



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**

**SARS-CoV-2 ENFEKSİYONU OLAN HASTALARDA
OBSTRÜKTİF UYKU APNESİ, UYKU KALİTESİ VE
DEPRESYON VARLIĞININ COVID-19 KLİNİĞİ
ÜZERİNE ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Begüm ŞAHİN
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

HAZİRAN-2021

**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**

**SARS-CoV-2 ENFEKSİYONU OLAN HASTALARDA
OBSTRÜKTİF UYKU APNESİ, UYKU KALİTESİ VE
DEPRESYON VARLIĞININ COVID-19 KLİNİĞİ
ÜZERİNE ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Begüm ŞAHİN
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğretim Üyesi Ayşe Özlem METE**

TEZ ONAY SAYFASI

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

SARS-CoV-2 ENFEKSİYONU OLAN HASTALARDA OBSTRÜKTİF UYKU APNESİ, UYKU KALİTESİ VE DEPRESYON VARLIĞININ COVID-19 KLİNİĞİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Begüm ŞAHİN

08.06.2021

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

İmza:

Prof. Dr. Can DEMİREL
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

İmza:

Prof. Dr. İlkay KARAOĞLAN
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

İmza:

Dr. Öğr. Üyesi Ayşe Özlem METE
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof. Dr. Mustafa NAMIDURU

(İmza).....

2. Dr. Öğr. Üyesi Ayşe Özlem METE

(İmza).....

3. Prof. Dr. Celal AYAZ

(İmza).....

(Sanko Üniversitesi Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD)

TEŞEKKÜR

Tezimin planlanması ve hazırlanmasında emek harcayan, asistanlık sürecimde ufkumu genişletmek ve kendi potansiyelimden farkına varmam için çaba gösteren, her zaman bir abla sıcaklığında olan tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Ayşe Özlem METE'ye; her türlü sorunuzda bizi dinleyen, her konuda bize yardımcı olmaya çalışan ve naifliğini hiç kaybetmeyen anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. İlkey KARAOĞLAN'a; kibarlığı, duruşu, görgüsü ve bilgisiyle beni her zaman etkileyen, kocaman bir kalbi olduğunu bildiğim sayın hocam Prof. Dr. Mustafa NAMIDURU'ya;

Asistanlığım boyunca huzur ve işbirliği içinde çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, hemşire ve personellerimiz dâhil tüm enfeksiyon kliniği çalışanlarımıza;

Hayatımda yolumun kesiştiği ve ayrıldığı, ilerlememe katkısı olan tüm insanlara;

Hayat yolunda ilerlemeye devam ederken her daim arkamda duruşlarının güvenini hissettiğim, beni yetiştiren, her zaman kalplerinin benimle olduğunu bildiğim ve çok sevdiğim annem Semahat ŞAHİN'e, babam Salih ŞAHİN'e; bana her konuda destek olmaya her zaman hazır olduğunu bildiğim ve birlikte büyüdüğüm ağabeyim Kıvanç ŞAHİN'e

En içten dileklerle teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Begüm ŞAHİN
Gaziantep, 2021

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT	v
KISALTMALAR	vi
TABLO LİSTESİ	vii
ŞEKİL LİSTESİ.....	ix
GRAFİK LİSTESİ	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. SARS-CoV, MERS-CoV ve SARS-CoV-2 Pandemisi	3
2.2. COVID-19 Epidemiyolojisi	4
2.3. SARS-CoV-2 Yapısı	6
2.4. COVID-19 Bulaş Yolları	7
2.5. COVID-19 İnkübasyon Dönemi	8
2.6. COVID-19 Patofizyolojisi.....	9
2.7. COVID-19’da Klinik Bulgular	10
2.7.1. Asemptomatik Hastalık	11
2.7.2. Semptomatik Hastalık ve Klinik Spektrum.....	12
2.8. COVID-19’da Tanı	14
2.9. COVID-19’da Laboratuvar Bulguları	15
2.10. COVID-19’da Radyolojik Görüntüleme Bulguları	15
2.11. COVID-19’da Tedavi.....	17
2.12. COVID-19’da Komplikasyonlar	20
2.13. COVID-19 ve Aşı Çalışmaları.....	21
2.14. Uygunun Tanımı ve Uyku Kalitesi	22
2.15. Obstrüktif Uyku Apnesi	24
2.16. Depresyon	26

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	28
3.1. Çalışma Tasarımı ve Popülasyonu	28
3.2. Çalışmaya Dâhil Edilme ve Dışlanma Kriterleri.....	29
3.3. Çalışmada Kullanılan Anketler	29
3.4. İstatistiksel Analiz	31
4. BULGULAR.....	32
4.1. Genel Tanımlayıcı İstatistikler.....	32
4.2. Alt Grup Karşılaştırmaları	37
5. TARTIŞMA	56
5.1. Çalışmanın Kısıtlılıkları	68
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	69
7. KAYNAKLAR	71
EKLER	
EK-1: Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ)	
EK-2: Berlin Anketi	
EK-3: STOP-BANG Anketi	
EK-4: Beck Depresyon Ölçeği	

ÖZET

SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan hastalarda obstrüktif uyku apnesi, uyku kalitesi ve depresyon varlığının COVID-19 kliniği üzerine etkilerinin değerlendirilmesi

Dr. Begüm ŞAHİN

Tıpta Uzmanlık Tezi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Ayşe Özlem METE

Gaziantep, Mayıs 2021, 93 Sayfa

Dünya Sağlık Örgütü 31 Aralık 2019'da Çin'in Wuhan şehrinde etiyolojisi bilinmeyen pnömoni vakaları bildirmiş olup etken daha önce insanlarda tespit edilmemiş yeni bir koronavirüs olarak tanımlanmıştır. Etken SARS-CoV-2 olarak isimlendirilmiş, hastalığın adı da COVID-19 olarak kabul edilmiştir. Başta kardiyovasküler hastalıklar, diyabet olmak üzere çeşitli kronik hastalıklar SARS-CoV-2 enfeksiyonu için risk faktörleri olarak tanımlanmıştır. Bu çalışmada da SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan hastalarda obstrüktif uyku apnesi (OUA), uyku kalitesi ve depresyon varlığının COVID-19 kliniği ile ilişkilerinin değerlendirmesi amaçlanmıştır.

Çalışmaya 1 Kasım 2020-31 Ocak 2021 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi COVID-19 servisine yatan 103 hasta dâhil edilmiştir. Hastalara Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ), Berlin ve STOP-BANG anketleri, Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) uygulanmıştır. Sonrasında anket alt grupları COVID-19 ile ilişkili hastalık ağırlığı, radyolojik tutulum yüzdesi, hastaların saturasyon değerleri, hastanede yatış süresi, yüksek doz steroid ve/veya tocilizumab kullanımı, yoğun bakım ihtiyacı, laboratuvar parametreleri gibi verilerle istatistiksel analizler yapılarak karşılaştırılmıştır.

103 hastanın 40'ı (%38,8) kadın, 63'ü (%61,2) erkektir. Çalışma sonucunda depresyon ile COVID-19 ilişkili hiçbir parametre ile anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$). Uyku kalitesi kötü olan hastaların hastanede yatış süresi ve yoğun bakım ihtiyacının daha fazla olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). OUA açısından yüksek riskli hastaların saturasyonlarının daha düşük olduğu, hastanede daha uzun süre yattıkları, daha fazla yoğun bakım ihtiyaçlarının olduğu, bu hastalarda daha fazla yüksek doz steroid ve/veya tocilizumab kullanıldığı saptanmıştır ($p<0,05$). Çalışma sonucunda OUA'nın ağır-kritik COVID-19 hastalığı için bir risk faktörü olabileceği düşünülmüştür.

Pandemi başlangıcından beri bir yıldan uzun süre geçmesine rağmen hala etkili bir tedavi ve korunma yönteminin bulunamamış olması nedeniyle COVID-19 özellikle risk faktörü olan bireyler için günümüzde önemli bir mortalite nedenidir. Ağır hastalık için risk faktörlerinin bilinmesinin hastalık yönetimini kolaylaştırabileceği göz önünde bulundurulduğunda pandemi döneminde OUA tanı ve tedavisinin de önemsenmesi gerektiği ve ek risk faktörlerinin belirlenmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: COVID-19, Risk faktörü, Obstrüktif uyku apnesi

ABSTRACT

Evaluation of the effects of obstructive sleep apnea, sleep quality and depression on COVID-19 clinic in patients with SARS-CoV-2 infection

Dr. Begüm ŞAHİN

Thesis for Specialty in Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology

Thesis Supervisor: Dr. Asst. Prof. Ayşe Özlem METE

Gaziantep, May 2021, 93 Pages

The World Health Organization reported cases of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China on December 31, 2019, and the infectious agent was identified as a new coronavirus that was not previously detected in humans. The infectious agent was named as SARS-CoV-2, and then the name of the disease was accepted as COVID-19. Various chronic conditions, especially cardiovascular diseases and diabetes, have been identified as risk factors for SARS-CoV-2 infection. In this study, it was aimed to evaluate the relationship between the presence of obstructive sleep apnea (OSA), decreased sleep quality and depression in patients with SARS-CoV-2 infection and COVID-19 clinic.

103 patients hospitalized in the Gaziantep University Medical Faculty Hospital COVID-19 ward between November 1, 2020 and January 31, 2021 were included in the study. Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), Berlin and STOP-BANG questionnaires, Beck Depression Inventory (BDI) were applied to the patients. Subgroups of the questionnaires were compared by performing statistical analyzes with data such as disease severity associated with COVID-19, severity of radiological involvement, saturation values of patients, duration of hospitalization, need of high-dose steroids and/or tocilizumab, intensive care needs, and laboratory parameters.

Of 103 patients, 40 (38.8%) were female and 63 (61.2%) were male. As a result of the study, no significant relationship was found with any of the parameters related to depression and COVID-19 ($p > 0.05$). It has been determined that patients with poor sleep quality have a longer hospital stay and more need for intensive care ($p < 0.05$). High-risk patients with OSA had lower saturations, longer hospital stays, more intensive care needs, and more use of higher doses of steroids and/or tocilizumab ($p < 0.05$). According to the findings, it was thought that OSA can be a risk factor for severe-critical COVID-19 disease.

Although more than a year has passed since the onset of the pandemic, COVID-19 is still an important cause of mortality, especially for individuals with risk factors, due to the lack of effective treatment and prevention methods. Considering that knowing the risk factors for severe disease can facilitate the management of the disease, it is thought that the diagnosis and treatment of OSA should also be considered during the pandemic period. New researchs are needed to determine additional risk factors.

Keywords: COVID-19, Risk factor, Obstructive sleep apnea

KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ACE-2	Angiotensin converting enzyme-2
ALT	Alanin aminotransferaz
ARDS	Akut respiratuvar distres sendromu
AST	Aspartat aminotransferaz
AUC	Eğri altında kalan alan
BCO	Buzlu cam opasiteleri
BDÖ	Beck Depresyon Ölçeği
BT	Bilgisayarlı tomografi
CI	Confidence interval
CK	Kreatin kinaz
CoV	Coronavirüsler
COVID-19	Coronavirus disease-19
CRP	C-reaktif protein
Dk	Dakika
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EMA	Avrupa İlaç Ajansı
EUÖ	Epworth Uykululuk Ölçeği
FDA	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
IFN	İnterferon
Ig	İmmünglobulin
IL	İnterlökin
İP	İmmün plazma
KS	Kortikosteroid
LDH	Laktat dehidrogenaz
Maks	Maksimum
MAS	Makrofaj aktivasyon sendromu
MDB	Majör depresif bozukluk
MERS	Middle East Respiratory Syndrome
Min	Minimum
mRNA	Mesajcı Ribonükleik Asit
N	Hasta sayısı
OR	Odds ratio
OUA	Obstrüktif uyku apnesi
PAAG	Posteroanterior akciğer grafisi
PUKİ	Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi
RNA	Ribonükleik asit
ROC	Receiver Operating Characteristic
RT-PCR	Reverse transcription polymerase chain reaction
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2
SpO2	Pulse oksimetre ile ölçülen oksijen satürasyonu
SS	Standart sapma
TNF-α	Tümör nekroz faktör-alfa
VKİ	Vücut kitle indeksi
YBÜ	Yoğun bakım ünitesi

TABLO LİSTESİ

	Sayfa
Tablo 1. Ciddi hastalık riskini arttıran durum ve nozukluklar	13
Tablo 2. Ciddi hastalık riskini arttırabileceği düşünülen durum ve bozukluklar	13
Tablo 3. COVID-19 toraks BT bulguları ve raporlama önerileri	16
Tablo 4. COVID-19 için geliştirilen aşılardan türleri ve örnekleri	22
Tablo 5. Hastalarda fiziksel özelliklerin cinsiyete göre dağılımı	32
Tablo 6. Hastaların demografik özelliklerine göre dağılımı	33
Tablo 7. Hastaların takiplerindeki vital bulguları, aldıkları ek tedaviler ve komplikasyonlar	34
Tablo 8. Kronik hastalıklara göre hasta sayı ve yüzdelerinin dağılımı	34
Tablo 9. Hastaların laboratuvar bulguları	35
Tablo 10. Anketlerdeki alt gruplara göre hasta sayılarının dağılımı	37
Tablo 11. Anketlerdeki puan ortalaması, medyan, minimum ve maksimum değerleri	37
Tablo 12. Hastalık ağırlığına göre hasta sayılarının anket alt gruplarındaki dağılımı	38
Tablo 13. Hastalık ağırlığına göre anketlerdeki medyan puanlar ve p değeri	39
Tablo 14. Hastalık ağırlığına göre hasta özellikleri ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması	40
Tablo 15. Radyolojik tutulumuna göre anket alt gruplarında hasta dağılımlarının karşılaştırılması	41
Tablo 16. Toplam yatış süresine göre anket alt grupları arasında karşılaştırma	42
Tablo 17. Hastaların yatış süresine göre anketlerdeki medyan puanların karşılaştırılması	43
Tablo 18. Hastaların saturasyonuna göre anket alt grupları arasındaki karşılaştırmalar	44
Tablo 19. Hastaların saturasyonlarına göre anketlerdeki medyan puanları	44
Tablo 20. Yüksek doz steroid ve/veya tocilizumab gruplarının anketlerle karşılaştırılması	46
Tablo 21. Yoğun bakım ihtiyacının anket alt gruplarıyla karşılaştırılması	48

Tablo 22. YBÜ ihtiyacına göre anketlerdeki medyan puanlar ve karşılaştırmaları ..	49
Tablo 23. PUKİ ve BDÖ alt grupları ile laboratuvar parametreleri medyan değerlerinin karşılaştırması	50
Tablo 24. Berlin ve STOP-BANG anketi alt grupları ile laboratuvar parametreleri medyan değerlerinin karşılaştırması	51
Tablo 25. STOP-BANG ve Berlin anketi alt gruplarının BDÖ medyan puanları ile karşılaştırılması	52
Tablo 26. STOP-BANG ve Berlin'deki hastaların PUKİ alt gruplarındaki hasta sayılarıyla karşılaştırılması	53
Tablo 27. STOP-BANG ve Berlin alt gruplarının PUKİ medyan puanları ile karşılaştırılması	54
Tablo 28. Berlin ve STOP-BANG'deki risk gruplarına göre hasta sayılarının karşılaştırması	55

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1. 12.04.2021 tarihi itibarıyla ülkelere göre SARS-CoV-2 toplam vaka sayıları	5
Şekil 2. 12.04.2021 tarihine göre SARS-CoV-2 vaka sayısının en fazla olduğu ülkeler	5
Şekil 3. 12.04.2021 tarihi itibarıyla SARS-CoV-2 nedeniyle en çok ölümün görüldüğü ülkeler ve ölüm sayıları	6
Şekil 4. SARS-CoV-2 yapısı	7
Şekil 5. SARS-CoV-2'nin konak hücreye girişi ve replikasyonu	10
Şekil 6. SARS-CoV-2 yaşam siklusu ve tedavide kullanılan ilaçların etki mekanizması	17
Şekil 7. COVID-19'un klinik evrelerine göre tedavide kullanılması önerilen ajanlar	20

GRAFİK LİSTESİ

Sayfa

Grafik 1. Ağır-kritik ve hafif-orta hastaların STOP-BANG anketindeki medyan puanları.....	39
Grafik 2. Toplam yatış süresine için yapılan ROC eğrisi	41
Grafik 3. Yatış süresine göre STOP-BANG (a) ve Pittsburgh Uyku Kalitesi (b) anketlerindeki medyan puanlar	43
Grafik 4. STOP BANG'deki risk gruplarına göre hastaların saturasyon dağılımı ...	45
Grafik 5. Saturasyona göre STOP BANG anketindeki medyan puanlar	45
Grafik 6. Yüksek doz steroid ve/veya tocilizumab gruplarının STOP-BANG'deki risk gruplarına göre dağılımı.....	46
Grafik 7. Yüksek doz steroid ve/veya tocilizumab gruplarında STOP-BANG anketindeki medyan puanlar	47
Grafik 8. YBÜ ihtiyacı olan ve olmayan hastaların STOP-BANG'deki risk gruplarına göre dağılımı.....	48
Grafik 9. YBÜ ihtiyacına göre Pittsburgh (a) ve STOP-BANG'deki (b) medyan puanlar.....	49
Grafik 10. STOP-BANG (a) ve Berlin'deki (b) risk gruplarına göre BDÖ'deki medyan puanlar	52
Grafik 11. STOP-BANG (a) ve Berlin'deki (b) hastaların PUKİ'deki alt gruplara göre dağılımı	53
Grafik 12. STOP-BANG (a) ve Berlin'deki (b) hastaların PUKİ'deki medyan puanları.....	54

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Aralık 2019'da, Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan şehrinde nedeni bilinmeyen bir dizi pnömoni vakası ortaya çıkmıştır. Alt solunum yolu örneklerinden yapılan derin sekans analizi, sonrasında 2019 yeni koronavirüs (2019-nCoV) hastalığı olarak adlandırılan yeni bir koronavirüsü göstermiştir (1). Yapılan araştırmalar sonucunda inkübasyon süresinin 4,5-4,7 gün olduğu bildirilmiş olup Ateş, kuru öksürük ve halsizlik ana belirtileri olarak saptanmıştır (2). Hastalık asemptomatik olabileceği gibi solunum yetmezliğine de yol açabilmektedir (3). Salgının yayılmasıyla birlikte Çin'in diğer bölgelerinde ve yurtdışında başka vakalar da bulunmaya başlamıştır. COVID-19 salgını hızla tüm dünyaya yayılıp yaşam kalitesini bozmuş, fiziksel sağlığa, uyku kalitesine ve psikolojik duruma da zarar vermiştir (3-5). 4 Mayıs 2021 tarihine göre dünyada toplam 153.187.889 tanı konulmuş vaka bulunmakta olup toplam ölen kişi sayısı ise 3.209.109'dur (6).

COVID-19 salgını sürecinde dünyanın farklı ülkelerinde genel populasyon, hastalar, sağlık çalışanları, öğrenciler, çocuklar ve yaşlılar üzerinde salgının psikolojik etkilerine yönelik pek çok çalışma yapılmıştır. Yapılan bu çalışmalarda başlıca solunum yolu enfeksiyonuna yol açan COVID-19'un bireylerde fiziksel sağlığı tehdit etmesinin yanı sıra ruhsal sağlık üzerinde de akut ve uzun vadeli etkilere neden olabildiği, bu bağlamda korku, stres ve anksiyete düzeyinde artış olduğu bildirilmiştir (7,8). Diğer bulaşıcı hastalıklar gibi, ön kanıtlar COVID-19'un halkta paniğe, strese ve akıl sağlığında bozulmaya neden olduğunu göstermektedir. Anksiyete ve depresyon, COVID-19 pandemisine karşı yaygın psikolojik tepkilerdir ve uyku kalitesi ile de ilişkili olabilir (9,10). Uyku bozuklukları ve insan bağışıklık sistemi üzerindeki etkilerine yönelik yapılan çalışmalarda uyku bozukluklarının bağışıklık sistemi üzerinde olumsuz etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (11).

Obstrüktif uyku apnesi (OUA), bazı ülkelerde yaklaşık % 50 prevalansta belirtilmiş, dünyada da yaklaşık 1 milyar kişiyi etkilediği tahmin edilen en yaygın sorunlardan biridir (12). COVID-19 riski ile OUA arasında bir ilişki speküle edilmiştir, ancak net olarak kurulmamıştır. COVID-19 salgınının OUA'lı bireyleri birçok düzeyde etkilediği düşünülmektedir. Birçok klinik hizmetin askıya alınması,

OUA'nın yetersiz tanı konulmasına neden olmakta ve teşhis konmuş kişiler için tedaviyi potansiyel olarak geciktirmektedir (13).

COVID-19 enfeksiyonu ve ciddi hastalık seyri için risk faktörlerini belirlemek, önleyici tedbirlerin alınmasını ve aktif enfeksiyonu yönetmeyi kolaylaştırır. Başta hipertansiyon ve diğer kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, obezite olmak üzere çeşitli yaygın kronik hastalıklar SARS-CoV-2 enfeksiyonu için risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (14).

Bu çalışmada SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan hastalarda bilinen risk faktörlerinden farklı olarak obstrüktif uyku apnesi, uyku kalitesi ve depresyon varlığının COVID-19 kliniği ile ilişkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. SARS-CoV, MERS-CoV ve SARS-CoV-2 Pandemisi

Koronavirüsler (CoV) nezle gibi toplumda oldukça sık görülen, hafif klinik tablolara neden olabildiği gibi Orta Doğu Solunum Sendromu (Middle East Respiratory Syndrome-MERS) ve Ağır Akut Solunum Sendromu (Severe Acute Respiratory Syndrome-SARS) gibi son derece ölümcül ve ciddi tablolara da neden olabilen oldukça geniş bir virüs ailesidir. İnsanlar arasında bulaşabilen alt tiplerinin yanı sıra hayvanlarda tespit edilen bazı alt tiplerinin de insanlara geçmek suretiyle ciddi hastalık tablolarına neden olduğu bildirilmiştir (15,16).

SARS-CoV, 21. yüzyılın ilk uluslararası acil sağlık durumu olarak 2003 yılında Çin'in Guandong eyaletinde, daha önceden bilinmeyen bir virüs olarak ortaya çıkmıştır. Ülkeler arası seyahatlar sonrası kısa süre içerisinde Hong Kong, Vietnam gibi ülkelere yayılmış; Temmuz 2003'te salgın bittiğinde, 6 kıtada, 29 ülkede, 916'sı (%10,8) ölümcül olmak üzere 8422 vaka kaydedilmiştir (15). SARS'tan 10 yıl kadar sonra koronavirüs ailesinden, daha önce insan ya da hayvanlarda varlığı gösterilmemiş olan MERS-CoV, Suudi Arabistan'da yaşayan 60 yaşındaki bir kişide izole edilmiş; Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre 2020 yılı itibarıyla 27 ülkede %34,4 ölüm oranıyla 858 kişinin ölümüne neden olmuştur (17).

İlk olarak Çin'de ortaya çıkan ve DSÖ tarafından yaklaşık 120 ülkede vakaların görülmesi, yayılımı ve yaptığı kliniğin şiddeti nedeniyle Mart 2020'de küresel salgın (pandemi) olarak ilan edilen ve SARS-CoV-2 isimli yeni bir etkenin yaptığı hastalık olarak tanımlanan COVID-19, koronavirüslerin insanlarda neden olduğu en yeni enfeksiyon tablosu durumundadır. Ülkemizde ilk COVID-19 vakası 11 Mart 2020'de bildirilmiş olup; hali hazırda dünyanın hemen her ülkesinde vaka görülmekte, vaka ve ölüm sayıları dünya genelinde her geçen gün artmaktadır (16, 18).

SARS-CoV-2'nin rezervuarı net olarak anlaşılamamış olup eldeki kanıtlar, zoonotik bir kaynağı olduğunu düşündürmektedir. COVID-19'da virüsün insandan

insana bulaş özelliği kazanması nedeniyle kaynak, semptomatik ya da asemptomatik olan COVID-19 pozitif kişilerdir (19).

2.2. COVID-19 Epidemiyolojisi

Çin'in Wuhan şehrinde 31 Aralık 2019 tarihinde etiyolojisi tam olarak bilinmeyen pnömoni vakaları bildirilmiş, Wuhan'da deniz ürünleri şehir pazarı çalışanlarında kümelenme olduğu tespit edilmiştir. Vakalarda ateş, nefes darlığı ve akciğerlerde pnömonik infiltrasyonla uyumlu bulgulara rastlanmıştır (20).

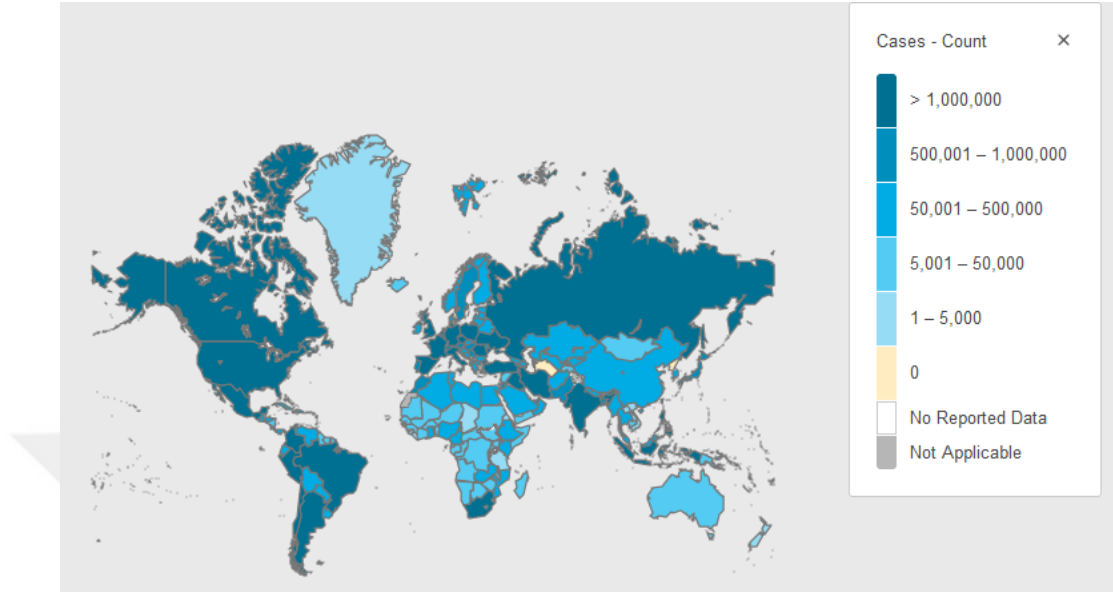
DSÖ'nün Çin Halk Cumhuriyeti'ne ait o dönemdeki COVID-19 raporuna göre ölümler genellikle ileri yaştaki veya hipertansiyon, diyabet, kardiyovasküler hastalık, kanser, kronik akciğer hastalıkları ve diğer immünsupresif durumlar başta olmak üzere eşlik eden hastalığı olan bireylerde gerçekleşmiştir. İlk importe vaka 13.01.2020 tarihinde Tayland'dan bildirilmiş olan 61 yaşındaki Çinli bir kadındır. İlk vakanın ardından zaman içerisinde vaka bildiren ülke sayısında artış gerçekleşmesinin yanı sıra 2020 yılı Şubat ayı sonlarında yerli bulaşın meydana geldiği ülkeler de ortaya çıkmaya başlamıştır. 2020 yılı Mart ayı başı itibariyle salgının hızı Çin'de yavaşlama eğilimine girmiş iken İran, Güney Kore ve İtalya'da ise vaka sayısında ve ölümlerde önemli artışlar gerçekleşmiştir. Daha sonraki dönemlerde önce Avrupa, daha sonra ise Kuzey Amerika'da ciddi vaka artışları gerçekleşmiştir (21).

Dünya genelinde 4 Mayıs 2021 tarihi itibariyle toplam tanı konulmuş vaka sayısı 153.187.889 kişi olup ölen kişi sayısı ise 3.209.109'dur (6). Dünyadaki güncel vaka sayılarının kıtalara ve ülkelere göre dağılımı Şekil 1'de gösterilmiştir.

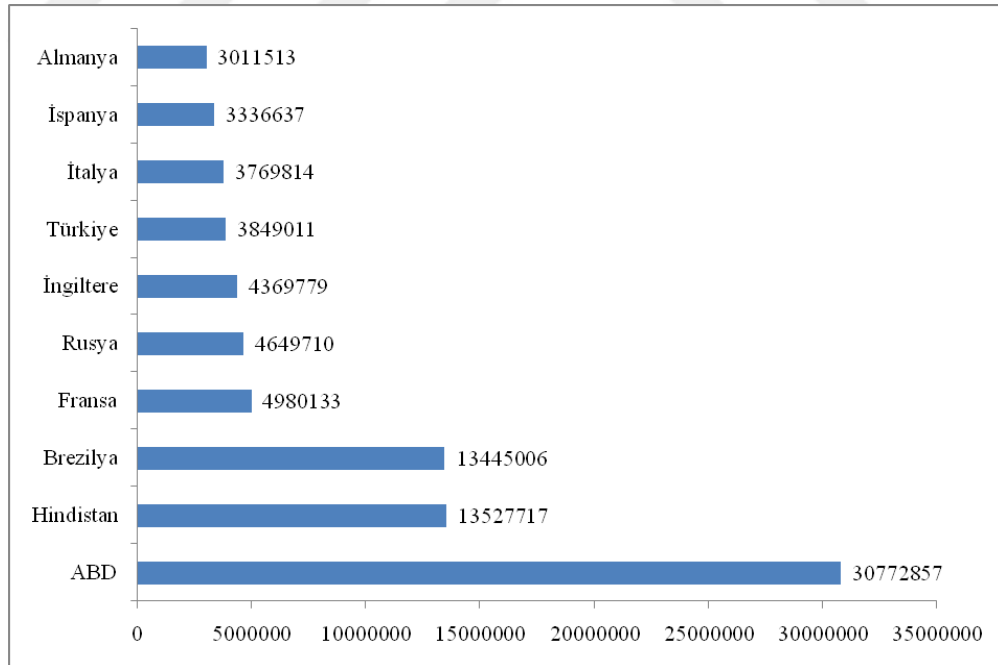
12 Nisan 2021 tarihi itibariyle dünyada en fazla vaka görülen ilk 10 ülke Şekil 2'de sunulmuştur (22). Buna göre Amerika Birleşik Devletleri (ABD) 30.772.857 vaka sayısı ile ilk sırada yer alırken, bunu 13.527.717 vaka ile Hindistan, 13.445.006 vaka ile Brezilya takip etmektedir. Türkiye toplam 3.849.011 vaka ile 7. sırada yer almaktadır (23).

