. SONUÇLAR.....	83
7. KAYNAKLAR	84

TABLÖLAR LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. SARS-CoV-2’de NSP’lerin temel işlevleri	6
Tablo 2. Klinik progresyon ölçeği.....	54
Tablo 3. COVID-19 sonrası fonksiyonel durum (PCFS) ölçeği	55
Tablo 4. Hastaların tanıtıcı özellikleri ile çalışma grupları arasındaki farklılıklar	57
Tablo 5. Hastaların tanıya ilişkin bulguları ile çalışma grupları arasındaki farklılıklar	59
Tablo 6. Tedavi sürecine ilişkin bulguların incelenmesi.....	60
Tablo 7. Takip sürecinde hastaların değerlendirilmesi	60
Tablo 8. Tedavi sürecine ilişkin bulgular ile çalışma grupları arasındaki farklılığın incelenmesi ..	61
Tablo 9. Takip sürecine ilişkin bulgular ile çalışma grupları arasındaki farklılığın incelenmesi....	61
Tablo 10. PCFS ilişkin bulguların incelenmesi.....	61
Tablo 11. PCFS ilişkin bulgular ile çalışma grupları arasındaki farklılıkların incelenmesi.....	63
Tablo 12. Hastaların tanı, 1. ay, 3. ay, 6. ay ve 12. ay semptomlarının incelenmesi.....	64
Tablo 13. Çalışma gruplarında tanı anında, 1. ay, 3. ay, 6. ay ve 12. aydaki semptomların incelenmesi.....	66
Tablo 14. Araştırmada kullanılan ölçek skorlarının 1. ay, 3. ay, 6. ay ve 12. ay bulgularının incelenmesi.....	69
Tablo 15. Çalışma Gruplarında SF-36 Yaşam Kalitesi Ölçeği 1. ay, 12. ay ve delta puanlarının karşılaştırılması.....	71

ŞEKİLLER LİSTESİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Koronavirüslerin sınıflandırılması	3
Şekil 2. SARS-CoV-2'in genel yapısı.....	4
Şekil 3. SARS-Cov-2 genomik yapısı.....	5
Şekil 4. SARS CoV-2'nin genom organizasyonu ve kodlanmış proteinleri	5
Şekil 5. Koronavirüs virion ve yaşam döngüsü	8
Şekil 6. COVID-19 patogenezinin ve sitokin fırtınasının olası etkileri.....	10
Şekil 7. COVID-19 tanı yöntemleri	15
Şekil 8. COVID-19 tanısına yönelik testler ve pozitifleşme zamanları.....	17
Şekil 9. COVID-19 sonrası sendromun potansiyel patofizyolojik mekanizmaları.....	33
Şekil 10. COVID-19 enfeksiyonu sonrası gözlemlenen uzun vadeli sekellerin şematik gösterimi ...	36
Şekil 11. MIS-A'nın patofizyolojisi	50
Şekil 12. Eşlik eden diğer durumlar	58
Şekil 13. Hastaların tanı anında, 1-3-6-12. aylarda semptom görülme sıklığı.....	65
Şekil 14. SF-36 yaşam kalitesi 8 alt ölçeğinin, 1-3-6-12. aylarda Türk toplumu norm değerleriyle karşılaştırılması.....	70

KISALTMALAR LİSTESİ

2019-nCoV	: 2019 Yeni Koronavirüs
3CLpro	: Kimotripsin Benzeri Sistein Proteaz
ACE-2	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim 2
AIDS	: Edinsel İmmün Yetmezlik Sendromu
ALT	: Alanin Transamina
aPTT	: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
ARDS	: Akut Respiratuar Distres Sendromu
ABY	: Akut Böbrek Yetmezliği
AST	: Aspartat Transaminaz
BKİ	: Beden Kitle İndeksi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CAC	: COVID-19 ile İlişkili Kandidiyazis
CAM	: COVID-19 ile İlişkili Mukormikoz
CAPA	: COVID-19 ile İlişkili Pulmoner Aspergilloz
CBC	: Tam Kan Sayımı
CDC	: Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi
COVAN	: COVID-19 ile İlişkili Nefropati
COVID-19	: Koronavirüs Hastalığı-2019
CPS	: Klinik Progresyon Ölçeği
CRP	: C-reaktif Protein
DAMP	: Hasarla İlişkili Moleküler Patern
d-CoV	: Deltakoronavirüs
DM	: Diabetes Mellitus
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EKG	: Elektrokardiyogram
EM	: Elektron Mikroskobu
ERGIC	: Endoplazmik Retikulum- Golgi Ara Kompartmanı
ESR	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
HCQ	: Hidroksiklorokin

HRCT	: Yüksek Çözünürlüklü BT
HT	: Hipertansiyon
IL	: İnterlökin
IPA	: İnvaziv Pulmoner Aspergilloz
JAK	: Janus Kinaz
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
KKY	: Konjestif Kalp Yetmezliği
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
LDH	: Laktat Dehidrojenaz
Lop/r	: Lopinavir/ritonavir
MERS-CoV	: Orta Doğu Solunum Sendromu İle İlişkili Koronavirüs
MIP1A	: Makrofaj İnflamatuvar Protein 1A
MIS-C	: Multisistem İnflamatuvar Sendromu
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NAAT	: Nükleik Asit Amplifikasyon Testi
NSP	: Yapısal Olmayan Protein
ORF	: Açık Okuma Çerçevesi
PCFS	: COVID-19 Sonrası Fonksiyonel Durum
PCP	: Pneumocystis Pnömonisi
PH	: Pulmoner Hipertansiyon
PLpro1 ve PLpro2	: Papain Benzeri Proteaz1-2
POTS	: Postüral Ortostatik Taşıkardi Sendromu
PT	: Protrombin Zamanı
RA	: Romatoid Artrit
RBD	: Reseptör Bağlama Alanı
ROS	: Reaktif Oksijen Ürünler
RTC	: Replikaz/Transkriptaz Kompleksi
RT-PCR	: Revers Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu
SARS-CoV	: Şiddetli Akut Solunum Yetmezliği İle İlişkili Koronavirüs
SARS-CoV-2	: Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüsü 2

Sf 36	: Kısa Form 36
sgRNA	: Subgenomik mRNA
SIRS	: Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu
SVH	: Serebrovasküler Hastalık
TB	: Tüberküloz
TMPRSS2	: Transmembran Serin Proteaz 2
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktörü α
TSSB	: Travma Sonrası Stres Bozukluğu
UTR	: Kodlayıcı Olmayan Dizin
WBC	: Beyaz Küre Sayısı
α-CoV	: Alfakoronavirus
β-CoV	: Betakoronavirus
γ-CoV	: Gamakoronavirus

ÖZET

SARS-CoV-2 Enfeksiyonu Nedeniyle İzlenen Hastaların Long-COVID-19 Sendromu Açısından Değerlendirilmesi

Amaç: Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19), SARS-CoV-2'nin neden olduğu ve interstisyel pnömoni ve akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) gibi esas olarak solunum sistemini etkileyen bulaşıcı bir hastalıktır. COVID-19 pandemisi sürecinde hastalığın akut fazı hakkında birçok çalışma yapılmasına rağmen orta ve uzun vadeli sonuçlar hakkında az veri mevcuttur. Diğer virülen koronavirüs salgınlarından kurtulanlarda tanımlanan post akut viral sendromlara benzer şekilde, akut COVID-19'dan sonra kalıcı ve uzun süreli etkilere dair artan raporlar vardır. Bizim bu çalışmadaki amacımız COVID-19 ile enfekte olan kişilerin, akut enfeksiyondan 4 hafta sonra 1., 3., 6. ve 12. aya kadar devam eden semptomları belirleyip veri toplamak ve kullandığımız PCFS fonksiyonel kısıtlılık ölçeği ve short form 36 (SF-36) yaşam kalitesi ölçeği ile fonksiyonel kısıtlılık varlığını belirlemek ve COVID 19 enfeksiyonunun yaşam kalitesi üzerine etkilerini tespit etmektir.

Gereç-Yöntem: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı tarafından izlenen nazofaringeal sürüntü örneklerinde polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testi ile COVID-19 test sonucu pozitif olan ve hastalığının üzerinden 4 hafta geçmiş, 67'si ayaktan, 47'si serviste, 17'si yoğun bakımda yatarak takip edilen toplam 131 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil ettiğimiz hastaların yaş, cinsiyet, komorbid hastalıkları, COVID-19 tanı tarihi, başlangıç semptomları, aldıkları tedaviler, takipte gelişen enfeksiyon durumları kaydedildi. Hastaların başlangıç, 1.ay, 3.ay, 6. ay ve 12 aydaki semptomları sorgulandı ve "post covid işlevsel durum ölçeklendirilmesi" kullanılarak hastaların fonksiyonel durumu belirlenerek kaydedildi. Aynı zamanda karşılaştırmaya olanak sağlaması için covid öncesi işlevsel durum ölçümü de kaydedildi. Bununla birlikte "SF-36 yaşam kalitesi anketi" kullanılarak covid sonrası dönemdeki yaşam kaliteleri de ölçeklendirildi.

Bulgular: Hastaların 71 (% 54,2) erkek olmak üzere, yaş ortalaması 43,7±15,3 (Med: 45, Min: 18, Maks: 83) yıl idi. Ayaktan tedavi hastaların 67 (% 51,1)'inde tespit edildi. Hastalardan 47 (% 35,9)'ünde servis yatışı, 17 (% 13)'sinin ise yoğun bakıma yatışının uygun olduğu gözlemlendi. Hastaların 1-3-6-12. aylarda en sık görülen long covid semptomu efor sırasında çabuk yorulma idi. Yoğun bakımda tedavi gören hasta grubunda daha fazla long covid semptom geliştiği gözlemlendi. Ayrıca yoğun bakımda ve serviste tedavi gören hastaların ayakta tedavi gören hastalara göre yaşam kalitesi, fonksiyonel durumlarının daha kötü etkilendiği belirlendi.

Sonuç: Yaptığımız çalışma da COVID-19 enfeksiyonunu servis ve yoğun bakımda geçiren olgularda, COVID-19 enfeksiyonunu ayaktan geçiren olgulara göre; daha fazla Long COVID geliştiği, ayrıca yoğun bakımda ve serviste tedavi gören hastaların ayakta tedavi gören hastalara göre yaşam kalitesi, fonksiyonel durumlarının daha kötü etkilendiği gözlemlenmiştir.

Anahtar kelimeler: COVID-19, Long-COVID semptomlar, Post-COVID-19, Yaşam kalitesi

ABSTRACT

Evaluation of Patients Followed Due to SARS-CoV-2 Infection in Terms of Long-COVID-19 Syndrome

Objective: Coronavirus disease 2019 (COVID-19), caused by SARS-CoV-2, was an infectious disease primarily affecting the respiratory system, potentially leading to conditions like interstitial pneumonia and acute respiratory distress syndrome (ARDS). While extensive research focused on the acute phase of COVID-19 during the pandemic, there remained limited data on its medium- and long-term outcomes. Increasing reports described persistent and long-lasting effects after acute COVID-19 infection, suggesting similarities to post-acute viral syndromes observed in survivors of other virulent coronavirus outbreaks. This study aimed to identify and collect data on symptoms persisting in COVID-19 patients at the 1st, 3rd, 6th, and 12th months following acute infection. We utilized the PCFS functional limitation scale and the Short Form 36 (SF-36) quality of life survey to assess both the presence of functional limitations and the overall impact of COVID-19 infection on patients' quality of life.

Material and Methods: This study included a total of 131 patients who tested positive for COVID-19 by polymerase chain reaction (PCR) test in nasopharyngeal swab samples monitored by the Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology of Çukurova University Faculty of Medicine. Of these, 67 were outpatients, 47 were initially hospitalized, and 17 were hospitalized in the intensive care unit. All patients were at least four weeks post-diagnosis at the time of enrollment. We recorded the following data for each patient: age, gender, comorbid diseases, date of COVID-19 diagnosis, initial symptoms, treatments received, and any complications that developed during follow-up. Patients were assessed at the time of enrollment and 1, 3, 6, and 12 months following their acute infection. Symptom status was determined, and functional limitations were assessed and recorded using the "Post-COVID Functional Status Scale" (PCFS). To enable comparison, patients also reported their functional status before COVID-19 infection. Additionally, we used the "SF-36 Quality of Life Survey" to evaluate patients' quality of life in the post-COVID period.

Results: The mean age of the 131 patients was 43.7 ± 15.3 years (median: 45, range: 18-83), with 71 (54.2%) being male. Of the patients, 67 (51.1%) received outpatient treatment, 47 (35.9%) were hospitalized in general wards, and 17 (13%) were admitted to the intensive care unit (ICU). The most common persistent symptom across the 1st, 3rd, 6th, and 12th-month follow-ups was fatigue with exertion. Patients treated in the ICU exhibited a higher prevalence of long COVID symptoms. We also observed that quality of life and functional status were significantly poorer in patients previously treated in the ICU and general wards than those managed as outpatients.

Conclusion: Our study demonstrates that patients hospitalized with COVID-19, particularly those admitted to the intensive care unit, were more severely impacted by the disease compared to those treated as outpatients. This is evidenced by a higher incidence of Long COVID symptoms and a greater decline in quality of life and functional status among hospitalized patients.

Keywords: COVID-19, Long-COVID symptoms, post-COVID-19, Quality of life, PCFS

1. GİRİŞ ve AMAÇ

COVID-19'a neden olan şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) ile ilişkili semptomlar oldukça heterojen olup ve asemptomatik, minimal semptom (öksürük, hapsirme veya boğaz ağrısı), hafif (ateş, burun akıntısı dispne veya ishal) veya şiddetli (pnömoni, akut solunum sıkıntısı sendromu, septik şok veya sistemik çoklu organ yetmezliği) semptomlar ile seyredebilmektedir. COVID-19 ile ilgili literatür, hastanede yatış dönemlerinde hastaların akut yönetimine odaklanmıştır. Bununla birlikte, çok sayıda araştırmada COVID-19' u geçirmiş kişilerde birçok organ ve sistemde kalıcı hasar bırakabileceği artan kanıtlar birlikte tespit edilmiştir.¹

Hafif semptom gösteren olgularda bile akciğerlerde, kalpte, beyinde, böbreklerde hasar bırakabildiği ve devam ettiği gözlemlenmiştir.² Önceki 2003 SARS, 2012 MERS salgınları da, kalıcı solunum fonksiyon bozukluğu, kas güçsüzlüğü, ağrı, yorgunluk, depresyon, anksiyete, mesleki problemler ve çeşitli derecelerde düşük yaşam kalitesi ile ilişkilendirilmiştir. Tüm bu bulgulara dayanarak COVID-19 enfeksiyonu geçirmiş hastaların da fiziksel, bilişsel, zihinsel ve sosyal sağlık durumu üzerinde önemli bir etkisi olabileceği tahmin edilmektedir.²

COVID-19 sonrası semptomlar ve bulgular aktif enfeksiyon geçiren hastaların yaklaşık %10'unda beklenmektedir.³

SARS-CoV-2 ile enfekte milyonlarca insan düşünüldüğünde, bu durumun önemli bir sağlık bakım sorunu oluşturacağı düşünülmektedir.¹

Long Covid Sendromu; Covid-19 hastalığından iyileşmiş üzerinden 4 hafta geçmiş, ancak hastalığın devam eden etkilerini gösteren ya da olması gerekenden çok daha uzun zamandır olağan şikayetleri olan bireylerde hastalığı açıklamak için kullanılan bir ifadedir.

Bizim bu çalışmadaki amacımız Covid- 19 ile enfekte olan kişilerin, akut enfeksiyondan 4 hafta sonra 1. 3. 6.12. Aya kadar devam eden semptomları belirlemek ve kullandığımız PCFS fonksiyonel kısıtlılık ölçeği ve SF-36 yaşam kalitesi ölçeği ile fonksiyonel kısıtlılık varlığını belirlemek ve COVID 19 enfeksiyonun yaşam kalitesi üzerine etkilerini tespit etmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanımlar

2.1.1. SARS-CoV-2

Koronavirüs pandemisine yol açan, 2019 yılında ortaya çıkan ve Koronavirüs hastalığı 2019 adlı bir akut solunum yolu sendromuna neden olan, *Betacoronavirus 2b* cinsi içerisinde yer alan bir koronavirüstür.⁴

2.1.2. COVID-19

Bir koronavirüs cinsi olan şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2)'nin neden olduğu pandemiye neden olan solunum yolu enfeksiyonudur.⁵

2.2. Epidemiyoloji

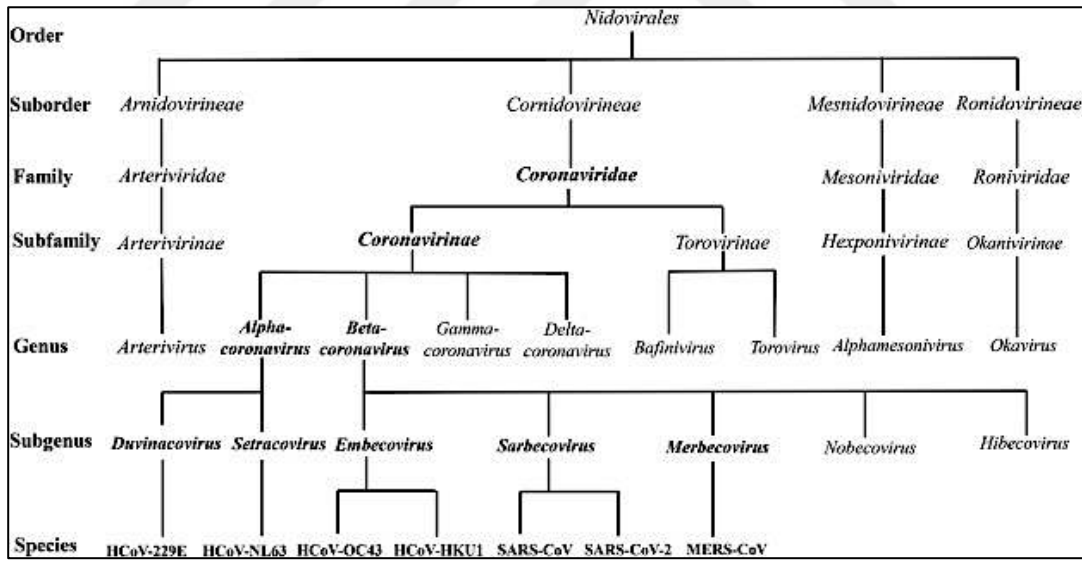
Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan şehrinde, 31 Aralık 2019 nedeni bilinmeyen bazı pnömoni vakaları tespit edildi. Bu vakaların Wuhan'ın güneyindeki farklı hayvan türlerinin satıldığı Huanan Deniz Ürünleri Pazarı çalışanlarında kümелendiğinin farkedilmesi üzerine 1 Ocak'ta bu pazar kapatıldı. Yedi Ocak 2020 tarihinde bu hasta grubunda daha önce insanlarda tanımlanmayan korona ailesinden yeni bir virüs identifiye edildi ve 12 Ocak'ta virüse 2019-yeni coronavirus (2019-novel coronavirus, 2019-nCoV) adı verildi. Çin dışında ilk teyitli vakalar 12 Ocak'ta Tayland ve Japonya'dan bildirildi ve sonrasında dünyanın çeşitli yerlerinden yapılan vaka bildirimlerinin artması üzerine Dünya sağlık örgütü (DSÖ) tarafından 30 Ocak 2020'de salgın 'uluslararası öneme sahip halk sağlığı acil durumu' olarak ilan edildi. Hastalık 11 Şubat 2020'de COVID-19 olarak tanımlandı ve 14 Şubat'ta da virüs, SARS-CoV'e benzerliğinden dolayı SARS-CoV-2 olarak isimlendirildi. DSÖ 11 Mart 2020 tarihinde toplam 114 ülkede 118.319 vaka sayısı ile birlikte 4292 ölüm bildirdi ve tüm dünyada 'pandemi' ilan etti. Aynı tarihte Türkiye'de ilk vakaya rastlanmıştır.⁶

2.3. Virüsün Genel Özellikleri

2.3.1. SARS-CoV-2 Virüsünün Sınıflandırılması

Koronavirüsler (CoV'ler), Coronaviridae ailesi, Coronavirinae alt ailesi, Nidovirales takımı içinde sınıflandırılan zarflı, helikal kapsidli, pozitif polariteli RNA virüsleridir.⁷ Koronavirüsler (CoV'ler), tüm RNA virüsleri arasında yaklaşık 26-32 kb boyutunda bilinen en büyük genoma sahip virüslerdir.⁸

Coronaviridae ailesi filogenetik analiz ve genom yapısı temelinde *alfakoronavirus* (α -CoV), *betakoronavirus* (β -CoV), *gama-koronavirus* (γ -CoV) ve *deltakoronavirus* (d-CoV) olarak sınıflandırılmıştır (Şekil1). Alfakoronavirüsler ve betakoronavirüsler memelileri enfekte ederken, gammakoronavirüsler ve deltakoronavirüsler ise kuşları enfekte ederler. Betakoronavirüs cinsi içerisinde *Sarbecovirüs*, *Hibecovirüs*, *Nobecovirüs*, *Merbecovirüs* ve *Embecovirüs* olmak üzere beş alt tür bulunur. SARS-CoV-2, SARS-CoV'un da içinde bulunduğu betakoronavirus cinsinin sarbecovirus alt cinsine aittir.⁷



Şekil 1. Koronavirüslerin sınıflandırılması⁷

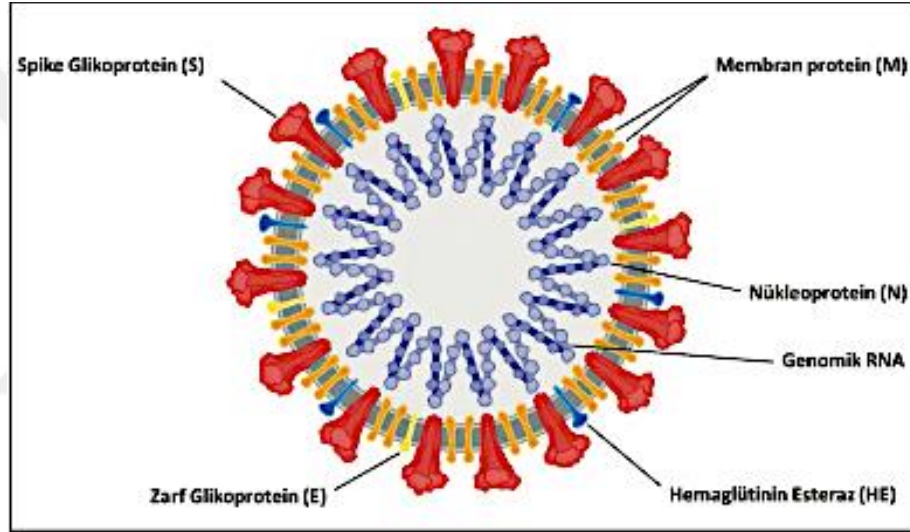
2.3.2. SARS-CoV-2 Virüsünün Yapısı ve Genomu

Koronavirüslerin yapısında spike (S) glikoproteini, nükleokapsid (N) fosfoproteini, membran (M) protein, zarf glikoprotein(E) olmak üzere dört önemli yapısal protein bulunmaktadır (Şekil 2). Zarf glikoproteinleri (E) ve N proteini tüm

virionlarda olmakla birlikte HemagglutininEsteraz (HE) yalnızca betakoronavirüslerde bulunmaktadır (Şekil2). Virüs yüzeyindeki sivri uçlu çıkıntılar (spike glikoprotein) elektron mikroskobu altında virüse karakteristik taç benzeri görünümü verir. Bu nedenle virüs “corona (taç)” virüs olarak adlandırılmıştır.⁹

S proteini, hedef hücre zarlarındaki reseptörlere bağlanmadan ve zar füzyonundan sorumludur. M ve E proteinleri viral partiküllerin oluşumunda ve tomurcuklanmasında rol oynar.¹⁰

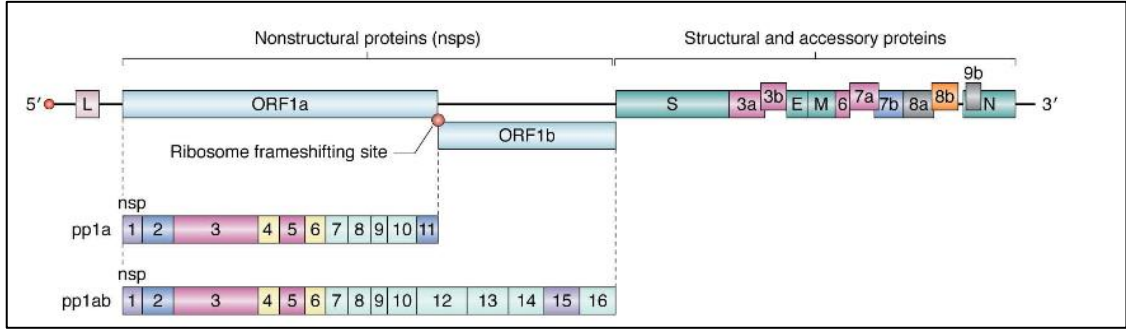
N proteini virüsün kopyalanma ve çoğalma basamaklarında rol alır ve en fazla miktarda bulunan viral proteindir.¹¹



Şekil 2. SARS-CoV-2'in genel yapısı (Encyclopeadia Britannica, Inc).⁹

Yeni bir betakoronavirüs cinsi olan SARS-CoV-2'in, genom dizisi SARS-CoV ile %79 ve MERS-CoV ile %50 benzer sekanstadır.⁴

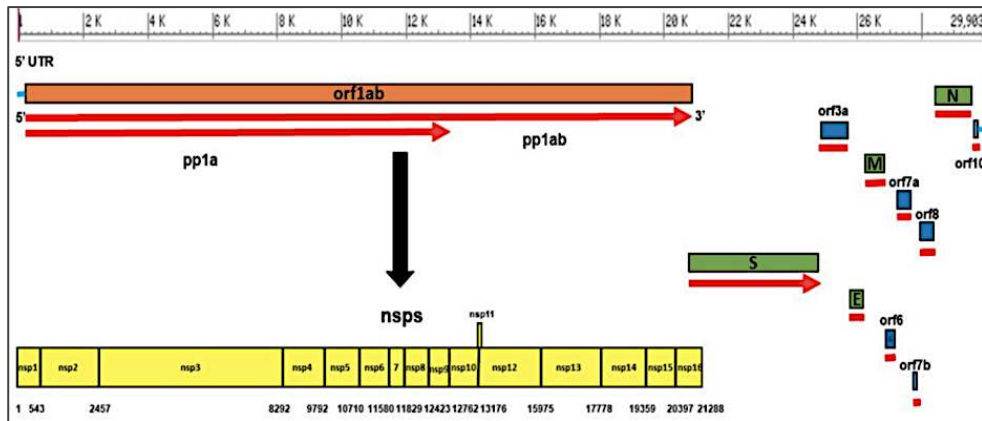
Koronavirüslerin genom yapısının boyutu 27 ile 32 kb arasında değişen non-segmenter pozitif polariteli tek sarmallı RNA'dır. Genomun 5' pozisyonunda bir başlık yapısı ve kodlayıcı olmayan dizinin (Untranslated Region-UTR) ardından yaklaşık 70 bazdan oluşan bir okuyucu dizi, çeşitli proteinleri kodlayan birkaç açık okuma çerçevesi (Open Reading Frame-ORF) ve 3' ucunda kodlayıcı olmayan dizi içeren poli-A kuyruğu bulunur. Karakteristik gen sırası ORF1a, ORF1b, S, ORF3a/3b, E, M, ORF6, ORF7a/7b, ORF8, N, ORF9a, ORF9b ve ORF10 şeklindedir (Şekil 3).¹⁰



Şekil 3. SARS-Cov-2 genomik yapısı¹²

SARS-CoV-2 genomu yaklaşık 14 açık okuma penceresi (ORF) içerir. SARS-CoV-2 genomik organizasyonunda, genomun yaklaşık 2/3'ünü içeren ORF1 (ORF1a/1b), replikaz poliproteinler olarak adlandırılan RNA replikasyonu için gerekli 16 yapısal olmayan proteini (Non-Structural Protein: NSP) kodlarken, genomun geri kalan 1/3'ünde diğer ORF'ler (ORF 2-14) yapısal ve aksesuar proteinlerini kodlarlar.¹³

Yapısal proteinler spike glikoprotein (S), membran proteini (M), zarf proteini (E) ve nükleokapsid proteindir (N), yardımcı proteinler ise ORF3a, ORF6, ORF7a, ORF7b, ORF8 ve ORF10'dur(Şekil 4).¹⁴ 5' pozisyonunda yaklaşık 20 kb'lık bir bölge ORF1'e (ORF1a ve ORF1b) karşılık gelir. ORF1a ve ORF1b, sırasıyla 11 ve 5 tane yapısal olmayan proteini kodlar: ORF1a, NSP1-11, ORF1b ise NSP12-16 arasını kodlamaktadır. ORF1a, doğrudan genomik RNA'dan çevrilir; bununla birlikte, ORF1b'nin ekspresyonu, ORF1'in sonunda bir ribozomal çerçeve kayması gerektirir ve bu da tek bir ORF1ab polipeptidi (pp1ab) ile sonuçlanır.¹⁰



Şekil 4. SARS CoV-2'nin genom organizasyonu ve kodlanmış proteinleri¹⁴

Bu proteinlerin işlevleri önemli ölçüde anlaşılmıştır. NSP1; enfekte ettiği hücrede ribozomal alt ünitelerdeki mRNA kanallarını tıkayarak translasyonu durdurur. NSP 2-16, üç boyutlu bir moleküler etkileşimle replikaz/transkriptaz kompleksi (RTC) adı verilen multiprotein fonksiyonel enzim molekülleri oluştururlar. Hücre içinde belli bir bölgeye yerleşen RTC'ler replikasyon sürecini kontrol ederler ve hücrede transkripsiyon düzenleme, helikaz aktivitesi, immünomodülasyon, gen transaktivasyonunu düzenlemekte ve antiviral yanıtı karşılık vererek viral patogeneizde etkinlik gösterirler ¹³ SARS-CoV-2'de NSP'lerin bazı temel işlevlerini gösterilmiştir (Tablo 1).¹⁵

Tablo 1. SARS-CoV-2'de NSP'lerin temel işlevleri

Protein Adı ve ID	Aralık	Tanım	Öngörülen İşlev
Nsp1 YP_009725297.1	1-180	Viral replikazın N-terminal ürünü	RNA replikasyonu ve işlenmesine aracılık eder. Hücrel mRNA bozunmasında rol oynar. IFN sinyal inhibisörüdür.
Nsp2 YP_009725298.1	181-818	viral replikasyonun kontrol okunması için gerekli olan bir replikaz ürünü	Konak hücrede hayatta kalma sinyal yolunun konakçı PHB ve PHB2 ile etkileşerek modülasyonu sağlar.
Nsp3 YP_009725299.1	819-2763	birkaç alan içeren papain benzeri bir proteinazdır.	Çevrilen polipeptidleri farklı proteinlerine ayırmak için bir proteaz olarak işlev görür.
Nsp4 YP_009725300.1	2764-3263	Membran kapsayan bir protein, transmembran alan 2 (TM2) içerir.	Viral replikasyon-transkripsiyon kompleksini değiştirilmiş ER membranlarına bağladığı düşünülmektedir.
Nsp5 YP_009725301.1	3264-3569	3C benzeri proteinaz ve ana proteinaz	Replikasyon sırasında viral polipeptid işlemeye dahil olur.
Nsp6 YP_009725302.1	3570-3859	transmembran alanı	Otofagozomların konakçı endoplazmik retikulumdan ilk induksiyonunda rol oynar.
Nsp7 YP_009725303.1	3860-3942	RNA'ya bağımlı bir RNA polimeraz	Replikasyon içeren içi boş silindirik benzeri bir yapı benimsen nsp8 ile heksadekamerik bir süper kompleks oluşur.
Nsp8 YP_009725304.1	3943-4140	Multimerik RNA polimeraz; replikaz	Replikasyon içeren içi boş silindirik benzeri bir yapı benimsen nsp7 ile heksadekamerik bir süper kompleks oluşur.
Nsp9 YP_009725305.1	4141-4253	Tek sarmallı RNA bağlayıcı viral protein	Bir ssDNA bağlayıcı protein gibi davranarak viral replikasyona katılır.
Nsp10 YP_009725306.1	4254-4392	İki çinko bağlayıcı motif içeren büyüme faktörü benzeri protein	Viral transkripsiyonda hem nsp14 3'-5' ekzonükleaz hem de nsp16 2'-O-metiltransferaz aktivitelerini uyarır. Bu nedenle viral mRNA metilasyonunda önemli bir rol oynar.
Nsp11 YP_009725312.1	4393-4405	13 amino asitten (sadeceflgflav) yapılmış olup Nsp12'nin birinci segmentiyle aynıdır.	Bilinmiyor.
Nsp12 YP_009725307.1	4393-5324	RNA'ya bağımlı RNA polimeraz (Pol/RdRp)	Viral RNA genomunun replikasyonu ve transkripsiyonundan sorumludur.
Nsp13 YP_009725308.1	5325-5925	Çinko bağlayıcı alan, NTPaz/helikaz alan, RNA 5'-fوسفاتaz.	ATP'yi bağlayan bir sarmal çekirdek alanı. Çinko bağlayıcı alan, replikasyon ve transkripsiyonda rol oynar.
Nsp14 YP_009725309.1	5926-6452	Ekzonükleaz kontrol okuması (ExoN/nsp14)	3' ile 5' yönde hareket eden ekzonükleaz aktivitesi ve N7-guanin metiltransferaz aktivitesi.
Nsp15 YP_009725310.1	6453-6798	EndoRNAz; nsp15-A1 ve nsp15B-NendoU	Mn+2 bağımlı endonükleaz aktivitesi
Nsp16 YP_009725311.1	6799-7096	2'-O-riboz metil transferaz	MRNA csp 2'-O-riboz metilasyonuna viral mRNA'nın 5'-cap

2.3.3. SARS-CoV-2 Virüsünün Replikatif Döngüsü

RNA virüslerinin genelinde olduğu gibi SARS-CoV-2 virüsü de enfekte ettiği hücrelerin sitoplazmasında replikasyonunu gerçekleştirir ve pozitif polariteli olduğu için viral genom, doğrudan kalıp olarak kullanılarak çeşitli yapısal ve yapısal olmayan proteinler kodlanır.

