



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**COVID 19 ENFEKSİYONU GEÇİRMİŞ HASTALARDA
SAĞLIKLA İLGİLİ YAŞAM KALİTESİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Erdoğan Deniz

UZMANLIK TEZİ

ANKARA 2023

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**COVID 19 ENFEKSİYONU GEÇİRMİŞ HASTALARDA
SAĞLIKLA İLGİLİ YAŞAM KALİTESİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Erdoğan Deniz

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Lale Özışık

UZMANLIK TEZİ

ANKARA 2023

TEŞEKKÜR

Tez çalıőmamın her aőamasında çekinmeden tecrubesine baővurduėum, sorularımı yanıtız bırakmayan, özverisini ve desteğini yanımda hissettiğim sayın tez danıőmanım Doç. Dr. Lale Özışık'a,

Asistanlık hayatımı güzel hatırlamama vesile olacak, beni destekleyen, yanımda olan canım arkadaşlarım Gülsüm Umay Topçu Karadenizli, Ahmet Burak Fedai, Neslihan Koray Fedai ve Görkem elebi'ye,

Hayatım boyunca bana olan desteklerini ve güvenlerini her zaman hissettiğim, yaőadığım her türlü sıkıntıda yanıma koőan, bugünlere gelmemde en büyük emeği olan canım aileme en içten teőekkürlerimi sunarım.

Erdoğan DENİZ
ANKARA; 2023

ÖZET

Deniz E. COVID 19 Enfeksiyonu Geçirmiş Hastalarda Sağlıkla İlgili Yaşam Kalitesinin Araştırılması, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, ANKARA, 2023. COVID 19 enfeksiyonu 2019'un sonunda ortaya çıkıp kısa sürede tüm dünya ülkelerine yayılarak bir pandemi halini almıştır. Hastalığın akut dönemde yarattığı mortalite ve morbiditeye ek olarak hastalığı geçiren bireylerde uzamış semptomların görülebileceği ve bunun da sağlıkla ilgili yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyebileceği görülmüştür. Çalışmanın amacı COVID 19 enfeksiyonu nedeni ile hospitalize olmuş hastaların taburculuktan sonraki ilk 6 ay içerisindeki sağlıkla ilgili yaşam kalitelerini değerlendirilmesi ve bununla ilişkili olabilecek parametrelerin belirlenmesidir. Bu çalışmaya 01.08.2021 ve 31.05.2022 tarihleri arasında COVID 19 enfeksiyonu nedeni ile Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi'nde hospitalize olmuş ve taburcu olmuş 80 hasta dahil edildi. Hastaların sağlıkla ilgili yaşam kalitesi SF-36 ölçeği ile değerlendirildi, hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri retrospektif olarak incelendi. Hasta ve enfeksiyon ilişkili parametreler ile SF-36 ölçeğinin 8 komponenti arasındaki ilişki tek değişkenli analiz ve regresyon analizi ile incelendi. İleri yaş ($p>0.001$, B:-0.615, CI:-0.906,-0.324), yatış günü süresinde uzama ($p=0.023$, B:-0.892, CI:-1.660, -0.125), eşlik eden malignite ($p=0.003$, B:-19.938, CI:-32.976, -6.9) ve eşlik eden kardiyak hastalık ($p=0.011$, B:-14.097, CI:-24.857, -3.338) ile fiziksel fonksiyon arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki saptandı. Favipiravir kullanımı ($p=0.049$, B:7.508, CI:0.001, 15.015) ile fiziksel fonksiyon puanı arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki saptandı. Yatış günü süresinde uzama ($p=0.003$, B:-2.01, CI:-3.322, -0.698), eşlik eden malignite ($p>0.001$, B:-45.5, CI:-69.533, -21.467), eşlik eden akciğer hastalığı ($p=0.047$, B:-19.473, CI:-38.644, -0.302) ve eşlik eden kardiyak hastalık ($p=0.004$, B:-27.772, CI:-46.640, -8.904) ile fiziksel rol kısıtlılığı arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki saptandı. İleri yaş ($p=0.016$, B:-0.433, CI:-0.784, -0.082), kadın cinsiyet ($p=0.024$, B:-10.276, CI:-19.171, -1.382), eşlik eden malignite ($p=0.007$, B:-20.226, CI:-34.734, -5.717) ve eşlik eden kardiyak hastalık ($p=0.018$, B:-15.434, CI:-28.117, -2.750) ile sosyal işlev arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki saptandı. Kadın cinsiyet ($p=0.021$, B:-12.438, CI:-22.977, -

1.898) ve eşlik eden akciğer hastalığı ($p=0.007$, $B:-19.087$, $CI:-32.684$, -5.490) ile ağrı arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki saptandı. Yatış süresince favipiravir kullanımı ($p=0.035$, $B:11.521$, $CI:0.830$, 22.213) ve yatış öncesi dönemde COVID dışı endikasyon ile rutin steroid kullanımı ($p=0.013$, $B:30.071$, $CI:6.411$, 53.732) ile ağrı arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki saptandı. Kadın cinsiyet ($p=0.023$, $B:-10.215$, $CI:-18.985$, -1.445) ve eşlik eden kardiyak hastalık ($p=0.005$, $B:-16.484$, $CI:-27.893$, -5.074) ile genel sağlık arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki saptandı. İleri yaş ile hem emsyoanel rol kısıtlanması ($p=0.009$, $B:-0.645$, $CI:-1.121$, -0.169) hem de vitalite ($p=0.021$, $B:-0.283$, $CI:-0.520$, -0.045) arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki saptandı. Ruhsal sağlık açısından herhangi bir risk faktörü saptanmadı. Sonuç olarak çalışmamızda COVID 19 enfeksiyonu geçiren hastalarda sağlıkla ilgili yaşam kalitesi ile ilişkili bazı parametreler belirlenmiş olup bu konuda daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, sağlıkla ilgili yaşam kalitesi, Post COVID sendromu

ABSTRACT

Deniz E. Investigating Health Related Quality of Life In COVID 19 Survivors, Hacettepe University Faculty of Medicine, Internal Medicine Specialty Thesis, Ankara, 2023. COVID 19 has emerged at the end of 2019 and became a worldwide pandemic. Beside the mortality and morbidity during acute illness, prolonged symptoms and thus a negative effect on health related quality of life has been reported. The aim of this study is to evaluate the health related quality of life and associated parameters in patients hospitalized for COVID 19 infection in the first 6 months after discharge. This study includes 80 patients who are hospitalized in Hacettepe University Clinics from 01.08.2021 to 31.05.2022. Health related quality of life was evaluated by SF-36. Demographic, clinical and laboratory features of the patients were recorded retrospectively. Association between patient and disease related factors and the 8 domain of SF-36 were evaluated by univariate and regression analysis. Age ($p>0.001$, B:-0.615, CI:-0.906,-0.324), length of stay ($p=0.023$, B:-0.892, CI:-1.660, -0.125), having cancer ($p=0.003$, B:-19.938, CI:-32.976, -6.9) or cardiac disease ($p=0.011$, B:-14.097, CI:-24.857, -3.338) were negatively associated with physical function. Being treated with favipiravir was positively associated with physical function ($p=0.049$, B:7.508, CI:0.001, 15.015). Length of stay ($p=0.003$, B:-2.01, CI:-3.322, -0.698), having cancer ($p>0.001$, B:-45.5, CI:-69.533, -21.467) or lung disease ($p=0.047$, B:-19.473, CI:-38.644, -0.302) or cardiac disease ($p=0.004$, B:-27.772, CI:-46.640, -8.904) were negatively associated with physical role functioning. Age ($p=0.016$, B:-0.433, CI:-0.784, -0.082), female sex ($p=0.024$, B:-10.276, CI:-19.171, -1.382), having cancer ($p=0.007$, B:-20.226, CI:-34.734, -5.717) or cardiac disease ($p=0.018$, B:-15.434, CI:-28.117, -2.750) were negatively associated with social functioning. Female sex ($p=0.021$, B:-12.438, CI:-22.977, -1.898) and having lung disease ($p=0.007$, B:-19.087, CI:-32.684, -5.490) were negatively associated with bodily pain. Being treated with favipiravir ($p=0.035$, B:11.521, CI:0.830, 22.213) and being on steroid by a different indication ($p=0.013$, B:30.071, CI:6.411, 53.732) were positively associated with bodily pain. Female sex ($p=0.023$, B:-10.215, CI:-18.985, -1.445)

and having cardiac disease ($p=0.005$, $B:-16.484$, $CI:-27.893$, -5.074) were negatively associated with general health. Age was negatively associated with both emotional role functioning ($p=0.009$, $B:-0.645$, $CI:-1.121$, -0.169) and vitality ($p=0.021$, $B:-0.283$, $CI:-0.520$, -0.045). No risk factors were identified for mental health. As a result, some parameters associated with health related quality of life in COVID 19 survivors were identified in this study. Larger studies are needed on this subject.

Keywords: COVID 19, health related quality of life, Post COVID syndrome



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
TABLO VE ŞEKİL DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. COVID 19 Enfeksiyonu	3
2.1.1. Viral Özellikler	3
2.1.2. Bulaş, Vücuttaki Seyir ve Tanı	4
2.1.3. Semptomlar, Bulgular ve Klinik Seyir	8
2.1.4. Tedavi	10
2.1.5. Post COVID Sendromu	13
2.1.6. Aşı	15
2.2. Yaşam Kalitesi	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM	20
3.1. Araştırmanın Tipi, Yeri ve Evreni	20
3.2. Araştırmanın Etik Kurul Onayı	20
3.3. Araştırmanın Yöntemi ve Veri Toplama Araçları	20
3.4. Verilerin Toplanması	21
3.5. Verilerin Analizi	21
3.6. Araştırmanın Bütçesi	22
4. BULGULAR	23
5. TARTIŞMA	37

6. SONUÇ VE ÖNERİLER 45**7. KAYNAKLAR 47****8. EKLER 67**

EK-1. Etik Kurul Onayı

EK-2. Araştırmanın Veri Toplama Formu

EK-3. Aydınlatılmış Onam ve Gönüllü Katılım Formu

EK-4. Kısa Form 36 Sağlıkla İlgili Yaşam Kalitesi Ölçeği

EK-5. Ölçek Kullanım İzni



SİMGELER VE KISALTMALAR

ACE-2	Anjiotensin Dönüştürücü Enzim 2
ALT	Alanin Aminotransferaz
ARB	Anjiotensin Reseptör Blokörü
ARDS	Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu
AST	Aspartat Aminotransferaz
BT	Bilgisayarlı Tomografi
BUN	Kan üre nitrojeni
CK	Kreatin Kinaz
CK-MB	Kreatin Kinaz MB
COVID 19	Koronavirüs Hastalığı 2019
CRP	C-Reaktif Protein
CXCL-10	C-X-C Motifli Kemokin Ligandı 10
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
HIV	İnsan İmmünyetmezlik Virusu
IFN-1	Tip 1 İnterferon
IFN-λ	İnterferon Gamma
IFN-β	İnterferon Beta
IL	İnterlökin
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KBH	Kronik Böbrek Hastalığı
LDH	Laktat Dehidrogenaz
MAS	Makrofaj Aktivasyon Sendromu
MERS CoV	Ortadoğu Solunum Sendromu Koronavirüs
MCP-1	Monosit Kemoatraktan Protein 1
MIP-1α	Makrofaj İnflamatuar Protein
mRNA	Mesajcı Ribonükleik Asit
NAAT	Nükleik Asit Amplifikasyon Testi
NHP	Nottingham Sağlık Profili

PCR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
RNA	Ribonükleik Asit
RT-PCR	Gerçek Zamanlı Ters Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu
SARS CoV	Ciddi Akut Solunum Sendromu Koronavirüs
SARS CoV 2	Ciddi Akut Solunum Sendromu Koronavirüs 2
SF 36	Kısa Form 36
TGF-B	Transforme Edici Büyüme Faktörü Beta
TNF-α	Tümör Nekroz Faktörü Alfa
VKI	Vücut Kitle İndeksi
WHOQOL	Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalitesi Ölçeği



TABLO ve ŞEKİL DİZİNİ

	COVID AŐılarınım Uygulama Yolları ve Etkinlikleri	
Tablo 2.1.		16
	Bazal Karakteristikler	24
Tablo 4.1.		
	Bazal Demografik Özellikler ve SF-36 Puanları Karşılaştırması	28
Tablo 4.2.		
Tablo 4.3.	Hastaların COVID AŞı Durumları ve Aldıkları Tedaviler ile SF-36 Puanlarının KarŐılaŐtırılması	30
Tablo 4.4.	Komorbiditeler, Rutin Kullanılan İlaçlar ve SF-36 Puanlarının KarŐılaŐtırılması	32
Tablo 4.5.	Laboratuvar Değerleri ve SF-36 Puanlarının KarŐılaŐtırılması	34
Tablo 4.6.	Lineer Regresyon Analizi	36
Şekil 2.1.	SARS CoV 2 Virüsünün Şematik Gösterimi ve Hücreye Girişi	7

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Koronavirüsler hem insan hem de hayvan patojeni olan Ribonükleik asit (RNA) virüsleridir (1). Koronavirüs ailesi üyelerinden 2002 yılında Ciddi Akut Solunum Sendromu Koronavirüs (SARS CoV) ve 2012 yılında Ortadoğu Solunum Sendromu Koronavirüs (MERS CoV) insanlarda ölümcül solunum yolu enfeksiyonlarına sebebiyet vermişlerdir (2). 2019 yılının sonunda Çin'in Wuhan kentindeki bir grup pnömoni vakasında tanımlanmış olan Ciddi Akut Solunum Sendromu Koronavirüs 2 (SARS CoV 2) ise günümüzdeki global sorun olup Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından pandemi olarak ilan edilmiş ve Koronavirüs Hastalığı 2019 (COVID 19) olarak isimlendirilmiştir (3).

SARS CoV 2 virüsü insandan insana temel olarak solunum yolu ile bulaş yaratmaktadır. Bulaş sonrasında Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim 2 (ACE-2) reseptörleri üzerinden konak hücreye giren virüs buradan akciğer dokusundaki tip 2 pnömosit hücreleri enfekte edip replikasyonuna devam ederken dokuda direk viral hasara neden olur (4). Bunun yanında hem hümmoral hem de hüccresel bağışıklık sisteminin aktive olmasına neden olarak salgılanan sitokin ve kemokinler üzerinden de konakta hasar meydana getirir (5, 6).

COVID 19 için en sık bildirilen semptomlar öksürük, balgam, ateş, halsizlik ve dispnedir (7). Hastalık %40 hastada asemptomatik olarak seyredebileceği gibi hastaneye yatan hastaların %25'inde kritik hastalık tablosu ve Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (ARDS) gelişimine kadar değişken bir spektrumda kendini gösterebilmektedir (8, 9).

Tedavi açısından çalışmalar halen devam etmekle birlikte hastalığın başladığı dönemden itibaren oksijen ihtiyacı olan hastalarda steroid tedavisi ve hastaneye yatırılan hastalarda hasta bazlı yaklaşımla antikoagülasyon güncelliğini korumaktadır (10, 11). Antiviral tedavide pek çok farklı ajan denenmiş ve denenmektedir (12). Dünya ile korele olarak güncellenmeye devam eden ülkemizdeki sağlık bakanlığı rehberinde ise antiviral tedavi olarak kritik hastalığa ilerleme açısından risk faktörleri olan hastalarda molnupiravir kullanımı önerilmektedir. Hastalığa bağlı aşırı sitokin salınımının neden olabileceği Makrofaj Aktivasyon Sendromu (MAS) tablosunda ise anakinra ve tosilizumab şu an için öne çıkan tedavilerdendir (13).

Yine pandeminin başından itibaren pek çok farklı platformda aşı çalışmaları da tüm hızıyla devam etmektedir. Şu an dünyada Mesajcı Ribonükleik Asit (mRNA), adjuvan rekombinan protein molekülü, adenoviral vektör ve inaktive virüs temelli farklı aşılar mevcuttur. Devam eden çalışmalarla birlikte inaktive virüs aşılarının biraz daha geri planda kalmaya başladığı ve mRNA temelli aşılardan ön plana çıkmaya başladığı görülmektedir (14).

Akut hastalık tablosunun zaman içerisinde daha çok anlaşılmasıyla birlikte şu an için Post COVID sendromu olarak tanımlanan durum ön plana çıkmaktadır. Post COVID sendromu akut hastalık tablosunun üzerinden 2 ay geçtikten sonra hem fiziksel hem de ruhsal anlamda çeşitli semptomların devam etmesi olarak tanımlanmaktadır (15).

COVID 19 pandemisinin hem akut hastalık tablosu ve Post COVID sendromu hem de pandemi sürecinin insanlar üzerinde yarattığı ruhsal ve sosyal alanlardaki etkilerini düşündüğümüzde DSÖ tarafından “Hastanın, hem içinde yaşadığı kültürel yapı ve değerler sistemi bağlamında, hem de kendi amaçları, beklentileri, standartları ve endişeleri açısından yaşamdaki durumu ile ilgili kişisel algısı” olarak tanımlanan yaşam kalitesi ve bunun bir alt komponenti olan kişinin kendi ile ilgili zihinsel, fiziksel ve sosyal alanlardaki sağlık algısını kapsayan sağlıkla ilgili yaşam kalitesi ön plana çıkmaktadır.

Bu gerekçeleri göz önünde bulundurarak çalışmamızda SARS CoV 2 enfeksiyonu nedeni ile hastane yatışı olan hastaların taburculuk sonrası sağlıkla ilgili yaşam kalitesinin nasıl etkilendiğini ve bunun hasta ve hastalık kaynaklı belirli parametreler ile olan ilişkisini ortaya koymayı amaçladık. Bu şekilde sağlıkla ilgili yaşam kalitesinde düşüş için riskli hastaları daha erken fark ederek yakın izlem ve gerekli rehabilitasyon programları ile olası etkilenimin en aza indirilebileceğini umuyoruz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 COVID-19 Enfeksiyonu

2.1.1 Viral Özellikler

Koronavirüsler tek sarmallı RNA içeren, RNA virüsleri içerisinde en büyük genoma sahip, çeşitli hayvanları enfekte edebilen virüslerdir (1). Membran, nükleokapsid, zarf ve diken proteinleri patolojik koronavirüslerde ortak bulunan ana yapıtaşlarıdır (16). Nükleokapsid proteini viral RNA sentez regülasyonunda görevli olup viral tomurcuklanma sırasında membran proteini ile etkileşime girer (17). Membran proteini viral yapıtaşlarının birleşip virüsü oluşturduğu dönemde önemli olup dış yüzeye uzanan bir N terminali ve iç tarafta bulunan bir C terminali içerir (17). Zarf proteininin fonksiyonu henüz net olarak anlaşılamamakla birlikte membran ve nükleokapsid proteinleriyle birlikte viral oluşum ve salınım aşamalarında etkili olduğu düşünülmektedir (18). Diken proteini ise koronavirüslerin karakteristik görüntüsünden sorumlu olup konak hücreye reseptör aracılığı ile bağlanmayı ve füzyonu düzenleyen, zarfın dışına uzanan glikozile bir proteindir (19). Koronavirüsler *Alfa*, *Beta*, *Gama* ve *Delta* olmak üzere 4 gruba ayrılırlar. *Alfa* ve *Beta* türleri insan patojenidir. SARS CoV, MERS CoV ve SARS CoV 2 virüsleri *Betacoronavirus* ailesi üyeleridir (20). Zoonotik kaynaklı olan SARS CoV ve MERS CoV virüsleri 2002 ve 2012 yıllarında insanlarda ölümcül solunum yolu hastalıklarına neden olmuş ve koronavirüsleri önemli bir halk sağlığı sorunu haline getirmiştir (2). SARS CoV 2 ise 2019 yılı sonunda Çin'in Wuhan kentinde görülen bir grup pnömoni vakasında ilk kez tanımlanmıştır. Bu virüsün yol açtığı hastalık Şubat 2020'de DSÖ tarafından Koronavirüs Hastalığı 2019 (COVID-19) olarak isimlendirilmiştir (3). 11 Mart 2020 tarihinde COVID-19 salgını Dünya Sağlık Örgütü tarafından pandemi olarak ilan edilmiştir (21). 7 Ağustos 2022 tarihi itibari ile dünya genelinde 581.000.000 vaka ve 6.400.000 ölüm bildirilmiştir (22).

Diğer birçok virüs gibi SARS CoV 2 virüsü de mutasyonlar ile değişime uğramakta ve farklı varyantlar ortaya çıkmaktadır. Şimdiye kadar tanımlanmış olan varyantlardan *Alfa*, *Beta*, *Gama*, *Delta* ve *Omicron* varyantları bulaş hızı ve klinik etkileri göz önüne alınarak endişe uyandıran varyantlar olarak listelenmiştir (23). *Alfa* varyantı Birleşik Krallık'ta 2020 yılının Aralık ayında, *Beta* varyantı Güney

Afrika’da 2020 yılının Aralık ayında, *Gama* varyantı Brezilya’da 2021 yılının Ocak ayında, *Delta* varyantı Hindistan’da 2020 yılının Aralık ayında, *Omicron* varyantı ise Güney Afrika’da 2021 yılının Kasım ayında ilk kez tanımlanmıştır (24).

2.1.2 Bulaş, Vücuttaki Seyir ve Tanı

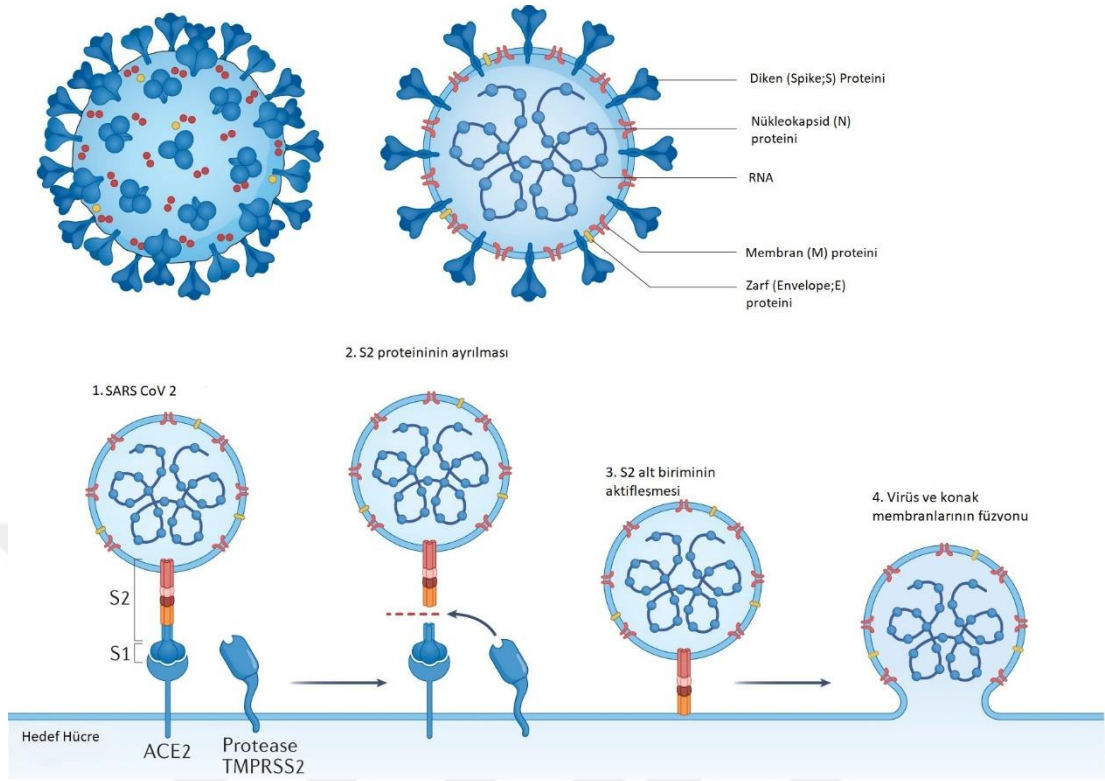
İnsandan insana solunum yolu ile bulaş SARS CoV 2 virüsünün temel bulaşma yoludur (25). Bunun yanında bulaşın havada asılı kalan partiküllerin inhalasyonu ile de olabileceği gösterilmiştir (26). Virüs her ne kadar dışkı, kan, semen, göz sekresyonları gibi solunum dışı örneklerde gösterilmiş olsa da, bu yollardan bulaş olabileceği netleşmemiştir (27, 28). SARS CoV 2 virüsünün nazal kavite ve akciğerleri hedeflediği gösterilmiş olup detaylı hücresel tropizm henüz netleştirilememiştir (29). Üst solunum yollarındaki viral RNA düzeyi yedi ve onuncu günler arası en üst seviyede olup enfekte kişilerin bu periyotta bulaştırıcılık riski en yüksektir (30, 31). İnkübasyon süresi 2-14 gün arasında değişebilmekte olup ortalama 3 gündür (32). Buna rağmen viral saçılma hastalık ve konak ilişkili nedenlerden dolayı farklılık gösterebilir. 28 çalışmanın dahil edildiği bir derlemede solunum yolları kaynaklı viral saçılmanın ortalama 18.4 gün olduğu, hastalık şiddetine göre yapılan alt grup analizlerinde ise daha şiddetli hastalıkta viral saçılma süresinin de uzadığı gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada viral RNA’nın semptom başlangıcından sonra 92 güne kadar saptanabileceği gösterilse de viral RNA saptanması ve bulaştırıcılık arasında net bir ilişki olmayabileceği belirtilmiştir (33). Farklı çalışmalarda bulaştırıcılığın viral RNA konsantrasyonu ile ilişkili olabileceği ve yüksek viral konsantrasyonun da Gerçek Zamanlı Ters Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PCR) testinde daha düşük eşik döngü değerleri olarak yansıtacağını göstermiştir (34, 35). Asemptomatik ya da presemptomatik dönemde de bulaştırıcılık olabileceği gösterilmiştir. Bir bakımevinde yapılan prevalans çalışmasında RT-PCR testi pozitif olan hastalardan alınan örneklerde semptom gelişiminin 6 gün öncesine kadar viral kültürde virüs üretilebilmiş ve bu bireylerin presemptomatik dönemde bulaştırıcılığa katkı sağlayabildikleri gösterilmiştir (36). Buna rağmen farklı çalışmalarda asemptomatik bireylerden bulaş riskinin semptomatik bireylere göre daha düşük olduğu ortaya konmuştur (37, 38).