Toplam ölüm sayısı açısından bakıldığında Türkiye her ne kadar vaka sayısı olarak dünyada 7. sırada olsa da en az ölümün gerçekleştiği ülke konumundadır. 12

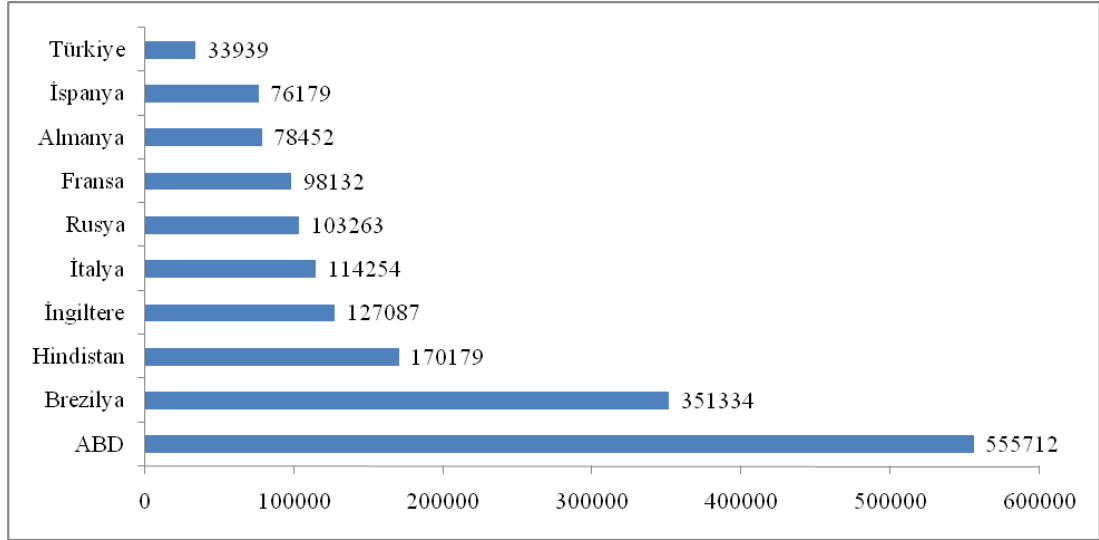
Nisan 2021 tarihi itibariyle dünyada en fazla ölüm ABD’de meydana gelmiş olup bunu Brezilya ve Hindistan takip etmektedir (Şekil 3) (23).



Şekil 1. 12.04.2021 tarihi itibariyle ülkelere göre SARS-CoV-2 toplam vaka sayıları (5)



Şekil 2. 12.04.2021 tarihine göre SARS-CoV-2 vaka sayısının en fazla olduğu ülkeler (23)



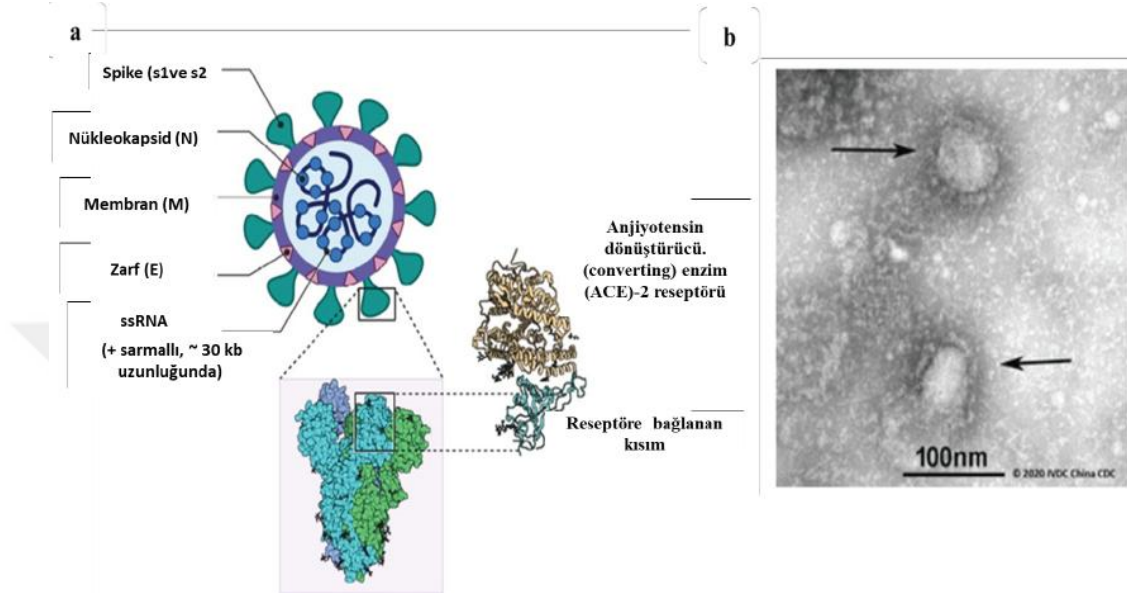
Şekil 3. 12.04.2021 tarihi itibarıyla SARS-CoV-2 nedeniyle en çok ölümün görüldüğü ülkeler ve ölüm sayıları (23)

2.3. SARS-CoV-2 Yapısı

Koronavirüsler tek zincirli, pozitif polariteli, zarflı RNA (ribonükleik asit) virüsleridir. Pozitif polariteli yapıdaki genom mesajcı RNA (mRNA) ile aynı polariteye sahip olup hem enfeksiyöz yeteneğe hem de mRNA aktivitesine sahiptir. Zarf yüzeyinde glikoprotein yapıda topuz şeklinde çıkıntılar söz konusu olup elektronik mikroskopunda bu çıkıntı taç şeklinde görünmektedir. Bu sebepten ötürü de bu virüsler Latince’de “taç” anlamına gelen “corona” kelimesinden hareketle “coronavirus” olarak adlandırılmaktadır (20) (Şekil 4).

Coronaviridae ailesi Orthocoronavirine alt ailesi içerisinde yer almakta olan Alphacoronavirus (AlphaCoV), Betacoronavirus (BetaCoV), Deltacoronavirus (DeltaCoV) ve Gammacoronavirus (GammaCoV) şeklinde 4 cinse sahiptir (17). Yuvarlak veya eliptik, sıklıkla pleomorfik bir forma sahip, yaklaşık 60-140 nm çapında COVID-19’a neden olan SARS-CoV-2 BetaCoV cinsinde yer alır. Chan ve ark. Wuhan’ı ziyaret ettikten sonra kümes hayvanları ile temasta olan atipik pnömonili hastalardan izole edilen yeni insan CoV genomunun, SARS-CoV ile %82 benzerlikte nükleotid kimliğine sahip olduğunu kanıtlamışlardır. Bu nedenle yeni virüse SARS-CoV-2 adı verilmiştir (18). Kökenleri tam olarak anlaşılmassa da

yapılan genomik analizler, SARS-CoV-2'nin muhtemelen yarasalarda bulunan bir türden evrimleştiğini göstermektedir. Öte yandan, yarasalar ve insanlar arasında ara bağlanma potansiyeline sahip olan konak memeli olup olmadığı henüz netleşmemiştir (24).



Şekil 4. SARS-CoV-2 yapısı (20)

a. Virüsün şematik yapısı, b. Virüsün elektron mikroskop görüntüsü

2.4. COVID-19 Bulaş Yolları

Salgının başlangıcında Wuhan'da gerçekleştirilen epidemiyolojik araştırmada bulaşın çoğu kişinin çalıştığı ya da ziyaret ettiği ve daha sonra dezenfeksiyon için kapatılan canlı hayvan pazarıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir (25). Bununla birlikte salgın ilerledikçe kişiden kişiye yayılma ana bulaşma şekli haline gelmiştir (26). Virüs genel olarak damlacık yoluyla bulaşmakla beraber öksürme, hapşıрма yoluyla bireylerin ortaya saçmış oldukları damlacıklara diğer kişilerinin ellerinin temas etmesi ve ardından ellerin göz, ağız ve burun mukozasına temas etmesiyle de bulaşmaktadır. Asemptomatik bireylerin solunum yolu salgılarında da virüs olabildiği için bu kişiler de bulaştırıcıdır (27).

SARS-CoV-2 dışkı, kan, oküler sekresyonlar ve semen dâhil olmak üzere solunum dışı örneklerde de tespit edilmiştir; ancak bu bölgelerin bulaşmadaki rolü

belirsizdir (28). Özellikle birkaç rapor, viral RNA'nın üst solunum yolu örneklerinden tespit edilemese bile dışkı örneklerinden tespitini tanımlamıştır (29). Doğrulamak zor olsa da, fekal-oral geçiş klinik olarak tanımlanmamıştır ve DSÖ-Çin ortak raporuna göre enfeksiyonun yayılmasında önemli bir faktör olarak görünmemektedir (30). Kan yoluyla bulaşma olasılığı (örneğin kan ürünleri veya iğneler yoluyla) düşük görünmektedir; solunum virüsleri genellikle kan yoluyla bulaşmaz ve SARS-CoV-2 veya MERS-CoV, SARS-CoV için transfüzyonla bulaşan enfeksiyon bildirilmemiştir. SARS-CoV-2'nin mukoz olmayan zar bölgeleri (örneğin aşınmış deri) ile temas yoluyla bulaşabileceğine dair de hiçbir kanıt yoktur (26).

Viral RNA'nın tespiti, enfeksiyöz virüsün varlığına işaret etmez ve bu nedenle, hastalığın iyileşmesinden sonra uzun süreli viral RNA tespiti, mutlaka bulaştırıcılığı göstermez (28). Veriler büyük ölçüde enfekte bireylerin enfeksiyonun erken aşamalarında bulaştırıcı olma olasılığının daha yüksek olduğunu göstermektedir. Üst solunum yolu örneklerinde viral RNA seviyeleri, hastalığın geç dönemine kıyasla semptom başlangıcından hemen sonra daha yüksek görünmektedir (31).

Khalili ve ark. (32) yapmış oldukları metaanaliz çalışmasında inkübasyon süresinin ortalama 5,84 gün olduğunu bildirmişlerdir. Ortalama inkübasyon süresi 4,2 gün olup bulaşıcılığın hastalık belirtilerinin görülmesinden 2-3 gün önce başladığı görülmüştür (33).

2.5. COVID-19 İnkübasyon Dönemi

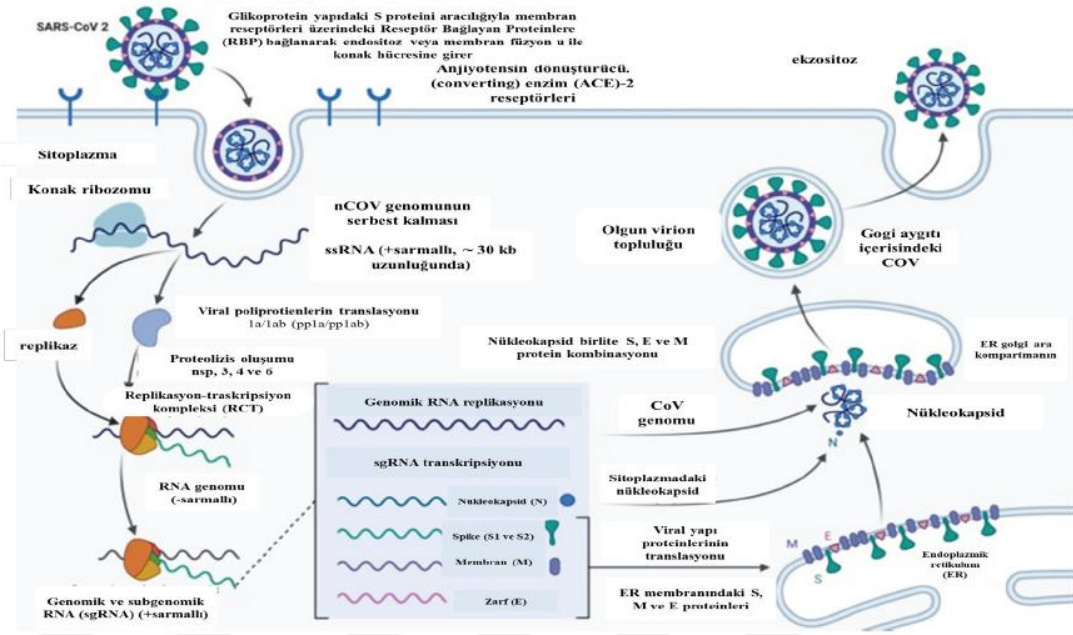
COVID-19 hastalığı için inkübasyon dönemi maruziyet sonrası ilk 14 gün olarak değerlendirilmektedir. Vakaların çoğunluğu temastan sonraki 4-5 gün içinde ortaya çıkmaktadır. Bir çalışmada 1099 COVID-19 hastasında semptomların temastan 2 ile 7 gün içinde ortaya çıktığı görülmüş, medyan değer 4 gün olarak hesaplanmıştır (34). Çin Halk Cumhuriyeti'nde 181 hasta ile yapılan bir araştırmada vakaların %2,5'inin ilk 2,2 gün içinde, %97,5'inin ilk 11,5 gün içinde semptom gösterdiği belirtilmiştir. İnkübasyon süresi medyan değeri 5,1 olarak hesaplanmıştır (35).

2.6. COVID-19 Patofizyolojisi

SARS-CoV-2'nin patogenetik mekanizmalarını anlayabilmek için virüsün yapısı ve replikasyonu göz önünde bulundurulmalıdır. Şekil 5'te virüsün yapısı ve konak hücredeki replikasyonu görülmektedir. Virüsün membran (M), zarf (E) ve nükleokapsid (N) proteinleri de dâhil olmak üzere yapısal ve yapısal olmayan proteinlerin patogeneze etkili olduğu belirtilmektedir. Yapılan çalışmalar sonucunda yapısal olmayan proteinlerin insanda doğal bağışıklıkta görevli olan savunma mekanizmasını engellediği bildirilmiş olmakla beraber araştırmacılar tarafından SARS-CoV-2 gen sekanslarında virüsün mutasyon geçirdiği ve bu mutasyonun da salgın nökslerine yol açabileceği belirtilmiştir (24).

Koronavirüslerin zarf yüzeylerinde bulunan, S1 ve S2 şeklinde iki alt birimden meydana gelen glikoprotein yapıdaki çıkıntılı uzantılar konak hücre reseptörleriyle etkileşime girer (24). SARS-CoV-2 hücre içine ACE-2 (angiotensin converting enzyme-2) reseptörleri ile girmektedir. Hücre içine girdikten sonra ilk olarak replikasyon kompleksini kodlayacak olan viral poliprotein sentezini gerçekleştirmektedir. SARS-CoV-2 bir RNA virüsü olduğundan sonraki adımda RNA bağımlı RNA-polimeraz ile genetik materyalini sentezlemeye başlamaktadır. Virüsün yapısal proteinleri de sentezlendikten sonra hücre dışına viral partiküller çıkmaktadır (36).

Mevcut veriler viral enfeksiyonun konakta aşırı bağışıklık yanıtını tetikleyebildiğini göstermektedir. Hastaların bazılarında IL (interlökin) 1- β , IFN (interferon)- γ , TNF- α (tümör nekroz faktör- α) gibi yüksek düzeyde sitokin ve kemokin salınımının COVID-19'la ilişkili olduğu saptanmıştır. Aynı zamanda yoğun bakıma kabul edilen bazı ciddi vakalarda yüksek düzeylerde proinflatuvar sitokinlerin gözlenmesiyle hastalık ciddiyeti arasında kuvvetli bir ilişki tespit edilmiştir (24).



Şekil 5. SARS-CoV-2'nin konak hücreye girişi ve replikasyonu (37)

2.7. COVID-19'da Klinik Bulgular

COVID-19 hastalığını diğer üst solunum yolu hastalıklarından veya pnömonilerden ayıracak belirgin bir bulgusu yoktur. Pnömoni, enfeksiyonun en sık görülen ciddi hastalık şeklidir. Ateş, öksürük, dispne ve görüntülemelerde bilateral infiltrasyonlar ile karakterizedir (38). Özellikle tat ve koku kaybının belirginliği COVID-19 için dikkat çekici olsa bile tanı koydurucu değildir. Ancak ilk grip benzeri semptomların ortaya çıkmasından bir hafta sonra gelişen nefes darlığı COVID-19'u düşündürmelidir (34).

Ateş her zaman rastlanan bir bulgu değildir. Yatan hastalarda bile ateş yüksekliği her zaman görülmemektedir (38). Wuhan'da yapılan bir araştırmada hastaların ilk başvuru anında yalnızca %44'ünde ateş olduğu gösterilmiştir. Bu hastaların %89'unda hastanede yattıkları süre zarfında da ateş yüksekliği görülmüştür (34). Tat ve koku duyusu kaybı farklı çalışmalarda değişen oranlarda rapor edilmiştir. Yapılan bir meta analizde koku ve tat duyusunda anormallikler yaşama oranı %52 olarak tespit edilmiştir (39). Benzer şekilde İtalya'da 202 hastada yapılan bir çalışmada %64 hastada tat ve koku duyusunda anormallikler olduğu rapor

edilmiştir (40). Ancak çalışmalarda bu konuda objektif bir değerlendirme yapılmasının zorlukları göz önünde bulundurulmalıdır. Tat ve koku duyusu bozukluklarının 4 hafta içinde büyük oranda normale döndüğü rapor edilmektedir (40).

SARS-CoV-2 pozitif kişilerde ayrıca boğaz ağrısı, burun akıntısı, baş ağrısı, kas ve eklem ağrıları, halsizlik, ishal gibi belirtiler de görülebilmektedir. Hastalık asemptomatik geçirilebilmekle birlikte, ağır solunum yolu enfeksiyonu, böbrek yetmezliği hatta ölüme de neden olabilmektedir (41). Ağır vakalarda çoklu organ yetmezliği, sepsis ve septik şok gibi durumlar ölüme yol açmaktadır (24).

Yayınlanan sınırlı sayıda araştırmaya göre hastaların %70'inin hastalığı çok hafif semptomlarla geçirdiği, geri kalan %30'unun ateş, öksürük ile başlayıp solunum yetmezliğine ilerlediği ve hastalarda yoğun bakım ihtiyacının doğduğu görülmüştür. Hastalığın seyrinde bazı vakalarda hastalığın birinci haftasında ani gelişen solunum yetmezliği tablosu olduğu da raporlanmıştır (24).

2.7.1. Asemptomatik Hastalık

Amerika'nın National Institutes of Health rehberine göre asemptomatik enfeksiyon SARS-CoV-2 için pozitif testi olup COVID-19 ile tutarlı semptomları olmayan kişileri tanımlamaktadır (42). COVID-19'da asemptomatik olguların vakaların ne kadarını oluşturduğu henüz tam olarak anlaşılamamıştır (43). Literatürdeki bir incelemeye göre hastaların %30 kadarını oluşturabileceği söylenmektedir (41). Bazı çalışmalarda asemptomatik hastalarda da radyolojik anormallikler olabileceği belirtilmiştir (20,44). Çin Halk Cumhuriyeti'nde semptom göstermeyen 24 hastada yapılan bir çalışmada, 12 hastada akciğer tomografisinde tipik infiltrasyon bulgularına rastlanmıştır. Bu hastalardan hiçbirisi herhangi bir pnömoni semptomu göstermeden hastalığı geçirmişlerdir; ancak bu hastalarla temaslı başka bireylerde hastalık semptomları görülmüştür (45). Çin Halk Cumhuriyeti'nde yapılan başka bir araştırmada 55 asemptomatik hastanın taramalarında 37 hastada tomografide pnömoni bulguları gözlenmiştir. Yalnızca 2 hastada hafif ateş görülmüş, diğer bütün hastalar herhangi bir semptom göstermeden hastalığı atlattıklarıdır (46).

2.7.2. Semptomatik Hastalık ve Klinik Spektrum

SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan hastalar semptom olmamasından kritik hastalığa kadar çeşitli klinik belirtiler yaşayabilir. Amerika'nın National Institutes of Health (NIH) rehberine göre SARS-CoV-2 ile enfekte semptomatik bireyler hastalık şiddetine göre hafif, orta, ciddi ve kritik hastalık olarak gruplandırılmaktadır (42).

Hafif hastalar; birçok değişken semptom tarif edebilmektedirler. Öksürük, boğaz kuruluğu, kas ağrısı, üşüme titreme, baş ağrısı gibi şikayetler görülmektedir. Bu hastalar evde takip için uygun hastalardır; hastalarda nefes darlığı veya anormal akciğer görüntüleme bulguları yoktur. Bu hastalarda spesifik bir tedaviye ihtiyaç olup olmadığı henüz tam olarak anlaşılamamıştır (42).

Orta derecede hastalıkta; alt solunum yolları hastalığına ait bulgular gösteren hastalar yer almaktadır. Bu hastalarda pulse oksimetre ile ölçülen oksijen saturasyonunun (SpO_2) %94 ve üstünde olması önemlidir. Hastalığın ani ilerleme riski bulunduğu için yakından takibi önerilmektedir (42).

Ciddi hastalık; pnömoni gelişen hastalarda SpO_2 değerinin %94'ün altına düşmesiyle, solunum sayısının dakikada 30'un üstüne çıktığı, arteriyel kan gazında PaO_2/FiO_2 oranı <300 mm Hg olduğu veya akciğer görüntüleme yöntemlerinde infiltrasyonların akciğer alanının %50'sinden fazlasını kapladığı hastaları tanımlamaktadır (42).

Kritik hastalık; akut solunum yetmezliği sendromu, septik şok gibi COVID-19 kaynaklı ağır klinik durumları tanımlamaktadır. Özellikle bu vakalarda solunum yolu hastalıklarının yanında diğer sistemleri ilgilendiren bulgulara da sıklıkla rastlanmaktadır (42).

Hastalık ağırlığının sınıflandırılması için genel olarak kabul görmüş bir sınıflandırma hala bulunmamaktadır (47).

Çin Halk Cumhuriyeti'nde 44.500 COVID-19 vakası üzerinde yapılan bir çalışmada hastaların %81'inde hafif hastalık, %14'ünde ciddi hastalık, %5'inde kritik hastalık görüldüğü rapor edilmiştir. Toplam ölüm oranı %2,3 olarak

bildirilmiştir (48). İtalya’da yapılan bir çalışmada bütün COVID-19 hastalarının yüzde %12’sinin yoğun bakıma yatışı yapıldığı görülmüş ve mortalite oranı %7,2 olarak tespit edilmiştir (49).

Ciddi Hastalık için Risk Faktörleri

Ciddi hastalık herhangi bir yaşta tamamen sağlıklı bireylerde de görülebilmesine rağmen vakaların çoğunluğu altta yatan bir komorbiditeye sahiptir (50). Literatüre göre ciddi hastalık riskini arttıran ve arttırabileceği düşünülen hastalık ve durumlar Tablo 1 ve 2’de gösterilmiştir.

Tablo 1. Ciddi hastalık riskini arttıran durum ve bozukluklar (51)

Kanser
Kronik böbrek yetmezliği
Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH)
Organ nakline bağlı immünsupresyon
Obezite
Kardiyak hastalıklar (kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, kardiyomiyopatiler)
Orak hücreli anemi
Tip 2 Diabetes Mellitus

Tablo 2. Ciddi hastalık riskini arttırabileceği düşünülen durum ve bozukluklar (51)

Astım	Karaciğer hastalıkları
Serebrovasküler hastalıklar	Gebelik
Kistik fibrozis	Pulmoner fibrozis
Hipertansiyon	Sigara
İmmünsüpresif tedavi alan hastalar	Talasemi
Demans gibi nörolojik hastalıklar	Tip 1 Diabetes Mellitus

Yapılan araştırmalara göre ileri yaşta ve altta yatan hastalığı olan bireylerde ciddi hastalık geçirme sıklığı daha fazladır. İtalya’da COVID-19 nedeniyle ölen 355 hastada yapılan bir araştırmada, ölen hastaların ortalama 2,7 komorbid hastalığı olduğu tespit edilirken, yalnızca 3 hastada altta yatan bir komorbid hastalık olmadığı

görülmüştür (52). ABD’de, yaşlı bakım merkezlerinde yapılan bir araştırmada da hastaneye yatış oranı %55, ölüm oranı ise %34 olarak bulunmuştur (53). ABD’de yapılan bir çalışmada COVID-19’a bağlı mortalite oranı komorbid hastalığı olanlarda 12 kat daha fazla tespit edilmiştir (54). Hastalığın en korkutucu taraflarından birisi de hastaların %20’si gibi önemli bir kısmında ciddi pulmoner enfeksiyona neden olması, bu hastaların da yaklaşık %5-10’unda yoğun bakım ve solunum desteği gerekmesidir (55).

Bazı demografik ve genetik özelliklerin de bireylerin ağır hastalık geçirme riskini arttırdığı düşünülmektedir. Erkek cinsiyette, A kan grubuna sahip kişilerde, siyahi ırkta ve Güney Asya ırkında ciddi hastalık geçirme riski daha yüksek bulunmuştur (56,57).

2.8. COVID-19’da Tanı

COVID-19 tanısında kullanılabilecek ayırt edici bir muayene bulgusu veya semptom yoktur. Bundan dolayı diğer solunum yolları enfeksiyonlarıyla ayırtıcı tanısı yalnızca COVID-19’a spesifik testler kullanılarak yapılabilmektedir. Yine de hastalığın tanısında klinik şüphe uyandırabilecek bazı özellikler araştırmalarda rapor edilmektedir. Özellikle semptomların ilk başladığı tarihten itibaren bir hafta içinde yeni gelişen dispne COVID-19 açısından şüphe uyandırmalıdır. Yapılan bir çalışmada başvuru şikayeti koku duyusu kaybı ve kas ağrısı olanlarda daha yüksek oranda pozitiflik saptandığı görülmüştür (58). Ancak kesin tanı her zaman mikrobiyolojik testlerle yapılmaktadır. DSÖ yayınladığı rehberlerinde test imkânı yeterliyse bütün şüphelenilen vakalara test yapılmasını önermektedir. DSÖ üst solunum yolundan alınan örneklerin, RT-PCR (reverse transcription polymerase chain reaction) ile test edilmesini önermektedir. Klinik şüphenin devam ettiği; ancak üst solunum yolundan alınan örneklerin negatif olması durumunda alt solunum yolundan örnek alınmasını önermektedir (59). SARS-CoV-2 için yapılan RT-PCR testinin sensitivitesi yüksektir; ancak kullanılan test markasına göre yanlış negatiflik oranlarının %5 ile %40 arasında olabileceğini gösteren çalışmalar vardır (60). Serolojik testler de SARS-CoV-2 enfeksiyonu tanısında kullanılabilmektedir. Kanda SARS-CoV-2 antijenlerine karşı oluşan IgM (immünglobulin M) ve IgG tespit edilebilmektedir; ancak bu testlerin kullanımı yalnızca kişinin SARS-CoV-2

enfeksiyonu geçirip geçirmediğinin anlaşılması ile sınırlıdır, akut enfeksiyonda kullanımı önerilmemektedir. Antikor testlerinin semptomların başlamasından bir veya iki hafta içinde pozitifleşmesi beklenmektedir; üçüncü ve dördüncü haftalarda test pozitifliği daha güvenilirdir (61).

2.9. COVID-19’da Laboratuvar Bulguları

Çoğu hastada CRP (C-reaktif protein) yüksekliği saptanmış olup bazı hastalarda karaciğer fonksiyon testleri yüksekliği (alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz gibi) görülebilmektedir. Artan D-dimer ve protrombin zamanı düzeyleri yoğun bakım hizmetine ihtiyaç duyan, yani ciddi seyirli hastalarda daha yüksek oranda görülmüştür (34). Özellikle D-dimer değerinin >1 g/mL saptanması, hastanede yatan hastalarda mortalite için bağımsız bir gösterge olarak bulunmuştur. Prokalsitonin düzeyi, daha çok sekonder enfeksiyon geçiren hastalarda yüksek bulunmaktadır. Virüsle ilişkili kardiyak hasar oluşan olgularda, troponin-I düzeyi yüksek bulunmuştur. Troponin düzeyi 28 pg/ml ve üzerinde olan hastalarda mortalite oranının anlamlı olarak yüksek olduğu belirtilmiştir (62). Troponin-I düzeyinin yükselme nedeni miyokardiyal infarktüs, SARS-CoV-2’nin miyokarda invazyonu veya ARDS olabilmektedir. Natriüretik peptidler ARDS ve kalp yetmezliğine bağlı artabilmektedir. Bu nedenle rutin bakılması önerilmemekte ve kalp yetmezliği düşünülen COVID-19 hastalarında bakılması önerilmektedir (63). Laboratuvar bulgularından kötü prognoz kriterleri lenfopeni, karaciğer enzim yükseklikleri, laktat dehidrogenaz yüksekliği, inflamatuvar markerlarda yükseklik (CRP, ferritin vb.), D-dimer yüksekliği, uzamış protrombin zamanı, troponin yüksekliği, kreatin fosfokinaz yüksekliği ve akut böbrek hasarı şeklinde sıralanabilir (31).