SARS-CoV-2'nin konak hücreye girişi: SARS-CoV-2'nin konak hücrelerdeki replikasyonu, S proteininin konak hücrede anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE-2) reseptörüne bağlanmasıyla başlamaktadır. ACE-2 reseptörleri akciğer, kalp, damar, böbrek, sinir sistemi ve bağırsak gibi birçok organ ve dokuda bulunmaktadır.¹⁶

Koronavirüs S proteinleri, işlevsel olarak farklı iki bölüme (S1 ve S2) ayrılan homotrimerik sınıf I füzyon glikoproteinleridir. Virüsün S proteini ACE-2 reseptörüne tutunmasıyla birlikte, S proteini hücresel proteaz ile S1 ve S2 olmak üzere iki alt birime ayrılır. S1, konakçı hücre reseptörüne bağlanan ve böylece virüsün tropizmi ve patojenitesini belirleyen reseptör bağlama alanını (RBD) içerir, S2 ise virüsün konak sitoplazmasına girmesi için membran füzyonunu sağlar. S2 konak hücrenin yüzeyindeki transmembran serin proteaz 2 (TMPRSS2) tarafından aktive edilir. Bunun sonucunda konak hücre ile virüs membranlarının füzyonu gerçekleşerek RNA genomu konak hücrenin sitoplazması içine girer (Şekil 5).¹⁷

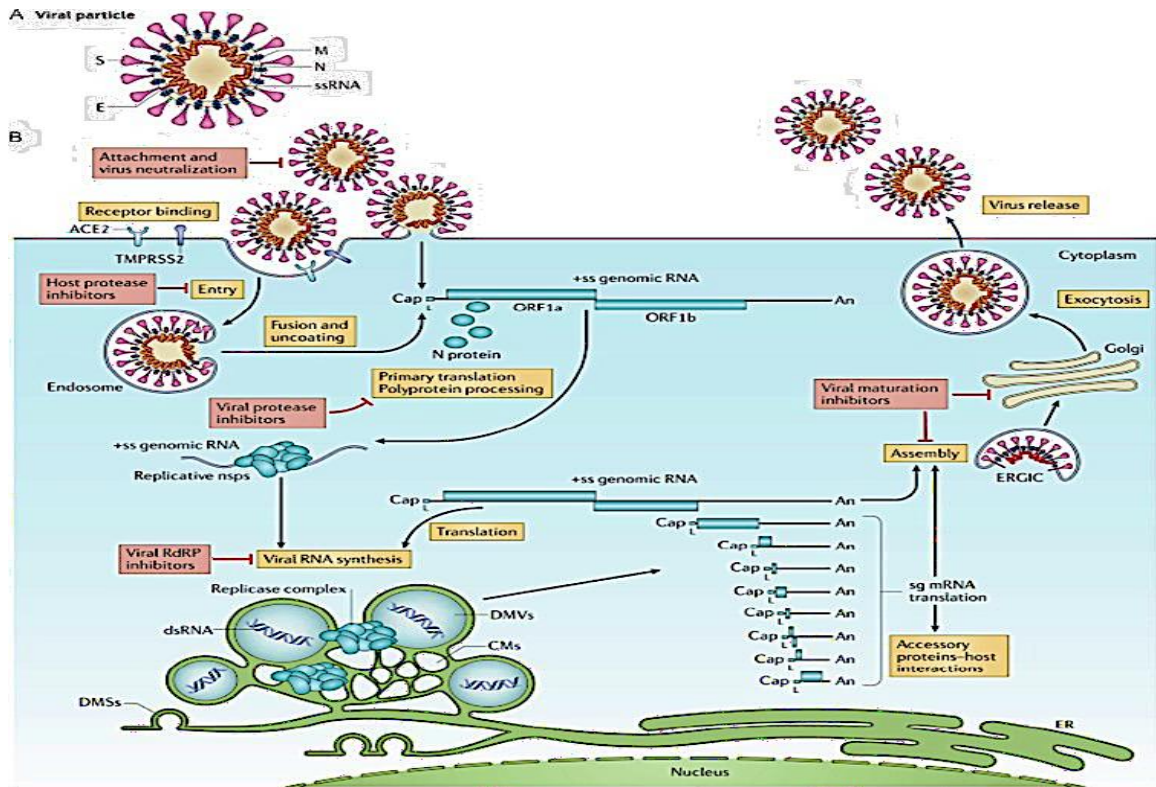
Transkripsiyon ve translasyon: Virüsün hücre içine girişiyle birlikte öncelikle genomik RNA kalıp olarak kullanılarak poliprotein 1a/1ab translasyonu gerçekleşir. pp1a ve pp1ab, nsp3 ve nsp5 tarafından kodlanan iki viral proteaz tarafından proteolize uğrar ve spesifik fonksiyonlara sahip 16 yapısal olmayan proteine (NSPs) dönüştürülür. Nsp3, bir veya iki papain benzeri proteaz (PLpro1 ve PLpro2) içerir ve nsp5, bir kimotripsin benzeri sistein proteaz (3CLpro) içerir. 3CLpro, nsp4'ün aşağısındaki tüm nsp'lerin proteolitik bölünmesini katalize eder ve bu nedenle ana proteaz olarak adlandırılır. Poliproteinlerin proteolitik bölünmesi sonucu oluşan NSP alt kümesi, genomu çoğaltan ve kopyalayan replikasyon ve transkripsiyon kompleksini (RTC) oluştururlar.¹²

RNA'ya bağımlı RNA polimeraz ile birlikte replikasyon kompleksi oluşur ve negatif RNA kalıbı sentezlenir. Bu RNA kalıbı üzerinden RNA genomu çoğaltılır ayrıca genomik replikasyona ek olarak, RTC'ler ORF'leri kodlayan virüsün yapısal ve

aksesuar proteinlerinin translasyonu için gerekli olan subgenomik (sgRNA) mRNA'ların sentezini de gerçekleştirir.⁹

Nükleokapsidin paketlenmesi: Genomik RNA ve oluşturulan yapısal proteinler endoplazmik retikulum- Golgi ara kompartmanında (ERGIC) bir araya getirilerek yeni virionlar oluşturulur. N proteini, bir nükleoprotein kompleks oluşturmak için pozitif iplikçikli genomik RNA ile birleştirilir.⁹

Tomurcuklanma ve virüsün hücre dışına salınması: Olgun SARS-CoV-2 virionları golgi veziküllerinden tomurcuklandıktan sonra enfekte hücreden dışarı salınır.⁹



Şekil 5. Koronavirüs virion ve yaşam döngüsü¹⁷

2.3.4. SARS-CoV-2 Virüsünün Bulaş Yolları

SARS-CoV-2 doğrudan (solunum damlacık yoluyla, insandan insana bulaşma) veya dolaylı temasla (kontamine nesneler ve hava yoluyla bulaşma) bulaşabilir.¹⁸

Doğrudan solunum damlacıkları yoluyla bulaşma, şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2'nin (SARS-CoV-2) birincil bulaşma yoludur. Enfeksiyonu olan kişi öksürdüğünde, hapşırdığında veya konuştuğunda solunum salgılarından

salınan virüsün solunması veya mukoza zarlarıyla doğrudan temas etmesi halinde başka bir kişiye bulaşabilir.¹⁹

Semptomların başlamasından sonraki ilk 3 gün içinde üst solunum yollarında viral saçılımın en yüksek olduğunu gösterilmiştir.⁸

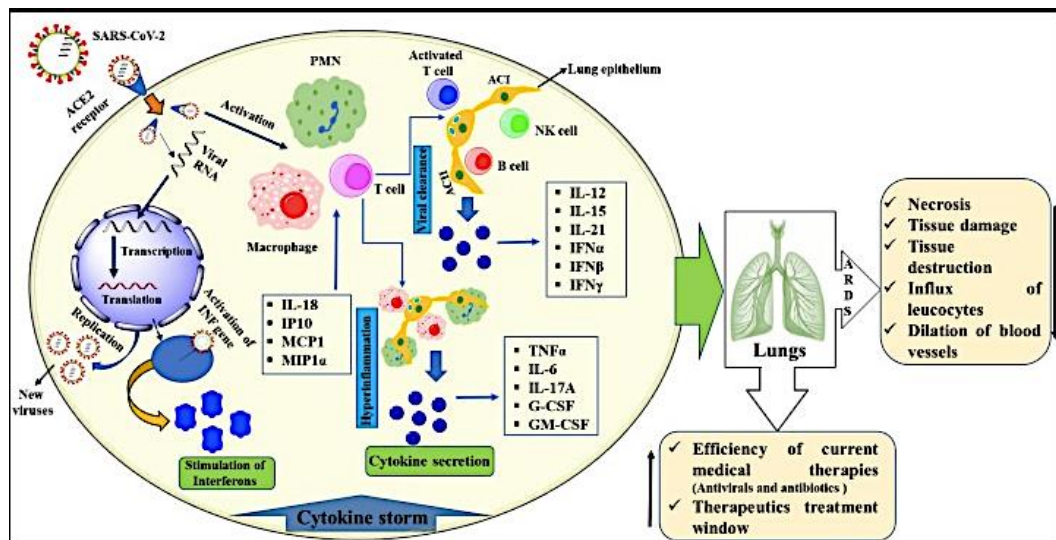
Konuşma ve öksürme sırasında üretilen damlacıklar tipik olarak altı fitten (neredeyse iki metreden) fazla ilerleyemez ve sınırlı bir süre havada kalır. 10 µm çapındaki veya daha küçük damlacıkların, aerosollerde 3 saat boyunca canlı ve bulaşıcı kalabilen viral partiküller içerdiği gösterilmiştir. Damlacıklar, hava yoluyla (aerosoller) solunum yoluna girerek veya kontamine ellerden temas yoluyla dolaylı olarak bulaşabilir.²⁰ Bu nedenle hava yolu izolasyonu, oda havalandırması ve dezenfektan uygulaması virüsün aerosol yayılımını kısıtlayabilir.¹⁸ SARS-CoV-2, dışkı, kan, oküler salgılar ve semen dahil olmak üzere solunumla ilgili olmayan örneklerde tespit edilmiştir, ancak bu bölgelerin bulaşmadaki rolü belirsizdir.²¹ Dışkıda viral saçılmanın solunum yolu testi negatif olduktan sonra ortalama 11.2 gün ile beş hafta kadar sürdüğü düşünülmektedir. Bazı COVID-19 hastalarında kan ve dışkı örneklerinde SARS-CoV-2 RNA keşfedilmiş ve dışkı kültürlerinde canlı SARS-CoV-2 üretilmiş olsa da, DSÖ-Çin ortak raporu ile fekal-oral bulaşma yolunun enfeksiyonun yayılmasında önemli bir faktör olmadığı gösterilmiştir.¹⁸

2.4. COVID-19 immunopatogenez

Sitokinlerin viral enfeksiyonların immünopatogenezinde önemli bir rol oynadığı uzun zamandır bilinmektedir. Hızlı ve iyi koordine edilmiş bir doğal bağışıklık yanıtı, viral enfeksiyona karşı ilk savunma hattıdır. Bununla birlikte, düzensiz ve aşırı bağışıklık yanıtı, insan vücudunda immün hasara neden olabilir.²² SARS-CoV-2'nin fizyopatolojisi tam olarak anlaşılmasa da patogenezinin, immün sistemin orantısız yanıtıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. SARS ve MERS için tanımlandığı gibi, sitokin salınım sendromu olarak bilinen kontrolsüz sistemik inflamatuvar yanıt şiddetli COVID-19 hastalarında gözlenmektedir.²³ Koronavirüs genomu spike (S), nükleokapsid (N), zar (M) ve zarf (E) olmak üzere dört ana proteini kodlamaktadır.²⁴ SARS-CoV-2'nin yüksek patojenitesi ve bulaşıcılığının, SARS-CoV'ye kıyasla S proteininin değiştirilmiş reseptör bağlayan bölgesi (RBD) ve diğer koronavirüslerde gözlenmeyen polibazik furin bölünme bölgesinin (RRAR) varlığı ile ilişkili olabileceği

düşünülmektedir. Furin ve diğer proteazlar virüsün S proteininin etkili bir şekilde bölünmesini ve aktivasyonunu sağlayarak konak hücreye girişini sağlar. S proteini, vücudun ACE2 eksprese eden hücrelerine viral girişten sorumludur. ACE2 reseptörlerinin yaklaşık %83'ü, alveolar epitelyal tip II hücrelerinin luminal yüzeyinde eksprese edilir, bu nedenle akciğerler viral istilanın birincil rezervuarı olmaktadır. Ek olarak ACE2 reseptörlerinin, kalp, böbrek, endotel ve bağırsak dahil olmak üzere akciğer dışı dokularda geniş bir dağılıma sahip olması bu hastalarda gözlenen multi organ disfonksiyonunu açıklamaktadır.²⁵ Virüsün reseptörlere bağlanıp konak hücreye girişi sonrası hızlı viral replikasyon, yoğun epitelyal ve endotelyal hücre ölümüne ve vasküler sızıntıya neden olabilmekte, bu da proinflatuar sitokinlerin ve kemokinlerin aşırı üretimini tetiklemektedir.²⁶ İmmün efektör hücreler tarafından IL-6, Tümör nekroz faktörü α (TNF- α), IL-1 β , IL-8, IL-12, interferon-gamma indüklenebilir protein (IP10), makrofaj inflammatuar protein 1A (MIP1A) ve monosit kemoatraktan protein 1 gibi proinflatuar sitokinlerin ve kemokinlerin salınması kontrolsüz bir sistemik inflammatuar yanıt oluşturur (Şekil 6).²⁴

Pulmoner ACE2 fonksiyonunun kaybının akut akciğer hasarı ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür, çünkü ACE2 down-regülasyonu, renin-anjiyotensin sisteminin (RAS) işlev bozukluğuna yol açar ve inflamasyonu daha da arttırabilir ve vasküler geçirgenliğe neden olabilir. Bu da sonuçta sitokin fırtınası, ARDS, multiorgan yetmezliği ve ölümle sonuçlanabilmektedir.²⁶



Şekil 6. COVID-19 patogenezinin ve sitokin fırtınasının olası etkileri. SARS-CoV-2: şiddetli akut solunum sendromu koronavirüsü 2; ACE2: anjiyotensin dönüştürücü enzim 2; PMN: polimorfonükleer granülosit; AC: alveolar hücre; NK: doğal katil)²⁴

2.5. Klinik Bulgular

DSÖ tarafından COVID-19 olarak adlandırılan severe respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-COV-2) neden olduğu enfeksiyonunun başlangıçta solunum sistemi ile sınırlı bir hastalık olduğu düşünülse de zamanla vücuttaki tüm organ ve sistemleri etkilediği görülmüştür. COVID-19 klinik spektrumu, asemptomatik hastalıktan mekanik ventilasyon, septik şok ve multiorgan disfonksiyonu hatta ölüme neden olabilen akut solunum yetmezliği ile sonuçlanabilmektedir.²⁷ COVID-19 un inkübasyon periyodu 5.2 gün (4.1-12,5 gün) olarak tanımlanmıştır. Araştırmalarda asemptomatik kişilerinde virüsü semptomatik hastalar gibi başkalarına bulaştırabildiği görülmüş ve bu hasta grubunda inkübasyon periyodunun 2.1 ile 12,5 gün arasında olduğu bildirilmiştir.²⁸ Farklı öngörü modellerini içeren çalışmalarda asemptomatik vaka oranı %9,2-69 arasında bulunmuştur. Ancak bu oranlar riski yüksek, yani tanılı ya da şüpheli COVID-19 hastası ile temasta olan kişilerin oranlarıdır. Bu bireylerin risk durumu dışında test yaptırmadıkları göz önüne alınırsa asemptomatik enfeksiyon sıklığının bildirilenlerden çok daha yüksek olduğu düşünülmektedir.²⁹ Semptomatik hastalarda en sık görülen semptomlar ateş, öksürük ve nefes darlığı olarak bildirilmiş. Daha az sıklıkla görülen semptomlar arasında boğaz ağrısı, anosmi, tat alma bozukluğu, anoreksi, mide bulantısı, baş ağrısı, burun akıntısı, göğüs ağrısı halsizlik, kas ağrısı ve ishal mevcuttur.³⁰ ABD yapılan bir çalışmada da doğrulanmış 373,883 semptomatik COVID-19 vakasının %70'inin ateş, öksürük, nefes darlığı yaşadığını, %36'sının kas ağrısı ve %34'ünün baş ağrısı bildirdiğini bildirilmiş.³¹ Hastanın klinik semptom, laboratuvar ve radyolojik anormallikler, hemodinamik bulgularına göre Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) tarafından COVID-19 klinik sınıflandırılması beş farklı gruba ayrılmıştır.

Asemptomatik veya Presemptomatik Enfeksiyon: COVID-19 ile uyumlu herhangi bir klinik semptomu olmayan ve akciğer bilgisayarlı tomografi gibi görüntüleme yöntemlerinde belirgin anormallik saptanmayan SARS-CoV-2 testi pozitif olan kişiler.

Hafif hastalık: Ateş, öksürük, boğaz ağrısı, halsizlik, baş ağrısı, kas ağrısı, bulantı, kusma, ishal, anosmi veya tat alma bozukluğu gibi COVID-19 semptomları olan ancak nefes darlığı veya anormal radyolojik görüntülemesi olmayan kişilerdir.³⁰

Orta derecede hastalık: Alt solunum yolu hastalığına ilişkin klinik semptomları veya radyolojik bulguları olan ve oda havasında oksijen satürasyonu (SpO_2) $\geq$ %94 olan kişilerdir.³⁰

Ağır hastalık: Belirgin taşipnesi(Solunum sayısı >30 /dakika) veya radyolojik görüntülemelerde akciğer infiltratları $>$ %50 ve oda havasında (SpO_2) $\leq$ %94 olan kişiler; parsiyel arteriyel oksijen basıncı/ inspirium havasındaki fraksiyone oksijen oranı (PaO_2/FiO_2) <300 olan kişilerdir.³⁰

Kritik hastalık: Akut solunum yetmezliği, septik şok ve/veya multipl organ disfonksiyonu olan kişilerdir. Ciddi COVID-19 hastalığı olan hastalar, semptomların başlamasından yaklaşık bir hafta sonra ortaya çıkabilen akut solunum sıkıntısı sendromunun (ARDS) gelişmesiyle kritik derecede hasta olabilirler.³⁰

ARDS

ARDS, yeni başlangıçlı solunum yetmezliği veya önceden tanımlanmış bir solunum hastalığının kötüleşmesi ile karakterize akut başlangıçlı bir patolojidir. Klinik ve solunum kriterlerine ek olarak, akciğer grafisi, bilgisayarlı tomografi (BT) taraması ve akciğer ultrasonu gibi radyolojik görüntülemeler tanıyı desteklemek için kullanılabilir. BT taramasında en sık görülen bulgular, buzlu cam dansitesi (%86), konsolidasyon (%29), kaldırım taşı görünümü (%19), bilateral (%76) ve periferik yerleşimli lezyonlar (%33) şeklindedir. ARDS hipoksi derecesine göre üç tipte sınıflandırılır, referans parametresi PaO_2/FiO_2 veya P/F oranıdır. $PaO_2/FiO_2 \leq 100$ mm Hg altında ise şiddetli ARDS; PaO_2/FiO_2 100 mm Hg ile 200 mmHg arasındaki değerler orta dereceli ARDS; PaO_2/FiO_2 200 mmHg ile 300 mmHg arasındaki değerler hafif ARDS olarak sınıflandırılmaktadır.²⁷

Ekstrapulmoner Belirtiler

SARS-COV-2 virüsü için primer hedef solunum sistemi olmakla beraber gastrointestinal traktüs, hepatobiliyer sistem, kardiovasküler sistem, renal ve santral sinir sistemi gibi diğer majör organ sistemlerini de etkiler. SARS-COV- 2 ile meydana gelen organ disfonksiyonunda direkt viral toksisite; vaskülit, tromboz veya tromboinflamasyon ile meydana gelen iskemik hasar, immün disregülasyon ve renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi disregülasyonu gibi mekanizmalardan bir veya birkaçı birlikte rol oynamaktadır.³²

Böbrek belirtileri: Şiddetli COVID-19 kliniği ile hastaneye yatırılan hastalarda, en yaygın olarak hipervolemi, ilaca bağlı hasar, vasküler hasar ve muhtemelen virüsün doğrudan sitotoksitesi gibi birçok faktörle ilişkili olarak akut böbrek yetmezliği (ABY) olarak ortaya çıkan böbrek hasarı oluşabilir. ABY, COVID-19'un en sık karşılaşılan ekstrapulmoner belirtisidir ve artmış mortalite riski ile ilişkilidir. ABY dışında hastalarda proteinüri, hematüri, hiperkalemi, hiponatremi gibi elektrolit anormallikleri, metabolik asidoz gibi asit-baz dengesi bozukluğu meydana gelebilir.³⁰

Kardiyak belirtiler: COVID-19 hastalarında iyi bilinen kardiyak belirtiler arasında Miyokard iskemisi/infarktüsü (MI) ve miyokardit yer almaktadır. Diğer yaygın kardiyak belirtiler akut koroner sendrom, aritmiler, kardiyomiyopati ve kardiyojenik şok mevcuttur.³⁰

Hematolojik belirtiler: Lenfopeni, COVID-19 hastalarının büyük bir kısmında görülen laboratuvar anormalliğidir. Diğer laboratuvar anormallikleri arasında trombositopeni, lökopeni, yüksek eritrosit sedimentasyon (ESR) seviyeleri, C-reaktif protein (CRP) laktat dehidrojenaz (LDH) ve lökositoz bulunur. Ayrıca COVID-19 verilen profilaktik veya terapötik sistemik antikoagülasyona rağmen hastalarda PE, DVT, MI, iskemik inme ve arteriyel tromboz gibi klinik tablolara neden olan venöz ve tromboembolik olayların yüksek prevalansta görüldüğü hiperkoagülasyon ile ilişkilidir. Özellikle arteriyel ve venöz tromboemboli riski yüksek olan hastalarda belirgin şekilde yükselmiş D-dimer, fibrinojen seviyeleri, uzamış protrombin zamanı (PT) ve kısmi tromboplastin zamanı (aPTT) görülmektedir.³⁰

Gastrointestinal belirtiler: Gastrointestinal semptomlar daha seyrek, ishal, mide bulantısı ve/veya kusma, anoreksi ve karın ağrısı gibi semptomlar görülebilir.³⁰

Hepatobiliyer belirtiler: Aspartat transaminaz (AST) ve alanin transaminazda (ALT) artış olarak kendini gösteren karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme, %14 ile %53'ünde oranında bildirilmiştir. Karaciğer fonksiyon bozukluğu ağır COVID-19 hastalığı olan kişilerde daha sık görülmektedir.³⁰

Endokrinolojik belirtiler: Diabetes mellitus gibi altta yatan endokrinolojik bozuklukları olan hastalarda, hastalığın daha ciddi seyretme riski yüksektir. COVID-19 ile hastaneye yatırılan hastalarda anormal kan şekeri seviyeleri, öglisemik ketoz ve diyabetik ketoasidoz gibi klinik belirtiler oluşabilmektedir.³⁰

Nörolojik bulgular: COVID-19 da özellikle kritik hasta grubunda ensefalopati, sık görülen bir komplikasyondur. Daha az sıklıkla inme, hareket bozuklukları, motor ve duysal bozukluklar, ataksi ve nöbetler görülebilir. İnflamatuvar komplikasyonlar ve oto-antikor aracılı klinik durumlar da tanımlanmıştır. Guillain-Barré sendromu, ilk semptomlardan 5-10 gün sonra ortaya çıkabilir.³⁰

Dermatolojik belirtiler: COVID-19 hastalarında Psödo-chilblains'e benzeyen akral lezyonlar (%40,4) en sık görülen kutanöz belirtidir. Diğer cilt bulguları arasında makülopapüler, ürtikeryal ve veziküler döküntüler bildirilmiştir. Tanımlanan diğer yaygın olmayan döküntüler, özellikle yaşlı hastalarda livedo veya purpuraya benzeyen vasküler döküntüler ve çoğunlukla çocuklarda ortaya çıkan eritema multiforme benzeri döküntülerdir.³⁰

2.6. Tanısal Testler

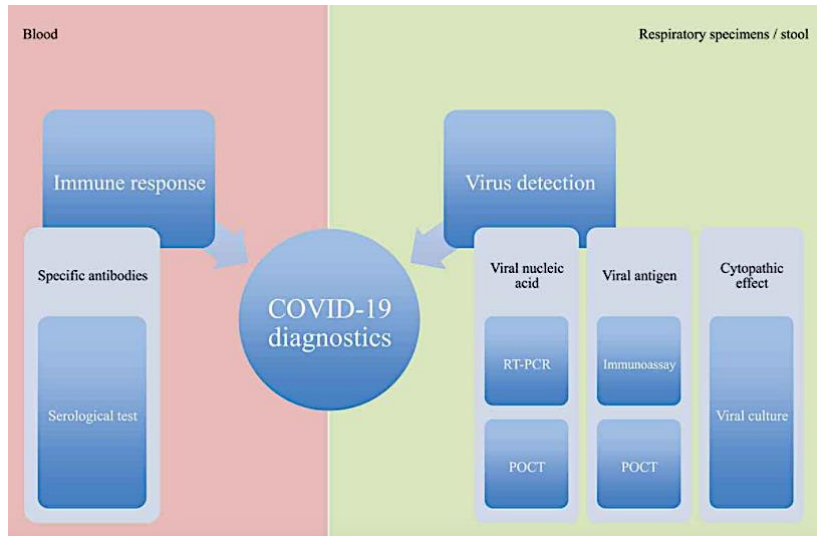
2.6.1. Biyokimyasal Testler

COVID-19 hastalarında görülen laboratuvar anormallikleri arasında hastalığın erken evresinde, normal veya azalmış beyaz küre sayısı (WBC) ve azalmış lenfosit sayısı görülebilir. Lenfopeni negatif bir prognostik faktör gibi görünmektedir. Karaciğer enzimleri, laktat dehidrojenaz (LDH), kas enzimleri ve C-reaktif protein, ferritin, D-dimer değerlerinde artış saptanabilir. Sekonder bakteriyel enfeksiyon olmadığı sürece prokalsitonin değeri normal bulunur. Kritik hasta grubunda D-dimer değeri yüksekliği, lenfopeni ve multiorgan disfonksiyonuna bağlı laboratuvar anormallikleri (yüksek amilaz, pıhtılaşma bozuklukları vb.) saptanmaktadır.³⁰ Hastanede yatan tüm hastalarda tam kan sayımı (CBC), böbrek ve karaciğer fonksiyon testlerini içeren kapsamlı bir metabolik ve koagülasyon testleri yapılmalıdır. Ayrıca bu hasta grubunda ESR, C-reaktif protein (CRP), ferritin, laktat dehidrojenaz, D-dimer ve prokalsitonin gibi inflamatuvar belirteçlerin takibi önerilmektedir. Bununla birlikte, COVID-19'daki prognostik önemi net olarak tanımlanmamıştır.³⁰

2.6.2. Moleküler ve Serolojik Testleri

i. COVID-19 virüsü tanısında NAAT

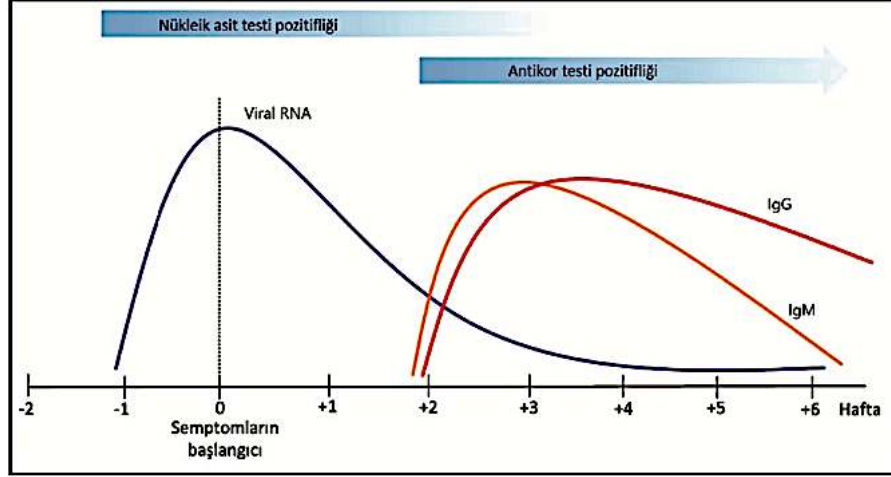
COVID-19 küresel salgınında, hastalara hızlı ve doğru bir şekilde tanı konması, toplumdaki enfeksiyon zincirinin olabildiğince çabuk kırılması için kritik basamaktır. Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kılavuzlarına göre, SARS-CoV-2 tanısı için solunum yolu örneklerinin nükleik asit amplifikasyon testlerinin (NAAT) kullanılmasını önermiştir.³³ NAAT için en uygun örnekler üst solunum yolundan alınan nazofaringeal sürüntü, orofaringeal sürüntü, nazofaringeal yıkama/aspirat ve ağız çalkantı suyu örnekleridir. Alt solunum yolu enfeksiyonu belirtisi olan hastalardan ise trakeal aspirat, bronkoalveolar yıkama sıvısı, balgam gibi örnekler uygun örneklerdir.³⁴ Nükleik asit amplifikasyon testlerinin (NAAT'ler) iyi performansına rağmen, yine de yanlış negatif sonuç riski vardır. Bunların çoğu, numune alınma zamanlaması, numune alma kalitesi (yetersiz materyal) veya numune türü (en yüksek pozitif oranlara sahip örnek bronkoalveolar lavajdır, bunu indüklenmiş balgam, nazal sürüntü, faringeal sürüntü, dışkı, tam kan ve idrar takip etmektedir) ve son olarak numune nakli (uygun olmayan kap, aşırı sıcaklıklara maruz kalma vb.) ile ilişkili olabilir. Moleküler bir testin performansını düşüren diğer nedenler arasında virüsün mutasyona uğrama yeteneği (primerlerin hibritlendiği bölgelerin sırasının değişmesi) veya günümüzde neredeyse önemsiz olan PCR inhibisyonu ile ilişkilidir.³⁵ COVID-19 tanısında NAAT, antijen ve antikor saptayan testler kullanılmaktadır (Şekil 7).³⁴



Şekil 7. COVID-19 tanı yöntemleri³⁴

ii. Revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR)

COVID-19 enfeksiyonunun tanısında önerilen standart yöntem RT-PCR'dir. Solunum örneklerinden SARS-CoV-2 RNA'sını saptamak için en sık olarak kullanılan yöntemdir.³⁶ RNA saptamaya yönelik amplifikasyon testlerinin ilk basamağı enfekte hastalardan örneklerin alınıp ve ön işlenmesinden sonra revers transkripsiyon basamağı ile tamamlayıcı DNA (cDNA) sentezlenmesidir. İkinci basamak, hedefe spesifik primer ve probalar ile cDNA'nın çoğaltılması ve saptanmasıdır.³⁶ RT-PCR yöntemi ile çoğaltmada SARS-CoV-2 genomunda; ORF 1ab, E, N, S ve RdRp genleri hedefe spesifik primer ve prob olarak kullanılmaktadır. SARS-CoV-2 ve diğer betakoronavirüsler arasında önemli genetik farklılıklar bulunmasına rağmen, primerler doğru seçilmezse diğer betakoronavirüsler ile çapraz reaksiyon mümkündür. ORF 1ab, E ve N genleri, betakoronavirüslerde korunmuş bölgelerdir. Korunan bölgeler genellikle primer ve prob tasarımı için hedef genler olarak seçilir.³⁷ Klinik RT-PCR protokollerinde, tek hedefli ve çok hedefli testler yaygın olarak kullanılır. Tek hedefli testlerde virüsün tek bir gen bölgesini hedefleyen bir dizi primer ve ilgili probalar kullanılırken, çok hedefli testlerde çoklu primer diziler ve bunlarla ilgili probalar kullanılır. SARS-CoV-2 mutasyona meyilli tek sarmallı bir RNA olduğundan, RT-PCR sistemindeki spesifik hedeflerin sayısını artırmak test sensitivitesini artıracaktır. Ancak primerler özel olarak tasarlanmadıysa, birden fazla hedef birbiriyle etkileşebilir ve bu durum amplifikasyon verimliliğini ve klinik duyarlılığı azaltabilir.³⁷ Farklı ülkelerde SARS-CoV-2'yi saptamak için seçilen hedef genler farklıdır. SARS-CoV-2 için farklı hedeflere yönelik RT-PCR testlerinden elde edilen sonuçların karşılaştırılabilir olup olmadığı belirsizliğini korumaktadır. Hastalarda semptomların ortaya çıkmasından iki üç gün öncesinden başlayarak ilk hafta nazofarenks sürüntü örneklerinde veya diğer üst solunum yolu örneklerinde viral RNA saptanabilmektedir. Viral RNA semptomların ortaya çıkmasından önceki 1-2 gün içinde yüksek düzeylere çıkmaktadır (Şekil 8). Semptomlar başladıktan sonra ilk hafta içinde üst solunum yolu örneklerinde yüksek seyreden viral yük daha sonra azalmaya başlamaktadır. Birinci haftadan sonra, özellikle pnömoni gelişmesi durumunda alt solunum yolu örneği tercih edilmelidir. Özellikle düşük viral yükü olan örneklerde duyarlılık ve özgüllük azalmaktadır.³⁸



Şekil 8. COVID-19 tanısına yönelik testler ve pozitifleşme zamanları³⁸

iii. Antijen testleri

SARS-CoV-2 enfeksiyonu tanısında viral kültür ve RT-PCR altın standarttır. Ancak viral nükleik asidin saptanması saatler sürmekte, virüsün izole edilmesi ise günler sürmektedir. SARS-CoV-2 enfeksiyonunun hızlı tanısı için, SARS-CoV-2 antijenini tespit edebilen ve kalitatif sonuç verebilen hızlı antijen testleri mevcuttur. Bu testler RT-PCR testlerine göre daha ucuz olup, özel ekipman gerektirmemekte ve sıklıkla 15 dakika gibi çok kısa sürede sonuç veren immünokromatografik testlerdir. Bu nedenle, hızlı antijen testleri tanı hastaneleri ve laboratuvarlarındaki iş yükünü hafifletebilir ve geri dönüş süresini iyileştirebilir. Ancak antijen testlerinin klinik performansı hastalığın hangi döneminde uygulandığı ile yakından ilgilidir. Viral yükün yüksek olduğu dönemde hem RT-PCR hem de antijen testlerinin duyarlılığı çok yüksektir. Antijen testlerinin duyarlılığı RT-PCR ve diğer NAAT testlerinden daha düşüktür; hücre kültüründen 10^3 , RT-PCR'den 10^5 kez daha düşük duyarlılıkta olduğu bildirilmiştir. Yalancı negatif sonuçlar açısından RT-PCR ile birlikte kullanılması gerektiği belirtilmektedir.³⁹

iv. Antikor testleri

Serolojik tanı testleri, pandemiler sırasında asemptomatik hastaları teşhis etmenin yanı sıra rezervuar konağının belirlenmesinde ve temaslı takibinde çok önemli bir rol oynarlar. Semptomatik hastalar için nükleik asit bazlı testlere öncelik verilir, ancak IgM ve IgG antikorlarının test edilmesi de SARS-CoV-2'nin indirekt tanı belirteçleri olarak

kabul edilmektedir. Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA), SARS-CoV-2'yi saptamak için laboratuvar bazlı serolojik örnekler için "altın standart" olarak kabul edilir. SARS-CoV-2'yi saptamak için S proteini (S1, S2 alt birimi dahil), reseptör bağlanma bölgesi ve N proteini, hasta serumlarından virüs nötralizasyon antikorunu saptamak için birincil immünojen olarak kullanılır. ELISA testinin laboratuvar ortamında deneyimli personel tarafından sonuçlandırılması yaklaşık 4-5 saat sürer, ayrıca RT-PCR negatif olduğunda antijen ve antikor varlığını tespit etmek için de kullanılır.³⁶

v. Hücre kültürü ve elektron mikroskobu

Yeni bir virüsün tanımlanması için genellikle hücre kültürü ve elektron mikroskobu (EM) gibi geleneksel yöntemler gereklidir. Hücre kültürü için örnek, karakteristik sitopatik etkilerin (CPE) ortaya çıkması için maymun hücreleri ve Vero ve LLC-MK2 gibi hücre hatlarına ekilir ve inkübe edilmelidir. Bir araştırmada, SARS-CoV-2'nin aşılmasından 6 gün sonra Vero hücre dizilerinde belirgin CPE'nin gözlemlendiğini ortaya koymuştur. Elektron mikroskobu ise, virüsün görselleştirilmesine ve virüs bulaşmış hücrelerin ayrıntılarının incelenmesine yardımcı olabilir. Bu yöntemle koronavirüsün tipik bir özelliği olan taç benzeri sivri uçlara sahip küresel parçacıklar gözlenmiştir. Bu iki yöntem, yeni virüsü tespit edebilir ve daha ileri testler için izolatlar elde edebilmesine rağmen CDC (2020) viral kültürü yalnızca antiviral araştırma, patogenezi araştırması ve virüs stabilite araştırması gibi araştırma amaçlı olarak önerir, rutin uygulamada önermemektedir.³⁴