SARS CoV 2 oral ve nazal kavitedeki epitel hücrelerine ACE 2 reseptörleri aracılığı ile bağlanır ve diken proteinin S1 ve S2 alt üniteleri yardımı ile viral ribonükleoprotein hedef hücrenin içine salınır. S1 alt ünitesi reseptöre bağlanan kısmı içerir ve ACE 2 reseptörüne bağlanmadan sorumludur (4). S2 alt ünitesi ise viral ve host membranlarının füzyonunu sağlar ve böylece viral genom konak hücreye girebilir (39). Şekil 2.1.'de SARS CoV 2 virüsü ve hücreye girişi şematik olarak verilmiştir (40). İletici hava yolları ile akciğere ulaşan virüs burada tip 2 pnömosit hücrelerini enfekte edip replikasyonuna devam ederken bu hücrelerin apoptozisine neden olur (41, 42). Virüsle karşılaşmayı takiben hem humoral hem de hücrel bağışıklık komponentlerinin devreye girdiği gösterilmiştir. Humoral bağışıklık sistemi yanıtı olarak viral diken proteininin reseptöre bağlanan alt birimini nötralize eden antikorların üretimi olmaktadır. Bu antikor yanıtının hastalık şiddeti ile doğrusal ilişki gösterdiği farklı çalışmalarda ortaya konmuştur (5, 6). Hücrel bağışıklık açısından bakıldığında ise hastalığı geçirmiş ya da aşılanmış bireylerde SARS CoV 2 virüsüne spesifik CD4 ve CD8 T hücre yanıtları olduğu gösterilmiştir (43, 44).

Direkt viral hasarın yanında bu şekilde virüse spesifik B ve T lenfositlerin aktif hale gelmesi ile salınan sitokin ve kemokinler sitokin fırtınası gelişimine yol açabilir (45). Bunların sonucunda gelişen alveolar inflamasyon, gaz değişiminin bozulması ve sitokin fırtınası nihai olarak ARDS tablosunun gelişmesine ve ölüme neden olur (46, 47). COVID-19 hastalarının akciğerlerine bakıldığı zaman belirgin ödem ve konjesyon tablosu görülmektedir. Hücrel düzeyde incelemede tip 2 pnömosit hücrelerinin membran yapılarında bozulma ve akciğer parankiminde hiperplastik ve metaplastik değişikliklerim eşlik ettiği bir *remodelling* dikkat çekmektedir. Akciğerlerde gerçekleşen hücrel düzeydeki diğer değişiklikler ise alveolar kapillerde trombosit-fibrin içerikli mikrotrombüsler, alveolar lümen içerisinde perivasküler T hücre ve makrofajlar, interstisyumda ise monosit ve lenfositten zengin lökosit infiltrasyonudur (48). COVID-19 ilişkili ARDS'de tipik ARDS'ye benzer şekilde düşük kompliyans, artmış sağ-sol şant ve artmış akciğer ağırlığı olabileceği gibi yüksek kompliyans, azalmış ventilasyon-perfüzyon oranı ve azalmış akciğer ağırlığı ile karakterize bir tablo da olabileceği düşünülmüştür (49). ARDS tablosunun bilinen bir komplikasyonu olan ve akciğer fonksiyonunda

kötüleşme ve solunum yetmezliği tablosuna ilerleyebilen akciğer fibrozisi ARDS tablosu geliştiren ciddi COVID-19 hastalarında görülebilmektedir (50). Hasarlı akciğerden salgılanan ve enfeksiyon kaynaklı hasarın rezolüsyonuna yardımcı olan Transforme Edici Büyüme Faktörü Beta (TGF-B) profibrotik bir faktör olup COVID-19'da artmış sinyalizasyon nedeni ile normalden fazla TGF-B salınımının akciğer fibrozisi gelişmesine katkı sağladığı düşünülmüştür (51). Daha önce SARS ve MERS geçiren hastalarda da karşılaşılan rezidüel akciğer fibrozisi COVID-19 ilişkili otopsielerde de gösterilmiştir (52). Akciğer fibrozisinin hastalık şiddeti ve hastalık süresince artmış inflamatuvar yanıt ile ilişkili olabileceği ve BT görüntülemelerinde interstisyel kalınlaşma, kalın retiküler patern ve parankimal bantların görülmesinin öngördürücü olabileceği düşünülmüştür (53).

Sitokin fırtınası bağışıklık sisteminin hiperaktivasyonu ve kontrolsüz sitokin salınımı ile giden, nihai olarak çoklu organ yetmezliği ve ölüme ilerleyebilecek olayları kapsayan geniş bir tablo olup COVID-19 enfeksiyonunda da gelişebilmektedir (54, 55). Alttan yatan mekanizma henüz tam olarak anlaşılammış olsa da abartılı inflamatuvar yanıtın doğal bağışıklık sistemi ve Tip 1 İnterferon (IFN-1) yolağı üzerinden gelişebileceği ya da adaptif bağışıklık sistemi üzerinden SARS CoV 2 virüsüne spesifik üretilmiş olan antikorların bağlanması bu sürece yol açabileceğine yönelik hipotezler mevcuttur (56, 57). Özellikle akciğerlerde virüs ile enfekte olmuş pnömositlerden interlökinler (IL-1, IL-6, IL-8, IL-120 ve IL-12), Tümör Nekroz Faktörü Alfa (TNF- α), İnterferon gamma (IFN- λ) ve İnterferon Beta (IFN- β), C-X-C Motifli Kemokin Ligandı 10 (CXCL-10), Monosit Kemoatraktan Protein 1 (MCP-1) ve Makrofaj İnflamatuvar Protein (MIP-1 α) salınır. Bu sitokinler nötrofiller, CD4 ve CD8 hücreler için bir kemoatraktan görevi görüp enfeksiyon ile savaşmaya yardım sağlarken bir taraftan da dokularda sekestre olup organ komplikasyonlarının gelişmesine ve yıkıcı sonuçlara yol açarlar (58, 59).



Şekil 2.1. SARS CoV 2 virüsünün şematik gösterimi (üst) ve konak hücreye girişi (alt) (40).

Tanıda ilk basamak klinik şüphe olmakla birlikte COVID-19'u diğer viral solunum yolu hastalıklarından güvenilir bir şekilde ayıracak belirleyici klinik özellikler bulunmamaktadır (60). Buna rağmen tat ve koku kaybı gibi birtakım semptomların COVID-19 pozitifliği ile güçlü ilişkisini gösteren çalışmalar mevcuttur (61, 62). Nükleik asit amplifikasyon testlerinden (NAAT) olan, üst hava yollarından alınan spesimenlerden çalışılan RT-PCR şu an tanı için ilk tercih edilen tanısal testtir (63, 64). RT-PCR testinin sensitivite değerleri farklı çalışmalarda farklılık gösterse de genel olarak sensitivite ve spesifitesi oldukça yüksek testlerden biridir (65). NAAT testlerinden sensitivitesi daha düşük olan antijen testleri, akut durumda kullanımları sınırlı olan serolojik testler tanı için kullanılabilir diğer testlerdir (66, 67).

2.1.3. Semptomlar, Bulgular ve Klinik Seyir

COVID-19 birçok farklı organ sistemini etkilemekte ve birçok farklı semptomla yol açabilmektedir. Dünya genelindeki verilere bakıldığında en sık görülen semptomlar ateş, öksürük, dispne, halsizlik ve balgam olarak bildirilmiştir (7). Bu çeşitli semptom tablosuna rağmen hastalığın %40 oranında asemptomatik, semptom gösteren hastaların %80'inde ise hafif seyirli olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (8). Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık Enstitüsü kılavuzlarına göre hastalık şiddeti 4 farklı kategoriye ayrılmıştır. Asemptomatik ya da presemptomatik enfeksiyon COVID-19 testi pozitif olup semptomu olmayan hastaları; hafif hastalık öksürük, ateş, ishal, tat kaybı, koku kaybı, kas ağrısı, baş ağrısı vb. semptomları olan fakat dispne ve anormal akciğer görüntülemesi olmayan hastaları; orta şiddette hastalık alt solunum yolları tutulumuna ait bulguları olan fakat kan oksijen saturasyonunun oda havasında %94 ve üzeri olan hastaları; ciddi hastalık kan oksijen saturasyonu %94'ün altında, PaO₂/FiO₂ oranı 300 mmHg altında, solunum sayısı dakikada 30 ve üzeri, görüntülemelerde akciğer infiltrasyonları parankimin %50'si ve üzeri olan hastaları; kritik hastalık ise solunum yetmezliği, septik şok ve/veya multiorgan yetmezliği olan hastaları tanımlamak için kullanılmıştır (68).

Hastaneye yatan hastalarda %20-25 oranında kritik hastalık tablosu gelişebileceği görülmüştür (9, 69). Kritik hastalık tablosu geliştiren hastaların yaklaşık %25'inin noninvaziv mekanik ventilasyon, %33'ünün invaziv mekanik ventilasyon, %33'ünün vazopressör desteği ve yaklaşık %16'sının da renal replasman tedavisi ihtiyacı gelişebileceği gösteren çalışmalar mevcuttur (70). Kritik hastalığı olan hastalarda ölüm oranlarının bazı çalışmalarda %26 ile %85 arasında değişebileceği gösterilmiştir (71, 72). Çin merkezli verilerde kritik hastalık gelişimi için risk faktörleri yaş, erkek cinsiyet için hipertansiyon ve koroner arter hastalığı, kadın cinsiyet için kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve kronik böbrek hastalığı olarak gösterilmiştir. Amerika merkezli verilerde ise risk faktörü olarak erkek cinsiyet, 65 üzeri yaş, kalp yetmezliği, diyabet, 40 üzeri vücut kitle endeksine sahip olmak, hastaneye yatışta kan oksijen saturasyonunu %88'den düşük olması, yatışta C-Reaktif Protein (CRP) değerinin 200 mg/dl üzerinde olması ve yatışta D-dimer değerinin 2500 ng/ml üzerinde olarak tanımlanmıştır (73).

Lenfopeni, artmış aminotransferaz düzeyleri, artmış Laktat Dehidrogenaz (LDH) düzeyi, inflamatuvar belirteçlerde artış ve koagülasyon testlerinde bozukluklar özellikle hastanede yatan hastalarda sık karşılaşılan laboratuvar bulgularıdır (74, 75). 35 çalışmanın dahil edildiği bir sistematik derlemede sıklık sırasına göre karşılaşılan laboratuvar bulguları ve prevalansları; yüksek LDH %51.5, lenfopeni %41.9, artmış CRP %48.1, sedimentasyon yüksekliği %23.5, lökopeni %16, lökositoz %7.5 ve yüksek kreatinin %7.7, olarak bulunmuştur (76). Yaş ve laboratuvar bulguları arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir çalışmada ise ileri yaş grubunda erişkin yaş grubuna kıyasla nötrofil sayısı, Kreatin Fosfokinaz-MB (CK-MB), LDH, bilirubin, D-dimer ve sedimentasyon düzeyinin daha yüksek olduğu; lenfosit ve trombosit sayısının ise daha düşük olduğu gösterilmiş. Alanin Aminotransferaz (ALT), Aspartat Aminotransferaz (AST), albümin, CK düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmamış (77). Lenfopeninin hastalığın seyri açısından prognostik öneme sahip olduğu gösterilmiştir (78). Çin merkezli bazı çalışmalarda kötü prognostik olarak gösterilen diğer belirteçler artmış LDH düzeyi, serum ferritin düzeyi, interlökin 6 (IL-6), yüksek sensitif troponin T, kreatinin, kan üre azotu (BUN), ALT, AST, CK olarak bulunmuştur (79, 80). Daha önce kanser, kardiyovasküler hastalık, sepsis, ARDS gibi farklı hastalıklarda prognoz ile ilişkili olduğu gösterilen nötrofil-lenfosit oranının COVID-19'da da hastalık ciddiyeti ve mortalite ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (81). D vitamini ile ilgili yapılan bir gözlemsel araştırmada yeterli D vitamini düzeyi ile hastalık şiddetinde, mortalitede ve CRP düzeylerinde azalma, lenfosit sayısında ise artış olduğu gösterilmiştir (82). Başka bir gözlemsel çalışmada ise prognozu daha kötü olan hastaların daha iyi olan hastalara kıyasla D vitamini düzeylerinin daha düşük olduğu bulunmuştur (83). Buna rağmen D vitamini takviyesinin hastalık seyrine etkisi olduğunu gösteren yüksek kanıt düzeyine sahip yeterli çalışma bulunmamaktadır.

Görüntüleme COVID-19'da hem tanı için hem de hastalık şiddeti ve prognozunu göstermede kullanılabilir. Radyolojik değerlendirmede toraks bilgisayarlı tomografisi daha ön plana çıkmaktadır. Yapılan farklı çalışmalarda toraks bilgisayarlı tomografisinin direk akciğer grafisine göre duyarlılığının daha yüksek olduğunu gösterilmiştir (84, 85). Tanısal açıdan bakıldığında toraks bilgisayarlı tomografisinin RT-PCR'dan daha duyarlı olduğunu gösteren çalışmalar olmakla

birlikte spesifitenin düşük olmasının yanlış negatif sonuçlara yol açabileceği göz ardı edilmemelidir (86, 87). Bilgisayarlı tomografi görüntülemesinde karşılaşılabilecek bulgular sıklık sırasına göre buzlu cam opasitesi, konsolidasyon, plevral kalınlaşma, interlobüler septal kalınlaşma ve hava bronkogramlarıdır (88). BT görüntülemesindeki akciğer tutulumunun yaygınlığına göre hesaplanan BT skoru baz alınarak yapılan farklı çalışmalarda tutulumun yaygınlığının hem hastalık şiddeti hem de kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (89, 90).

2.1.4. Tedavi

COVID-19 tedavisi devam etmekte olan çalışmalarla sürekli güncellenmeye devam etmektedir. Hali hazırda var olan ve antiviral etkisi olabilecek moleküllerin araştırılması, geniş antiviral etkinliğe sahip olan moleküllerin denenmesi ve son olarak da SARS CoV 2 virüsüne spesifik ajanların de novo üretiminin denenmesi mevcut yaklaşımlardır (12).

Deksametazon tedavisinin oksijen ihtiyacı olan hastalarda mortalitede azalma sağlayacağına ilişkin çalışmalar mevcuttur (91, 92). İngiltere’de yapılmış bir randomize kontrollü çalışmada COVID-19 nedeni ile hospitalize edilmiş hastalarda deksametazonun 28 günlük mortalite üzerine etkisi araştırılmıştır. 2104 hastanın günlük 6 mg dozda 10 gün boyunca deksametazon ve 4321 hastanın yalnızca standart medikal tedavi gruplarında olduğu çalışmada invaziv mekanik ventilasyon ya da oksijen desteği alan hastalarda 28 günlük mortalitenin deksametazon kolunda daha düşük olduğu gösterilmiş fakat solunum desteği ihtiyacı olmayan grupta anlamlı bir fark saptanmamıştır (93).

COVID-19 enfeksiyonunda trombozlara yol açabilecek koagülopati tablosunun gelişebileceği çeşitli çalışmalarda gösterilmiş olup mevcut yaklaşımda antikoagülan kullanımı önerilmektedir (11, 94). Bu prokoagülan durumun nedeni olarak virüsün endotelden girişine bağlı inflamasyon ve mononükleer hücre aktivasyonu sonucu oluşan sitokin salınımı mekanizmaları öne sürülmüştür (95, 96). 49 çalışmanın dahil edildiği bir meta analizde hastane yatışı gereken COVID-19 hastalarında venöz tromboembolizm %17, pulmoner embolizm ise %7,1 olarak bulunmuştur (97). Ülkemizdeki mevcut güncel COVID-19 rehberinde trombositopeni ya da aktif kanama olmaması halinde hastaneye yatırılan hastalara

tromboz profilaksisi önerilmektedir. İlaç seçimi olarak oral antikoagülanların tercih edilmemesi, parenteral seçeneklerden ise daha seyrek uygulama gerektirmesi ve trombositopeni riskinin daha az olması nedeni ile düşük molekül ağırlıklı heparinin standart heparine tercih edilmesi önerilmektedir. Tedavi dozundan antikoagülasyon ise tromboembolik bir komplikasyon saptanması ya da yüksek şüphe oluşturan bir durumda görüntüleme yapılamadığı için tanı netleştirilemediğinde veya standart antikoagülasyona rağmen yineleyen kateter veya vücut dışı dolaşım yollarının trombozu durumunda önerilmektedir (13). Aspirin tedavisinin etkinliğini göstermeye yönelik yapılmış olan 14892 hastanın dahil edildiği geniş ölçekli bir randomize kontrollü çalışmada ise aspirin tedavisinin mekanik ventilasyon ihtiyacı gelişmesine bir katkısı olmadığı, tromboz insidansında minimal bir azalma ve kanama insidansında minimal bir artışa neden olduğu gösterilmiştir (98).

Favipiravir, lopinavir/ritonavir, remdesivir, molnupiravir SARS CoV 2 virüsüne karşı denenmiş bazı antiviral ilaçlardır. Favipiravir bir guanin analogu olup RNA bağımlı RNA polimerazı inhibe eder ve bazı viral kökenli hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Viral klerens ve radyolojik iyileşmeye katkıda bulunduğunu gösteren çalışmalar olmasına karşın hem ülkemiz hem de dünyada yapılmış başka çalışmalarda mortalite ve mekanik ventilatör ihtiyacına bir katkısı olmadığı fakat semptom süresini kısaltabileceği gösterilmiştir (99, 100, 101). Lopinavir/Ritonavir bir proteaz inhibitör kombinasyonu olup İnsan İmmünyetmezlik Virüsü (HIV)'ne karşı kullanılmaktadır. Daha önce SARS ve MERS'te kullanımının klinik sonuçlar üzerine olumlu etkileri olduğunu gösteren çalışmalar olması nedeni ile COVID-19 tedavisinde gündeme gelmiş olsa da Haziran 2021'de yayınlanmış bir sistematik derlemede mortalite, radyolojik iyileşme veya viral klerens üzerine bir etkisi olmadığı gösterilmiştir (102). Remdesivir bir nükleotid analogu olup daha önce SARS ve MERS'te potansiyel etkinliği gösterilmiş, SARS CoV 2 virüsüne karşı da in vitro etkinliği olduğu gösterilmiştir (103). Randomize kontrollü çalışmaların dahil edildiği Mayıs 2022'de yayınlanan bir sistematik derlemede COVID-19 nedeni ile hospitalize edilmiş erişkinlerde remdesivir kullanımının mortalite üzerine belirgin bir etkisi olmadığı fakat iyileşen hasta oranında bir artış sağladığı gösterilmiştir (104). ABD ve Avrupa'da ağır hastalarda kullanımı devam etmektedir. Molnupiravir SARS CoV 2 virüsünün replikasyonunu engelleyen bir nükleotid analogudur. Aşısız ve

hospitalize olmayan 1433 hastanın dahil edildiği bir uluslararası randomize kontrollü çalışmada hastalığın ilk 5 günü içerisinde ciddi hastalık açısından en az bir risk faktörü olan hastalarda hospitalizasyon ve ölüm oranlarını azalttığı gösterilmiş fakat istatistiksel anlamlı bir fark ortaya konamamıştır (105). Ülkemizdeki güncel rehberde ağır hastalığa ilerleme açısından yüksek riskli grupta molnupiravir kullanımı önerilmektedir (106). Yine ülkemizdeki güncel rehberde glukokortikoidlerin yetersiz kaldığı durumlarda antisitokin tedavi olarak tosilizumab ve anakinra kullanımı önerilmektedir (107). D-dimer ve ferritin gibi inflamatuvar belirteçlerin ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerde belirgin artış olması kritik ve ölümcül COVID-19 enfeksiyonu ile ilişkilendirilmiş olup, IL-6 yolağını hedefleyen tosilizumabın hastalık seyrinde olumlu etkileri olabileceği düşünülmüştür (47). İngiltere’de yürütülen 4116 hastanın dahil edildiği bir çalışmada hipoksemi ve yüksek CRP değeri olan COVID-19 hastalarında hasta kilosuna göre standart tedaviye eklenen bir ya da iki doz tosilizumab tedavisinin 28 günlük mortalitede azalma sağladığı ve başlangıçta solunum desteği ihtiyacı olmayan hastalarda mekanik ventilasyon ihtiyacı gelişimin azalttığı gösterilmiştir. Yine bu çalışmada hastaların büyük çoğunluğu halihazırda glukokortikoid tedavisi altında olup bu tedaviye ek olarak tosilizumab tedavisi alanların fayda görme ihtimalinin daha yüksek olduğu bulunmuştur (108). Ülkemizdeki güncel rehberde ise MAS bulguları gelişmiş ve glukokortikoid tedaviye yanıt alınmayan ya da hızlı ilerleyen MAS bulguları olan hastalarda tosilizumab kullanımı önerilmektedir. Tedavi dozu olarak 800 mg’ı aşmayacak şekilde 8 mg/kg intravenöz olarak tek seferde uygulanması ve hastanın klinik ve laboratuvar bulgularına göre daha düşük dozda tekrarlanması önerilmektedir (107). IL-6’nın yanında proinflamatuvar sitokinlerden olan IL-1’in de ciddi SARS CoV 2 enfeksiyonu ile ilişkili olduğu ve bu yolağı baskılayan anakinranın da MAS tablosu gelişen kritik COVID-19 hastalarında olumlu etkileri olabileceği düşünülmüştür (108). Ülkemizdeki güncel rehberde de anakinra kullanımının kısa yarı ömrü ve subkutan uygulama kolaylığı da göz önünde bulundurularak hastalığın şiddetine göre günlük 100 mg dozundan dirençli MAS olgularında 6 saatte bir 200 mg dozuna kadar kullanılabilmesi belirtilmiştir (107). Baricitinib bir *janus kinase* inhibitörü olup romatoid artrit tedavisinde kullanılan bir immünmodülatör ajandır. COVID-19’da kullanımının hem bu immünmodülatör özelliğinden hem de potansiyel direk antiviral

etkisi nedeni ile fayda sağlayacağı düşünülmüştür. NIH kılavuzlarında deksametazon tedavisi altında oksijen ihtiyacı artan ve sistemik inflamasyon bulgularında ilerleme olan hastalarda tosilizumab veya baricitinibin tedaviye eklenmesi önerilmektedir (109). ABD’de ise hastanede yatan hastalarda oksijen ihtiyacı, invaziv ya da non invaziv mekanik ventilasyon ya da ECMO desteği gereken hastalarda FDA tarafından kullanımı onaylanmıştır (110). 1525 hasta ile yapılan uluslararası randomize plasebo kontrollü bir çalışmada kortikosteroid ve/veya antiviral tedaviye baricitinib eklenmiş ve 28 günlük mortalite incelenmiştir. Baricitinib alan grupta mortalite %8 saptanırken plasebo kolunda mortalite %13 olarak bulunmuştur (111). SARS CoV 2 virüsüne yönelik nötralizan monoklonal antikor çalışmaları devam etmekte olup bazıları ABD’de belirli kriterlerin karşılanması durumunda acil kullanım onayı ile kullanılmakta ya da hastalar gönüllü olarak çalışmalara dahil edilebilmektedir fakat şu ana kadar yapılan çalışmalarda hastanede yatan hastalarda monoklonal antikorların belirgin bir yararı gösterilememiştir (112, 113). COVID-19 geçirmiş hastalardan elde edilen konvalesan plazmanın fayda sağlayabileceği düşünülmüş ve ABD’de hümorale bağışıklık sistemi bozuk olan hastalarda acil kullanım için onay verilmiştir fakat yapılan çalışmalarda standart tedavi alan hastalara kıyasla konvalesan plazma tedavisi alan hastalarda mortalite, hastane yatış süresi ya da mekanik ventilasyon ihtiyacı gelişimi açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (114, 115).

2.1.5. Post COVID Sendromu

Post COVID-19 sendromu tanımlaması netleşmemiş olmakla birlikte semptomların başlangıcından itibaren akut COVID 19 olarak tanımlanan ilk 4 hafta sonrasında 2 aydan daha uzun süre fiziksel ve ruhsal geniş bir yelpazede semptomların halen devam etmesi veya sekel gelişimi, bunların kişinin yaşamı üzerine belirgin etkisinin olması ve bu durumun başka bir tanı ile açıklanamaması tanımlamada ön plana çıkmaktadır (15, 116, 117). Kronik COVID, uzamış COVID gibi isimlendirmeler de mevcuttur. Tanı yaklaşımı olarak genel kabul görmüş tanısal kriterler henüz belirlenmemiştir (118). Buna rağmen Hastalık Koruma ve Kontrol Merkezi (CDC) tarafından Uluslararası Hastalık Sınıflandırması (ICD) versiyon 10 güncellemesinde U09.9 tanı kodu ile “Post Covid durumlar, tanımlanmamış” tanısı

getirilmiştir (119). Hastane yatışı gerektiren, ileri yaş ve komorbiditeleri olan, sekonder bakteriyel pnömoni ve venöz tromboembolizm gibi komplikasyonlar geliştiren, uzamış hastane ve veya yoğun bakım yatışı olan hastalarda daha uzun bir iyileşme dönemi beklenmekte olup bu hastalar Post COVID-19 sendromu ile ilişkili durumlar açısından riskli gruptadır (120, 121, 122, 123).