2.10. COVID-19’da Radyolojik Görüntüleme Bulguları

COVID-19 hastalığının etkin bir tedavisi olmadığından salgın ile başa çıkmanın en iyi yolu enfekte hastaları erken dönemde izole etmektir. SARS-CoV-2 ile enfekte kişi tespitinde kullanılan RT-PCR testi hem yanlış negatif olarak sonuçlanabilmesi hem de nispeten geç sonuç vermesi açısından erken izolasyon dönemini geciktirmektedir. RT-PCR testinin hastalarda yanlış negatif olarak sonuçlanması, hastalarda enfeksiyon yönetimi sürecini kötü yönde etkilemektedir.

Bu nedenle görüntüleme yöntemleri şüpheli vakalarda hızlı tanı koymak ve pnömoni ciddiyetini belirlemek için kullanılmaktadır. Sağlık Bakanlığı önerisi ile komorbid hastalığı olmayan veya ciddi semptomları olmayan vakalarda ve özellikle çocuklarda ilk olarak posteroanterior akciğer grafisi (PAAG) tercih edilmektedir (64). PAAG sensitivitesi %30-60 olduğundan gerekli durumlarda istenen toraks BT (bilgisayarlı tomografi) ile olası vakaların erken dönemde tespiti mümkün olmaktadır. Ayrıca toraks BT’de ciddi bulguları olan enfekte hastalara hastanede yatırılarak izlem ve tedavi verilmesi öngörülebilmektedir. Hastaların toraks BT bulgularının belli kategorilere ayrılması, sonuçları standardize edebilmek için gereklidir (65). Sağlık Bakanlığı rehberi tarafından toraks BT bulguları 4 kategoriye ayrılmıştır (Tablo 3).

Tablo 3. COVID-19 toraks BT bulguları ve raporlama önerileri (64)

Sınıflandırma	BT Bulgusu	Önerilen Raporlama Şekli
Tipik	- Periferik, bilateral veya multifokal yuvarlak BCO* - Ters hale ya da organize pnömoninin diğer bulguları	COVID-19 pnömonisinin sık olarak bildirilen görüntüleme bulguları mevcuttur; ama influenza pnömonisi ve organize pnömoni benzer görünüm oluşturabilir.
Belirsiz	Tipik bulguların yokluğu ve aşağıdakilerin varlığı - Yuvarlak ya da periferik olmayan multifokal, diffüz, perihiler ya da tek taraflı BCO - Yuvarlak ve periferik olmayan az sayıda küçük BCO	Bulgular COVID-19 pnömonisinde görülebilir; ama non-spesifiktir ve bir dizi enfeksiyonda ve enfeksiyon dışı hastalıkta izlenebilir.
Atipik	Tipik ya da belirsiz bulguların yokluğu ve aşağıdakilerin varlığı: - BCO’nun olmadığı lobar ya da segmental konsolidasyon - Ayrık küçük nodüller - Kavitasyon -İnterlobüler septal kalınlaşmanın eşlik ettiği plevral efüzyon**	Görüntüleme bulguları COVID-19 pnömonisi için atipiktir. Alternatif tanılar göz önünde bulundurulmalıdır.
Negatif	Pnömoniyi düşündürecek BT bulguları yok	Pnömoni lehine BT bulgusu yoktur (BT COVID-19 hastalığının erken aşamalarında negatif olabilir)

* BCO: Buzlu cam opasiteleri

**Buzlu cam alanlarının dışında septal kalınlaşma atipik bir özelliktir. Bunun plevral efüzyonla birlikteliği kalp yetmezliği gibi başka patolojileri öne çıkarabilir. Plevral efüzyon COVID-19 pnömonisinde ağır vakalarda görülebilen nadir bir bulgudur.

Sağlık Bakanlığı rehberlerinde COVID-19 hastaları için tedavi algoritmaları ikiye ayrılmaktadır; birinci grup evde, ikinci grup ise hastaneye yatırılı yapılarak takip ve tedavi edilmesi önerilen hastalar için oluşturulmuş algoritmalar. Hastaların nerede takip edileceğine solunum sıkıntısı, nefes darlığı, oral alımda ve beslenmede zorluk olup olmamasına göre karar verilmektedir. Bunlardan herhangi biri olan hastanın hastaneye yatırılı yapılarak takip ve tedavi edilmesi gerekmektedir. Eğer hastada bu şikâyetlerden biri yoksa, 50 yaşın altında, komorbiditesi bulunmayan bir hasta ise ve ferritin <500 ng/mL, D-dimer <1000 ng/mL ise evde takip edilmesi önerilmektedir (67).

Sağlık Bakanlığı'nın 7 Mayıs 2021 tarihli güncel rehberine göre evde takibi uygun, hastanede yatırılı yapılarak takibi önerilen orta/ağır pnömonisi olan bütün hastalarda favipiravir toplam 5 gün tedavi önerilmektedir, güncel rehberden hidroksiklorokin önerisi çıkarılmıştır (68). Randomize kontrollü çalışmalarda da hidroksiklorokin kullanan grupla plasebo arasında COVID-19 nedenli mortalitede istatistiksel anlamlı fark görülmemesi üzerine DSÖ, 17 Haziran 2020'de hidroksiklorokini COVID-19 tedavi algoritmasından çıkarmıştır (69).

ARDS gelişen hastalarda tedaviye glukokortikoid eklenmesinin mortaliteyi azalttığını belirten çalışmalar bulunmaktadır. Sağlık Bakanlığı rehberinde de oksijen ihtiyacı olan hastalara 6 mg/gün deksametazon tedavisinin başlanması önerilmektedir (69). Horby ve arkadaşları tarafından İngiltere'de yapılan çok merkezli randomize kontrollü bir çalışmada da deksametazonun COVID-19 tedavisinde 28 günlük mortaliteye etkisi incelenmiştir. Çalışma sonucunda solunum desteğine ihtiyaç duyan COVID-19 pnömonili hastalarda deksametazon kullanımına bağlı olarak 28 günlük mortalitenin anlamlı şekilde azaldığı; ancak solunum desteği ihtiyacı olmayan hastalarda bir fayda sağlamadığı saptanmıştır (70).

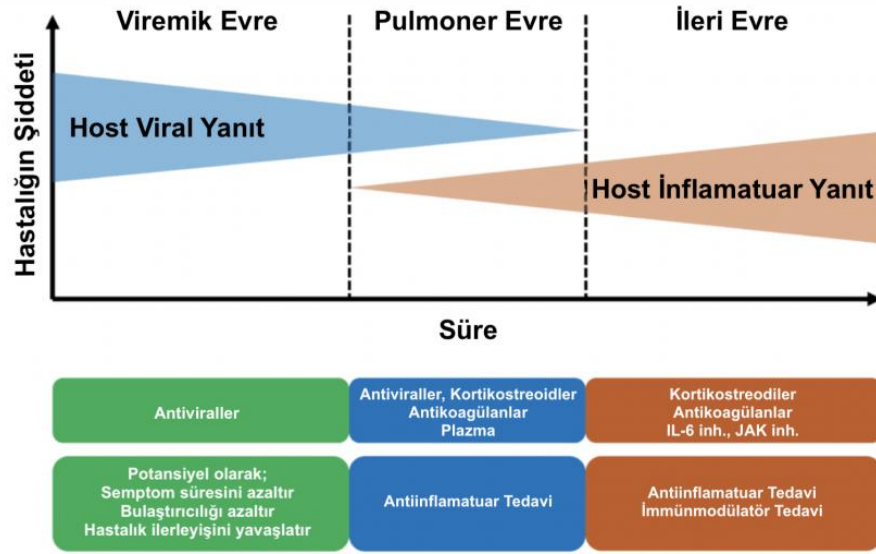
Favipiravir, normalde grip endikasyonunda kullanılmakta olan bir antiviraldir. Çin'de 236 COVID-19 hastasında arbidol ve favipiravir kullanan 2 grup arasında yapılan bir çalışmada, favipiravir kullanan grupta 7. günde klinik iyileşmenin daha hızlı olduğu görülmüştür; ancak bu 2 grup arasında mortalite açısından anlamlı fark görülmemiştir (71). Bir araştırmada favipiravirin invitro çalışmalarda pratikte kullanılan tedavi dozuyla antiviral etkisinin olamayacağı belirtilmiştir (72). Henüz

yeterli veri olmadığından favipiravirin hamilelerde, lohusalarda ve emziren annelerde kullanımı önerilmemektedir (73).

COVID-19 enfeksiyonu hiperkoagülabilité eğilimine neden olduğundan antikoagülanların kullanılması ile ilgili pek çok çalışma yapılmıştır. Oral antikoagülanların kullanılması ile ilgili bir metaanalizde, Vitamin K antagonistlerinin ve yeni nesil oral antikoagülanların (dabigatran, rivaroksaban, apiksaban vb.) daha düşük oranda ECMO (Ekstrakorporal Membran Oksijenizasyonu), noninvaziv veya invaziv ventilasyon ihtiyacı, daha az mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir; ancak sadece antiplatelet tedavi alanlarda bu ilişki gösterilmemiştir (74). COVID-19 tanılı 3625 hasta ile yapılan bir çalışmada da, hastaların hastaneye yatışını takiben ilk 48 saat içinde uygulanan antikoagülan tedaviye göre mortaliteleri kıyaslanmış olup apiksaban ve enoksaparinin profilaktik dozda kullanımının mortaliteyi belirgin oranda azalttığı görülmüştür (75).

Ciddi COVID-19 pnömonisi olan hastalarda aşırı sitokin üretimine (IL-1, IL-6, IFN- γ vb..) bağlı olarak makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) veya diğer adıyla sekonder lenfositik lenfohistiositozis tablosu gelişebilmektedir. Bu hastalarda bilinen COVID-19 bulgularının yanı sıra dirençli ateş, lenfadenopati, hepatosplenomegali, anemi ve koagülasyon fonksiyon bozuklukları da oluşabilmektedir. Laboratuvar bulgularında ise ardışık ölçümlerde CRP, ferritin, D-dimer değerlerinde artış ve/veya lenfosit, trombosit sayılarındaki düşüşlerin dikkate alınması gelişmekte olan MAS'ı yakalamak açısından önemlidir (75). COVID-19 hastalarındaki MAS tablosunda özellikle IL-6 yüksekliği dikkat çekici olduğundan bu hastaların tedavisinde sitokin supresyon tedavileri gündeme gelmiştir (74). Tosilizumab, IL-6 reseptör antagonisti olarak işlev gören, romatoid artrit, juvenil idiopatik artrit ve dev hücreli arterit gibi çeşitli otoimmün hastalıklarda kullanılmakta olan bir ajandır (76). Son dönemlerde ciddi COVID-19 pnömonisinde klinik iyileşmede faydalı olduğu gösterilmiş olan bir ilaç olarak gündeme gelmiştir. Çin'de 21 şiddetli COVID-19 pnömonisi olan hasta üzerinde gerçekleştirilen çalışmada tosilizumab tedavisinin faydalı sonuçlar verdiği bildirilmiştir (77).

COVID-19 hastalık evrelerine göre verilebilecek tedaviler şekil 7'de gösterilmiştir.



Şekil 7. COVID-19'un klinik evrelerine göre tedavide kullanılması önerilen ajanlar (78)

2.12. COVID-19'da Komplikasyonlar

COVID-19 hastalığı insanlarda birtakım komplikasyonlara yol açabilmektedir. Yapılan araştırmalarda ciddi semptomlar göstermeyen bazı hastaların da günler içinde kötüye gidebileceği gösterilmiştir (58).

COVID-19 nedeniyle ortaya çıkan en önemli komplikasyon akut respiratuvar distres sendromu (ARDS) ve buna bağlı solunum yetmezliği olarak tanımlanmıştır. ARDS genellikle dispnenin başlamasından kısa süre sonra ortaya çıkmaktadır. Yapılan bir çalışmada COVID-19 nedeniyle hastanede yatan hastaların %20'sinde ARDS gelişmiş ve ARDS gelişimi için medyan süre semptomların ortaya çıkmasından itibaren sekiz gün olarak hesaplanmıştır. Aynı çalışmada hastaların %12,3'ünün mekanik ventilasyona ihtiyaç duyduğu görülmüştür (34). ABD'de yapılan prospektif bir çalışmada COVID-19 nedeniyle hastanede yatırılan 5279 hastanın %23,6'sının mekanik ventilasyona ihtiyaç duyduğu tespit edilmiştir (50).

COVID-19'da ayrıca kardiyak komplikasyonlar da sıklıkla görülmektedir. Yapılan araştırmalarda hastaların %17'sinde aritmi, %7'sinde akut kardiyak hasar, %9'unda kardiyak şok görülmüştür. Yoğun bakımda izlenen 21 hasta üzerinde yapılan bir araştırmada 7 hastada kardiyomiyopati görüldüğü rapor edilmiştir (34).

COVID-19 hastalarında hiçbir predispozan faktör olmayan hastalarda bile tromboza yatkınlık olduğu görülmektedir. Mekanizması tam olarak anlaşılmamış olsa da özellikle yoğun bakımda takip edilen hastalarda sıklıkla tromboembolik olaylar saptanmıştır (79).

Ayrıca bazı hastalarda bulguların ortaya çıkmasından sonraki 5 ile 10 gün içinde Guillain-Barre sendromuna benzer tablo izlenmektedir (80).

COVID-19'da sık görülen komplikasyonlardan biri de sekonder enfeksiyonlar olarak rapor edilmektedir. Veriler kısıtlı olmasına rağmen Çin Halk Cumhuriyeti'nde yapılan araştırmalara göre; bakteriyel ve fungal sekonder enfeksiyonlar %8 oranında rapor edilmektedir. Bunlar çoğunlukla solunum yolları enfeksiyonları ve bakteriyemiler olarak tanımlanmıştır (81). İmmüsupresif kişilerde ARDS ile birlikte invaziv aspergilloz enfeksiyonları bildirilmiştir (82).

COVID-19 enfeksiyonu bulguları hafif, orta ve ağır şiddette olabilmektedir. Ağır hasta olanlarda ağır solunum yolu enfeksiyonu, ARDS, sepsis ve septik şok, MAS, myokardit, aritmi ve kardiyojenik şok ile çoklu organ yetmezliği tabloları görülebilir (83).

2.13. COVID-19 ve Aşı Çalışmaları

COVID-19 tedavisinde güncel olarak solunum destek tedavisinin yanında antiviral ilaçlar, steroidler, antikoagülanlar, analjezikler kullanılıyor olmakla birlikte pandemiyi sonlandırabilmek için hastalıktan korunma önemli olup dünyanın pek çok ülkesinde aşı çalışmaları devam etmektedir (84).

DSÖ verilerine göre 11 Aralık 2020 tarihi itibarıyla dünya genelinde 28 ülkede geliştirilmekte olan dokuz ayrı kategoride 214 aşı mevcut olup bunların 52'si klinik fazda, 13'ü ise faz 3 aşamasındadır (85). Faz 3 aşamasındaki 7 aşıya farklı ülkeler tarafından acil kullanım onayı verilmiştir. DSÖ'ye göre ülkemizde geliştirilmekte olan 12 aşı mevcuttur. Bu aşıardan Erciyes Üniversitesi tarafından yürütülen inaktif COVID 19 aşısının 5 Kasım 2020 tarihi itibarıyla insan denemelerine başlayarak faz 1'e geçtiği bildirilmiştir (86).

Tablo 4. COVID-19 için geliştirilen aşılardan türleri ve örnekleri (85,86)

1. İnaktif virüs aşısı: Sinovac/CoronaVac, Sinopharm, Bharat Biotech
2. Canlı zayıflatılmış virüs: Codegenix, Mehmet Ali Aydınlar University/ Acıbadem Labmed Health Services A.S.
3. Protein alt-ünite: Novavax
4. DNA-temelli: Osaka University, Inovio Pharmaceuticals
5. RNA-temelli: Pfizer/Biontech, Moderna
6. Replike olan viral vektör: Institut Pasteur
7. Replike olmayan viral vektör: AstraZenaca/Oxford, Sputnik V, Johnson & Johnson, CanSino Biologics
8. Virüs benzeri partikül: Icosavax, Max-Planck Institute, Spybiotech, Medicago Inc.
9. Diğerleri: Ose Immunotherapeutics

2.14. Uykunun Tanımı ve Uyku Kalitesi

Uyku canlıların çevre ile olan iletişimlerinin, farklı şiddette uyaranlar ile geri döndürülebilir şekilde, geçici, kısmi ve düzenli olarak kaybolması durumu şeklinde tanımlanmaktadır (87). İnsan yaşamının neredeyse 1/3'lük kısmını kapsamakta olan uykunun fizyolojik, psikolojik ve sosyal boyutları söz konusudur (88). Günlük temel ihtiyaçların başında yer alan uyku, canlının dinlenmesini sağlamasının yanı sıra bütün vücudu yaşama tekrar hazırlayan bir rejenerasyon dönemi olup yaşam kalitesini de doğrudan etkileyen gereksinimlerden birisidir (89).

Uyku mekanizmasının büyük bölümü merkezi sinir sistemi tarafından kontrol edilmekle beraber endokrin, kardiyovasküler, solunum sistemi ve kas sisteminde meydana gelen değişiklikler ile periferik sinirlerden de etkilendiği ifade edilmektedir (90). Uyku durumunda istemli davranış ve düşüncelerin kısmen veya tam olarak ortadan kalktığı, kas aktivitesinin azaldığı bilinmektedir. Tek başına bağımsız bir süreç olmayan uyku uyanıklılıkla sürekli olarak etkileşim halindedir (91).

Uykunun insan hayatının üçte birini kapsayan, temel gereksinim olduğunu düşündüğümüzde uyku düzenindeki bozulmaların insan hayatını birçok alanda olumsuz etkilediği ve yaşam kalitesini bozduğu görülmektedir (89).

Uyku kalitesi, bireyin uyandıktan sonra kendini zinde, formda ve yeni güne hazır hissetmesi olarak tanımlanmaktadır. Uyku kalitesi; uykuya dalma süresi, uyku

süresi ve gece boyunca uyanma sayısı gibi niceliksel yönleri kapsadığı gibi, uykunun derinliği ve dinlendiriciliği gibi öznel yönleri de kapsamaktadır (92). Yetişkinlerin %15-35'lik kısmında uykuya dalma ve uykuda kalma sürelerinin azaldığı belirtilmiştir. Uyku kalitesinin düşüklüğü birçok tıbbi hastalığa işaret ettiği için önemli kabul edilmektedir (93).

Uyku kalitesine etki eden çevresel, ruhsal ve fizyolojik faktörler bulunmaktadır. Bunlardan bazıları; yaş, cinsiyet, beslenme, yaşam şekli, psikolojik etkenler, sigara ve alkol kullanımı, genel sağlık, kullanılan ilaçlar ve stres gibi faktörlerdir (94).

Uyku bozuklukları ve insan bağışıklık sistemi üzerindeki etkilerine yönelik ilk rapor 1976'da sunulmuş olup bu tarihten itibaren konuyla ilgili yapılan çalışmalarda uyku bozukluklarının immün sistemi negatif yönde etkilediği bildirilmiştir (95). Konakçı bağışıklık tepkisi (özellikle sitokinlerin üretimi) enfeksiyonla bağlantılı artan uykudan sorumludur. Bazı pro-inflamatuar sitokinler, özellikle TNF- α ve IL-1 β , genellikle uykuyu artırır ve antiinflamatuar sitokinler uykuyu inhibe eder. Bazı sitokinlerin sirkadiyen ritim göstermesi, fizyolojik uykuda rollerinin olduğunu gösterir. Hem hayvanlarda hem de insanlarda yapılan uyku yoksunluğu deneyleri, uykunun bağışıklık tepkisinde önemli bir rolü olduğuna dair kanıt sağlamaktadır. Bu deneylerin sonuçları farklı uyku yoksunluğu süreleri ile farklı bağışıklık bileşenleri arasındaki etkileşimi ölçmenin karmaşıklığının altını çizmektedir (96,97).

Nunes ve ark (98) tarafından yapılan bir çalışmada uyku bozukluğuna sahip farelerde uyku bozukluğuna sahip olmayan farelere kıyasla deksametazon kullanılması halinde kortikosteroidlerin inflamatuvar etkilerine karşı daha fazla direnç sağladığı bildirilmiştir. Çalışmada aynı zamanda alerjik farelerin uyku yoksunluğuna maruz kaldıklarında pulmoner inflamatuvar süreçte kötüleşme gösterdikleri gözlemlenmiştir. Gupta ve ark (99) tarafından yapılan çalışmada COVID-19 karantina döneminde uyku durumundaki değişiklikler incelenmiş, çalışma sonucunda COVID-19 pandemisinin insanlarda uyku bozukluklarına neden olduğu bildirilmiştir.

2.15. Obstrüktif Uyku Apnesi

Obstrüktif uyku apnesi (OUA) hava yolu kollapsına bağlı tekrarlayan hava akımı kısıtlılığı veya durması ile karakterize bir hastalıktır (100). OUA'nın tanısı apne-hipopne indeksinin (uykuda saat başına düşen toplam apne ve hipopne sayısı) 5 veya üstünde olması ve saptanan apne-hipopnelerin %50'sinden fazlasının obstrüktif karakterde olması ile gündüz uyukulu olma veya aşağıda sıralanan yakınmalardan en az ikisinin varlığında konur;

- Uyku sırasında boğulma hissi ile uyanma,
- Uykudan sık uyanma,
- Dinlendirici olmayan uyku, gündüz yorgunluk, konsantrasyon güçlüğü gibi bilişsel bozukluk (101).

OUA, farinksin uyku esnasında hava akımını sağlayacak kadar açık kalamamasına bağlı olarak oluşan bir hastalıktır. Üst solunum yolu genişliğini azaltan ya da tıkanmasını kolaylaştıran faktörler OUA'ya eğilimi artırmaktadır (102).

OUA basit horlamadan ciddi kardiyak ve pulmoner komplikasyonlara kadar uzanan geniş bir semptomlar dizisini kapsayan bir hastalıktır. Hem sosyal, hem de tıbbi bir problem olan horlama, halk arasında obstrüktif uyku solunumu için kullanılan bir terim olup OUA'nın da en erken ve en çok görülen semptomudur. Normal yetişkinlerin %45'i en azından ara sıra ve %25'i devamlı olarak horlar. 30-35 yaş grubu erkeklerin %20'si, kadınların %5'i; 60 yaş grubu erkeklerin %60'ı, kadınların %40'ı daima horlar (103). Obez kişilerde horlama zayıf olanlara göre 3 kat daha fazla görülür (11).

OUA'lı hastaların, gündüz uyuklamaları ve uyku esnasında solunum duraklamaları başlamadan yıllarca önce, sıklıkla şiddetli horlama hikâyesi bulunmaktadır (104). Horlama yakınması olan bu hastaların %35'inde OUA tespit edilmektedir (105). Yaklaşık olarak yetişkinlerin %1-5'inde OUA görülmektedir ve erkeklerde kadınlarda daha sıktır (106). Yaşla birlikte prevalans artış gösterir (100).

Obstrüktif uyku apnesi için pek çok risk faktörü söz konusu olup bunlardan en yaygın olanları yaş, cinsiyet, obezite, genetik faktörler, ırk, anatomik faktörler, sigara ve alkol kullanımıdır (107).

Obstrüktif uyku apnesi (OUA) uykuyla ilgili en yaygın solunum bozukluğu olup dünya genelinde yaklaşık 1 milyar insanı etkilemektedir (108). Üst havayolu direncinde geçici artışlarla karakterizedir ve artan solunum çabasıyla birlikte hava akışında azalmaya ya da kesintiye yol açar. OUA epizotları esnasındaki yüksek sempatik aktivite, yüksek sistemik kan basıncı ve taşikardiye ek olarak katekolaminlerin salınımını ve miyokardiyal doku üzerindeki etkilerini artırır. Hem hipoksemiye hem de uyarılmaya karşı verilen bu yanıtlar oksijen talebinin artmasına ve doku hipoksisine yol açarak miyokardiyal iskemiye neden olur. Böylelikle hem atrial hem de ventriküler aritmilerin tetiklenmesini kolaylaştırır (109).

OUA hastalarını karakterize eden aralıklı hipoksinin COVID-19 seyrine potansiyel etkileri pandemi başından beri merak konusudur. Bu hipoksinin şiddeti SARS-CoV-2'ye konak yanıtından kaynaklanan pulmoner vasküler endotel disfonksiyonu ile birlikte pulmoner parankimal tutulumla daha fazla etkileşime girebilir ve OUA'nın COVID-19'da olumsuz sonuçlarının artmasının potansiyel bir nedeni olabilir. Ek olarak, ileri yaş ve obezite de OUA için önemli bir risk faktörüdür ve erkek cinsiyet OUA hastalarında premenopozal kadınlara kıyasla daha yaygındır. Bu faktörler, COVID-19'un artan şiddeti ve mortalitesi ile ilişkili risk faktörleriyle temelde aynıdır (13).

COVID-19 kardiyovasküler sistemi etkilediğinden, OUA gibi bir arada var olan komorbiditelerle ilişkili önceden var olan kardiyovasküler hastalık, COVID-19'un klinik seyrini şiddetlendirerek yoğun bakım ünitesi gereksiniminin artmasına neden olabilir (110).

Araştırmacıların gözlemlediği gibi, COVID-19 için önde gelen risk faktörleri arasında kardiyovasküler ve solunum sistem hastalıkları, > 60 yaş, obezite ve erkek cinsiyet yer alırken, yaygınlığı ve ciddiyeti tarafından önemli ölçüde etkilenen OUA'ya çok az dikkat gösterilmiştir (111).

2.16. Depresyon

Depresyon, derin üzüntü, bazen hem üzüntü hem de bunaltılı duygudurumla birlikte düşünce, konuşma, hareket ve fizyolojik işlevlerde yavaşlama, durgunlaşma, bunların yanı sıra değersizlik, isteksizlik, karamsarlık duygu ve düşünceleri ile kendini gösteren, duygusal, bilişsel ve fiziksel komponenti olan bir sendromdur (112). Majör depresif bozukluk tanısı konulabilmesi için depresif duygudurum veya ilgi, istek kaybının ve diğer belirtilerden en az dördünün kişide en az iki hafta neredeyse her gün, gün boyu bulunması ve kişinin işlevselliğini bozması gerekmektedir (113). Depresyon günlük yaşamda sık karşılaşılan bir bozukluk olmakla birlikte yeti yitimine yol açmakta ve yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir (114).

Depresyon yaygın bir ruhsal hastalıktır, dünyada tüm yaş gruplarında yaklaşık 350 milyon insanı etkilemektedir. Düşük ve orta gelir düzeyinde yaşayan insanların %80'i yaşamlarının bir döneminde ruhsal bir hastalıkla karşılaşmışlardır. Avrupa'da her yıl 15 kişiden biri major depresyon tanısı almaktadır, ayrıca 15 kişiden 4'ünde anksiyete ve depresyon bir arada görülmektedir. Avrupa bölgesinde hastalıkların sıklığına bakılınca kardiyovasküler hastalıklar %26,6 ve kanserler %15,4 oranında iken, nöropsikiyatrik hastalıklar %15,2 ile üçüncü sırada yer almaktadır (115,116).

Dünyada major depresif bozukluğun (MDB) yaşam boyu yaygınlık oranları %1,5 ile %19,6 arasında bildirilmiştir (117). Ülkemizde ise bu oranlar %8 ile %20 arasında değişmektedir (118). Ülkemizde toplum bazında yapılmış olan ilk çalışma 'Türkiye Ruh Sağlığı Profili' araştırmasıdır ve bu çalışmada depresyon ve anksiyete bozukluklarının en yaygın görülen ruhsal bozukluk olduğu ve depresif nöbet sıklığının %4 olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada majör depresyon yaygınlığı kadınlarda %5,4, erkeklerde %2,3 olarak bulunmuştur (119).

Depresyon için pek çok risk faktörü söz konusu olup başlıcaları yaş, cinsiyet, etnik köken, medeni durum, aile öyküsü ve genetik faktörler, çocukluk ve bebeklik dönemi yaşantıları, kronik hastalıklar, yaşanılan yer, sosyoekonomik durumdur (120).

Yapılan çalışmalarda depresyon ile immün sistem arasında negatif yönlü bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Psikolojik durumların insanlarda hastalıkların sonuçları üzerinde etkili olabileceği düşüncesi milattan sonra 200'lü yıllara kadar dayanmaktadır (121).

Merkezi sinir sistemi ile immün sistem arasındaki iletişim sinir hücreleri, endokrin organlar ya da bağışıklık hücrelerince salgılanan kimyasal haberciler aracılığıyla gerçekleşir ve psikolojik stresörler bu iletişimi bozabilir. Merkezi sinir sistemi ile endokrin ve bağışıklık sistemleri arasındaki etkileşimin kanıtı norepinefrin, serotonin, dopamin ve asetilkolin gibi nörotransmitterlerin gözlemlerinden elde edilmiştir, bunun dışında nöropeptitler, nörohormonlar, kortikosteroidler gibi adrenal hormonlar da immün fonksiyonu etkiler ve bu moleküller için reseptörler, lenfosit ve makrofajlar üzerinde mevcuttur (121).