2.6.3. Radyolojik Görüntüleme Testleri

Hastalık pnömoni olarak kendini gösterdiğinden radyolojik görüntüleme tanı sürecinde, yönetiminde ve takibinde temel bir role sahiptir.⁴⁰

i. Akciğer Grafisi

Bu hastalıkta radyolojik olarak ilk tercih edilmesi gereken yöntemdir. Hızlı ve pratik olup Bilgisayarlı tomografi (BT)'ye göre çok düşük radyasyon dozuna sahiptir. COVID-19 hastalarında akciğer grafisinde sıklıkla iki taraflı orta ve alt zonlarda ve periferik yerleşimli artmış dansite gözlenir. Bazen daha düşük ve silik dansiteli alanlarla

birlikte retiküler değişiklikler dikkati çekebilir. Akciğer grafisinin duyarlılığı %30-60 arasında değişmektedir. Erken akciğer değişikliklerini ve hastalığın ilk evrelerini belirlemede düşük bir duyarlılığa sahiptir. Bu nedenle grafinin tamamen normal olması hastalığın olmadığı anlamına gelmemektedir.⁴¹

ii. Bilgisayarlı Tomografi

Yöntemin yüksek duyarlılığı göz önüne alındığında, bilgisayarlı tomografisi (BT), özellikle yüksek çözünürlüklü BT (HRCT), COVID-19 pnömonisi tanısı için ilk zamanlardan itibaren sıklıkla tercih edilen bir yöntemdir.³⁰ Tipik BT bulguları arasında buzlu cam görünümü akciğerde en sık gördüğümüz bulgudur ve görülme sıklığı % 78-80 arasındadır. Akciğerde, ödemden, kanamaya, interstisyel akciğer hastalıklarından inflamatuvar olaylara kadar pek çok hastalıkta buzlu cam görülebilir. Bu hastalığa spesifik olmamakla birlikte iki taraflı, daha çok orta ve alt zonları tutan, periferik yerleşimli buzlu cam görünümü ile pandemi döneminde sıklıkla COVID-19 tanısı konulmuştur.⁴² Tutulan akciğer segmentlerinin sayısının hastalık şiddeti ile ilişkili olduğu bulunmuştur.⁴⁰ Diğer BT bulguları arasında konsolidasyon, halo, ters halo işareti, kaldırım taşı görünümü, hava bronkogramları, hava yolu değişiklikleri mevcuttur.⁴³ Atipik ve nadir görülen BT bulguları arasında plevral efüzyon, perikardiyal efüzyon, kitleler, kavitasyonlar ve lenfadenopati mevcuttur; bu bulgular varlığında alternatif tanıların da göz önünde bulundurulması önerilmektedir.⁴⁰

iii. Akciğer Ultrasonu

Ultrason, sınırlı sayıda vakada tanı aracı olarak kullanılmıştır. Ultrasonun özgülüğü çok düşüktür ve hastalık şiddeti, hasta kilosu ve operatör tecrübesi gibi faktörlerden etkilenmesine rağmen duyarlılığın %75 civarında olduğu tahmin edilmektedir.⁴⁰

Akciğer ultrasonu, B-çizgileri, plevral çizgi kalınlaşması, hava bronkogramları içeren konsolidasyonlar görüntülemesinde ve hastanın progresyonun izlenmesinde faydalı olabilir. Ayrıca kardiyak fonksiyonun değerlendirilmesinde de yararlıdır.⁴⁴

2.7. Tedavi

COVID-19 tedavisinde FDA tarafından Acil Kullanım İzni (EUA) kapsamında olan ilaçlar antiviral ilaçlar (örn., molnupiravir, paxlovid, remdesivir), anti-SARS-CoV-2 monoklonal antikorlar (örn., bamlanivimab/etesevimab, casirivimab/imdevimab), anti-inflamatuar ilaçlar (örn., deksametazon), immünomodülatör ajanlar (örn., baricitinib, tocilizumab)'dır.³⁰ COVID-19 hastalığının klinik seyri 2 aşamada meydana gelir, semptomların başlamasından hemen önce veya hemen sonra SARS-CoV-2 replikasyonunun en yüksek olduğu erken fazda aşamasında antiviral ilaçlar ve antikor bazlı tedavilerin daha etkili olması muhtemeldir. Hastalığın sonraki evresi, sitokinlerin salınmasıyla indüklenen hiperinflamatuar bir durum ve protrombotik bir duruma neden olan pıhtılaşma sisteminin aktivasyonu meydana gelmektedir. Bu aşamada kortikosteroidler, immünomodülatör tedaviler veya bu tedavilerin bir kombinasyonu gibi anti-inflamatuar ilaçlar, antiviral tedavilere göre bu hiperinflamatuar durumla mücadeleye yardımcı olabilir.³⁰

2.7.1. Antiviral Tedaviler

i. Hidroksiklorokin

Hidroksiklorokin (HCQ) antimalarial ve antiromatizmal etkileri nedeniyle yıllardır kullanımda olan bir ilaçtır. SARS-CoV-1 ve MERS-CoV gibi diğer koronavirüs enfeksiyonlarında in vitro etkinliği daha önce gösterilmiş ve SARS-CoV-2 enfeksiyonunun tedavisinde de klinikte kullanılmıştır. Bu ilaçlar, konak hücre reseptörü anjiotensin konverting enzim 2 (ACE2)'nin glikozilasyonunu inhibe ederek etkili olurlar. Ayrıca zayıf alkali özellikli bu ajanlar, endozom pH'sını değiştirip asidifikasyonu engelleyerek, endozom yolu ile hücreye giren viruslar üzerinde inhibitor etki göstermektedirler.⁴⁵ HCQ'nin COVID-19 pnömonisinde kullanımı ile ilgili ilk yayınlar, hastalığın ilk görüldüğü ülke olan Çin'den gelmiş ve ilacın pnömoninin seyrini iyileştirmede, radyolojik bulguların gerilemesinde, virusun negatifleşmesinde, hastalık süresinin kısalmasında etkili olduğu ve ciddi bir yan etkisinin görülmediği belirtilmiştir. Ancak bu yayınların hiçbiri randomize kontrollü çalışmalara ait verileri içermemekteydi. COVID-19 tedavisinde 2x200 mg olarak önerilmiştir.⁴⁶ Yine bu dönemde Fransız bir ekip tarafından yapılan, kontrol grubu içermeyen 80 olgu içeren

gözlemsel bir çalışmada süperenfeksiyonu engellemek ve viral klirensi artırmak amacıyla azitromisin eklenmiş; 10 günlük bu uygulamanın viral yükte anlamlı azalma bildirilmiştir.⁴⁷ HCQ ile ilgili Fransa ve Çin’de yapılan sınırlı sayıdaki olgularla yapılan klinik çalışmaların sonuçları başlangıçta umut verici olarak yorumlansa da bu ilaçlarla yapılan büyük randomize çalışmalarda, hastanede yatan COVID-19 hastalarında mortalitede azalma veya klinik bulgulara iyileşme saptanmamıştır. Bu nedenle Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) Haziran 2020’de, bu ajanların mevcut faydalarının hastalarda saptanan risklerden daha ağır basmadığını belirterek ağır COVID-19 hastalarında başlanması iznini iptal etmiştir.⁴⁸ Türkiye’de ise 7 Mayıs 2021’de yayınlanan COVID-19 tedavi rehberinde HCQ tedavi önerilerinden çıkarılmıştır.⁴⁹

ii. Lopinavir/Ritonavir

Lopinavir/ritonavir (Lop/r) HIV-1 tedavisi için kullanılan bir proteaz inhibitörüdür. Lopinavir, SARS-CoV-2’nin ana proteazını inhibe ederek viral replikasyonu engelleyerek etkili olmaktadır. Pandeminin başlangıcında COVID-19’a karşı antiviral tedavi olarak önerilmiştir. Randomize kontrollü çalışmalardan elde edilen veriler şiddetli COVID-19 ile hastaneye yatırılan hastalarda standart bakıma kıyasla lopinavir-ritonavir tedavisinin hiçbir fayda göstermediğini bildirmiştir.⁵⁰ Lopinavir/Ritonavir şu anda hastanede yatan ve hastaneye yatırılmayan hastalarda COVID-19 tedavisi için endike değildir.

iii. Favipiravir

Bir nükleotid analogu olan olan favipiravir, Japonya’da influenza tedavisi için onay almış bir antiviral ajandır. İnfluenza ve Ebola’nın yanı sıra pek çok RNA virusuna etkilidir. Virusun RNA polimerazını inhibe ederek viral replikasyonu durdurur. SARS-CoV-2’nin RNA yapısının SARS-CoV ile benzerliği nedeniyle, Favipiravir COVID-19 tedavisi için potansiyel bir aday gösterilmiş ve kullanılmıştır.⁵¹ Favipiravirle ilgili daha güçlü kanıtlar sağlayan çalışmaların sonuçları yeni bildirilmiş ve bu sonuçlara dayanarak favipiravirin COVID-19 tedavisindeki yeri yeniden değerlendirilmiştir. Daha güçlü kanıtlar sağlayan randomize kontrollü çalışmalar ile, favipiravir kullanımının standart tedaviye göre ayaktan hastaların hastane yatışını veya COVID-19’a bağlı

ölümü azaltma açısından bir üstünlük göstermediği ortaya koyulmuştur. Ancak bazı klinik araştırmalarda hastaların semptom sürelerini azaltabileceği bildirildiğinden ilacın kullanımı hekiminin uygun görmesi halinde kullanılması önerilmektedir.⁴⁹

iv. Remdesivir

Remdesivir bir adenosin analogunun nükleotid ön ilacıdır. Metabolize olarak aktif form olan C-adenosin nükleozid trifosfat analoguna dönüşür ve viral RNA bağımlı RNA polimeraza bağlanarak RNA transkripsiyonunu erken sonlandırıp viral replikasyonu engeller. Remdesivir, başlangıçta hepatit C'yi tedavi etmek için geliştirilmiş geniş spektrumlu bir antiviraldir. Remdesivirin hepatit C dışında farklı virüs ailesinden viruslara etkinliği gösterilmiştir; filoviruslardan Ebola virüs, korona virüslardan SARS-CoV, MERS-CoV bu virüsler arasındadır. Remdesivirin ilk klinik kullanımı Ebola tedavisinde olmuştur. Bir nükleotid analogu olan Remdesivir'in SARS-CoV-2'ye karşı in vitro aktiviteye sahip olduğu belirlenmiş ve COVID-19 tedavisinde de başarıyla kullanıldığına dair vaka bildirimleri yapılmıştır.⁵¹ İntravenöz remdesivir, yetişkin ve pediatrik hastalarda (≥ 12 yaş ve ≥ 40 kg ağırlığında) COVID-19 tedavisi için Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmıştır. Hafif ile orta şiddette şiddetli hastalık için yüksek risk taşıyan hastaneye yatırılmamış hastalarda veya hastanede yatan hastaların tedavisinde önerilmektedir.⁵¹

v. Molnupiravir

Molnupiravir Rna bağımlı rna polimeraz enzimi üzerinde doğrudan etkili geniş spektrumlu bir oral antiviral ajandır. Faz 1-3 çalışmalarından oluşan bir meta-analizde, molnupiravirin hafif COVID-19 hastalığında hastaneye yatış ve ölüme önemli bir azalma sağladığı gösterilmiştir.⁵² Faz 3 çift kör randomize plasebo kontrollü çalışmanın sonuçları, molnupiravir ile erken tedavinin hafif-orta şiddette, laboratuvar tarafından doğrulanmış Covid-19'lu risk altındaki aşılammamış yetişkinlerde hastaneye yatış veya ölüm riskini azaltmıştır.⁵³ 23 Aralık 2021'de Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), semptomların başlamasından sonraki 5 gün içinde olan ve şiddetli hastalığa ilerleme riski yüksek, hafif ile orta şiddette COVID-19'lu yetişkinlerin tedavisi için molnupiravir için Acil Kullanım İzni (EUA) yayınladı.⁵⁴

vi. Paxlovid

Nirmatrelvir, 2 viral poliproteini parçalayarak viral replikasyonda önemli bir rol oynayan bir viral proteaz olan MPRO'ya karşı aktif olan, oral bir proteaz inhibitörüdür. İnsanları enfekte ettiği bilinen tüm koronavirüslere karşı antiviral aktivite göstermiştir. Nirmatrelvir, HIV proteaz inhibitörlerini desteklemek için kullanılan güçlü bir sitokrom P450 (CYP) 3A4 inhibitörü ve farmakokinetik güçlendirici ajan olan ritonavir (Paxlovid olarak) ile kombine olarak kullanılmaktadır. Nirmatrelvir konsantrasyonlarını hedef terapötik aralığa yükseltmek için ritonavir birlikte uygulanması gerekir.⁵⁵ Paxlovid, 1219 hastayı içeren faz 2-3 verileri bildirilen ara analizde, COVID-19 ile ilişkili hastaneye yatış veya tüm nedenlere bağlı ölümlerin, semptom başlangıcından sonraki üç gün içinde başladığında plaseboya kıyasla paxlovid grubunda %89 daha düşük olduğu gösterilmiştir.³⁰ 22 Aralık 2021'de FDA, hafif ila orta şiddette COVID-19 hastaları için Paxlovid kullanımına izin veren bir acil kullanım onayı yayınlamıştır.⁵⁶

vii. İvermektin

Ivermektin, onkoserkiazis, helmintiyazlar ve uyuz dahil olmak üzere birkaç tropikal hastalığı tedavi etmek için kullanılan, Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onaylı bir antiparaziter ilaçtır. Bu endikasyonlar için ivermektin yaygın olarak kullanılmaktadır ve genellikle iyi tolere edilmektedir.⁵⁷ Hafif COVID-19 hastalığı olan 476 yetişkin hastayı içeren tek merkezli, çift kör, randomize bir kontrol çalışmasında, beş gün boyunca ivermektin 300 mcg/kg verilen hastalarla plasebo grubu arasında semptomlarda önemli bir iyileşme veya düzelme sağlamamıştır. Ivermektin, herhangi bir viral enfeksiyonun tedavisi için FDA tarafından onaylanmamıştır.³⁰

2.7.2. Anti-SARS-CoV-2 Nötralize Edici Antikor Ürünleri

COVID-19'dan iyileşen bireyler SARS-CoV-2'ye karşı nötralize edici antikorlar geliştirir ve bu bağışıklığın ne kadar sürdüğü belirsizdir. Bununla birlikte, COVID-19 yönetiminde terapötik ajanlar olarak rolleri, klinik çalışmalarla kapsamlı bir şekilde incelenmektedir.⁵⁸

2.7.2.1. Konvelesan Plazma

Konvelesan plazma SARS-CoV-2 enfeksiyonundan iyileşen bireylerden elde edilmektedir. COVID-19'dan iyileşen donörlerden alınan plazma, şiddetli akut solunum sendromu koronavirus 2'ye (SARS-CoV-2) karşı virüsü baskılamaya ve inflamatuvar yanıtı kontrol etmeye yardımcı olabilecek antikorlar içerebilir.⁵⁸ Konvelesan plazma tedavisi SARS, MERS ve Ebola salgınlarında da kullanılmış; ancak, gerçek etkinliğini değerlendiren randomize kontrol çalışmaları mevcut değildi. FDA, yaşamı tehdit eden ciddi COVID-19 hastaları için bir acil kullanım izni kapsamında konvelesan plazma tedavisini onayladı. Umut verici görülmüş, COVID-19 hastalarında konvelesan plazma kullanımını değerlendiren çok sayıda çalışmada karışık sonuçlar elde edilmiştir. ABD'de mekanik ventilasyon bağlı olmayan hastalar arasında yapılan bir retrospektif çalışmada, COVID-19 ile hastaneye yatırılan hastalar arasında özellikle COVID-19 teşhisinden sonraki 72 saat içinde uygulandığında, daha yüksek antikor titrelerine sahip konvelesan plazma transfüzyonu alan hastaların daha düşük antikor seviyeleri olan konvelesan plazma transfüzyonu alan hastalara göre daha düşük ölüm riski olduğunu bildirmiştir. Öte yandan üç küçük randomize kontrol çalışmasından elde edilen veriler, standart tedaviye kıyasla konvelesan plazma tedavisi alan hastalarda klinik iyileşme veya genel mortalite açısından önemli bir farklılık göstermediğini bildirmiştir.³⁰ Nötralize edici antikorları ölçmek için yaygın olarak kullanılan ve genel olarak onaylanan test yoktur ve COVID-19'dan iyileşen hastalardan alınan plazmanın antikor titreleri oldukça değişkendir. Bu durum, bu hasta popülasyonunda plazmanın faydasını sınırlandırmaktadır.⁵⁹

2.7.2.2. Monoklonal Antikorlar

i. Regn-cov2 (Casirivimab ve Imdevimab)

REGN-COV2, SARS-CoV-2 spike proteini üzerindeki RBD'yi hedefleyen iki yarışmasız IgG1 antikor (casirivimab ve imdevimab) içeren bir antikor kokteylidir. İnsan olmayan primatlarda profilaktik veya terapötik olarak uygulandığında virüs kaynaklı patolojik sekellerin önlediği ve viral yükü in vivo azalttığı gösterilmiştir.⁶⁰ COVID-19'lu hastaneye yatırılmamış hastaları içeren devam eden çift kör bir denemeden 275 hastanın ara analizinden elde edilen sonuçlar, 2.4 g REGN-COV2 (casirivimab 1.200 mg ve imdevimab 1.200 mg) veya 8 g REGN COV2 COV2

(casirivimab 2400 mg ve imdevimab 2400 mg) almak üzere randomize edilmiş, REGN-COV2 antikör kokteylinin plaseboya kıyasla viral yükü azalttığını bildirdi. REGN-COV'nin (casirivimab/imdevimab) Faz 3 denemesinden elde edilen ön veriler, hastaneye kaldırılmayan hastalarda hastaneye yatış veya ölümden %70'lik bir azalma olduğunu ortaya koyduğu bildirilmiştir.⁶¹ Wilhelm ve ark. in vitro çalışmalarında SARS-CoV-2 Omicron varyantının casirivimab ve imdevimaba dirençli olduğunu bildirmiştir.³⁰

ii. Bamlanivimab ve Etesevimab (LY-CoV555 veya LY3819253 ve LY-CoV016 veya LY3832479)

Bamlanivimab ve Etesevimab, güçlü anti-spike nötralize edici monoklonal antikörlerdir. Bamlanivimab, COVID-19'lu bir hastadan elde edilen konvelesan plazmadan türetilen nötralize edici bir monoklonal antikördür. REGN-COV2 gibi, SARS-CoV-2'nin spike proteininin RBD'sini de hedefler ve SARS-CoV-2'yi nötralize ettiği ve insan olmayan primatlarda viral replikasyonu azalttığı gösterilmiştir. İn vitro deneyler, etesevimab'ın bamlanivimab'dan farklı bir epitopa bağlandığını ve bamlanivimab tarafından bağlanan epitoptaki mutasyonlarla dirençli varyantları nötralize ettiğini ortaya koymuştur. BLAZE-1 çalışmasının 2. Aşamasında, bamlanivimab/etesevimab, plaseboya kıyasla SARS-CoV-2 viral yükünde önemli bir azalmaya tedavi ile hastaneye yatış ve ölüm riskini %87 oranında azalttığı gösterilmiştir ayrıca Bamlanivimab/etesevimab'ın endişe duyulan yeni SARS-CoV-2 varyantları (B.1.1.7; B.1.351), üzerinde etkili olduğuna dair vitro veriler mevcuttur.³⁰

iii. Sotrovimab (VIR-7831)

Sotrovimab dört endişe verici varyant olan Alfa (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma(P1) ve Delta'ya (B.1.617.2)) karşı in vitro aktivite gösteren güçlü bir anti-spike nötralize edici monoklonal antikördür. Gupta ve arkadaşlarının sotrovimab'ın klinik etkililiğini ve güvenliğini değerlendiren çok merkezli, çift kör, plasebo kontrollü Faz 3, COMET-ICE çalışmasının bir ara analizinde elde edilen sonuçlar, sotrovimab'ın bir dozunun (500 mg) hafif ile orta şiddette COVID-19'lu, yüksek riski olan hastaneye yatırılmamış hastalarda hastaneye yatış veya ölüm riskini plaseboya kıyasla %85 oranında azalttığı bildirilmiştir. REGN-COV2 (casirivimab ve imdevimab) ve

sotrovimab, FDA tarafından sırasıyla Kasım 2020 ve Mayıs 2021’de yayınlanan iki ayrı acil kullanım izni kapsamında klinik kullanım için onaylanmıştır ve bu ilaçların yalnızca hastanede yatmayan hastalarda (≥ 12 yaş ve ≥ 40 kg) laboratuvar onaylı SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan ve hafif ile orta şiddette COVID-19 olan, ciddi hastalığa ilerleme ve/veya hastaneye yatış için yüksek risk altında olan hastalar için kullanımına izin verilmiştir. 25 Mart’ta ABD hükümeti, koronavirüs varyantlarının artışı nedeniyle tedaviyi etkisiz hale getirdiğini öne sürerek, bamlanivimabın tedavi çalışmasını durdurmuştur.³⁰

2.7.2.3. İmmunmodülatör Ajanlar

i. Kortikosteroidler

Şiddetli COVID-19 hastalarında, akciğer hasarına ve multisistem organ disfonksiyonuna yol açabilecek sistemik bir inflamatuvar yanıt meydana gelmektedir. Kortikosteroidlerin güçlü anti-inflamatuvar etkilerinin bu zararlı etkileri önleyebileceği veya hafifletebileceği öne sürülmüştür. Covid-19 tedavisinin randomize (RECOVERY) çalışmasında klinik olarak şüphelenilen veya laboratuvarca doğrulanmış SARS-CoV-2 ile hastaneye yatırılan ve deksametazon (n=2104) veya standart bakıma (n=4321) rastgele alan hastalarda, deksametazon kullanımının invaziv mekanik ventilasyon veya oksijen desteği alan hastalarda 28 günlük mortaliteyi azalttığını, ancak solunum desteği almayan hastalarda ise yararının olmadığı gösterilmiştir.⁶² Hastanede yatmayan COVID-19 hastalarında sistemik kortikosteroidlerin kullanımını destekleyecek veri yoktur. Bu çalışmanın sonuçlarına dayanarak, deksametazon şu anda oksijen desteği alan veya noninvaziv veya invaziv mekanik ventilasyona ihtiyaç duyan hastanede yatan hastalarda kullanımı önerilmektedir.⁵⁵

ii. IL-1 İnhibitörleri

COVID-19 hastalarında endojen interlökin (IL)-1 yükselir. SARS-CoV-2 enfeksiyonu, inflamatuvar hücrelerden ve monositlerden IL-1 beta salınımını indükleyen epitel hasarına neden olur. Bu da, dağal bağışıklık hücrelerinin aktivasyonuna neden olarak daha fazla IL-1’in salınmasına yol açar. Anakinra, romatoid artriti tedavi etmek için FDA onaylı bir interlökin-1 reseptör antagonistidir. Anakinra gibi IL-1 reseptörünü bloke eden ilaçlar bu otoinflamatuvar döngüyü potansiyel olarak kesintiye uğratabilir. Bu

nedenle Potansiyel COVID-19 tedavisi için araştırılmaktadır.⁵⁵ Şiddetli COVID-19’da endikasyon dışı kullanımı, şiddetli COVID-19’un interlökin (I.L.)-1β dahil olmak üzere artan sitokin üretimi ile karakterize olması nedeniyle Şiddetli COVID-19’da endikasyon dışı kullanılmıştır. Anakinranın etkinliği küçük bir vaka kontrol çalışmasında değerlendirilmiştir. Bu klinik çalışmada, anakinra alan 52 hasta ve standart bakım alan 44 hastadan anakinra’nın şiddetli COVID-19 hastalarında invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacını ve mortaliteyi azalttığını gösterilmiştir.⁶³ Ancak üç yeni SARS-CoV-2 varyantı (B.1.1.7; B.1.351 ve P.1) üzerinde interlökin-1 reseptör antagonistlerinin etkinliğine ilişkin herhangi bir veri bulunmamaktadır. Yalnızca vaka serilerine dayalı bu tedaviyle ilgili yetersiz veri göz önüne alındığında, bu tedavi şu anda COVID-19 enfeksiyonunu tedavi etmek için önerilmemektedir.³⁰

iii. Anti-IL-6 reseptörü Monoklonal Antikorlar

İnterlökin (IL)-6, lenfositler, monositler ve fibroblastlar dahil olmak üzere çeşitli hücre tipleri tarafından üretilen pleiotropik, proinflamatuvar bir sitokindir.⁶⁴ COVID-19 ile ilişkili hiperinflamatuvar durumun ana nedeni olarak kabul edilen bir proinflamatuvar sitokindir. IL-6 seviyelerinin veya IL-6’nın etkilerinin modüle edilmesinin COVID-19’un süresini ve/veya şiddetini azaltabileceği varsayılmaktadır.⁶⁵ FDA, çeşitli romatolojik durumlar (Tocilizumab, Sarilumab) ve Castleman sendromu (Siltuximab) adı verilen nadir bir hastalık için üç farklı IL-6 reseptör inhibitörü tipini onaylamıştır.³⁰

iv. Tocilizumab

Tocilizumab, çeşitli romatolojik hastalıklar için endike olan bir anti-interlökin-6 reseptörü monoklonal antikorudur. COVID-19 tedavisinde bu ajanın kullanımını değerlendiren çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Şiddetli COVID-19 pnömonisi nedeniyle hastaneye yatırılan 438 hastayı içeren 144 plasebo, 294 hasta tocilizumab verilen hastayı içeren bir randomize kontrol çalışmasında, tocilizumabın plaseboya göre klinik durumda anlamlı bir iyileşme oluşturmadığı ve 28 günlük mortaliteyi düşürmediğini gösterilmiştir.⁶⁶ Diğer taraftan İki büyük randomize kontrollü çalışma olan REMAP-CAP ve RECOVERY çalışmaları infalamatuvar yanıtla ilişkili hızlı solunum dekompanasyonu sergileyen hastalarda mortalite düşürmede yararı olduğu gösterildi. REMAP-CAP ve RECOVERY çalışmalarının aksine, REMDACTA

çalışmasında, çoğu noninvaziv ventilatör veya yüksek akışlı oksijen desteği gerektiren hastaneye yatırılan COVID-19 hastalar tocilizumab veya plasebo almak üzere randomize edilmiş. Tüm katılımcılar remdesivir almış ve çoğu kortikosteroid almış. Tocilizumab alan grupta 28 günlük mortaliteyi azalma saptanmamış (tocilizumab kolunda %18 ve plasebo kolunda %20) Bu çalışmada tocilizumabın mortalite açısından faydasını bulunmamıştır.⁵⁵

v. Sarilumab ve Siltuximab

COVID-19 ile ilişkili hiperinflamatuvar durum üzerinde tocilizumab ile benzer bir etkiye sahip olabilecek IL-6 reseptör antagonistleridir. Şu anda, şiddetli COVID-19'da siltuximab kullanımını destekleyen bilinen yayınlanmış klinik çalışma bulunmamaktadır. COVID-19 ile hastaneye yatırılan yetişkin hastalarda sarilumabın klinik etkinliği ve güvenliği üzerine başka bir randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışma şu anda devam etmektedir (NCT04315298).³⁰

vi. İnterferon-β-1a (IFN- β-1a)

İnterferonlar, viral enfeksiyonlara karşı bir bağışıklık tepkisi oluşturmak için gerekli olan sitokinlerdir ve SARS-CoV-2, interferonların in vitro salınımını bastırmaktadır. Bununla birlikte, akut solunum sıkıntısı sendromunda (ARDS) IFN-β-1a ile önceki deneyimlerden fayda görmemiştir. İnterferon ile ilgili yapılan çalışmalar çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Şu anda interferon β-1a'nın dört SARS-CoV-2 nin Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gama(P1) ve Delta (B.1.617.2) varyantları üzerindeki etkinliğine ilişkin herhangi bir veri bulunmamaktadır. Bu ajanın kullanımına ilişkin yetersiz ve az miktarda veri ve göreceli toksisite potansiyeli göz önüne alındığında, bu tedavi COVID-19 enfeksiyonunu için önerilmemektedir.³⁰

vii. Janus kinaz (JAK) inhibitörleri

a. Baricitinib

Baricitinib, orta ila şiddetli aktif romatoid artrit (RA) hastalarında kullanılan Janus kinaz (JAK) 1 ve JAK 2'nin oral selektif bir inhibitörüdür. Baricitinib, in vitro SARS-CoV-2 endositozu üzerindeki ve ciddi hastalıkla sonuçlanan geç başlangıçlı hiperinflamasyona neden olan sitokinlerin hücre içi sinyal yolunun inhibisyonuna neden

olduğundan COVID-19 için potansiyel bir tedavi olarak kabul edildi. Bu ikili inhibitör etki, onu COVID-19'un tüm aşamalarına karşı umut verici bir terapötik ilaç haline getirmiştir. Baricitinib, remdesivir ile birlikte FDA tarafından yayınlanan bir acil kullanım onayı kapsamında hastanede yatan COVID-19 hastalarında klinik kullanım için onaylanmıştır. Baricitinib'in tek başına veya remdesivir ile kombinasyon halinde etkinliği SARS-CoV-2 varyantlarında değerlendirilmemiştir ve baricitinib'in deksametazon ile kullanımına ilişkin sınırlı veri bulunmaktadır.³⁰

b. Ruksolitinib

Miyeloproliferatif bozukluklar, polisitemi vera ve steroide dirençli GVHD için endike olan JAK 1 ve 2'nin başka bir oral selektif inhibitörüdür. Baricitinib'e benzer şekilde, sitokinlerin hücre içi sinyal yolu üzerinde inhibitör bir etkiye sahip olması nedeniyle COVID-19'a karşı potansiyel bir tedavi olarak varsayılmıştır.³⁰

c. Tofasitinib

Orta ila şiddetli RA, psoriatik artrit ve orta ila şiddetli ülseratif kolit için belirtilen JAK 1 ve JAK3'ün başka bir oral seçici inhibitörüdür. İnflamatuvar kaskad üzerindeki inhibitör etkisi göz önüne alındığında, şiddetli COVID-19 hastalarında kullanımının viral inflamasyon aracılı akciğer hasarını iyileştirebileceği varsayılmıştır.³⁰

d. Bruton'un tirozin kinaz inhibitörleri

Bruton'un acalabrutinib, ibrutinib, rilzabrutinib gibi tirozin kinaz inhibitörleri, makrofaj sinyalleşmesini ve aktivasyonunu düzenleyen tirozin kinaz inhibitörleridir ve şu anda bazı hematolojik maligniteler için FDA onaylıdır. Şiddetli COVID-19'da görülen hiperinflamatuvar immün yanıt sırasında makrofaj aktivasyonunun meydana geldiği ileri sürülmektedir. Şiddetli COVID-19 hastalığında bu ilaçların gerçek etkinliğini doğrulamak için klinik denemeler devam etmektedir.³⁰

2.8. Korunma

2.8.1. Genel Önleyici Tedbirler

Önleyici stratejiler, tanı sırasında benimsenecek uygun önlemler ve enfekte bir hastaya klinik bakım sağlanması da dahil olmak üzere hastaların izolasyonuna ve

dikkatli enfeksiyon kontrolüne odaklanır.⁶⁷ SARS-CoV-2'nin bulaşının öncelikle solunum damlacıkları yoluyla gerçekleştiği düşünülmektedir. Virüsü içeren damlacıkları veya partiküller solunduğunda (en büyük bulaşma riski enfeksiyöz bir kaynağın 6 fit yakınında meydana gelir) veya kontamine yüzeylere el teması sonrasında mukoza zarlarına dokunduğunda bulaş meydana gelebilir. Daha az yaygın olarak, küçük damlacıkların ve SARS-CoV-2 parçacıklarının 1 metreden daha uzaktaki insanlara hava yoluyla bulaşması meydana gelebilir. SARS-CoV-2 bulaşma riski, öksürük ve hapsirıkları ağızı kapatarak ve diğerlerinden en az 6 fit mesafeyi koruyarak azaltılabilir. Uygun uzaklıkta mesafe koymanın mümkün olmadığı durumlarda, yüz maskeleri, SARS-CoV-2 enfeksiyonlu bireylerden diğerlerine bulaşıcı damlacıkların yayılmasını azaltabilir. Sık el yıkama, enfeksiyon riskini de etkili bir şekilde azaltır. Sağlık hizmeti verenler enfeksiyon kontrol önlemlerini almalı ve kişisel koruyucu ekipmanı uygun bir şekilde kullanmalıdır.⁵⁵ SARS-CoV-2'nin bulaşmasını önlemek veya azaltmak için halk sağlığı ve enfeksiyon kontrol önlemlerinin uygulanmasının öneminin yanı sıra, bu küresel pandemiyi kontrol altına almanın en önemli adımı, dünyanın dört bir yanındaki topluluklarda SARS-CoV-2 enfeksiyonunu önlemek için aşılamaaktır. Aşılama, SARS-CoV-2'ye karşı nötralize edici antikorların üretilmesine yol açarak bağışıklık sistemini tetikler.³⁰

2.8.2. Aşılar

Koronavirüs hastalığı (COVID-19) küresel salgınında, yüksek ölüm oranı ve hızlı yayılma nedeni ile, acilen etkili bir aşıya gereksinim duyulmuştur. Aşı geliştirme çalışmaları, araştırma, hayvan deneyleri ve insanlarda güvenlik için yapılan 3 evre (faz) çalışmaları genelde 10-15 yıl sürmesine karşın, COVID-19 için Dünya Sağlık Örgütü tüm ülkelere çok hızlı aşı üretimi için onay vermiştir.⁶⁸ COVID-19 aşılarının geliştirilmesi için, üç değişik yöntem kullanılmaktadır. Bunlar arasında ilki cansız aşılar: koronavirüsü bir hücre içinde üretildikten sonra bir şekilde etkisiz hale getirilir. İkinci yöntem altbirim (rekombinant aşılar) aşıları, koronavirüsünün spike proteini gibi antijenleri nano-parçacıklar içinde sunulur. Üçüncü yöntem ise nükleik asit aşıları bulunmaktadır. Nükleik asit aşıları iki türdür; mRNA aşıları, SARS-CoV-2 virüsünün spike proteinine ait kalıtsal bilgiyi (mRNA) içerir. Yöneyli (vektör) aşılarında ise SARS-CoV-2'ye ait belirli bir kalıtsal bilgi (gen, DNA) başka zararsız bir virüse

yüklenerek yönlendirilir. Bu aşılar ana antijen olarak diken (Spike) S proteini kullanılmaktadır. Bugüne kadar, DSÖ tarafından kayıt altına alınmış ve klinik çalışmalarda denenmiş 50'den fazla aşı adayları bulunmaktadır. Bugüne kadar, çok sayıda COVID-19 aşısı dünya çapında hızla geliştirilmekte olup, mRNA aşılarından Moderna/NIAID ve BioNTech/Fosun Pharma/Pfizer aşıları, Yöneyli (Viral vektör) aşılarından AstraZeneca/University of Oxford, Johnson & Johnson ve Sputnik V aşıları, inaktif aşılarından Sinovac ve Sinopharm aşıları uygulamaya girmiştir.⁶⁹

2.9. Post-COVID-19

2.9.1. Giriş ve Tanımlar

Aralık 2019'da Çin'de saptanan COVID-19 enfeksiyonu hızla tüm dünyaya yayılarak küresel bir salgına yol açmış, ciddi bir toplum sağlığı sorunu haline gelmiştir.⁷⁰ Klinik tablo basit üst solunum yolu enfeksiyonundan şiddetli solunum yetmezliğine bağlı ölümlere dek geniş bir klinik spektruma sahiptir.⁷¹ Salgının ortaya çıkmasından sonra öldürücü olabilen ve ciddi bir hastalık olan COVID-19'un yönetimine yönelik çabalar, genellikle mortaliteyi önleme ve kritik hastalığı tedavi etmeye odaklanmıştır.⁷² COVID-19 sonrası pek çok hasta 2-3 hafta içinde iyileşirken, son dönemlerde ise COVID-19 geçiren kişilerin uzun süre sonra devam eden semptomları olduğu bildirilmektedir.⁷³ COVID-19'un subakut ve uzun dönemdeki etkileri ile ilgili bilgiler sınırlıdır. Koronavirüslerin yol açtığı önceki salgınlar olan 2003'teki SARS ve 2012'deki Orta Doğu Solunum Sendromu (MERS) salgınlarında elde edilen kanıtlara dayanarak, bu hastalarda akut hastalık dönemi geçtikten sonra devam eden pulmoner ve fiziksel fonksiyonlarda bozukluk, yaşam kalitesinde azalma ve emosyonel stres gibi uzun dönemli sorunların olabileceği tahmin edilmektedir.⁷⁴ COVID-19 sonrası bu dönemi adlandırırken kullanılan terminolojide henüz bir standardizasyon mevcut değildir. COVID-19 klinik bulgularının tam olarak düzelmediği bu dönem long COVID, post-COVID-19, post-akut COVID-19 gibi çeşitli şekillerde isimlendirilmektedir.