Post COVID-19 Sendromu patofizyolojisinde olası etken mekanizmalar virüse spesifik patofizyolojik değişiklikler, immünolojik sapma ve akut enfeksiyona bağlı inflamatuvar hasar, kritik hastalık sonrası sekel beklentisi olarak belirtilmiştir. Kritik hastalık sonrasında fiziksel, kognitif ve psikiyatrik alanlarda yeni veya kötüleşen bozuklukları ifade eden yoğun bakım sonrası sendromu literatürde tanımlanmış olup Post COVID-19 Sendromu ile benzerlikler taşımaktadır (124, 125, 126, 127, 128). Pulmoner, hematolojik, kardiyovasküler, nöropsikiyatrik, renal, endokrin, gastrointestinal, hepatobilier ve dermatolojik sekeller görülebilmektedir (129).

Yapılan çalışmalarda sıklığı %7 ile %30 arasında değişmekte olup hastanede yatan hastalarda ayaktan tedavi edilenlere göre daha sık olduğu gösterilmiştir (130, 131, 132). Prevalans ile ilgili olarak CDC tarafından COVID-19 geçirmiş 63.4 milyon bireyin elektronik sağlık kayıtlarının incelendiği bir çalışmada 18 ile 64 yaş arası her 5 kişiden birinin, 65 ve üzeri yaştakilerden ise her 4 kişiden birinin geçirilmiş COVID-19 enfeksiyonuna bağlı bir sağlık sorunu olduğu gösterilmiştir (133). ABD’de yürütülmüş bir modelleme çalışmasında ise 4.3 ile 9.7 milyon arası erişkinin SARS CoV 2 enfeksiyonu sonrası yaşam aktivitelerini kısıtlayacak yeni semptomları olacağı öngörülmüştür (134). Fiziksel sorunlara ek olarak SARS CoV 2 enfeksiyonu sonucu olarak anksiyete, depresyon ve obsesif kompulsif bozukluk gibi mental sağlık sorunları da bildirilmiştir (135). Yine ABD kaynaklı verilerde anksiyete ve depresyon sıklığının 2019 verileri ile karşılaştırıldığında Temmuz 2020’den itibaren önemli derecede arttığı görülmüştür (136, 137). Ayrıca İngiltere’de aşılanmış bireylerin dahil edildiği güncel bir çalışmada *omicron* varyantına kıyasla delta varyantı ile enfekte olan kişilerde akut enfeksiyon sonrası semptomların devam etme riskinin daha yüksek olduğu bulunmuştur (70). COVID-19 geçiren hastaların yarısında yaşam kalitesinde kötüleşme olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (138). Uzamış COVID yaşayan hastaların rehabilitasyonu ile ilgili çalışmalar şu

aşamada kısıtlı olsa da bir çalışmada 6 haftalık bir rehabilitasyon programının hastaların akciğer fonksiyonu, egzersiz kapasitesi ve yaşam kalitesinde iyileşme sağladığı gösterilmiştir (139). Güncel bir prospektif gözlemsel kohort çalışmada hastane yatışı gerekmeyen hastalarda aşılama durumunun doz bağımlı olarak SARS CoV 2 enfeksiyonu sonrası sekel gelişimini azalttığı gösterilmiştir (140). Buna rağmen hastalık ciddiyetinden bağımsız olarak hastaların fiziksel ve ruhsal sağlık açısından doğru bir değerlendirmeden geçirilip kişiselleştirilmiş rehabilitasyon programları önerilmesi görüşü ön plana çıkmaktadır (141). Yine 93 uzmanın katılımı ile oluşturulan bir konsensusta hastaların post COVID-19 gelişimi açısından taburculuk öncesi ve taburculuktan 6-8 hafta sonrası taranması ve hastaların rehabilitasyonlarında multidisipliner bir ekibin gerekliliği vurgulanmıştır (142). Başka bir konsensusta ise akut dönem sonrası devam eden solunum sıkıntıları ve solunumsal sekelere dikkat çekilerek dispne, halsizlik, kas güçsüzlüğü, endurans ve denge problemi yaşayan hastalarda rehabilitasyon gerekliliği vurgulanmıştır (143). Benzer şekilde NICE kılavuzunda da etkin bir rehabilitasyon için özellikle halsizlik ve solunumsal semptomların yönetimine yönelik farklı alanlardan uzmanların dahil olacağı multidisipliner bir ekip önerilmektedir (144).

2.1.6. Aşı

COVID-19 pandemisi devam ederken farklı platformlarda aşı çalışmaları da devam etmekte olup standart prelinik ve klinik aşamaları geçenlerden uygun görülenlere Dünya Sağlık Örgütü tarafından acil onay verilmiştir (14). SARS CoV ve MERS CoV virüslerine karşı üretilen aşılarla benzer olarak SARS CoV 2 virüsü için de diken proteini aşıların ana hedefi olarak belirlenmiştir (145). Şu an Amerika Birleşik Devletleri'nde kullanılmakta olan mRNA, adjuvan rekombinan protein molekülü ve adenoviral vektör temelli aşılar mevcuttur. mRNA temelli olanlar; [BNT162b2](#) (Pfizer-BioNTech COVID-19 aşısı), [mRNA-1273](#) (Moderna COVID-19 aşısı), adjuvan rekombinan protein temelli olan NVX-CoV2373 (Novavax COVID-19 aşısı) ve adenoviral vektör temelli olan ise [Ad26.COV2.S](#) (Janssen/Johnson & Johnson COVID-19 aşısı) (146, 147, 148, 149). Amerika Birleşik Devletleri dışında kullanılan diğer aşılar; adenoviral vektör temelli ChAdOx1 nCoV-19/AZD1222 (University of Oxford, AstraZeneca, and the Serum Institute of India), Ad5 bazlı

COVID-19 aşısı (*CanSino Biologics*) ve Gam-COVID-Vac/Sputnik V (*Gamaleya Institute*), inaktive virüs aşısı olan WIV04 and HB02 (*Sinopharm*) ve *CoronaVac* (*Sinovac*) (150, 151, 152, 153). WHO tarafından onaylanmış aşılardan uygulama yolları ve şu ana kadarki çalışmalarda farklı alanlarda etkinlikleri tablo 2.1.'de verilmiştir (154)

Tablo 2.1. COVID Aşılarının Uygulama Yolları ve Etkinlikleri

Aşı ve aşı türü	Önerilen doz sayısı ve uygulama yolu	Median aşı etkinliği		
		Etkinlik grubu	Tek doz	Çift doz
Pfizer/BioNtech (BNT162b2) – mRNA	İki doz, intramuskuler	Enfeksiyon	51%	%91.15
		Hospitalizasyon	74%	%94.8
		YBÜ gereksinimi	%69.65	%97.3
		Mortalite	76%	%96.72
Oxford University/ AstraZeneca (ChAdOx1)-Adenoviral vektör	İki doz, intramuskuler	Enfeksiyon	50%	%62.9
		Hospitalizasyon	%79.5	90%
		YBÜ gereksinimi	54%	93%
		Mortalite	%86.5	93%
Johnson & Johnson (Ad26.COV2.S)- Adenoviral vektör	Tek doz, intramuskuler	Enfeksiyon	%74.2	NA
		Hospitalizasyon	%83.1	NA
		YBÜ gereksinimi	%81.05	NA
		Mortalite	%69.7	NA

Tablo 1. Devam

Aşı ve aşı türü	Önerilen doz sayısı ve uygulama yolu	Median aşı etkinliği		
		Etkinlik Grubu	Tek Doz	Çift Doz
Moderna (mRNA-1273) – mRNA	İki doz, intramuskuler	Enfeksiyon Hospitalizasyon YBÜ gereksinimi Mortalite	%81.7 89% %44.5 %44.5	%86.9 %96.2 %98.2 100%
Sinopharm BBIBP- CorV - İnaktive virüs	İki doz, intramuskuler	Enfeksiyon Hospitalizasyon YBÜ gereksinimi Mortalite	%14.1 20% %8.4 %27.9	%56.85 72% %92.2 %92.25
Sinovac-CoronaVac - İnaktive virüs	İki doz, intramuskuler	Enfeksiyon Hospitalizasyon YBÜ gereksinimi Mortalite	%46.4 %21.75 %45.3 %66.15	%49.9 %72.6 %85.39 %61.2
Novavax – NVX- CoV2373 - Adjuvan rekombinan protein	İki doz, intramuskuler	Enfeksiyon Hospitalizasyon YBÜ gereksinimi Mortalite	NA NA NA NA	%89.3 NA NA NA

2.2 Yaşam Kalitesi Kavramı

Yaşam kalitesi kavramını tanımlamada gündeme geldiği zamandan itibaren zorluklar olup farklı yaklaşımlar denenmiştir (155). Tamamen sübjektif görüşe dayalı bir yaklaşım veya sübjektif değerlendirmenin yanında objektif tanımlayıcılar da olması gerektiğini savunan görüşler mevcuttur (156, 157). Dünya sağlık örgütü yaşam kalitesi grubu yaşam kalitesini; “Hastanın, hem içinde yaşadığı kültürel yapı ve değerler sistemi bağlamında, hem de kendi amaçları, beklentileri, standartları ve endişeleri açısından yaşamdaki durumu ile ilgili kişisel algısı” olarak tanımlamaktadır.

Sağlıkla ilgili yaşam kalitesi kavramı ise genel yaşam kalitesinin bir alt bileşeni olarak değerlendirilmekte ve kişinin kendi ile ilgili zihinsel, fiziksel ve sosyal alanlardaki sağlık algısını kapsamaktadır (158, 159). Medikal tedavi ile kimi zaman yaşam kalitesi pahasına yaşam süresinin uzayabilmesi ya da yaşam süresi uzamadan yaşam kalitesinde iyileşme olabilmesi ile birlikte yaşam kalitesi kavramı 1960’lardan itibaren giderek daha çok önem kazanmaya başlamıştır (160, 161). Genel yaşam kalitesinin bir alt grubu olan sağlıkla ilgili yaşam kalitesi ise bireyin sağlık durumunu ilgilendiren kısımdır. Sağlıkla ilgili yaşam kalitesinin tanımlamasında da zorluklar ve farklı yaklaşımlar olmakla birlikte tanımlamalarda öne çıkan hastanın sağlık durumu ile ilgili kendi algısı ve sağlık durumu ile ilişkili deneyim ve fonksiyonel kapasitesi olmuştur (162, 163). Bireylerin hem fiziksel ve mental sağlık durumunu değerlendirilmesi hem de sağlık durumunun yaşam kalitesine olan etkisinin değerlendirilmesi açısından sağlıkla ilgili yaşam kalitesi bütüncül yaklaşım açısından öne çıkmaktadır (164, 165). Yaygın olarak kullanılan SF-36 (Short Form-36, Kısa Form-36), SF-12, Dünya Sağlık Örgütü Sağlıkla İlgili Yaşam Kalitesi Ölçeği (WHOQOL), Nottingham Sağlık Profili (NHP), Hastalık Etki Profili bu gruptaki değerlendirme ölçeklerindedir. (166, 167) Bu ölçekler içerisinde SF-36, WHOQoL ve NHP’nin Türkçe validasyonları mevcuttur (168).

Kısa Form-36 *Rand Corporation* tarafından 1992 yılında geliştirilmiş ve kullanıma sunulmuştur. Bireyin kendini toplam 8 boyutta 36 madde ile değerlendirdiği bir ölçektir. Bunlar; fiziksel fonksiyon, sosyal fonksiyon, rol kısıtlamaları (fiziksel ve emosyonel), mental sağlık, vitalite/enerji, ağrı ve genel sağlıktır. Tek bir toplam puan değil, her bir alt grup için ayrı ayrı puan vermektedir.

Puanlama sistemi 0 ile 100 arasında, 0 en kötü, 100 en iyi olacak şekilde değişir (169). Türkçe validasyonu Koçyiğit ve ark. tarafından 1999 yılında “Kısa Form 36’nın Türkçe Versiyonunun Güvenilirliği ve Geçerliliği: Romatizmal hastalığı olan bir grup hasta ile çalışma” isimli çalışma ile yapılmıştır (170). 2006 yılında ise Demiral ve ark. SF-36’nın Türkiye popülasyon normlarını derlemek üzere bir çalışma yürütmüşlerdir(171)



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi, Yeri ve Araştırma Grubu

Araştırmanın hastaların demografik özellikleri ve hastane yatışları süresince bakılan parametrelerini içeren kısmı retrospektif, sağlıkla ilgili yaşam kalitesinin değerlendirildiği kısım ise kesitsel kohort çalışmadır. Araştırmaya 01.08.2021 ile 31.05.2022 tarihleri arasında COVID 19 enfeksiyonu tanısı ile Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi'nde hospitalize edilmiş ve taburcu olmuş, genel dahiliye bölümünde araştırma ekibi tarafından takip edilmiş, hastane yatışı süresince yoğun bakım ihtiyacı olmamış, telefon ve/veya yüzyüze görüşmede Kısa Form 36 ölçeğini doldurmayı kabul eden 80 hasta dahil edilmiştir.

3.2. Araştırmanın Etik Kurul Onayı

Çalışma için Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul'undan onay alınmıştır (EK-1) (Onay Tarihi: 07.09.2021, Karar No: 2021/17-33, Proje No: GO 21/936).

3.3. Araştırmanın Yöntemi ve Veri Toplama Araçları

Etik kurul onayı alındıktan sonra COVID 19 enfeksiyonu nedeni ile hospitalize edilmiş ve taburcu olmuş hastaların hastane yatışlarına ait veriler veri toplama formu (EK-2) eşliğinde Hacettepe Üniversitesi otomasyon sistemi üzerinden retrospektif olarak taranmıştır. Gönüllü katılım formu (EK-3) ile araştırmaya katılmaya onam veren hastaların sağlıkla ilgili yaşam kalitesini değerlendirmek üzere Kısa Form 36 ölçeği (EK-4) kullanılmıştır. Kısa Form 36 ölçeğinin Türkçe uyarlaması, geçerlilik ve güvenilirlik çalışması 1999 yılında Koçyiğit ve ark. tarafından yapılmıştır. Ölçeğin çalışmamızda kullanımı için gerekli izin alınmıştır. (EK-5)

3.4. Verilerin Toplanması

U07.3 tanı kodu ile hospitalize edilmiş hastaların hastane yatışı sürelerine ilişkin veriler veri toplama formu eşliğinde Hacettepe Üniversitesi Hastanesi otomasyon sistemi üzerinden toplanmıştır. Hastalara öncelikle çalışmanın kapsamı ve nasıl yürütüleceği anlatıldıktan sonra kabul eden ve onam veren hastaların sağlıkla ilgili yaşam kalitesini değerlendirmek üzere doldurulacak olan Kısa form-36 ölçeği telefon ile kişilere ulaşılarak ve/veya yüz yüze görüşme ile uygulanmıştır. Yüzyüze olan görüşmeler hastalar taburculuk sonrası kontrol için polikliniğe başvurdukları zaman yapılmıştır. Yüzyüze olan görüşmelerde hastadan gönüllü katılım formu ile onam alınmış, telefon ile olan görüşmelerde ise gönüllü katılım formunun içeriği hastaya okunarak sözlü onam alınmıştır. Telefon ile olan görüşmelerde onam alınırken hasta bilgilendirilerek onam kayıt altına alınmıştır.

3.5. Verilerin Analizi

Verilerin analizinde hasta grubunun genel özelliklerinin sayı ve yüzde dağılımları incelenmiş, hastaların taburculuk sonrası Kısa Form 36 ölçeğinden aldıkları puanlara göre karşılaştırmalar yapılmıştır. Hastaların COVID 19 enfeksiyonu için aldıkları tedaviler, hastanede yatış süreleri, yatış süresince veri toplama formu eşliğinde taranmış olan laboratuvar tetkikleri ile Kısa Form 36 ölçeğinden aldıkları puanlardaki değişim incelenmiştir. Verilerin İstatistiksel analizler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, IBM, Armonk, NY) 25. versiyon kullanılarak yapılmıştır. Verilerin tanımlanmasında sayı, yüzde, ortalama \pm standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerler kullanıldı. Kategorik değişkenlerin değerlendirmesinde Pearson Ki-Kare Testi uygulanmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel ve analitik yöntemler kullanılarak incelenmiştir. Normal dağılıma uyduğu saptanan değişkenler için; iki bağımsız grup arasındaki istatistiksel anlamlılıklarda Student's T Testi, normal dağılıma uymadığı saptanan değişkenler için ise; Mann-Whitney U Testi, üç bağımsız grup arasında ANOVA veya Kruskal Wallis Testi istatistiksel yöntem olarak kullanılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişki lineer regresyon analizi ile değerlendirilmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

3.6. Araştırmanın Bütçesi

Araştırma bütçesi için herhangi bir kişi veya kurumdan ek destek alınmamıştır. Çalışma için gereken teknik olanaklar bizzat araştırmacılarca karşılanmıştır.



4. BULGULAR

Çalışmamıza Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde SARS CoV 2 enfeksiyonu nedeni ile hastane yatışı ve taburculuğu olmuş 80 hasta dahil edildi.

Hastaların yaş ortalaması 50,8 ($\pm 16,8$) olarak saptandı (minimum 20, maksimum 86). Hastaların %38,8'i (n=31) 45 yaşın altında, %30'u (n=24) 45 ile 60 yaş arasında, %31,3'ü (n=25) 60 yaşın üzerindedir. Cinsiyet dağılımına bakıldığında %42,5 (n=34) erkek, %57,5 (n=46) kadın olarak saptandı. Hastaların %11,3'ü (n=9) alkol ve %31,3'ü (n=25) sigara kullanıyordu. %16,3'ü (n=13) bekar olarak saptandı. Hastaların eğitim durumu incelendiğinde %38,8 (n=31) üniversite, %32,5'i (n=26) ilköğretim ve geriye kalan hastaların ise ortaokul ve lise mezunu olduğu görüldü. VKİ ortalaması 26,7 ($\pm 4,5$) kg/m² olarak saptandı (minimum 18,5 kg/m², maksimum 40,8 kg/m²). VKİ değerlendirmesine göre hastaların %42,5'i (n=34) normal kiloda, %36,3'ü (n=29) fazla kilolu ve %21,3'ü (n=17) obez olarak saptandı. Hastaların SF-36 ölçeğinden aldıkları değerler; fiziksel fonksiyon 81,3($\pm 22,9$), fiziksel rol kısıtlaması 70,9($\pm 39,4$), emosyonel rol kısıtlaması 75,8($\pm 37,1$), vitalite 52,9($\pm 18,3$), ruhsal sağlık 67,1($\pm 14,8$), sosyal işlev 72,9($\pm 21,8$), ağrı 71,5($\pm 25,2$) ve genel sağlık 63,6($\pm 20,9$) olarak saptandı.

COVID enfeksiyonu öncesi aşı durumlarına bakıldığında hastaların %32,5'i (n=26) aşısız ve %6,3'ü (n=5) tek doz aşı, diğer hastalar 2 veya daha fazla doz aşı durumundaydı. Servis yatışında çekilen toraks bilgisayarlı tomografisinde hastaların %58,8'inde (n=47) pnömoni bulgusu saptandı. Ortalama servis yatış günü sayısı 8 olarak saptandı. En kısa yatış günü 1 gün iken en uzun yatış günü 27 olarak saptandı. Servis yatışındaki tedavilere bakıldığı zaman hastaların %67,5'inin (n=54) favipravir ve %10'unun (n=8) molnupiravir tedavisi aldığı görüldü. Hastaların %90'ı (n=72) heparin veya enoksaparin olarak antikoagülan tedavi aldı. Hastaların %22,5'inin (n=18) oksijen ihtiyacı olurken %30 (n=24) hasta steroid tedavisi aldı.

Hastaların eşlik eden komorbiditeleri incelendiğinde %17,5'inde (n=14) diyabet, %25'inde (n=20) hipertansiyon, %10'unda (n=8) kronik böbrek hastalığı, %16,3'ünde (n=13) akciğer ilişkili hastalık ve %5'inde (n=4) romatolojik hastalık, %17,5'inde (n=14) kardiyak hastalık saptandı. 1 hastanın lenfoma nedeni ile OKİT öyküsü, 5 hastanın renal transplant öyküsü ve 8 hastanın da malignite öyküsü mevcuttu. 33 hastanın eşlik eden komorbiditesi bulunmazken, 1 hasta gebeydi.

Hastaların rutin ilaç kullanımlarına bakıldığında %15'i (n=12) ACEi ya da ARB grubu ilaç, %12,5'i (n=10) steroid, %12,5 (n=10) ise steroid dışı immünsüpresif tedavi almaktaydı.

Çalışmada hastaların yatışları süresince bakılan en kötü laboratuvar değerleri kullanıldı. Bu değerler incelendiğinde %47,5 (n=38) hastada anemi saptandı. Hastaların %56,3'ünde (n=45) albümin düşüklüğü, %70'inde (n=56) lenfopeni, %28,8'inde (n=23) CK yüksekliği, %48,8'inde (n=39) troponin yüksekliği, %40'ında (n=32) ALT yüksekliği, %38,8'inde (n=31) AST yüksekliği, %11,3'ünde (n=9) ferritin yüksekliği, %91,3'ünde (n=73) CRP yüksekliği ve %35'inde (n=28) prokalsitonin yüksekliği saptandı. Hastaların bazal kreatinin değerleri üzerinden yapılan değerlendirmede %23,8'inde (n=19) akut böbrek hasarı tablosu saptandı.

Hastaların bazal demografik özellikleri, servis yatışlarına ilişkin veriler ve SF-36 ölçeği puanlarına ilişkin veriler tablo 4.1'de verilmiştir.

Tablo 4.1 Bazal Karakteristikler

Yaş(Yıl)	50.8(±16.8)
Cinsiyet(n,%)	
Erkek	34(%42.5)
Kadın	46(%57.5)
Alkol (n,%)	
Var	9(%11.3)
Yok	71(%88.8)
Sigara(n,%)	
Var	25(%31.3)
Yok	55(%68.8)
Medeni Hal(n,%)	
Evli	67(%83.8)
Bekar	13(%16.3)
Eğitim Durumu(n,%)	
İlkokul	26(%32.5)
Ortaokul	6(%7.5)
Lise	17(%21.3)
Üniversite	31(%38.8)
VKİ (kg/m ²)	26.75(±4.6)
Aşı Doz Sayısı(n,%)	
AŞISIZ	26(%32.5)
Bir	5(%6.3)
İki	30(%37.5)
Üç ve fazla	19(%23.8)

Tablo 4.1 Devam

Pnömoni(n,%)		
Var		47(%58.8)
Yok		33(%41.3)
Yatış Gün Sayısı		8.0(±5.6)
Favipravir(n,%)		
Var		54(%67.5)
Yok		26(%32.5)
Antikoagülan(n,%)		
Var		72(%90)
Yok		8(%10)
Molnupravir(n,%)		
Var		8(%10)
Yok		72(%90)
Oksijen Tedavisi(n,%)		
Var		18(%22.5)
Yok		62(%77.5)
Steroid Tedavisi(n,%)		
Var		24(%30)
Yok		56(%70)
Komorbidite(n,%)		
Diyabet		14(%17.5)
Hipertansiyon		20(%25)
KBH		8(%10)
Akciğer Hastalığı		13(%16.3)
Malignite		8(%10)
Transplant Öyküsü		6(%7.5)
Romatolojik Hastalık		4(%5)
Kardiyak Hastalık		14(%17.5)
Rutin İlaç		
ACE-ARB		12(%15)
Steroid		10(%12.5)
İmmüsupresif		10(%12.5)
Laboratuvar Değerleri		
Hemoglobin		
Düşük		38(%47,5)
Normal		42(%52,5)
Lenfosit		
Düşük		56(%70)
Normal		24(%30)
Albümin		
Düşük		45(%56,3)
Normal		35(%43,8)

Tablo 4.1 Devam

CK*	Normal	46(%57,5)
	Yüksek	23(%28,8)
LDH*	Normal	34(%42,5)
	Yüksek	39(%48,8)
Troponin*	Normal	50(%62,5)
	Yüksek	7(%8,8)
ALT	Normal	48(%60)
	Yüksek	32(%40)
AST	Normal	49(%61,3)
	Yüksek	31(%38,8)
Ferritin	Normal	71(%88,8)
	Yüksek	9(%11,3)
CRP	Normal	7(%8,8)
	Yüksek	73(%91,3)
Prokalsitonin	Normal	52(%65)
	Yüksek	28(%35)
ABH	Yok	61(%76,3)
	Var	19(%23,8)
SF-36	Fiziksel Fonksiyon	81.3(±22.9)
	Fiziksel Rol Kısıtlanması	70.9(±39.4)
	Emosyonel Rol Kısıtlanması	75.8(±37.1)
	Vitalite	52.9(±18.3)
	Ruhsal Sağlık	67.1(±14.8)
	Sosyal İşlev	72.9(±21.8)
	Ağrı	71.5(±25.2)
	Genel Sağlık	63.6(±20.9)

ACEi: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü, ALT: Alanin Aminotransferaz, ARB: Anjiyotensin Reseptör Blokörü, AST: Aspartat Aminotransferaz, CK: Kreatinin Kinaz, CRP: C-Reaktif Protein, KBH: Kronik Böbrek Hastalığı, LDH: Laktat Dehidrogenaz, VKİ: Vücut Kitle İndeksi

*:11 hastanın CK değerine, 7 hastanın LDH değerine, 23 hastanın troponin değerine ulaşamadı.