Aktifleşmiş bağışıklık hücrelerinden salgılanan sitokinler (IL-1, TNF- α , IFN- α ve IFN- γ) limbik-hipotalamik-hipofiz-adrenal ekseninin işlevini değiştirebilir. Duygular ve bağışıklık işlevleri arasındaki etkileşimler, bulaşıcı hastalıklara veya kanserlere karşı artan klinik yatkınlığın temelini oluşturabilir. Buna karşılık, travma, sepsis ve otoimmün bozukluklar gibi immün sistemi büyük ölçüde harekete geçiren hastalıklar da psikopatolojik belirtilere neden olabilir (121).

İmmün sistem, stres ve kanser arasındaki ilişkilerin incelendiği bir çalışmada kronik stresin nöroendokrin sistemlere olan etkisi sonucu vücuttaki immünsüpresyonun ve kronik inflamasyonun arttığı, bunun da kanser progresyonu ve metastaz gelişimine yol açabileceği belirtilmiştir (122).

COVID-19 hastaları üzerinde gerçekleştirilen bir araştırmada da COVID-19 tedavisi sürecinde depresyon ve immün yanıt arasındaki ilişki incelenmiştir. Yapılan çalışma sonucunda depresyon düzeyi yüksek olan COVID-19 hastalarının hastanede kalış sürelerinin daha uzun olduğu bildirilmiştir (123).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi COVID-19 servisinde yatan hastalar üzerinde yapılan prospektif bir anket çalışması olup kesitsel tanımlayıcı tipte bir araştırmadır. T.C. Sağlık Bakanlığı Klinik Araştırmalar Kurulu tarafından “Begüm Şahin-2020-12-20T20_49_54” adlı form onaylandıktan sonra ilgili belgeler etik kurul onayına sunulmuştur. Çalışma Gaziantep Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’ndan 2020/366 protokol numaralı 27.01.2021 tarihli onay almıştır. Çalışmaya dâhil edilen hastalardan öncelikle sözlü aydınlatılmış onam alınmıştır. Araştırma için herhangi bir finansman desteği sağlanmamıştır.

3.1. Çalışma Tasarımı ve Popülasyonu

Çalışma 1 Kasım 2020-31 Ocak 2021 tarihleri arasında 3 ay süre içinde, orofarengeal ve nazofarengeal kombine burun sürüntüsü örneğinde SARS-CoV-2 PCR testi pozitif saptanıp COVID-19 kliniğine yatış verilen 18-70 yaş aralığındaki hastalar üzerinde gerçekleştirilmiştir. Bu süre içerisinde kliniğe 236 hasta yatmış olup anketler çalışma kriterlerine uyan 103 hasta üzerinde gerçekleştirilmiştir. Her hasta için tanımlayıcı bilgi formu, ulusal ve uluslar arası güvenilirliği olan 4 farklı anket (Bkz. EK 1-4) kullanılmıştır.

Tanımlayıcı bilgi formunda katılımcının yaş, cinsiyet, meslek, gündüz ve gece çalışma durumu, eğitim düzeyi, medeni durum, boy ve kilo bilgileri, sigara kullanımı, antidepresan veya uyku ilacı kullanımı, kronik hastalıkları ve immünsüpresif tedavi alma durumları sorgulanmıştır. Hastaların yatışı boyunca hemşire gözlemlerinde bakılan vital bulgularında ateş ($>38^{\circ}$), taşikardi (nabız $>120/\text{dk}$), hipoksi (parmak ucu saturasyonu $<90\%$), takipne (solunum sayısı $>24/\text{dk}$) gibi durumları olup olmadığı, oksijen ihtiyacı varlığı her hasta için kayıt edilmiştir.

Hastaların anketleri yapıldıktan sonra hastalarla ilgili tanımlayıcı bilgiler ve anket verileri dışında hastaların yoğun bakım ihtiyacı, hastanede yatış süresi, gelişen komplikasyonlar, taburcu/exitus olma durumları, yatışları sırasındaki en yüksek inflamasyonu öngören günlük laboratuvar değerleri, radyolojik bulguları, immün

plazma, kortikosteroid veya tocilizumab gibi aldıkları ek tedaviler hastane veri sisteminden taranıp kaydedilmiştir. Sonrasında anket alt grupları COVID-19 ile ilişkili hastalık ağırlığı, radyolojik tutulum yüzdesi, hastaların saturasyon değerleri, hastanede yatış süresi, yüksek doz steroid ve/veya tocilizumab kullanımı, yoğun bakım ihtiyacı, laboratuvar parametreleri gibi verilerle istatistiksel analizler yapılarak karşılaştırılmıştır.

3.2. Çalışmaya Dâhil Edilme ve Dışlanma Kriterleri

Çalışmaya 18-70 yaş arasında olup COVID-19 hastalığı nedeni ile serviste yatarak takip edilen ve ankete gönüllü olarak katılmayı kabul eden hastalar dâhil edilmiştir.

Çalışmaya katılmak istemeyen, anlama, konuşma, bilişsel, ruhsal bozukluğu olması ya da hastalık sırasında genel durum bozukluğu nedeniyle anket sorularına cevap veremeyen hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

3.3. Çalışmada Kullanılan Anketler

Her hastaya 4 farklı anket uygulanmış olup bunlar Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKİ), Berlin anketi, STOP-BANG anketi, Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ)'dir. Bu anketler içerisinde Berlin ve STOP-BANG anketleri obstrüktif uyku apne sendromu riskini belirlemek için kullanılmıştır.

Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKİ)

Hastaların COVID-19 öncesi uyku kalitesini değerlendirmek amacıyla PUKİ uygulanmıştır. Toplam 24 sorudan oluşan ölçekte 19 soru kişi tarafından cevaplanırken, 5 soru kişinin yatak veya oda arkadaşı tarafından doldurulmaktadır. Kişi tarafından cevaplanan sorular değerlendirmeye alınırken yatak arkadaşı tarafından cevaplanan sorular değerlendirmeye alınmamaktadır. Kişi tarafından cevaplanan 19 soru ile 7 alt boyut değerlendirilmektedir. Bunlar: öznel uyku kalitesi (bileşen 1), uyku latensi (bileşen 2), uyku süresi (bileşen 3), alışılmış uyku etkinliği (bileşen 4), uyku bozukluğu (bileşen 5), uyku ilacı kullanımı (bileşen 6) ve gündüz işlev bozukluğu (bileşen 7)'dir (Bkz. EK-1). Yedi bileşen puanının toplamı, toplam

PUKİ puanını verir. Her birinin yanıtı belirti sıklığına göre 0-3 arasında puanlanır. Toplam puan 0-21 arasında bir değere sahiptir. Toplam puanın 5'in üzerinde olması, uyku kalitesinin kötü, uyku bozukluğu seviyesinin yüksek olduğunu gösterir (124).

Berlin Anketi

Berlin anketi OUA toplum taramaları için düzenlenmiş bir ankettir. Toplam 3 kategoride 10 soru bulunmaktadır (Bkz. EK-2). Kategori 1 ve 2'de ≥ 2 puan ve kategori 3'te ≥ 1 puan anlamlı kabul edilir. Her kategori kendi içerisinde değerlendirilerek 2 veya daha fazla kategori pozitif çıkarsa OUA riski yüksek kabul edilir (125).

STOP-BANG Anketi

STOP-BANG anketi OUA açısından riskli olan bireylerin tespit edilmesi için geliştirilen bir tarama anketidir. STOP-BANG anketinin STOP kısmı 4 soruyu içerir, OUA'nın üç major semptomu (yüksek sesle horlama, gece nefesin durması, gündüzleri yorgun ve uykulu hissetme) ile beraber hipertansiyon varlığı sorgulanır. Anketin ikinci kısmında (BANG) B-BKİ: Beden kitle indeksi $>35 \text{ kg/m}^2$, A-Age: Yaş >50 , N-Neck: Boyun çevresi $> 40 \text{ cm}$, G-Gender: Erkek cinsiyet yüksek risk faktörleri olarak sorgulanır (Bkz. EK-3). Bütün sorular "evet" veya "hayır" şeklinde yanıtlanmakta olup her bir "evet" yanıtı "1" puan olarak değerlendirilir. Sonuçta STOP-BANG skoru 0-8 arasında değişir. OUA açısından 0-2 puan "düşük riskli", 3-4 puan "orta riskli" ve 5-8 puan "yüksek riskli" olarak kabul edilmektedir (125).

Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ)

Ulusoy, Şahin ve Erkmen tarafından Türkçe versiyonuna uyarlanmıştır. 21 maddeden oluşmaktadır, maddelere verilen cevaplar 0-3 arası puanlanan çoktan seçmeli kendini değerlendirme anketidir (Bkz. EK-4). Klinik uygulama ve araştırmalarda hastalarda ve ayrıca sağlıklı kişilerde depresif semptomların düzeyini değerlendirmek için kullanılır. Ölçekten alınan puanların yüksekliği, bireyin yaşadığı depresyonun şiddetini göstermektedir. 21 maddeden oluşan ölçekten alınabilecek en

yüksek puan 63'tür. Ölçekten alınan puanlar 0-13 puan aralığında ise minimal düzeyde depresyon/normal, 14-19 puan aralığında ise hafif düzeyde depresyon, 20-28 puan aralığında ise orta düzeyde depresyon ve 29-63 puan aralığında ise şiddetli depresyon olarak kabul edilmektedir (126).

3.4. İstatistiksel Analiz

Araştırmada elde edilen veriler, SPSS (Statistical Package For Social Sciences) 18.0 programında oluşturulan veri tabanına girildi ve istatistiksel analizleri MecCalc ve SPSS programları ile yapıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu test edildi. Bağımsız grupların karşılaştırmaları normal dağılıma uyan değişkenlerde student t testi, uygunluk göstermeyenlerde "Mann-Whitney U" testi ile yapıldı. Anlamlılık gösteren değişkenlerde ROC analizi ile youden indeksine göre en uygun cut off değeri seçildi ve bu değere göre, odds ratio hesaplandı. Nitel değişkenler çapraz tablolar ile frekans ve yüzdeler halinde sunuldu, dağılımları "Chi-Square" test yöntemleri ile karşılaştırıldı. Tüm istatistiksel karşılaştırma testlerinde birinci tip hata payı α : 0,05 olarak belirlendi ve çift kuyruklu test edildi. "p" değerinin 0,05'ten küçük olması durumunda gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Genel Tanımlayıcı İstatistikler

Çalışmaya Kasım 2020-Ocak 2021 arasında 3 ay süresinde COVID-19 kliniğinde yatarak takip edilen 236 hastadan çalışma kriterlerine uygun 103 hasta dâhil edilmiş olup bunların 40'ı (%38,8) kadın, 63'ü (%61,2) erkektir. Hastaların yaş ortalaması $51,77 \pm 12,06$ olup yaş aralığı 20-70 yıldır. Hastaların toplam yatış süresi ortalama 12 ± 8 gün olup minimum yatış süresi 3, maksimum yatış süresi 53 gün olarak kaydedilmiştir. Hastalardan 12'sinin (%11,7) yoğun bakım ihtiyacı olmuş, 4 (%3,9) hasta exitus olmuştur. Exitus olan hastalardan biri hastalığı geçirdikten bir ay sonra COVID-19 dışı bir sebepten ölmüştür.

Hastaların boy, ağırlık, vücut kitle indeksi (VKİ) ve boyun çevresi ölçümü ortalamalarının cinsiyete göre dağılımı Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5. Hastalarda fiziksel özelliklerin cinsiyete göre dağılımı

		Sayı	Ortalama $\pm$ SS	Min-Maks
Boy (m)	Kadın	40	$1,61 \pm 0,05$	1,50-1,75
	Erkek	63	$1,74 \pm 0,07$	1,55-1,90
Ağırlık (kg)	Kadın	40	$77,58 \pm 16,64$	43,00-115,00
	Erkek	63	$89,98 \pm 17,84$	50,00-150,00
VKİ (kg/m²)	Kadın	40	$29,78 \pm 5,96$	17,90-42,24
	Erkek	63	$29,64 \pm 5,27$	20,81-50,70
Boyun	Kadın	33	$36,42 \pm 2,14$	32,00-40,00
Çevresi (cm)	Erkek	61	$41,37 \pm 2,96$	35,00-52,00
Min: minimum; Maks: maksimum; SS: standart sapma; VKİ: vücut kitle indeksi				

Hastaların 46'sının (%44,7) lise veya üniversite mezunu olduğu, 57'sinin (%55,3) okuryazar olmadığı veya ilköğretim mezunu olduğu görülmüştür. Hastaların 50'sinin (%48,5) aktif çalıştığı, 53'ünün (%51,5) emekli olduğu veya çalışmadığı belirlenmiştir. Çalışanların 10'unun (%9,7) da sağlık çalışanı olduğu kaydedilmiştir (Tablo 6).

Tablo 6. Hastaların demografik özelliklerine göre dağılımı

		Sayı	Yüzde (%)
Eğitim düzeyi	Okuryazar değil	9	8,7
	İlkokul	41	39,8
	Ortaokul	7	6,8
	Lise	15	14,6
	Üniversite	31	30,1
Meslek grubu ve çalışma durumu	Çalışmıyor	34	33,0
	Emekli	19	18,4
	Sağlık çalışanı	10	9,7
	Diğer meslek grubu	40	38,8
Gece çalışma durumu	Var	10	9,7
	Yok	93	90,3
Medeni hali	Evli	87	84,5
	Bekar	16	15,5

Hastalardan alınan bilgiye göre hastaların 67'sinin (%65) hiç sigara kullanmadığı, 32'sinin (%31,1) bıraktığı, sadece 4'ünün (%3,9) hala aktif sigara içicisi olduğu saptanmıştır.

COVID-19 ile ilgili önemli bir bulgu olarak hastaların 71'inin (%68,9) takiplerinde ölçülen parmak ucu saturasyonunun (SpO2) en az bir kere < %90 olduğu ve bu hastaların değişken düzeylerde oksijen ihtiyacı olduğu görülmüştür. Hastaların 84'ünün (%81,5) farklı dozlarda kortikosteroid (deksametazon veya metilprednizolon) tedavisi aldığı, 40 kişinin (%38,8) de yüksek doz steroid (deksametazon >10 mg veya metilprednizolon >60 mg) aldığı görülmüştür. 7 hastanın (%6,8) tocilizumab ihtiyacı olduğu, bu hastaların beraberinde immün plazma (İP) ve steroid de aldığı belirlenmiştir. Hastaların 12'sinde (%11,7) COVID-19 enfeksiyonu sırasında akut respiratuvar distres sendromu (ARDS), sekonder bakteriyel enfeksiyon, makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) gibi komplikasyonlar gelişmiştir (Tablo 7).

Tablo 7. Hastaların takiplerindeki vital bulguları, aldıkları ek tedaviler ve komplikasyonlar

		Sayı	Yüzde (%)
Vital bulgular	Ateş (>38°)	32	31,1
	Taşikardi (>120/dk)	13	12,6
	Hipoksi (SpO2 <%90)	71	68,9
	Takipne (solunum sayısı >22/dk)	29	28,2
Ek tedaviler	Kortikosteroid (KS)	40	38,8
	İmmün plazma (İP)	3	2,9
	Kortikosteroid + immün plazma	44	42,7
	KS + İP + Tocilizumab	7	6,8
	Yüksek doz KS	40	38,8
Komplikasyonlar	ARDS	3	2,9
	Sekonder bakteriyel enfeksiyon	2	1,9
	MAS	6	5,8
	Septik şok + MAS	1	1,0

ARDS: akut respiratuvar distres sendromu; **dk:** dakika; **MAS:** makrofaj aktivasyon sendromu; **SpO2:** parmak ucu ölçülen oksijen satürasyonu

103 hastanın 69'unun (%67) en az bir tane kronik hastalığı olduğu, 34'ünün (%33) herhangi bir hastalığı olmadığı görülmüştür. 38 kişide (%36,9) hipertansiyon mevcut olup en sık görülen kronik hastalık olarak kaydedilmiştir (Tablo 8). Tablo 8'de 'diğer' olarak belirtilen hastalarda Crohn hastalığı, romatoid artrit, nefrotik sendrom, karaciğer sirozu gibi durumlar vardır. Tabloda malignite başlığının içinde hematolojik malignite ve solid organ maligniteleri yer almaktadır. Hastaların 12'sinin (%11,7) malignite veya renal transplantasyon gibi nedenlerle immünsüpresif tedavi aldığı belirlenmiştir.

Tablo 8. Kronik hastalıklara göre hasta sayısı ve yüzdelerinin dağılımı

	Sayı	Yüzde (%)
Hipertansiyon	38	36,9
Diyabetes Mellitus	36	35,0
Koroner arter hastalığı	12	11,7
Kalp yetmezliği	1	1,0
Astım	8	7,8
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	4	3,9
Kronik böbrek hastalığı	12	11,7
Hipotiroidi	5	4,9
Diğer	6	5,82
Malignite	8	7,77

Hastaların yatışları boyunca inflamasyonun maksimum olduğu zamanı gösterebilmek amacıyla C-reaktif protein (CRP) değerinin en yüksek olduğu güne ait laboratuvar verileri kaydedilmiştir. Hastaların laboratuvar bulgularının ortalama, minimum, maksimum değerleri tablo 9’da gösterilmektedir.

Tablo 9. Hastaların laboratuvar bulguları

	Ortalama ± SS	Minimum	Maksimum
Lökosit (10³/µl)	8322,14 ± 4682,50	1040,00	33670,00
Nötrofil (%)	77,74 ± 13,61	0,60	95,00
Nötrofil (10³/µl)	6512,72 ± 3840,90	200,00	20610,00
Lenfosit (%)	15,16 ± 9,59	2,70	53,20
Lenfosit (10³/µl)	1077,38 ± 891,04	150,00	8060,00
Hemoglobin (g/dL)	13,14 ± 2,03	7,40	17,00
Hematokrit (%)	39,46 ± 5,71	21,90	49,70
Platelet (10³/µl)	218631,07 ± 86490,73	32000,00	443000,00
Üre (mg/dL)	42,10 ± 34,52	9,00	218,00
Kreatinin (mg/dL)	1,11 ± 1,48	0,31	10,24
AST (U/L)	45,38 ± 34,92	8,00	217,00
ALT (U/L)	46,28 ± 49,10	5,00	302,00
CRP (mg/dL)	119,14 ± 84,28	0,60	385,57
Prokalsitonin (ng/mL)	0,71 ± 1,83	0,09	10,96
D-Dimer (mg/L)	2,90 ± 5,01	0,12	20,00
Troponin (ng/mL)	16,76 ± 43,66	1,00	379,00
Ferritin (ug/L)	723,42 ± 992,89	14,00	6209,00
CK (U/L)	154,68 ± 357,33	15,00	2450,00
LDH (U/L)	416,79 ± 178,08	143,00	1133,00

AST: aspartat aminotransferaz; **ALT:** alanin aminotransferaz; **CRP:** C-reaktif protein; **CK:** kreatin kinaz; **LDH:** laktat dehidrogenaz; **SS:** standart sapma

Radyolojik bulguların değerlendirilmesinde akciğer grafisi ve/veya toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) kullanılmıştır. 103 hastadan 64'ünün (%62,1) akciğer grafisi mevcuttur ve bunlardan 53'ünün (%82,8) grafisinde değişken düzeylerde infiltrasyon saptanmıştır. Hastaların 90'ının (%87,4) da toraks BT'si mevcuttur. Posteroanterior akciğer grafisi (PAAG) ve/veya toraks BT'de > %50 tutulum olan hasta sayısı 38'dir (%36,9).

Çalışmamızda hastalara dört farklı anket uygulanmış olup Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi'nde (PUKİ) 7 kategorinin puanları birlikte değerlendirildiğinde ortalama alınan puan $6,23 \pm 3,56$ olup hastaların 54'ünde (%52,4) kötü uyku kalitesi saptanmıştır.

Berlin anketinde obstrüktif uyku apnesi (OUA) için düşük veya yüksek risk değerlendirmesinde toplam puan değil, kategorilere göre alınan puan esas alındığı için ortalama puan yoktur. Aynı şekilde skorlamanın kategorilere ayrılarak yapılması nedeniyle alt grup karşılaştırmalarında bu anket için medyan puanlarda istatistiksel karşılaştırma yapılamamıştır. Berlin anketine göre hastaların 34'ü (%33) OUA için yüksek riskli, 69'u (%67) düşük riskli bulunmuştur.

STOP-BANG anketinden alınan ortalama puan $2,89 \pm 1,71$ olup hastaların 17'si (%16,5) OUA için yüksek riskli, 37'si (%35,9) orta riskli, 49'u (%47,6) düşük riskli bulunmuştur.

Beck Depresyon Ölçeği'nden (BDÖ) alınan ortalama puan $14,23 \pm 10,56$ olup hastaların 55'inde (%53,4) minimal depresyon, 23'ünde (%22,3) hafif depresyon, 14'ünde (%13,6) orta depresyon, 11'inde (%10,7) şiddetli depresyon belirtileri görülmüştür.

Anketlerdeki alt gruplara göre hasta sayılarının dağılımı Tablo 10'da, anketlerdeki ortalama puan, alınan minimum ve maksimum puanlar Tablo 11'de gösterilmektedir.

Tablo 10. Anketlerdeki alt gruplara göre hasta sayılarının dağılımı

		Sayı	Yüzde (%)
PUKİ	İyi uyku kalitesi	49	47,6
	Kötü uyku kalitesi	54	52,4
Berlin	OUA için yüksek risk	34	33,0
	OUA için düşük risk	69	67,0
STOP-BANG	OUA için düşük risk	49	47,6
	OUA için orta risk	37	35,9
	OUA için yüksek risk	17	16,5
BDÖ	Minimal depresyon	55	53,4
	Hafif depresyon	23	22,3
	Orta depresyon	14	13,6
	Şiddetli depresyon	11	10,7
BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği; PUKİ: Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi			

Tablo 11. Anketlerdeki puan ortalaması, medyan, minimum ve maksimum değerleri

	Ortalama $\pm$ SS	Medyan (min-maks)
PUKİ	6,23 $\pm$ 3,56	6,0 (1-19)
STOP-BANG	2,89 $\pm$ 1,71	3,0 (0-8)
BDÖ	14,23 $\pm$ 10,56	12,0 (0-49)
BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği; Maks: maksimum; Min: minimum PUKİ: Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi; SS: standart sapma		

4.2. Alt Grup Karşılaştırmaları

Çalışmamızın ana amacı olan uyku kalitesi, obstrüktif uyku apnesi ve depresyonun COVID-19 kliniği ile ilişkilerini ortaya koyabilmek için öncelikle hastalar hafif-orta ve ağır-kritik hastalık olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Ağır-kritik hastalık grubuna yoğun bakım ünitesi (YBÜ) yatış öyküsü olanlar, takiplerinde COVID-19 ile ilgili komplikasyon gelişenler ve exitus olanlar, MAS ön tanıda düşünülerek tocilizumab tedavisi alanlar, akciğer grafisi veya toraks BT’de %50’nin üzerinde tutulumu olanlar (çift taraflı yaygın pnömoni bulgusu %50’den fazla tutulum olarak kaydedilmiştir), yüksek doz kortikosteroid alanlar (deksametazon >10 mg veya metilprednizolon >60 mg) dâhil edilmiştir. Bunun dışında kalan hastalar

hafif-orta hastalık grubunda yer almıştır, bu nedenle her iki grupta da parmak ucu saturasyonu en az bir kez <90 olan hastalar bulunmaktadır. Bu sınıflandırmaya göre çalışmada 103 hastanın 47'sinde (%45,6) ağır-kritik hastalık, 56'sında (%54,4) hafif-orta hastalık saptanmıştır.

Ağır-kritik hastalık ve hafif-orta hastalık grubunda yer alan hastalarla tüm anketlerin alt grupları karşılaştırıldığında kötü uyku kalitesi, OUA ve depresyon şiddeti ile hastalık ağırlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p > 0,05$) (Tablo 12).

Ağır-kritik ve hafif-orta hastalık gruplarına göre anketlerin medyan puanları karşılaştırıldığında PUKİ ve BDÖ'de istatistiksel bir anlamlılık saptanmamış olup ($p > 0,05$) STOP-BANG anketinde istatistiksel anlamlılık mevcuttur ($p=0,019$). Hastalığı ağır-kritik geçiren hastaların STOP-BANG anketindeki medyan puanları daha yüksek bulunmuş olup OUA için daha yüksek riske sahip oldukları saptanmıştır (Tablo 13) (Grafik 1).

Tablo 12. Hastalık ağırlığına göre hasta sayılarının anket alt gruplarındaki dağılımı

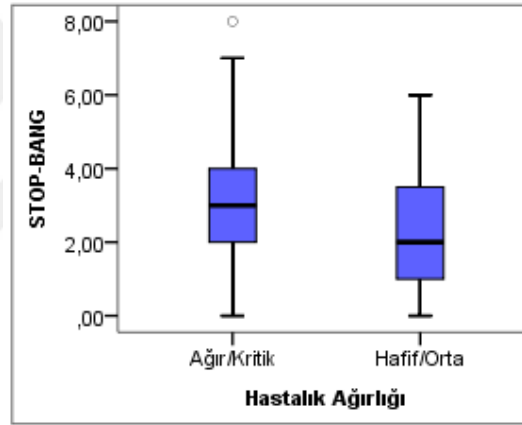
		Ağır-kritik hastalık (n:47) Sayı (%)	Hafif-orta hastalık (n:56) Sayı (%)	p
PUKİ	Kötü uyku kalitesi	25 (53,2)	29 (51,8)	1,000
Berlin	Yüksek risk	17 (36,2)	17 (30,4)	0,678
STOP- BANG	Düşük risk	18 (38,3)	31 (55,4)	0,198
	Orta risk	19 (40,4)	18 (32,1)	
	Yüksek risk	10 (21,3)	7 (12,5)	
BDÖ	Minimal depresyon	25 (53,2)	30 (53,6)	0,515
	Hafif depresyon	11 (23,4)	12 (21,4)	
	Orta depresyon	8 (17,0)	6 (10,7)	
	Şiddetli depresyon	3 (6,4)	8 (14,3)	
BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği; PUKİ: Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi; p <0,05				

Tablo 13. Hastalık ağırlığına göre anketlerdeki medyan puanlar ve p değeri

	Ağır-Kritik Hastalık	Anket Puanları Medyan (Min-Maks)	p
PUKİ	Var	6 (2-19)	0,934
	Yok	6 (1-16)	
STOP-BANG	Var	3 (0-8)	0,019
	Yok	2 (0-6)	
BDÖ	Var	12 (1-49)	0,763
	Yok	12 (0-45)	

BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği; **Maks:** maksimum; **Min:** minimum

PUKİ: Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi; $p < 0,05$

**Grafik 1.** Ağır-kritik ve hafif-orta hastaların STOP-BANG anketindeki medyan puanları

Hastalık ağırlığına göre hastalar yaş, boyun çevresi, VKİ, toplam yatış süresi gibi durumlar açısından karşılaştırılmış, yaştan ileri olması ve boyun çevresinin fazla olması ağır-kritik hastalık açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş, ağır-kritik hastaların hastanede yatış süresinin daha uzun olduğu saptanmıştır ($p < 0,05$). Bunların dışında hastalık ağırlığı çeşitli laboratuvar parametreleriyle karşılaştırılmış, toplam lökosit sayısı, lenfosit sayısı, nötrofil/lenfosit oranı, CRP, D-dimer, ferritin, prokalsitonin ve LDH için ağır-kritik hastalarda anlamlı farklılık bulunmuştur ($p < 0,05$) (Tablo 14).

Tablo 14. Hastalık ağırlığına göre hasta özellikleri ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

	Ağır-kritik Hastalık (n:47)		Hafif-orta Hastalık (n:56)		p
	Medyan	Min-Maks	Medyan	Min-Maks	
Yaş	57,00	32,00-70,00	47,00	20,00-70,00	0,007
Boyun çevresi (cm)	40,50	35,00-51,00	39,00	32,00-52,00	0,024
VKİ (kg/m²)	29,41	20,81-50,70	28,41	17,90-43,21	0,278
Toplam yatış süresi (gün)	13,00	5,00-53,00	7,50	3,00-35,00	0,000
Lökosit (10³/µl)	8510	2460-22650	7040	1040-33670	0,019
Lenfosit (10³/µl)	760	150-1760	1030	330-8060	0,000
Nötrofil/ Lenfosit oranı	9,08	1,88-34,60	4,00	0,02-22,15	0,000
CRP (mg/dL)	159,62	72,20-385,50	70,50	0,60-313,00	0,000
D-Dimer (mg/L)	1,59	0,38-20,00	0,86	0,12-20,00	0,000
Ferritin (ug/L)	646,50	36,2-4949,00	203,15	14,0-6209,0	0,000
Prokalsitonin (ng/mL)	0,19	0,09-10,96	0,09	9,23	0,041
Troponin (ng/L)	5,80	2,10-152,80	4,40	1,00-379,00	0,069
LDH (U/L)	431,50	232,0-937,0	337,00	143-1133	0,000
CRP: C-reaktif protein; LDH: laktat dehidrogenaz; Maks: maksimum; Min: minimum; VKİ: vücut kitle indeksi; p <0,05					

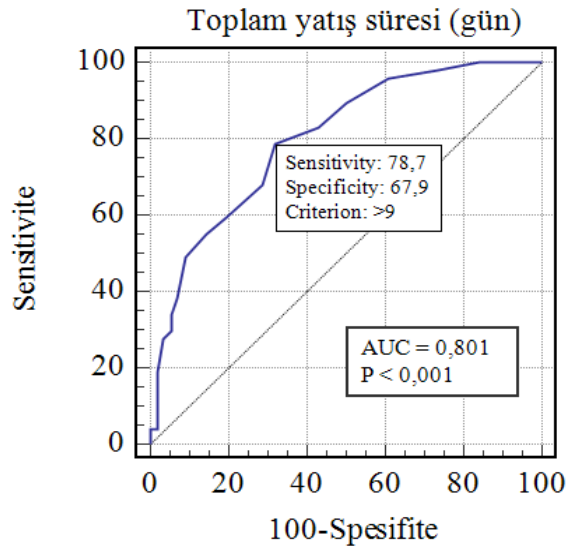
Hastaların akciğer grafisi veya toraks BT'deki tutulum yüzdelerine göre de gruplandırma yapılmış ve anket alt gruplarındaki hasta dağılımları birbiri ile karşılaştırılmıştır. Akciğer grafisi veya toraks BT tutulumları $\leq$ %50 ve $>$ %50 olacak şekilde hastalar gruplandırıldığında hiçbir anket alt gruplarıyla karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p >0,05) (Tablo 15).