CDC tarafından yapılan tanımlamada ilk iki hafta akut enfeksiyon, 2-4. haftalar post- akut hiperinflamatuvar hastalık, 4. haftadan sonrası ise geç sekel dönem olarak adlandırılmıştır.⁷⁵

Davido ve arkadaşları hastalığın 8. haftasından sonrasını post-COVID dönem olarak yorumlanmıştır.⁷⁶

Greenhalg ve arkadaşları tarafından yayınlanan bir derlemede 3-12. haftalarda semptomların devamını post-akut COVID-19 dönemi, 12. haftadan sonra semptomların devamını ise kronik COVID-19 olarak adlandırmışlardır.⁷⁷

İngiltere’de Ekim 2020 tarihinde 60.000 kişinin akut dönem sonrası tabloyu yaşadığının fark edilmiş ve bu klinik durum üzerine araştırmalar hız kazanmıştır. 18.12.2020 tarihinde yayınlanan NİCE (National Institute for Health and Care Excellence, Ulusal Sağlık ve Bakım Mükemmellik Enstitüsü) kılavuzunda çeşitli klinik tanımlamalar yapılmıştır. Bu kılavuzda;

Akut COVID-19

Tanıdan sonra 4 haftaya kadar olan COVID-19 belirti ve semptomları tanımlar.

Uzamış semptomatik COVID-19 (*Ongoing symptomatic COVID-19*)

4 hafta ile 12 hafta arasında olan COVID-19 belirti ve semptomlarını tanımlar.

Post-COVID-19 sendromu

COVID-19 tanısı sırasında veya sonrasında gelişen ve alternatif bir tanıyla açıklanamayan belirti ve bulguların 12 haftadan uzun sürmesi olarak adlandırılmıştır.

Long-COVID-19 sendromu (uzun COVID sendromu)

Akut COVID-19 dönem sonrası yeni ortaya çıkan veya devam eden belirti ve bulguların olduğu dönemi tanımlar. Yani hem uzamış semptomatik COVID-19 (4-12 hafta arası) hem de Post-COVID-19 sendrom dönemini (12 hafta) tanımlar.⁷⁸ Sonuç olarak literatürde post-COVID-19 döneminin başlangıç zamanı ve adlandırılması ile ilgili henüz bir fikir birliği yoktur.

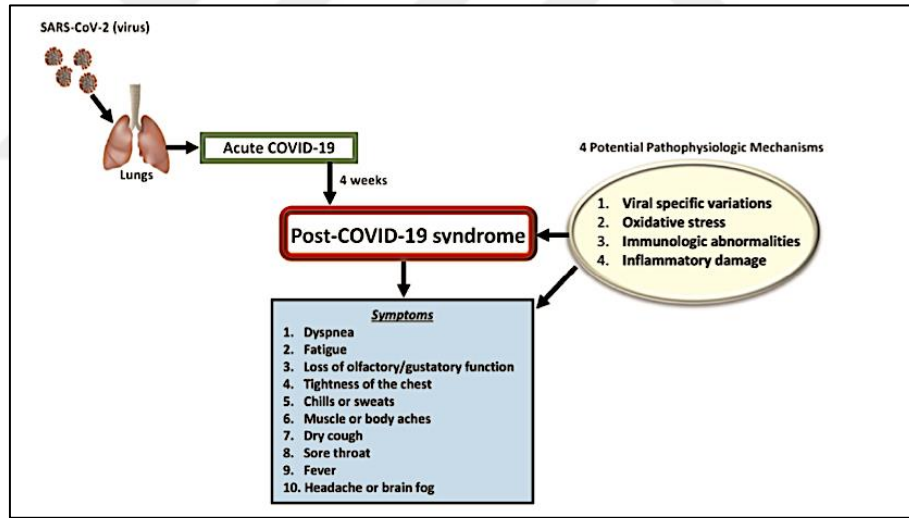
2.9.2. Risk Faktörleri

Post-COVID-19 sendromu, aktif enfeksiyon geçiren hastaların yaklaşık %10’unda beklenmektedir.⁷⁷ Riskli hasta grubunun önceden bilinmesi takip parametrelerinin belirlenmesinde büyük önem taşımaktadır. Kadın cinsiyet, akut dönemde solunum yetmezliği, akut dönemde komplikasyon izlenen olgular, yine akut dönemde yatışı uzayıp iyileşme süresi uzayan hastalar, yoğun bakım ihtiyacı olup hastalığı şiddetli geçiren kişilerde, COVID-19 sonrası sendromu için risk faktörleri arasında tanımlanmıştır.⁷⁹ Bunlara ek olarak, önceden var olan pulmoner hastalık, beden kitle

indeksinin (BKİ) yüksekliği, ileri yaş, siyah ve Asya ırkından olmak, akut dönem sonrasında semptomların görülmesi ile ilişkili bulunmuştur.⁸⁰ Bunun dışında da hafif hastalık sonrasında da uzamış semptomların görülebileceği de akılda tutulmalıdır.⁸¹

2.9.3. Patofizyoloji

COVID-19 enfeksiyonunun uzun vadeli komplikasyonlarından sorumlu kesin mekanizmalar bilinmemekle birlikte, virüsün bu uzun vadeli komplikasyonlarını ve sekelleri açıklayabilen bir dizi patofizyolojik mekanizması üzerinde durulmaktadır.⁸² COVID-19 sonrası sendromu için başlıca potansiyel patofizyolojik mekanizmalar: (a) virüse özgü patofizyolojik varyasyonlar, (b) oksidatif stres, (c) immünolojik anormallikler ve (d) inflamatuvar hasar (Şekil 9). COVID-19 sonrası sendromu olan kişilerde gözlemlenen semptomların çoğu muhtemelen doğrudan viral hasarın bir sonucudur.



Şekil 9. COVID-19 sonrası sendromun potansiyel patofizyolojik mekanizmaları⁸²

2.9.3.1. COVID-19 Sonrası Viral-Spesifik Varyasyonlar

COVID-19 sonrası sendromun patofizyolojisi ile ilgili literatürdeki önemli boşluklara rağmen, mevcut kanıtlar en önemli katkılardan birinin viral toksisite olduğunu göstermektedir. SARS-CoV-2, ACE2 yolundaki değişiklikler, çeşitli inflamatuvar sitokinler, mitokondriyal disfonksiyon, prokoagülasyon ve diğer immün anormallikler yoluyla hücresel hasara neden olur. Alveoler epitel ve endotelial hücrelerin SARS-CoV-2 tarafından invazyonu ile bir dizi nötrofil, monosit ve immün

hücre kaskadının aktivasyonuna, yaygın alveoler hasara yol açar. Bunun sonucunda, kalp yetmezliği, nöropsikiyatrik disfonksiyon, tromboembolizm, böbrek hasarı, dermatolojik bozukluklar, diyabetik ketoasidoz, duyu kusurları ve irritabl bağırsak sendromu gibi çeşitli şekillere neden olan çok sayıda mekanizma ve yol aktive edilir. SARS-CoV-2 virüsü veya sekellerinden kaynaklanan bu patolojik durum, multiorgan disfonksiyonuna ve enfeksiyonlara yol açar.⁸³

2.9.3.2. COVID-19 Sonrası ve Oksidatif Stres

COVID-19 sonrası sendromuna sahip olan birçok kişide SARS-CoV-2 sıklıkla akciğer dokusunda hasara yol açan viral pnömoniye neden olmuştur. Viral enfeksiyonlarda, özellikle koronavirüs enfeksiyonlarında, viral replikasyonu azaltmak için akciğerlerde bağışıklık sisteminin aşırı aktivasyonunu meydana gelir. SARS-CoV-2, Tip II pnömositleri enfekte ederek ciddi pnömoniye neden olursa, pulmoner sürfaktan üretimi için gerekli olan çok sayıda asetil-CoA sentezleyen mitokondri zarar görür. Ayrıca mitokondrinin antioksidan üretme yeteneği azalır ve oksidatif strese yol açar. Oksidatif stres, hücrel reaktif oksijen türlerinin üretimi ve birikimi ile antioksidan savunmalar arasında bir dengesizlik sonucu oluşan bir durumdur. Hem SARS-CoV hem de SARS-CoV-2’de araştırmacılar, oksidatif stresin mitokondriyal DNA mutasyonlarına, mitokondriyal solunum zincirinde hasara, membran geçirgenliğinin modifikasyonlara ve mitokondriyal savunmanın sistemlerinin aktivasyonunda önemli bir rol oynadığını göstermiştir. Akut COVID-19 hastalarını tedavi etmek için sıklıkla kullanılan oksijen takviyesi de, mitokondride reaktif oksijen ürünlerinin (ROÜ) aşırı üretimine neden olabilir. Bu, mitokondriyal komplekslere zarar verebilir ve oksidatif fosforilasyonu azaltarak adenozin trifosfat üretiminin azalmasına ve hücrel apoptozun artmasına neden olabilir. Mitokondri ROÜ ayrıca antiviral doğal bağışıklık cevabını aktive ederek virüsün DAMP (hasarla ilişkili moleküler patern)’lerine karşı bağışıklık ve savunma tepkilerini etkileyebilir. Sonuçta mitokondri hiperoksi ile hasar görürse, antiviral reaksiyonlar azalır ve viral hasar artabilir. Oksidatif stresteeki artışın, post-COVID-19 sendromu olan kişilerde gözlenen çeşitli organ sekellerinin patofizyolojik nedenlerinden biri olduğu varsayılmıştır. Anti-oksidanların uygulanmasıyla oksidatif stresi azaltmak, viral yükü azaltabilir ve COVID-19 sonrası sendromu olan kişilerde iyileşmeye yardımcı olabilir.⁸³

2.9.3.3. COVID-19 Sonrası İmmünolojik Anormallikler

SARS-CoV-2 solunum sistemine girdiğinde, ilk olarak, virüsün S-proteini, farklı insan hücrelerinin ACE-2 reseptörüne bağlanır bu durumda konakçı bağışıklık cevabı oluşur ve konağı virüs invazyonuna karşı korumaya yardımcı olur. Bu bağışıklık, hem virüs ile enfekte hücreleri yok eden T hücrelerini hem de spesifik olarak SARS-CoV-2'yi hedefleyen antikörlerin üretilmesine yardımcı olan B hücrelerini aktive eder. SARS-CoV-2'nin invazyonu sonrasında gelişen antiviral bağışıklık tepkisi, virüsü ortadan kaldırmak için kritik öneme sahiptir, ancak çok miktarda inflamatuvar sitokinle sürekli tepki, sitokin fırtınasına neden olabilir. Hastalık sürecinde görülen sitokin fırtınası ve kontrolsüz immün sistem aktivasyonu Post covid sendromdan sorumlu tutulan mekanizmalardandır.⁸³

2.9.3.4. COVID-19 Sonrası İnflamatuvar Hasar

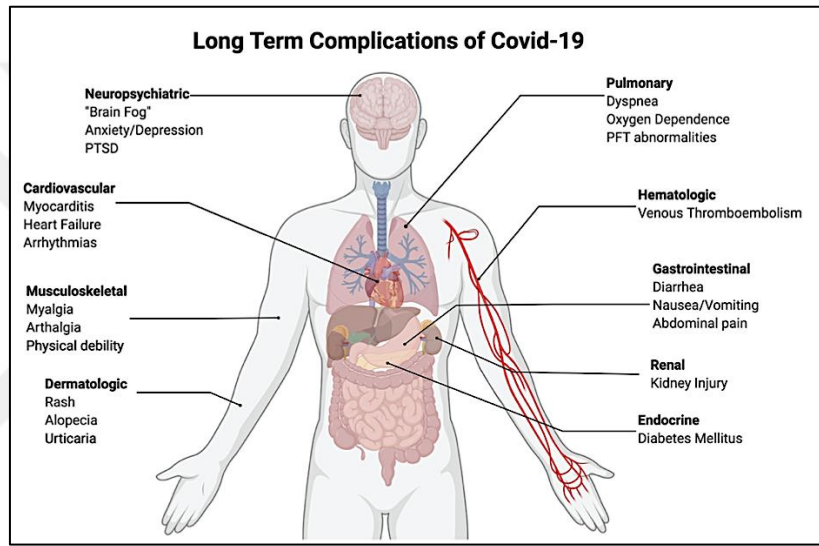
COVID-19 hastalığında, sistemik inflamatuvar yanıt sendromu adı verilen şiddetli inflamatuvar yanıt vardır. Bu inflamatuvar yol, alveoler ödem, hipoksi ve kalp yetmezliği gibi diğer organlarda şiddetli hastalık durumuna yol açar. COVID-19 enfeksiyonunu takiben yetişkinlerde veya çocuklarda gelişebilen multisistem inflamatuvar sendrom, birçok organ tutulumu yapar ve akut COVID-19 sonrası sendromlarda gözlenen dispne, yorgunluk, ağrı ve ateş gibi semptomların çoğuna neden olduğu düşünülmektedir.⁸³

2.9.4. Semptomlar

COVID-19'a neden olan SARS-CoV-2 ile ilişkili semptomlar oldukça heterojendir. Asemptomatik enfeksiyon ile seyredebileceği gibi hafif semptomlar (öksürük, hapşıрма veya boğaz ağrısı) veya şiddetli (pnömoni, akut solunum sıkıntısı sendromu, septik şok veya multi-organ yetmezliği) semptomlara neden olabilmektedir. Post-COVID dönemde (veya uzun süreli COVID-19) olan kişilerde de çok çeşitli semptomlara neden olabileceği düşünülmektedir. COVID-19 sonrası durumları olan kişiler, enfeksiyondan sonra dört haftadan hatta aylardan fazla sürebilen çok çeşitli semptomlara sahip olabilir. Bazen semptomlar kaybolabilir veya tekrar geri gelebilir.⁸⁴ Akut dönemde hafif COVID-19 enfeksiyonu geçirenlerde bile COVID-19 sonrası dönemde semptomlar gelişebilir.⁷⁷ COVID-19 sonrası en yaygın bildirilen semptomlar

arasında günlük aktiviteleri etkileyen yorgunluk veya halsizlik, fiziksel veya zihinsel aktiviteden sonra kötüleşen belirtiler (“egzersiz sonrası halsizlik” olarak da bilinir), ateş, nefes darlığı, öksürük, göğüs ağrısı, taşikardi, konsantrasyon güçlüğü, baş ağrısı, uyku sorunları, baş dönmesi, koku veya tat değişikliği, depresyon/ anksiyete, sindirim semptomları, ishal, karın ağrısı, eklem veya kas ağrısı, döküntü, menstrüel döngülerdeki değişiklikler mevcuttur.⁸⁴

2.10. Post-COVID-19 Klinik Etkiler



Şekil 10. COVID-19 enfeksiyonu sonrası gözlemlenen uzun vadeli sekellerin şematik gösterimi⁸²

2.10.1. Pulmoner Sisteme Etkileri ve Rehabilitasyonu

COVID-19'un pnömoni ve akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) gibi ciddi pulmoner tutulumu neden olduğu bilinmektedir. Akut enfeksiyon dönemi sonrasında da birçok pulmoner sekel bildirilmiştir. Bu sekellerin şiddeti değişiklik göstermektedir. Hafif dispneden, istirahat veya egzersiz sırasında oksijen desatürasyonuna, ventilatörden ayrılamama veya akciğer fibrozisine kadar geniş bir dağılıma sahiptir.⁸⁵ Dispne, öksürük, egzersiz kapasitesinde azalma ve hipoksi en sık görülen kalıcı pulmoner semptomlardır. Ayrıca, azalmış difüzyon kapasitesi, restriktif akciğer patolojisi, buzlu cam opasiteleri ve fibrozis gibi kalıcı radyolojik değişiklikler de bildirilmiştir.⁸⁶ SARS-CoV-2 çeşitli mekanizmalar ile akciğer hasarına neden olmaktadır. Akut enfeksiyonun bir sonucu olarak meydana gelen değişikliklerin çoğu

fibrozu teşvik edebilir ve uzun vadeli komplikasyonlara neden olabilir. Akciğer parankiminde doğrudan hasara ek olarak, pulmoner vasküler sistemde de hasar tanımlanmıştır. Erken otopsi çalışmaları, pulmoner vasküler sistemde küçük damarlarda mikrotrombinin varlığını gösterilmiştir.⁸⁴ COVID-19'u takiben bildirilen en yaygın pulmoner semptom, semptomların başlamasından 2 ay sonra hastaların %22.9-%53'ünde devam edebilen nefes darlığıdır. Subjektif semptomlara ek olarak, SARS-CoV-2 ile enfeksiyon, pulmoner fizyolojide uzun vadeli objektif değişikliklere neden olabilir. Çin'de COVID-19'lu kritik olmayan 55 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, 3 aylık bir takip döneminde solunum fonksiyon testi ile değerlendirmesinde, hastaların %25'inde anormallik saptandı ve en yaygın patoloji karbon monoksit difüzyon kapasitesinde (DLCO) azalma olarak bildirilmiştir (%16).⁸² Bir meta analizde, 380 hasta değerlendirmeye kabul edilmiş ve hastaların yaklaşık bir ay sonunda sırasıyla %39, %15 ve %7'sinde, difüzyon kapasitesinde azalma, restriktif bozukluk ve obstrüksiyon saptanmıştır.⁸⁷ COVID-19 enfeksiyonu sonrasında önemli sayıda hastada radyografik anormallikler de devam etmektedir. İtalya da yapılan retrospektif bir çalışmada şiddetli COVID-19 pnömonisi geçiren hastaların (solunum hızı >30, SpO2 <%90 oda havasında veya şiddetli solunum sıkıntısı ve klinik pnömoni kanıtı olarak tanımlanı) taburcu olduktan ~3 ay sonra değerlendirildiğinde, toraks BT lerinde %81'inde anormal bulgular vardı.⁸⁸ COVID-19'lu hastanın taburcu edilmesini takiben yönetimle ilgili hususların çoğu, belirtilen komplikasyonları öngörmeyi, izlemeyi ve yardımcı olmayı içerir. Lutchmansigh ve ark tarafından yayınlanan COVID-19 sonrası hastalık iyileşme takibi için önerilen bir planda, hastaneden taburcu olduktan sonra erken ve kapsamlı bir değerlendirme yapılması önerilir. Bu, klinikte semptomlar için seri değerlendirmelerin yanı sıra laboratuvar belirteçleri, seri PFT'ler, 6 dakikalık yürüme testi ve 3 ay içinde akciğerlerin yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi görüntülemesini içerir. Bir hasta, bir yıllık iyileşme süreci boyunca tanısal değerlendirme sırasında gözlemlenen anormalliklerin normalleşmesi veya semptomların iyileşmesiyle birinci basamak rutin bakımına dönmesi önerilmiştir. Alternatif olarak, semptomları veya anormallikleri devam eden hastalarda, ilerlemiş akciğer hastalığının tedavisinde bir uzmana sevk edilmesi önerilmiştir.⁸⁹

Türk Toraks Derneği'nin taburculuk sonrası takip önerilerinde ise, akut COVID-19 enfeksiyonunda yüksek oranda venöz tromboemboli ve in situ tromboz riski

bulunmaktadır. Bu nedenle radyolojik rezolüsyonun takibi yanında post-COVID-19 döneminde kronik tromboembolik hastalık ve pulmoner hipertansiyon (PH) yönünden de takip edilmesini önermiştir.⁹⁰

Klinik ve radyolojik olarak ağır COVID-19 pnömonisi tanısı konup ara yoğun bakım veya yoğun bakımda takip edilmiş hastaların 4-6 hafta sonra yüz yüze veya telefonla değerlendirilmesi yapılır.

- Devam eden ya da yeni gelişen solunumsal semptomlar değerlendirilmelidir. Var olan semptomların zaman içerisindeki gidişatı ve varsa yeni gelişen semptomların değerlendirilmesi yapılmalıdır.
- Yeni pulmoner emboli bulguları araştırılmalıdır.
- Semptomlara yönelik tedavi planlanabilir.
- İhtiyaç varsa oksijen desteği sağlanmalıdır.
- Anksiyete, yorgunluk, öksürük ve yeni tanı konan tromboembolik olaylara yönelik tedavi planlanmalıdır.

Bu hasta grubu 12. haftanın sonunda tam bir klinik değerlendirmeden geçirilmeli ve akciğer grafisi çekilmelidir. Eğer akciğer grafisi küçük segmenter atelektaziler dışında normale ve klinik bulgular normale takipten çıkarılabilir. Ancak akciğer grafisinde beklenen iyileşme olmamışsa:

- Diffüzyon kapasitesi de dahil tam pulmoner fonksiyon testleri,
- Altı dakika yürüme testi ve oksijen saturasyonu takibi,
- Ekokardiyografi,
- Çıkarabiliyorsa balgam analizi,
- Pulmoner rehabilitasyon,
- Pulmoner emboli araştırılması veya akut hastalıkta gelişmişse emboli komplikasyonunun araştırılması önerilmiştir.

Ara yoğun bakım veya yoğun bakımda takip edilmemiş COVID-19 pnömonili hafif veya orta derecede klinik ve radyolojik bulguları olan hastalar 12. haftanın sonunda çekilen akciğer grafisi normal veya normale yakınsa takipten çıkarılabilir. Bu kontrolde nefes darlığı, göğüs ağrısı veya öksürük semptomları devam edenler pulmoner emboli, interstisyel akciğer hastalığı veya sekonder enfeksiyon açısından değerlendirilmelidir. Bu amaçla:

- Yüksek rezolusyonlu akciğer tomografisi veya pulmoner bilgisayarlı tomografi anjiyografi,
- Saturasyon ölçümüyle yürüme testi,
- Ekokardiyografi yapılması önerilmiştir.

Dünya çapında COVID-19 ile ilişkili pulmoner aspergillozlu (CAPA) bir çok vaka bildirilmiştir. İnvaziv pulmoner aspergilloz (IPA), COVID-19 hastaları arasında yüksek ölüm oranları ile ilişkilidir.⁹¹

Çin'in Vuhan kentinden gelen ilk COVID-19 kohortunda ayrıntılı olarak rapor edilen 99 hastadan birinde *Aspergillus flavus* solunum yolundan izole edildi ve yine bu bölgeden kritik durumda olan 52 hastadan oluşan bir kohortta hastaların ikisinden (%3,8) *Aspergillus* spp. izole edilmiştir. Daha sonra Belçika, Fransa, Hollanda ve Almanya'dan geriye dönük vaka serilerinde, mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda endişe verici oranda %20-35 COVID-19 ile ilişkili pulmoner aspergilloz (CAPA) bildirmiştir.⁹² Fransa'daki çok merkezli bir retrospektif kohortta, IPA'si olan ve olmayan COVID-19 hastaları arasındaki genel ölüm oranının %71.4 karşılık %36,8 olduğunu ortaya koymuştur.⁹¹

COVID-19 ile ilişkili kandidiyazis (CAC) birçok vakada bildirilmiştir ve *C. Auris* en çok rapor edilen tür olmuştur. Bildirilen diğer *Candida* türleri, COVID-19 hastaları arasında *C. albicans*, *C.tropicalis*, *C.parapsilosis*, *C.orthopsilosis* ve *C.glabrata* bulunmaktadır. *C. auris* ve COVID-19'un kritik hastalardaki koenfeksiyonu, %50'nin üzerinde bir ölüm oranıyla ilişkilendirilmiştir Uzun süreli yoğun bakımda kalış, santral venöz kateterler ve kortikosteroid kullanımı, COVID-19 hastalarında kandidiyaz için başlıca risk faktörleri arasında olarak gösterilmiştir.⁹¹

COVID-19 ile ilişkili mukormikozlar (CAM) dünya çapında bir dizi vakada bildirilmiştir. Yakın tarihli bir sistematik incelemeye göre, şimdiye kadar dünya çapında 101 CAM vakası (Hindistan'dan 82 ve dünyanın geri kalanından 19 vaka) bildirilmiştir. Enfeksiyon baskın olarak erkeklerde (%78.9) ve aktif (%59.4) veya iyileşen (%40.6) COVID-19 hastalarında bildirilmiştir. CAM'ın en sık klinik prezentasyonu burun ve sinüslerde invaziv enfeksiyon (%88.9) idi ve rino-orbital tutulum (%56.7) olarak bildirilmiştir. Mortalite oranı vakaların %30,7 olarak bildirilmiştir. CAM'ın en büyük zorluğu, hastalığın geç teşhisi ve buna bağlı olarak tedavi başarısızlığıdır. Bu nedenle, COVID-19 hastalarında mukormikozun erken teşhisi büyük önem taşımaktadır.⁹¹

Cryptococcus neoformans, bağıışıklığı yeterli kişilerde subklinik enfeksiyona neden olan kapsüllü bir mayadır. Bağıışıklığı baskılanmış hastalarda şiddetli enfeksiyonlar, kriptoksemi, meningoensefalit ve pulmoner kriptokokoza neden olabilir. Alta yatan çeşitli hastalıkları olan ve immünosupresif tedavi (örn., kortikosteroidler ve tocilizumab) alan COVID-19 hastalarından meningoensefalit , kriptokoksemi vakaları bildirilmiştir. Diğer mantar enfeksiyonları gibi, erken teşhis ve tedavi, COVID-19 hastalarında enfeksiyonun sonucunu iyileştirebilir.⁹¹

Pneumocystis jirovecii, bağıışıklığı yetersiz koşullara sahip bireylerde pneumocystis pnömonisine (PCP) neden olan diğer bir yaygın solunum yolu fırsatçı patojenidir. Kortikosteroid ve tocilizumab gibi immünosupresif tedaviler alan COVID-19'lu bazı hastalarda PCP ve COVID-19 koenfeksiyonu bildirilmiştir. Rapor edilen tüm PCP enfeksiyonları, çoğu HIV ile bağıışıklığı baskılanmış (%58,3, 7/12) veya immün süpresif ajanlara uzun süre maruz kalmış (%91,7, 11/12) kritik COVID-19'lu hastalarda görülmüştür.⁹¹

Bakteriyel koenfeksiyonlar, influenza ve COVID-19 dahil olmak üzere solunum yolu viral enfeksiyonları olan hastalarda artan morbidite ve mortalite oranları ile ilişkilidir. Bugüne kadar, COVID-19'un bakteriyel enfeksiyonlarla ilişkisini bildiren çok sayıda çalışma rapor edilmiştir; güncel bir inceleme ve metaanalizin sonuçları, COVID-19 hastalarında bakteriyel koenfeksiyon %3,5 ve sekonder bakteriyel enfeksiyon %14,3 oranında tespit edildiğini göstermiştir. Çin'de (Jiangsu Eyaleti) laboratuvar tarafından doğrulanmış 257 COVID-19 hastası arasında yapılan retrospektif bir çalışmada, hastalar arasında 24 solunum yolu patojeni ile koenfeksiyon olduğu gösterilmiştir; *Streptococcus pneumoniae*, ardından *Klebsiella pneumoniae* ve *H. influenzae* en sık görülen bakteriyel koenfeksiyonlar olarak bulunmuştur.⁹¹

Tüberküloz (TB), dünya çapında önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. TB'nin COVID-19 ile koenfeksiyonu bir dizi çalışmada bildirilmiştir. TB ve COVID-19'un klinik semptomları arasında bazı benzerlikler nedeniyle her iki enfeksiyonun da yanlış teşhisleri de bildirilmiştir. Çalışmalar, TB enfeksiyonunun COVID-19 hastalığının sonucunu kötüleştirebileceğini ve mortaliteye yol açabileceğini göstermiştir. Yakın tarihli bir metaanalize çalışmasında, *M. tuberculosis*'in SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile koenfeksiyonu, COVID-19 hastaları arasında ölüm riskini iki kat artırdığı gösterilmiştir. Bu nedenle, COVID-19 enfeksiyonundan şüphelenilen

hastalarda mortalite ve morbiditeyi azaltmak için TB'nin önlenmesi, taranması ve tedavisine yönelik stratejiler düşünülmelidir.⁹¹ Post-COVID-19 sürecinde bu enfeksiyonlar mutlaka akılda tutulmalı ve araştırılmalıdır.⁹⁰

Pulmoner rehabilitasyon

Kronik solunum yolu hastalığı olanlar için geliştirilmiş olan pulmoner rehabilitasyon; hastaların egzersiz kapasitesini, nefes darlığını, mental ve fiziksel sağlık durumunu optimize etmeyi amaçlamaktadır. Birçok hasta akut COVID-19'dan sonraki ilk altı hafta içinde hala spontan olarak iyileşmekte ve genellikle bir pulmoner rehabilitasyon programına ihtiyaç duymamaktadır. Ancak bunlar dışında ciddi solunumsal hastalığı olan kişiler fiziksel ve psikolojik durumu iyileştirmek için egzersiz eğitimi, eğitim ve davranış değişikliğini içeren ancak kişiselleştirilmiş değerlendirme ve tedaviye dayalı multidisipliner bir müdahale olarak tanımlanan pulmoner rehabilitasyondan yararlanabilirler. Rehabilitasyon, video bağlantılı sınıflar ve evde eğitim kitapçıkları gibi çeşitli sanal modeller ile sağlanmaktadır.⁷⁷

2.10.2. Kardiyovasküler sisteme etkileri

COVID-19 akut miyokard hasarı, kardiyomiyopati, miyokardit ve aritmiler dahil olmak üzere birçok kardiyovasküler komplikasyonla ilişkilendirilmiştir.⁹³ Bu komplikasyonların olası patofizyolojik mekanizmaları arasında, miyokardın viral invazyonu, ACE2 reseptör down-regülasyonu, miyokard, perikard ve ileti sisteminin bütünlüğünü bozan inflamatuvar yük, hipoksi, hipotansiyon veya ilaç toksisitesi yer almaktadır.⁹⁴ Enfeksiyonun akut fazında asemptomatik veya minimum semptomlu hastalarda da tespit edilen kardiyak hasar, vasküler disfonksiyon ve tromboz sıklığı gibi durumlar uzun vadeli kardiyovasküler etkileri gündeme getirmektedir; bunlar arasında kalp yetmezliği, yaşamı tehdit eden aritmi, ani kardiyak ölüm, mikrovasküler hasara bağlı miyokardiyal akım bozukluğu, koroner arterlerde ve aortta anevrizma oluşumu, fiziksel aktiviteye anormal kan basıncı ya da kalp hızı yanıtı şeklinde otonom disfonksiyon, hızlanmış ateroskleroz ile venöz ve arteriyel tromboembolik komplikasyonlar vardır.⁹⁵ Kronik dönemde en sık görülen kardiyak semptomlar, çarpıntı, taşikardi ve göğüs ağrısıdır.⁹⁶ Carfi ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada hastaneden taburcu olan hastaların 60 gün sonra değerlendirildiğinde %21 kadarında

göğüs ağrısı tanımlamıştır. Ayrıca %9 kadarında çarpıntı, hastaların 60 günlük takipte sık görülen bir semptom olarak tanımlanmıştır.⁷³ Akut dönemden 6 ay sonra hastaların %40'ında, en az bir kardiyovasküler semptom bulunduğu bildirilmiştir. Otonomik disregülasyona bağlı gelişen postüral ortostatik taşikardi sendromu (POTS) da kronik COVID-19 sendromunda görülen kardiyak sorunlardan biridir. COVID-19 geçirmiş olan tüm hastalar, semptomlar, fonksiyonel durum ve olası bozukluklar açısından kontrol edilmelidir.⁹⁶ Akut dönemde kardiyak komplikasyonlar gelişmiş olan veya kardiyak semptomları devam eden hastalar, 4-12. Haftalarda klinik olarak ve seri elektrokardiyogram (EKG) ve ekokardiyogram ile değerlendirilmelidir. Kardiyoloji uzmanının yapacağı değerlendirmeye göre, gerekli durumlarda kan testleri, 24 saatlik EKG, kardiyopulmoner egzersiz testi ve kardiyovasküler manyetik rezonans görüntüleme (MRG) istenmesi önerilmiştir.⁸⁵ Kardiyak komplikasyonları olan hastaların, kalp yetmezliği gelişimini engellemek için enfeksiyonu geçirdikten sonra durumuna uygun bir süre istirahati önerilmektedir. Miyokarditi olan sporcuların veya ağır bedensel iş yapanların, 3-6 ay boyunca ağır iş ve antrenmanlardan tamamen uzak durması önemlidir. Sol ventrikül fonksiyonu, miyokard hasarının serum biyomarkerları normale döndükten ve 24 saatlik EKG ve egzersiz testi ile aritmiler dışlandıktan sonra egzersizlere başlanabilir. Bu hasta grubunda ilk iki yıl boyunca sessiz klinik riskinin artması nedeniyle periyodik kontrol muayenelerine devam edilmemesi önerilmiştir. Kardiyak patolojisi olan hastalarda, rehabilitasyon ihtiyaçları değerlendirilerek kişiye özel bir kardiyak rehabilitasyonu programı hazırlanmalıdır. Ciddi vücut ağrısı, nefes darlığı, öksürük veya ateşi olan hastalarda, semptomlarının iyileşmesinden 2-3 hafta sonra egzersizlere başlanabileceği belirtilmiştir.⁹⁴