Hastaların bazal demografik özellikleri ile SF-36 puanları karşılaştırıldı. Yaş gruplarına göre yapılan karşılaştırmada 60 yaşından büyük olan hastaların fiziksel fonksiyon ($p<0.001$), sosyal işlev ($p=0.007$), ağrı ($p=0.038$), fiziksel rol kısıtlılığı ($p=0.018$), emosyonel rol kısıtlılığı ($p=0.009$) ve genel sağlık ($p=0.046$) puanları daha genç hasta grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulundu. Yapılan post hoc analizde fiziksel fonksiyon puanlarındaki anlamlı farkın 60 yaş üzeri gruptan kaynaklandığı, sosyal işlev ve emosyonel rol kısıtlılığı puanlarındaki anlamlı farkın 45 yaş altı gruptan kaynaklandığı, ağrı, fiziksel rol kısıtlılığı ve genel sağlık puanlarındaki farkın ise 45 yaş altı ve 60 yaş üstü grupların karşılaştırılmasından kaynaklandığı görülmüştür. Cinsiyete göre yapılan karşılaştırmada kadınların genel sağlık puanı erkeklere göre anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p=0.023$). Hastaların medeni durumuna göre yapılan karşılaştırmada bekar olan hastaların emosyonel rol kısıtlılığı puanı evli olanlara göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p=0.005$). Eğitim durumuna göre yapılan incelemede ilkokul mezunu olanların fiziksel fonksiyon ($p<0.001$), sosyal işlev ($p=0.017$), ağrı ($p=0.014$), fiziksel rol kısıtlılığı ($p=0.003$), emosyonel rol kısıtlılığı ($p=0.013$) ve genel sağlık ($p=0.02$) puanları daha yüksek eğitim düzeyine sahip hastalara göre anlamlı olarak daha düşük bulundu. Yapılan post hoc analizde fiziksel fonksiyon ve fiziksel rol kısıtlılığı puanlarındaki anlamlı farkın ilkokul eğitim düzeyine sahip gruptan kaynaklandığı, ağrı, emosyonel rol kısıtlılığı ve genel sağlık puanlarının ilkokul ve üniversite eğitim düzeylerine sahip grupların karşılaştırılmasından kaynaklandığı, sosyal işlev puanındaki anlamlı farkın ise ilkokul ve ortaokul eğitim düzeylerine sahip grupların karşılaştırılmasından kaynaklandığı görülmüştür. Alkol kullanımına göre bakıldığında alkol kullanan hastaların fiziksel fonksiyon ($p=0.035$) ve ağrı ($p=0.01$) puanları kullanmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Sigara kullanımı ve VKİ'ye göre yapılan karşılaştırmalarda ise SF-36 puanları arasında anlamlı fark bulunmadı. Hastaların bazal demografik özellikleri ve SF-36 puanlarına ilişkin bulgular tablo 4.2'de verilmiştir.

Tablo 4.2 Bazal Demografik Özellikler ve SF-36 Puanları Karşılaştırması

		Fiziksel Fonksiyon (Ortalama,Ss)	p	Sosyal İşlev (Ortalama,Ss)	p	Ağrı (Ortalama, Ss)	p	Vitalite (Ortalama, Ss)	p	Rol Kısıtlılığı- Fiziksel (Ortalama,Ss)	p	Rol Kısıtlılığı- Emosyonel (Ortalama, Ss)	p	Ruhsal Sağlık (Ortalama, Ss)	p	Genel Sağlık (Ortalama, Ss)	p
Yaş	<45(n=31)	91.1(±15.4)		82.0(±18.6)		77.8(±26.8)		56.1(±17.3)		81.4(±37.1)		90.3(±27.5)		69.3(±13.9)		66.1(±21.9)	
	45-60(n=24)	86.0(±12.7)	<0.001^θ	66.2(±23.0)	0.007^θ	70.2(±24.7)	0.038^θ	55.0(±22.0)	0.146 ^γ	71.9(±37.1)	0.018^θ	65.3(±41.1)	0.009^θ	67.7(±17.1)	0.411 ^γ	69.1(±19.6)	0.046^θ
	>60(n=25)	64.8(±29.0)		68.0(±21.3)		64.9(±22.5)		47.0(±14.9)		57.0(±41.8)		68.0(±39.1)		64.0(±13.3)		55.0(±18.7)	
Cinsiyet	Erkek(n=34)	83.5(±21.3)	0.507 ^β	77.4(±21.6)	0.065 ^β	74.6(±23.8)	0.341 ^β	55.9(±20.5)	0.220 ^α	72.8(±38.6)	0.682 ^β	82.4(±33.1)	0.157 ^β	68.7(±15.3)	0.426 ^α	69.4(±20.7)	0.023^θ
	Kadın(n=46)	79.8(±24.1)		69.6(±21.7)		69.2(±26.1)		50.8(±16.5)		69.6(±40.6)		71.1(±39.5)		66.0(±14.3)		59.2(±20.1)	
Medeni Hal	Evli(n=67)	79.3(±24.2)	0.074 ^β	71.7(±21.9)	0.200 ^β	69.5(±25.1)	0.076 ^β	52.1(±18.5)	0.352 ^α	69.0(±40.0)	0.165 ^β	71.1(±38.9)	0.005^θ	66.2(±15.4)	0.226 ^α	63.4(±21.8)	0.723 ^β
	Bekar(n=13)	92.3(±8.6)		79.0(±21.4)		81.7(±23.7)		57.3(±17.4)		80.8(±37.0)		100.0(±0.0)		71.7(±10.5)		63.4(±15.9)	
Eğitim Durumu	İlkokul(n=26)	61.9(±27.4)		67.8(±20.7)		61.4(±24.4)		47.3(±14.7)		52.9(±40.8)		61.5(±38.5)		62.9(±12.4)		53.2(±18.1)	
	Ortaokul(n=6)	93.3(±6.1)	<0.001^θ	94.1(±6.5)	0.017^θ	75.0(±17.0)	0.014^θ	62.5(±10.4)	0.208 ^γ	100.0(±0.0)	0.003^θ	100.0(±0.0)	0.013^θ	75.1(±12.6)	0.212 ^γ	66.7(±11.7)	0.020^θ
	Lise(n=17)	88.8(±15.3)		70.7(±20.9)		69.4(±26.6)		54.7(±21.9)		73.5(±40.0)		74.5(±43.4)		69.9(±18.9)		67.9(±18.3)	
	Üniversite(n=31)	91.3(±11.5)		74.3(±23.3)		80.4(±23.9)		54.8(±19.6)		79.0(±36.6)		83.8(±32.0)		67.6(±13.9)		69.2(±23.1)	
Alkol	Var(n=9)	94.4(±5.8)	0.035^β	79.2(±16.5)	0.474 ^β	89.2(±18.3)	0.010^θ	60.0(±17.3)	0.223 ^α	86.1(±33.3)	0.182 ^β	85.2(±33.8)	0.399 ^β	73.3(±13.2)	0.183 ^α	63.3(±20.5)	0.976 ^β
	Yok(n=71)	79.1(±23.7)		72.1(±22.4)		69.3(±25.1)		52.0(±18.4)		69.0(±40.0)		74.6(±37.6)		66.3(±14.8)		63.6(±21.0)	
Sigara	Var(n=25)	83.8(±20.6)	0.665 ^β	73.1(±22.6)	0.996 ^β	71.2(±25.8)	0.916 ^β	54.4(±19.5)	0.634 ^α	67.0(±43.7)	0.726 ^β	76.0(±35.4)	0.760 ^β	68.4(±14.2)	0.598 ^α	64.2(±19.2)	0.933 ^β
	Yok(n=55)	80.3(±23.9)		72.8(±21.9)		71.6(±25.1)		52.2(±17.9)		72.7(±37.7)		75.8(±38.2)		66.5(±15.1)		63.2(±21.7)	
VKİ	Normal(n=34)	86.8(±18.0)		72.5(±21.8)		73.7(±26.0)		49.8(±15.2)		76.4(±35.3)		73.5(±40.0)		66.4(±14.5)		66.7(±17.4)	
	Fazla Kilolu(n=29)	80.8(±22.4)	0.129 ^θ	76.4(±21.3)	0.447 ^θ	71.1(±25.8)	0.522 ^θ	54.3(±21.8)	0.413 ^γ	66.4(±43.4)	0.554 ^θ	78.1(±34.8)	0.952 ^θ	68.8(±15.5)	0.751 ^γ	58.9(±22.3)	0.403 ^θ
	Obez(n=17)	71.4(±29.4)		67.8(±23.1)		67.6(±23.2)		56.5(±17.7)		67.6(±41.2)		76.4(±36.8)		65.9(±14.6)		65.0(±24.2)	

α:T-test, γ:ANOVA, θ:Kruskal-Wallis, β:Mann Whitney U, Ss: Standart Sapma VKİ: Vücut Kitle İndeksi

Aşı türüne bakılmaksızın COVID enfeksiyonu öncesi doz sayısına göre yapılan karşılaştırmada 3 ve daha fazla doz aşı yapılmış hastaların fiziksel fonksiyon ($p=0.003$) ve ağrı ($p=0.011$) puanları daha az sayıda doz aşısı olanlara göre anlamlı olarak daha düşük saptandı. Etkin aşı dozunun genel olarak 2 kabul edilmesi üzerine 2 ve daha fazla doz aşısı olanlar ile 2'den daha az doz aşısı olanlar arasında yapılan karşılaştırmada SF-36 puanları arasında anlamlı bir fark bulunmadı. SARS CoV 2 enfeksiyonuna bağlı pnömonisi olanlar ve olmayanlar arasında yapılan karşılaştırmada SF-36 puanları arasında anlamlı fark saptanmadı. Hastaların servis yatışlarında aldıkları tedavilere göre yapılan karşılaştırmada favipiravir, antikoagülan veya steroid kullanımı ile taburculuk sonrası SF-36 puanları arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Molnupiravir kullanımına bakıldığında molnupiravir alan hastaların olmayanlara göre fiziksel fonksiyon ($p=0.005$), ağrı ($p=0.022$) ve fiziksel rol kısıtlılığı ($p=0.005$) puanları anlamlı olarak daha düşük bulundu. Oksijen tedavisi açısından bakıldığında ise servis yatışında oksijen ihtiyacı olan hastaların olmayanlara göre fiziksel fonksiyon puanları anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p=0.009$). Hastaların COVID aşı durumları ve yatış süresinde aldıkları tedavilere ilişkin veriler tablo 4.3'te verilmiştir.

Tablo 4.3: COVID aşı durumları ve aldıkları tedaviler ile SF-36 Puanları Karşılaştırması

		Fiziksel Fonksiyon (Ortalama,Ss)		Sosyal İşlev (Ortalama,Ss)		Ağrı (Ortalama, Ss)		Vitalite (Ortalama, Ss)		Rol Kısıtlılığı- Fiziksel (Ortalama,Ss)		Rol Kısıtlılığı- Emosyonel (Ortalama,Ss)		Ruhsal Sağlık (Ortalama, Ss)		Genel Sağlık (Ortalama, Ss)	
			p		p		p		p		p		p		p		p
Covid öncesi doz sayısı	0(n=26)	84.4(±18.1)		74.0(±21.2)		69.3(±25.1)		55.5(±19.3)		74.0(±39.0)		73.1(±40.0)		66.1(±16.2)		62.3(±19.4)	
	1(n=5)	95.0(±7.1)	0.003^ø	83.0(±7.4)	0.427 ^ø	94.0(±5.5)	0.011^ø	60(±7.1)	0.341 ^γ	95.0(±11.2)	0.086 ^ø	80.0(±44.7)	0.893 ^ø	71.0(±7.0)	0.737 ^γ	73.0(±18.9)	0.414 ^ø
	2(n=30)	86.7(±18.4)		74.6(±21.9)		76.1(±27.2)		53.3(±19.6)		75.0(±38.8)		76.6(±38.3)		68.8(±14.9)		66.3(±22.7)	
	3+(n=19)	65.3(±30.0)		65.9(±24.4)		61.3(±20.4)		46.8(±16.4)		53.9(±41.9)		77.1(±31.6)		64.8(±14.2)		58.4(±20.3)	
Pnömoni	Yok(n=33)	83.0(±22.2)	0.418 ^β	74.3(±22.6)	0.562 ^β	74.9(±26.0)	0.221 ^β	54.2(±18.5)	0.597 ^α	74.2(±40.2)	0.377 ^β	79.8(±35.3)	0.427 ^β	68.9(±16.2)	0.355 ^α	64.5(±20.2)	0.720 ^β
	Var(n=47)	80.2(±23.5)		71.9(±21.5)		69.1(±24.6)		52.0(±18.4)		68.6(±39.2)		73.0(±38.4)		65.8(±13.6)		62.8(±21.5)	
Favipravir	Yok(n=26)	78.3(±24.5)	0.339 ^β	76.1(±21.5)	0.326 ^β	63.7(±27.2)	0.078 ^β	51.3(±17.3)	0.594 ^α	62.5(±45.4)	0.248 ^β	79.5(±37.8)	0.394 ^β	67.8(±16.1)	0.768 ^α	66.7(±20.7)	0.386 ^β
	Var(n=54)	82.9(±22.2)		71.4(±22.0)		75.3(±23.5)		53.7(±17.2)		75.0(±36.0)		74.1(±37.0)		66.8(±14.2)		62.0(±20.9)	
Antikoagölan	Yok(n=8)	81.9(±17.7)	0.744 ^β	81.3(±16.4)	0.298 ^β	67.2(±20.9)	0.411 ^β	54.4(±19.7)	0.628 ^β	75.0(±26.7)	0.722 ^β	75.0(±29.6)	0.623 ^β	66.5(±17.4)	0.898 ^α	68.8(±17.7)	0.551 ^β
	Var(n=72)	81.3(±23.5)		72.0(±22.3)		72.0(±25.7)		52.8(±18.3)		70.4(±40.8)		75.9(±38.0)		67.2(±14.6)		62.9(±21.2)	
Molnupiravir	Yok(n=72)	83.1(±22.2)	0.005^β	73.5(±21.6)	0.465 ^β	73.5(±24.9)	0.022^β	54.0(±18.2)	0.122 ^β	75.0(±37.3)	0.005^β	75.0(±38.3)	0.813 ^β	66.7(±14.8)	0.584 ^β	64.7(±21.1)	0.105 ^β
	Var(n=8)	65.7(±24.1)		67.2(±25.0)		53.1(±21.1)		43.1(±17.5)		34.4(±42.1)		83.3(±25.2)		70.5(±15.3)		53.1(±16.2)	
Oksijen	Yok(n=62)	85.4(±18.4)	0.009^β	73.6(±21.5)	0.637 ^β	74.0(±24.6)	0.080 ^β	54.0(±18.9)	0.325 ^α	75.0(±35.9)	0.193 ^β	78.5(±35.2)	0.278 ^β	67.5(±15.6)	0.647 ^α	64.8(±20.8)	0.314 ^β
	Var(n=18)	67.5(±30.9)		70.4(±23.3)		62.9(±25.9)		49.1(±16.5)		56.9(±48.3)		66.7(±42.8)		65.7(±11.4)		59.4(±21.0)	
Steroid	Yok(n=56)	84.8(±18.2)	0.221 ^β	72.8(±36.4)	0.889 ^β	73.1(±24.4)	0.337 ^β	53.4(±18.1)	0.737 ^α	73.7(±36.4)	0.662 ^β	79.1(±33.4)	0.440 ^β	67.5(±15.4)	0.739 ^α	63.8(±20.9)	0.883 ^β
	Var(n=24)	73.3(±30.1)		73.1(±22.5)		67.7(±27.1)		51.9(±19.4)		64.5(±46.0)		68.1(±44.5)		66.3(±13.3)		62.9(±21.3)	
Doz sayısı_2	0-1 doz(n=31)	86.1(±17.2)		75.5(±19.8)		73.3(±24.8)		56.2(±17.9)		77.4(±36.7)		74.2(±40.1)		66.9(±15.2)		64.0(±19.4)	
	2+doz(n=49)	78.3(±25.5)	0.181 ^β	71.2(±23.1)	0.511 ^β	70.3(±25.6)	0.638 ^β	50.8(±18.5)	0.196 ^α	66.8(±40.9)	0.220 ^β	76.8(±35.5)	0.839 ^β	67.3(±14.6)	0.923 ^α	63.2(±21.9)	0.984 ^β

γ:ANOVA, α:T-test,ø:Kruskal-Wallis, β:Mann-Whitney U, Ss: Standart Sapma

Komorbiditesi olanlar ve olmayanlar arasında yapılan karşılaştırmada en az bir komorbiditesi olan hastaların olmayanlara göre fiziksel fonksiyon ($p<0.001$), sosyal işlev ($p=0.029$), ağrı ($p=0.001$), fiziksel rol kısıtlılığı ($p=0.002$) ve genel sağlık ($p=0.037$) puanları anlamlı olarak daha düşük saptandı. Komorbiditeler ayrı ayrı incelendiğinde hipertansiyonu olan hastaların fiziksel fonksiyon ($p<0.001$), vitalite ($p=0.025$) ve fiziksel rol kısıtlılığı ($p=0.004$) puanları anlamlı olarak daha düşük bulundu. Malignitesi olanlar ve olmayanlar karşılaştırıldığında malignitesi olanların fiziksel fonksiyon ($p=0.007$), sosyal işlev ($p=0.024$), ağrı ($p=0.013$) ve fiziksel rol kısıtlılığı ($p<0.001$) puanları olmayanlara göre anlamlı olarak daha düşük bulundu. Akciğer ilişkili hastalığı olanlara bakıldığında ise fiziksel fonksiyon ($p=0.033$), sosyal işlev ($p=0.039$) ve ağrı ($p=0.019$) puanları olmayanlara göre anlamlı olarak daha düşük saptandı. Kardiyak hastalığı olanlara bakıldığında ise ruhsal sağlık dışındaki tüm alanlarda kardiyak hastalığı olmayanlar ile yapılan karşılaştırmada SF-36 puanları anlamlı olarak daha düşük puanlar bulundu. Diyabet, transplant öyküsü ve romatolojik hastalığı olanlar ve olmayanlar arasında yapılan karşılaştırmada ise anlamlı fark saptanmadı. Hastaların rutin ilaç kullanımlarına bakıldığında ise ACEi veya ARB grubu ilaç kullananların fiziksel fonksiyon ($p=0.005$) ve fiziksel rol kısıtlılığı ($p=0.023$) puanları anlamlı olarak daha düşük bulundu. Steroid ve steroid dışı immünsüpresif tedavi alanlar ve olmayanlar arasında yapılan karşılaştırmada ise anlamlı bir fark saptanmadı. Hastaların eşlik eden komorbiditeleri ve rutin kullandıkları ilaçlara ilişkin veriler tablo 4.4'te verilmiştir.

Tablo 4.4: Komorbiditeler, rutin ilaçlar ve SF 36 Puanları karşılaştırması

		Fiziksel Fonksiyon (Ortalama,Ss)	p	Sosyal İşlev (Ortalama,Ss)	p	Ağrı (Ortalama, Ss)	p	Vitalite (Ortalama, Ss)	p	Rol Kısıtlılığı- Fiziksel (Ortalama,Ss)	p	Rol Kısıtlılığı- Emosyonel (Ortalama, Ss)	p	Ruhsal Sağlık (Ortalama, Ss)	p	Genel Sağlık (Ortalama, Ss)	p
Komorbidite varlığı	Yok(=33)	92.0(±14.4)	<0.001^β	80.0(±16.0)	0.029^β	82.0(±22.0)	0.001^β	57.2(±16.1)	0.077 ^α	84.8(±33.6)	0.002^β	77.8(±38.9)	0.397 ^β	70.7(±13.4)	0.066 ^α	69.3(±20.3)	0.037^β
	Enazl(n=47)	73.9(±24.8)		67.9(±24.1)		64.1(±24.8)		49.9(±19.4)		61.2(±75.0)		74.4(±36.3)		64.6(±15.3)		59.4(±20.5)	
Diyabet	Yok(n=66)	83.9(±20.4)	0.052 ^β	73.6(±22.0)	0.472 ^β	73.1(±24.9)	0.161 ^β	54.2(±18.0)	0.169 ^α	74.2(±37.7)	0.075 ^β	76.7(±37.4)	0.359 ^β	67.6(±14.6)	0.528 ^α	64.8(±20.4)	0.397 ^β
	Var(n=14)	69.2(±30.2)		69.9(±21.4)		63.6(±25.9)		46.8(±19.6)		55.3(±45.1)		71.4(±36.6)		64.8(±15.9)		57.9(±22.8)	
Hipertansiyon	Yok(n=60)	87.5(±16.0)	<0.001^β	74.2(±21.3)	0.375 ^β	74.3(±24.9)	0.061 ^β	55.6(±18.1)	0.025^α	77.9(±35.4)	0.004^β	78.3(±35.7)	0.280 ^β	68.1(±14.7)	0.275 ^α	66.0(±19.9)	0.123 ^β
	Var(n=20)	63.0(±30.1)		68.9(±23.6)		63.3(±24.9)		45.0(±17.2)		50.0(±44.4)		68.3(±41.1)		64.0(±14.8)		56.0(±22.3)	
KBH	Yok(n=72)	81.9(±22.4)	0.327 ^β	71.9(±22.3)	0.290 ^β	65.4(±25.4)	0.974 ^β	53.2(±18.6)	0.987 ^β	69.8(±40.0)	0.551 ^β	74.1(±38.4)	0.335 ^β	66.9(±15.2)	0.765 ^β	63.6(±20.5)	0.955 ^β
	Var(n=8)	76.3(±28.1)		81.6(±15.1)		72.8(±24.4)		50.6(±17.2)		81.2(±34.7)		91.7(±15.4)		69.0(±10.8)		62.5(±25.4)	
Malignite	Yok(n=72)	83.5(±21.7)	0.007^β	74.8(±21.3)	0.024^β	73.9(±24.1)	0.013^β	54.0(±18.8)	0.053 ^β	76.4(±37.0)	<0.001^β	76.4(±36.5)	0.770 ^β	67.5(±15.0)	0.529 ^α	64.7(±20.5)	0.118 ^β
	Var(n=8)	61.9(±25.2)		56.2(±21.2)		50.1(±25.7)		43.1(±10.3)		21.9(±24.8)		70.8(±45.2)		64.0(±13.1)		53.1(±22.5)	
Akciğer Hastalığı	Yok(n=67)	83.5(±20.8)	0.033^β	74.9(±21.6)	0.039^β	74.0(±25.4)	0.019^β	53.6(±17.6)	0.430 ^α	74.3(±37.7)	0.107 ^β	76.6(±38.1)	0.314 ^β	68.2(±15.1)	0.136 ^α	65.0(±20.8)	0.169 ^β
	Var(n=13)	70.4(±30.1)		62.5(±21.0)		58.8(±20.5)		49.2(±22.5)		53.8(±45.5)		71.8(±32.9)		61.5(±11.6)		56.1(±20.3)	
Transplant	Yok(n=74)	81.1(±23.6)	0.802 ^β	71.7(±21.9)	0.059 ^β	71.2(±24.7)	0.523 ^β	52.4(±17.9)	0.391 ^α	70.3(±39.6)	0.592 ^β	73.9(±37.9)	0.071 ^β	66.5(±14.6)	0.158 ^α	62.6(±21.0)	0.189 ^β
	Var(n=6)	85.0(±12.6)		87.9(±15.8)		74.5(±32.8)		59.2(±24.2)		79.1(±40.0)		100.0(±0.0)		75.3(±15.9)		75.9(±15.9)	
Romatolojik Hastalık	Yok(n=76)	80.7(±23.2)	0.239 ^β	72.8(±21.3)	0.587 ^β	70.8(±25.1)	0.230 ^β	52.4(±18.0)	0.288 ^α	70.7(±39.9)	0.975 ^β	67.3(±37.6)	0.725 ^β	66.8(±14.5)	0.725 ^β	63.6(±20.9)	0.958 ^β
	Var(n=4)	93.7(±9.4)		75.0(±35.4)		83.8(±26.3)		62.5(±26.3)		75.0(±35.4)		74.9(±32.0)		73.0(±21.3)		63.8(±23.9)	
Kardiyak Hastalık	Yok(n=66)	86.0(±19.3)	<0.001^β	76.2(±19.2)	0.012^β	74.9(±24.4)	0.006^β	55.0(±17.1)	0.028^α	77.3(±36.1)	0.002^β	80.3(±35.6)	0.005^β	68.6(±13.9)	0.055 ^α	66.4(±20.0)	0.016^β
	Var(n=14)	59.6(±26.4)		57.1(±27.1)		55.7(±23.3)		43.2(±21.5)		41.1(±42.3)		54.8(±38.4)		60.3(±17.1)		50.0(±20.0)	
ACEi-ARB	Yok(n=68)	83.7(±22.0)	0.005^β	73.5(±21.3)	0.684 ^β	73.3(±25.3)	0.076 ^β	53.6(±18.5)	0.307 ^α	74.6(±38.0)	0.023^β	77.9(±36.7)	0.122 ^β	66.9(±14.9)	0.763 ^α	64.9(±20.5)	0.233 ^β
	Var(n=12)	68.3(±24.5)		68.9(±25.4)		61.5(±22.5)		47.9(±17.5)		50.0(±42.6)		63.9(±38.8)		68.3(±14.3)		55.8(±21.8)	
Steroid	Yok(n=70)	80.6(±24.0)	0.947 ^β	72.6(±21.6)	0.623 ^β	70.7(±24.8)	0.288 ^β	52.9(±18.1)	0.991 ^α	72.4(±39.3)	0.717 ^β	75.2(±37.5)	0.751 ^β	66.4(±14.8)	0.364 ^β	63.2(±21.2)	0.832 ^β
	Var(n=10)	86.5(±11.3)		75.3(±24.5)		77.2(±28.4)		53.0(±20.7)		67.5(±42.6)		80.0(±35.9)		72.0(±13.9)		66.0(±18.8)	
İmmünsüpresif	Yok(n=70)	81.2(±23.8)	0.529 ^β	73.1(±21.2)	0.976 ^β	72.2(±24.3)	0.745 ^β	53.4(±18.0)	0.420 ^β	73.2(±38.6)	0.223 ^β	74.8(±37.4)	0.401 ^β	66.7(±14.9)	0.450 ^β	63.1(±21.0)	0.742 ^β
	Var(n=10)	82.5(±15.3)		71.4(±27.3)		67.0(±31.5)		50.0(±21.7)		55.0(±43.8)		83.3(±36.1)		70.0(±14.0)		67.0(±20.4)	

α:T-test,β:Mann-Whitney U, ACEi: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü,ARB: Anjiyotensin Reseptör Blokörü, KBH: Kronik Böbrek Hastalığı, Ss: Standart Sapma

Hastaların servis yatışlarındaki en kötü laboratuvar değerleri ile taburculuk sonrası SF-36 puanları karşılaştırıldı. Laboratuvar eşik değerleri olarak hastane referans değerleri kullanıldı. Hemogloblin değeri düşük olanların yüksek olanlara göre fiziksel fonksiyon ($p=0.002$), ağrı ($p=0.01$) ve fiziksel rol kısıtlılığı ($p=0.005$) puanları anlamlı olarak daha düşük saptandı. Hastaların lenfosit sayısı ve SF-36 puanları arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Albümin değeri referans aralıktan düşük olan hastaların fiziksel fonksiyon ($p<0.001$), fiziksel rol kısıtlılığı ($p=0.024$) ve ruhsal sağlık ($p=0.047$) puanları albümin değerleri referans aralıkta olanlara göre anlamlı olarak daha düşük saptandı. ALT, AST, CK, LDH, CRP, prokalsitonin değerleri ile SF-36 puanları arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. Ferritin değeri yüksek olan hastaların fiziksel fonksiyon ($p=0.042$) ve fiziksel rol kısıtlılığı ($p=0.027$) puanları normal olanlara göre daha düşük saptandı. Troponin değeri yüksek olanların fiziksel fonksiyon ($p=0.036$), fiziksel rol kısıtlılığı ($p=0.01$) ve emosyonel rol kısıtlılığı ($p=0.046$) puanları troponin değeri normal olanlara göre anlamlı olarak daha düşük saptandı. Hastalar ABH varlığına göre karşılaştırıldığında ise yatışları süresince ABH tablosuna girenlerin fiziksel fonksiyon puanı diğer gruba göre anlamlı olarak daha düşük saptandı ($p=0.025$).