Tablo 15. Radyolojik tutulumu göre anket alt gruplarında hasta dağılımlarının karşılaştırılması

		Toraks BT veya PAAG Tutulumu		
		> %50 (n:38)	≤ %50 (n:65)	p
		Sayı, %	Sayı, %	
PUKİ	Kötü uyku kalitesi	22 (57,9)	32 (49,2)	0,519
Berlin	Yüksek risk	14 (36,8)	20 (30,8)	0,678
STOP-	Yüksek risk	9 (23,7)	8 (12,3)	0,220
BANG	Düşük-orta risk	29 (76,3)	57 (87,7)	
	Minimal-hafif dep.	28 (73,7)	50 (76,9)	
BDÖ	Orta-şiddetli dep.	10 (26,3)	15 (23,1)	0,895

BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği; **BT:** bilgisayarlı tomografi; **dep:**depresyon
PAAG: posteroanterior akciğer grafisi; **PUKİ:** Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi
p <0,05

Hastalarda hastalık ağırlığı gruplarına göre yatış süresinde cut-off değer belirlenebilmesi için ROC eğrisi oluşturulmuş ve eğri altında kalan alan (AUC) hesaplanmıştır. Hastalık ağırlığına göre yatış süresinde AUC 0,801 olarak hesaplanmış, p değeri anlamlı bulunmuştur (p <0,001). Youden indeksine göre yatış süresi için cut-off >9 gün bulunmuş, bu cut-off değere göre sensitivite %78,72 (CI %95 64,3 - 89,3), spesifite %67,86 (CI %95 54,0-79,7) hesaplanmıştır (Grafik 2).



Grafik 2. Toplam yatış süresine için yapılan ROC eğrisi

Hastaların 55'inin (%53,4) hastanede yatış süresi >9 gün iken 48'inin (%46,6) ≤ 9gündür. Hastalarda yatış günü ≤9 ve >9 gün olarak gruplanarak hastalık ağırlığı ve anket alt grupları ile karşılaştırılmıştır. Buna göre yatış günü ile hastalık ağırlığı, arasında istatistiksel anlamlılık saptanmıştır (p <0,01) (Tablo 16). Tüm karşılaştırmalar değerlendirildiğinde ağır-kritik hastaların hafif-orta hastalara göre hastanede yatış süresinin >9 gün olması 7,81 kat daha fazladır (OR: 7,81 CI %95 [3,189-19,132]). Ayrıca kötü uyku kalitesi olanların iyi uyku kalitesi olanlara göre ve STOP-BANG anketinde OUA açısından yüksek/orta riskli hastaların düşük risklilere göre hastanede yatış süresi 2,27 kat daha fazla bulunmuştur (OR: 2,267 CI %95 [1,028-4,998]).

Tablo 16. Toplam yatış süresine göre anket alt grupları arasında karşılaştırma

		Toplam Yatış Süresi		p
		> 9 gün (n:55) Sayı, %	≤ 9 gün (n:48) Sayı, %	
Hastalık Ağırlığı	Ağır-kritik	37 (67,3)	10 (20,8)	0,000
	Hafif-orta	18 (32,7)	38 (79,2)	
PUKİ	Kötü uyku	34 (61,8)	20 (41,7)	0,065
	İyi uyku	21 (38,2)	28 (58,3)	
Berlin	Yüksek risk	21 (38,2)	13 (27,1)	0,325
	Düşük risk	34 (61,8)	35 (72,9)	
STOP-BANG	Yüksek/orta risk	34 (61,8)	20 (41,7)	0,065
	Düşük risk	21 (38,2)	28 (58,3)	
BDÖ	Şiddetli/orta dep.	14 (25,5)	11 (22,9)	0,945
	Hafif/minimal dep.	41 (74,5)	37 (77,1)	

BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği; **dep:** depresyon; **PUKİ:** Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi; p <0,05

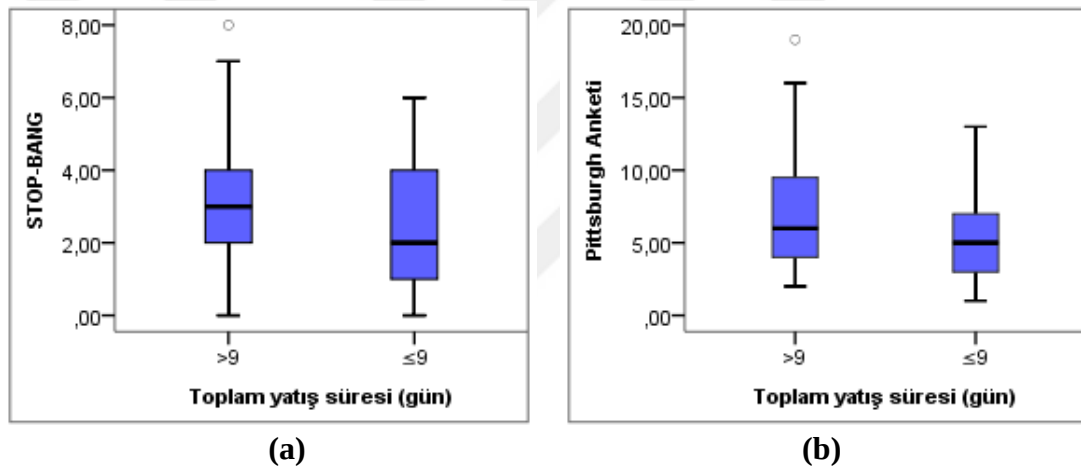
Yatış süresi için sınır 9 gün alınıp anketlerin medyan puanları yatış süresine göre karşılaştırıldığında BDÖ'de istatistiksel bir anlamlılık saptanmamış olup (p>0,05) PUKİ ve STOP-BANG anketinde istatistiksel anlamlılık mevcuttur (p <0,05). Hastanede yatış günü >9 gün olan hastaların PUKİ ve STOP-BANG anketlerindeki medyan puanları daha yüksek olup bu hastaların uyku kalitesinin daha kötü olduğu ve OUA için daha yüksek riske sahip oldukları bulunmuştur (Tablo 17).

Yatış süresine göre hastaların STOP-BANG ve Pittsburgh anketlerindeki medyan puanları ve puan dağılımları Grafik 3'te gösterilmiştir.

Tablo 17. Hastaların yatış süresine göre anketlerdeki medyan puanların karşılaştırılması

	Yatış süresi >9 gün	Medyan (Min-Maks)	p
PUKİ	Evet	6 (2-19)	0,016
	Hayır	5 (1-13)	
STOP-BANG	Evet	3 (0-8)	0,007
	Hayır	2 (0-6)	
BDÖ	Evet	15 (0-49)	0,660
	Hayır	11 (0-45)	

BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği; **Maks:** maksimum; **Min:** minimum;
PUKİ: Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi; p <0,05



Grafik 3. Yatış süresine göre STOP-BANG (a) ve Pittsburgh Uyku Kalitesi (b) anketlerindeki medyan puanlar

103 hastanın 71'inde (%68,9) saturasyon <%90, 32'sinde (%31,1) ≥%90 olarak kaydedilmiştir. Hastalar saturasyon düzeyi için sınır %90 esas alınarak iki gruba ayrıldığında ve anket alt grupları arasında karşılaştırma yapıldığında PUKİ, Berlin ve BDÖ ile aralarında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır (p >0,05). STOP-BANG anketinde ise yüksek/orta riske sahip hastaların (n=54) 47'sinde (%87,0); düşük riske sahip hastaların (n=49) 24'ünde (%49) saturasyonun <%90 olduğu saptanmıştır, bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p <0,001) (Tablo 18). Bu grup için odds ratio (OR) hesaplandığında STOP-BANG anketine göre yüksek/orta riske sahip hastaların düşük riskli hastalara göre saturasyonlarının <%90 olması 6,99 kat fazla bulunmuştur (OR: 6,99 CI %95 [2,647-18,482]).

Tablo 18. Hastaların saturasyonuna göre anket alt grupları arasındaki karşılaştırmalar

		Saturasyon (SpO2)		p
		< %90 (n:71)	≥ %90 (n:32)	
		Sayı (%)	Sayı (%)	
PUKİ	Kötü uyku kalitesi	37 (52,1)	17 (53,1)	1,000
	İyi uyku kalitesi	34 (47,9)	15 (46,9)	
Berlin	Yüksek risk	25 (35,2)	9 (28,1)	0,630
	Düşük risk	46 (64,8)	23 (71,9)	
STOP-BANG	Yüksek/orta risk	47 (66,2)	7 (21,9)	0,000
	Düşük risk	24 (33,8)	25 (78,1)	
BDÖ	Şiddetli/orta depresyon	18 (25,4)	7 (21,9)	0,895
	Hafif/minimal depresyon	53 (74,6)	25 (78,1)	

BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği; **PUKİ:** Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi; p <0,05

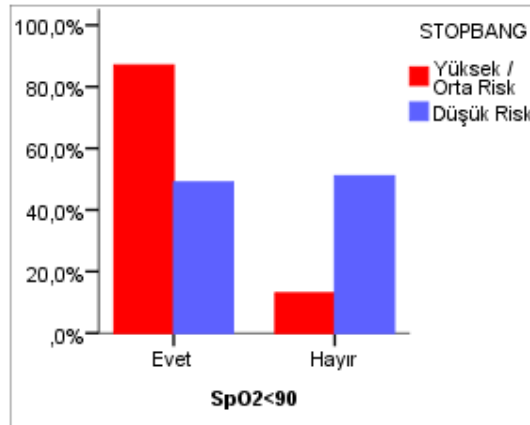
Saturasyonu <%90 ve ≥%90 olan hastalar arasında anketlerin medyan puanları karşılaştırıldığında PUKİ ve BDÖ anketlerinde istatistiksel bir anlamlılık saptanmamış olup (p >0,05) STOP-BANG anketinde istatistiksel anlamlılık mevcuttur (p <0,001). Saturasyonu <%90 olan hastaların STOP-BANG medyan puanları daha yüksek olup OUA için daha yüksek riske sahip oldukları bulunmuştur (Tablo 19). Saturasyon gruplarının STOP-BANG anketiyle yapılan karşılaştırmalarına ait hasta dağılımları ve medyan puanlar grafik 4 ve 5'te de gösterilmiştir.

Tablo 19. Hastaların saturasyonlarına göre anketlerdeki medyan puanları

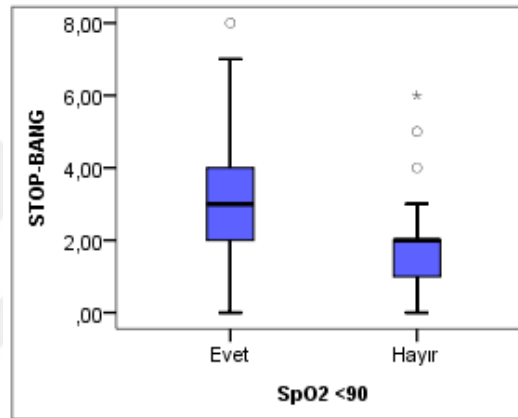
	(SpO2 <%90)	Medyan (Min-Maks)	p
PUKİ	Var	6,0 (1-19)	0,805
	Yok	6,0 (2-13)	
STOP-BANG	Var	3,0 (0-8)	0,000
	Yok	2,0 (0-6)	
BDÖ	Var	12,0 (0-49)	0,528
	Yok	11,5 (0-45)	

BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği; **Maks:** maksimum; **Min:** minimum

PUKİ: Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi; **SpO2:** oksijen saturasyonu, p <0,05



Grafik 4. STOP BANG'deki risk gruplarına göre hastaların saturasyon dağılımı



Grafik 5. Saturasyona göre STOP BANG anketindeki medyan puanlar

Hastaların 41'inde (%39,8) yüksek doz kortikosteroid (KS) ve/veya tocilizumab ihtiyacı olduğu görülmüştür. Yüksek doz steroid ve/veya tocilizumab alan ve almayan hastalarla PUKİ, Berlin anketi ve BDÖ alt grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$) (Tablo 20).

Yüksek doz steroid ve/veya tocilizumab kullanımında STOP-BANG anketinde yüksek riskten düşük risk grubuna doğru gidildikçe görülen lineer azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,036$). Bu ankete göre aynı zamanda yüksek/orta ve düşük risk grupları arasında da yüksek doz steroid ve/veya tocilizumab kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,044$) (Tablo 20). STOP-BANG anketinde OUA için yüksek/orta risk

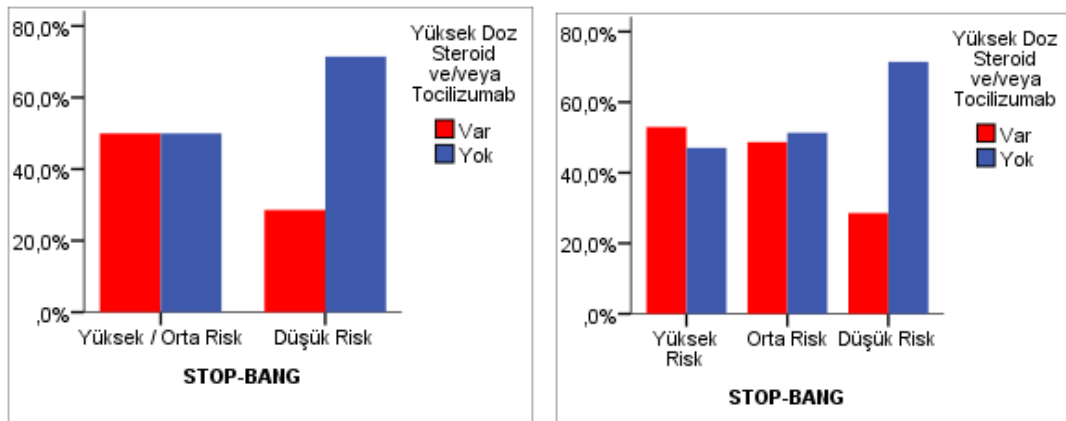
grubundaki hastaların düşük riskteki hastalara göre yüksek doz steroid ve/veya tocilizumab kullanımı 2,5 kat daha fazla bulunmuştur (OR: 2,50 CI %95 [1,104-5,663]). Yüksek doz steroid ve/veya tocilizumab kullanımında STOP-BANG anketindeki risk gruplarına göre hasta dağılımı Grafik 6’da da gösterilmiştir.

Tablo 20. Yüksek doz steroid ve/veya tocilizumab gruplarının anketlerle karşılaştırılması

		Yüksek doz KS ve/veya Tocilizumab		
		Var (n:41)	Yok (n:62)	p
		Sayı (%)	Sayı (%)	
PUKİ	Kötü uyku	21 (51,2)	33 (53,2)	1,000
Berlin	Yüksek risk	15 (36,6)	19 (30,6)	0,679
	Yüksek risk	9 (22,0)	8 (12,9)	0,036
	Orta risk	18 (43,9)	19 (30,6)	
STOP-BANG	Düşük risk	14 (34,1)	35 (56,5)	0,044
	Yüksek/orta risk	27 (65,9)	27 (43,5)	
	Düşük risk	14 (34,1)	35 (56,5)	0,832
BDÖ	Şiddetli/orta dep.	9 (22,0)	16 (25,8)	
	Hafif/minimal dep.	32 (78,0)	46 (74,2)	

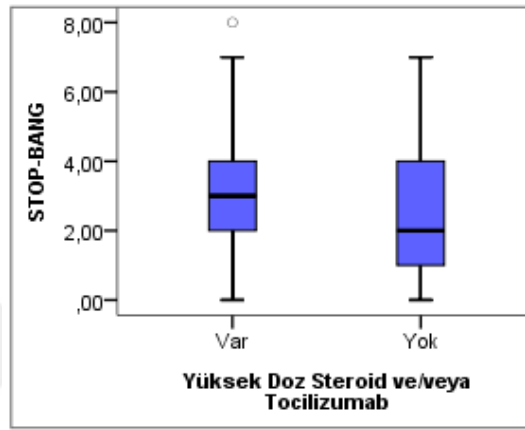
BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği; **dep:** depresyon; **KS:** kortikosteroid

PUKİ: Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi; p <0,05



Grafik 6. Yüksek doz steroid ve/veya tocilizumab gruplarının STOP-BANG anketindeki risk gruplarına göre dağılımı

Yüksek doz steroid ve/veya tocilizumab alan ve almayan hastalar arasında anketlerin medyan puanları karşılaştırıldığında PUKİ ve BDÖ anketlerinde istatistiksel bir fark saptanmamış olup ($p > 0,05$) STOP-BANG anketinde istatistiksel anlamlılık mevcuttur ($p=0,033$). Yüksek doz steroid ve/veya tocilizumab alan hastaların STOP-BANG medyan puanları daha yüksek bulunmuş olup OUA için daha yüksek riske sahip oldukları saptanmıştır (Grafik 7).



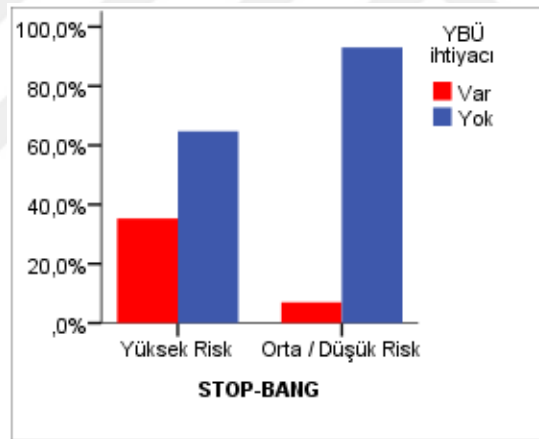
Grafik 7. Yüksek doz steroid ve/veya tocilizumab gruplarında STOP-BANG anketindeki medyan puanlar

Hastaların 12'sinin (%11,7) yatışı esnasında yoğun bakım ünitesi (YBÜ) ihtiyacı olmuştur. YBÜ ihtiyacı ile anket alt grupları karşılaştırıldığında PUKİ ve Berlin anketlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p < 0,05$). STOP-BANG anketinde ise hastalar yüksek risk ve orta/düşük risk olarak ayrıldığında iki grup arasında yoğun bakıma yatış açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p=0,004$) (Tablo 21) (Grafik 8). OUA için yüksek riske sahip hastaların orta/düşük riskli hastalara göre yoğun bakım yatışının 7,27 kat daha fazla olduğu saptanmıştır (OR: 7,27 CI %95 [1,99-26,56]).

Tablo 21. Yoğun bakım ihtiyacının anket alt gruplarıyla karşılaştırılması

		Yoğun Bakım İhtiyacı		
		Var (n:12)	Yok (n:91)	p
		Sayı (%)	Sayı (%)	
PUKİ	Kötü uyku kalitesi	9 (75,0)	45 (49,5)	0,174
Berlin	Yüksek risk	6 (50,0)	28 (30,8)	0,204
STOP-BANG	Yüksek risk	6 (50,0)	11 (12,1)	0,004
	Orta/düşük risk	6 (50,0)	80 (87,9)	
BDÖ	Şiddetli/orta dep.	3 (25,0)	22 (24,2)	1,000
	Hafif/minimal dep.	9 (75,0)	69 (75,8)	

BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği; **dep:** depresyon; **PUKİ:** Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi; p <0,05

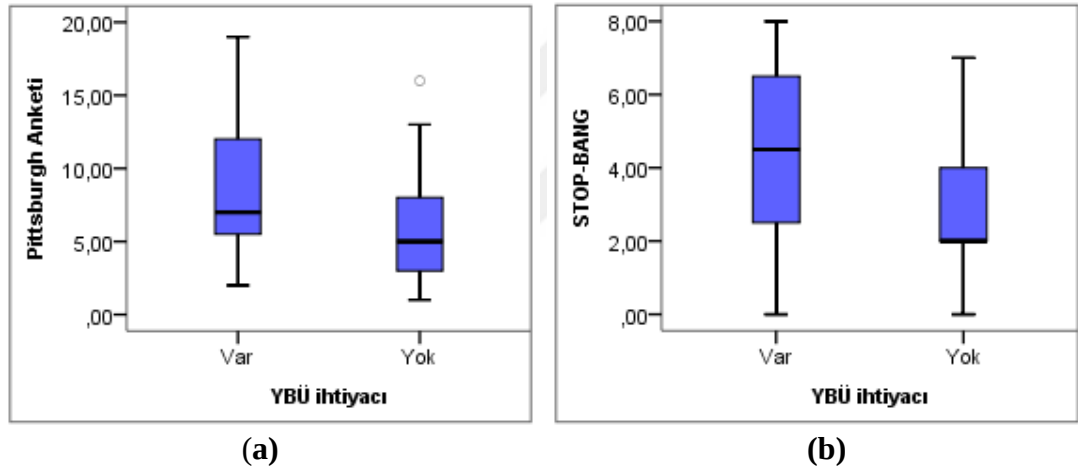
**Grafik 8.** YBÜ ihtiyacı olan ve olmayan hastaların STOP-BANG'deki risk gruplarına göre dağılımı

YBÜ ihtiyacı olan ve olmayan hastalar arasında anketlerin medyan puanları karşılaştırıldığında BDÖ'de anlamlı bir fark saptanmamış olup ($p > 0,05$) PUKİ ve STOP-BANG anketinde istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur ($p < 0,05$) (Tablo 22). YBÜ ihtiyacı olan hastaların PUKİ ve STOP-BANG anketlerinde medyan puanları daha yüksek bulunmuş olup bu hastaların uyku kalitesinin daha kötü olduğu ve OUA için daha yüksek riske sahip oldukları saptanmıştır (Grafik 9).

Tablo 22. YBÜ ihtiyacına göre anketlerdeki medyan puanlar ve karşılaştırmaları

	YBÜ ihtiyacı	Medyan (Min-Maks)	p
PUKİ	Var	7 (2-19)	0,046
	Yok	5 (1-16)	
STOP-BANG	Var	5 (0-8)	0,028
	Yok	2 (0-7)	
BDÖ	Var	16 (5-49)	0,311
	Yok	12 (0-45)	

BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği; **Maks:** maksimum; **Min:** minimum; **PUKİ:** Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi; **YBÜ:** yoğun bakım ünitesi, $p < 0,05$

**Grafik 9.** YBÜ ihtiyacına göre Pittsburgh (a) ve STOP-BANG'deki (b) medyan puanlar

COVID-19 kliniğinin ağır-kritik seyretmesi durumunda değişmesi beklenen laboratuvar parametrelerinin medyan değerleriyle PUKİ, BDÖ, STOP-BANG ve Berlin anketlerindeki alt gruplar karşılaştırıldığında hiçbir ankette istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p > 0,05$) (Tablo 23 ve 24).

Tablo 23. PUKİ ve BDÖ alt grupları ile laboratuvar parametreleri medyan değerlerinin karşılaştırması

Lab. parametreleri	PUKİ			BDÖ		
	Kötü uyku	Medyan	p	Orta/şiddetli dep.	Medyan	p
Lökosit (10³/µl)	Var	7675,00	0,515	Var	7610,00	0,681
	Yok	7640,00		Yok	7645,00	
Nötrofil (10³/µl)	Var	5890,00	0,749	Var	5800,00	0,791
	Yok	5740,00		Yok	5820,00	
Lenfosit (10³/µl)	Var	845,00	0,861	Var	840,00	0,878
	Yok	860,00		Yok	855,00	
Nötrofil/ Lenfosit oranı	Var	6,97	0,916	Var	7,16	0,639
	Yok	6,67		Yok	6,72	
CRP (mg/dL)	Var	121,17	0,697	Var	107,00	0,303
	Yok	107,00		Yok	117,55	
Prokalsitonin (ng/mL)	Var	0,13	0,695	Var	0,11	0,866
	Yok	0,10		Yok	0,12	
D-Dimer (mg/L)	Var	1,31	0,428	Var	1,04	0,872
	Yok	1,03		Yok	1,24	
Ferritin (ug/L)	Var	364,80	0,812	Var	284,90	0,314
	Yok	416,00		Yok	416,15	
LDH (U/L)	Var	369,00	0,237	Var	351,00	0,281
	Yok	392,00		Yok	389,00	

BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği; **CRP:** C-reaktif protein; **dep:** depresyon; **Lab:** laboratuvar; **LDH:** laktat dehidrogenaz; **PUKİ:** Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi
p <0,05

Tablo 24. Berlin ve STOP-BANG anketi alt grupları ile laboratuvar parametreleri medyan değerlerinin karşılaştırması

Lab. Parametreleri	OUA için yüksek risk	Berlin Anketi		STOP-BANG	
		Medyan	p	Medyan	p
Lökosit (10 ³ /µl)	Var	7290,00	0,275	8250,00	0,500
	Yok	7790,00		7630,00	
Nötrofil (10 ³ /µl)	Var	5680,00	0,535	5740,00	0,497
	Yok	5990,00		5850,00	
Lenfosit (10 ³ /µl)	Var	850,00	0,674	970,00	0,961
	Yok	850,00		835,00	
Nötrofil/ Lenfosit oranı	Var	6,51	0,888	7,92	0,558
	Yok	6,79		6,62	
CRP (mg/dL)	Var	120,06	0,643	141,79	0,290
	Yok	107,00		108,00	
Prokalsitonin (ng/mL)	Var	0,10	0,132	0,18	0,373
	Yok	0,13		0,10	
D-Dimer (mg/L)	Var	1,09	0,930	1,92	0,186
	Yok	1,17		1,04	
Ferritin (ug/L)	Var	309,60	0,937	364,80	0,778
	Yok	410,50		404,80	
LDH (U/L)	Var	383,00	0,918	389,00	0,730
	Yok	372,50		376,00	
CRP: C-reaktif protein; Lab: laboratuvar; LDH: laktat dehidrogenaz; OUA: obstrüktif uyku apnesi; p <0,05					

Anket alt grupları ile COVID-19 kliniğiyle ilişkili parametrelerin karşılaştırılması dışında anketler arası karşılaştırmalar da yapılmıştır. STOP-BANG anketine göre OUA açısından yüksek risk grubunda yer alan hastaların BDÖ'deki medyan puan değeri 17, orta/düşük risk grubunda yer alan haslar için medyan puan 11 olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,020).

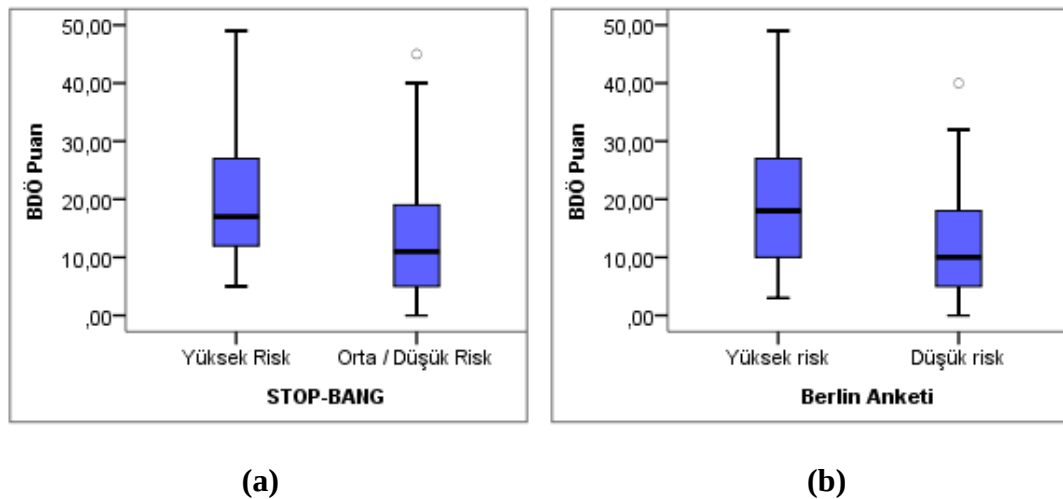
Aynı şekilde OUA riskini değerlendiren Berlin anketiyle BDÖ arasında da benzer istatistiksel anlamlılık mevcuttur ($p=0,001$) (Tablo 25).