2.10.3. Hematolojik Sisteme Etkileri

Hematolojik belirtiler ve trombotik komplikasyonlar daha önceki 2005 ve 2012 de meydana gelen SARS-CoV-1, MERS-CoV salgınlarında görülmüş. Çok sayıdaki çalışmada, bu patojenler ile lenfopeni, lökopeni, trombositopeni ve uzun süreli aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) arasında ilişkiler olduğunu bildirilmiştir. Benzer ilişkiler, SARS-CoV-2 enfeksiyonu sırasında da belirgin hale gelmiştir. COVID-19 hastalarında lenfopeni, lökositoz, trombositopeni ve koagülopati (yüksek D-dimer ve fibrinojen) dahil olmak üzere çeşitli hematolojik belirtiler oluşmuş ve negatif prognostik

değer olarak gösterilmiştir. Koagülopati, genellikle venöz ve arteriyel tromboz dahil olmak üzere SARS-CoV-2 enfeksiyonunun belirgin bir özelliği haline gelmiştir.⁹³ COVID-19'da gelişen koagülopati, hiperinflamasyon ve hiperkoagülabilitenin sonucudur. Tromboinflamasyonun mekanizmaları arasında, endotel hasarı, kompleman aktivasyonu, platelet aktivasyonu, proinflamatuvar sitokinler, normal koagülasyon yollarının inhibisyonu ve hipoksi koagülopati patofizyolojisine katkıda bulunan mekanizmalardır. Akut hastalığın şiddeti ve hiperinflamatuvar durumun süresi, trombotik komplikasyonları arttıran olası risk faktörleridir. Kanser gibi komorbiditeler ve immobilizasyon da tromboz riskini arttırmaktadır. COVID-19 sonrası post akut dönemde venöz tromboembolilerin görülme sıklığı %5'ten daha az olarak bildirilmiştir.⁸⁵ Hiperkoagülasyonun net süresi bilinmemektedir, ancak çoğu VTE enfeksiyonun 2-4 haftası içinde ortaya çıkmaktadır. COVID-19'lu hastanede yatan hastalar için VTE profilaksisinin taburculuk sonrası uzatılması önerilmiştir, ancak mevcut kılavuzlar bunu rutin bir öneri olarak desteklememektedir. Genel olarak, uzun süreli farmakolojik tromboprofilaksinin, akut hastalığı olan hastalarda net yararı belirsizdir, yapılan çalışmalar VTE riskinin azaldığını, ancak kanama riskinin arttığını göstermiştir. American College of Chest Physicians adına bir uzman paneli, taburcu olduktan 35 ile 42 gün sonra semptomatik VTE oranı %1.8'in üzerindeyse, düşük kanama riski olan COVID-19 hastalarında profilaksinin net bir faydası olacağını belirtmiştir, ancak yapılan retrospektif çalışmalarda hastaneden taburcu olan COVID-19 hastalarında VTE oranları %0,48 ile %1,9 arasında değişmektedir.⁸² COVID-19 hastalarında taburculuk sonrası hematolojik sonuçları daha iyi değerlendirmek için tasarlanmış büyük bir prospektif çalışmada riskler VTE için %1,55, arteriyel tromboembolizm için %1,71 ve majör kanamalar için %1,73 idi. Bu yazarlar, COVID-19 hastalarında taburculuk sonrası farmakolojik tromboprofilaksinin tüm nedenlere bağlı mortalite, VTE ve arteriyel tromboembolizm bileşimine karşı koruyucu olduğunu bulmuşlardır; ancak çalışmada profilaksinin kanamayı önemli ölçüde kötüleştirip kötüleştirmediğini değerlendirmemiştir. Devam eden randomize klinik araştırmalar bu soruyu daha iyi yanıtlayacak ve risk sınıflandırması için kullanılabilecek daha fazla bilgi sağlayabilecektir.⁹⁷

2.10.4. Nöropsikiyatrik Sisteme Etkileri

2003 yılında SARS-CoV-1 2012 yılındaki MERS-CoV salgınlarına benzer şekilde COVID-19 hastalığında da, ilk enfeksiyondan sonra devam eden veya aylar sonra yeni ortaya çıkan bir dizi nöropsikiyatrik semptomlar bildirilmiştir.⁹⁴ Kronik yorgunluk ve halsizlik, anksiyete ve depresyon semptomları ve uyku bozuklukları en sık görülen semptomlar arasındadır. Akut dönemde anksiyete ve depresyon semptomları belirginken, kronik dönemde travma sonrası stres bozukluğu (TSSB) veya psikoz tablosu gelişen hastalar bildirilmiştir.⁹⁴ Çin'den yapılan retrospektif bir gözlemsel çalışmada, COVID-19'lu 78/214 (%36,4) hastada nörolojik belirtiler vardı, bu çalışmada, nörolojik semptomlar üç kategoriye ayrılmış: SSS semptomları veya hastalığı baş ağrısı (%13,1), baş dönmesi (%16,8), bilinç bozukluğu (%7,5), akut serebrovasküler hastalık (%2,8) ve epilepsi (%0,5); periferik sinir sistemi bulguları hipoguzi (tat kaybı) (%5,6), hipozmi (koku kaybı) (%5,1) ve nevralji (%2,3) ve kas-iskelet sistemi semptomları (%10,7) olarak semptomlar kaydedilmiştir.⁹⁴ 100 hasta grubuyla yapılan bir çalışmada, hastaların yaklaşık %38'inde 6 hafta sonra devam eden baş ağrıları vardı. Tat ve koku kaybının, hastaların yaklaşık onda birinde diğer semptomların iyileşmesinden sonra da 6 ay kadar devam edebileceği gösterilmiştir. Beyin sisi ,konsantrasyon zorluğu , hafıza problemleri, motor işlevi ile ilgili zorluklar olarak ortaya çıkabilen kognitif bozukluklar da bildirilmiştir.⁸⁵ Çin çalışmasında 6 aylık takipte hastaların yaklaşık dörtte birinde anksiyete, depresyon ve uyku güçlükleri mevcuttu. Özellikle, hastaneye yatış gerektiren COVID-19 hastalarının yaklaşık %30'unda akut enfeksiyon sırasında veya aylar sonra ortaya çıkan klinik olarak anlamlı TSSB semptomları bildirilmiştir.⁹⁸ Nörolojik sekellere yol açan olası mekanizmalar, viral enfeksiyonun doğrudan etkileri, ciddi sistemik inflamasyon ve nöroinflamasyon, mikrovasküler tromboz ve nöro-dejenerasyondur. Kritik hastalarda gelişen beyin sisi ve bilişsel disfonksiyon, dekondisyon veya TSSB mekanizmalarıyla açıklanmaktadır, ancak hastalığı hafif geçiren kişilerde de olması otonomik bozukluğun da katkısı olabileceğini düşündürmektedir. Yoğun bakımdan taburcu edilen hastaların %20-40'ında uzun süren kognitif bozukluk olduğu bilinmektedir.⁸⁵ Koku ve tat kaybı ile ilgili, patofizyoloji iyi tanımlanmamıştır. Olası mekanizmalar, olfaktör epiteldeki koku alma hücrelerine doğrudan viral hasarın yanı sıra koku alma ve ACE2'yi eksprese etme için gerekli olan olfaktör epiteldeki ek hücrelere doğrudan zarar vermeyi içerir. Benzer

şekilde, yaşanan tat kaybının, dil de dahil olmak üzere ağzın mukoza zarlarında yaygın ACE2 ekspresyonuna bağlı olduğu varsayılmaktadır.⁸² COVID-19 geçiren tüm hastalar psikiyatrik semptomlar açısından değerlendirilmelidir. Gerekli durumda hasta, psikiyatri bölümüne yönlendirilmeli, uygun hastalara travma odaklı bilişsel davranışçı terapi, bilişsel işleme terapisi, göz hareketleriyle duyarsızlaştırma ve yeniden işleme gibi terapi yöntemleri uygulanmalıdır.⁹⁴ COVID-19 geçiren tüm hastalar nörolojik semptomlar açısından değerlendirilmelidir. Kritik hastalar veya kalıcı bilişsel bozukluk gelişenler takibe alınmalıdır.⁸⁵

2.10.5. Renal Sisteme Etkileri

Akut böbrek hasarı (ABH), akut COVID-19'da yaygın olarak görülmektedir. Renal replasman tedavisi (RRT) gerektiren şiddetli akut böbrek hasarı (ABH), özellikle mekanik ventilasyon gerektiren ciddi enfeksiyonları olanlarda, akut COVID-19'lu tüm hastanede yatan hastaların %5'inde ve kritik hastaların %20-31'inde görülür.⁸⁵ ABH etiyolojisi multifaktöriyeldir, katkıda bulunan mekanizmlar arasında doğrudan viral hasar, sistemik hipoksi, inflamatuvar sitokinlerin etkileri ve anormal pıhtılaşma gibi faktörler mevcuttur.⁸² En sık görülen histopatolojik bulgusu akut tübüler nekrozdur ancak COVID-19 ile ilişkili nefropati (COVAN), akut tübüler hasara ek olarak glomerüler kümesinin involüsyonu ile birlikte çöken fokal segmental glomerüloskleroz varyantı ile karakterizedir ve interferon ve kemokin aktivasyonuna yanıt olarak geliştiği düşünülmektedir.⁸⁵ Mikrovasküler trombüs de renal hasara gelişimine katkıda bulunan mekanizmlar arasında bulunmaktadır. ABH, artan hastane mortalitesi ile ilişkilidir ve hastaneden taburcu olanlarda rezidüel böbrek fonksiyon bozukluğu görülebilmektedir.⁸² COVID-19 hastalarında bildirilen diğer böbrek bozuklukları arasında, COVID-19 hastalarının yaklaşık yarısında bildirilen hematüri ve COVID-19'lu kritik hastaların %87 oranında bildirilen proteinüri bulunmaktadır.⁹³ Retrospektif bir çalışmada, ABH'li hastaların %35'inin taburculuk sırasında hala anormal böbrek fonksiyonu vardı ve hastane yatışında diyaliz ihtiyacı olanların %30'u taburcu olduktan sonra diyalize ihtiyaç duymaya devam etti. Aynı çalışmada (ortalama 21 gün) takipte, taburculukta rezidüel böbrek hastalığı olanların %36'sı iyileşmiş, ancak taburcu olmadan önce iyileşenlerin %14'ünde tekrarlayan böbrek hastalığı görülmüştür.⁸² 13.000'den fazla COVID-19 hastasını içeren bir meta-analizde, ABH prevalansının %17 olduğunu

bildirilmiştir.⁹³ Böbrek hasarı gelişmiş olan hastaların, post akut dönemde renal fonksiyonlar açısından nefroloji uzmanı tarafından yakından takip edilmesi önemlidir. Kalıcı renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda egzersiz rejimleri değiştirilmeli ve yeterli hidrasyon sağlanmalıdır.⁹⁴

2.10.6. Endokrin Sisteme Etkileri

COVID-19'dan haftalar veya aylar sonra, önceden bilinen diyabeti olmayan hastalarda diyabetik ketoasidoz gelişebildiği gözlenmiştir. Benzer biçimde, COVID-19'un akut dönemi sonrasında yeni gelişen Hashimoto tiroiditi veya Graves hastalığı vakaları da bildirilmiştir. COVID-19'un latent tiroid otoimmünesini tetikleyebileceği düşünülmektedir. Sistemik inflamasyon, immobilizasyon, kortikosteroid kullanımı, D vitamini eksikliği, osteoporoz tedavisinin kesintiye uğraması gibi nedenlerle de kemik mineral kaybı gelişebilir.⁸⁵ Akut COVID-19 sonrası dönemde ki endokrin belirtiler, doğrudan viral hasar, immünolojik ve inflamatuvar hasarın yanı sıra iyatrojenik komplikasyonlar nedeniyle de gelişebilir. Önceden var olan diyabet, ilk olarak COVID-19'un akut fazında ortaya çıkabilir ve başlangıçta DKA ile kliniği ile karşımıza çıksa da genellikle insülin dışındaki ajanlarla uzun süreli tedavi edilebilir. Pankreas β hücrelerinde kalıcı hasar olduğuna dair somut bir kanıt yoktur. Ancak bazı araştırmalar β hücrelerinde ACE2 ve transmembran serin proteaz (TMPRSS2; SARS-CoV-2 hücre girişinde yer alan proteaz) ekspresyonunu gösterse de, insülin üretimindeki birincil eksiklik muhtemelen insülin direnci ile birlikte inflamasyon veya enfeksiyon stres cevabı gibi faktörlerden kaynaklandığı düşünülmektedir.⁸⁵ COVID-19'dan sonra yeni diyabet teşhisi konan hastaların kaç tanesinin enfeksiyondan önce zaten tanı konmamış diyabeti olduğu ve enfeksiyonla birlikte diyabetlerinin alevlendiği belirlenmemiştir. Ayrıca COVID-19 nedeniyle hastaneye yatışı takiben yeni başlayan diyabetin kalıcı olup olmadığı da belirsizdir. Bu nedenle, COVID-19 ile diyabet arasındaki ilişkiyi daha fazla incelemek ve COVID-19 sonrası diyabet süresini daha iyi karakterize etmek için küresel CoviDiab Kayıt Defteri oluşturulmuştur.⁸²

2.10.7. Gastrointestinal ve Hepatobiliyer Sisteme Etkileri

Gastrointestinal semptomlar akut COVID-19'da yaygındır ve daha sonra iyileşme döneminde de görülür. Akut COVID-19 sonrası belirtilerin sistematik bir

incelemesinde, diyare %6 prevalans ile en yaygın 10 şikayet arasında bulunmuştur. Diğer uzun vadeli semptomlar bulantı, kusma, karın ağrısı ve iştahsızlık olarak belirlenmiştir. SARS-CoV-2'nin solunum örneklerinde negatif olduktan sonra bile uzun süreli fekal dökülmesi göz önüne alındığında, bu kalıcı semptomların gastrointestinal sistemde devam eden viral replikasyonla ilişkili olabileceği düşünülmektedir.⁸² COVID-19 ayrıca, uzun vadeli semptomlar üzerindeki etkileri net olmasa da, bağırsak mikrobiyomunu değiştirerek faydalı mikroorganizmaların azalmasına, fırsatçı mikroorganizmaların artmasına yol açabildiği gösterilmiştir.⁸⁵ COVID-19'lu hastaların %14-54'ü akut faz sırasında bozulmuş karaciğer fonksiyon testleri (KCFT') görülmektedir. Bunun nedeni şu anda belirsiz; olası mekanizmalar arasında viral toksisite, septik yanıt, mekanik ventilasyona bağlı hepatik konjesyon, COVID-19'un neden olduğu viral hepatit veya ilaç toksisitesi bulunmaktadır.⁹⁴ Otopsi çalışmalarında ortak bulgular hepatik steatoz, hepatik konjesyon, vasküler tromboz, fibrozis, portal inflamasyon ve lobüler inflamasyon olarak gösterilmiştir. Akut karaciğer hasarı olan COVID-19'dan iyileşenlerde, karaciğer fonksiyonundaki anormallikler devam edebilir, ancak haftalar ile aylar içinde kademeli olarak iyileşebileceği belirtilmiştir.⁸² Akut dönemde müdahale gerekse de, genellikle sekel bırakmadan iyileşir. Bununla birlikte, akut enfeksiyondan sonra gastrointestinal, hepatik belirtilerin devam edip etmeyeceğini belirlemek için uzun süreli sürveyans çalışmaları gereklidir.⁹³

2.10.8. Dermatolojik Sisteme Etkileri

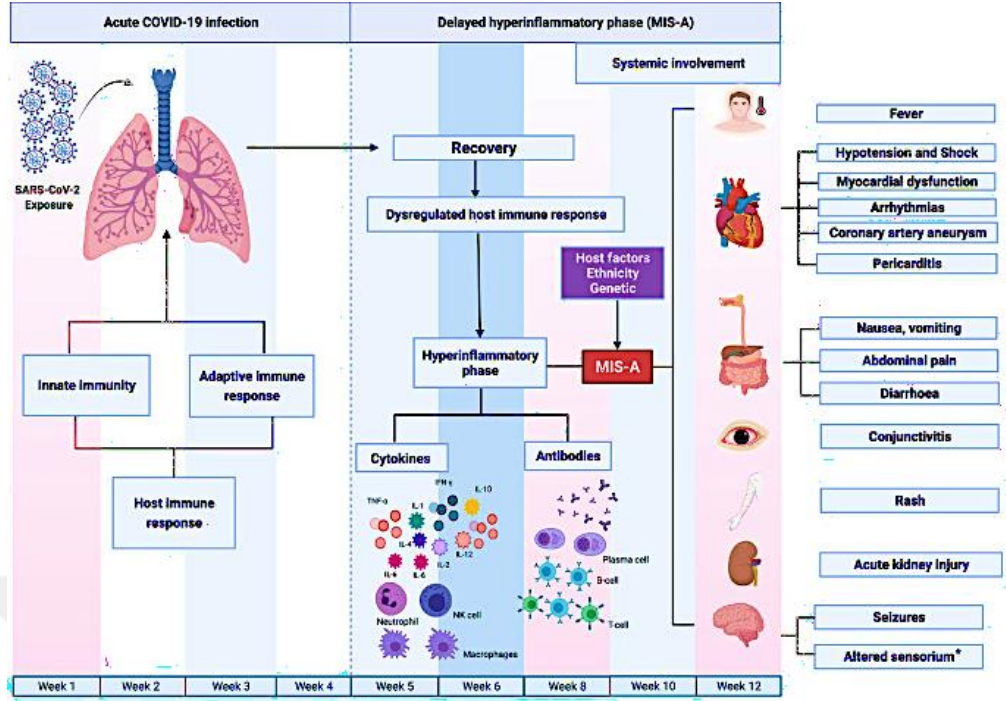
Akut COVID-19 fazında deri döküntüleri ile sık karşılaşılsa da kronik dönemde en sık görülen dermatolojik semptom saç dökülmesidir. Akut COVID-19 sonrası dönem için Çin de yapılan bir çalışmada hastaların sadece %3'ü 6 aylık takipte deri döküntüsü bildirmiştir. Başlıca dermatolojik şikayet, hastaların yaklaşık %20'sinde görülen saç dökülmesiydi. Viral enfeksiyondan veya stres yanıtından kaynaklandığı düşünülmektedir.⁸⁵ Ayrıca ciltle ilgili problemler kişisel koruyucu ekipmanların sıklıkla kullanımı ve sık el yıkama ile de ilişkili olarak ortaya çıkmıştır. Sık el yıkamaya bağlı irritasyonun önlenmesi için nemlendirici bariyer krem kullanılmasının faydalı olabileceği belirtilmiştir.⁹⁴ COVID-19 enfeksiyonunun ardından saç dökülmesi semptomları yaşayan hastalar için de, minoksidil, finasterid ve topikal kortikosteroidler gibi ilaçların uygulanmasıyla semptomların geri döndürülebilir olduğunu belirtilmiştir.⁸²

2.10.9. Kas ve İskelet Sistemine Etkileri

Kas-iskelet sistemi semptomları, hem hastalığın başlangıcında hem de post-akut dönemde COVID-19' da en yaygın şikayetler arasındadır. ACE-2 reseptörleri iskelet kası ve sinovyal dokuda bulunmaktadır ve bu dokulara viral invazyonunun semptomlara katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Artrit bazı viral hastalıklarla ilişkili olsa da, COVID-19 daha tipik olarak gerçek inflamatuvar artrit olmaksızın miyaljilere ve artraljilere neden olmaktadır.⁸² Hastalıktan 7 ay sonra, hastaların %40'ından fazlasında kas ağrılarının olduğu bildirilmiştir.⁹⁹ Özellikle yoğun bakımda tedavi görmüş olan hastalarda, rehabilitasyon girişimlerini gerektiren kas iskelet komplikasyonları geliştiği bilinmektedir. Uzamış mekanik ventilasyon, immobilizasyon, krtitik hastalık nöropatisi ve miyopatisi bu komplikasyonların başlıca nedenleridir. Kas atrofisi, heterotopik ossifikasyon, uzamış ağrı, güçsüzlük ve dispne nedeniyle kas gücü, yürüme kapasitesi ve fiziksel aktiviteler olumsuz etkilemektedir. Hastalarda tedavi de verilen yüksek doz steroidlere bağlı osteonekroz gelişimi riski mevcuttur.⁹⁴ COVID-19 geçirmiş olan tüm hastalara kas iskelet bozuklukları açısından fonksiyonel değerlendirme yapılmalıdır. Yoğun bakımda yatmış olan hastalar, multidispliner rehabilitasyon ekibince değerlendirilmeli ve rehabilitasyon programına alınmalıdır. Yoğun bakım sonrası sendromu gelişen hastalar için hazırlanacak program psikolojik, fiziksel ve bilişsel rehabilitasyon alanlarının tümünü kapsamalıdır. Yoğun bakım sonrasında, immobilizasyona ve uzun süreli yüzüstü pozisyonlamaya bağlı bası yaraları gelişebilmektedir. Basınç noktalarının sık sık kontrol edilmesi önemlidir. Yoğun bakım sonrasında güçsüzlüğü olan hastalar için oluşturulacak rehabilitasyon programları, kontraktürlerin ve bası yaralarının önlenmesi için eklem hareket açıklığı egzersizleri, germe ve güçlendirme egzersizlerini içermelidir.⁹⁴ Fiziksel rehabilitasyon programları hastanede uygulanabildiği gibi, ev programı biçiminde uygulanabilmektedir. Ev fizik rehabilitasyon programları değişiklik göstermektedir, ancak tipik olarak taburcu olduktan sonra 6-12 haftayı kapsar ve hastaya yönelik egzersizleri, evde terapist seanslarını, tele-sağlık tedavisini içerebilir ve bilişsel rehabilitasyonla birlikte uygulanabilir.⁹⁴

2.10.10. Erişkinlerde COVID-19 İlişkili Multisistem İnflamatuvar Sendrom (MIS-A)

COVID-19 pandemisi sırasında Nisan 2020’de çocuklarda tanımlanan multisistem inflamatuvar sendromu (MIS-C) doğrulanmış veya şüpheli SARS-CoV-2 enfeksiyonundan birkaç hafta sonra ortaya çıkan ateş, artmış enflamasyon belirteçleri ve çoklu organ tutulumu ile karakterizedir.¹⁰⁰ Yayınlanmış vaka serilerinde, bu hiperinflamatuvar sendromu olan pediatrik hastaların çoğunda, koroner arter anevrizmalarına neden olabilen çocukluk çağının nadir bir vaskülitisi olan Kawasaki hastalığına benzer ateş ve mukokutanöz belirtiler görülmüştür. Bununla birlikte, Kawasaki hastalığının aksine, MIS-C’nin erken raporlarda ağırlıklı olarak adolesanları ve 5 yaşından büyük çocukları etkilediği ve daha sık kardiyovasküler tutulum ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür.¹⁰¹ Erişkinlerde de yüksek inflamatuvar belirteçler ve multi organ disfonksiyonu (özellikle kardiyak disfonksiyon) ile karakterize benzer bir durum tanımlanmıştır ve erişkinlerde multisistem inflamatuvar sendrom (MIS-A) olarak adlandırılmaktadır.¹⁰² MIS’in erişkin ve çocuklarda patofizyolojisi henüz bilinmemektedir. Bu sendromun diğer bazı viral hastalıklarda da görülen post-enfeksiyöz bir durum olduğu ileri sürülmektedir. MIS rapor edilen hastaların çoğunda SARS-CoV-2’nin gösterilemeyip antikor varlığının gösterilmesi direkt viral hasardan ziyade immün mekanizmaların bu durumdan sorumlu olduğunu düşündürmektedir. CDC tarafından MIS-A vaka serilerinin değerlendirildiği raporda 27 yetişkinden sekizi (% 30) ve 29 Temmuz 2020’ye kadar CDC’ye bildirilen MIS-C’li 440 çocuğun %45’inde negatif PCR ve pozitif SARS-CoV-2 antikor testi sonuçları da post-enfeksiyöz süreci desteklemektedir. Bununla birlikte, bazı hastalarda üst solunum yolu dışında viral persistans olabilir; SARS-CoV-2, kalp, karaciğer, beyin, böbrekler ve gastrointestinal sistem dahil olmak üzere birçok organda tanımlanmıştır.¹⁰³ Ek olarak cinsiyet, genetik yatkınlık ve etnik köken, MIS-A’nın ortaya çıkmasında belirleyici bir rol oynayabileceği belirtilmiştir.¹⁰⁴



Şekil 11. MIS-A'nın patofizyolojisi¹⁰⁴

MIS-A'nın kesin prevalansı, bu yeni klinik durumun patofizyolojisini, klinik özelliklerini ve sonuçlarını açıklayan sınırlı vaka raporları ve seriler nedeniyle bilinmemektedir.¹⁰⁴

Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)'da Mart-Ağustos 2020 tarihinde görülen MIS-A olgularının irdelendiği bir vaka serisi yayınlanmıştır. Bu raporda MIS-A kriterleri şu şekilde belirlenmiştir.¹⁰³

- ≥ 21 yaş; hastaneye yatışı gerektiren ciddi klinik tablo
- Başvuruda veya geçmiş 12 hafta içinde SARS-CoV-2 enfeksiyonunu gösteren pozitif test sonucu (nükleik asit, antijen veya antikor);
- Bir veya birden fazla ekstrapulmoner sistem disfonksiyonu (Örn., hipotansiyon veya şok, kardiyak disfonksiyon, arteriyel veya venöz tromboz veya tromboembolizm veya akut karaciğer hasarı);
- Ciddi enflamasyonu gösteren laboratuvar bulguları (CRP, ferritin, D-dimer veya interlökin-6 artışı);
- Solunumsal patolojinin olmaması (doku hipoksisine bağlı organ disfonksiyonu ve inflamasyonun dışlanması)

- MIS-A'nın optimal tedavisi belirsizdir, ancak bazı durumlarda intravenöz immünoglobulin, steroidler ve diğer immünomodölatör ajanlar kullanılmıştır.¹⁰⁵



3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Çalışma Düzeni

Çalışmaya 2020-2021 yılları arasında, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı tarafından izlenen COVID-19 hastalarından çalışmaya katılmak isteyen 131 hasta dahil edildi. Hastalardan çalışmaya katılmayı kabul edenlerden aydınlatılmış yazılı onam belgesi alındı. Çalışma öncesinde Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan onay alındı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri; 18 yaş ve üstü olmak, gönüllü olur formunu onaylayarak çalışmaya katılmayı kabul etmek, nazofaringeal sürüntü örneklerinde PCR testi ile COVID-19 tanısı konulmuş olması ve tanısının üzerinden 4 hafta geçmiş olması olarak belirlendi. Çalışma dışı bırakılma kriterleri ise; 18 yaş altı olmak, çalışmaya katılmayı kabul etmemek, demans, öğrenme güçlüğü veya diğer bilişsel veya iletişim bozuklukları nedeniyle formu dolduramayan bireyler, COVID-19 enfeksiyonu geçirip üstünden 4 haftadan daha az süre geçmiş olması olarak belirlendi.

Çalışmaya katılmayı kabul eden hastaların demografik verilerinden; yaş ve cinsiyet kaydedildi. Eşlik eden hastalıklarından diabetes mellitus, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), astım, malignite, kronik böbrek yetmezliği, obezite, HIV olup-olmadığı ve varsa eşlik eden diğer komorbiditeleri kaydedildi. Hastalar, ayaktan izlem, servis veya yoğun bakım izlemi gerektiren hastalar olarak gruplandırılarak kaydedildi. Servis ve yoğun bakım izlemi gereken hastaların yatış süreleri kaydedildi. Hastane yatışı olan hastaların tedavi olarak hidroksiklorokin, favipiravir, antikoagülan, en az bir gün kortikosteroid tedavisi alanlar, anakinra, tocilizumab kullanımları ve bu tedavileri kaç gün aldığı kaydedildi. Klinik değerlendirme sonucu toraks BT çekilen hastaların radyolojik bulguları kaydedildi. Hastaların takiplerinde sekonder enfeksiyon durumu ve varsa gelişen enfeksiyonun tipi kaydedildi.

Başvuru anındaki şikayetlerinden ateş, halsizlik, efor sırasında çabuk yorulma, öksürük, nefes darlığı, miyalji, artralji, çarpıntı, baş ağrısı, uyku bozukluğu, unutkanlık, konsantrasyon güçlüğü, iştahsızlık, koku kaybı, tat kaybı, ishal, cilt bulguları görme bozukluğu ve varsa diğer şikayetleri kaydedildi. Takipte 1-3-6-12 aylardaki devam eden semptomları sorgulanarak kaydedildi. Hastaların başvuru anında DSÖ tarafından

prognoz takibinde kullanılması önerilen Klinik progresyon Ölçeği (CPS) ölçeği kaydedildi. Hastalara hem tanı anında hem de tanı sonrasında 1-3-6-12. ayda fonksiyonel durumları ölçmek için “COVID-19 Sonrası Fonksiyonel Durum Ölçeği” uygulandı. Ayrıca yaşam kalitesi ölçeklerinden “SF-36 anketi” 1-3-6-12. ayda uygulandı. Hastaların sonlanımları exitus veya iyileşme olarak kaydedildi. Hastalara uyguladığımız bu ölçekler aşağıda anlatılmıştır.

3.1.1. Klinik Progresyon Ölçeği

Klinik progresyon Ölçeği (CPS; Clinical progression scala) DSÖ tarafından kurulan Klinik tanımlama ve Yönetim Çalışma Grubu tarafından geliştirilen bir ölçektir. Viral enfeksiyona terapötik yanıtı ölçmek için yapılan çalışmalardan ve ayrıca nöroloji, romatoloji ve psikiyatride sonuçları ölçmek için genel olarak kabul edilen yaklaşımlar kullanılarak, hastanın hastalık progresyonunu takip ederek ölçeğin modifiye edilmiş bir derecelendirme ölçeğidir. DSÖ Klinik İlerleme Ölçeğini, SARS-CoV-2 ile enfekte olmuş hastalara fayda sağlamak için bilgi alışverişini hızlandırmak ve ideal kaynak planlamasını bilgilendirmek amacıyla kohort çalışmaları ve klinik deneyler arasında veri havuzu oluşturmayı kolaylaştırmak için geliştirilmiştir. Ölçek, klinik kayıtlardan hızla elde edilebilen veri öğeleriyle 0 (enfekte değil) ile 10 (ölü) arasında bir hastalık şiddeti ölçüsü sağlar. Bu spektrum, enfeksiyonun yokluğundan ölüme kadar, ölçeğin çok çeşitli çalışmalarda kullanılmasını sağlar. Örneğin aşı çalışmalarında, 0 puan alan hastalar çalışmaya dahil edilebilir ve ölçekte herhangi bir ilerleme son nokta olarak kullanılabilir. Hafif hastalığı olan hastalarla ilgili geniş çaplı araştırmalar, 3 veya daha düşük puan alan hastaları çalışma gruplarına dahil edebilir ve çalışma sonlanım noktası olarak hastaneye yatış veya yoğun bakım ihtiyacı kullanılabilir. Benzer şekilde, ciddi hastalığı olan hastalarla ilgili çalışmalar, 5 veya daha fazla puanı olan hastaları çalışma grubuna dahil edebilir ve etkinliği, ya hayatta kalma süresi ya da daha düşük bir puana geçişi başarılı iyileşme olarak ölçebilir.¹⁰⁶

Tablo 2. Klinik progresyon ölçeği (CPS; Clinical progression scala)

Patient State	Descriptor	Score
Uninfected	Uninfected; no viral RNA detected	0
Ambulatory mild disease	Asymptomatic; viral RNA detected	1
	Symptomatic; independent	2
	Symptomatic; assistance needed	3
Hospitalised: moderate disease	Hospitalised; no oxygen therapy*	4
	Hospitalised; oxygen by mask or nasal prongs	5
Hospitalised: severe diseases	Hospitalised; oxygen by NIV or high flow	6
	Intubation and mechanical ventilation, $pO_2/FiO_2 \geq 150$ or $SpO_2/FiO_2 \geq 200$	7
	Mechanical ventilation $pO_2/FiO_2 < 150$ ($SpO_2/FiO_2 < 200$) or vasopressors	8
	Mechanical ventilation $pO_2/FiO_2 < 150$ and vasopressors, dialysis, or ECMO	9
Dead	Dead	10

Klinik progresyon Ölçeği (CPS; Clinical progression scala)¹⁰⁶

3.1.2. COVID-19 Sonrası Fonksiyonel Durum Ölçeği

COVID-19 Sonrası Fonksiyonel Durum (PCFS) ölçeği Klok ve arkadaşları tarafından geliştirilen ve hastalarda hastanede taburcu olduktan sonra 4 ve 8 haftalarda doğrudan iyileşmeyi, 6. Ayda ise fonksiyonel sekelleri değerlendirmek için geliştirilen bir ölçektir.