Hastaların laboratuvar değerlerine ilişkin veriler tablo 4.5'te verilmiştir.

Tablo 4.5 Laboratuvar Değerleri ve SF-36 Puanları Karşılaştırması

		Fiziksel Fonksiyon (Ortalama,Ss)	p	Sosyal İşlev (Ortalama,Ss)	p	Ağrı (Ortalama, Ss)	p	Vitalite (Ortalama, Ss)	p	Rol Kısıtlılığı- Fiziksel (Ortalama, Ss)	p	Rol Kısıtlılığı- Emosyonel (Ortalama, Ss)	p	Ruhsal Sağlık (Ortalama, Ss)	p	Genel Sağlık (Ortalama, Ss)	p
Hemoglobin	Düşük(n=38)	74,3(±25,1)	0.002^β	71.5(±23.0)	0.741 ^β	64.6(±25.0)	0.010^β	51.2(±18.3)	0.420 ^α	61.1(±40.1)	0.005^β	74.5(±37.5)	0.777 ^β	67.1(±12.9)	0.997 ^α	61.3(±22.2)	0.444 ^β
	Normal(n=42)	87,7(±18,8)		74.1(±20.9)		77.7(±23.8)		54.5(±18.5)		79.7(±37.1)		76.9(±37.1)		67.1(±16.3)		65.6(±19.5)	
Lenfosit	Düşük(n=56)	78.9(±25.7)	0.396 ^β	75.0(±21.6)	0.273 ^β	71.5(±25.2)	0.837 ^β	54.1(±16.5)	0.427 ^α	72.3(±38.6)	0.533 ^β	77.9(±36.6)	0.446 ^β	68.1(±12.6)	0.991 ^β	63.0(±19.7)	0.860 ^β
	Normal(n=23)	87.8(±12.6)		67.1(±22.1)		71.7(±26.1)		50.0(±22.6)		69.6(±41.9)		71.0(±39.3)		65.3(±19.2)		64.8(±24.2)	
Albümin	Düşük(n=45)	73.4(±26.6)	<0.001^β	70.9(±20.2)	0.189 ^β	68.6(±24.4)	0.104 ^β	51.3(±17.1)	0.379 ^α	65.0(±39.3)	0.024^β	70.3(±39.1)	0.075 ^β	64.0(±11.4)	0.047^α	59.6(±21.6)	0.055 ^β
	Normal(n=35)	91.6(±10.4)		75.4(±23.8)		75.2(±26.0)		55.0(±19.9)		78.6(±38.9)		82.8(±33.8)		71.1(±17.5)		68.7(±19.0)	
ALT	Normal(n=48)	83.0(±18.4)	0.944 ^β	73.5(±23.4)	0.533 ^β	74.1(±24.2)	0.286 ^β	53.7(±17.4)	0.631 ^α	75.0(±36.4)	0.384 ^β	79.9(±33.5)	0.418 ^β	68.4(±14.8)	0.154 ^β	65.3(±20.9)	0.316 ^β
	Yüksek(n=32)	78.9(±28.2)		71.9(±19.6)		67.6(±26.5)		51.7(±19.8)		64.8(±43.5)		69.8(±41.8)		65.2(±14.8)		60.9(±20.9)	
AST	Normal(n=49)	82.4(±21.1)	0.841 ^β	73.6(±24.2)	0.399 ^β	73.2(±25.4)	0.300 ^β	53.1(±19.1)	0.891 ^α	74.5(±37.0)	0.352 ^β	76.2(±36.0)	0.861 ^β	68.0(±14.8)	0.514 ^α	64.1(±22.4)	0.616 ^β
	Yüksek(n=31)	79.7(±25.7)		71.8(±17.7)		68.7(±24.8)		52.5(±17.3)		65.3(±43.1)		75.3(±39.4)		65.7(±14.6)		62.7(±18.4)	
Ferritin	Normal(n=71)	82.6(±22.6)	0.042^β	74.2(±22.1)	0.061 ^β	73.1(±23.3)	0.117 ^β	53.4(±18.5)	0.260 ^β	74.3(±36.6)	0.027^β	76.1(±36.6)	0.979 ^β	67.4(±15.0)	0.564 ^α	64.6(±21.2)	0.140 ^β
	Yüksek(n=9)	71.1(±24.0)		62.4(±16.6)		59.1(±29.8)		48.9(±18.0)		44.4(±42.9)		74.1(±43.4)		64.4(±12.4)		55.6(±17.0)	
CK	Normal(n=46)	82.2(±23.7)	0.277 ^β	74.1(±20.2)	0.435 ^β	75.1(±23.2)	0.569 ^β	52.8(±15.3)	0.631 ^α	73.3(±38.8)	0.497 ^β	75.4(±36.1)	0.953 ^β	68.3(±12.5)	0.139 ^α	62.0(±19.7)	0.705 ^α
	Yüksek(n=23)	75.2(±24.7)		69.5(±23.2)		70.1(±27.9)		50.6(±21.6)		65.2(±42.4)		71.0(±43.0)		62.9(±16.7)		64.1(±24)	
LDH	Normal(n=34)	82.9(±24.4)	0.230 ^β	74.7(±23.6)	0.343 ^β	75.8(±22.8)	0.246 ^β	50.6(±16.9)	0.429 ^α	77.2(±39.6)	0.088 ^β	76.4(±38.1)	0.683 ^β	65.6(±16.9)	0.506 ^α	65.4(±21.5)	0.493 ^α
	Yüksek(n=39)	78.7(±23.1)		72.2(±18.6)		68.8(±26.5)		53.9(±19.1)		65.3(±40.4)		74.3(±37.8)		67.8(±12.9)		62.0(±20.5)	
Troponin	Normal(n=50)	79.9(±22.3)	0.036^β	71.4(±22.3)	0.410 ^β	72.3(±23.8)	0.137 ^β	54.7(±19.2)	0.091 ^α	69.5(±39.8)	0.010^β	76.0(±37.5)	0.046^β	66.5(±15.4)	0.678 ^α	63.3(±20.4)	0.079 ^α
	Yüksek(n=7)	53.6(±33.5)		66.1(±18.7)		54.3(±30.9)		41.4(±17.7)		28.5(±36.5)		47.6(±37.8)		64.0(±12.2)		48.5(±20.1)	
CRP	Normal(n=7)	85.0(±14.4)	0.986 ^β	71.4(±33.6)	0.747 ^β	75.0(±36.1)	0.338 ^β	45.0(±23.3)	0.208 ^β	75.0(±43.3)	0.552 ^β	85.7(±37.8)	0.321 ^β	65.1(±23.5)	0.804 ^β	57.8(±21.0)	0.397 ^β
	Yüksek(n=73)	81.0(±23.6)		73.0(±23.7)		71.2(±24.2)		53.7(±17.8)		70.5(±39.4)		74.9(±37.2)		67.3(±13.9)		64.1(±20.9)	
PCT	Normal(n=51)	80.4(±26.6)	0.267 ^β	73.5(±21.7)	0.802 ^β	71.2(±25.4)	0.897 ^β	52.2(±18.3)	0.975 ^β	72.5(±38.8)	0.497 ^β	73.8(±21.8)	0.580 ^β	65.7(±14.9)	0.188 ^α	62.8(±21.0)	0.632 ^β
	Yüksek(n=28)	82.9(±14.7)		71.6(±22.7)		71.1(±25.0)		54.8(±18.9)		67.0(±41.4)		78.6(±34.2)		70.2(±14.1)		65.6(±20.9)	
ABH	Var(n=19)	69.5(±30.1)	0.025^β	71.2(±24.4)	0.826 ^β	68.5(±25.5)	0.517 ^β	51.5(±19.9)	0.714 ^α	67.1(±41.2)	0.643 ^β	70.2(±39.0)	0.456 ^β	67.3(±16.9)	0.938 ^α	63.9(±22.1)	0.820 ^β
	Yok(n=61)	85.1(±18.9)		73.4(±21.2)		72.4(±25.1)		53.3(±17.9)		72.1(±39.0)		77.6(±36.4)		67.0(±14.1)		63.4(±20.6)	

α:T-test, β:Mann Whitney U, ABH: Akut Böbrek Hasarı, ALT: Alanin Aminotransferaz, AST: Aspartat Aminotransferaz, CK: Kreatinin Kinaz, CRP: C-Reaktif Protein, LDH: Laktat Dehidrogenaz, PCT: Prokalsitonin

SF-36 ölçeğinin her bir alt biriminin bağımsız değişkenlerden nasıl etkilendiğini belirlemek üzere lineer regresyon analizi kullanıldı. İleri yaş ($p < 0.001$, B: -0.615, CI: -0.906, -0.324), yatış günü sayısında artış ($p = 0.023$, B: -0.892, CI: -1.660, -0.125), eşlik eden malignite ($p = 0.003$, B: -19.938, CI: -32.976, -6.9) ve eşlik eden kardiyak hastalık ($p = 0.011$, B: -14.097, CI: -24.857, -3.338) ile fiziksel fonksiyon puanı arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki saptandı. Favipiravir kullanımı ($p = 0.049$, B: 7.508, CI: 0.001, 15.015) ile fiziksel fonksiyon puanı arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki saptandı. Yatış günü sayısında artış ($p = 0.003$, B: -2.01, CI: -3.322, -0.698), eşlik eden malignite ($p < 0.001$, B: -45.5, CI: -69.533, -21.467), eşlik eden akciğer hastalığı ($p = 0.047$, B: -19.473, CI: -38.644, -0.302) ve eşlik eden kardiyak hastalık ($p = 0.004$, B: -27.772, CI: -46.640, -8.904) ile fiziksel rol kısıtlılığı puanı arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki saptandı. İleri yaş ($p = 0.016$, B: -0.433, CI: -0.784, -0.082), kadın cinsiyet ($p = 0.024$, B: -10.276, CI: -19.171, -1.382), düşük eğitim seviyesi ($p = 0.025$, B: -5.136, CI: -9.597, -0.675), eşlik eden malignite ($p = 0.007$, B: -20.226, CI: -34.734, -5.717) ve eşlik eden kardiyak hastalık ($p = 0.018$, B: -15.434, CI: -28.117, -2.750) ile sosyal işlev puanı arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki saptandı. Kadın cinsiyet ($p = 0.021$, B: -12.438, CI: -22.977, -1.898), rutin immünsüpresif ilaç kullanımı ($p = 0.008$, B: -33.791, CI: -58.506, -9.076) ve eşlik eden akciğer hastalığı olması ($p = 0.007$, B: -19.087, CI: -32.684, -5.490) ile ağrı puanı arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki saptandı. Yatış süresince favipiravir kullanımı ($p = 0.035$, B: 11.521, CI: 0.830, 22.213) ve yatış öncesi dönemde COVID dışı endikasyon ile rutin steroid kullanımı ($p = 0.013$, B: 30.071, CI: 6.411, 53.732) ile ağrı puanı arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki saptandı. Kadın cinsiyet ($p = 0.023$, B: -10.215, CI: -18.985, -1.445) ve eşlik eden kardiyak hastalık ($p = 0.005$, B: -16.484, CI: -27.893, -5.074) ile genel sağlık puanı arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki saptandı. İleri yaş ile hem emsoyonel rol kısıtlanması puanı ($p = 0.009$, B: -0.645, CI: -1.121, -0.169) hem de vitalite puanı arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki saptandı ($p = 0.021$, B: -0.283, CI: -0.520, -0.045). Regresyon analizinde ruhsal sağlık ile ilişkili bir faktör gösterilemedi. Lineer regresyon analizine ilişkin veriler tablo 4.6'da verilmiştir.

Tablo 4.6 Lineer Regresyon Analizi

Bağımlı Değişken	Bağımsız Değişken	p değeri	B değeri	%95CI
Fiziksel Fonksiyon	Yaş	<0.001	-0.615	-0.906, -0.324
	Yatış Gün Sayısı	0.023	-0.892	-1.660, -0.125
	Favipiravir	0.049	7.508	0.001, 15.015
	Malignite	0.003	-19.938	-32.976, -6.900
	Kardiyak Hastalık	0.011	-14.097	-24.857, -3.338
Fiziksel Rol Kısıtlılığı	Yatış Gün Sayısı	0.003	-2.010	-3.322, -0.698
	Malignite Akciğer Hastalığı	<0.001	-45.500	-69.533, -21.467
	Kardiyak Hastalık	0.047	-19.473	-38.644, -0.302
	Kardiyak Hastalık	0.004	-27.772	-46.640, -8.904
Emosyonel Rol Kısıtlılığı	Yaş	0.009	-0.645	-1.121, -0.169
Vitalite	Yaş	0.021	-0.283	-0.520, -0.045
Ruhsal Sağlık	NA	NA	NA	NA
Sosyal İşlev	Yaş	0.016	-0.433	-0.784, -0.082
	Kadın Cinsiyet	0.024	-10.276	-19.171, -1.382
	Eğitim	0.025	-5.136	-9.597, -0.675
	Malignite	0.007	-20.226	-34.734, -5.717
	Kardiyak Hastalık	0.018	-15.434	-28.117, -2.750
Ağrı	Kadın Cinsiyet	0.021	-12.438	-22.977, -1.898
	Favipravir	0.035	11.521	0.830, 22.213
	Steroid-Rutin	0.013	30.071	6.411, 53.732
	İmmunsupresif Akciğer Hastalığı	0.008	-33.791	-58.506, -9.076
	Kardiyak Hastalık	0.007	-19.087	-32.684, -5.490
Genel Sağlık	Kadın Cinsiyet	0.023	-10.215	-18.985, -1.445
	Kardiyak Hastalık	0.005	-16.484	-27.893, -5.074

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda COVID-19 nedeni ile hastaneye yatırılan ve tedavi sonrası taburculukları yapılan hastaların taburculuk sonrası ilk 6 ay içerisindeki sağlıkla ilgili yaşam kalitesi SF-36 aracılığı ile değerlendirilmiştir. Hastaların demografik özellikleri, eşlik eden komorbiditeleri, aldıkları tedaviler, aşı geçmişleri ve laboratuvar değerleri incelenerek bu parametrelerin taburculuk sonrası sağlıkla ilgili yaşam kalitesi ile ilişkileri belirlenmeye çalışılmıştır.

Şu an dünyadaki güncel durumda SARS CoV 2 enfeksiyonu insidansı ve enfeksiyon ilişkili mortalite sıklığı azalmakla birlikte akut enfeksiyon sonrası dönemde hastaların hem fiziksel hem de ruhsal açıdan uzun dönemde negatif yönde etkilenimlerinin olabileceği gösterilmiş olup bu durum uzamış COVID, post COVID sendromu ya da kronik COVID gibi farklı isimlendirmelerle tanımlanmış ve CDC tarafından da U09.9 tanı kodu ile “Post Covid durumlar, tanımlanmamış” tanısı getirilmiştir (118, 119). Mevcut prevalans çalışmalarında geçirilmiş COVID enfeksiyonuna bağlı olarak her 4 ya da 5 kişiden birinin yeni bir sağlık sorunu olduğu gösterilmesi ve geleceğe yönelik modelleme çalışmalarında da bu sayının artacağına gösterilmiş olması bu durumun önem arz ettiğini ortaya koymaktadır (133, 134). Uzamış COVID sıklığı ve etkilenen kişilerin rehabilitasyonları ile ilgili çalışmaların da devam ettiği göz önünde bulundurulduğunda riskli hastaların erken belirlenmesi ve gerekli rehabilitasyon programlarına dahil edilmesi önem kazanmaktadır.

Yapılan çalışmalarda COVID enfeksiyonu sonrası hem öksürük, nefes darlığı, halsizlik, göğüs ağrısı gibi fiziksel semptomların, hem de psikolojik ve kognitif yakınmaların uzun dönemde devam edebileceği gösterilmiştir (120). Devam eden semptomların yanında hastaların yaklaşık yarısında yaşam kalitesinde düşüş olduğu da bildirilmiştir (138). Özellikle hastane yatışı gereken hastalarda taburculuk sonrası 2 aydan 12 aya kadar değişen sürelerde semptomların devam edebileceği gösterilmiştir (138).

Literatürdeki COVID sonrası yaşam kalitesini değerlendiren çalışmalara bakıldığında sağlıkla ilgili yaşam kalitesini değerlendirmede hem EQ-5D hem de SF-36 ölçeğini kullanan çalışmalar mevcut olmakla birlikte her iki ölçeğin de hem yatan

hem ayaktan hastalarda ve farklı medikal durumlarda benzer öngörü değerinde olduğu gösterilmiştir (172).

Literatürde COVID enfeksiyonu sonrası SF-36 ölçeği ile yaşam kalitesi değerlendirmesi yapan çalışmalar en çok ve en az etkilenen SF-36 alanı açısından incelendi. Chen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (173) en fazla sosyal fonksiyonun, en az ise fiziksel fonksiyonun etkilendiği gösterilmiş. Hem Temperoni ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (174) hem de Strumiliene ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (175) en çok etkilenen alan fiziksel rol kısıtlanması olarak bulunurken en az etkilenen alan fiziksel fonksiyon olarak bulunmuş. Schandl ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (176) yine fiziksel rol kısıtlanması en fazla etkilenen alan olarak bulunurken ruhsal sağlık en az etkilenen alan olarak bulunmuş. Qu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (177) ise ruhsal sağlık en çok etkilenen alan iken fiziksel fonksiyon en az etkilenen alan olarak değerlendirilmiş. Garratt ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (178) ise vitalite en fazla etkilenen alan olarak bulunurken fiziksel fonksiyon en az etkilenen alan olarak bulunmuş.

Bizim çalışmamızda da SF-36 alanlarına bakıldığında bahsedilen çalışmaların çoğunluğunda olduğu gibi en yüksek puanı fiziksel fonksiyonda iken en düşük puanlı alan ise Garratt ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde vitalite olarak saptandı. Buna rağmen ülkemizde toplum normal değerleri üzerine yakın zamanlı bir çalışma olmaması nedeni ile bu açıdan bir karşılaştırma yapmak mümkün olmamaktadır.

Çalışmamızda tek değişkenli analizde ileri yaşın fiziksel fonksiyon ($p<0.001$), sosyal işlev ($p=0.007$), ağrı ($p=0.038$), fiziksel rol kısıtlılığı ($p=0.018$), emosyonel rol kısıtlılığı ($p=0.009$) ve genel sağlık ($p=0.046$) puanlarında düşüşle ilişkili olduğu gösterildi. Yapılan regresyon analizinde ise ileri yaş ile fiziksel fonksiyon, vitalite, sosyal işlev ve emosyonel rol kısıtlılığı puanlarının negatif yönde ilişkili olduğu gösterilmiştir. Önceki çalışmalarda da ileri yaşın hem daha ciddi SARS CoV 2 enfeksiyonu ile, hem de Post COVID sendromu gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (73, 120, 121). Literatürdeki diğer çalışmalara da bakıldığında ileri yaşın sağlıklı ilgili yaşam kalitesinin fiziksel komponentlerinde azalma açısından risk faktörü olduğu gösterilmiş olup (173, 177, 179, 180) çalışmamızda bunlara ek olarak ileri yaşın sosyal işlev ve emosyonel rol kısıtlılığı alanlarında azalma açısından da risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Bu bulgunun hem pandemi

dönemindeki yasal düzenlemeler nedeni ile hem de kişilerin hastalık korkusu nedeni ile olan bireysel kısıtlamaların etkisi ile sosyal hayatlarındaki azalmanın bir sonucu olabileceği düşünülmüştür.

Cinsiyet farklılıklarıyla ilgili olarak tek değişkenli analizde kadın cinsiyetin daha düşük genel sağlık puanı ile ilişkili olduğu gösterilmiş, regresyon analizinde ise kadın cinsiyetin sosyal işlev, ağrı ve genel sağlık puanları ile negatif bir ilişkide olduğu gösterilmiş olup bu bulgu literatürdeki diğer çalışmalar ile paraleldir (173, 177, 179, 180). Erkek cinsiyetin kritik hastalık gelişimi için risk faktörü olduğu gösterilmiş olsa da kadınların semptom süresinin daha uzun olabileceği gösterilmiş olup (181) bu durumun genel sağlık puanındaki düşüşü açıklayabileceği düşünülmüştür. Yine pandemi döneminde kadınların erkeklere göre daha yüksek post travmatik stres seviyelerinin olmasının (182) sosyal işlev ve ağrı puanlarındaki düşüş ile ilişkilendirilebileceği düşünülmüştür.

Hastaların medeni durumlarına bakıldığında bekar olan hastaların emosyonel rol kısıtlılığı puanının evli olanlara göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmasının nedeninin evli bireylerin aile ile ilişkili sorumlulukları nedeni ile olabileceği düşünülmüştür. Buna rağmen regresyon analizinde bekar olmak sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinde düşüş açısından bağımsız bir risk faktörü olarak gösterilememiştir.

Hastaların eğitim durumuna ilişkin yapılan tek değişkenli analizde daha düşük eğitim düzeyinin fiziksel fonksiyon ($p<0.001$), sosyal işlev ($p=0.017$), ağrı ($p=0.014$), fiziksel rol kısıtlılığı ($p=0.003$), emosyonel rol kısıtlılığı ($p=0.013$) ve genel sağlık ($p=0.02$) puanlarında düşüş ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca regresyon analizinde düşük eğitim düzeyi sosyal işlevde azalma ile ilişkili bulunmuştur. Çalışmamızda daha düşük eğitim düzeyine sahip olan hastaların genel olarak daha ileri yaşta olmasının tek değişkenli analizdeki bulguları açıklayabileceği düşünülmüştür. Düşük eğitim düzeyinin sosyal işlevdeki azalma açısından bir risk faktörü olarak saptanmasında ise pandemi döneminde daha düşük eğitim düzeyine sahip bireylerin gelirlerinin daha fazla kısıtlanması ve bu grupta işsizliğin artmasının etkisi olabilir.

Çalışmamızda alkol kullanımı ile daha yüksek fiziksel fonksiyon ($p=0.035$) ve ağrı ($p=0.01$) puanı arasında tek değişkenli analizde anlamlı ilişki saptanmasına rağmen regresyon analizinde anlamlı bir bulgu bulunamadı. Bu durumun nedeni

olarak çalışmamızda alkol kullanan hastaların daha genç yaş grubundan olmasının etkili olduğu düşünüldü.

Sigara kullanımı ve VKİ'ye göre yapılan analizlerde ise anlamlı bir fark saptanmadı. Literatüre bakıldığında da sigara kullanımı ve VKİ ile COVID sonrası yaşam kalitesi ile anlamlı bir ilişki gösterebilen bir çalışmaya rastlanmadı.