Tablo 25. STOP-BANG ve Berlin anketi alt gruplarının BDÖ medyan puanları ile karşılaştırılması

		BDÖ Skorları			
		Sayı	Medyan	Min-Maks	p
STOP-BANG	Yüksek Risk	17	17	5-49	
	Orta / Düşük Risk	86	11	0-45	0,020
Berlin	Yüksek risk	34	18	3-49	
	Düşük risk	69	10	0-40	0,001

BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği; **Maks:** maksimum; **Min:** minimum; $p < 0,05$

STOP-BANG ve Berlin anketlerindeki risk gruplarına göre hastaların BDÖ'deki medyan puanları grafik 10'da da gösterilmiştir. OUA riskini ölçen her iki ankette de yüksek risk grubundaki hastaların depresyon ölçeği puanlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,05$).



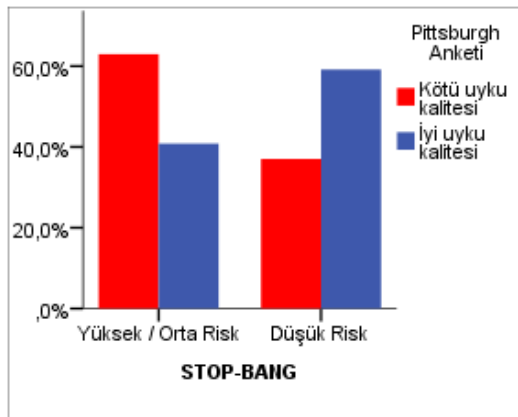
Grafik 10. STOP-BANG (a) ve Berlin'deki (b) risk gruplarına göre BDÖ'deki medyan puanlar

STOP-BANG ve Berlin anketi alt grupları PUKİ alt gruplarıyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p < 0,05$). STOP-BANG anketinde OUA için yüksek/orta, Berlin anketinde yüksek riske sahip olan hastaların daha kötü uyku kalitesine sahip olduğu görülmüştür (Tablo 26). STOP-BANG ve Berlin anketlerinde risk gruplarındaki hastaların PUKİ'deki alt gruplara göre dağılım yüzdeleri Grafik 11'de de gösterilmiştir.

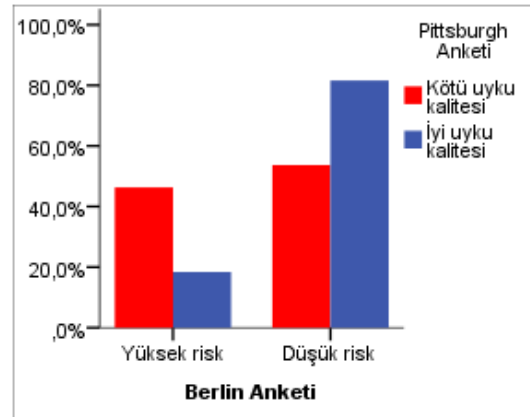
Tablo 26. STOP-BANG ve Berlin'deki hastaların PUKİ alt gruplarındaki hasta sayılarıyla karşılaştırılması

		PUKİ		
		Kötü uyku (n:54)	İyi uyku (n:49)	p
		Sayı (%)	Sayı (%)	
STOP-BANG	Yüksek/orta risk	34 (63)	20 (40,8)	0,040
	Düşük risk	20 (37)	29 (59,2)	
Berlin	Yüksek risk	25 (46,3)	9 (18,4)	0,005
	Düşük risk	29 (53,7)	40 (81,6)	

PUKİ: Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi; $p < 0,05$



(a)



(b)

Grafik 11. STOP-BANG (a) ve Berlin'deki (b) hastaların PUKİ'deki alt gruplara göre dağılımı

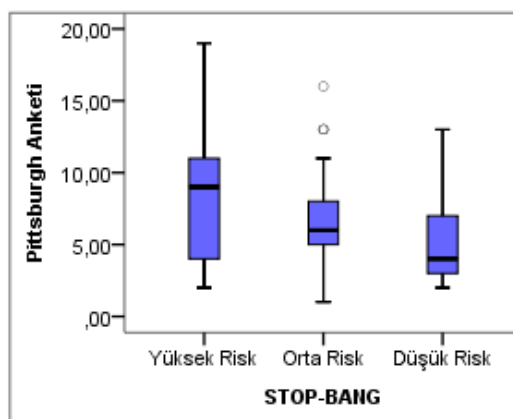
Benzer istatistiksel anlamlılık STOP-BANG ve Berlin anketlerinin alt grupları PUKİ'deki medyan puanlar ile karşılaştırıldığında da bulunmuştur ($p < 0,05$).

STOP-BANG anketine göre OUA için yüksek ve yüksek/orta riskli hastaların, Berlin anketine göre de yüksek riskli hastaların PUKİ’de anlamlılık düzeyinde daha yüksek medyan puanlara sahip oldukları görülmüştür (Tablo 27). STOP-BANG ve Berlin anketlerindeki risk gruplarına göre hastaların PUKİ’deki medyan puanları Grafik 12’de de gösterilmiştir.

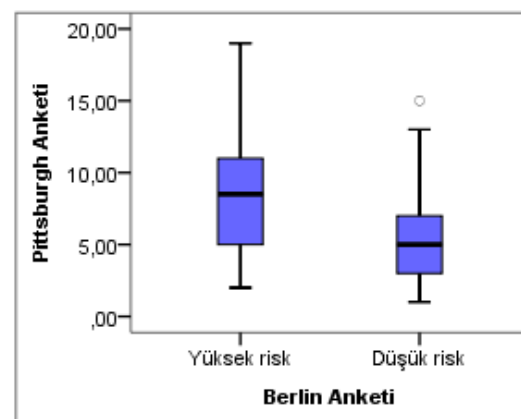
Tablo 27. STOP-BANG ve Berlin alt gruplarının PUKİ medyan puanları ile karşılaştırılması

		PUKİ			
		Sayı	Medyan	Min-Maks	p
STOP-BANG	Yüksek Risk	17	9	2-19	0,005
	Orta Risk	37	6	1-16	
	Düşük Risk	49	4	2-13	
STOP-BANG	Yüksek / Orta Risk	54	6	1-19	0,005
	Düşük Risk	49	4	2-13	
Berlin anketi	Yüksek risk	34	9	2-19	0,001
	Düşük risk	69	5	1-15	

Maks: maksimum; **Min:** minimum; **PUKİ:** Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi
p <0,05



(a)



(b)

Grafik 12. STOP-BANG (a) ve Berlin’deki (b) hastaların PUKİ’deki medyan puanları

COVID-19 için hastalık ağırlığıyla ilgili parametreler ve diğer anketlerle Berlin ve STOP-BANG anketleri arasında yapılan karşılaştırmalarda her ne kadar iki anket de OUA için risk belirlemesi yapsa da Berlin ve STOP-BANG açısından farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bu nedenle anketler arasında uyumluluk analizi yapılmış ve Kappa kat sayısı hesaplanmıştır. Kappa katsayısı 0,371 bulunmuş ve anketler birbiri ile orta derecede uyumlu saptanmıştır. Berlin ve STOP-BANG anketlerinin risk grupları arasında hasta sayılarındaki örtüşmeler ve Kappa katsayısı Tablo 28’de gösterilmiştir.

Tablo 28. Berlin ve STOP-BANG’deki risk gruplarına göre hasta sayılarının karşılaştırması

		STOP-BANG		Kappa (κ)
		Yüksek Risk (n:17) Sayı (%)	Orta/Düşük Risk (n:86) Sayı (%)	
Berlin	Yüksek Risk (n:34)	13 (76,5)	21 (24,4)	
	Düşük Risk (n:69)	4 (23,5)	65 (75,6)	0,371
κ: <0: uyuşma yok, 0-0,20:önemsiz uyuşma, 0,21-0,40: orta derecede uyuşma, 0,41-0,60: çoğunlukla uyuşma olması, 0,61-0,80: önemli derecede uyuşma, 0,81-1,00: neredeyse mükemmel uyuşma olması				

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan hastalarda obstrüktif uyku apnesi (OUA), uyku kalitesi ve depresyon ile COVID-19 kliniğinin seyri arasındaki etkileşimlerin araştırılması planlanmıştır. Bu amaçla COVID-19 servisine 3 ay süre içinde yatan hastalara bu üç durumu değerlendiren 4 farklı anket yapılmış ve anketlerden elde edilen sonuçlar ile hastalığın klinik seyriyle ilgili olan parametreler arasında alt grup karşılaştırmaları yapılmıştır. OUA, uyku kalitesi ve depresyon arasındaki ilişkileri saptamak için anketler de birbiri ile karşılaştırılmış, OUA'yı değerlendiren iki anket (Berlin ve STOP-BANG) olduğu için bunlar arasında uyumluluk analizi de yapılmıştır. Çalışmaya 40'ı kadın, 63'ü erkek olmak üzere 103 hasta dâhil edilmiştir. COVID-19 ile ilgili rehberler göz önünde bulundurularak ve bazı klinik, radyolojik bulgular dâhil edilerek yatan hastalar hafif-orta ve ağır-kritik hastalık için gruplandırılmıştır.

İlk olarak depresyon ile ilgili bulgular tartışılacak olursa çalışmamızda Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) sonuçlarına göre hastaların 14'ünde (%13,6) orta depresyon belirtileri, 11'inde (%10,7) şiddetli depresyon belirtileri görülmüştür, hastaların geri kalanı minimal veya hafif depresyon belirtileri göstermiştir. BDÖ alt grupları ve medyan puanları; hafif-orta ve ağır-kritik hasta grupları, radyolojik tutulum yüzdeleri, hastaların yatış süresi, saturasyon yüzdeleri, yüksek doz steroid ve/veya tocilizumab kullanımı, yoğun bakım ihtiyacı, laboratuvar parametreleri ile karşılaştırıldığında hiçbirinde anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu karşılaştırmalara göre çalışmamızda ağır-kritik COVID-19 ilişkili parametreler ile depresyon belirtileri arasında bir ilişki bulunamamıştır. BDÖ'nün son bir hafta içindeki duygu, düşünceleri sorguladığı ve bu ölçeğin hastalar yataken bir kez yapıldığı göz önünde bulundurulduğunda hangi hastaların COVID-19 öncesinde de depresyon belirtileri gösterdiği, hangilerinde hastalık veya hastaneye yatış nedeniyle depresyon belirtileri geliştiğinin ayırt edilemediği düşünülmektedir. Anketlerin hastaların yatışından önce de yapıp, yatışı sırasında ve taburculuğundan sonraki zamanlarda tekrarlanarak yapılacak bir çalışmada farklı sonuçların ortaya çıkabileceği öngörülmektedir.

Depresyonu olduğu bilinen hasta gruplarında COVID-19 seyri takip edilerek veya COVID-19 geçiren ve özellikle yoğun bakım ihtiyacı olmuş, hastanede uzun süre yatmış, yani hastalığı ağır geçirmiş hastaların taburculuğundan sonraki takiplerinde yapılacak karşılaştırmalarda hastalık ağırlığı ve depresyon arasındaki ilişkilerin daha net ortaya konabileceği düşünülmektedir.

Yaklaşık bir yıl önce Türkiye’de yapılan bir çalışmada pandemi esnasında toplumdaki depresyon, anksiyete gibi durumların düzeyinin belirlenmesi amaçlanmış, 343 kişiye çevrimiçi anketler uygulanmıştır. Çalışma sonucunda kişilerin %23,6’sında depresyon ile ilgili belirtiler saptanmıştır (127). Bizim çalışmamızda da hastaların %24,3’ü depresyon açısından anlamlı belirtiler göstermiş, literatürdeki prevalans ile uyumlu bulunmuştur.

Mazza ve ark. (128) tarafından 402 COVID-19 geçirmiş hasta hastanede değerlendirilmesinden veya yatışından 1 ay sonraki takiplerinde psikiyatrik semptomlar açısından araştırılmış, hastaların %56’sında travma sonrası stres bozukluğu, depresyon, anksiyete, uykusuzluk, obsesif-kompulsif bozukluk gibi en az bir klinik durum için semptomlar bildirilmiştir. Bu çalışmada aynı zamanda mevcut durumlarla hastaların başlangıçtaki laboratuvar parametreleri ve oksijen düzeyleri arasında da karşılaştırma yapılmış, inflamasyonu gösteren belirteçler ve oksijen düzeyleriyle anket sonuçları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ayaktan tedavi gören hastalarda bu psikiyatrik semptomlar daha fazla görülmüştür, bu hastaların hastalığı daha hafif geçirdiği göz önüne alındığında daha az sağlık desteğinin, sosyal izolasyonu ve yalnızlığı artırabileceği, remisyondan sonra daha fazla psikopatolojiye neden olabileceği düşünülmüştür.

Guo ve ark. (129) tarafından yapılan bir başka çalışmada hastanede yatan COVID-19 tanımlı hafif klinik seyirli hastaların psikolojik durumu ve bunun periferik inflamasyon biyobelirteçleri ile nasıl ilişkili olduğu araştırılmıştır. Çalışma sonucunda hem COVID-19 hastalarının, COVID olmayan kontrollerle karşılaştırıldığında daha yüksek düzeyde depresyon, anksiyete ve travma sonrası stres belirtileri gösterdiği hem de depresyon varlığı ile CRP seviyeleri arasında

pozitif bir korelasyon olduğu bulunmuştur. Ek olarak CRP düzeyindeki iyileşmenin de depresyon seviyeleriyle ilişkili olduğu görülmüştür. Depresyon semptomlarının şiddeti ile CRP seviyesi arasındaki ilişkinin açıklanmasında, virüsün merkezi sinir sistemini etkileyebileceğini ve immün-inflamatuvar yanıtın aktivasyonu ile nöropsikiyatrik semptomları indükleyebileceği düşünülmüştür. Bizim çalışmamızda böyle bir ilişki bulunamamasının nedeni, hastaların çoğunlukla orta-ağır seyirli hastalar olması, hastaların benzer özelliklere sahip olmaması ve depresyonu etkileyen pek çok faktörün olması olabilir. Çalışmamızda hastalığı ağır geçirme durumunu öngörebilmek için inflamasyonun maksimum olduğu zamanki laboratuvar değerleri alınmış olup anketler sıklıkla taburculuğa yakın ya da hastaların kendilerini iyi hissettikleri dönemde yapılabilmektedir, arada bir korelasyon bulunamamasının bu duruma bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda araştırılan bir diğer konu da uyku kalitesi ve COVID-19 klinik seyrine olan etkisidir. Birçok çalışma COVID-19 salgını sırasında uyku bozuklukları, anksiyete ve depresyonun ortaya çıkışı ile ilgili veriler ortaya koymuştur. Pandemi esnasında uyku bozuklukları ile ilgili Mart-Nisan 2020 tarihleri arasında 49 ülkede gerçekleştirilen ve 2562 kişiye anket uygulanan bir çalışmada kişilerin %58'inin uyku bozukluğu yaşadığı ve mevcut popülasyonun %40'ının COVID-19 pandemisinden öncesine kıyasla uyku kalitesinin düştüğü kaydedilmiştir (130). Bizim çalışmamızda da uyku kalitesi ile ilgili bulguların değerlendirmesinde, hastaların 54'ünde (%52,4) kötü uyku kalitesi saptanmıştır, Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ), anketin yapıldığı tarihin 1 ay öncesindeki semptom ve durumları sorguladığı için bu veriler hastalık öncesi döneme ait olarak değerlendirilmiştir.

Yapılan çalışmalarda COVID-19 nedeniyle takip edilmiş hastaların taburculuk sonrası takiplerinde de uyku bozukluğu, depresyon gibi bulguların sıklıkla oluştuğu kaydedilmiştir. Yakın zamanda Çin'de Huang ve ark. (131) tarafından yapılmış bir çalışmada hastanede COVID-19 ile takip edilip taburcu edilmiş 1733 hasta 6 aylık takipte uzun dönem sonuçlar açısından incelenmiş, hastaların %63'ünde yorgunluk veya kas güçsüzlüğü, %26'sında uyku güçlükleri,

%23'ünde anksiyete ve depresyon bildirilmiş olup en yaygın semptomlar olarak bildirilmiştir.

Son bir yılda yayınlanmış bir derlemede uykunun bağışıklığın sürdürülmesi ve immünolojik yanıt üzerinde doğrudan bir etkiye sahip olduğu, COVID-19 salgınının neden olduğu psikolojik problemlerle ilgili sirkadiyen ritim değişikliklerinin uyku kalitesini bozduğu ve bu nedenle de bağışıklık sistemini tehlikeye attığı sonucuna varılmıştır (132). Çalışmamız planlanırken uyku kalitesinin bağışıklık üzerine etkisi göz önüne alınarak, uyku kalitesinin kötü olması ile COVID-19 kliniğinin şiddeti arasında ilişki olabileceği düşünülmüştür. Uyku kalitesini değerlendirmek için PUKİ kullanılmış, alınan puanlara göre hastalar iyi ve kötü uyku kalitesine sahip kişiler olarak gruplandırılmıştır. Kötü uyku kalitesine sahip hastaların iyi uyku kalitesine sahip hastalara göre hafif-orta ve ağır-kritik hastalık, radyolojik tutulum yüzdesi, saturasyon düşüklüğü, yüksek doz steroid ve/veya tocilizumab alma, COVID-19 takibinde kullanılan laboratuvar parametreleri açısından anlamlı farklılığa sahip olmadığı görülmüştür. Tüm bu karşılaştırmaların yanında, hastanede >9 gün yatan ve yoğun bakım ihtiyacı olan hastaların daha kötü uyku kalitesine sahip olduğu bulunmuştur. Her ne kadar hastalık ağırlığı ile ilgili diğer parametrelerle kötü uyku kalitesi arasında ilişki saptanmasa da yoğun bakım ihtiyacının hastalık ağırlığı ile ilgili önemli bir ölçüt olduğu ve kronik uyku yoksunluğu veya bozukluğunun immün fonksiyonlarda değişim mekanizması üzerinden ağır COVID-19 kliniğine sebep olabilecek faktörlerden biri olabileceği varsayılmaktadır. PUKİ'deki sorular en az 1 ay öncesini değerlendirdiği için hastalardaki eski veya yeni başlayan uyku bozukluğunu ayırt edemediği, buna bağlı olarak bağışıklık yanıtının hastalar arasında farklılık gösterebileceği, bu nedenle de kötü uyku kalitesi ile hastalık ağırlığı arasında net ilişkilerin kurulamadığı düşünülmüştür. Uzun süredir uyku kalitesi bozuk olduğu bilinen daha homojen ve geniş hasta popülasyonu ile yapılacak çalışmalarda daha net ilişkilerin ortaya konabileceği öngörülmektedir.

Literatürde de çalışmamızdaki görüşü ve bulguları destekleyen çalışmalar mevcuttur. Monico-Neto ve ark. (133) tarafından yapılan bir çalışmada uykunun

vücudun savunma sistemi ile bağlantılı olduğu, inflamatuvar homeostazı etkilediği, uyku borcunun sirkadiyen ritimleri bozduğu ve bazı sitokinler (özellikle IL-1, IL-6 ve TNF- α) üzerinde olumsuz etkiye neden olup immünsüpresyonla ilişkili olduğu belirtilmiştir. Her ne kadar artan COVID-19 teşhisini uyku borcu ile ilişkilendiren bir çalışma olmasa da, uyku eksikliğinin neden olduğu immünsüpresyonun COVID-19 seyrinde klinik durumu kötüleştirebileceği görüşü öne sürülmüştür.

Çin’de Zhang ve ark. (134) tarafından yapılan 153 SARS-CoV-2 pozitif hastanın dâhil edildiği bir çalışmada hastalar yatışlarından beri 3 hafta boyunca anketlerle uyku kalitesinde bozulma açısından takip edilmiştir. Yatış sırasında en az 2 haftalık kötü uyku kalitesi lenfopeniden yavaş iyileşme, YBÜ ihtiyacında artış ve uzun süreli hastanede kalış ile ilişkilendirilmiş, uzun süreli kötü uyku döneminin bağışıklık fonksiyonunun iyileşmesi üzerinde zararlı etkileri olabileceği görüşüne varılmıştır. Bağışıklık fonksiyonunun iyileşmesini teşvik etmek ve yoğun bakım ihtiyacını önlemek için hastaların hastanede yatarken de uyku kalitesini iyileştirmek adına önlemlerin alınmasının önemli olduğu vurgulanmıştır.

Çalışmamızda anketler arası yapılan karşılaştırmalar sonucunda Berlin ve STOP-BANG anketlerinde OUA açısından yüksek risk grubunda olanların daha kötü uyku kalitesine sahip olduğu görülmüştür. Bilindiği gibi obstrüktif uyku apnesi, fizyopatolojisi göz önünde bulundurulduğunda uykuda bozulmaya sebep olan bir durumdur. Uyku apnesinin ağır olması derin uykuya dalmayı zorlaştırır, kişiler gece uykusunu solunum çabası içinde geçirir ve gündüz uykululuk hali ortaya çıkar (135). Bu durum göz önünde bulundurulduğunda obstrüktif uyku apnesi olanların aynı zamanda kötü uyku kalitesine sahip olması sonucu şaşırtıcı değildir, çalışmamızdaki bu sonuç literatürü destekleyici yöndedir. Çalışmamızda OUA ile COVID-19 ağırlığını öngören parametreler arasında anlamlı ilişkiler saptandığı için de kötü uyku kalitesinin yapılacak farklı çalışmalarda şiddetli COVID-19 kliniği ile ilişkilendirilebileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda anketlerin birbiriyle arasında yapılan bir diğer karşılaştırmada, Berlin ve STOP-BANG anketindeki risk gruplarıyla BDÖ median puanları arasında

anlamli fark bulunmuş, her iki ankette de OUA açısından ysek risk grubundaki hastaların depresyon ölçeğindeki puanları daha ysek saptanmıştır. OUA ve depresyonun COVID-19 ile ilişkini açıklayan net çalışmalar olmamakla birlikte her iki durum da immün fonksiyonlarda olumsuz değişiklik ve ciddi sağlık sonuçlarıyla ilişkilendirildiği için COVID-19'un da kötü klinik seyrine katkıda bulunabilecekleri, pandemi döneminde kişilerin psikolojik bozukluklar açısından değerlendirilmesi ve tedavi edilmesinin önemli olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda saptanan sonuç literatürde yapılmış çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Farajzadeh ve ark. (136) İran'da 60 yaş üstü 350 hastada yaptığı bir vaka kontrol çalışmasında depresyon ve OUA'yı belirlemek için birer anket (OUA riskini belirlemek için Berlin anketi) kullanılmış, çalışma sonucunda depresif grubun %60,6'sı ve depresif olmayan grubun % 18,9'u OUA için ysek risk grubunda bulunmuş ve bu fark anlamlı saptanmıştır. Buna benzer şekilde Sharafkhaneh ve ark. (137) yaptığı retrospektif bir çalışmada 118105 uyku apnesi olduğu belirlenen kişinin eř zamanlı aldıkları psikiyatrik tanılar incelenmiş ve en ysek oranla (%21,8) depresyonun eşlik ettiği saptanmıştır. Uyku apnesi olan hastalarla olmayanlar karşılaştırıldığında duygu durum bozukluğu, anksiyete, travma sonrası stres bozukluğu anlamlı olarak daha ysek bir prevalansta bulunmuştur. Yakın zamanda Tayvan'da yapılmış bir çalışmada da 10259 uyku apnesi olan hastada kontrol grubuna göre majör depresif bozukluğun (MDB) daha ysek insidansta olduğu bulunmuş, OUA'nın yaş, cinsiyet, yaşam yeri, gelir seviyesi ve komorbiditelerden bağımsız olarak MDB için bir risk faktörü olduğu ortaya konmuştur. Aradaki bağlantı, uyku apnesi olan hastalarda uyku bölünmesi ve uyku yoksunluğunun gündüz aşırısı uykululuğa neden olarak bilişsel işlevi ve ruh halini kötüleştirebileceği ile açıklanmıştır (138).

Çalışmamızda obstrüktif uyku apnesi için ysek riskli kişileri belirlemek üzere Berlin ve STOP-BANG anketleri kullanılmıştır. Her iki anket de toplum taramalarında obstrüktif uyku apnesi riskini belirlemek için kullanılsa da çalışmamızda hastalık ağırlığı ile ilişkili olabilecek durumların karşılaştırmasında anketler arası farklı sonuçlar bulunmuştur. Pek çok parametre için Berlin anketiyle

karşılaştırmada istatistiksel anlamlılık bulunmazken, STOP-BANG anketiyle yapılan karşılaştırmalarda hastalık ağırlığı ile ilgili durumlarla ilişki kurulmuştur. Bu sonuçtan yola çıkarak çalışmamızda Berlin ve STOP-BANG anketi arasında uyumluluk analizi yapılmıştır ve anket sonuçları birbiri ile orta derecede uyumlu bulunmuştur. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada otobüs şoförlerinde OUA'yı değerlendirmede Berlin, STOP ve STOP-BANG anketleri karşılaştırılmış, Berlin ve STOP-BANG anketleri arasında düşük uyum saptanmıştır (139). Bu literatürdeki sonuç çalışmamızdakiyle benzer bulunmuştur. Amra ve ark. (140) yaptığı bir çalışmada 400 hastada obstrüktif uyku apnesi teşhisi için Berlin Anketi, STOP-BANG ve Epworth Uykululuk Ölçeği (EUÖ) karşılaştırılmış, çalışma sonucunda Berlin anketi için duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %86,42, %52,94; STOP-BANG anketi için duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %81,46, %82,35 bulunmuştur. Bu çalışma, İran'daki OUA taraması için Berlin ve STOP-BANG'in EUÖ'den daha hassas ve doğru olduğunu öne sürmüştür.

Çalışmamızda Berlin anketinde hastaların 34'ü (%33) OUA açısından yüksek risk grubunda bulunmuştur. Berlin anketi alt grupları ile (yüksek ve düşük risk) hastalık ağırlığı, radyolojik tutulum yüzdesi, hastaların yatış süresi, saturasyon yüzdesi, yüksek doz steroid ve/veya tocilizumab kullanımı, yoğun bakım ihtiyacı, hastalık takibinde kullanılan laboratuvar parametreleri arasında ilişki bulunmamıştır. STOP-BANG anketinde de risk gruplarıyla bu bulguların karşılaştırmalarının bazılarında anlamlılık saptanamamışken, anketten alınan medyan puanlarla parametreler arası karşılaştırma yapıldığında ilişki saptanmıştır. Ancak Berlin anketinde risk belirlenmesi anketten alınan toplam puana göre değil, üç kategoriden ikisinin pozitif saptanmasına göre yapıldığı için hiçbir parametreyle karşılaştırma için Berlin anketinde medyan puanlar kullanılamamıştır. Bunun dışında Berlin anketinde ikinci kategorideki sorulardan iki tanesi araç kullanırken uykululuğun değerlendirilmesi üzerine olduğu ve hastaların 21'i (%20,4) araç kullanmaması nedeniyle bu soruları boş bıraktığı için anket sonuçlarının yanlış etkilenmesi olasıdır. Hastaların yaklaşık beşte biri tarafından iki sorunun boş bırakılmasının o hastaların yanlış olarak düşük risk grubunda yer almasına sebep olabildiği düşünülmüştür. Bu nedenle Berlin anketinin obstrüktif uyku apnesi taramasında kullanılırken araç

kullanabilen daha düşük yaş grubunda, daha yüksek eğitim ve sosyokültürel seviyedeki kişilerde uygulanmasının daha doğru sonuçlar verebileceği görüşüne varılmıştır. Bunlardan başka Berlin anketindeki bir soru hariç kalan 9 tanesi subjektif sorular (horlama düzeyi ve sıklığı, uykuda nefes durması, gündüz yorgun ve uykulu hissetmenin değerlendirilmesi) içerirken, STOP-BANG anketindeki sekiz sorudan beş tanesi objektif sorulardan (hipertansiyon varlığı, vücut kitle indeksi, yaş, boyun çevresi, cinsiyet) oluşmaktadır. Berlin anketindeki sorularda dört ya da beş şıklı derecelendirme şeklinde cevaplar bulunmaktayken, STOP-BANG anketinin cevapları “evet” ya da “hayır” şeklindedir. Subjektif ve çok seçenekli cevaplı soruların cevaplandırılmasının eğitim düzeyi, yaş ve doğru karar verebilme ve hatırlayabilme gibi faktörlerden etkilenebileceği düşünülmekte, anketlerdeki tüm bu farklılıkların da çalışma sonuçlarını farklı etkilediği varsayılmaktadır. Yapılacak başka çalışmalarda OUA ve COVID-19 şiddeti arasındaki ilişkilerin araştırılması için STOP-BANG anketinin Berlin’e göre daha uygun olabileceği görüşüne varılmıştır.

STOP-BANG anketinde hastaların 17’si (%16,5) OUA açısından yüksek risk, 37’si (%35,9) orta risk, kalanlar da düşük risk grubunda bulunmuştur. OUA açısından yüksek/orta riskte olan hastalarda anlamlı olarak daha uzun hastane yatışı (>9 gün), daha çok hipoksi ($SpO_2 < \%90$) görüldüğü, bu hastalarda yüksek doz steroid ve/veya tocilizumab kullanımının daha fazla olduğu belirlenmiştir. Risk grupları yüksek ve orta/düşük riskli hastalar olarak ayrıldığında yüksek riskteki hastaların yoğun bakım ihtiyacının daha fazla olduğu saptanmıştır. Tüm bu sonuçlara göre OUA olan kişilerin COVID-19’u daha ağır geçirebileceği düşünülmüştür ve pandemi döneminde bu kişilerin daha yakın takip gerektirebileceği öngörülmektedir.