Bireylerin fonksiyonel durumlarını değerlendiren sıralı bir ölçektir. Ölçek 6 dereceden oluşmaktadır. Derece 0 herhangi bir işlevsel sınırlamanın olmadığını yansıtırken ve hastanın ölümü D derecesinde kaydedilir. Derece 1’den itibaren semptomlar, ağrı veya anksiyete artan derecelerde ortaya çıkmaktadır.¹⁰⁷

PCFS ölçeği, işlevsel durum sınırlamasını: derece 0 (İşlevsel sınırlama yok), derece 1 (İhmal edilebilir fonksiyonel sınırlamalar), derece 2 (Hafif fonksiyonel sınırlamalar), derece 3 (Orta fonksiyonel sınırlamalar), derece 4 (Şiddetli fonksiyonel sınırlamalar), ve derece 5 (ölüm) şeklinde sınıflandırmaktadır.¹⁰⁷

PCFS ölçeğinin Türkçe versiyonunun güvenilirlik ve geçerlilik çalışması Çalık Kütükçü ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (Tablo 3).¹⁰⁸

Tablo 3. COVID-19 sonrası fonksiyonel durum (PCFS) ölçeği

COVID-19 Sonrası Fonksiyonel Durum Ölçeği (PCFS) Türkçe Çevirisi		
PCFS ölçek derecesi		Tanım
0	Fonksiyonel kısıtlılık yok	Semptomlar, ağrı, depresyon veya kaygı yok.
1	İhmal edilebilir fonksiyonel kısıtlılık	Bazı semptomlara, ağrıya, depresyona veya kaygıya rağmen evde veya işte tüm rutin görev/aktiviteler aynı şiddette sürdürülebilir.
2	Hafif fonksiyonel kısıtlılık	Evde veya işyerinde rutin görev/aktiviteler daha düşük bir şiddet seviyesinde gerçekleştirilir veya semptomlar, ağrı, depresyon veya kaygı nedeniyle bazen önlenir.
3	Orta derecede fonksiyonel kısıtlılık	Evde veya işteki olağan görevler / aktiviteler semptomlar, ağrı, depresyon veya kaygı nedeniyle yapısal olarak değiştirilmiştir (azaltılmıştır).
4	Şiddetli fonksiyonel kısıtlılık	Semptomlar, ağrı, depresyon veya kaygı nedeni ile günlük yaşam aktivitelerinde yardım gerekir: hemşirelik bakımı ve ilgisi gereklidir.
D	Ölüm	-

3.1.3. Kısa Form 36 (Short Form 36 - Sf 36)

Yaşam kalitesi ölçekleri içinde jenerik ölçek özelliğine sahip ve geniş açılı ölçüm sağlayan Kısa Form 36; Rand Corporation tarafından 1992 yılında geliştirilmiştir.¹⁰⁹ Ölçek 36 maddeden oluşmaktadır ve sağlık durumunu 8 alt parametre ile değerlendirmektedir bu parametreler fiziksel fonksiyon (10 madde), sosyal fonksiyon (2 madde), fiziksel fonksiyonlara bağlı rol kısıtlılıkları (4 madde), emosyonel sorunlara bağlı rol kısıtlılıkları (3 madde), mental sağlık (5 madde), enerji/vitalite (4 madde), ağrı (2 madde) ve sağlığın genel algılanması (5 madde)'dir.¹⁰⁹ Ölçek tek bir toplam puan vermek yerine, her bir alt ölçek için ayrı ayrı toplam puan vermektedir. Alt ölçekler sağlığı 0 ile 100 arasında değerlendirmektedir ve 0 kötü sağlık durumuna işaret ederken, 100 iyi sağlık durumuna işaret etmektedir.¹¹⁰ Türkçe versiyonunun güvenirlik ve geçerlilik çalışması Koçyiğit ve arkadaşları tarafından yapılmıştır.¹¹¹

3.2. Veri Analizi ve İstatistiksel Yöntemler

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 25.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümler ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde medyan (ortanca) ve minimum-maksimum) olarak özetlendi. Kategorik ifadelerin karşılaştırmalarında ki-kare ve fisher

exact testleri kullanıldı. Çalışmada yer alan parametrelerin normal dağılım gösterip göstermediğini belirlemede Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerde Kruskal Wallis testi kullanıldı. Gruplar arasındaki farklılığın kaynağı incelemede Post Hoc Tamhane's T2 testine başvuruldu. Tüm testlerde istatistiksel önemlilik düzeyi 0.05 olarak alındı.



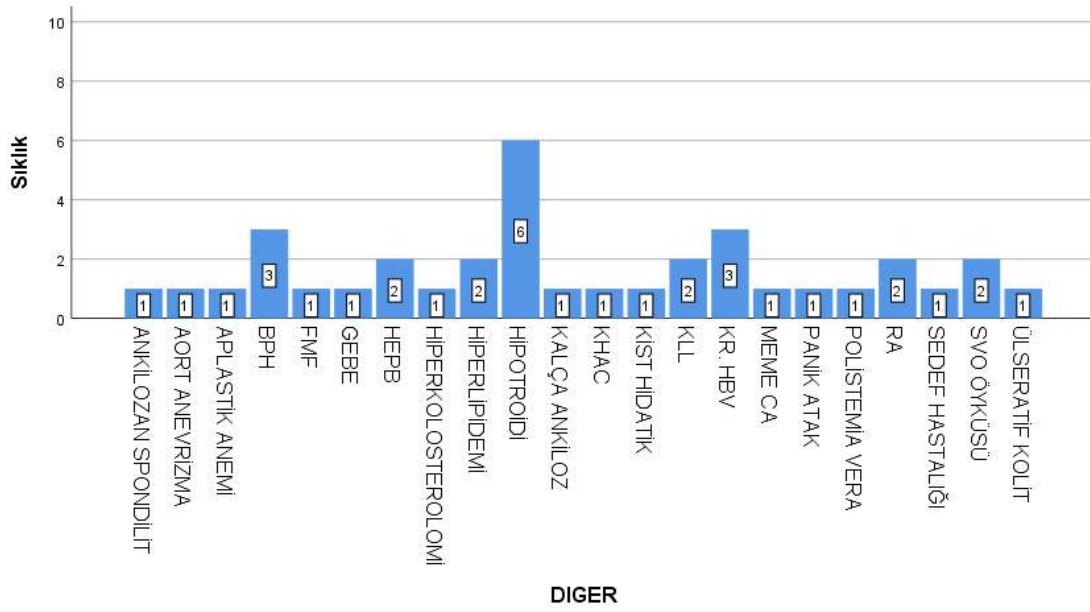
4. BULGULAR

Çalışmaya 60 (% 45,8) kadın, 71 (% 54,2) erkek olmak üzere toplam 131 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalamaları $43,7 \pm 15,3$ (Med: 45, Min: 18, Maks: 83) yıl idi. Eşlik eden hastalık hastaların 81 (% 61,8)'inde görüldü. HT, KVH ve DM en sık eşlik eden hastalıklardı. Bu hastalıkların dağılımı Tablo 4 ve Şekil 12'de gösterilmiştir.

Tablo 4. Hastaların tanıttıcı özellikleri ile çalışma grupları arasındaki farklılıklar

	Toplam	Ayaktan (n=67)	Servis (n=47)	Yoğun bakım (n=17)	p ^a
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	
Cinsiyet					
Kadın	60(45,8)	44 (65,7)	14 (29,8)	2 (11,8)	<0,001**
Erkek	71(54,2)	23 (34,3)	33 (70,2)	15 (88,2)	
Eşlik eden hastalık	81(61,8)	30 (44,8)	36 (76,6)	15 (88,2)	<0,001**
DM	15(11,5)	3 (4,5)	8 (17,0)	4 (23,5)	0,029*
HT	23(17,6)	6 (9,0)	13 (27,7)	4 (23,5)	0,028*
KVH	18(13,7)	3 (4,5)	8 (17,0)	7 (41,2)	<0,001**
KOAH/ASTİM	14(10,7)	3 (4,5)	5 (10,6)	6 (35,3)	0,001**
Obezite	8(6,1)	3 (4,5)	3 (6,4)	2 (11,8)	0,531
KBY	2(1,5)	1 (1,5)	1 (2,1)	-	0,828
HIV	15(11,5)	13 (19,4)	1 (2,1)	1 (5,9)	0,013*
		Ayaktan (n=67)	Servis (n=47)	Yoğun bakım (n=17)	p ^b
		Ort±ss Med (Min- Maks)	Ort±ss Med (Min- Maks)	Ort±ss Med (Min- Maks)	
Yaş	$43,7 \pm 15,3$ 45(18-83)	$36,4 \pm 13,2$ 31 (18-76)	$48,9 \pm 13,2$ 51 (20-83)	$58,0 \pm 12,1$ 57 (32-81)	<0,001**

* p<0,05, **p<0,001, Ort: Ortalama, ss: standart sapma, Med: Medyan, Min: Minimum, Maks: Maksimum, a: ki-kare ve fisher exact test, b: Kruskal Wallis test, Gruplar arasındaki farklılığın incelenmesinde Post Hoc Tamhane's T2 testi kullanıldı.



Şekil 12. Eşlik eden diğer durumlar

Erkek hastaların servis ve yoğun bakıma yatış oranları, kadın hastalara göre anlamlı yüksek idi ($p<0,001$).

Ayaktan tedavi gören hasta grubunda DM ($p=0,029$), HT ($p=0,028$), KVH ($p<0,001$), KOAH/ASTİM ($p=0,001$) görülme sıklıklarının servis ve yoğun bakımda tedavi gören hastaların oranlarına göre düşük olduğu görüldü.

Yoğun bakımda tedavi gören hastaların yaş ortalaması ayaktan ve serviste tedavi gören hastalara göre daha yüksek tespit edildi ($p<0,05$) (Tablo 4).

Hastaların 67 (% 51,1)'i ayaktan tedavi edildi. Hastalardan 47 (% 35,9)'ünde servis yatışı, 17 (% 13)'sinin ise yoğun bakım yatışı mevcuttu. Hastaların servis yatışı ortalama $8,3\pm5,3$ gün, yoğun bakım yatışı ise ortalama $10,8\pm8,2$ gün idi.

CPS ortalaması hastalarda $3,4\pm1,5$ idi (Tablo 5). Hastaların nihai durumları değerlendirildiğinde 3 hasta ex olurken geri kalan 128 hastada durum şifa ile sonuçlandı.

Ayaktan tedavi gören hastalarda radyolojik tutulum servis ve yoğun bakımda tedavi gören hastalara göre daha düşük idi ($p<0,001$). Tek taraflı radyolojik tutulum görülme sıklığı ayaktan tedavi gören hastalarda, servis ve yoğun bakımda tedavi gören hastalara göre daha yüksek olduğu saptandı ($p<0,001$).

CPS ortalama değeri ile hasta grupları arasında anlamlı bir farklılık tespit edildi ($p<0,001$). Gruplar arasındaki farklılığın kaynağı incelendiğinde; ayaktan tedavi gören hastaların CPS değerinin, servis ve yoğun bakımda tedavi gören hastaların CPS değerlerine göre daha düşük olmasından kaynaklandığı belirlendi ($p<0,05$). Tablo 5’de yer alan diğer değişkenler ile hasta grupları arasında anlamlı bir farklılık olmadığı saptandı ($p>0,05$).

Tablo 5. Hastaların tanıya ilişkin bulguları ile çalışma grupları arasındaki farklılıklar

			Ayaktan (n=67)	Servis (n=47)	Yoğun bakım (n=17)	p ^a
	n(%)		n(%)	n(%)	n(%)	
Radyolojik tutulum	77(80,2)		18 (26,9)	42 (89,4)	17 (100)	<0,001**
Tek taraflı	15(19,5)		9 (50)	6 (14,3)	-	<0,001**
Bilateral	62(80,5)		9 (50)	36 (85,7)	17 (100)	
Tutulum cinsi						
Buzlu cam	70(90,9)		15 (83,3)	39 (92,9)	16 (94,1)	0,437
Konsolisasyon	7(9,1)		3 (16,7)	3 (7,1)	1 (5,9)	
			Ayaktan (n=67)	Servis (n=47)	Yoğun bakım (n=17)	p^b
			Ort±ss Med (Min- Maks)	Ort±ss Med (Min- Maks)	Ort±ss Med (Min- Maks)	
CPS	3,4±1,5 3(2-8)		2,09±0,3 2 (2-3)	4,41±0,6 4 (2-5)	5,82±0,9 6 (4-8)	<0,001**
Serviste yatış süresi	8,3±5,3 7(3-31)		-	7,5±3,9 6 (3-22)	10,4±7,8 8 (3-31)	0,352
Yoğun bakım yatış süresi	10,8±8,2 8(1-30)		-	16,0±12,7 16 (7-25)	10,2±7,9 8 (1-30)	0,424

* $p<0,05$, ** $p<0,001$, Ort: Ortalama, ss: standart sapma, Med: Medyan, Min: Minimum, Maks: Maksimum, a: ki-kare ve fisher exact test, b: Kruskal Wallis test, Gruplar arasındaki farklılığın incelenmesinde Post Hoc Tamhane’s T2 testi kullanıldı.

Hastaların tedavisi değerlendirildi. En sık favipravir kullanımı mevcuttu. Hastaların 48 (% 36,6)’ine kortikosteroid, 18 (% 13,7)’ine immunmodulator tedavi verilmişti (Tablo 6).

Takipte gelişen enfeksiyon ise hastalardan 32 (% 24,4)’sinde belirlendi. Takipte gelişen enfeksiyon tiplerine bakıldığında; 17 (% 53,2)’sinde bakteriyel pnömoni, 7 (%

21,9)’sinde üriner sistem enfeksiyon, 5 (% 15,6)’inde fungal pnömoni, 2 (% 6,2)’sinde zona, 1 (% 3,1)’inde ise gastroenterit varlığı tespit edildi.

Tablo 6. Tedavi sürecine ilişkin bulguların incelenmesi

	Frekans (n)	Yüzde (%)
Favipravir	120	91,6
Hidroksiklorokin	7	5,3
Antikoagulan	106	80,9
Streoid tedavisi	48	36,6
İmmunmodulator tedavi	18	13,7
Tosilizumab	5	27,8
Anakinra	13	72,2

Tablo 7. Takip sürecinde hastaların değerlendirilmesi

	Frekans (n)	Yüzde (%)
Takipte gelişen enfeksiyon	32	24,4
Enfeksiyon tipi		
Bakteriyel pnömoni	17	53,2
Fungal pnömoni	5	15,6
Gastroenterit	1	3,1
Üriner sistem enfeksiyon	7	21,9
Zona	2	6,2

Ayaktan tedavi gören hastalarda favipravir ($p=0,022$), antikoagulan ($p=0,004$), streoid tedavisi ($p<0,001$), immünmodulator tedavisi ($p<0,001$) ve sekonder enfeksiyon ($p<0,001$) gelişiminin servis ve yoğun bakımda tedavi gören hastaların oranlarına göre daha düşük olduğu belirlendi ($p<0,05$).

Tedavi ve takip sürecine ilişkin Tablo 8 ve 9’da yer alan diğer değişkenler ile çalışma grupları arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p>0,05$).

Tablo 8. Tedavi sürecine ilişkin bulgular ile çalışma grupları arasındaki farklılığın incelenmesi

	Ayaktan (n=67)	Servis (n=47)	Yoğun bakım (n=17)	p ^a
	n(%)	n(%)	n(%)	
Favipravir.	57 (85,1)	46 (97,9)	17 (100,0)	0,022*
Hidroksiklorokin	3 (4,5)	4 (8,5)	-	0,370
Antikoagulan	47 (70,1)	42 (89,4)	17 (100,0)	0,004**
Streoid tedavisi	7 (10,4)	27 (57,4)	14 (82,4)	<0,001**
İmmunmodulator tedavi	-	10 (21,3)	8 (47,1)	<0,001**
Tosilizumab	2 (20,0)	3 (37,5)	5 (27,8)	0,410
Anakinra	8 (80,0)	5 (62,5)	13 (72,2)	

* p<0,05, **p<0,001, a: ki-kare ve fisher exact test

Tablo 9. Takip sürecine ilişkin bulgular ile çalışma grupları arasındaki farklılığın incelenmesi

	Ayaktan (n=67)	Servis (n=47)	Yoğun bakım (n=17)	p ^a
	n(%)	n(%)	n(%)	
Takipte gelişen enfeksiyon	5 (7,5)	13 (27,7)	14 (82,4)	<0,001**

* p<0,05, **p<0,001, a: ki-kare ve fisher exact test

Tablo 10’da hastaların COVID-19 öncesi dönem, tanı, 1. ay, 3. ay, 6. ay ve 12. ay PCFS ölçeğine ilişkin bulguları özetlendi.

Tablo 10. PCFS ilişkin bulguların incelenmesi

	Frekans (n)	Yüzde (%)
PCFS pre covid grade		
0	94	71,8
1	-	-
2	34	26,0
3	3	2,2
4	-	-
PCFS tanı grade		
0	2	1,5
1	10	7,6
2	11	8,4
3	88	67,2
4	20	15,3

Tablo 10'nun devamı

PCFS 1. ay grade		
0	15	11,5
1	4	3,1
2	17	13,0
3	85	64,9
4	10	7,6
PCFS 3. ay grade		
0	32	24,6
1	10	7,7
2	30	23,1
3	55	42,3
4	2	1,5
D	1	0,8
PCFS 6. ay grade		
0	45	34,9
1	12	9,3
2	37	28,7
3	32	24,8
4	2	1,6
D	1	0,8
PCFS 12. ay grade		
0	54	42,2
1	10	7,8
2	42	32,8
3	19	14,8
4	-	-
D	3	2,3

Ayaktan tedavi gören hastalarda PCFS precovid grade 0 ($p<0,001$); PCFS tanı grade 0 ve 1 ($p<0,001$); PCFS 12. ay değerlerinde grade 0 olma sıklığının servis ve yoğun bakımda tedavi gören hastalara göre daha yüksek orana sahip oldukları saptandı. PCFS 1. ay grade 4 ($p<0,001$); PCFS 3. ay grade 3 ve 4 ($p=0,002$) olma sıklığı ise ayaktan tedavi gören hastalarda, servis ve yoğun bakımda tedavi gören hastalara göre daha düşük orana sahip olduğu tespit edildi ($p<0,05$) (Tablo 11).

Tablo 11. PCFS ilişkin bulgular ile çalışma grupları arasındaki farklılıkların incelenmesi

	Ayaktan (n=67)	Servis (n=47)	Yoğun bakım (n=17)	p ^a
	n(%)	n(%)	n(%)	
PCFS pre covid grade				
0	59 (88,1)	30 (63,8)	5 (29,4)	<0,001**
1	-	-	-	
2	8 (11,9)	15 (31,9)	11 (64,7)	
3	-	2(4,3)	1(5,9)	
4	-	-	-	
PCFS tanı grade				
0	2 (3,0)	-	-	<0,001**
1	8 (11,9)	2 (4,3)	-	
2	10 (14,9)	1 (2,1)	-	
3	42 (62,7)	37 (78,7)	9 (52,9)	
4	5 (7,5)	7 (14,9)	8 (47,1)	
PCFS 1. ay grade				
0	7 (10,4)	7 (14,9)	1 (5,9)	<0,001**
1	4 (6,0)	-	-	
2	11 (16,4)	6 (12,8)	-	
3	44 (65,7)	32 (68,1)	9 (52,9)	
4	1 (1,5)	2 (4,3)	7 (41,2)	
PCFS 3. ay grade				
0	17 (25,8)	14 (29,8)	1 (5,9)	0,003**
1	9 (13,6)	1 (2,1)	-	
2	17 (25,8)	9 (19,1)	4 (23,5)	
3	23 (34,8)	22 (46,8)	10 (58,8)	
4	-	-	2 (11,8)	
D	-	1(2,1)	-	
PCFS 6. ay grade				
0	26 (40,0)	17 (36,2)	2 (11,8)	0,121
1	9 (13,8)	2 (4,3)	1 (5,9)	
2	17 (26,2)	15 (31,9)	5 (29,4)	
3	13 (20,0)	11 (23,4)	8 (47,1)	
4	-	1 (2,2)	1 (5,9)	
D	-	1(2,1)	-	

Tablo 11'nin devamı

PCFS 12. ay grade				
0	36 (55,4)	16 (34,8)	2 (11,8)	0,003**
1	7 (10,8)	2 (4,3)	1 (5,9)	
2	16 (24,6)	18 (39,1)	8 (47,1)	
3	6(9,2)	7(15,2)	6(35,3)	
4	-	-	-	
D	-	3(6,5)	-	

* p<0,05, **p<0,001, a: ki-kare ve fisher exact test

Hastaların tanı anında en sık sırasıyla; 113 (86,3)'ünde Halsizlik yorgunluk, 92 (70,2)'sinde Efor sırasında çabuk yorulma, 91 (69,5)'inde Öksürük, 93 (71,0)'ünde Miyalji bulguları mevcuttu.

Hastaların 1. ay bulgularında en sık sırasıyla; 98 (74,8)'inde Efor sırasında çabuk yorulma ve 74 (56,5)'ünde halsizlik yorgunluk bulguları tespit edildi.

3. ay, 6. ay, 12. ay bulgularında en sık sırasıyla 66 (50,4), 50 (38,2), 48 (36,6) kişide efor sırasında çabuk yorulma semptomu mevcuttu (Tablo 12).

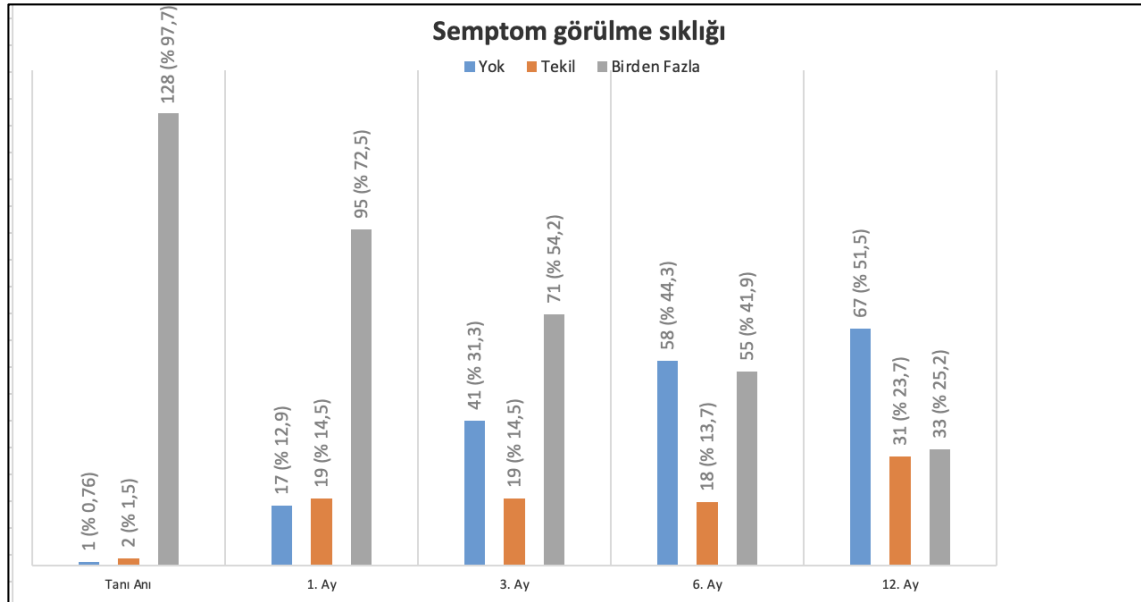
Tablo 12. Hastaların tanı, 1. ay, 3. ay, 6. ay ve 12. ay semptomlarının incelenmesi

	Tanı anı	1. ay	3. ay	6. ay	12. ay
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
Semptom	127 (96,9)				
Tanı bulguları					
Ateş	74 (56,5)	5 (3,8)	-	-	-
Halsizlik yorgunluk	113 (86,3)	74 (56,5)	52 (39,7)	34 (26,0)	21 (16,0)
Efor sırasında çabuk yorulma	92 (70,2)	98 (74,8)	66 (50,4)	50 (38,2)	48 (36,6)
Öksürük	91 (69,5)	34 (26,0)	11 (8,4)	6 (4,6)	3 (2,3)
Dispne	66 (50,4)	35 (26,7)	14 (10,7)	8 (6,1)	2 (1,5)
Miyalji	93 (71,0)	45 (34,4)	24 (18,3)	14 (10,7)	9 (6,9)
Artralji	76 (58,0)	36 (27,5)	17 (13,0)	9 (6,9)	9 (6,9)
Çarpıntı	42 (32,1)	25 (19,1)	14 (10,7)	10 (7,6)	12 (9,2)
Baş ağrısı	72 (55,0)	25 (19,1)	17 (13,0)	7 (5,3)	3 (2,3)
Uyku bozukluğu	64 (48,9)	31 (23,7)	17 (13,0)	15 (11,5)	3 (2,3)
Unutkanlık	48 (36,6)	32 (24,4)	29 (22,1)	18 (13,7)	6 (4,6)
Konsantrasyon güçlüğü	39 (29,8)	26 (19,8)	11 (8,4)	10 (7,6)	4 (3,1)

Tablo 12'nin devamı

İştahsızlık	77 (58,8)	20 (15,3)	8 (6,1)	5 (3,8)	4 (3,1)
Koku kaybı	79 (60,3)	32 (24,4)	19 (14,5)	12 (9,2)	3 (2,3)
Tat kaybı	76 (58,0)	24 (18,3)	12 (9,2)	9 (6,9)	2 (1,5)
İshal	28 (21,4)	4 (3,1)	1 (0,8)	-	1 (0,8)
Cilt bulguları	6 (4,6)	-	-	-	-
Görme sorunları	3 (2,3)	1 (0,8)	1 (0,8)	-	1 (0,8)

Hastaların tanı anında en az 1 semptom görülme oranı %99,2 iken, 1. ayda %87, 3. ayda %68,7, 6. ayda 55,6, 12. ayda ise %48,9 olarak tespit edildi (Şekil 13).



Şekil 13. Hastaların tanı anında, 1-3-6-12. aylarda semptom görülme sıklığı

Hastaların tanı anı bulguları incelendiğinde ayaktan tedavi gören hastalarda; ateş ($p=0,021$) ve Dispne ($p=0,002$) görülme sıklığının servis ve yoğun bakımda tedavi gören hastaların oranlarına göre düşük; koku kaybı ($p<0,001$) ve tat kaybı ($p=0,010$) görülme sıklıklarının ise daha yüksek olduğu saptandı ($p<0,05$).

Tanı sonrası 1. ay bulguları incelendiğinde yoğun bakımda tedavi gören hastalarda halsizlik yorgunluk ($p=0,018$), dispne ($p<0,001$) ve uyku bozukluğu ($p=0,001$) bulgularının, ayaktan ve serviste tedavi gören hastalara göre daha yüksek orana sahip oldukları tespit edildi ($p<0,05$).

Tanı sonrası 3. ay bulgularında yoğun bakımda tedavi gören hastalarda Efor sırasında çabuk yorulma ($p=0,018$) ve Dispne ($p=0,001$) bulgularının ayaktan ve serviste tedavi gören hastaların oranlarına göre yüksek olduğu saptandı ($p<0,05$). Koku kaybının ($p=0,008$) ise ayaktan tedavi gören hastalarda, servis ve yoğun bakımda tedavi gören hastaların oranlarına göre daha yüksek olduğu belirlendi ($p<0,05$).

Tanı sonrası 6. ay bulgularında yoğun bakımda tedavi gören hastaların Efor sırasında çabuk yorulma ($p<0,001$), dispne ($p=0,032$), uyku bozukluğu ($p<0,001$) ve Unutkanlık ($p=0,012$) oranlarının ayaktan ve serviste tedavi gören hastaların oranlarına göre daha yüksek olduğu saptandı ($p<0,05$).

Tanı sonrası 12. ay bulgularında yoğun bakımda tedavi gören hastalarda efor sırasında çabuk yorulma ($p<0,001$), dispne ($p=0,001$) ve çarpıntı ($p=0,006$) görülme sıklıklarının, ayaktan ve serviste tedavi gören hastaların oranlarına göre daha yüksek olduğu tespit edildi ($p<0,05$) (Tablo 13).

Tablo 13. Çalışma gruplarında tanı anında, 1. ay, 3. ay, 6. ay ve 12. aydaki semptomların incelenmesi

Tanı bulguları	Tanı anı	1. ay	3. ay	6. ay	12. ay
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
Ateş					
Ayaktan (n=67)	30 (44,8)	1 (1,5)	-	-	-
Servis (n=47)	32 (68,1)	3 (6,4)	-	-	-
Yoğun bakım (n=17)	12 (70,6)	1 (5,9)	-	-	-
p	0,021*	0,363			
Halsizlik yorgunluk					
Ayaktan (n=67)	54 (80,6)	31 (46,3)	23 (34,3)	16 (23,9)	9 (13,4)
Servis (n=47)	45 (95,7)	29 (61,7)	18 (38,3)	10 (21,3)	6 (12,8)
Yoğun bakım (n=17)	14 (82,4)	14 (82,4)	11 (64,7)	8 (47,1)	6 (35,3)
p	0,061	0,018*	0,071	0,099	0,067
Efor sırasında çabuk yorulma					
Ayaktan (n=67)	41 (61,2)	45 (67,2)	30 (44,8)	15 (22,4)	13 (19,4)
Servis (n=47)	37 (78,7)	38 (80,9)	22 (46,8)	22 (46,8)	21 (44,7)
Yoğun bakım (n=17)	14 (82,4)	15 (88,2)	14 (82,4)	13 (76,5)	14 (82,4)
p	0,066	0,100	0,018*	<0,001**	<0,001**

Tablo 13'nün devamı

Öksürük					
Ayaktan (n=67)	41 (61,2)	15 (22,4)	4 (6,0)	2 (3,0)	1 (1,5)
Servis (n=47)	38 (80,9)	11 (23,4)	3 (6,4)	3 (6,4)	1 (2,1)
Yoğun bakım (n=17)	12 (70,6)	8 (47,1)	4 (23,5)	1 (5,9)	1 (5,9)
p	0,080	0,103	0,054	0,668	0,555
Dispne					
Ayaktan (n=67)	25 (37,3)	12 (17,9)	3 (4,5)	1 (1,5)	-
Servis (n=47)	27 (57,4)	12 (25,5)	5 (10,6)	4 (8,5)	-
Yoğun bakım (n=17)	14 (82,4)	11 (64,7)	6 (35,3)	3 (17,6)	2 (11,8)
p	0,002**	<0,001**	0,001**	0,032*	0,001**
Miyalji					
Ayaktan (n=67)	49 (73,1)	21 (31,3)	14 (20,9)	5 (7,5)	4 (6,0)
Servis (n=47)	33 (70,2)	18 (38,3)	7 (14,9)	6 (12,8)	3 (6,4)
Yoğun bakım (n=17)	11 (64,7)	6 (35,3)	3 (17,6)	3 (17,6)	2 (11,8)
p	0,783	0,741	0,715	0,405	0,691
Artralji					
Ayaktan (n=67)	41 (61,2)	15 (22,4)	8 (11,9)	2 (3,0)	4 (6,0)
Servis (n=47)	27 (57,4)	16 (34,0)	6 (12,9)	4 (8,5)	5 (10,6)
Yoğun bakım (n=17)	8 (47,1)	5 (29,4)	3 (17,6)	3 (17,6)	-
p	0,571	0,383	0,821	0,088	0,304
Çarpıntı					
Ayaktan (n=67)	23 (34,3)	14 (20,9)	7 (10,4)	2 (3,0)	3 (4,5)
Servis (n=47)	13 (27,7)	7 (14,9)	4 (8,5)	6 (12,8)	4 (8,5)
Yoğun bakım (n=17)	6 (35,3)	4 (23,5)	3 (17,6)	2 (11,8)	5 (29,4)
p	0,720	0,639	0,577	0,121	0,006**
Baş ağrısı					
Ayaktan (n=67)	41 (61,2)	16 (23,9)	9 (13,4)	2 (3,0)	1 (1,5)
Servis (n=47)	24 (51,1)	7 (14,9)	6 (12,8)	4 (8,5)	1 (2,1)
Yoğun bakım (n=17)	7 (41,2)	2 (11,8)	2 (11,8)	1 (5,9)	1 (5,9)
p	0,266	0,346	0,982	0,432	0,555
Uyku bozukluğu					
Ayaktan (n=67)	31 (46,3)	13 (19,4)	8 (11,9)	3 (4,5)	-
Servis (n=47)	23 (48,9)	8 (17,0)	5 (10,6)	5 (10,6)	2 (4,3)
Yoğun bakım (n=17)	10 (58,8)	10 (58,8)	4 (23,5)	7 (41,2)	1 (5,9)
p	0,652	0,001**	0,374	<0,001**	0,186

Tablo 13'nün devamı

Unutkanlık					
Ayaktan (n=67)	24 (35,8)	15 (22,4)	13 (19,4)	9 (13,4)	2 (3,0)
Servis (n=47)	16 (34,0)	9 (19,1)	10 (21,3)	3 (6,4)	3 (6,4)
Yoğun bakım (n=17)	8 (47,1)	8 (47,1)	6 (35,3)	6 (35,3)	1 (5,9)
p	0,622	0,062	0,365	0,012*	0,668
Konsantrasyon güçlüğü					
Ayaktan (n=67)	24 (35,8)	13 (19,4)	6 (9,0)	6 (9,0)	2 (3,0)
Servis (n=47)	10 (21,3)	7 (14,9)	2 (4,3)	2 (4,3)	2 (4,3)
Yoğun bakım (n=17)	5 (29,4)	6 (35,3)	3 (17,6)	2 (11,8)	-
p	0,247	0,194	0,227	0,512	0,682
İştahsızlık					
Ayaktan (n=67)	35 (52,2)	7 (10,4)	3 (4,5)	4 (6,0)	1 (1,5)
Servis (n=47)	31 (66,0)	8 (17,0)	2 (4,3)	-	2 (4,3)
Yoğun bakım (n=17)	11 (64,7)	5 (29,4)	3 (17,6)	1 (5,9)	1 (5,9)
p	0,297	0,139	0,103	0,234	0,538
Koku kaybı					
Ayaktan (n=67)	51 (76,1)	22 (32,8)	16 (23,9)	10 (14,9)	3 (4,5)
Servis (n=47)	23 (48,9)	8 (17,0)	2 (4,3)	1 (2,1)	-
Yoğun bakım (n=17)	5 (29,4)	2 (11,8)	1 (5,9)	1 (5,9)	-
p	<0,001**	0,066	0,008**	0,058	0,231
Tat kaybı					
Ayaktan (n=67)	46 (68,7)	15 (22,4)	9 (13,4)	7 (10,4)	2 (3,0)
Servis (n=47)	25 (53,2)	8 (17,0)	2 (4,3)	1 (2,1)	-
Yoğun bakım (n=17)	5 (29,4)	1 (5,9)	1 (5,9)	1 (5,9)	-
p	0,010*	0,279	0,218	0,221	0,379
İshal					
Ayaktan (n=67)	12 (17,9)	4 (6,0)	-	-	-
Servis (n=47)	13 (27,7)	-	1 (2,1)	-	-
Yoğun bakım (n=17)	3 (17,6)	-	-	-	-
p	0,422	0,139	0,406		
Cilt bulguları					
Ayaktan (n=67)	6 (9,0)	-	-	-	-
Servis (n=47)	-	-	-	-	-
Yoğun bakım (n=17)	-	-	-	-	-
p	0,050				

Tablo 13'nün devamı

Görme sorunları					
Ayaktan (n=67)	3 (4,5)	1 (1,5)	1 (1,5)	-	1 (1,5)
Servis (n=47)	-	-	-	-	-
Yoğun bakım (n=17)	-	-	-	-	-
p	0,231	0,618	0,618		0,618

* p<0,05, **p<0,001, ki-kare ve fisher exact test

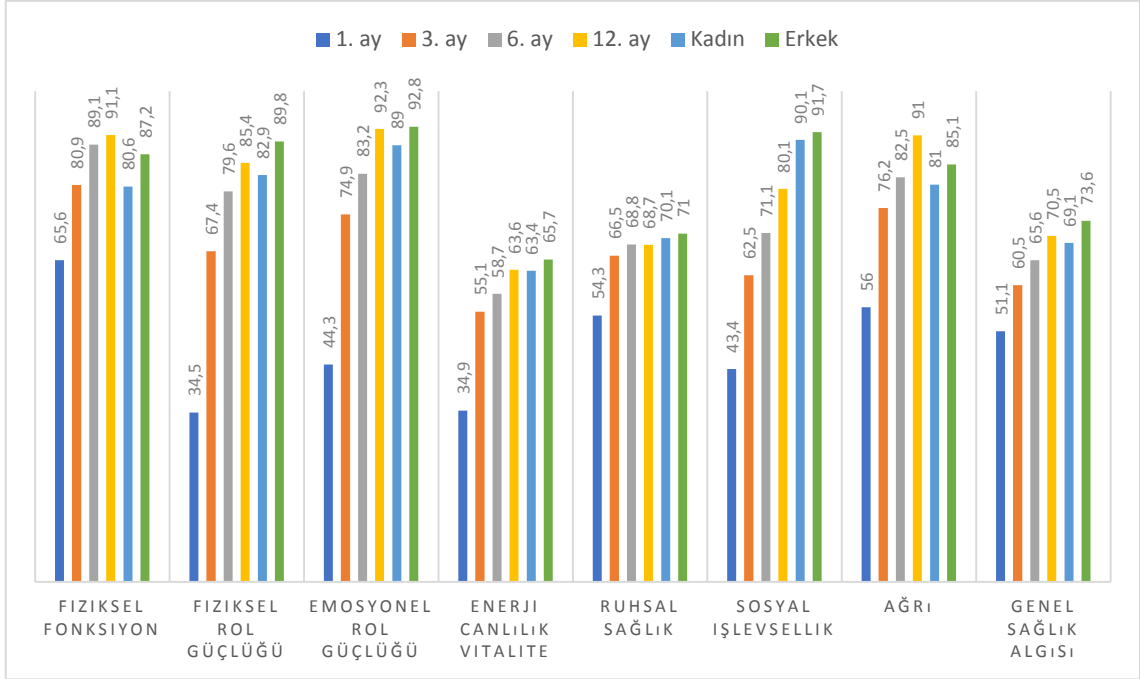
Araştırmada kullanılan SF-36 ölçek skorlarının 1. ay, 3. ay, 6. ay ve 12. ay bulgularının incelenmesi

Tablo 14. Araştırmada kullanılan ölçek skorlarının 1. ay, 3. ay, 6. ay ve 12. ay bulgularının incelenmesi

	1. ay	3. ay	6. ay	12. ay
	Ort±ss	Ort±ss	Ort±ss	Ort±ss
Fiziksel fonksiyon	65,6±32,9	80,9±24,5	89,1±18,7	91,1±14,2
Fiziksel rol güçlüğü	34,5±42,9	67,4±42,3	79,6±35,1	85,4±30,9
Emosyonel rol güçlüğü	44,3±46,3	74,9±40,4	83,2±33,8	92,3±25,8
Enerji canlılık vitalite	34,9±23,8	55,1±21,4	58,7±20,9	63,6±15,2
Ruhsal sağlık	54,3±22,3	66,5±17,7	68,8±17,2	68,7±12,6
Sosyal işlevsellik	43,4±31,8	62,5±28,9	71,1±27,1	80,1±18,2
Ağrı	56,0±33,8	76,2±26,7	82,5±23,9	91,0±17,7
Genel sağlık algısı	51,1±21,1	60,5±18,6	65,6±18,3	70,5±15,5

Ort: Ortalama, ss: standart sapma, Med: Medyan, Min: Minimum, Maks: Maksimum

Çalışmamızda SF-36 yaşam kalitesi 8 alt ölçeği, 1-3-6-12. aylarda Türk toplumu norm değerleriyle karşılaştırdığımızda 1 ve 3. aylarda 8 alt ölçeğin tümünde daha düşük ölçek puanları gözlenmiştir. Zaman ilerledikçe ölçek puanlarında iyileşmeler saptanmıştır.