Çalışmamızda hastaların aşı durumlarına göre yapılan karşılaştırmada SARS CoV 2 enfeksiyonu öncesi 3 ve daha fazla doz aşı yapılmış hastaların fiziksel fonksiyon ($p=0.003$) ve ağrı ($p=0.011$) puanları daha az sayıda doz aşısı olanlara göre anlamlı olarak daha düşük saptandı. Etkin aşı dozunun genel olarak 2 kabul edilmesi üzerine 2 ve daha fazla doz aşısı olanlar ile 2'den daha az doz aşısı olanlar arasında yapılan karşılaştırmada SF-36 puanları arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Azzolini ve arkadaşlarının yürüttüğü 2560 hastalık prospektif kohort çalışmada aşısız bireylere göre aşı olan bireylerin doz bağımlı olarak Post COVID sendromu prevalansını azalttığı gösterilmiş olsa da bizim çalışmamızdan farklı olarak bu çalışma grubu hospitalize olmayan hafif COVID enfeksiyonu geçiren bireylerden oluşturulmuş ve aşı türü olarak sadece BNT162b2 kullanılmıştır (140). Çalışmamızın yapıldığı dönemde aşılı kabul edilen hastaların ülkemizde daha yaygın olarak kullanılmış olan inaktive virüs aşısının olmasının anlamlı bir ilişki bulunamamasına neden olabileceği düşünülmüştür. Tek değişkenli analizde 3 ve daha fazla doz aşısı olanların fiziksel fonksiyon ve ağrı puanlarındaki düşüklüğünde ise bu hastaların yaş ortalamasının genel yaş grubuna göre daha yüksek olması ve eşlik eden komorbiditelerinin daha fazla olmasının etkili olabileceği düşünülmüştür.

Molnupiravir kullanımına bakıldığında molnupiravir alan hastaların almayanlara göre fiziksel fonksiyon ($p=0.005$), ağrı ($p=0.022$) ve fiziksel rol kısıtlılığı ($p=0.005$) puanları anlamlı olarak daha düşük olmasına molnupiravir tedavisinin ciddi hastalık gelişimi açısından yüksek riskli gruba verilmesinin neden olabileceği düşünülmüştür.

Yapılan regresyon analizinde favipiravir kullanımının ağrı ve fiziksel fonksiyon puanlarındaki düşüş için koruyucu faktör olabileceği gösterilmiştir. SARS CoV 2 enfeksiyonunda favipiravir kullanımı ile ilgili yapılmış olan çalışmalar incelendiğinde favipiravir kullanımının mortalite ve mekanik ventilasyon ihtiyacı gelişimine katkısı olmadığı fakat semptom süresini kısaltabileceğini gösteren

çalışmalar mevcuttur (99, 100, 101). Daha uzun semptom süresinin daha düşük yaşam kalitesi ile ilişkili olduğu da düşünüldüğünde favipiravir kullanımının sağlıklı ilgili yaşam kalitesinin özellikle devam eden semptomlarla yakın ilişkisi olan fiziksel fonksiyon ve ağrı komponentleri üzerine pozitif yönde katkı sağlayabileceği düşünülebilir.

Çalışmamızda servis yatışında oksijen ihtiyacı olan hastaların olmayanlara göre fiziksel fonksiyon puanları anlamlı olarak daha düşük saptandı ($p=0.009$). Çalışmamıza yoğun bakım ihtiyacı gelişen hastalar dahil edilmemiş olsa da yoğun bakım ve mekanik ventilasyon ihtiyacının taburculuk sonrası daha düşük yaşam kalitesi ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcut olup (179, 183) oksijen ihtiyacı gelişmesinin yoğun bakım ve mekanik ventilasyon ihtiyacı gibi kritik hastalık göstergelerinden biri olduğu göz önünde bulundurulduğunda bu beklenen bir bulgudur.

Pnömoni gelişimi ile sağlıklı ilişkili yaşam kalitesi arasında anlamlı bir ilişki çalışmamızda saptanmadı. Anastasio ve arkadaşlarının SARS CoV 2 enfeksiyonu sonrası akciğer fonksiyonu ve yaşam kalitesi ile ilgili yaptıkları çalışmada (184), COVID enfeksiyonu sonrası 4. ayda akciğer fonksiyonlarında azalma saptanmış olsa da sağlıklı ilgili yaşam kalitesinde anlamlı bir azalma saptanmamış. Yoğun bakım ve mekanik ventilasyon ihtiyacının daha önce de bahsedildiği üzere daha düşük yaşam kalitesi için risk faktörü olarak gösterilmiş olup bu grup çalışmamıza dahil edilmediği için yoğun bakım ve mekanik ventilasyon ihtiyacı gerektirmeyen akciğer tutulumunun sağlıklı ilgili yaşam kalitesi üzerine negatif bir etkisi olmadığı söylenebilir.

Daha uzun hastane yatışı çalışmamızda fiziksel fonksiyon ve fiziksel rol kısıtlılığı ile negatif ilişkili olarak saptanmış olup bu hastaların hastane yatışlarındaki dönemde fiziksel aktivitelerinin kısıtlandığı düşünüldüğünde taburculuk sonrası fiziksel kapasitede kısıtlanmanın beklenen bir bulgu olduğu düşünülmüştür.

Komorbiditesi olanlar ve olmayanlar arasında yapılan karşılaştırmada en az bir komorbiditesi olan hastaların olmayanlara göre fiziksel fonksiyon ($p<0.001$), sosyal işlev ($p=0.029$), ağrı ($p=0.001$), fiziksel rol kısıtlılığı ($p=0.002$) ve genel sağlık ($p=0.037$) puanları anlamlı olarak daha düşük saptandı. Çalışmamızda eşlik eden malignite ile fiziksel fonksiyon, fiziksel rol kısıtlılığı ve sosyal işlev arasında

negatif yönde anlamlı bir ilişki saptandı. Kardiyak hastalık ise fiziksel fonksiyon, sosyal işlev ve genel sağlık ile negatif ilişkili olarak bulundu. Akciğer hastalığı ise fiziksel rol kısıtlılığı ve ağrı ile negatif ilişkili olarak gösterildi. Literatüre bakıldığında Arab-Zozani ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada eşlik eden diyabet ($p<0.001$) ve eşlik eden kalp yetmezliği olması ($p=0.002$) daha düşük yaşam kalitesi ile ilişkili bulunmuş olup bunlar daha düşük sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi için bağımsız birer risk faktörü olarak gösterilmiştir (179). Todt ve arkadaşlarının yürüttüğü çalışmada ise eşlik eden diyabet, hipertansiyon, kalp yetmezliği tek değişkenli analizde daha düşük yaşam kalitesi ile ilişkili olarak gösterilse de regresyon analizinde anlamlı bir ilişki saptanamamıştır (180). Eşlik eden kardiyak ve akciğer hastalıklarının daha ciddi SARS CoV 2 enfeksiyonu açısından birer risk faktörü olduğu düşünüldüğünde (73) bu hastalarda yaşam kalitesinde azalmanın görülmesi beklenmektedir. Çalışmamızda diyabetin bir risk faktörü olarak saptanmamasının nedeninin araştırma grubunda diyabeti olan hastaların kan şekerlerinin regüle olarak seyretmesi ve bu hastaların yatışlarında steroid ihtiyacı olmamasına bağlı olduğu düşünülmüştür. Eşlik eden malignitenin çalışmamızda risk faktörü olarak saptanması bu hastaların immünsüpresif durumları ile açıklanabilir. Chen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada eşlik eden KBH olması fiziksel rol kısıtlılığı komponentinde düşüş için risk faktörü olarak gösterilmiştir (173). Çalışmamıza dahil edilen KBH hastalarının büyük çoğunluğunu renal transplant alıcıları oluşturmakta olup bu hastalarda diğer komorbiditeler ile karşılaştırıldığında sağlıkla ilgili yaşam kalitesinin herhangi bir komponenti ile ilgili anlamlı bir düşüş saptanamamıştır. Ayrıca çalışmamızda başka bir nedenle rutin steroid tedavisi alıyor olmanın ağrı komponenti ile ilgili koruyucu faktör olabileceği gösterilmiştir. Renal transplant alıcılarının da rutin steroid kullanımı olduğu göz önünde bulundurulduğunda çalışmamızda KBH'nın bir risk faktörü olarak saptanmamasının nedeninin bu olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda hastaların yatışlarındaki laboratuvar değerleri regresyon analizinde sağlıkla ilgili yaşam kalitesinde düşüş için risk faktörü olarak gösterilememiş olsa da tek değişkenli analizde hemoglobin değerinde düşüklüğün fiziksel fonksiyon ($p=0.002$), ağrı ($p=0.01$) ve fiziksel rol kısıtlılığı ($p=0.005$) puanlarındaki düşüş ile, albümin değerinde düşüklüğün fiziksel fonksiyon ($p<0.001$),

fiziksel rol kısıtlılığı ($p=0.024$) ve ruhsal sağlık ($p=0.047$) puanlarındaki düşüş ile, ferritin değerindeki yüksekliğin fiziksel fonksiyon ($p=0.042$) ve fiziksel rol kısıtlılığı ($p=0.027$) puanlarında düşüş ile, troponin değerindeki yüksekliğin ise fiziksel fonksiyon ($p=0.036$), fiziksel rol kısıtlılığı ($p=0.01$) ve emosyonel rol kısıtlılığı ($p=0.046$) puanlarında düşüş ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca hastaların bazal kreatinin değerlerine göre bakıldığında ABH varlığının fiziksel fonksiyon puanında düşüş ($p=0.025$) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Laboratuvar bulguları ve sağlıkla ilgili yaşam kalitesi arasındaki ilişki açısından literatür incelendiğinde Qu ve arkadaşlarının Çin’de yürüttüğü 540 hastanın dahil edildiği kohort çalışmada sağlıkla ilgili yaşam kalitesi taburculuktan sonraki 3. ayda SF-36 ölçeği ile değerlendirilmiş (177). Hastaların 3. ayda lökosit, hemoglobin, CRP, ALT, AST, bilirubin, albümin, BUN, kreatinin değerlerine bakılmış. Lojistik regresyon analizinde SF-36’nın fiziksel alanlarında düşüş için kadın cinsiyet ($p=0.035$), ileri yaş ($p=0.004$) ve fiziksel semptomların devam ediyor olması ($p<0.001$) risk faktörü olarak bulunmuş. SF-36’nın mental komponentlerinde düşüş için cinsiyetler arası fark saptanmamış, fiziksel semptomların devam etmesi risk faktörü olarak saptanmış ($p<0.001$). Tek değişkenli analizde hemoglobin ($p=0.038$) ve albüminde ($p=0.042$) düşüklük ve fiziksel komponentlerde düşüş arasında anlamlı ilişki gösterilmesine rağmen bizim çalışmamızda olduğu gibi regresyon analizinde laboratuvar bulguları sağlıkla ilgili yaşam kalitesinde düşüş açısından bir risk faktörü olarak gösterilememiş. Sneller ve arkadaşlarının yürütmüş olduğu bir kohort çalışmada dökümente SARS CoV 2 enfeksiyonu olan hastalar semptom başlangıcından itibaren en az 6 hafta sonra olacak şekilde SARS CoV 2 enfeksiyon öyküsü olmayan kontrol grubu ile karşılaştırılmış (185). Hastalar semptom, laboratuvar değerleri, sağlıkla ilgili yaşam kalitesi, kognitif testler, kardiyovasküler durum açısından değerlendirilmiş. SARS CoV 2 enfeksiyonu öyküsü olan hastaların %55’inde Post COVID açısından uyumlu şekilde devam eden semptomlar saptanmış. Bu hastaların kontrol grubu ile yapılan karşılaştırmalarında sağlıkla ilgili yaşam kalitesi COVID geçiren grupta anlamlı olarak daha düşük bulunmuş. İnflamatuvar belirteçleri de içeren laboratuvar parametrelerine bakıldığında ise her iki grup arasında anlamlı fark saptanmamış. Yine Sneller ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Post COVID sendromu kriterlerini karşılayan hastalarda nasofarengeal sürüntüde SARS CoV 2 RNA’nın negatif olması

ve bakılan inflamatuvar belirteçlerde kontrol grubuna göre anlamlı fark saptanmamış olması Post COVID sendromundan devam eden immün sistem aktivasyonunun sorumlu olduğu görüşünü zayıflatmaktadır. Bizim çalışmamızda tek değişkenli analizde saptanmış olan bulguların daha çok hastaların yaşı ve eşlik eden diğer hastalıklarına bağlı olduğu düşünülmüştür.

Sonuç olarak çalışmamızda SARS CoV 2 enfeksiyonu sonrası hastaların sağlıkla ilgili yaşam kalitesi ile ilişkili olabilecek hem hastalık hem de hasta ilişkili faktörler incelenmiştir. Yaptığımız incelemelerde sağlıkla ilgili yaşam kalitesinde düşüş için primer hastalıktan çok hasta ilişkili faktörler ön plana çıkmaktadır. Bunlar arasında ise özellikle yaş, cinsiyet ve eşlik eden kardiyak hastalık, akciğer hastalığı ve malignite önemli faktörler olarak belirlenmiştir. Hastalık ilişkili faktörlerden ise hastane yatışının uzaması sağlıkla ilgili yaşam kalitesinin fiziksel komponentlerinde düşüş ile ilişkili bulunmuş, COVID enfeksiyonu için favipiravir kullanımının ise ağrı ve fiziksel fonksiyon komponentinde düşüşten koruyucu olabileceği gösterilmiştir.

Dünya genelinde SARS CoV 2 insidansı azalmakla birlikte Post COVID sendromu başlığı altında toplanan hastalığın uzamış etkileri ve hastaların uzun dönemde sağlıkla ilgili yaşam kalitelerindeki değişimler görece yeni bir konu olup çalışmalar halen devam etmektedir. Çalışmamız bu durum ile ilişkili olabilecek bazı faktörleri göstermesi açısından literatüre katkı sağlamaktadır.

Çalışmamızda az sayıda hasta olması ve laboratuvar değerlerinde birtakım eksik veriler olması çalışmamızın temel kısıtlılıklarıdır. Daha büyük hasta popülasyonları ile yapılacak çalışmalar SARS CoV 2 enfeksiyonu sonrası sağlıkla ilgili yaşam kalitesinde azalma için olası risk faktörlerinin daha net bir şekilde ortaya konmasına yardımcı olacaktır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

COVID 19 enfeksiyonu sonrası semptomların uzun dönem devam etmesi olarak kendini gösteren Post COVID sendromu şu an dünyada önem kazanmaktadır. Bunun ortaya çıkardığı sonuçlardan biri de bu hastaların sağlıkla ilgili yaşam kalitelerindeki azalmadır. Bu durum açısından risk grubunda olan hastaları erken belirleyip önlem, izlem ve rehabilitasyon açısından erken harekete geçmenin fayda sağlayacağı düşünülmektedir.

Çalışmamızda COVID 19 enfeksiyonu nedeni ile hastaneye yatan hastalarda taburculuk sonrası sağlıkla ilgili yaşam kaliteleri SF-36 ölçeği aracılığıyla değerlendirildi ve sağlıkla ilgili yaşam kalitesinde azalma ile ilişkili olabilecek hasta ve hastalık kaynaklı parametreler belirlenmeye çalışıldı.

Yapılan regresyon analizinde ileri yaşın SF-36 ölçeğinin fiziksel fonksiyon, vitalite, sosyal işlev ve emosyonel rol kısıtlılığı komponentlerinde azalma ile ilişkili olduğu gösterildi.

Kadın cinsiyetin sosyal işlev, ağrı ve genel sağlık puanlarında azalma ile ilişkili olduğu gösterildi.

Eğitim düzeyinde azalma sosyal işlev komponentinde azalma ile ilişkili olduğu gösterildi.

Sigara ve alkol kullanımı ve VKİ ile sağlıkla ilgili yaşam kalitesi arasında anlamlı bir ilişki saptanamadı.

Hastaların COVID 19'a yönelik aldıkları tedavilere bakıldığında favipiravir kullanımı fiziksel fonksiyon ve ağrı puanlarında düşüş açısından koruyucu faktör olarak saptandı. Daha önce yapılmış çalışmalarda mortalite üzerine anlamlı katkısının olmaması nedeni ile favipiravir kullanımı güncel pratikte terk ediliyor olsa da viral klerense katkıda bulunduğu ve semptom süresini kısalttığına ilişkin çalışmalar mevcut olup bizim çalışmamızdaki bulguları desteklemektedir. Daha ileri çalışmalar ile favipiravir kullanımının Post COVID sendromu açısından tekrar gündeme gelebileceği düşünülebilir.

Literatürdeki güncel çalışmalarda COVID 19 aşılarının Post COVID sendromu prevalansını azalttığını gösterilmiş olsa da bizim çalışmamızda hastaların aşı durumları sağlıkla ilgili yaşam kalitesinde azalma için koruyucu bir faktör olarak

saptanmamıştır. Bu durumun literatürdeki çalışmalarda mRNA aşuları baz alınırken bizim hasta popülasyonumuzun mRNA ve inaktive virüs aşularını olmuş heterojen bir grup olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür.

Daha uzun hastane yatışı çalışmamızda fiziksel fonksiyon ve fiziksel rol kısıtlılığı için risk faktörü olarak saptanmıştır.

Çalışmamızda eşlik eden malignite fiziksel fonksiyon, fiziksel rol kısıtlılığı ve sosyal işlev; kardiyak hastalık fiziksel fonksiyon, sosyal işlev ve genel sağlık; akciğer hastalığı ise fiziksel rol kısıtlılığı ve ağrı komponentlerinde düşüş ile negatif ilişkili olarak gösterildi. Bu bulguların literatürdeki benzer diğer çalışmalar ile korele olduğu görüldü.

Hastaların hastane yatışlarındaki oksijen ihtiyacı, pnömoni tablosu ve laboratuvar belirteçleri SF-36'nın herhangi bir komponenti için risk faktörü olarak saptanmadı. Bu bulgular ile yoğun bakım ihtiyacı gelişmemiş hastaların hastane yatışlarındaki hastalık ilişkili faktörlerin taburculuk sonrası sağlıkla ilgili yaşam kalitesi üzerine anlamlı bir etkisi olmadığı söylenebilir. Güncel bazı çalışmalarda da Post COVID sendromu patofizyolojisinde devam eden immün sistem aktivasyonu olduğu hipotezi ile uyuşmayan bulgular elde edilmiştir.

COVID enfeksiyonu sonrası sağlıkla ilgili yaşam kalitesi üzerine daha fazla sayıda hastayla yapılacak çalışmalara ihtiyaç olsa da çalışmamızda belirlenen özellikle hasta ilişkili faktörlerin taburculuk sonrası daha yakın takip ve gerekli multidisipliner yaklaşımla rehabilitasyon programlarına yönlendirilme açısından yol gösterebileceği ve bu yaklaşımın uzun dönemde sağlıkla ilgili yaşam kalitesine katkısı olabileceği düşünülmüştür.

7. KAYNAKLAR

1. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun.* 2020 May;109:102433. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102433. Epub 2020 Feb 26. PMID: 32113704; PMCID: PMC7127067.
2. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2019 Mar;17(3):181-192. doi: 10.1038/s41579-018-0118-9. PMID: 30531947; PMCID: PMC7097006.
3. World Health Organization. Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. <http://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020> (14.08.2022 tarihinde erişilmiştir).
4. Bosch BJ, van der Zee R, de Haan CA, Rottier PJ. The coronavirus spike protein is a class I virus fusion protein: structural and functional characterization of the fusion core complex. *J Virol.* 2003 Aug;77(16):8801-11. doi: 10.1128/jvi.77.16.8801-8811.2003. PMID: 12885899; PMCID: PMC167208.
5. To KK, Tsang OT, Leung WS, Tam AR, Wu TC, Lung DC, Yip CC, Cai JP, Chan JM, Chik TS, Lau DP, Choi CY, Chen LL, Chan WM, Chan KH, Ip JD, Ng AC, Poon RW, Luo CT, Cheng VC, Chan JF, Hung IF, Chen Z, Chen H, Yuen KY. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2020 May;20(5):565-574. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30196-1. Epub 2020 Mar 23. PMID: 32213337; PMCID: PMC7158907.
6. Rijkers G, Murk JL, Wintermans B, van Looy B, van den Berge M, Veenemans J, Stohr J, Reusken C, van der Pol P, Reimerink J. Differences in Antibody Kinetics and Functionality Between Severe and Mild Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infections. *J Infect Dis.* 2020 Sep 14;222(8):1265-1269. doi: 10.1093/infdis/jiaa463. PMID: 32726417; PMCID: PMC7454692.
7. da Rosa Mesquita R, Francelino Silva Junior LC, Santos Santana FM, Farias de Oliveira T, Campos Alcântara R, Monteiro Arnozo G, Rodrigues da Silva Filho E, Galdino Dos Santos AG, Oliveira da Cunha EJ, Salgueiro de Aquino SH, Freire de Souza CD. Clinical manifestations of COVID-19 in the general population: systematic review. *Wien Klin Wochenschr.* 2021 Apr;133(7-8):377-382. doi: 10.1007/s00508-020-01760-4. Epub 2020 Nov 26. PMID: 33242148; PMCID: PMC7689634.
8. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China.

- Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. 2020 Feb 10;41(2):145-151. doi: 10.3760/cma.j.issn.0254- 6450.2020.02.003.. 2020
9. Abate SM, Ahmed Ali S, Mantfardo B, Basu B. Rate of Intensive Care Unit admission and outcomes among patients with coronavirus: A systematic review and Meta-analysis. PLoS One. 2020 Jul 10;15(7):e0235653. doi: 10.1371/journal.pone.0235653. PMID: 32649661; PMCID: PMC7351172.
 10. Ma S, Xu C, Liu S, Sun X, Li R, Mao M, et al. Efficacy and safety of systematic corticosteroids among severe COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Signal Transduct Target Ther. 2021;6(1):1–7.
 11. Pons S, Fodil S, Azoulay E, Zafrani L. The vascular endothelium: the cornerstone of organ dysfunction in severe SARS-CoV-2 infection. Crit Care. 2020;24(1):1–8.
 12. Dong Y, Shamsuddin A, Campbell H, Theodoratou E. Current COVID-19 treatments: Rapid review of the literature. J Glob Health. 2021 Apr 24;11:10003. doi: 10.7189/jogh.11.10003. PMID: 33959261; PMCID: PMC8068411.
 13. T.C. Sağlık Bakanlığı Covid-19 Rehberi Kasım 2020 (<https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39296/0/covid-19rehberiantisitokin-antiinflamatuartedavilerkoagulopatiyonetimipdf.pdf>) adresinden 24.08.2022 tarihinde erişilmiştir.
 14. Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development. Nature. 2020 Oct;586(7830):516-527. doi: 10.1038/s41586-020-2798-3. Epub 2020 Sep 23. PMID: 32967006.
 15. Post-COVID Conditions: Information for Healthcare Providers <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/post-covid-conditions.html> adresinden 24.08.2022 tarihinde erişilmiştir
 16. Kaur N, Singh R, Dar Z, Bijarnia RK, Dhingra N, Kaur T. Genetic comparison among various coronavirus strains for the identification of potential vaccine targets of SARS-CoV2. Infect Genet Evol. 2021 Apr;89:104490. doi: 10.1016/j.meegid.2020.104490. Epub 2020 Aug 1. PMID: 32745811; PMCID: PMC7395230.
 17. Masters PS, Kuo L, Ye R, Hurst KR, Koetzner CA, Hsue B. Genetic and molecular biological analysis of protein-protein interactions in coronavirus assembly. Adv Exp Med Biol. 2006;581:163-73. doi: 10.1007/978-0-387-33012-9_29. PMID: 17037525; PMCID: PMC7123481.
 18. Siu YL, Teoh KT, Lo J, Chan CM, Kien F, Escriou N, Tsao SW, Nicholls JM, Altmeyer R, Peiris JS, Bruzzone R, Nal B. The M, E, and N structural proteins of the severe acute respiratory syndrome coronavirus are required for efficient assembly, trafficking, and release of virus-like particles. J Virol. 2008 Nov;82(22):11318-30. doi: 10.1128/JVI.01052-08. Epub 2008 Aug 27. PMID: 18753196; PMCID: PMC2573274.