Risk grupları ile radyolojik tutulum yüzdeleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Her ne kadar COVID-19 klinik sınıflandırmasında radyolojik tutulumun $> \%50$ olması ağır hastalık kriterlerinden biri olsa da çalışmamızda bu anlamlılığın bulunmaması birkaç sebebe bağlı olabilir. 13 hastada toraks BT çekilmemiştir veya dış merkezdeki görüntülemelere ulaşılamamıştır, takiplerde PAAG çekilmiş olsa bile tutulum yüzdesi tomografideki kadar net değerlendirilemeyebilir, aynı şekilde tomografide tutulum olmayan veya hafif

tutulmuş olan ağır-kritik hastaların toraks BT'si hastalık başlangıcında çekilmiş olabilir. Nitekim çalışmamızda COVID-19 ilişkili solunumsal komplikasyonlar nedeniyle ölen hastaların radyolojik tutulumlarının $<50\%$ olarak kaydedildiği görülmüştür. Bu sebeplerden ötürü radyolojik tutulumun fazla olması hastalık ağırlığı ile ilişkilendirilse de çalışmamızdaki radyolojik heterojenite nedeniyle istatistiksel anlamlılığın yakalanamamış olduğu düşünülmektedir.

Son olarak OUA riski yüksek olanlarla COVID-19 takibinde kullanılan hiçbir laboratuvar parametresi arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Buna karşılık ağır-kritik COVID-19 hasta grubunda laboratuvar parametreleri ile ilişkilerin saptanması, daha geniş popülasyonlu farklı tasarımdaki çalışmalarda OUA ile de laboratuvar parametreleri arası ilişkilerin ortaya konabileceğini düşündürmüştür. Ayrıca laboratuvar parametreleri ile yüksek OUA riski arasında anlamlı farkın saptanmaması, hastalığı ağır geçiren hastalar için tek bir güne ait laboratuvar değerleriyle kötü prognoz değerlendirilmemesi gerektiğini, birkaç takipte yüksek veya düşük sebat eden parametrelerin izlemde daha değerli olduğunu düşündürmektedir.

Peker ve ark. (141) tarafından yapılmış çalışmada OUA'nın COVID-19 kliniğine etkisi prospektif bir çalışma düzenlenerek araştırılmış (çalışmadan sonrasında detaylı olarak bahsedilecektir), çalışma sonucunda OUA açısından yüksek riskli bireylerde düşük riskli bireylere göre beyaz küre sayısı, nötrofil sayısı ve CRP değerleri anlamlı olarak daha yüksek bulunurken lenfosit ve trombosit sayıları benzer saptanmıştır. Fransa'da yapılan CORONADO çalışmasında da CRP ve kreatin kinaz yüksekliği, lenfopeni, azalmış glomerüler filtrasyon hızı, plazma AST düzeyindeki artış hastaneye yatıştan sonra 7. günde hem mekanik ventilasyon hem de ölümle ilişkili bulunmuştur (142).

Çalışmamızda yapılan karşılaştırmalar neticesinde STOP-BANG anketine göre OUA için yüksek riskli hastaların COVID-19 hastalığını daha ağır geçirebileceği sonucuna varılmıştır. STOP-BANG anketinde hipertansiyon varlığı, VKİ $>35 \text{ kg/m}^2$, yaş >50 , boyun çevresi $>40 \text{ cm}$ olması ve erkek cinsiyet OUA'da yüksek risk grubu için kriterlerdir. Tüm bunların literatüre göre COVID-19 için de kritik hastalıkla ilişkili bulunması ve ortak risk faktörlerinin varlığı OUA'nın

COVID-19 seyrini kötüleştirebileceğini düşündürmüştür. Literatürdeki örneklerle bakılınca da Şubat-Mart 2020 tarihleri arasında İtalya’da yapılan çok merkezli bir çalışmada yoğun bakım ünitelerine kabul edilen SARS-CoV-2 testi pozitif 1591 hastanın özellikleri araştırılmış ve ileri yaş, erkek cinsiyetin kritik hastalıkla ilişkili olduğu ve en sık görülen komorbiditelerin HT, DM veya kardiyovasküler hastalık olduğu sonucuna varılmıştır (143). 124 hastayı içeren bir Fransız çalışmasında da obezitenin (vücut kitle indeksi $>30 \text{ kg/m}^2$), yaş, diyabet ve hipertansiyondan bağımsız olarak invaziv mekanik ventilasyon için bir risk faktörü olduğu bulunmuştur (144).

Obstrüktif uyku apnesi ve COVID-19 ile ilgili yayınlanmış kısıtlı sayıda çalışma vardır, yapılan çalışmalar ve bunların sonuçları ile bildirilen görüş niteliğindeki yazılardan çalışmamızla uyumlu olan ve olmayan örnekler verilecektir. Yakın zamanda obstrüktif uyku apnesinin COVID-19 kliniğine etkisi üzerine Peker ve ark. (141) tarafından yapılmış prospektif, çok merkezli bir çalışmaya 320 hasta dâhil edilmiş, OUA riskinin belirlenmesi için modifiye Berlin anketi (hipertansiyon ve obezitenin sorgulandığı soru çıkarılmış) kullanılmıştır. Çalışma sonucunda COVID-19 kohortundaki yüksek riskli OUA’lı erişkinlerin düşük riskli OUA’lılara göre yaş, cinsiyet ve komorbiditelerden bağımsız olarak daha kötü klinik sonuçlara (hastaneye yatış, oksijen desteği, YBÜ ihtiyacı) ve gecikmiş klinik iyileşmeye sahip olduğu bulunmuştur. Türkiye’den şu ana kadar yapılmış tek prospektif, gözlemsel çalışmadır.

Cariou ve ark. (142) tarafından Fransa’da yapılmış bir başka çalışma olan CORONADO (Coronavirus SARS-CoV-2 and Diabetes Outcomes), COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılan diyabetli kişilerde hastalık şiddeti ve ölüm riski ile ilişkili klinik ve biyolojik özellikleri tanımlamayı amaçlayan ülke çapında çok merkezli bir gözlemsel çalışmadır, çalışmaya 1317 hasta dâhil edilmiştir. Hastaların 410’u (%31,1) hastaneye yatırıldıktan sonraki 7 gün içinde yoğun bakıma kabul edilmiş, 7. günde 140 ölüm (%10,6) kaydedilmiştir. Çalışma sonucunda yaş, diyabete bağlı mikro veya makrovasküler komplikasyon öyküsü ve tedavi altında olsa bile OUA’nın 7. gündeki ölüm riski ile bağımsız olarak ilişkili olduğu bulunmuştur.

Miller ve Cappuccio (145) tarafından hazırlanan bir derlemede, obstrüktif uyku apnesi ve olumsuz COVID-19 sonuçları arasındaki ilişkiyi ve olası potansiyel mekanizmaları ortaya koymak için haziran 2020'ye kadar literatür gözden geçirilmiş ve 18 çalışma dâhil edilmiştir. Yapılan 18 çalışmadan sekizi temel olarak OUA ve COVID-19 mortalite riski, 10 tanesi de pandemi döneminde OUA teşhis, tedavi ve yönetimiyle ilgili bulunmuştur. Bu derlemeden elde edilen bulgular, OUA için risk faktörlerinin çoğunun kötü COVID-19 sonuçlarıyla ilişkili olduğunu göstermiştir. Pandemi, OUA'nın teşhis ve tedavi yönetiminin önem kazandığı, bu bireyler için yeni teşhis ve tedavi yollarının araştırılmasının gerekli olabileceği belirtilmiştir.

Pandeminin erken dönemlerinde Feuth ve ark. (146) tarafından Finlandiya'da yapılan bir çalışmada bir hastaneye kabul edilen 28 SARS-CoV-2 pozitif hasta retrospektif olarak incelenmiş, 7 hastanın (%25) yoğun bakımda izlendiği, 8 hastanın (%29) da önceden bilinen OUA olduğu (ki bu oran bölgedeki bilinen OUA prevalansının on katından fazladır) belirlenmiştir. Yoğun bakıma yatan ve yatmayan hasta özellikleri karşılaştırılmış, yoğun bakıma sevk edilen hastalarda anlamlı olarak daha yüksek CRP ve prokalsitonin değerleri, başvuru sırasında daha düşük oksijen saturasyonu kaydedilmiştir. Her ne kadar yoğun bakıma yatan ve yatmayan hastalar arasında OUA varlığı açısından istatistiksel anlamlılık saptanmasa da hastaneye yatırılan hastalardaki yüksek OUA prevalansı dikkat çekmiş, OUA patogeneziindeki aralıklı hipoksemi ve kronik inflamatuvar durumun COVID-19 seyrini kötüleştirebileceği düşünülmüştür. Çalışmanın çok küçük bir popülasyonu içermesi nedeniyle başka çalışmalarla sonuçların doğrulanması gerektiği vurgulanmıştır.

Ekiz ve ark. (147) yayınladığı bir raporda HT, OUA ve renin-anjiyotensin sistemi (RAS) arasındaki olası etkileşimlere dikkat çekilmiş, sonuç olarak COVID-19 ile karşılaşan OUA hastaları üzerinde zararlı etkileri olabilen RAS düzensizliğinin ortaya çıktığı düşünülmüştür. Bu nedenle CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) cihazı tedavisine uyma, uygun beslenme, uygun egzersiz ve kilo kontrolünün, OUA hastalarında şiddetli COVID-19 riskini azaltmak için RAS'ı düzenleyebileceği öne sürülmüştür. Bundan başka McSharry ve Malhotra (148) tarafından yayınlanan bir raporda hem OUA hem de obezitenin hipovekilasyonla ilişkili olduğu için COVID-19 pnömonisindeki hipoksemiye kötüleştirebileceği,

ayrıca bunların proinflatuar durumlar olduğu için yine COVID-19'da meydana gelebilecek sitokin fırtınasına katkıda bulunabileceği görüşü öne sürülmüştür.

Cade ve ark. (149) tarafından yapılan, 4668 COVID-19 tanısı almış hastanın dâhil edildiği bir çalışmada ölüm oranı %7,4 bulunmuş, uyku apnesi olan 443 (%9,5) katılımcıda ölüm oranı daha yüksek (%11,7) bulunmuştur. Ancak modeller VKİ ve diğer komorbiditeler için ayarlandıktan sonra OUA ile hastaneye yatış, mekanik ventilasyon, YBÜ yatışı veya ölüm arasında istatistiksel olarak zayıf bir ilişki görülmüştür. Bu ABD sağlık sistemi tabanlı analizde uyku apnesinin COVID-19 için bir risk faktörü olabileceği ve SARS-CoV-2 ile enfekte bireylerde uyku apnesinin tanınması için çaba gösterilmesinin önemi vurgulanmıştır.

Goldstein ve ark. (150) tarafından yapılmış yakın zamanlı bir çalışmada önceden var olan uyku bozukluklarının prevalansını ve şiddetli COVID-19 hastalığıyla ilgili sonuçlarla ilişkisini belirlemek amaçlanmıştır. Bu doğrultuda Michigan Üniversitesi Hastanesi'nde COVID-19 tanısıyla yatan 572 hasta çalışmaya alınmış, hastaların 113'ünde (%19,8) OUA, 63'ünde (%11) uykusuzluk tespit edilmiştir. Çalışma sonucunda yaş, cinsiyet, VKİ ve ırka göre ayarlama yapıldıktan sonra, COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılan hastalar arasında önceden var olan uyku bozuklukları ve OUA'nın mekanik ventilasyon ihtiyacı, vazopressör kullanımı, hastanede kalış süresi ve ölüm ile ilişkili olmadığı bulunmuştur.

Oh ve Song (151) tarafından Güney Kore'de yapılmış bir gözlemsel çalışmada 7669 COVID-19 tanısı almış hasta ele alınmış ve hastanedeki mortalite %3,2 bulunmuştur. Hastalar retrospektif olarak kronik solunum yolu hastalıkları açısından incelenmiş, OUA varlığı %0,4 (550 kişi) olarak belirlenmiştir. OUA olan hastalar kontrol grubuna göre 1,65 kat daha yüksek COVID-19 insidansı ile ilişkilendirilmiştir; ancak OUA olan COVID-19 hastalarında daha yüksek mortalite bildirilmemiştir. Anjiotensin dönüştürücü enzimin (ACE) plazma aktivitesinin tedavi edilmeyen OUA hastalarında arttığı ve bu artışın COVID-19 hastalarında organ hasarı ve infektivite ile ilişkili olduğu düşünülmüş OUA hastalarında ACE mekanizması aracılığıyla COVID-19 riskinin arttığı sonucuna varılmıştır.

Çalışmada bazı anket sonuçlarıyla hastalık ağırlığı arasında net ilişki kurulamamasının anketlerin yalnızca bir kez ve uygun olmayan zamanda yapılmış olmasından kaynaklanabileceği de düşünülmüştür. Hastaların yatışı esnasında anketlerin birkaç kez tekrarlanması veya hastalar taburcu olduktan sonra bu anketlerin takiplerde yeniden yapılması ve yatış sırasındaki yanıtlarla karşılaştırılmasının planlanacağı çalışmalarda daha anlamlı ve net sonuçlar elde edilebileceği düşünülmektedir. Ayrıca gelecekte yapılacak çalışmalarda daha objektif sonuçların elde edilebilmesi için bu anketlerden farklı yöntemlerin de kullanılmasının yararlı olacağı öngörülmektedir.

5.1. Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamız Kasım 2020-Ocak 2021 arasındaki 3 aylık sürede prospektif olarak gerçekleştirilmiş, her ne kadar hedeflenen minimum gönüllü hasta sayısına ulaşılsa da ocak ayında kliniğe yatan hasta sayısının çok az olması nedeniyle daha geniş bir hasta popülasyonu elde edilememiştir.

Anketler yapılırken her ne kadar sorular tarafımda hastalara yöneltilerek cevaplansa da 103 hastanın 9'unun (%8,7) okuryazar olmadığı, 41'inin (%39,8) ilkokul mezunu olduğu göz önünde bulundurularak bazı hastaların soruları anlamamış veya yanlış anlamış olabileceği, bu nedenle sonuçları yanlış yönlendirmiş olabileceği düşünülmektedir. Bu oranın ne kadar olduğu veya sonuçlara etkisi bilinmemektedir.

Çalışmamızda hastaların uyku kalitesi, obstrüktif uyku apnesi riski ve depresyon varlığı belirlenmeye çalışarak COVID-19 kliniği ile ilişkileri araştırılrsa da PUKİ ve BDÖ'deki cevapların zamana bağlı olarak değişebilecek sorulardan oluşması nedeniyle hastaların mevcut bulgularının ne zamandır devam ettiği bilinmemektedir.

Ayrıca anket soruları cevaplandırılırken yanıt yanlışlığı, yanlış hatırlama veya yanlış anlama gibi faktörlerin de anket sonuçlarının yanlış yorumlanmasına yol açmış olabileceği düşünülmüştür.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

COVID-19 asemptomatik hastalıktan ağır pnömoni, multiorgan yetmezliği ve ölüme neden olabilecek kadar geniş bir klinik yelpazede seyretmesi, Mart 2020'den beri dünyada pek çok insanın ölümüne yol açması ve pandeminin hala devam etmesi nedeniyle hastalık ile ilgili morbidite ve mortalitenin önlenmesine katkısı olabilecek daha geniş çaplı bilimsel araştırmaların yapılması gereken bir hastalıktır. Pandemi başlangıcından beri bir yıldan fazla zaman geçmiş olmasına rağmen hala kesin bir tedavi ve korunma yolu bulunmamaktadır, aşı çalışmaları ve uygulamaları tüm dünyada devam etmekle birlikte pandemi henüz durdurulabilmiş değildir. Hastalık ile ilgili hala aydınlatılamayan pek çok durum olduğu için COVID-19 ile ilgili yapılacak her türlü bilimsel çalışmanın mortalitenin azaltılması için faydalı olacağı düşünülmektedir. Ağır-kritik COVID-19 hastalığı için ek risk faktörlerinin belirlenmesi bu çalışmanın temel amacı ve çıkış noktası olmuştur.

Uyku kalitesi, depresyon, obstrüktif uyku apnesi birbiriyle ilişkili patofizyolojilere sahip olmaları nedeniyle hem birbirlerine hem de vücuttaki bağışıklık sistemine etkisi olan durumlardır. Bağışıklık sisteminin düzgün çalışabilmesi için depresyon, anksiyete gibi ruhsal bozuklukların minimuma indirilmesi, uyku kalitesinin iyileştirilmesi ve toplumda aslında yaygın olan obstrüktif uyku apnesinin tanınması ve tedavi edilmesi önem taşımaktadır. Çalışmamızda şu ana kadar şiddetli COVID-19 hastalığı için tanımlanmış bilinen risk faktörlerinin yanı sıra uyku apnesi, kötü uyku kalitesi ve psikiyatrik bozuklukların da bağışıklık sistemine etkisi olduğu, bu nedenle COVID-19'un ağır geçirilmesi için birer risk faktörü olabileceği vurgulanmak istenmiştir. Nitekim çalışma sonucunda kötü uyku kalitesi olan ve uyku apnesi için yüksek riskli hastalarda, COVID-19'da ağır hastalık göstergesi olan parametrelerle anlamlı ilişkiler saptanmıştır. COVID-19'un mortal seyredebilen bir hastalık olması nedeniyle pandemi döneminde gözden kaçabilen uyku bozukluğu, uyku apnesi ve psikiyatrik bozukluk gibi durumların toplumda tarama ve tedavilerinin yapılmasının, korunma önlemleri ve aşı uygulamalarının yanı sıra hastalığın hafif geçirilebilmesine katkı sağlayabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda üzerinde durulan bu üç faktörün bağışıklık üzerine etkilerinden dolayı COVID-19 hastalığını geçirmeden önce tanınması kadar hastalığı geçiren kişilerde de sonraki takip dönemlerinde tanı ve tedavilerinin yapılmasının yaşam kalitesinin devamı açısından önemli olduğu düşünülmektedir. Özellikle COVID-19'u ağır geçiren, yoğun bakımda ve hastanede uzun süre yatan hastalarda taburculuk sonrasında da psikiyatrik durum ve uyku bozukluklarının ortaya çıkabileceği unutulmamalı, COVID-19'un uyku apnesinin tanınması için bir fırsat olabileceği ve hastaların sonrasında tedavi için yönlendirilebileceği akılda tutulmalıdır. OUA hastalarında etkili tedavi ile COVID-19'u ağır-kritik geçirme durumunun değiştirilip değiştirilemeyeceğini belirleyen çalışmalara da ihtiyaç vardır, böylece teşhis konmuş; ancak tedavi bekleyen OUA hastalarının COVID-19'u ağır geçirme riskini azaltmak için önceliklendirilmesi sağlanabilir. Tüm bu konuların aydınlatılması için geniş popülasyonlu başka çalışmaların yapılmasına ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: the mystery and the miracle. *Journal of medical virology*. 2020;4:401-2.
2. Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J, Wang Z, Li J, Feng C, Zhang Z, et al. Clinical and biochemical indexes from SARS-CoV-2 infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci. China Life Sci.* 2020;63:364–374.
3. Borges do Nascimento IJ, Cacic N, Abdulazeem HM, von Groote TC, Jayarajah U, Weerasekara I, et al. Novel coronavirus infection (COVID-19) in humans: a scoping review and meta-analysis. *Journal of clinical medicine*. 2020; 4:941.
4. Wu K, Wei X. Analysis of psychological and sleep status and exercise rehabilitation of front-line clinical staff in the fight against COVID-19 in China. *Medical science monitor basic research*. 2020;26:e924085-1.
5. Jahrami H, BaHamam AS, AlGahtani H, Ebrahim A, Faris M, AlEid K, et al. The examination of sleep quality for frontline healthcare workers during the outbreak of COVID-19. *Sleep and Breathing*. 2020:1-9.
6. <https://www.msp.gob.do/web/wp-content/uploads/2021/05/boletin-covid19-412.pdf> (Erişim tarihi: 5 Mayıs 2021)
7. Rajkumar RP. COVID-19 and mental health: A review of the existing literature. *Asian journal of psychiatry*, 2020;52:102066.
8. Pan R, Zhang L, Pan J. The Anxiety Status of Chinese Medical Workers During the Epidemic of COVID-19: A Meta-Analysis, *Psychiatry investigation*, 2020;5:475-480
9. Bao Y, Sun Y, Meng S, Shi J, Lu L. 2019-nCoV epidemic: address mental health care to empower society. *The Lancet*. 2020;10224:e37-e8.
10. Zhou SJ, Zhang LG, Wang LL, Guo ZC, Wang JQ, Chen JC, et al. Prevalence and socio-demographic correlates of psychological health problems in Chinese

adolescents during the outbreak of COVID-19. *European Child & Adolescent Psychiatry*. 2020; 6:749-58.

11. Demir N. Obstrüktif Uyku Apne Sendromunun İmmün Sistem ve Enflamasyon Üzerindeki Etkileri. *Journal of Turkish Sleep Medicine*, 2017;4, 121.
12. Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR, Heinzer R, Ip MS, Morrell MJ, et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2019;7:687-98.
13. Tufik S, Gozal D, Ishikura IA, Pires GN, Andersen ML. Does obstructive sleep apnea lead to increased risk of COVID-19 infection and severity? *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2020;16:1425-6.
14. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *Jama*. 2020;323:2052-9
15. Hasöksüz M, Kiliç S, Saraç F. Coronaviruses and sars-cov-2. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2020;50:549-56
16. Park M, Thwaites RS, Openshaw PJ. COVID-19: lessons from SARS and MERS. *European Journal of Immunology*. 2020;50:308
17. World Health Organization. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV).(2019). 2020
18. Budak F, Korkmaz Ş. COVID-19 pandemi sürecine yönelik genel bir değerlendirme: Türkiye örneği. *Sosyal Araştırmalar ve Yönetim Dergisi*. 2020;1:62-79
19. Ankaralı H, Ankaralı S, Erarslan N. COVID-19, SARS-CoV2, enfeksiyonu: güncel epidemiyolojik analiz ve hastalık seyrinin modellenmesi. *Anadolu Kliniği Tıp Bilimleri Dergisi*. 2020;25:1-22
20. Oran DP, Topol EJ. Prevalence of asymptomatic SARS-CoV-2 infection: a narrative review. *Annals of Internal Medicine*, 2020;173: 362-367

21. Akgün, O. COVID-19 Salgını Döneminde Türkiye’de Alınan İdari Kararların Salgının Önlenmesindeki Etkisinin Değerlendirilmesi. *Avrasya Sosyal ve Ekonomi Araştırmaları Dergisi*, 2020;7: 201-228.
22. covid19.who.int (Erişim tarihi: 13 Nisan 2021)
23. <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66935/genel-koronavirus-tablosu.html> (Erişim tarihi: 13 Nisan 2021)
24. Baggett TP, Keyes H, Sporn N, and Gaeta JM. Prevalence of SARS-CoV-2 infection in residents of a large homeless shelter in Boston. *JAMA*, 2020;323: 2191-2192
25. Campbell KH, Tornatore JM, Lawrence KE, Illuzzi JL, Sussman LS, Lipkind HS, and Pettker CM. Prevalence of SARS-CoV-2 among patients admitted for childbirth in Southern Connecticut. *JAMA*, 2020;323: 2520-2522
26. Dhochak N, Singhal T, Kabra S, Lodha R. Pathophysiology of COVID-19: why children fare better than adults? *The Indian Journal of Pediatrics*. 2020;87:537-46
27. Cao Q, Chen Y, Chen C, Chiu C. SARS-CoV-2 infection in children: Transmission dynamics and clinical characteristics. *J Formos Med Assoc*. 2020;119:670-673
28. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, evaluation and treatment coronavirus (COVID-19). *Statpearls* [internet]. 2020.
29. Stadnytskyi V, Bax CE, Bax A, Anfinrud P. The airborne lifetime of small speech droplets and their potential importance in SARS-CoV-2 transmission. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2020;117:11875-7.
30. Arons MM, Hatfield KM, Reddy SC, Kimball A, James A, Jacobs JR, et al. Presymptomatic SARS-CoV-2 infections and transmission in a skilled nursing facility. *New England Journal of Medicine*. 2020;382:2081-90
31. Liu Y, Yan L-M, Wan L, Xiang T-X, Le A, Liu J-M, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020;20:656-7

32. Khalili M, Karamouzian M, Nasiri N, Javadi S, Mirzazadeh A, Sharifi H. Epidemiological characteristics of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiology & Infection*, 2020;148.
33. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus– infected pneumonia. *N Engl J Med*. 2020;382, 1199-1207.
34. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, and Du B. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New England journal of medicine*, 2020;382: 1708-1720.
35. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, and Lessler J. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. *Annals of internal medicine*, 2020;172: 577-582.
36. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, and Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive care medicine*, 2020;46: 586-590.
37. Gül Z, Büyükuysal L. COVID-19 Tedavi Stratejileri Bölüm 12 “Multidisipliner COVID-19 Bursa Tabip Odası Sürekli Tıp Eğitimi Pandemi Kitabı”. Ed. Heper C. Bursa Tabip Odası Yayınları 2020;200.
38. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, and Zhao Y. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus– infected pneumonia in Wuhan, China. *Jama*, 2020;323:1061-1069
39. Tong JY, Wong A, Zhu D, Fastenberg JH, and Tham T. The prevalence of olfactory and gustatory dysfunction in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*, 2020;163: 3-11
40. Spinato G, Fabbris C, Polesel J, Cazzador D, Borsetto D, Hopkins C, and Boscolo-Rizzo P. Alterations in smell or taste in mildly symptomatic outpatients with SARS-CoV-2 infection. *Jama*, 2020;323: 2089-2090
41. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ*. 2020;369

42. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov>. (Erişim tarihi: 21 Mayıs 2021)
43. Pan L, Mu M, Yang P, Sun Y, Wang R, Yan J, et al. Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: a descriptive, cross-sectional, multicenter study. *The American journal of gastroenterology*. 2020;115
44. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA*, 2020;324:782-93
45. Lavezzo E, Franchin E, Ciavarella C, Cuomo-Dannenburg G, Barzon L, Del Vecchio C, and Abate D. Suppression of a SARS-CoV-2 outbreak in the Italian municipality of Vo'. *Nature*, 2020;584: 425-429
46. Wang Y, Liu Y, Liu L, Wang X, Luo N, and Ling L. Clinical outcome of 55 asymptomatic cases at the time of hospital admission infected with SARS-Coronavirus-2 in Shenzhen, China. *J Infect Dis*. 2020; XX: 1-5
47. Santus P, Radovanovic D, Saderi L, Marino P, Cogliati C, De Filippis G, and Sotgiu G. Severity of respiratory failure at admission and in-hospital mortality in patients with COVID-19: a prospective observational multicentre study. *BMJ Open*, 2020;10:e043651.
48. Feng Z, Yu Q, Yao S, Luo L, Duan J, Yan Z, and Wang W. Early prediction of disease progression in 2019 novel coronavirus pneumonia patients outside Wuhan with CT and clinical characteristics. *MedRxiv*, 2020.
49. Grasselli G, Pesenti A, and Cecconi M. Critical care utilization for the COVID-19 outbreak in Lombardy, Italy: early experience and forecast during an emergency response. *JAMA*, 2020;323:1545-154
50. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, and Horwitz LI. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ*, 2020;369

51. Centers for Disease Control and Prevention. People who are at higher risk for severe illness <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html>. (Erişim Tarihi: 30.05.2021)
52. Onder G, Rezza G, and Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*, 2020;323:1775-1776
53. McMichael TM, Currie DW, Clark S, Pogosjans S, Kay M, Schwartz NG, and Ferro J. Epidemiology of COVID-19 in a long-term care facility in King County, Washington. *New England Journal of Medicine*, 2020;382:2005-2011
54. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, Marder EP, Raz KM, Felix SEB, and Fullerton KE. Coronavirus disease 2019 case surveillance - United States, January 22–May 30, 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2020;69: 759
55. Wu Z, and McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*, 2020;323: 1239-1242
56. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, and Cockburn J. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*, 2020;584:430-436
57. Garg S, Kim L, Whitaker M, O'Halloran A, Cummings C, Holstein R, and Fry A. Hospitalization rates and characteristics of patients hospitalized with laboratory-confirmed coronavirus disease 2019 - COVID-NET, 14 States, March 1–30, 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2020;69: 458
58. Cohen PA, Hall L, John JN, and Rapoport AB. The early natural history of SARS-CoV-2 infection: Clinical observations from an urban, ambulatory COVID-19 clinic. In *Mayo Clinic Proceedings*, 2020;95: 1124-1126, Elsevier
59. <https://www.who.int/publications/i/item/diagnostic-testing-for-sars-cov-2>, Diagnostic testing for SARS-CoV-2 (Erişim tarihi: 12 Nisan 2021)
60. Long DR, Gombor S, Hogan CA, Greninger AL, Shah VOR, Bryson-Cahn C, & Sunshine J. Occurrence and timing of subsequent SARS-CoV-2 RT-PCR positivity among initially negative patients. *Clinical Infectious Diseases*. 2020;72: 323-326

61. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Guidelines for COVID-19 Antibody Testing in Clinical and Public Health Settings https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antibody-tests-guidelines.html?deliveryName=USCDC_2067-DM29085 (Erişim tarihi: 24 Mayıs 2021)
62. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, and Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The lancet*, 2020;395:1054-1062
63. Heper Y. Enfeksiyon Hastalıkları Uzmanı Gözünden COVID-19 ve Kalp Bölüm 9. “Multidisipliner COVID-19 Bursa Tabip Odası Sürekli Tıp Eğitimi Pandemi Kitabı”. Ed. Heper C. Bursa Tabip Odası Yayınları 2020; 141-157
64. T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Rehberi Aralık, 2020 [<https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39551/0/covid5619rehberigenelbilgilerepidemiyojivetanipdf>]. (Erişim tarihi: 2 Şubat 2021)
65. Yoon SH, Lee KH, Kim JY, et al. Chest radiographic and ct findings of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): Analysis of nine patients treated in korea. *Korean J Radiol* 2020;21:498–504
66. Gül Z, Büyükuysal L. COVID-19 Tedavi Stratejileri Bölüm 12 “Multidisipliner COVID-19 Bursa Tabip Odası Sürekli Tıp Eğitimi Pandemi Kitabı”. Ed. Heper C. Bursa Tabip Odası Yayınları 2020;200-2
67. T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Rehberi: Temaslı Takibi, Salgın Yönetimi, Evde Hasta İzlemi ve Filyasyon <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66339/temasli-takibi-salgin-yonetimievde-hasta-izlemi-ve-filyasyon.html> (Erişim tarihi: 8 Şubat 2021)
68. T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Evde Takip Algoritması. Aralık, 2020. <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39697/0/covid-19evdetakipalgoritmasi>. (Erişim tarihi: 8 Şubat 2021)
69. T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Yatan Hasta Algoritması, Aralık 29,2020, <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39698/0/covid-19yatanhastaalgoritmasi> (Erişim tarihi: 8 Şubat 2021)
70. Horby P, Lim WS, Emberson J, et al. Effect of Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary Report. Published online June 22, 2020

71. Chen C, Huang J, Cheng Z, Wu J, Chen S, Zhang Y, and Wang X. Favipiravir versus arbidol for COVID-19: a randomized clinical trial. *MedRxiv*, 2020
72. Lou Y, Liu L, Yao H, Hu X, Su J, Xu K, and Qiu Y. Clinical outcomes and plasma concentrations of baloxavir marboxil and favipiravir in COVID-19 patients: an exploratory randomized, controlled trial. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2021;157:105631
73. Güner R, Hasanoglu I, Kayaaslan B, et al. Comparing ICU Admission Rates of Mild/Moderate COVID-19 Patients Treated with Hydroxychloroquine, Favipiravir, and Hydroxychloroquine plus Favipiravir. *Journal of Infection and Public Health* 2021;14:365-370
74. Cameron MJ, Ran L, Xu L, Danesh A, Bermejo-Martin JF, Cameron CM, and Kelvin, DJ. Interferon-mediated immunopathological events are associated with atypical innate and adaptive immune responses in patients with severe acute respiratory syndrome. *Journal of Virology*, 2007;81:8692-8706
75. Billett H, Reyes Gil M, Szymanski J, Ikemura K, Stahl L, Lo Y, and Bellin E. Anticoagulation in COVID-19: Effect of Enoxaparin, Heparin and Apixaban on Mortality. *Heparin and Apixaban on Mortality*. 2020;120:1691-1699
76. Günel Ö, Üdürgücü H, Şenbaba A, ve Kılıç SS. COVID-19 Pnömonisi olan hastanın tosilizumab ile tedavisi. *FLORA*, 2020;25:1-3.
77. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, and Wei H. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2020;117: 10970-10975
78. Sanrı E. COVID-19 Tedavisinde Deksametazon Mortaliteyi Azaltıyor mu? <https://acilci.net/covid-19-tedavisinde-deksametazon-mortaliteyi-azaltiyor-mu/> (Erişim tarihi: 12 Nisan 2021)
79. Gülbahar M ve Gök Metin Z. Koronavirüs-19'un Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri. *Türkiye Klinikleri Hemşirelik Bilimleri*, 2020;12:305-314.
80. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, Ruiz L, Invernizzi P, Cuzzoni MG, and Micieli G. Guillain–Barré syndrome associated with SARS-CoV-2. *New England Journal of Medicine*, 2020;382: 2574-2576

81. Koehler P, Cornely OA, Böttiger BW, Dusse F, Eichenauer DA, Fuchs F, and Rybniker J. COVID-19 associated pulmonary aspergillosis. *Mycoses*, 2020;63: 528-534
82. Puelles VG, Lütgehetmann M, Lindenmeyer MT, Sperhake JP, Wong MN, Allweiss L, and Huber TB. Multiorgan and renal tropism of SARS-CoV-2. *New England Journal of Medicine*, 2020;383: 590-592
83. Laroye C, Gibot S, Huselstein C, and Bensoussan D. Mesenchymal stromal cells for sepsis and septic shock: Lessons for treatment of COVID-19. *Stem cells translational medicine*, 2020;9: 1488-1494
84. Kazak A, Hintistan S, Önal, B. Dünyada ve Türkiye’de Covid-19 Aşı Geliştirme Çalışmaları. *Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 2020;7: 571-575
85. Kim JH, Marks F, Clemens JD. Looking beyond COVID-19 vaccine phase 3 trials. *Nature medicine*. 2021;1-7
86. Yavuz E. COVID-19 Aşıları. *Türkiye Aile Hekimliği Dergisi*. 2020;24:223-34
87. Emirza MAA, Bican A, Bora İ, Özkaya G. Uyku Laboratuvarı'nda Kimler Uyuyor? Bir Retrospektif Çalışma. *Türk Nöroloji Dergisi*. 2012;18:20-25
88. Millett D. Hans Berger: From psychic energy to the EEG. *Perspectives in biology and medicine*. 2001;44:522-42.
89. Onat Ş, Delialioğlu S, Biçer S, Özel S. Osteoporotik hastalarda uyku kalitesinin yaşam kalitesine etkisi. *Türk Osteoporoz Dergisi*. 2013;19:32-7
90. Potter PA, Perry AG. *Basic nursing: Essentials for practice*: Mosby, 2003
91. Pamuk BÖ, Çömlekçi A, Öztura İ, İtil O, Gülcü A, Altekin E, et al. Obstrüktif Uyku Apne Sendromlu Hastalarda C-Reaktif Protein Düzeyleri. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2012;26:165-72
92. Günaydın N. Bir Devlet Hastanesinde Çalışan Hemşirelerin Uyku Kalitesi ve Genel Ruhsal Durumlarına Etkisi. *Journal Of Psychiatric Nursing/Psikiyatri Hemşireleri Derneği*. 2014;5:33-40

93. Ağargün MY, Kara H, Anlar Ö. The validity and reliability of the Pittsburgh Sleep Quality Index. *Turk Psikiyatri Derg.* 1996;7:107-15
94. Uysal H, Ayvaz MY, Oruçoglu HB, Say E. Üniversite Öğrencilerinin Beslenme Durumu ve Uyku Kalitesinin Değerlendirilmesi/Assessment of Nutritional Status and Sleep Quality of University Students. *Journal of Turkish Sleep Medicine.* 2018;5:31-40
95. Demir N. Obstrüktif Uyku Apne Sendromunun İmmün Sistem ve Enflamasyon Üzerindeki Etkileri. *Journal of Turkish Sleep Medicine,* 2017;4: 121
96. Yue HJ, Mills PJ, Ancoli-Israel S, Loredó JS, Ziegler MG, and Dimsdale JE. The roles of TNF- α and the soluble TNF receptor I on sleep architecture in OSA. *Sleep and Breathing,* 2009;13: 263-269
97. Bryant PA, Trinder J, and Curtis N. Sick and tired: does sleep have a vital role in the immune system?. *Nature Reviews Immunology,* 2004;4: 457-467
98. Nunes JO, de Souza Apostolico J, Andrade DA, Ruiz FS, Fernandes ER, Andersen ML, and Rosa DS. Sleep deprivation predisposes allergic mice to neutrophilic lung inflammation. *Journal of Allergy and Clinical Immunology,* 2018;141:1018-1027
99. Gupta R, Grover S, Basu A, Krishnan V, Tripathi A, Subramanyam A, and Avasthi A. Changes in sleep pattern and sleep quality during COVID-19 lockdown. *Indian Journal of Psychiatry,* 2020;62: 370.
100. Spicuzza L, Caruso D, Di Maria G. Obstructive sleep apnoea syndrome and its management. *Therapeutic advances in chronic disease.* 2015;6:273-85
101. Sateia MJ. International classification of sleep disorders. *Chest.* 2014;146:1387-94
102. Kim EJ, Choi JH, Kim YS, Kim TH, Lee SH, Lee HM, et al. Upper airway changes in severe obstructive sleep apnea: upper airway length and volumetric analyses using 3D MDCT. *Acta oto-laryngologica.* 2011;131:527-32
103. Fairbanks DN, Fujita S. Snoring: An overview with historical perspectives. *Snoring and Obstructive Sleep Apnea, Second Edition* Eds: Fairbanks NF ve Fujita S Raven Pres, Ltd, New York. 1994:1-16

104. Kurtulmuş H, Çöter S, User A, and Bilgen C. Horlama ve obstrüktif uyku apnesinde tanı ve tedavi. EÜ Dişhek Fak Derg, 2007;28:19-31.
105. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. American journal of respiratory and critical care medicine. 2002;165:1217-39
106. Lin CM, Davidson TM, Ancoli-Israel S. Gender differences in obstructive sleep apnea and treatment implications. Sleep medicine reviews. 2008;12:481-96
107. Evlice AT. Obstrüktif uyku apne sendromu. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi, 2012;21:134-150
108. Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR, et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. Lancet Respir Med. 2019;7:687–698
109. Di Fusco SA, Pignalberi C, Santini L, Colivicchi F, Santini M. Arrhythmias and sleep apnea: physiopathologic link and clinical implications. J Interv Card Electrophysiol. 2020;57:387–397
110. Wu CI, Postema PG, Arbelo E, Behr ER, Bezzina CR, Napolitano C, et al. SARS-CoV-2, COVID-19, and inherited arrhythmia syndromes. Heart rhythm, 2020;17:1456-1462
111. Rod JE, Oviedo-Trespalcacios O, and Cortes-Ramirez J. A brief-review of the risk factors for covid-19 severity. Revista de saude publica, 2020;54:60.
112. Öztürk MO, Uluşahin A. Ruh sağlığı ve bozuklukları. Nobel Tıp Kitabevleri; 2014, ss. 788
113. Aydemir Ö, Ergün H, Soygür H, Kesebir S, Tulunay C. Major Depresif Bozuklukta Yaşam Kalitesi: Kesitsel Bir Çalışma. Turk Psikiyatri Dergisi. 2009;20:205-212
114. Chisholm D, Sweeny K, Sheehan P, Rasmussen B, Smit F, Cuijpers P, et al. Scaling-up treatment of depression and anxiety: a global return on investment analysis. The Lancet Psychiatry. 2016;3:415-24

115. Wilson Z. Out of the shadows-making mental health a global development priority. *Mental Health Matters*. 2016;3:1-4
116. Çelik FH, Hocaoglu Ç. Major depresif bozukluk tanımı, etyolojisi ve epidemiyolojisi: bir gözden geçirme. *Çağdaş Tıp Dergisi*. 2016;6:51-66
117. Yalvaç HD. Depresyonun epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri Journal of Psychiatry Special Topics*. 2012;5:7
118. Erol N, Kılıç C, Ulusoy M, Keçeci M, Şimşek Z. Türkiye ruh sağlığı profili raporu. Birinci baskı, Ankara. 1998
119. Topuzoğlu A, Binbay T, Ulaş H, Elbi H, Tanık FA, Zağlı N, et al. The epidemiology of major depressive disorder and subthreshold depression in Izmir, Turkey: Prevalence, socioeconomic differences, impairment and help-seeking. *Journal of affective disorders*. 2015;181:78-86
120. Kaya B, Kaya M. 1960'lerden Günümüze Depresyonun Epidemiyolojisi, Tarihsel Bir Bakış. *Klinik Psikiyatri Dergisi*. 2007;10:3-10
121. Kayahan B, Altıntoprak E, Karabilgin S, and Öztürk Ö. On beş-kırk dokuz yaşları arasındaki kadınlarda depresyon prevalansı ve depresyon şiddeti ile risk faktörleri arasındaki ilişki. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*, 2003;4: 208-219
122. Reiche EMV, Nunes SOV, and Morimoto HK. Stress, depression, the immune system, and cancer. *The Lancet Oncology*, 2004;5:617-625
123. Matalon N, Dorman-İlan S, Hasson-Ohayon I., Hertz-Palmor N, Shani S, Basel D, and Gothelf D. Trajectories of post-traumatic stress symptoms, anxiety, and depression in hospitalized COVID-19 patients: A one-month follow-up. *Journal of Psychosomatic Research*, 2021;143:110399.
124. Duman N, Akbaba E ve Demir A. Psikoloji Bölümü Öğrencilerinin Uyku Kalitesinin İncelenmesi. *Dünya İnsan Bilimleri Dergisi*, 2020;1:139-161
125. Arslan BO, Hosgör ZZU ve Orman MN. Uyku Kliniği Populasyonunda Obstruktif Uyku Apne Sendromu Öngörmede Tarama Anketlerinin (Ess, Berlin ve Stop Bang) Tanısal Değerlerinin Karşılaştırılması ve Yaş, Cinsiyet ve Ko-Morbiditelerin Etkisinin İncelenmesi. *Journal of Turkish Sleep Medicine*, 2018;5: 87-89

126. Saygın M, Yaşar S, Çetinkaya G, Kayan M, Özgüner M, ve Korucu C. Radyoloji çalışanlarında depresyon ve anksiyete düzeyleri. Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 2011;2:139-144
127. Özdin S, Özdin ŞB. Levels and predictors of anxiety, depression and health anxiety during COVID-19 pandemic in Turkish society: The importance of gender. *Int J Soc Psychiatry*. 2020;66:504-511.
128. Mazza MG, De Lorenzo R, Conte C, Poletti S, Vai B, Bollettini I, et al. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors. *Brain Behav Immun*. 2020;89:594-600
129. Guo O, Zheng Y, Shi J, Wang J, Li G, Fromson JA, et al. Immediate psychological distress in quarantined patients with COVID-19 and its association with peripheral inflammation: A mixed-method study. *Brain Behav Immun*. 2020;88:17-27
130. Mandelkorn U, Genzer S, Croshen-Hillel S, Reiter J, Cruz MM, Hochner H, et al. Escalation of sleep disturbances amid the COVID-19 pandemic:a cross-sectional international study. *J Clin Sleep Med*. 2021;17:45-53
131. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021;397:220-232
132. E Silva ESM, Ono BHVS, Souza JC. Sleep and immunity in times of COVID-19. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2020;66:143-147.
133. Monico-Neto M, Dos Santos RVT, Antunes HKM, et al. The world war against the COVID-19 outbreak: don't forget to sleep!. *J Clin Sleep Med*. 2020;16:1215.
134. Zhang J, Xu D, Xie B, Zhang Y, Huang H, Liu H, et al. Poor-sleep is associated with slow recovery from lymphopenia and an increased need for ICU care in hospitalized patients with COVID-19: A retrospective cohort study. *Brain Behav Immun*. 2020;88:50-58.
135. Özol D, Akgedik R. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu. *Yeni Tıp Dergisi* 2008; 25: 201-4.

136. Farajzadeh M, Hosseini M, Mohtashami J, Chaibakhsh S, Tafreshi MZ, Gheshlagh RG. The Association Between Obstructive Sleep Apnea and Depression in Older Adults. *Nurs Midwifery Stud.* 2016;5:e32585.
137. Sharafkhaneh A, Giray N, Richardson P, Young T, Hirshkowitz M. Association of psychiatric disorders and sleep apnea in a large cohort. *Sleep.* 2005;28:1405-11
138. Chen C, Kuo C, Wu M, Hung J, Hsu C, Tsai M. Increased risk of major depressive disorder in sleep apnea patients in Taiwan. *Sci Rep.* 2021;11:765.
139. Eşrefoğlu N, Ak AK, Göktalay T, Batum M, Yılmaz H. Importance of Berlin, Stop And Stop-Bang Questionnaires in Evaluating Obstructive Sleep Apnea Syndrome in the Bus Drivers. *Nobel Med* 2020;16: 23-29.
140. Amra B, Javani M, Soltaninejad F, Penzel T, Fietze I, Schoebel C, et al. Comparison of Berlin Questionnaire, STOP-Bang, and Epworth Sleepiness HScale for Diagnosing Obstructive Sleep Apnea in Persian Patients. *Int J Prev Med.* 2018; 9:28.
141. Peker Y, Celik Y, Arbatli S, Isik SR, Balcan B, Karatas F, et al. Effect of High-Risk Obstructive Sleep Apnea on Clinical Outcomes in Adults with Coronavirus Disease 2019: A Multicenter, Prospective, Observational Cohort Study. *Ann Am Thorac Soc.* 2021:1-43.
142. Cariou B, Hadjadj S, Wargny M, Pichelin M, Al-Salameh A, Allix I, et al. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. *Diabetologia.* 2020;63:1500-1515.
143. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy region, Italy. *JAMA.* 2020;323: 1574–81.
144. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A, et al. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity.* 2020;28: 1195-99.
145. Miller MA, Cappuccio FP. A systematic review of COVID-19 and obstructive sleep apnoea. *Sleep Med Rev.* 2021;55:101382.

146. Feuth T, Saaresranta T, Karlsson A, Valtonen M, Peltola V, Rintala E, et al. Is sleep apnoea a risk factor for Covid-19? Findings from a retrospective cohort study. *Sleep Med Dis Int J*. 2020;4:61-65.
147. Ekiz T, Köseoğlu Hİ, Pazarlı AC. Obstructive sleep apnea, renin-angiotensin system, and COVID-19: possible interactions. *J Clin Sleep Med*. 2020;16:1403-1404.
148. McSharry D, Malhotra A. Potential influences of obstructive sleep apnea and obesity on COVID-19 severity. *J Clin Sleep Med*. 2020;16:1645.
149. Cade BE, Dashti HS, Hassan SM, Redline S, Karlson EW. Sleep Apnea and COVID-19 Mortality and Hospitalization. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202:1462-1464.
150. Goldstein CA, Rizvydeen M, Conroy DA, O'Brien LM, Grupta G, Somers EC, et al. The prevalence and impact of pre-existing sleep disorder diagnoses and objective sleep parameters in patients hospitalized for COVID-19. *J Clin Sleep Med*. 2021; 17:1039-1050.
151. Oh TK, Song I. Impact of coronavirus disease-2019 on chronic respiratory disease in South Korea: an NHIS COVID-19 database cohort study. *BMC Pulm Med*. 2021;21:12

EKLER

EK-1: Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ)

Aşağıdaki sorulara verdiğiniz cevaplar için son 1 ayı göz önünde bulundurun.

1. Geçen ay geceleri genellikle ne zaman yattınız?
2. Geçen ay geceleri uykuya dalmanız genellikle ne kadar zaman (dakika) aldı?
3. Geçen ay sabahları genellikle ne zaman kalktınız?
4. Geçen ay geceleri kaç saat uyudunuz? (bu süre yatakta geçirdiğiniz süreden farklı olabilir)..... saat
5. Geçen ay aşağıdaki durumlarda belirtilen uyku problemlerini ne sıklıkla yaşadınız? (Her madde için 4 seçenekten birini işaretleyiniz)

Haftada	Hiç	1'den az	1-2 kez	3'ten çok
30 dakika içinde uykuya dalamadınız				
Gece yarısı veya sabah erkenden uyandınız				
Gece tualete gitmek zorunda kaldınız				
Gece rahat bir şekilde nefes alıp veremediniz				
Gece aşırı derecede üşüdünüz				
Gece aşırı derecede sıcaklık hissettiniz				
Kötü rüyalar gördünüz				
Gece uykuda ağrı duydunuz				
Diğer nedenler				
Öksürdünüz veya gürültülü bir şekilde horladınız				

6. Geçen ay uyku kalitenizi bütünü ile nasıl değerlendirirsiniz?
a) Çok iyi b) Oldukça iyi c) Oldukça kötü d) Çok kötü
7. Geçen ay uyumanıza yardımcı olması ne sıklıkta uyku ilacı (reçeteli veya reçetesiz) aldınız?
a) Hiç b) Haftada 1'den az c) Haftada 1-2 kez d) Haftada 3 veya daha çok
8. Geçen ay araba sürerken, yemek yerken veya sosyal bir aktivite esnasında ne kadar sıklıkla uyanık kalmak için zorlandınız?
a) Hiç b) Haftada 1'den az c) Haftada 1-2 kez d) Haftada 3 veya daha çok
9. Geçen ay içinde uyku problemleri nedeniyle işlerinizi yaparken ne kadar sıklıkta isteksizlik çektiniz?
a) Hiç b) Haftada 1'den az c) Haftada 1-2 kez d) Haftada 3 veya daha çok

EK-2: Berlin Anketi

Kategori 1

1. Horlamanız var mı? a.) Evet (1 puan) b.) Hayır c.) Bilmiyorum

2. Horlamanızın şiddeti ne kadardır?

- a. Nefes alma sesinden biraz fazladır
- b. Konuşma sesi gibidir
- c. Konuşma sesinden daha şiddetlidir (1 puan)
- d. Çok şiddetlidir, yan odadan duyulabilir (1 puan)

3. Horlama sıklığınız nedir?

- a. Hemen her gece (1 puan)
- b. Haftada 3-4 gece (1 puan)
- c. Haftada 1-2 gece
- d. Ayda 1-2 gece
- e. Hemen hemen hiçbir zaman

4. Horlamanızdan diğer insanlar rahatsız olur mu?

- a.) Evet (1 puan) b.) Hayır c.) Bilmiyorum

5. Uyku sırasında nefesinizin durduğunu söyleyen oldu mu?

- a. Hemen her gece (1 puan)
- b. Haftada 3-4 gece (1 puan)
- c. Haftada 1-2 gece
- d. Ayda 1-2 gece
- e. Hemen hemen hiçbir zaman

Kategori 2

6. Uykudan uyandıığınızda kendinizi ne kadar sıklıkla yorgun ve halsiz hissedersiniz?

- a. Hemen her sabah (1 puan)
- b. Haftada 3-4 sabah (1 puan)
- c. Haftada 1-2 sabah
- d. Ayda 1-2 sabah
- e. Hemen hemen hiçbir zaman

7. Gündüz saatlerinde kendinizi ne kadar sıklıkla yorgun ve halsiz hissedersiniz?

- a. Hemen her gün (1 puan)
- b. Haftada 3-4 gün (1 puan)
- c. Haftada 1-2 gün
- d. Ayda 1-2 gün
- e. Hemen hemen hiçbir zaman

8. Hiç araç kullanırken uyuyakaldığınız veya uyumak üzere iken fark ettiğiniz oldu mu?

a. Evet (1 puan) b. Hayır c. Bilmiyorum

9. Araç kullanırken aşırı uykululuk veya uyuyakalma ne kadar sıklıkla olur?

- a. Hemen her gün (1 puan)
- b. Haftada 3-4 gün (1 puan)
- c. Haftada 1-2 gün
- d. Ayda 1-2 gün
- e. Hemen hemen hiçbir zaman

Kategori 3

10. Yüksek tansiyon veya obezite (beden kitle indeksi $>30\text{kg/m}^2$) var mı?

a.) Evet (1 puan) b.) Hayır



EK-3: STOP-BANG Anketi

	EVET	HAYIR
S-Snore (yüksek sesle horlama var mı?)		
T-Tired (gündüzleri yorgun ve uykulu musunuz?)		
O-Observed (uykuda nefesinizin durduğunu söyleyen oldu mu?)		
P-Pressure (yüksek tansiyon nedeniyle ilaç kullandınız mı?)		

	EVET	HAYIR
B-BMI (beden kitle indeksi $>35 \text{ kg/m}^2$)		
A-Age (yaş >50)		
N-Neck (boyun çevresi $>40 \text{ cm}$)		
G-Gender (erkek cinsiyet)		

EK-4: Beck Depresyon Ölçeği

Bu form son bir (1) hafta içerisinde kendinizi nasıl hissettiğinizi araştırmaya yönelik 21 maddeden oluşmaktadır. Her maddenin karşısındaki dört cevabı dikkatlice okuduktan sonra, size en çok uyan, yani sizin durumunuzu en iyi anlatanı işaretlemeniz gerekmektedir.

1 (0) Üzgün ve sıkıntılı değilim.

- (1) Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissediyorum.
- (2) Hep üzüntülü ve sıkıntılıyım. Bundan kurtulamıyorum.
- (3) O kadar üzgün ve sıkıntılıyım ki, artık dayanamıyorum.

2 (0) Gelecek hakkında umutsuz ve karamsar değilim.

- (1) Gelecek için karamsarım.
- (2) Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok.
- (3) Gelecek hakkında umutsuzum ve sanki hiçbir şey düzelmeyecekmiş gibi geliyor.

3 (0) Kendimi başarısız biri olarak görmüyorum.

- (1) Başkalarından daha başarısız olduğumu hissediyorum.
- (2) Geçmişe baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğumu görüyorum.
- (3) Kendimi tümüyle başarısız bir insan olarak görüyorum.

4 (0) Her şeyden eskisi kadar zevk alıyorum.

- (1) Birçok şeyden eskiden olduğu gibi zevk alamıyorum.
- (2) Artık hiçbir şey bana tam anlamıyla zevk vermiyor.
- (3) Her şeyden sıkılıyorum.

5 (0) Kendimi herhangi bir biçimde suçlu hissetmiyorum.

- (1) Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum.
- (2) Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum.
- (3) Kendimi her zaman suçlu hissediyorum.

6 (0) Kendimden memnunum.

- (1) Kendimden pek memnun değilim.
- (2) Kendime kızgıyım.
- (3) Kendimden nefret ediyorum.

7 (0) Başkalarından daha kötü olduğumu sanmıyorum.

- (1) Hatalarım ve zayıf taraflarım olduğunu düşünüyorum.
- (2) Hatalarımdan dolayı kendimden utanıyorum.
- (3) Her şeyi yanlış yapıyormuşum gibi geliyor ve hep kendimi kabahatli buluyorum.

8 (0) Kendimi öldürmek gibi düşüncülerim yok.

- (1) Kimi zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm oluyor; ama yapmıyorum.
- (2) Kendimi öldürmek isterdim.
- (3) Fırsatını bulsam kendimi öldürürüm.

9 (0) İçimden ağlamak geldiği pek olmuyor.

(1) Zaman zaman içimden ağlamak geliyor.

(2) oğu zaman ağlıyorum.

(3) Eskiden ağlayabilirdim; ama şimdi istesem de ağlayamıyorum.

10 (0) Her zaman olduğumdan daha canı sıkkın ve sinirli değilim.

(1) Eskisine oranla daha kolay canım sıkılıyor ve kızıyorum.

(2) Her şey canımı sıkıyor ve kendimi hep sinirli hissediyorum.

(3) Canımı sıkkan şeylere bile artık kızamıyorum.

11 (0) Başkalarıyla görüşme, konuşma isteğimi kaybetmedim.

(1) Eskisi kadar insanlarla birlikte olmak istemiyorum.

(2) Birileriyle görüşüp konuşmak hiç içimden gelmiyor.

(3) Artık evremde hiç kimseyi istemiyorum.

12 (0) Karar verirken eskisinden fazla güçlük çekmiyorum.

(1) Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorum.

(2) Eskiye kıyasla karar vermekte çok güçlük çekiyorum.

(3) Artık hiçbir konuda karar veremiyorum.

13 (0) Her zamankinden farklı göründüğümü sanmıyorum.

(1) Aynada kendime her zamankinden kötü görünüyorum.

(2) Aynaya baktığımda kendimi yaşlanmış ve çirkinleşmiş buluyorum.

(3) Kendimi çok çirkin buluyorum.

14 (0) Eskisi kadar iyi iş güç yapabiliyorum.

(1) Her zaman yaptığım işler şimdi gözümde büyüyor.

(2) Ufacık bir işi bile kendimi çok zorlayarak yapabiliyorum.

(3) Artık hiçbir iş yapamıyorum.

15 (0) Uykum her zamanki gibi.

(1) Eskisi gibi uyuyamıyorum.

(2) Her zamankinden 1-2 saat önce uyanıyorum ve kolay kolay tekrar uykuya dalamıyorum.

(3) Sabahları çok erken uyanıyorum ve bir daha uyuyamıyorum.

16 (0) Kendimi her zamankinden yorgun hissetmiyorum.

(1) Eskiye oranla daha çabuk yoruluyorum.

(2) Her şey beni yoruyor.

(3) Kendimi hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun ve bitkin hissediyorum.

17 (0) İştahım her zamanki gibi.

(1) Eskisinden daha iştahsızım.

(2) İştahım çok azaldı.

(3) Hiçbir şey yiyemiyorum.

18 (0) Son zamanlarda zayıflamadım.

- (1) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 2 Kg verdim.
- (2) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 4 Kg verdim.
- (3) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 6 Kg verdim.

19 (0) Sağlığım ile ilgili kaygılarım yok.

- (1) Ağrılar, mide sancıları, kabızlık gibi şikâyetlerim oluyor ve bunlar beni tasalandırıyor.
- (2) Sağlığımın bozulmasından çok kaygılanıyorum ve kafamı başka şeylere vermekte zorlanıyorum.
- (3) Sağlık durumum kafama o kadar takılıyor ki, başka hiçbir şey düşünmüyorum.

20 (0) Sekse karşı ilgimde herhangi bir değişiklik yok.

- (1) Eskişine oranla seke ilgim az.
- (2) Cinsel isteğim çok azaldı.
- (3) Hiç cinsel istek duymuyorum.

21 (0) Cezalandırılması gereken şeyler yapığımı sanmıyorum.

- (1) Yaptıklarım dan dolayı cezalandırılabilceğimi düşünüyorum.
- (2) Cezamı çekmeyi bekliyorum.
- (3) Sanki cezamı bulmuşum gibi geliyor.