Şekil 14. SF-36 yaşam kalitesi 8 alt ölçeğinin, 1-3-6-12. aylarda Türk toplumu norm değerleriyle karşılaştırılması

Hastaların 1. ay Fiziksel fonksiyon ($p<0,001$), Fiziksel rol güçlüğü ($p=0,001$), Enerji canlılık vitalite ($p=0,028$), Sosyal işlevsellik ($p=0,001$) ve Genel sağlık algısı ($p<0,001$) ölçek puanlarında hasta grupları arasında anlamlı bir farklılık olduğu gözlemlendi ($p<0,05$). Gruplar arasındaki farklılığın kaynağı incelendiğinde Fiziksel fonksiyon, Fiziksel rol güçlüğü, Enerji canlılık vitalite, Sosyal işlevsellik ve Genel sağlık algısı ölçek puanlarının yoğun bakımda tedavi gören hastalarda, ayakta ve serviste tedavi gören hastaların ölçek puanlarına göre daha düşük olmasından kaynaklandığı belirlendi ($p<0,05$).

Hastaların 12. ay Fiziksel fonksiyon ($p=0,001$), Fiziksel rol güçlüğü ($p=0,025$) ve Sosyal işlevsellik ($p=0,031$) ölçek puanlarında hasta grupları arasında anlamlı bir farklılık olduğu gözlemlendi ($p<0,05$). Gruplar arasındaki farklılığın kaynağı incelendiğinde yoğun bakımda tedavi gören hastalarda Fiziksel fonksiyon, Fiziksel rol güçlüğü ve Sosyal işlevsellik ölçek puanlarının ayakta ve serviste tedavi gören hastaların ölçek puanlarına göre daha düşük olmasından kaynaklandığı gözlemlendi ($p<0,05$).

Tablo 15’de hastaların 12. ay ve 1. ay ölçek puanları arasındaki değişimi görebilmek için Delta ölçek değerleri hesaplandı. Yapılan hesaplama sonucunda Fiziksel fonksiyon ($p=0,001$), Emosyonel rol güçlüğü ($p=0,049$) ve Genel sağlık algısı

($p<0,001$) ölçek puanları karşılaştırıldığında hasta grupları arasında anlamlı bir farklılık olduğu gözlemlendi ($p<0,05$). Gruplar arasındaki farklılığın kaynağı incelendiğinde yoğun bakımda tedavi gören hastaların Fiziksel fonksiyon, Emosyonel rol gücü ve Genel sağlık algısı ölçek puanlarında ayaktan ve serviste tedavi gören hastaların ölçek puanlarına göre daha fazla değişim göstermesinden kaynaklandığı tespit edildi ($p<0,05$) (Tablo 15).

Tablo 15. Çalışma Gruplarında SF-36 Yaşam Kalitesi Ölçeği 1. ay, 12. ay ve delta puanlarının karşılaştırılması

	1. ay	12. ay	Delta (12.ay-1.ay)
	Ort±ss	Ort±ss	
Fiziksel fonksiyon			
Ayaktan (n=67)	77,2±24,1	93,9±11,6	17,1±21,5
Servis (n=47)	63,7±30,7	89,5±14,0	24,9±26,5
Yoğun bakım (n=17)	25,6±37,3	84,1±20,6	58,5±35,6
p	<0,001**	0,001**	0,001**
Fiziksel rol gücü			
Ayaktan (n=67)	44,8±44,1	90,8±24,4	46,2±42,7
Servis (n=47)	30,3±41,7	84,3±32,3	52,9±48,9
Yoğun bakım (n=17)	5,88±24,3	67,6±43,1	61,8±45,2
p	0,001**	0,025*	0,758
Emosyonel rol gücü			
Ayaktan (n=67)	44,8±44,0	92,8±23,9	46,7±48,2
Servis (n=47)	51,1±49,1	90,7±29,4	36,4±52,4
Yoğun bakım (n=17)	23,5±43,7	94,1±24,3	70,6±46,9
p	0,106	0,907	0,049*
Enerji canlılık vitalite			
Ayaktan (n=67)	38,6±21,9	63,8±16,3	24,9±25,1
Servis (n=47)	33,8±24,9	63,1±15,7	27,8±23,9
Yoğun bakım (n=17)	23,2±25,2	64,1±9,7	40,9±23,7
p	0,028*	0,607	0,064
Ruhsal sağlık			
Ayaktan (n=67)	54,9±19,5	68,2±13,8	12,2±8,6
Servis (n=47)	57,4±23,9	69,8±11,5	10,7±24,1
Yoğun bakım (n=17)	43,8±26,6	68,2±11,1	24,5±26,5
p	0,121	0,877	0,060

Tablo 15'nin devamı

Sosyal işlevsellik			
Ayaktan (n=67)	50,4±25,6	83,3±18,1	31,5±32,5
Servis (n=47)	41,6±37,1	78,2±19,1	35,7±36,5
Yoğun bakım (n=17)	20,6±28,6	72,8±13,4	52,2±29,4
p	0,001**	0,031*	0,061
Ağrı			
Ayaktan (n=67)	55,5±32,7	91,9±14,8	36,3±31,8
Servis (n=47)	55,9±35,6	88,1±22,5	31,3±36,4
Yoğun bakım (n=17)	58,5±34,8	95,3±13,4	36,8±32,1
p	0,968	0,245	0,335
Genel sağlık algısı			
Ayaktan (n=67)	57,5±21,1	72,9±13,9	14,3±18,1
Servis (n=47)	48,4±17,5	68,9±17,5	19,9±18,1
Yoğun bakım (n=17)	33,5±19,2	65,3±14,7	31,8±17,0
p	<0,001**	0,078	<0,001**

* p<0,05, **p<0,001, Kruskal Wallis test, Gruplar arasındaki farklılığın kaynağı Post Hoc Tamhane's T2 testi kullanıldı.

5. TARTIŞMA

COVID-19, 2019 yılında Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıktıktan sonra DSÖ tarafından küresel salgın olarak tanımlanmıştır. Enfeksiyonun akut klinik tablosu ve tedavisi araştırılırken, literatürde hastalığın uzun dönem etkileri ile ilgili klinik çalışmalar yer almaya başlamıştır. Çeşitli araştırmalarda COVID-19'u geçirmiş kişilerde birçok organ ve sistemde kalıcı hasar kalabileceğini destekleyen veriler tespit edilmeye başlanmıştır.¹¹² Çalışmadaki amacımız COVID-19 ile enfekte olan kişilerin, akut enfeksiyondan bir yıla kadar olan dönemdeki semptomları belirlemek ve PCFS fonksiyonel kısıtlılık ölçeği ve SF-36 yaşam kalitesi ölçeği ile fonksiyonel kısıtlılık varlığını belirlemek ve COVID-19 enfeksiyonunun yaşam kalitesi üzerine etkilerini tespit etmektir.

Çalışmamızda hastalarımızın yaş ortalaması $43,7 \pm 15,3$ olup yoğun bakımda tedavi gören hasta grubunun ayaktan ve serviste tedavi gören hasta grubuna göre yaş ortalamasının daha yüksek olduğu görüldü. Bu sonuçlarımız literatürde saptanan birçok veri uyumludur.¹¹³

Çalışmadaki hastaların %54,2'si erkekti. Literatürde cinsiyet ve ağır hastalık, mortalite bağlantısını araştıran pek çok çalışma bulunmaktadır. Onbinden fazla olgunun yer aldığı bir metaanalizde, cinsiyet ile ağır hastalık arasında bağlantı bulunamamıştır.¹¹³ Başka metaanalizde ise erkek cinsiyette COVID-19'un daha şiddetli ve mortal seyrettiği bildirilmiştir.^{114, 115} Bizim çalışmamızda erkek hastaların servis (%70,2) ve yoğun bakıma (%88,2) yatış oranları, kadın hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu. ($p < 0,001$). Hastalarımızın DSÖ tarafından geliştirilen CPS ortalaması $3,4 \pm 1,5$ idi.

Çin'den Zhou ve ark.'nın çalışmasında, hastanede yatış süresi ortalama 11 gün ve YBÜ'de yatış süresi ortalama 8 gün bulunmuştur.¹¹⁶ Türkiye'den Tanboğa ve ark.'nın çok merkezli çalışmasında; hastanede medyan kalış süresi 8 gün (5-12) ve yoğun bakımda kalış süresi 6 gün (1-13) olarak saptanmıştır.¹¹⁷ Literatürde hastanede ve yoğun bakımda kalış süresi bulguları çalışma dizaynına ve hasta popülasyonuna bağlı olarak çalışmalar arasında farklılık göstermektedir. Bizim çalışmamızda serviste yatan hastaların ortalama $8,3 \pm 5,3$ gün, yoğun bakımda yatan hastaların ise ortalama $10,8 \pm 8,2$ gün yattıkları belirlendi. Verilerimiz literatür ile benzer olarak saptanmıştır.

Çalışmamızda antiviral tedavi olarak en sık favipravir (%91,6) kullanımı mevcuttu. Farklı ülkelerden yapılan çalışmalarda kullanılan antiviral türü (favipravir, hidroksiklorokin, remdesivir, lopinavir ritonavir, oseltamivir) ve hastalara verilme yüzdesi çalışma dizaynı, hasta popülasyonu, çalışmanın yapıldığı ülkeye göre çok farklılık göstermiştir.¹¹⁸⁻¹²²

Ülkemizde tedavi rejimleri Sağlık Bakanlığı COVID-19 güncel rehberi doğrultusunda seçildiğinden çalışmamızda hastaların neredeyse tamamına favipiravir ve DMAH verilmiştir. Çalışmamızda hastaların 48 (% 36,6)'ine kortikosteroid, 18 (% 13,7)'ine immunmodulator tedavi verilmişti. Steroid ve immunmodulator kullanımının servis ve yoğun bakımda tedavi gören hastalarda ayaktan tedavi gören hastalara göre daha yüksek olduğu belirlendi ($p<0,05$). Farklı ülkelerde yapılan çalışmalarda steroid ve immunmodulator kullanımının %17 ile %62 arasında değiştiği ve şiddetli hastalık grubunda daha sık kullanıldığı görülmüştür.¹¹⁸⁻¹²³ Sonuçlarımız literatür ile benzer bulunmuştur.

On üç çalışmanın dahil edildiği bir metaanalizde radyolojik tutulum hastaların %89,76'ında olduğu görülmüş (%95 güven aralığı [GA]: %84,42-%93,84). Bu metanalizde tipik BT bulguları arasında buzlu cam opasitleri (%83,31), karışık konsolidasyonlu buzlu cam opasiteleri (%58,42), plevral kalınlaşma (%52,46), interlobüler septal kalınlaşma (%48,46) ve hava bronkogramları (%46,46) olarak saptanmış. En yaygın anatomik dağılımın bilateral (%78,2) ve periferik tutulum (%76,95) şeklinde olduğu saptanmış.¹²⁴ Bizim çalışmamızda radyolojik tutulum hastalardan 77 (% 80,2)'sinde gözlenirken; radyolojik tutulum 65 (% 80,5) hastada bilateral, 15 (% 19,5) hastada ise tek taraflı olduğu saptandı. Tutulum cinsi hastaların 70 (% 90,9)'inde buzlu cam, 7 (% 9,1)'sinde konsolidasyon şeklinde olduğu belirlendi.

Yu ve ark. hafif ve şiddetli hastalığa sahip 70 hastayı ince kesit BT ile karşılaştırdıkları bir çalışmada daha şiddetli hastalıkta daha fazla akciğer segmenti tutulumu, daha yaygın opasiteler ve sık interlobüler septal kalınlaşma, hava bronkogramları ve plevral efüzyon bulguları olduğu belirtilmiştir.¹²⁵

1563 hastanın değerlendirildiği çok merkezli başka bir çalışmada kritik hasta grubunda Bt bulgularında konsolidasyon, subplevral ayrılma, kaldırım taşı paterni, kavite, ters halo işareti, hava bronkogramı, halo işareti, plevral kalınlaşma, mikronodül ve subplevral eğrisel çizgi görülme oranları, ciddi olmayan hastalara göre anlamlı

derecede yüksek olduğu ve kritik hasta grupta bilateral akciğer hastalığı ve multilobar akciğer hastalığının daha yaygın olduğu gösterilmiştir.¹²⁶ Bizim de çalışmamız da Bt bulgularında akciğer tutulumu servis ve yoğun bakımda tedavi gören hastalarda ayaktan tedavi gören hastalara göre daha yüksek idi ($p<0,001$). Ayrıca bilateral akciğer tutulum görülme sıklığının da, servis ve yoğun bakımda tedavi gören hastalarda göre ayaktan tedavi gören hastalara daha yüksek olduğu saptandı ($p<0,001$).

İtalyada yapılan 72 hastanenin YBÜ'sine yatırılan 1591 hastanın incelendiği çalışmada hastaların %68'inde en az bir ek komorbid hastalık mevcuttu. En sık görülen komorbid hastalıklar sırasıyla hipertansiyon (%49), KVH (%21), hiperkolesterolemi (%18), diyabet (%17) idi.¹²⁷ Çin' de 191 hastanın incelendiği bir retrospektif kohort çalışmasında ise hastaların %48'inde en az bir komorbid hastalık mevcuttu ve en sık izlenen hastalıklar sırasıyla hipertansiyon (%30), diyabet (%19), KVH (%8) olarak tespit edilmiştir.¹²⁸ Bizim çalışmamızda hastaların % 61,8 inde en az bir komorbid hastalık gözlemlendi. HT(%17,6) ve KVS (%13,7), DM (%11,5) en sık eşlik eden hastalıklardı. Sonuçlarımız literatür ile benzer bulunmuştur.

Komorbiditeler ve hastalık şiddeti arasındaki ilişki değerlendirildiğinde Kanada'da yapılan bir çalışmada kardiyovasküler hastalıklar, nörolojik durumlar, diabetes mellitus, hipertansiyon, böbrek hastalıkları şiddetli COVID-19 açısından risk faktörü olarak tespit edilmiştir.¹²⁹ Başka birçok çalışmada da hipertansiyon, diabetes mellitus, obezite, KOAH, kanser ve böbrek hastalıklarının COVID-19 şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.¹²⁷ Bizim çalışmamızda da ayaktan tedavi gören hasta grubunda DM ($p=0,029$), HT ($p=0,028$), KVS ($p<0,001$), KOAH/ASTİM ($p=0,001$) görülme sıklıklarının servis ve yoğun bakımda tedavi gören hastaların oranlarına göre anlamlı oranda daha düşük olduğu görülüp sonuçlarımız literatür ile benzer bulunmuştur.

COVID-19 ilişkili semptomlar oldukça heterojendir, aynı şekilde COVID-19 sonrası dönemde de çok çeşitli semptomlar bildirilmiştir. Semptomlar bazen kaybolabilir veya tekrar geri gelebilir. İtalya da 143 hasta üzerinde yapılan bir çalışma da COVID-19'dan iyileşen hastalar taburcu edildikten 60 gün sonra kalıcı semptomlar açısından değerlendirilmiş. Hastaların yalnızca 18'i (%12,6) COVID-19 ile ilgili herhangi bir semptom bildirmezken, %32'sinde 1 veya 2 semptom ve %55'inde 3 veya daha fazla semptom olduğu gözlemlenmiştir.⁷⁵ Çin'de yapılan başka bir kohort çalışmasında 1276 COVID-19 hastası 6. Ay ve 12.ayda değerlendirilmiş. Çalışma sonuçlarında 6.

Ayda en az bir semptomu olan %68 (831/1227) hasta mevcutken 12. ayda %49 (620/1272) hasta olarak bildirilmiştir (p<0.0001).¹²¹ Bizim çalışmamızda 1. ayda hastaların 17 (%12,9) si hiçbir semptom bildirmezken 19 (%14,5)'u bir semptom, 95 (%72,5)'i ise 2 veya daha fazla semptom bildirmiştir. Üçüncü ayda 41(%31,3) hasta herhangi bir semptom bildirmedi. 19 (%14,5) hasta bir semptom bildirdi, 71(%54,2) hasta 2 veya daha fazla semptom bildirmiştir. 12. Ayda 67(%51,5) hasta herhangi bir semptom bildirmezken, 31(%23,7) hasta 1 semptom bildirdi, 33 hasta(%25,2) ise 2 veya daha fazla semptom bildirmiştir. Çalışmamızda da literatür ile benzer olarak semptomların zaman içinde düzeldiği görülmüştür.

İtalya da 143 hasta üzerinde yapılan çalışmada hastalara taburcu edildikten 60 gün sonra kalıcı semptomlar açısından değerlendirilmiş. En sık semptomlar sırasıyla yorgunluk (%53,1), nefes darlığı (%43,4), artralji (%27,3) ve göğüs ağrısı (%21,7) olarak bildirilmiştir.⁷³ Lopez-Leon ve arkadaşları tarafından yapılan diğer bir çalışmada, 47.910 Long-COVID-19 hastasından oluşan 21 çalışmanın meta-analizinde COVID-19 ile ilişkili 55 tane uzun vadeli etki bildirilmiştir. Yorgunluk(%58), baş ağrısı (%44), dikkat bozukluğu (%27), saç dökülmesi (%25) ve nefes darlığının (%24), COVID-19'dan iyileşen hastalarda devam eden en sık görülen 5 semptom olduğu bildirilmiştir.¹³⁰

Çin'de yapılan başka bir kohort çalışmasında 1276 COVID-19 hastası 6. Ay ve 12.ayda değerlendirilmiş. Yorgunluk veya kas zayıflığı her iki vizitte de en sık görülen semptom olarak bildirilmiş, oranı 6. ayda %52 (636/1230) iken 12. ayda %20 (255/1272) olarak bulunmuştur (p<0.0001). Tüm çalışma gruplarında birçok semptomun örneğin, yorgunluk veya kas zayıflığı, uyku güçlükleri, saç dökülmesi, koku bozukluğu ve tat bozukluğu (tümü p<0.05;) zaman içinde önemli ölçüde düzeldiği bildirilmiştir ¹³¹ Çalışmamızda en sık semptomlar; 1. Ayda değerlendirildiğinde hastaların 98 (%74,8)'inde efor sırasında çabuk yorulma ve 74 (%56,5)'ünde halsizlik yorgunluk, 45(%34,4)'inde miyalji, 36(%27,5)'sında artralji, 35(%26,7)'inde dispne devam eden en sık 5 semptom olarak tespit edildi. 3-6-12. Ay değerlendirildiğinde ise en sık semptomlar efor sırasında çabuk yorulma, halsizlik yorgunluk olarak tespit edildi. Takip boyunca tüm semptomlar zaman içinde düzelme göstermiştir. Sonuçlarımız literatür ile benzer özellikte bulunmuştur. Huang ve ark. tarafından yapılan, taburcu edilmiş 1733 hastanın COVID-19 hastasının, semptom başlangıcından

itibaren ortalama 6. ayda değerlendirildiği çalışmada; hastaların %76'sı halen devam eden bir semptomlarının olduğunu ifade etmişlerdir ve şiddetli hastalık geçirenlerde bu oran daha da yüksek saptanmıştır.¹³² Zhang ve ark. yaptığı çalışmada; Çin'in Wuhan şehrinde COVID-19 geçirip üstünden 1 yıl geçenlerde COVID-19 komplikasyonlarını ve bununla ilişkili risk faktörlerini değerlendirmek için retrospektif, çok merkezli kohort çalışmasına, 2.433 hasta dahil edilmiş. Bu çalışmaya göre COVID-19'u ağır geçirenlerde yorgunluk, göğüste sıkışma, nefes darlığı, koku alma duyusunda bozulma, boğaz ağrısı gibi şikayetlerin görülme oranı; COVID-19'u hafif geçirenlerle kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır. Bu çalışmaya göre COVID-19 enfeksiyonunu hastanede yatarak geçiren kişilerde Long Covid Sendromu daha çok görülmektedir.¹³³ Peghin ve arkadaşlarının, asemptomatikten şiddetli ve kritik seviyeye uzanan farklı hastalık şiddetine sahip COVID-19 hastalarında yaptığı 6 aylık takip çalışmasında hastalarda COVID-19 semptom prevalansı %40,2 idi. En sık bildirilen kalıcı semptomlardan dispne, yorgunluk, nörolojik semptomların şiddetli hastalık grubuyla anlamlı ölçüde ilişkili olduğu belirtilirken, tat-koku kaybı ve bozuklukları görülmesinin hafif hastalık atlatanlarla anlamlı olarak ilişkili olduğu belirtilmiştir.¹³⁴ Çalışmamızda hastalar tanı sonrası 1-3-6-12 aylarda ayrı ayrı değerlendirildiğinde yoğun bakımda tedavi gören ağır hasta grubunda efor sırasında çabuk yorulma, halsizlik-yorgunluk, dispne, uyku bozukluğu, unutkanlık, çarpıntı semptomlarının ayakta ve serviste tedavi gören hastaların oranlarına göre daha yüksek olduğu tespit edildi. Peghin ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi tanı sırasında ve 3. Ayda tat ve koku bozukluklarının ayakta tedavi gören hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü ($p<0,05$). Çalışmamızda yoğun bakım şartlarında tedavi alan kritik hasta grubunda COVID-19 sonrası semptomlar ayakta ve serviste tedavi gören hasta grubuna göre daha sık görüldü. Bulgularımız literatür ile benzerdir.

Komorbid durumları olan veya immünosupresif tedavi alan, yoğun bakım yatışı olan COVID-19 hastaları, sekonder enfeksiyon riskinde artışa sahiptir. Yapılan bir meta-analizde, COVID-19 hastaları bakteriyel koenfeksiyon ve sekonder bakteriyel enfeksiyonun açısından değerlendirilmiş, sırasıyla %3,5 (%95 CI %0,4-6,7) ve %14,3'ünde (%95 CI %9,6-18,9) tespit edildiğini belirtilmiştir. Bu metaanalizde kritik durumdaki hastaların daha fazla bakteriyel enfeksiyona sahip olduklarını bildirilmiştir.¹³⁵ Zhou ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada Çin'deki

hastanelere başvuran 191 hastanın 28'inde (%15) sekonder bakteriyel enfeksiyon gözlemlendiğini bildirilmiştir.¹¹⁶

Çalışmamızda sekonder enfeksiyon, hastaların 32 (%24,4)'sinde belirlendi. Enfeksiyon tiplerine bakıldığında; 17 (%53,2)'sinde bakteriyle pnömoni, 7 (%21,9)'sine üriner sistem enfeksiyon, 5 (% 15,6)'inde fungal pnömoni, 2 (% 6,2)'sine zona enfeksiyonu, 1 (% 3,1)'ine ise gastroenterit varlığı tespit edildi. Ayakta tedavi gören hasta grubunda 5(%7,5) sekonder enfeksiyon ($p<0,001$) gelişiminin servis 13(27,7) ve yoğun bakımda 14 (82,4) tedavi gören hastaların oranlarına göre daha düşük olduğu belirlendi ($p<0,05$).

Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak kritik hasta grubunda daha fazla sekonder enfeksiyon olduğunu gözlemledik. Sonuçlarımızda literatüre bakıldığında sekonder enfeksiyon oranı daha yüksek olarak saptanmış olup bunun nedeninin bakteriyel koenfeksiyon ayrımı yapılmamasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Yaşam kalitesi, hastalıkların kişiye etkisini değerlendirmede önemli bir kavramdır ve SF-36 bu amaçla yaygın kullanılan bir ölçektir. SF-36 ölçeği romatolojik hastalık, kardivasküler hastalık, kronik böbrek yetmezliği, solunum sistemi hastalıkları gibi hastaların yaşam kalitesini etkileyebilecek birçok hastalıkta kullanılabilen yararlı ve pratik bir ölçektir. Amerika da yapılan gözlemsel bir kohort çalışmasında COVID-19'dan iyileşen 62 hasta SF-36 yaşam kalitesi ölçeği ile değerlendirilmiş. Katılımcılar hastalığın akut fazında oksijen gereksinimlerine göre hafif, orta ve şiddetli hastalığa sahip olarak kategorize edilmiş. SF-36 ölçeği SARS-Cov-2 PCR pozitifliğinden en az 15 gün sonra uygulanmış. Hastaneye yatan tüm hastaların orta veya şiddetli hastalığa sahip olduğu bildirilmiş. SF-36 alt ölçek puanları değerlendirildiğinde orta ve ağır hastalığa sahip hastalar, hafif hastalığı olan katılımcılar karşılaştırıldığında fiziksel fonksiyon, fiziksel sağlığa bağlı rol sınırlaması, enerji/canlılık vitalite, sosyal işlevsellik ve genel sağlık alt ölçek puanlarında anlamlı oranda daha düşük puan aldığı bildirilmiştir. Bu çalışmada, şiddetli ve orta şiddette COVID-19'un hafif hastalığı olanlara kıyasla yaşam kalitesi üzerinde daha büyük bir etkiye sahip olduğunu ve SF-36 alt ölçeklerinden fiziksel işlev, fiziksel sağlığa bağlı rol sınırlamaları, enerji/yorgunluk, ağrı, sosyal işlev ve genel sağlık ölçeklerinde puanların önemli ölçüde azalttığı vurgulanmıştır.¹³⁶ 124 hastanın değerlendirildiği prospektif gözlemsel başka bir çalışmada hastalar COVID-19 hastalığı sonrası 3. Ayda kapsamlı olarak sağlık

durumları açısından değerlendirilmiş. Hastalar hafif, orta ve kritik hastalığa sahip olanlar şeklinde kategorize edilmiş. Hastaların sağlık durumu SF-36 ölçeği ve Nijmegen Klinik Tarama Aracı (NCSI) ile ölçülmüş ve değerlendirilmiştir. SF-36 sonuçlarına bakıldığında tüm alt ölçek puanlarının, özellikle işlevsellik, enerji/yorgunluk ve genel sağlık alanlarının hafif hastalığı olan kişilerle karşılaştırıldığında, orta ile kritik hastalığa sahip kişilerde önemli ölçüde daha düşük olduğu bildirilmiştir.¹³⁷

Bizim çalışmamızda SF-36 ölçeği 1. Ayda uygulandığında Fiziksel fonksiyon ($p<0,001$), Fiziksel rol güçlüğü ($p=0,001$), Enerji canlılık vitalite ($p=0,028$), Sosyal işlevsellik ($p=0,001$) ve Genel sağlık algısı ($p<0,001$) ölçek puanlarının yoğun bakımda tedavi gören hastalarda, ayakta ve serviste tedavi gören hastaların ölçek puanlarına göre daha düşük olduğu belirlendi ($p<0,05$); 12. Ayda uygulandığında Fiziksel fonksiyon ($p=0,001$), Fiziksel rol güçlüğü ($p=0,025$) ve Sosyal işlevsellik ($p=0,031$) ölçek puanlarının yoğun bakımda tedavi gören hastaların ayaktan ve serviste tedavi gören hastalara ölçek puanlarına göre daha düşük olduğu gözlemlendi ($p<0,05$). Çalışmamızda yoğun bakımda tedavi gören ağır hasta grubunda SF-36 ölçek puanlarının COVID-19 sonrası dönemde daha düşük ölçek puanlarına sahip olduğu görüldü. Sonuçlarımız literatür verileriyle benzer bulunmuştur.

COVID-19 sonrası dönemde pulmoner fonksiyonları ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini değerlendiren gözlemsel bir kohort çalışmasında 101 hasta çalışmaya alınmış ve hastalara taburculuktan 6 hafta sonra yaşam kalitesi ölçeklerinden SF-36 uygulanmış. Sonuçlar genel sağlıklı populasyon ile karşılaştırılmış ve SF-36 8 alt ölçeğinin ağrı dışında tüm alt ölçeklerde düşük değerler saptanmıştır.¹³⁸ Biz de çalışmamızda SF-36 yaşam kalitesi 8 alt ölçeği, 1-3-6-12. aylarda Türk toplumu norm değerleriyle karşılaştırdığımızda 1. ve 3. ay takiplerinde 8 alt ölçeğin tümünde daha düşük ölçek puanları gözlenmiştir. Ayrıca çalışmamızda hastaların 12. ay ve 1. ay ölçek puanları arasındaki değişimi görebilmek için Delta ölçek değerleri hesaplandı. Yapılan hesaplama sonucunda fiziksel fonksiyon ($p=0,001$), emosyonel rol güçlüğü ($p=0,049$) ve genel sağlık algısı ($p<0,001$) ölçek puanlarının yoğun bakımda tedavi gören hastaların ayaktan ve serviste tedavi gören hastaların ölçek puanlarına göre daha fazla değişim gösterdiği tespit edildi ($p<0,05$). Zaman ilerledikçe ölçek puanlarında iyileşmeler saptanmıştır. Sonuçlarımız literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Klok ve arkadaşları tarafından, ‘COVID-19 Sonrası Fonksiyonel Durum (PCFS) Ölçeği’, tam olarak iyileşmeyen kişileri belirlemek için kolay bir araç olarak önerilmiştir. Kalıcı semptomlara bağlı günlük yaşam sınırlamalarına odaklanan bir ölçek olarak tanımlanmaktadır. Fransa’da yapılan gözlemsel, tek merkezli, prospektif bir çalışmaya toplam 121 hasta alınmış. Şiddetli COVID-19 pnömonisi nedeniyle hastaneye yatırıldıktan sonra medyan 125 günlük bir sürede (59-284 gün) PCFS ile değerlendirilmiş, yalnızca 44 hastada (%36,4) COVID-19 öncesi duruma dönebildiği belirlenmiş. Genel olarak, 106 hastanın (%88) 0, 1 veya 2’de bir PCFS Skalası Skoru vardı, bu da fonksiyonel kısıtlılık yok (0) veya ihmal edilebilir fonksiyonel kısıtlılık (1) veya hafif fonksiyonel kısıtlılık (2) olarak tanımlanmaktadır.¹³⁹ Başka bir çalışmada kalıcı veya ilerleyici solunum semptomları veya fonksiyonel kısıtlamalar nedeniyle ayaktan pulmoner rehabilitasyon merkezine kabul edilen 58 hastada sekonder sonlanım noktası olarak PCFS ölçeği kullanılmıştır. Yirmi iki hasta (%38) COVID-19 nedeniyle hastanede tedavi alırken, 36 (%62) hasta evde karantinaya alınmış ve bunların 5’inde (%14) klinik olarak tanımlanmış pnömoni bulgusu bildirilmiş. Tüm hastalarda, fonksiyonel kısıtlamalar (%94), efor dispnesi (%71) ve önemli yorgunluk (%64) gibi uzun süreli COVID belirtileri ve semptomları bildirilmiştir. Hastalar, SARS-CoV-2 testi pozitif çıktıktan 4,4 ($\pm 2,0$, aralık 1,9-11,1) ay sonra ölçülen PCFS ölçeği medyan 2 (IQR, 2-3) olarak bildirilmiştir. 6 haftalık pulmoner rehabilitasyondan sonra, PCFS ölçeği medyan 2 (IQR, 2-3)’den 1’e (IQR, 0-2; $p < 0,001$) düştüğü bildirilmiştir.¹⁴⁰ A.W. Vaes ve arkadaşları tarafından yapılan bir analizde 239 hastaya 3 ve 6. ayda PCFS ölçeği uygulanmış. 3 aylık takip ile karşılaştırıldığında 6. Ayda, hastaların PCFS ölçeğinde (PCFS ortalama $\pm$ standart sapma 2.4 $\pm$ 0.9’a karşı 2.2 $\pm$ 0.8); $p < 0.001$) önemli ölçüde daha düşük bir derece (yani kendini daha iyi bildirdiği fonksiyonel durum) olduğu bildirilmiştir.¹⁴¹ Bizim çalışmamızda hastalar covid öncesi dönemde değerlendirildiğinde PCFS skala skoru 0 (fonksiyonel kısıtlılık yok) ve 1 (ihmal edilebilir fonksiyonel kısıtlılık) olan kişilerin yüzdesi %71,8 iken hastalar 6. Ayda değerlendirildiğinde PCFS skala skoru 0 ve 1 olan kişilerin yüzdesi %44,2, 12. Ayda değerlendirildiğinde ise %50 olarak saptanmıştır. Verilerimiz literatürle benzer şekilde PCFS skala skorlarında zaman içinde iyileşme gözlenirse de hastaların tamamının covid öncesi duruma dönemediği gözlenmiştir.