19. Hulswit RJ, de Haan CA, Bosch BJ. Coronavirus Spike Protein and Tropism Changes. *Adv Virus Res.* 2016;96:29-57. doi: 10.1016/bs.aivir.2016.08.004. Epub 2016 Sep 13. PMID: 27712627; PMCID: PMC7112277.
20. Vellas C, Delobel P, de Souto Barreto P, Izopet J. COVID-19, Virology and Geroscience: A Perspective. *J Nutr Health Aging.* 2020;24(7):685-691. doi: 10.1007/s12603-020-1416-2. PMID: 32744561; PMCID: PMC7301052.
21. Cucinotta D, Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta Biomed.* 2020 Mar 19;91(1):157-160. doi: 10.23750/abm.v91i1.9397. PMID: 32191675; PMCID: PMC7569573.
22. <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---10-august-2022> (14.08.2022 tarihinde erişilmiştir).
23. <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/> (14.08.2022 tarihinde erişildi).
24. Aleem A, Akbar Samad AB, Slenker AK. Emerging Variants of SARS-CoV-2 And Novel Therapeutics Against Coronavirus (COVID-19). 2022 May 12. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 34033342.
25. Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, Sax PE. Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. *Ann Intern Med.* 2021 Jan;174(1):69-79. doi: 10.7326/M20-5008. Epub 2020 Sep 17. PMID: 32941052; PMCID: PMC7505025.
26. Klompas M, Baker MA, Rhee C. Airborne Transmission of SARS-CoV-2: Theoretical Considerations and Available Evidence. *JAMA.* 2020 Jul 13. doi: 10.1001/jama.2020.12458. Epub ahead of print. PMID: 32658248.
27. Chen W, Lan Y, Yuan X, Deng X, Li Y, Cai X, Li L, He R, Tan Y, Deng X, Gao M, Tang G, Zhao L, Wang J, Fan Q, Wen C, Tong Y, Tang Y, Hu F, Li F, Tang X. Detectable 2019-nCoV viral RNA in blood is a strong indicator for the further clinical severity. *Emerg Microbes Infect.* 2020 Feb 26;9(1):469-473. doi: 10.1080/22221751.2020.1732837. PMID: 32102625; PMCID: PMC7054964.
28. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, Tan W. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA.* 2020 May 12;323(18):1843-1844. doi: 10.1001/jama.2020.3786. PMID: 32159775; PMCID: PMC7066521.
29. Jamison, D.A., Anand Narayanan, S., Trovão, N.S. *et al.* A comprehensive SARS-CoV-2 and COVID-19 review, Part 1: Intracellular overdrive for SARS-CoV-2 infection. *Eur J Hum Genet* **30**, 889–898 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41431-022-01108-8>
30. He X, Lau EHY, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X, Lau YC, Wong JY, Guan Y, Tan X, Mo X, Chen Y, Liao B, Chen W, Hu F, Zhang Q, Zhong M, Wu Y, Zhao L, Zhang F, Cowling BJ, Li F, Leung GM. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med.* 2020 May;26(5):672-

675. doi: 10.1038/s41591-020-0869-5. Epub 2020 Apr 15. Erratum in: *Nat Med*. 2020 Sep;26(9):1491-1493. PMID: 32296168.
31. Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, Yu J, Kang M, Song Y, Xia J, Guo Q, Song T, He J, Yen HL, Peiris M, Wu J. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med*. 2020 Mar 19;382(12):1177-1179. doi: 10.1056/NEJMc2001737. Epub 2020 Feb 19. PMID: 32074444; PMCID: PMC7121626.
 32. Kakodkar P, Kaka N, Baig MN. A Comprehensive Literature Review on the Clinical Presentation, and Management of the Pandemic Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Cureus*. 2020 Apr 6;12(4):e7560. doi: 10.7759/cureus.7560. PMID: 32269893; PMCID: PMC7138423.
 33. Fontana LM, Villamagna AH, Sikka MK, McGregor JC. Understanding viral shedding of severe acute respiratory coronavirus virus 2 (SARS-CoV-2): Review of current literature. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2021 Jun;42(6):659-668. doi: 10.1017/ice.2020.1273. Epub 2020 Oct 20. PMID: 33077007; PMCID: PMC7691645.
 34. Basile K, McPhie K, Carter I, Alderson S, Rahman H, Donovan L, Kumar S, Tran T, Ko D, Sivaruban T, Ngo C, Toi C, O'Sullivan MV, Sintchenko V, Chen SC, Maddocks S, Dwyer DE, Kok J. Cell-based Culture Informs Infectivity and Safe De-Isolation Assessments in Patients with Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis*. 2021 Nov 2;73(9):e2952-e2959. doi: 10.1093/cid/ciaa1579. PMID: 33098412; PMCID: PMC7665383.
 35. Bullard J, Dust K, Funk D, Strong JE, Alexander D, Garnett L, Boodman C, Bello A, Hedley A, Schiffman Z, Doan K, Bastien N, Li Y, Van Caesele PG, Poliquin G. Predicting Infectious Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 From Diagnostic Samples. *Clin Infect Dis*. 2020 Dec 17;71(10):2663-2666. doi: 10.1093/cid/ciaa638. PMID: 32442256; PMCID: PMC7314198.
 36. Arons MM, Hatfield KM, Reddy SC, Kimball A, James A, Jacobs JR, Taylor J, Spicer K, Bardossy AC, Oakley LP, Tanwar S, Dyal JW, Harney J, Chisty Z, Bell JM, Methner M, Paul P, Carlson CM, McLaughlin HP, Thornburg N, Tong S, Tamin A, Tao Y, Uehara A, Harcourt J, Clark S, Brostrom-Smith C, Page LC, Kay M, Lewis J, Montgomery P, Stone ND, Clark TA, Honein MA, Duchin JS, Jernigan JA; Public Health–Seattle and King County and CDC COVID-19 Investigation Team. Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections and Transmission in a Skilled Nursing Facility. *N Engl J Med*. 2020 May 28;382(22):2081-2090. doi: 10.1056/NEJMoa2008457. Epub 2020 Apr 24. PMID: 32329971; PMCID: PMC7200056.
 37. Plucinski MM, Wallace M, Uehara A, Kurbatova EV, Tobolowsky FA, Schneider ZD, Ishizumi A, Bozio CH, Kobayashi M, Toda M, Stewart A, Wagner RL, Moriarty LF, Murray R, Queen K, Tao Y, Paden C, Mauldin MR, Zhang J, Li Y, Elkins CA, Lu X, Herzig CTA, Novak R, Bower W, Medley AM, Acosta AM, Knust B, Cantey PT, Pesik NT, Halsey ES, Cetron MS, Tong S, Marston BJ, Friedman CR. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Americans Aboard the Diamond Princess Cruise Ship. *Clin Infect Dis*.

- 2021 May 18;72(10):e448-e457. doi: 10.1093/cid/ciaa1180. PMID: 32785683; PMCID: PMC7454359.
38. Sayampanathan AA, Heng CS, Pin PH, Pang J, Leong TY, Lee VJ. Infectivity of asymptomatic versus symptomatic COVID-19. *Lancet*. 2021 Jan 9;397(10269):93-94. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32651-9. Epub 2020 Dec 18. PMID: 33347812; PMCID: PMC7836843.
 39. Li F. Structure, Function, and Evolution of Coronavirus Spike Proteins. *Annu Rev Virol*. 2016 Sep 29;3(1):237-261. doi: 10.1146/annurev-virology-110615-042301. Epub 2016 Aug 25. PMID: 27578435; PMCID: PMC5457962.
 40. Lamers, M.M., Haagmans, B.L. SARS-CoV-2 pathogenesis. *Nat Rev Microbiol* **20**, 270–284 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00713-0>
 41. Mason RJ. Pathogenesis of COVID-19 from a cell biology perspective. *Eur Respir J*. 2020 Apr 16;55(4):2000607. doi: 10.1183/13993003.00607-2020. PMID: 32269085; PMCID: PMC7144260.
 42. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu NH, Nitsche A, Müller MA, Drosten C, Pöhlmann S. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020 Apr 16;181(2):271-280.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052. Epub 2020 Mar 5. PMID: 32142651; PMCID: PMC7102627.
 43. Dan JM, Mateus J, Kato Y, Hastie KM, Yu ED, Faliti CE, Grifoni A, Ramirez SI, Haupt S, Frazier A, Nakao C, Rayaprolu V, Rawlings SA, Peters B, Krammer F, Simon V, Saphire EO, Smith DM, Weiskopf D, Sette A, Crotty S. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science*. 2021 Feb 5;371(6529):eabf4063. doi: 10.1126/science.abf4063. Epub 2021 Jan 6. PMID: 33408181; PMCID: PMC7919858.
 44. Rodda LB, Netland J, Shehata L, Pruner KB, Morawski PA, Thouvenel CD, Takehara KK, Eggenberger J, Hemann EA, Waterman HR, Fahning ML, Chen Y, Hale M, Rathe J, Stokes C, Wrenn S, Fiala B, Carter L, Hamerman JA, King NP, Gale M Jr, Campbell DJ, Rawlings DJ, Pepper M. Functional SARS-CoV-2-Specific Immune Memory Persists after Mild COVID-19. *Cell*. 2021 Jan 7;184(1):169-183.e17. doi: 10.1016/j.cell.2020.11.029. Epub 2020 Nov 23. PMID: 33296701; PMCID: PMC7682481.
 45. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal*. 2020 Apr;10(2):102-108. doi: 10.1016/j.jpha.2020.03.001. Epub 2020 Mar 5. PMID: 32282863; PMCID: PMC7104082.
 46. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-

- 6736(20)30183-5. Epub 2020 Jan 24. Erratum in: *Lancet*. 2020 Jan 30;; PMID: 31986264; PMCID: PMC7159299.
47. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ; HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1033-1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0. Epub 2020 Mar 16. PMID: 32192578; PMCID: PMC7270045.
 48. Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, Rossi RS, Pellegrinelli A, Zerbi P, Rech R, Colombo R, Antinori S, Corbellino M, Galli M, Catena E, Tosoni A, Gianatti A, Nebuloni M. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020 Oct;20(10):1135-1140. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30434-5. Epub 2020 Jun 8. PMID: 32526193; PMCID: PMC7279758.
 49. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L, Camporota L. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med*. 2020 Jun;46(6):1099-1102. doi: 10.1007/s00134-020-06033-2. Epub 2020 Apr 14. PMID: 32291463; PMCID: PMC7154064.
 50. Wilson MS, Wynn TA. Pulmonary fibrosis: pathogenesis, etiology and regulation. *Mucosal Immunol*. 2009 Mar;2(2):103-21. doi: 10.1038/mi.2008.85. Epub 2009 Jan 7. PMID: 19129758; PMCID: PMC2675823.
 51. Quartuccio L, Semerano L, Benucci M, Boissier MC, De Vita S. Urgent avenues in the treatment of COVID-19: Targeting downstream inflammation to prevent catastrophic syndrome. *Joint Bone Spine*. 2020 May;87(3):191-193. doi: 10.1016/j.jbspin.2020.03.011. PMID: 32321634; PMCID: PMC7167227.
 52. Edler C, Schröder AS, Aepfelbacher M, Fitzek A, Heinemann A, Heinrich F, Klein A, Langenwalder F, Lütgehetmann M, Meißner K, Püschel K, Schädler J, Steurer S, Mushumba H, Sperhake JP. Dying with SARS-CoV-2 infection-an autopsy study of the first consecutive 80 cases in Hamburg, Germany. *Int J Legal Med*. 2020 Jul;134(4):1275-1284. doi: 10.1007/s00414-020-02317-w. Epub 2020 Jun 4. Erratum in: *Int J Legal Med*. 2020 Sep;134(5):1977. PMID: 32500199; PMCID: PMC7271136.
 53. Yu M, Liu Y, Xu D, Zhang R, Lan L, Xu H. Prediction of the Development of Pulmonary Fibrosis Using Serial Thin-Section CT and Clinical Features in Patients Discharged after Treatment for COVID-19 Pneumonia. *Korean J Radiol*. 2020 Jun;21(6):746-755. doi: 10.3348/kjr.2020.0215. PMID: 32410413; PMCID: PMC7231610.
 54. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect*. 2020 Jun;80(6):607-613. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.037. Epub 2020 Apr 10. PMID: 32283152; PMCID: PMC7194613.

55. Ragab D, Salah Eldin H, Taeimah M, Khattab R, Salem R. The COVID-19 Cytokine Storm; What We Know So Far. *Front Immunol.* 2020 Jun 16;11:1446. doi: 10.3389/fimmu.2020.01446. PMID: 32612617; PMCID: PMC7308649.
56. Yang, Ming, Cell Pyroptosis, a Potential Pathogenic Mechanism of 2019-nCoV Infection (January 29, 2020). Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3527420> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3527420>
57. Lowe MM, Boothby I, Clancy S, Ahn RS, Liao W, Nguyen DN, Schumann K, Marson A, Mahuron KM, Kingsbury GA, Liu Z, Munoz Sandoval P, Rodriguez RS, Pauli ML, Taravati K, Arron ST, Neuhaus IM, Harris HW, Kim EA, Shin US, Krummel MF, Daud A, Scharschmidt TC, Rosenblum MD. Regulatory T cells use arginase 2 to enhance their metabolic fitness in tissues. *JCI Insight.* 2019 Dec 19;4(24):e129756. doi: 10.1172/jci.insight.129756. PMID: 31852848; PMCID: PMC6975275.
58. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, et al. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19) [Updated 2022 Jun 30]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>
59. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, Liu S, Zhao P, Liu H, Zhu L, Tai Y, Bai C, Gao T, Song J, Xia P, Dong J, Zhao J, Wang FS. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020 Apr;8(4):420-422. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X. Epub 2020 Feb 18. Erratum in: *Lancet Respir Med.* 2020 Feb 25;: PMID: 32085846; PMCID: PMC7164771.
60. Struyf T, Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y, Davenport C, Leeftang MM, Spijker R, Hooft L, Emperador D, Ditttrich S, Domen J, Horn SRA, Van den Bruel A; Cochrane COVID-19 Diagnostic Test Accuracy Group. Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19 disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Jul 7;7(7):CD013665. doi: 10.1002/14651858.CD013665. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 Feb 23;2:CD013665. PMID: 32633856; PMCID: PMC7386785.
61. Tostmann A, Bradley J, Bousema T, Yiek WK, Holwerda M, Bleeker-Rovers C, Ten Oever J, Meijer C, Rahamat-Langendoen J, Hopman J, van der Geest-Blankert N, Wertheim H. Strong associations and moderate predictive value of early symptoms for SARS-CoV-2 test positivity among healthcare workers, the Netherlands, March 2020. *Euro Surveill.* 2020 Apr;25(16):2000508. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.16.2000508. PMID: 32347200; PMCID: PMC7189649.
62. Dawson P, Rabold EM, Laws RL, Connors EE, Gharpure R, Yin S, Buono SA, Dasu T, Bhattacharyya S, Westergaard RP, Pray IW, Ye D, Nabity SA, Tate JE, Kirking HL. Loss of Taste and Smell as Distinguishing Symptoms of Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis.* 2021 Feb 16;72(4):682-685. doi: 10.1093/cid/ciaa799. PMID: 32562541; PMCID: PMC7337666.

63. Patel A, Jernigan DB; 2019-nCoV CDC Response Team. Initial Public Health Response and Interim Clinical Guidance for the 2019 Novel Coronavirus Outbreak - United States, December 31, 2019-February 4, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Feb 7;69(5):140-146. doi: 10.15585/mmwr.mm6905e1. Erratum in: *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Feb 14;69(6):173. PMID: 32027631; PMCID: PMC7004396.
64. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Guidelines for Collecting, Handling, and Testing Clinical Specimens from Persons Under Investigation (PUIs) for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/lab/guidelines-clinical-specimens.html> (22.08.2022 tarihinde erişildi)
65. Filchakova O, Dossym D, Ilyas A, Kuanysheva T, Abdizhamil A, Bukasov R. Review of COVID-19 testing and diagnostic methods. *Talanta.* 2022 Jul 1;244:123409. doi: 10.1016/j.talanta.2022.123409. Epub 2022 Mar 31. PMID: 35390680; PMCID: PMC8970625.
66. Pray IW, Ford L, Cole D, Lee C, Bigouette JP, Abedi GR, Bushman D, Delahoy MJ, Currie D, Cherney B, Kirby M, Fajardo G, Caudill M, Langolf K, Kahrs J, Kelly P, Pitts C, Lim A, Aulik N, Tamin A, Harcourt JL, Queen K, Zhang J, Whitaker B, Browne H, Medrzycki M, Shewmaker P, Folster J, Bankamp B, Bowen MD, Thornburg NJ, Goffard K, Limbago B, Bateman A, Tate JE, Gieryn D, Kirking HL, Westergaard R, Killerby M; CDC COVID-19 Surge Laboratory Group. Performance of an Antigen-Based Test for Asymptomatic and Symptomatic SARS-CoV-2 Testing at Two University Campuses - Wisconsin, September-October 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021 Jan 1;69(5152):1642-1647. doi: 10.15585/mmwr.mm695152a3. PMID: 33382679; PMCID: PMC9191905.
67. Cheng MP, Yansouni CP, Basta NE, Desjardins M, Kanjilal S, Paquette K, Caya C, Semret M, Quach C, Libman M, Mazzola L, Sacks JA, Dittrich S, Papenburg J. Serodiagnostics for Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus 2 : A Narrative Review. *Ann Intern Med.* 2020 Sep 15;173(6):450-460. doi: 10.7326/M20-2854. Epub 2020 Jun 4. PMID: 32496919; PMCID: PMC7281623.
68. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/clinical-spectrum/> (19.08.2022 tarihinde erişilmiştir)
69. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, Holden KA, Read JM, Dondelinger F, Carson G, Merson L, Lee J, Plotkin D, Sigfrid L, Halpin S, Jackson C, Gamble C, Horby PW, Nguyen-Van-Tam JS, Ho A, Russell CD, Dunning J, Openshaw PJ, Baillie JK, Semple MG; ISARIC4C investigators. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ.* 2020 May 22;369:m1985. doi: 10.1136/bmj.m1985. PMID: 32444460; PMCID: PMC7243036.
70. Tan E, Song J, Deane AM, Plummer MP. Global Impact of Coronavirus Disease 2019 Infection Requiring Admission to the ICU: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest.* 2021 Feb;159(2):524-536. doi:

- 10.1016/j.chest.2020.10.014. Epub 2020 Oct 15. PMID: 33069725; PMCID: PMC7557272.
71. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, Cereda D, Coluccello A, Foti G, Fumagalli R, Iotti G, Latronico N, Lorini L, Merler S, Natalini G, Piatti A, Ranieri MV, Scandroglio AM, Storti E, Cecconi M, Pesenti A; COVID-19 Lombardy ICU Network. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020 Apr 28;323(16):1574-1581. doi: 10.1001/jama.2020.5394. Erratum in: *JAMA*. 2021 May 25;325(20):2120. PMID: 32250385; PMCID: PMC7136855.
 72. Liu D, Cui P, Zeng S, Wang S, Feng X, Xu S, Li R, Gao Y, Yu R, Wang Y, Yuan Y, Li H, Jiao X, Chi J, Liu J, Yu Y, Zheng X, Song C, Jin N, Gong W, Liu X, Cai G, Li C, Gao Q. Risk factors for developing into critical COVID-19 patients in Wuhan, China: A multicenter, retrospective, cohort study. *EClinicalMedicine*. 2020 Aug;25:100471. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100471. Epub 2020 Jul 30. PMID: 32840491; PMCID: PMC7391125.
 73. Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J, Li Q, Jiang C, Zhou Y, Liu S, Ye C, Zhang P, Xing Y, Guo H, Tang W. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J Infect*. 2020 Aug;81(2):e16-e25. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.021. Epub 2020 Apr 23. PMID: 32335169; PMCID: PMC7177098.
 74. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, Shan H, Lei CL, Hui DSC, Du B, Li LJ, Zeng G, Yuen KY, Chen RC, Tang CL, Wang T, Chen PY, Xiang J, Li SY, Wang JL, Liang ZJ, Peng YX, Wei L, Liu Y, Hu YH, Peng P, Wang JM, Liu JY, Chen Z, Li G, Zheng ZJ, Qiu SQ, Luo J, Ye CJ, Zhu SY, Zhong NS; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Apr 30;382(18):1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032. Epub 2020 Feb 28. PMID: 32109013; PMCID: PMC7092819.
 75. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, Schenck EJ, Chen R, Jabri A, Satlin MJ, Campion TR Jr, Nahid M, Ringel JB, Hoffman KL, Alshak MN, Li HA, Wehmeyer GT, Rajan M, Reshetnyak E, Hupert N, Horn EM, Martinez FJ, Gulick RM, Safford MM. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med*. 2020 Jun 11;382(24):2372-2374. doi: 10.1056/NEJMc2010419. Epub 2020 Apr 17. PMID: 32302078; PMCID: PMC7182018.
 76. Amar Hassan Khamis, Mohamed Jaber, Aida Azar, Feras AlQahtani, Khaled Bishawi, Ahmed Shanably, Clinical and laboratory findings of COVID-19: A systematic review and meta-analysis, *Journal of the Formosan Medical Association*, Volume 120, Issue 9, 2021, Pages 1706-1718, ISSN 0929-6646, <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2020.12.003>.
 77. Ibrahim ME, AL-Aklobi OS, Abomughaid MM, Al-Ghamdi MA (2021) Epidemiological, clinical, and laboratory findings for patients of different age groups with confirmed coronavirus disease 2019 (COVID-19) in

- a hospital in Saudi Arabia. PLOS ONE 16(4): e0250955. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0250955>
78. Tan L, Wang Q, Zhang D, Ding J, Huang Q, Tang YQ, Wang Q, Miao H. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal Transduct Target Ther.* 2020 Mar 27;5(1):33. doi: 10.1038/s41392-020-0148-4. Erratum in: *Signal Transduct Target Ther.* 2020 Apr 29;5(1):61. PMID: 32296069; PMCID: PMC7100419.
 79. Zhou F, Yu T, du R, Fan G. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020 Mar;395(10229):1054–62.
 80. Wang D, Hu B, Hu C. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020 Mar;323(11):1061–9.
 81. Toori KU, Qureshi MA, Chaudhry A, Safdar MF. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) in COVID-19: A cheap prognostic marker in a resource constraint setting. *Pak J Med Sci.* 2021 Sep-Oct;37(5):1435-1439. doi: 10.12669/pjms.37.5.4194. PMID: 34475926; PMCID: PMC8377926.
 82. Maghbooli Z, Sahraian MA, Ebrahimi M, Pazoki M, Kafan S, Tabriz HM, Hadadi A, Montazeri M, Nasiri M, Shirvani A, Holick MF. Vitamin D sufficiency, a serum 25-hydroxyvitamin D at least 30 ng/mL reduced risk for adverse clinical outcomes in patients with COVID-19 infection. *PLoS One.* 2020 Sep 25;15(9):e0239799. doi: 10.1371/journal.pone.0239799. PMID: 32976513; PMCID: PMC7518605.
 83. Munshi R, Hussein MH, Toraih EA, Elshazli RM, Jardak C, Sultana N, Youssef MR, Omar M, Attia AS, Fawzy MS, Killackey M, Kandil E, Duchesne J. Vitamin D insufficiency as a potential culprit in critical COVID-19 patients. *J Med Virol.* 2021 Feb;93(2):733-740. doi: 10.1002/jmv.26360. Epub 2020 Oct 10. PMID: 32716073.
 84. Fang Y, Zhang H, Xie J (2020) Sensitivity of chest CT for COVID19: comparison to RT-PCR. *Radiology.* 10.1148/radiol.2020200432
 85. Ippolito D, Pecorelli A, Maino C *et al.* Diagnostic impact of bedside chest X-ray features of 2019 novel coronavirus in the routine admission at the emergency department: case series from Lombardy region. *Eur J Radiol.* 2020 Aug;129:109092.
 86. Simpson S, Kay FU, Abbara S, Bhalla S, Chung JH, Chung M, Henry TS, Kanne JP, Kligerman S, Ko JP, Litt H. Radiological Society of North America Expert Consensus Statement on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19. Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA - Secondary Publication. *J Thorac Imaging.* 2020 Jul;35(4):219-227. doi: 10.1097/RTI.0000000000000524. PMID: 32324653; PMCID: PMC7255403.
 87. Waller JV, Kaur P, Tucker A, Lin KK, Diaz MJ, Henry TS, Hope M. Diagnostic Tools for Coronavirus Disease (COVID-19): Comparing CT and RT-PCR Viral Nucleic Acid Testing. *AJR Am J Roentgenol.* 2020

- Oct;215(4):834-838. doi: 10.2214/AJR.20.23418. Epub 2020 May 15. PMID: 32412790.
88. Bao C, Liu X, Zhang H, Li Y, Liu J. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) CT Findings: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Coll Radiol*. 2020 Jun;17(6):701-709. doi: 10.1016/j.jacr.2020.03.006. Epub 2020 Mar 25. PMID: 32283052; PMCID: PMC7151282.
 89. Saeed GA, Gaba W, Shah A, Al Helali AA, Raidullah E, Al Ali AB, Elghazali M, Ahmed DY, Al Kaabi SG, Almazrouei S. Correlation between Chest CT Severity Scores and the Clinical Parameters of Adult Patients with COVID-19 Pneumonia. *Radiol Res Pract*. 2021 Jan 6;2021:6697677. doi: 10.1155/2021/6697677. PMID: 33505722; PMCID: PMC7801942.
 90. Liu S, Nie C, Xu Q, Xie H, Wang M, Yu C, Hou X. Prognostic value of initial chest CT findings for clinical outcomes in patients with COVID-19. *Int J Med Sci* 2021; 18(1):270-275. doi:10.7150/ijms.48281
 91. Ma S, Xu C, Liu S, Sun X, Li R, Mao M, et al. Efficacy and safety of systematic corticosteroids among severe COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Signal Transduct Target Ther*. 2021;6(1):1-7.
 92. Sterne JA, Murthy S, Diaz JV, Slutsky AS, Villar J, Angus DC, et al. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis. *JAMA*. 2020;324(13):1330-41.
 93. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, Staplin N, Brightling C, Ustianowski A, Elmahi E, Prudon B, Green C, Felton T, Chadwick D, Rege K, Fegan C, Chappell LC, Faust SN, Jaki T, Jeffery K, Montgomery A, Rowan K, Juszczak E, Baillie JK, Haynes R, Landray MJ. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Feb 25;384(8):693-704. doi: 10.1056/NEJMoa2021436. Epub 2020 Jul 17. PMID: 32678530; PMCID: PMC7383595.
 94. REMAP-CAP, ACTIV-4a, ATTACC Investigators. Therapeutic anticoagulation with heparin in critically ill patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;385(9):777-89.
 95. Libby P, Lüscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *Eur Heart J*. 2020 Sep 1;41(32):3038-3044. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa623. PMID: 32882706; PMCID: PMC7470753.
 96. Cordon-Cardo C, Pujadas E, Wajnberg A, Sebra R, Patel G, Firpo-Betancourt A, Fowkes M, Sordillo E, Paniz-Mondolfi A, Gregory J, Krammer F, Simon V, Isola L, Soon-Shiong P, Aberg JA, Fuster V, Reich DL. COVID-19: Staging of a New Disease. *Cancer Cell*. 2020 Nov 9;38(5):594-597. doi: 10.1016/j.ccell.2020.10.006. Epub 2020 Oct 10. PMID: 33086031; PMCID: PMC7547574.
 97. Jiménez D, García-Sánchez A, Rali P, Muriel A, Bikdeli B, Ruiz-Artacho P, Le Mao R, Rodríguez C, Hunt BJ, Monreal M. Incidence of VTE and

- Bleeding Among Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest*. 2021 Mar;159(3):1182-1196. doi: 10.1016/j.chest.2020.11.005. Epub 2020 Nov 17. PMID: 33217420; PMCID: PMC7670889.
98. RECOVERY Collaborative Group. Aspirin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2022 Jan 8;399(10320):143-151. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01825-0. Epub 2021 Nov 17. PMID: 34800427; PMCID: PMC8598213.
 99. Hassanipour, S., Arab-Zozani, M., Amani, B. *et al.* The efficacy and safety of Favipiravir in treatment of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Sci Rep* 11, 11022 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-90551-6>
 100. Cai Q, Yang M, Liu D. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID19: An Open-Label Control Study. *Engineering (Beijing)*. 220AD;6(10):1192–8
 101. Özlüßen B, Kozan Ş, Rüştü Emre Akcan. Effectiveness of favipiravir in COVID-19: a live systematic review. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2021 Dec 4;40(12):2575–83.
 102. Patel TK, Patel PB, Barvaliya M, Saurabh MK, Bhalla HL, Khosla PP. Efficacy and safety of lopinavir-ritonavir in COVID-19: A systematic review of randomized controlled trials. *J Infect Public Health*. 2021 Jun;14(6):740-748. doi: 10.1016/j.jiph.2021.03.015. Epub 2021 Apr 20. PMID: 34020215; PMCID: PMC8056786.
 103. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, Shi Z, Hu Z, Zhong W, Xiao G. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020 Mar;30(3):269-271. doi: 10.1038/s41422-020-0282-0. Epub 2020 Feb 4. PMID: 32020029; PMCID: PMC7054408.
 104. Anjum S. Kaka, Roderick MacDonald, Eric J. Linskens, et al; [Major Update 2: Remdesivir for Adults With COVID-19: A Living Systematic Review and Meta-analysis for the American College of Physicians Practice Points](#). *Ann Intern Med*.2022;175:701-709. [Epub 1 March 2022]. doi:[10.7326/M21-4784](https://doi.org/10.7326/M21-4784)
 105. Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, Kovalchuk E, Gonzalez A, Delos Reyes V, Martín-Quirós A, Caraco Y, Williams-Diaz A, Brown ML, Du J, Pedley A, Assaid C, Strizki J, Grobler JA, Shamsuddin HH, Tipping R, Wan H, Paschke A, Butterson JR, Johnson MG, De Anda C; MOVE-OUT Study Group. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. *N Engl J Med*. 2022 Feb 10;386(6):509-520. doi: 10.1056/NEJMoa2116044. Epub 2021 Dec 16. PMID: 34914868; PMCID: PMC8693688.
 106. T.C. Sağlık Bakanlığı Covid-19 Rehberi Nisan 2022 (<https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/43095/0/covid->

- 19rehberieriskinhastayonetimivetedavi-12042022pdf.pdf) adresinden 24.08.2022 tarihinde erişilmiştir.
107. T.C. Sağlık Bakanlığı Covid-19 Rehberi Kasım 2020 (<https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39296/0/covid-19rehberiantisitokin-antiinflamatuartedavilerkoagulopatiyonetimipdf.pdf>) adresinden 24.08.2022 tarihinde erişilmiştir.
108. RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2021 May 1;397(10285):1637-1645. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00676-0. PMID: 33933206; PMCID: PMC8084355.
109. National Institutes of Health. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. <https://covid19treatmentguidelines.nih.gov/> (27.09.2022 tarihinde erişildi)
110. US Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/media/143822/download> (27.09.2022 tarihinde erişildi).
111. Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, Kartman CE, Krishnan V, Liao R, Piruzeli MLB, Goldman JD, Alatorre-Alexander J, de Cassia Pellegrini R, Estrada V, Som M, Cardoso A, Chakladar S, Crowe B, Reis P, Zhang X, Adams DH, Ely EW; COV-BARRIER Study Group. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2021 Dec;9(12):1407-1418. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00331-3. Epub 2021 Sep 1. Erratum in: *Lancet Respir Med*. 2021 Oct;9(10):e102. PMID: 34480861; PMCID: PMC8409066.
112. ACTIV-3/TICO LY-CoV555 Study Group, Lundgren JD, Grund B, Barkauskas CE, Holland TL, Gottlieb RL, Sandkovsky U, Brown SM, Knowlton KU, Self WH, Files DC, Jain MK, Benfield T, Bowdish ME, Leshnowar BG, Baker JV, Jensen JU, Gardner EM, Ginde AA, Harris ES, Johansen IS, Markowitz N, Matthay MA, Østergaard L, Chang CC, Davey VJ, Goodman A, Higgs ES, Murray DD, Murray TA, Paredes R, Parmar MKB, Phillips AN, Reilly C, Sharma S, Dewar RL, Teitelbaum M, Wentworth D, Cao H, Klekotka P, Babiker AG, Gelijns AC, Kan VL, Polizzotto MN, Thompson BT, Lane HC, Neaton JD. A Neutralizing Monoclonal Antibody for Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Mar 11;384(10):905-914. doi: 10.1056/NEJMoa2033130. Epub 2020 Dec 22. PMID: 33356051; PMCID: PMC7781100.
113. ACTIV-3/Therapeutics for Inpatients with COVID-19 (TICO) Study Group. Efficacy and safety of two neutralising monoclonal antibody therapies, sotrovimab and BRII-196 plus BRII-198, for adults hospitalised with COVID-19 (TICO): a randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2022 May;22(5):622-635. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00751-9. Epub 2021 Dec 23. PMID: 34953520; PMCID: PMC8700279.

114. US Food and Drug Administration. Letter updating EUA for convalescent plasma. <https://www.fda.gov/media/141477/download> (27.09.2022 tarihinde erişildi).
115. Janiaud P, Axfors C, Schmitt AM. Association of Convalescent Plasma Treatment With Clinical Outcomes in Patients With COVID-19. *JAMA*. 2021 Mar 23;325(12):1185–95.
116. Datta SD, Talwar A, Lee JT. A Proposed Framework and Timeline of the Spectrum of Disease Due to SARS-CoV-2 Infection: Illness Beyond Acute Infection and Public Health Implications. *JAMA*. 2020 Dec 8;324(22):2251-2252. doi: 10.1001/jama.2020.22717. PMID: 33206133.
117. Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, Buxton M, Husain L. Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ*. 2020 Aug 11;370:m3026. doi: 10.1136/bmj.m3026. PMID: 32784198.
118. Alwan NA, Johnson L. Defining long COVID: Going back to the start. *Med (N Y)*. 2021 May 14;2(5):501-504. doi: 10.1016/j.medj.2021.03.003. Epub 2021 Mar 25. PMID: 33786465; PMCID: PMC7992371.
119. <https://www.cdc.gov/nchs/icd/icd-10-cm-Special-Announcements.htm> (Erişilme tarihi 24.08.2022)
120. Carfi A, Bernabei R, Landi F; Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA*. 2020 Aug 11;324(6):603-605. doi: 10.1001/jama.2020.12603. PMID: 32644129; PMCID: PMC7349096.
121. Halpin SJ, McIvor C, Whyatt G, Adams A, Harvey O, McLean L, Walshaw C, Kemp S, Corrado J, Singh R, Collins T, O'Connor RJ, Sivan M. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *J Med Virol*. 2021 Feb;93(2):1013-1022. doi: 10.1002/jmv.26368. Epub 2020 Aug 17. PMID: 32729939.
122. Heesakkers H, van der Hoeven JG, Corsten S, Janssen I, Ewalds E, Simons KS, Westerhof B, Rettig TCD, Jacobs C, van Santen S, Slooter AJC, van der Woude MCE, van den Boogaard M, Zegers M. Clinical Outcomes Among Patients With 1-Year Survival Following Intensive Care Unit Treatment for COVID-19. *JAMA*. 2022 Feb 8;327(6):559-565. doi: 10.1001/jama.2022.0040. PMID: 35072716; PMCID: PMC8787680.
123. Raghu G, Wilson KC. COVID-19 interstitial pneumonia: monitoring the clinical course in survivors. *Lancet Respir Med*. 2020 Sep;8(9):839-842. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30349-0. Epub 2020 Aug 3. PMID: 32758440; PMCID: PMC7398671.
124. Needham, D. M. et al. Physical and cognitive performance of patients with acute lung injury 1 year after initial trophic versus full enteral feeding. EDEN trial follow-up. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 188, 567–576.
125. Pandharipande, P. P. et al. Long-term cognitive impairment after critical illness. *N. Engl. J. Med*. 369, 1306–1316.

126. Inoue, S. et al. Post-intensive care syndrome: its pathophysiology, prevention, and future directions. *Acute Med. Surg.* 6, 233–246.
127. Kress, J. P. & Hall, J. B. ICU-acquired weakness and recovery from critical illness. *N. Engl. J. Med.* 370, 1626–1635.
128. Hosey, M. M. & Needham, D. M. Survivorship after COVID-19 ICU stay. *Nat. Rev. Dis. Prim.* 6, 60.
129. Nalbandian, A., Sehgal, K., Gupta, A. et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med* 27, 601–615 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z> DOI<https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>
130. Yoo, S. M. et al. *J. Gen. Intern. Med.* <https://doi.org/10.1007/s11606-022-07523-3>.
131. Stephenson, T. et al. Preprint at Research Square <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-798316/v1>.
132. Xie, Y., Bowe, B. & Al-Aly, Z. *Nature Commun.* 12, 6571.
133. Bull-Otters on L, Baca S, Saya S, et al. Post-COVID conditions among adult COVID-19 survivors aged 18–64 and ≥ 65 years—United States, March 2020–November 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;21:713-717. doi:[10.15585/mmwr.mm7121e1](https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7121e1)
134. Tenfold MW, Devine OJ, Reese HE, et al. Point prevalence estimates of activity-limiting long-term symptoms among U.S. adults ≥ 1 month after reported SARS-CoV-2 infection, November 1, 2021. *J Infect Dis.* Published online July 1, 2022. doi:[10.1093/infdis/jiac281](https://doi.org/10.1093/infdis/jiac281)
135. Jiang DH, Roy DJ, Gu BJ, Hassett LC, McCoy RG. Postacute sequelae of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection: a state-of-the-art review. *JACC Basic Transl Sci.* 2021;6(9):796-811. doi:[10.1016/j.jacbts.2021.07.002](https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2021.07.002)
136. Centers for Disease Control and Prevention. Long COVID: Household Pulse Survey. June 22, 2022. <https://www.cdc.gov/nchs/covid19/pulse/long-covid.htm>, 24.08.2022 tarihinde erişildi
137. DC, National Center for Health Statistics. Estimates of mental health symptomatology, by month of interview: United States, 2019. March 2021. <https://www.cdc.gov/nchs/data/nhis/mental-health-monthly-508.pdf>, 24.08.2022 tarihinde erişildi
138. Wong AW, Shah AS, Johnston JC, Carlsten C, Ryerson CJ. Patient-reported outcome measures after COVID-19: a prospective cohort study. *Eur Respir J.* 2020 Nov 26;56(5):2003276. doi: 10.1183/13993003.03276-2020. PMID: 33008936; PMCID: PMC7530908.
139. Liu K, Zhang W, Yang Y, Zhang J, Li Y, Chen Y. Respiratory rehabilitation in elderly patients with COVID-19: A randomized controlled study. *Complement Ther Clin Pract.* 2020 May;39:101166. doi: 10.1016/j.ctcp.2020.101166. Epub 2020 Apr 1. PMID: 32379637; PMCID: PMC7118596.

140. Azzolini E, Levi R, Sarti R, Pozzi C, Mollura M, Mantovani A, Rescigno M. Association Between BNT162b2 Vaccination and Long COVID After Infections Not Requiring Hospitalization in Health Care Workers. *JAMA*. 2022 Aug 16;328(7):676-678. doi: 10.1001/jama.2022.11691. PMID: 35796131; PMCID: PMC9250078.
141. Care Models for Long COVID : A Rapid Systematic Review Simon Décary, Michèle Dugas, Théo Stefan, Léa Langlois, Becky Skidmore, Anne Bhéreur, Annie LeBlanc, Alberta Health Services, Stephanie Hastings, Branden Manns, Lynora Saxinger medRxiv 2021.11.17.21266404; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.11.17.21266404>
142. Spruit MA, Holland AE, Singh SJ, Tonia T, Wilson KC, Troosters T. COVID-19: Interim Guidance on Rehabilitation in the Hospital and Post-Hospital Phase from a European Respiratory Society and American Thoracic Society-coordinated International Task Force. *Eur Respir J*. 2020 Aug 13;56(6):2002197. doi: 10.1183/13993003.02197-2020. Epub ahead of print. PMID: 32817258; PMCID: PMC7427118.
143. Maley JH, Alba GA, Barry JT, Bartels MN, Fleming TK, Oleson CV, Rydberg L, Sampsel S, Silver JK, Sipes S, Verduzco-Gutierrez M, Wood J, Zibrak JD, Whiteson J. Multi-disciplinary collaborative consensus guidance statement on the assessment and treatment of breathing discomfort and respiratory sequelae in patients with post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC). *PM R*. 2022 Jan;14(1):77-95. doi: 10.1002/pmrj.12744. PMID: 34902224.
144. NICE COVID-19 Rapid Guideline: Managing the Long-Term Effects of COVID-19. (02.10.2022 tarihinde erişildi).
145. Amanat F, Krammer F. SARS-CoV-2 Vaccines: Status Report. *Immunity*. 2020 Apr 14;52(4):583-589. doi: 10.1016/j.immuni.2020.03.007. Epub 2020 Apr 6. PMID: 32259480; PMCID: PMC7136867.
146. US Food and Drug Administration. Pfizer-BioNTech Fact Sheets (English) and FAQs. <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirus-disease-2019-covid-19/comirnaty-and-pfizer-biontech-covid-19-vaccine#additional> (28.08.2022 tarihinde erişildi).
147. US Food and Drug Administration. Spikevax and Moderna COVID-19 Vaccine. <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirus-disease-2019-covid-19/spikevax-and-moderna-covid-19-vaccine> (28.08.2022 tarihinde erişildi).
148. Emergency Use Authorization (EUA) of the Novavax COVID-19 vaccine, adjuvanted to prevent coronavirus disease 2019 (COVID-19). <https://www.fda.gov/media/159897/download> (28.08.2022 tarihinde erişildi).
149. US Food and Drug Administration. Emergency use authorization (EUA) of the Janssen COVID-19 vaccine to prevent coronavirus disease 2019 (COVID-19). <https://www.fda.gov/media/146304/download> (28.08.2022 tarihinde erişildi).

150. Halperin SA, Ye L, MacKinnon-Cameron D, Smith B, Cahn PE, Ruiz-Palacios GM, Ikram A, Lanas F, Lourdes Guerrero M, Muñoz Navarro SR, Sued O, Lioznov DA, Dzutseva V, Parveen G, Zhu F, Leppan L, Langley JM, Barreto L, Gou J, Zhu T; CanSino COVID-19 Global Efficacy Study Group. Final efficacy analysis, interim safety analysis, and immunogenicity of a single dose of recombinant novel coronavirus vaccine (adenovirus type 5 vector) in adults 18 years and older: an international, multicentre, randomised, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2022 Jan 15;399(10321):237-248. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02753-7. Epub 2021 Dec 23. Erratum in: *Lancet*. 2022 Jan 15;399(10321):236. PMID: 34953526; PMCID: PMC8700283.
151. Sputnik Vaccine. The Gamaleya Center statement on increasing the interval between the first and second Sputnik V vaccine shots. [https://sputnikvaccine.com/newsroom/pressreleases/the-gamaleya-center-statement-on-increasing-the-interval-between-first-and-second-sputnik-v-vaccine-/](https://sputnikvaccine.com/newsroom/pressreleases/the-gamaleya-center-statement-on-increasing-the-interval-between-first-and-second-sputnik-v-vaccine/) (28.08.2022 tarihinde erişildi).
152. Al Kaabi N, Zhang Y, Xia S, Yang Y, Al Qahtani MM, Abdulrazzaq N, Al Nusair M, Hassany M, Jawad JS, Abdalla J, Hussein SE, Al Mazrouei SK, Al Karam M, Li X, Yang X, Wang W, Lai B, Chen W, Huang S, Wang Q, Yang T, Liu Y, Ma R, Hussain ZM, Khan T, Saifuddin Fasihuddin M, You W, Xie Z, Zhao Y, Jiang Z, Zhao G, Zhang Y, Mahmoud S, ElTantawy I, Xiao P, Koshy A, Zaher WA, Wang H, Duan K, Pan A, Yang X. Effect of 2 Inactivated SARS-CoV-2 Vaccines on Symptomatic COVID-19 Infection in Adults: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 Jul 6;326(1):35-45. doi: 10.1001/jama.2021.8565. PMID: 34037666; PMCID: PMC8156175.
153. Baraniuk C. What do we know about China's covid-19 vaccines? *BMJ*. 2021 Apr 9;373:n912. doi: 10.1136/bmj.n912. PMID: 33836994.
154. Young M, Crook H, Scott J, *et al* Covid-19: virology, variants, and vaccines *BMJ Medicine* 2022;1:e000040. doi: 10.1136/bmjmed-2021-000040
155. Ferrans CE. Quality of life: conceptual issues. *Semin Oncol Nurs*. 1990;6:248-54.
156. Bowling A. Measuring health. Third. Maidenhead: Open University Press; 2005
157. Felce D, Perry J. Quality of life: its definition and measurement. *Res Dev Disabil*. 1995;16:51-74.
158. <https://www.who.int/> (29.08.2022 tarihinde erişildi)
159. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion , Division of Population Health
160. Elkinton JR. Medicine and the quality of life. *Ann Intern Med*. 1966;64:711-4
161. Kaplan RM, Bush JW. Health-related quality of life measurement for evaluation research and policy analysis. *Health Psychol*. 1982;1:61-80.

162. Andersen, Ronald., Thomas H. Rice, and Gerald F. Kominski. *Changing the U.S. Health Care System: Key Issues in Health Services, Policy, and Management* / [edited by] Ronald M. Andersen, Thomas H. Rice, Gerald F. Kominski; Foreword by Abdelmonem A. Afifi. 2nd ed. San Francisco: Jossey-Bass, 2001. Print.
163. Bowling A, Brazier J. Introduction. *Soc Sci Med.* 1995;41: 1337–8
164. Palermo TM, Long AC, Lewandowski AS, Drotar D, Quittner AL, Walker LS. Evidence-based assessment of health-related quality of life and functional impairment in pediatric psychology. *J Pediatr Psychol.* 2008;33:983–96. discussion 997-988.
165. Revicki DA, Kleinman L, Cella D. A history of health-related quality of life outcomes in psychiatry. *Dialogues Clin Neurosci.* 2014;16:127–35.
166. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion , Division of Population Health
167. Centers for Disease Control and Prevention. *Measuring healthy days: Population assessment of health-related quality of life.* Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia 2000.
168. Yaşam kalitesi Üroonkoloji derneği 2004 güz dönemi konuşması Talha Müezzinoğlu Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Manisa
169. Ware JE, Snow KK, Kosinski M, Gandek B. “SF-36 Healty Survey: Manual and Interpretation Guide”, New England Medical Center, Boston, 1993.
170. Koçyiğit H, Aydemir Ö, Fisek G ve ark. “Kısa Form-36’nın Türkçe Versiyonunun Güvenilirliği ve Geçerliliği”, *İlaç ve Tedavi Dergisi*, 1999.
171. Normative data and discriminative properties of short form 36 (SF-36) in Turkish urban population Yucel Demiral, Gul Ergor, Belgin Unal, Semih Semin, Yildiz Akvardar, Berna Kivırcık and Köksal Alptekin, Published: 09 October 2006 *BMC Public Health* 2006, 6:247 doi:10.1186/1471-2458-6-247
172. Rowen D, Brazier J, Roberts J. Mapping SF-36 onto the EQ-5D index: how reliable is the relationship? *Health Qual Life Outcomes.* 2009 Mar 31;7:27. doi: 10.1186/1477-7525-7-27. PMID: 19335878; PMCID: PMC2683169.
173. Chen KY, Li T, Gong FH, Zhang JS, Li XK. Predictors of Health-Related Quality of Life and Influencing Factors for COVID-19 Patients, a Follow-Up at One Month. *Front Psychiatry.* 2020 Jul 8;11:668. doi: 10.3389/fpsy.2020.00668. PMID: 32733299; PMCID: PMC7360857.

174. Temperoni C, Grieco S, Pasquini Z, Canovari B, Polenta A, Gnudi U, et al. Clinical characteristics, management and health related quality of life in young to middle age adults with COVID-19. *BMC infectious diseases*. 2021; 21(1):134. Epub 2021/02/02. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-05841-1> PMID: 33522907.
175. Strumiliene E, Zeleckiene I, Bliudzius R, Samuilis A, Zvirblis T, Zablockiene B, et al. Follow-up analysis of pulmonary function, exercise capacity, radiological changes, and quality of life two months after recovery from SARS-CoV-2 pneumonia. 2021; 57(6):568. <https://doi.org/10.3390/medicina57060568> PMID: 34204878
176. Schandl A, Hedman A, Lyngå P, Fathi Tachinabad S, Svefors J, Roe'l M, et al. Long-term consequences in critically ill COVID-19 patients: a prospective cohort study. 2021.
177. Qu G, Zhen Q, Wang W, Fan S, Wu Q, Zhang C, et al. Health-related quality of life of COVID-19 patients after discharge: A multicenter follow-up study. *Journal of clinical nursing*. 2021; 30(11– 12):1742–50. Epub 2021/03/04. <https://doi.org/10.1111/jocn.15733> PMID: 33656210.
178. Garratt AM, Ghanima W, Einvik G, Stavem KJTJoi. Quality of life after COVID-19 without hospitalisation: Good overall, but reduced in some dimensions. 2021
179. Arab-Zozani M, Hashemi F, Safari H, Yousefi M, Ameri H. Health-Related Quality of Life and its Associated Factors in COVID-19 Patients. *Osong Public Health Res Perspect*. 2020 Oct;11(5):296-302. doi: 10.24171/j.phrp.2020.11.5.05. PMID: 33117634; PMCID: PMC7577388.
180. Todt BC, Szlejf C, Duim E, Linhares AOM, Kogiso D, Varela G, Campos BA, Baghelli Fonseca CM, Polesso LE, Bordon INS, Cabral BT, Amorim VLP, Piza FMT, Degani-Costa LH. Clinical outcomes and quality of life of COVID-19 survivors: A follow-up of 3 months post hospital discharge. *Respir Med*. 2021 Aug;184:106453. doi: 10.1016/j.rmed.2021.106453. Epub 2021 May 13. PMID: 34010740; PMCID: PMC8116128.
181. Lindahl A, Aro M, Reijula J, Makela MJ, Ollgren J, Puolanne M, et al. Women report more symptoms and impaired quality of life: a survey of Finnish COVID-19 survivors. *Infect Dis*. 2022;54(1):53-62
182. Liu, N., Zhang, F., Wei, C., Jia, Y., Shang, Z., Sun, L., Wu, L., Sun, Z., Zhou, Y., Wang, Y., & Liu, W. (2020). Prevalence and predictors of PTSS during COVID-19 outbreak in China hardest-hit areas: Gender differences matter. *Psychiatry Research*, 287, 112921.
183. Taboada M, Moreno E, Cariñena A, Rey T, Pita-Romero R, Leal S, Sanduende Y, Rodríguez A, Nieto C, Vilas E, Ochoa M, Cid M, Seoane-Pillado T. Quality of life, functional status, and persistent

symptoms after intensive care of COVID-19 patients. *Br J Anaesth*. 2021 Mar;126(3):e110-e113. doi: 10.1016/j.bja.2020.12.007. Epub 2020 Dec 10. PMID: 33413976; PMCID: PMC7833644.

184. Anastasio F, Barbuto S, Scarnecchia E, Cosma P, Fugagnoli A, Rossi G, Parravicini M, Parravicini P. Medium-term impact of COVID-19 on pulmonary function, functional capacity and quality of life. *Eur Respir J*. 2021 Sep 16;58(3):2004015. doi: 10.1183/13993003.04015-2020. PMID: 33574080; PMCID: PMC7877327.
185. Sneller MC, Liang CJ, Marques AR, Chung JY, Shanbhag SM, Fontana JR, Raza H, Okeke O, Dewar RL, Higgins BP, Tolstenko K, Kwan RW, Gittens KR, Seamon CA, McCormack G, Shaw JS, Okpali GM, Law M, Trihemasava K, Kennedy BD, Shi V, Justement JS, Buckner CM, Blazkova J, Moir S, Chun TW, Lane HC. A Longitudinal Study of COVID-19 Sequelae and Immunity: Baseline Findings. *Ann Intern Med*. 2022 Jul;175(7):969-979. doi: 10.7326/M21-4905. Epub 2022 May 24. PMID: 35605238; PMCID: PMC9128805.