Taboada ve arkadaşlarının 151 servis yatışı, 32 YBÜ yatışı olan toplam 183 hasta üzerinde yaptıkları prospektif kohort çalışmasında hastalar taburculuklarından 6 ay sonra PCFS skalası ile işlevsellik durumları ve fonksiyonel durumları açısından değerlendirilmiş PCFS skalası ile ölçülen azalmış fonksiyonel durum 87 (%47,5) hastada tespit edilmiştir. Bu çalışmaya göre yoğun bakım ünitesinde yatış fonksiyonel durumdaki sınırlamalarla ilişkilendirilmiş (PCSF'nin II-IV. Derecesi). Yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda fonksiyonel durumlarında azalma daha yüksek insidanla belirtilmiştir. Günlük yaşamlarında kısıtlılık (PCSF'de derece 2-4), YBÜ hastalarının %56,4'ünde, servis hastalarında ise %17,9'da belirtilmiştir ($p<0,001$).¹⁴²

Mısırdaki yapılan bir çalışmada ayaktan tedavi, servis ve YBÜ yatışı olan 444 COVID-19 hastasının post-COVID süreçte PCFS skorlarıyla değerlendirildiği bir çalışmada hastaların %20'sinin hiç fonksiyonel kısıtlanmasında yok iken, %63'ü ihmal edilebilir, %14'ü hafif, %2'si orta ve %0,5'i ise şiddetli fonksiyonel kısıtlılık yaşıyordu. Kadın cinsiyet, ileri yaş, komorbid hastalıkların varlığı, YBÜ yatışı gerektirmek, oksijen tedavisi ihtiyacı, mevsimsel grip aşısı yaptırmamış olmak ve sigara içme durumu yüksek PCFS skorları ile ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmada YBÜ yatışı olanların sadece %3'ünde hiç fonksiyonel kısıtlılık yaşamadığı raporlanmıştır.¹⁴³

Taboada ve arkadaşları, İspanya' da 7 farklı YBÜ'sinde yaptıkları başka bir çalışmada SARS-CoV-2 ile enfekte ARDS tablosuyla yatırılan 91 hastanın taburculuklarından 6 ay sonra PCFS ile fonksiyonel durumlarını değerlendirmişlerdir. 6 aylık takipte, 57 (%63) hasta fonksiyonel durumda azalma bildirmiş ve 41 (%45) hastada kalıcı fonksiyonel kısıtlamalar tanımlanmıştır (PCFS'de derece 2-4). Bu çalışmada yoğun bakım ünitesine yatıştan 6 ay sonra, hastaların büyük bir oranının COVID-19 öncesi durumlarına kıyasla yaşam kalitesinde kötüleşme, fonksiyonel durumda azalma ve kalıcı semptomlar olduğunu belirtilmiştir.¹⁴⁴

Biz de çalışmamızda tanı anında PCFS skoru grade 0 (fonksiyonel kısıtlılık yok) ve 12. ayda grade 0 (fonksiyonel kısıtlılık yok) oranının yoğun bakım ve serviste tedavi gören hasta grubuna göre ayakta tedavi gören hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü. PCFS 1. ay grade 4 ($p<0,001$); PCFS 3. ay grade 3 ve 4 ($p=0,002$) olma sıklığı ise ayaktan tedavi gören hastalarda, servis ve yoğun bakımda tedavi gören hastalara göre daha düşük orana sahip olduğu tespit edildi ($p<0,05$). Sonuçlarımız literatür ile benzer şekilde yoğun bakımda tedavi gören hasta grubunda

daha yüksek PCFS skorları saptanmış ve daha yüksek oranda fonksiyonel sınırlamalar görülmüştür.

Araştırmanın Kısıtlılıkları

Çalışmanın tek merkezli ve bölgesel hastanede yapılmış olmasından dolayı sonuçları bütün topluma genellemek güçtür. Bundan dolayı çok merkezli ve de daha fazla katılımcı ile çalışmanın yürütülmesi daha güvenilir sonuçlara ulaşmamızı sağlayacaktır.



6. SONUÇLAR

Yaptığımız çalışmada, Long Covid döneminde görülen semptomlar, mevcut literatür bulguları ile benzer bulunmuştur. Çalışmamızda Covid-19 enfeksiyonunu servis ve yoğun bakımda geçiren olgularda, Covid-19 enfeksiyonunu ayaktan geçiren olgulara göre; daha fazla Long Covid geliştiği gözlemlenmiştir.

Çalışmamız, COVID-19 hastalığını atlatalarda kronik dönemde yaşanan kalıcı semptomların hastaların yaşam kalitesi, fonksiyonel durum üzerindeki etkilerinin açıklanmasına literatüre katkı sağlamaktadır. Ayrıca çalışmamızda yoğun bakımda ve serviste tedavi gören hastaların ayakta tedavi gören hastalara göre yaşam kalitesi, fonksiyonel durumlarının daha kötü etkilendiği saptanmıştır. Sonuç olarak COVID-19 hastalığının etkilerinin sadece enfekte ettiği kısa dönem ile kısıtlı olmadığı, akut enfeksiyon dönemi geçtikten sonra da çeşitli sekelere yol açarak günlük hayat olumsuz etkilediği yapılan çalışmalar ile kanıtlanmıştır. Virüs ile enfekte veya reenfekte olan kişi sayısının her geçen gün artması, COVID-19 sonrası dönemde semptomatik olan kişi sayısını da artırmaktadır. Bu nedenle COVID-19 hastalığını geçirenlerin kısa ve uzun dönem durumlarının takip edilerek semptomlara etkisi olabilecek faktörlerin belirlenmesi için multidisipliner bir yaklaşımla uzun süreli klinik takibinin faydalı olacağını düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. **Fernández-de-Las-Peñas C, Palacios-Ceña D, Gómez-Mayordomo V, Palacios-Ceña M, Rodríguez-Jiménez J, de-la-Llave-Rincón AI, et al.** Fatigue and Dyspnoea as Main Persistent Post-COVID-19 Symptoms in Previously Hospitalized Patients: Related Functional Limitations and Disability. *Respiration*, **2022**; 101(2):132-141.
2. **Klok FA, Boon GJAM, Barco S, Endres M, Geelhoed JJM, Knauss S, et al.** The Post-COVID-19 Functional Status scale: a tool to measure functional status over time after COVID-19. *Eur Respir J*, **2020**; 56(1):2001494.
3. **Greenhalgh T, Knight M, A’Court C, Buxton M, Husain L.** Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ*, **2020**; 370:3026.
4. **Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL.** Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol*, **2021**; 19(3):141-154.
5. **Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, et al.** Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: the species and its viruses-a statement of the Coronavirus Study Group. *bioRxiv*, **2020**.
6. **Uyaroğlu OA, Yıldız P, Sain Güven G.** Pandemiyle geçen bir yıl. Sain Güven G, Yıldız P, Uyaroğlu OA, editörler. İç Hastalıkları ve COVID-19. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri, **2021**:1-5.
7. **Zhao X, Ding Y, Du J, Fan Y.** Update on human coronaviruses: one health, one world. *Med Nov Technol Devices*, **2020**; 8:100043.
8. **Malik YA.** Properties of Coronavirus and SARS-CoV-2. *Malays J Pathol*, **2020**; 42(1):3-11.
9. **Gürer Giray B, Kılıç S.** SARS-CoV-2 virüsünün genetiği. Canatan D, Alkan ŞŞ, editörler. Güncel COVID-19 Bilgileri. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri, **2021**:1-10.
10. **Nakagawa S, Miyazawa T.** Genome evolution of SARS-CoV-2 and its virological characteristics. *Inflamm Regen*, **2020**; 40:17.
11. **Kim D, Lee JY, Yang JS, Kim JW, Kim VN, Chang H.** The architecture of sARs-CoV-2 transcriptome. *Cell*, **2020**; 181(4):914-21.

12. **Hartenian E, Nandakumar D, Lari A, Ly M, Tucker JM, Glaunsinger BA.** The molecular virology of coronaviruses. *J Biol Chem*, **2020**; 295(37):12910-12934.
13. **Chaudhary JK, Yadav R, Chaudhary PK, Maurya A, Roshan R, Azam F, et al.** Host Cell and SARS-CoV-2-Associated Molecular Structures and Factors as Potential Therapeutic Targets. *Cells*, **2021**; 10(9):2427.
14. **Helmy YA, Fawzy M, Elasad A, Sobieh A, Kenney SP, Shehata AA.** The COVID-19 pandemic: a comprehensive review of taxonomy, genetics, epidemiology, diagnosis, treatment, and control. *J Clin Med*, **2020**; 9(4):1225.
15. **Naqvi AAT, Fatima K, Mohammad T, Fatima U, Singh IK, Singh A, et al.** Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: Structural genomics approach. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, **2020**; 1866(10):165878.
16. **Machhi J, Herskovitz J, Senan AM, Dutta D, Nath B, Oleynikov MD, et al.** The natural history, pathobiology, and clinical manifestations of SARS-CoV-2 infections. *J Neuroimmune Pharmacol*, **2020**; 15(3):359-86.
17. **V'kovski P, Kratzel A, Steiner S.** Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol* **2021**; 19:155-170.
18. **Lotfi M, Hamblin MR, Rezaei N.** COVID-19: Transmission, prevention, and potential therapeutic opportunities. *Clin Chim Acta*, **2020**; 508:254-266.
19. **Yesudhas D, Srivastava A, Gromiha MM.** COVID-19 outbreak: history, mechanism, transmission, structural studies and therapeutics. *Infection*, **2021**; 49(2):199-213.
20. **Somsen GA, van Rijn C, Kooij S, Bem RA, Bonn D.** Small droplet aerosols in poorly ventilated spaces and SARS-CoV-2 transmission. *Lancet Respir Med*, **2020**; 8(7):658-659.
21. **Chen W, Lan Y, Yuan X, Deng X, Li Y, Cai X, et al.** Detectable 2019-nCoV viral RNA in blood is a strong indicator for the further clinical severity. *Emerg Microbes Infect*, **2020**; 9(1):469-473.
22. **Soy M, Keser G, Atagündüz P.** Pathogenesis and treatment of cytokine storm in COVID-19. *Turk J Biol*, **2021**; 45(4):372-389.
23. **Darif D, Hammi I, Kihel A, El Idrissi Saik I, Guessous F, Akarid K.** The pro-inflammatory cytokines in COVID-19 pathogenesis: What goes wrong? *Microb Pathog*, **2021**; 153:104799.

24. Nile SH, Nile A, Qiu J, Li L, Jia X, Kai G. COVID-19: Pathogenesis, cytokine storm and therapeutic potential of interferons. *Cytokine Growth Factor Rev*, **2020**; 53:66-70.
25. Ochani R, Asad A, Yasmin F, Shaikh S, Khalid H, Batra S, et al. COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management. *Infez Med*, **2021**; 29(1):20-36.
26. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, Duan G. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses*, **2020**; 12(4):372.
27. Hassan S, Sheikh F N, Jamal S. Coronavirus (COVID-19): A Review of Clinical Features, Diagnosis, and Treatment. *Cureus*, **2020**; 12(3):7355.
28. Lai CC, Shih TP, Ko WC, Tang HJ, Hsueh PR. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents*, **2020**; 55(3):105924.
29. Özdemir A, Okuroğlu N. COVID-19 klinik belirti ve bulgularında son bir yılda neler değişti?. Sain Güven G, Yıldız P, Uyaroğlu OA, editör- ler. İç Hastalıkları ve COVID-19. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri, **2021**:19-24.
30. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). 2022 Feb 5. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, **2022**.
31. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, Marder EP, Raz KM, El Burai Felix S, Tie Y, Fullerton KE. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, **2020**; 69(24):759-765.
32. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. *Ann Intern Med*, **2020**; 172 (9):577-82.
33. WHO. Laboratory testing for coronavirus disease (COVID-19) in suspected human cases. 19 March 2020. Erişim tarihi: 17.1.2021. Erişim linki: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331501/WHO-COVID-19-laboratory-2020.5-eng.pdf>
34. Wu SY, Yau HS, Yu MY, Tsang HF, Chan LWC, Cho WCS, et al. The diagnostic methods in the COVID-19 pandemic, today and in the future. *Expert Rev Mol Diagn*, **2020**; 20(9):985-993.

35. **Caruana G, Croxatto A, Coste AT, Opota O, Lamothe F, Jaton K, et al.** Diagnostic strategies for sARs-CoV-2 infections and interpretation of microbiological results. *Clin Mikrobiol Infect*, **2020**; 26(9):1178-82.
36. **Kabir MA, Ahmed R, Iqbal sMA, Chowdhury R, paulmurugan R, Demirci U, et al.** Diagnosis for COVID-19: current status and future prospects. *Expert Rev Mol Diagn*, **2021**; 1-20.
37. **Shi J, Han D, Zhang R, Li J, Zhang R.** Molecular and Serological Assays for SARS-CoV-2: Insights from Genome and Clinical Characteristics. *Clin Chem*, **2020**; 66(8):1030-1046.
38. **Erensoy S.** COVID-19 pandemisinde sARs- CoV-2 ve mikrobiyolojik tanı dinamikleri. *Mikrobiyol Bul*, **2020**; 54(3):497-509.
39. **Mak GC, Cheng PK, Lau SS, Wong KK, Lau CS, Lam ET, et al.** Evaluation of rapid antigen test for detection of sARs-CoV-2 virus. *J Clin Virol*, **2020**; 129:104500.
40. **Pascarella G, Strumia A, Piliego C, Bruno F, Del Buono R, Costa F, et al.** COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *J Intern Med*, **2020**; 288(2):192-206.
41. **Savaş R.** COVID-19: Radyolojik tanı. Özlü T, editör. Göğüs Hastalıkları ve COVID-19. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri, **2020**:27-36.
42. **Ye Z, Zhang Y, Wang Y, Huang Z, Song B.** Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. *Eur Radiol*, **2020**; 30(8):4381-4389.
43. **Çinkooğlu A, Bayraktaroğlu S, Savaş R.** Lung Changes on Chest CT During 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia. *Eur J Breast Health*, **2020**; 16(2):89-90.
44. **Jamil S, Mark N, Carlos G, Cruz CSD, Gross JE, Pasnick S.** Diagnosis and Management of COVID-19 Disease. *Am J Respir Crit Care Med*, **2020**; 201(10):19-20.
45. **Felsenstein S, Herbert JA, McNamara PS, Hedrich CM.** COVID-19: Immunology and treatment options. *Clin Immunol*, **2020**; 215:108448.
46. **Gao J, Tian Z, Yang X.** Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends*, **2020**; 14(1):72-73.

47. **Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Sevestre J, et al.** Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: A pilot observational study. *Travel Med Infect Dis*, **2020**; 34:101663.
48. **US FDA.** Coronavirus (COVID-19) Update: FDA revokes emergency use authorization for chloroquine and hydroxychloroquine. **2020**.
49. TC Sağlık Bakanlığı COVID-19 Rehberi. Erişim: <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39061/0/covid-19rehberieriskinhastatedavisipdf.pdf>---> Bilim Kurulu çalışması. COVID-19 (SARS- CoV-2 enfeksiyonu) Rehberi. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü (7 Mayıs 2021).
50. **Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al.** A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*, **2020**; 382(19):1787-1799.
51. **Tarighi P, Eftekhari S, Chizari M, Sabernavaei M, Jafari D, Mirzabeigi P.** A review of potential suggested drugs for coronavirus disease (COVID-19) treatment. *Eur J Pharmacol*, **2021**; 895:173890.
52. **Singh AK, Singh A, Singh R, Misra A.** Molnupiravir in COVID-19: A systematic review of literature. *Diabetes Metab Syndr*, **2021**; 15(6):102329.
53. **Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, Kovalchuk E, Gonzalez A, Delos Reyes V, et al.** Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. *N Engl J Med*, **2022**; 386(6):509-520.
54. **Food and Drug Administration.** Fact sheet for healthcare providers: emergency use authorization for molnupiravir. **2021**. Available at: <https://www.fda.gov/media/155054/download>.
55. **National Institutes of Health [Internet].** Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. Erişim linki: <https://covid19treatmentguidelines.nih.gov/> (Accessed on: 5/13/2022)
56. **Food and Drug Administration.** Fact sheet for healthcare providers: emergency use authorization for Paxlovid. 2021. Available at: <https://www.fda.gov/media/155050/download>.
57. **Camprubí D, Almuedo-Riera A, Martí-Soler H, Soriano A, Hurtado JC, Subirà C, et al.** Lack of efficacy of standard doses of ivermectin in severe COVID-19 patients. *PLoS One*, **2020**; 15(11):242184.

58. Wang X, Guo X, Xin Q. Neutralizing antibodies responses to SARS-CoV-2 in COVID-19 inpatients and convalescent patients. *Clin Infect Dis*. 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32497196>.
59. National Institutes of Health [Internet]. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. Erişim linki: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/> on 11/8/2020
60. Baum A, Ajithdoss D, Copin R, Zhou A, Lanza K, Negron N, et al. REGN-COV2 antibodies prevent and treat SARS-CoV-2 infection in rhesus macaques and hamsters. *Science*. 2020; 370(6520):1110-1115.
61. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhore R, et al. Trial Investigators. REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med*, 2021; 384(3):238-251.
62. Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*, 2021; 384(8):693-704.
63. Huet T, Beaussier H, Voisin O, Jouvesshomme S, Dauriat G, Lazareth I, et al. Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study. *Lancet Rheumatol*, 2020; 2(7):393-400.
64. Yoshikawa T, Hill T, Li K, Peters CJ, Tseng CT. Severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus- induced lung epithelial cytokines exacerbate SARS pathogenesis by modulating intrinsic functions of monocyte-derived macrophages and dendritic cells. *J Virol*, 2009; 83(7):3039-3048.
65. Michot JM, Albiges L, Chaput N, Saada V, Pommeret F, Griscelli F, et al. Tocilizumab, an anti-IL-6 receptor antibody, to treat COVID-19-related respiratory failure: a case report. *Ann Oncol*, 2020; 31(7):961-964.
66. Rosas IO, Bräu N, Waters M, Go RC, Hunter BD, Bhagani S, et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med*, 2021; 384(16):1503-1516.
67. Rajnik M, Cascella M, Cuomo A, Dulebohn SC. - 2021 - apps.dtic.mil.
68. Sharma O, Sultan AA, Ding H, Trigg CR. A review of the progress and challenges of developing a vaccine for COVID-19. *Front Immunol*, 2020; 11:585354.
69. Alkan şş, Canatan D. COVID-19 aşıları. Canatan D, Alkan şş, editörler. Güncel COVID- 19 Bilgileri. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri, 2021:39-46.

70. Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet*, 2020; 395(10223):470-3.
71. Uyaroglu OA, Ataoğlu HE. Uzun süreli COVID: Mit mi? gerçek mi? Sain Güven G, Yıldız P, Uyaroglu OA, editörler. İç Hastalıkları ve COVID-19. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021:46-52.
72. Klok FA, Boon GJAM, Barco S, Endres M, Geelhoed JJM, Knauss S, et al. The Post-COVID-19 Functional Status scale: a tool to measure functional status over time after COVID-19. *Eur Respir J*, 2020; 56(1):2001494.
73. 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(6):603-605.
74. Ahmed H, Patel K, Greenwood DC, Halpin S, Lewthwaite P, Salawu A, et al. Long-term clinical outcomes in survivors of severe acute respiratory syndrome and Middle East respiratory syndrome coronavirus outbreaks after hospitalisation or ICU admission: A systematic review and meta-analysis. *J Rehabil Med*, 2020; 52(5):63.
75. Prevention CDC. Evaluating and caring for patients with post-COVID conditions: interim guidance 2021. Erişim tarihi: 14 Haziran 2021. Erişim linki: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/post-covid-index.html>
76. Davido B, Seang S, Tubiana R, Truchis de P. Post-COVID-19 chronic symptoms: a postinfectious entity?, *Clinical Microbiology and Infection*, 2020; 395:1760-61.
77. Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, Buxton M, Husain L. Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ*, 2020; 370:3026.
78. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 -NICE, RCGP, and SIGN <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188/resources/covid19-rapid-guidelinemanaging-the-longterm-effects-of-covid19-pdf-66142028400325>).
79. Mahmud R, Rahman MM, Rassel MA, Mon-ayem FB, Sayeed SJB, Islam MS, et al. Post- COVID-19 syndrome among symptomatic COVID-19 patients: A prospective cohort study in a tertiary care center of Bangladesh. *PloS One*, 2021; 16(4):249644.
- 80- Moreno-Pérez O, Merino E, Leon-Ramírez JM, Andres M, Ramos JM, Arenas-Jiménez J, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: A Mediterranean cohort study. *J Infect*, 2021; 82(3):378-83.

81. Tenforde MW, Kim SS, Lindsell CJ, Billig Rose E, Shapiro NI, Files DC, et al. Symptom duration and risk factors for delayed return to usual health among outpatients with COVID-19 in a multistate health care systems Network- United States, March-June 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, **2020**; 69(30):993-8.
82. Desai AD, Lavelle M, Boursiquot BC, Wan EY. Long-term complications of COVID-19. *Am J Physiol Cell Physiol*, **2022**; 322(1):1-11.
83. Pierce JD, Shen Q, Cintron SA, Hiebert JB. Post-COVID-19 Syndrome. *Nurs Res*, **2022**; 71(2):164-174.
84. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects/index.html>
85. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*, **2021**; 27(4):601-15.
86. Sertpoyraz FM. COVID-19’da vasküler sorunlar ve rehabilitasyonu. Borman P, editör. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon ve COVID-19: Sorunlar ve Re- habilitasyonu. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri, **2021**:33-7.
87. Torres-Castro R. Respiratory function in patients post-infection by COVID-19: a systematic review and meta-analysisR Pulmonol. **2020**. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2020.10.013>.
88. Balbi M, Conti C, Imeri G, Caroli A, Surace A, Corsi A, Mercanzin E, Arrigoni A, Villa G, Di Marco F, Bonaffini PA, Sironi S. Post-discharge chest CT findings and pulmonary function tests in severe COVID-19 patients. *Eur J Radiol*, **2021**; 138:109676.
89. Lutchmansingh DD, Knauert MP, Antin-Ozerkis DE, Chupp G, Cohn L, Dela Cruz CS, et al. A Clinic Blueprint for Post-Coronavirus Disease 2019 RECOVERY: Learning From the Past, Looking to the Future. *Chest*, **2021**; 159(3):949-958.
90. COVID-19 Tanı ve Tedavisinde Kanıta Dayalı Öneriler ve Türk Toraks Derneği COVID-19 Görev Grubu Görüş Raporu, Türk Toraks Derneği COVID-19 E-Kitapları Serisi, Aralık **2020**. ISBN: 978-605-06717-4-2
91. Abdoli A, Falahi S, Kenarkoochi A. COVID-19-associated opportunistic infections: a snapshot on the current reports. *Clin Exp Med*, **2021**; 1-20.

92. **Armstrong-James D, Youngs J, Bicanic T, Abdolrasouli A, Denning DW, Johnson E, et al.** Confronting and mitigating the risk of COVID-19 associated pulmonary aspergillosis. *Eur Respir J*. **2020**; 56(4):2002554.
93. **Higgins V, Sohaei D, Diamandis EP, Prassas I.** COVID-19: from an acute to chronic disease? Potential long-term health consequences. *Crit Rev Clin Lab Sci*, **2020**; 1-23.
94. **Barker-Davies RM, O’Sullivan O, Senaratne KPP, Baker P, Cranley M, Dharm-Datta S, et al.** The Stanford Hall consensus statement for post-COVID-19 rehabilitation. *Br J Sports Med*, **2020**; 54(16):949-59.
95. **Becker RC.** Toward understanding the 2019 Coronavirus and its impact on the heart. *J Thromb Thrombolysis*, **2020**; 50(1):33-42.
96. **Köseoğlu BS, Sezgin Özcan D.** COVID-19’da pulmoner sorunlar ve rehabilitasyonu. Borman P, editör. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon ve COVID- 19: Sorunlar ve Rehabilitasyonu. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri, **2021**:1-14.
97. **Giannis D, Allen SL, Tsang J, Flint S, Pinhasov T, Williams S, et al.** Postdischarge thromboembolic outcomes and mortality of hospitalized patients with COVID-19: the CORE-19 registry. *Blood*, **2021**; 137(20):2838-2847.
98. **Huang C.** 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*, **2021**; 397:220-232.
99. **Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, Wei H, Low RJ, Re’em Y, et al.** Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinical Medicine*. **2021**, 101019.
100. **Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P.** Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*, **2020**; 395(10237):1607-1608.
101. **Geva A, Patel MM, Newhams MM, Young CC, Son MBF, Kong M, et al.** Overcoming COVID-19 Investigators. Data-driven clustering identifies features distinguishing multisystem inflammatory syndrome from acute COVID-19 in children and adolescents. *EClinical Medicine*, **2021**; 40:101112.
102. **McIntosh K.** COVID-19: Clinical features. UpToDate [Internet]. 2022; Erişim adresi: https://www.uptodate.com/contents/covid-19-clinical-features?search=clinical%20characteristic%20of%20COVID-19&source=search_result&selectedTitle=9~150&usage_type=default&display_rank=7.

103. **Morris SB, Schwartz NG, Patel P.** Case series of multisystem inflammatory syndrome in adults associated with SARS-CoV-2 infection - United Kingdom and United States, March-August 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, **2020**; 69(40):1450-1456.
104. **Kunal S, Ish P, Sakthivel P, Malhotra N, Gupta K.** The emerging threat of multisystem inflammatory syndrome in adults (MIS-A) in COVID-19: A systematic review. *Heart Lung*, **2022**; 54:7-18.
105. **Hajra K, Chakraborty U, Chatterjee K, Chandra A, Halder S.** Multisystem inflammatory syndrome in adults (MIS-A): a new addition to COVID-19 puzzle. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, **2022**; 36(3):182-185.
106. WHO Working Group on the Clinical Characterisation and Management of COVID-19 infection. A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research. *Lancet Infect Dis*, **2020**; 20(8):192-197.
107. **Klok FA, Boon GJAM, Barco S, Endres M, Geelhoed JJM, Knauss S, et al.** The Post-COVID-19 Functional Status scale: a tool to measure functional status over time after COVID-19. *Eur Respir J*, **2020**; 56(1):2001494.
108. **Çalik Kütükcü E, Çakmak A, Kinaci E, Uyaroğlu OA, Vardar Yağlı N, Sain Güven G, et al.** Reliability and validity of the Turkish version of Post-COVID-19 Functional Status Scale. *Turk J Med Sci*, **2021**; 51(5):2304-2310.
109. **Ware JE, Sherbourne CD.** The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*, **1992**; 30(6):473-83.
110. **Carr AJ, Thompson PW, Kirwan JR.** Quality of life measures. *Br J Rheumatol*, **1996**; 35(3):275-81.
111. **Koçyiğit H, Aydemir Ö, Fisek G.** Kısa Form-36'nın Türkçe Versiyonunun Güvenilirliği ve Geçerliliği, *İlaç ve Tedavi Dergisi*, **1999**.
112. **Fernández-de-Las-Peñas C, Palacios-Ceña D, Gómez-Mayordomo V, Palacios-Ceña M, Rodríguez-Jiménez J, de-la-Llave-Rincón AI, et al.** Fatigue and Dyspnoea as Main Persistent Post-COVID-19 Symptoms in Previously Hospitalized Patients: Related Functional Limitations and Disability. *Respiration*, **2022**; 101(2):132-141.
113. **Liu H, Chen S, Liu M, Nie H, Lu H.** Comorbid Chronic Diseases are Strongly Correlated with Disease Severity among COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis, *Aging Dis.*, **2020**; 11(3):668.

114. Shi C, Wang L, Ye J, Gu Z, Wang S, Xia J, Xie Y, Li Q, Xu R, Lin N. Predictors of mortality in patients with coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*, **2021**; 21(1):663.
115. Fabião J, Sassi B, Pedrollo EF, Gerchman F, Kramer CK, Leitão CB, Pinto LC. Why do men have worse COVID-19-related outcomes? A systematic review and meta-analysis with sex adjusted for age. *Braz J Med Biol Res*, **2022**; 55:11711.
116. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*, **2020**; 395(10229):1054-1062.
117. Tanboğa IH, Canpolat U, Çetin EHÖ, Kundi H, Çelik O, Çağlayan M, et al. Development and validation of clinical prediction model to estimate the probability of death in hospitalized patients with COVID-19: Insights from a nationwide database. *Journal of Medical Virology*, **2021**; 93(5):3015-22.
118. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, Jacobson SD, Meyer BJ, Balough EM, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet*, **2020**; 395(10239):1763-1770.
119. Bahl A, Van Baalen MN, Ortiz L, Chen NW, Todd C, Milad M, et al. Early predictors of in-hospital mortality in patients with COVID-19 in a large American cohort. *Intern Emerg Med*, **2020**; 15(8):1485-1499.
120. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*, **2020**; 395(10223):507-13.
121. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*, **2020**; 382(18):1708-20.
122. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *Jama*, **2020**; 323(11):1061-9.
123. Li X, Xu S, Yu M, Wang K, Tao Y, Zhou Y, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **2020**; 146(1):110-8.
124. Bao C, Liu X, Zhang H, Li Y, Liu J. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) CT Findings: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Coll Radiol*, **2020**; 17(6):701-709.

125. Yu M, Xu D, Lan L, Tu M, Liao R, Cai S, et al. Thin-Section Chest CT Imaging of COVID-19 Pneumonia: A Comparison Between Patients with Mild and Severe Disease. *Radiol Cardiothorac Imaging*, **2020**; 2(2):200126.
126. Demirci N, Uğraş Dikmen A, Taşçı C, Doğan D, Arslan Y, Öcal N, et al. Relationship between chest computed tomography findings and clinical conditions of coronavirus disease (COVID-19): A multicentre experience. *Int J Clin Pract*, **2021**; 75(9):14459.
127. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. COVID-19 Lombardy ICU Network. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*, **2020**; 323(16):1574-1581.
128. Chen L, Li X, Chen M, Feng Y, Xiong C. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovasc Res*, **2020**; 116(6):1097-100.
129. Kumaran M, Pham TM, Wang K, Usman H, Norris CM, MacDonald J, et al. Predicting the Risk Factors Associated With Severe Outcomes Among COVID-19 Patients-Decision Tree Modeling Approach. *Front Public Health*, **2022**; 10:838514.
130. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C. More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *medRxiv [Preprint]*, **2021**.
131. Huang L, Yao Q, Gu X, Wang Q, Ren L, Wang Y, et al. 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study. *Lancet*. 2021 Aug 28;398(10302):747-758. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01755-4. Erratum in: *Lancet*, **2022**; 399(10337):1778. P
132. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*, **2021**; 397(10270):220-232.
133. Zhang X, Wang F, Shen Y, Zhang X, Cen Y, Wang B, et al. Symptoms and Health Outcomes Among Survivors of COVID-19 Infection 1 Year After Discharge From Hospitals in Wuhan, China. *JAMA Netw Open*, **2021**; 4(9):2127403.
134. Peghin M, Palese A, Venturini M, De Martino M, Gerussi V, Graziano E, et al. Post-COVID-19 symptoms 6 months after acute infection among hospitalized and non-hospitalized patients. *Clinical microbiology and infection the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, **2021**; 27(10):1507-1513.
135. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Westwood D, MacFadden DR, et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*, **2020**; 26(12):1622-1629.

136. McFann K, Baxter BA, LaVergne SM, Stromberg S, Berry K, Tipton M, et al. Quality of Life (QoL) Is Reduced in Those with Severe COVID-19 Disease, Post-Acute Sequelae of COVID-19, and Hospitalization in United States Adults from Northern Colorado. *Int J Environ Res Public Health*, **2021**; 18(21):11048.
137. Van den Borst B, Peters JB, Brink M, Schoon Y, Bleeker-Rovers CP, Schers H, et al. Comprehensive Health Assessment 3 Months After Recovery From Acute Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clin Infect Dis*, **2021**; 73(5):1089-1098.
138. van der Sar-van der Brugge S, Talman S, Boonman-de Winter L, de Mol M, Hoefman E, van Etten RW, et al. Pulmonary function and health-related quality of life after COVID-19 pneumonia. *Respir Med*, **2021**; 176:106272.
139. Benkalfate N, Eschapasse E, Georges T, Leblanc C, Dirou S, Melscoet L, et al. Evaluation of the Post-COVID-19 Functional Status (PCFS) Scale in a cohort of patients recovering from hypoxemic SARS-CoV-2 pneumonia. *BMJ Open Respir Res*, **2022**; 9(1):1136
140. Nopp S, Moik F, Klok FA, Gattinger D, Petrovic M, Vonbank K, et al. Outpatient Pulmonary Rehabilitation in Patients with Long COVID Improves Exercise Capacity, Functional Status, Dyspnea, Fatigue, and Quality of Life. *Respiration*, **2022**; 101(6):593-601.
141. Vaes AW, Goërtz YMJ, Van Herck M, Machado FVC, Meys R, Delbressine JM, et al. Recovery from COVID-19: a sprint or marathon? 6-month follow-up data from online long COVID-19 support group members. *ERJ Open Res*, **2021**; 7(2):00141-2021.
142. Taboada M, Cariñena A, Moreno E, Rodríguez N, Domínguez MJ, Casal A, et al. Post-COVID-19 functional status six-months after hospitalization. *The Journal of infection*, **2021**; 82(4):31-33.
143. Mohamed Hussein AA, Saad M, Zayan HE, Abdelsayed M, Moustafa M, Ezzat AR, et al. Post-COVID-19 functional status: Relation to age, smoking, hospitalization, and previous comorbidities. *Annals of thoracic medicine*, **2021**; 16(3):260-265.
144. Taboada M, Moreno E, Cariñena A, Rey T, Pita-Romero R, Leal S, et al. Quality of life, functional status, and persistent symptoms after intensive care of COVID-19 patients. *British journal of anaesthesia*, **2021**; 126(3):110-113.