



**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI, ANKARA ETLİK ŞEHİR
HASTANESİ**

GÖĞÜS HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**COVID-19 İLE İLİŞKİLİ İNTERSTİSYEL AKCİĞER
HASTALIĞINDA PROGNOSTİK FAKTÖRLER**

Dr. İlkim Sema COŞKUN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2023



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, ANKARA
ETLİK ŞEHİR HASTANESİ**

GÖĞÜS HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**COVID-19 İLE İLİŞKİLİ İNTERSTİSYEL AKCİĞER
HASTALIĞINDA PROGNOSTİK FAKTÖRLER**

Dr. İlkin Sema COŞKUN

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Serap DURU

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

ANKARA/2023

TEŞEKKÜR

Birlikte çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum, tez yazım ve planlama aşamasında her zaman destek olan, eğitimime katkı ve tecrübe sağlayan saygıdeğer tez hocam, Göğüs Hastalıkları Kliniği Eğitim Sorumlusu Doç. Dr. Serap Duru'ya,

Uzmanlık eğitimimin 2,5 yılını tamamladığım ve bu süreç boyunca desteklerini her daim hissettiğim, bilgi ve becerilerini özveri ve içtenlikle aktaran, donanımlı ve özgüvenli bir hekim olabilmem için ellerinden geleni yapan Kocaeli Üniveristesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nın değerli hocaları Prof. Dr. Haşım Boyacı'ya, Prof. Dr. Ahmet Ilgazlı'ya, Prof. Dr. İlknur Başıyigit'e ve Doç. Dr. Serap Argun Barış'a,

Kalan eğitim sürecinde asistanı olarak çalışarak tecrübe edindiğim saygıdeğer hocalarım Göğüs Hastalıkları Kliniği Öğretim Üyesi Prof. Dr. Bahar Kurt ve Göğüs Hastalıkları Kliniği İdari Sorumlusu Prof. Dr. Melike Bağnu Yücege'ye,

Tezimde harcadığı yoğun zaman, emek ve önemli katkılarından dolayı sevgili hocam Doç. Dr. Fatma Yıldırım'a,

Asistanlık hayatım boyunca birlikte çalıştığım bütün hocalarım, uzman abi ve ablalarım, asistan arkadaşlarıma, kliniğimizin tüm hemşire ve çalışanlarına,

Bu süreçte bana her zaman destek olan, içimi ferahlatan, sonsuz güvenen ve sonsuz güvendiğim annem Nurcan Can'a, babam İbrahim Can'a, kardeşim Seda Can Kalkanlı'ya, iyi dileklerini hiç esirgemeyen anneanneme ve ailem gibi gördüğüm arkadaşlarıma,

Benimle birlikte yarı doktor olan, uzman doktor olmamı benden çok isteyen ve bu konuda elinden gelenin fazlasını yapan, her konudaki desteği, yardımı ve sevgisi ile kendisini daha çok sevdiğim eşim Mustafa Coşkun'a, varlığının beni mutlu etmeye yettiği, gülümsemesi ve sarılması ile bana en büyük desteği veren biricik oğlum Kıvanç Coşkun'a,

SONSUZ TEŞEKKÜRLER...

Dr. İlkim Sema COŞKUN

Ankara/2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR.....	iv
TABLolar LİSTESİ.....	vii
ÖZET.....	x
ABSTRACT	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 KORONAVİRÜSLER.....	2
2.1.1 Koronavirüslerin Yapısı.....	2
2.2 COVID-19 HASTALIĞI.....	3
2.2.1 COVID-19'un Klinik Bulguları.....	4
2.2.1.1 Hastalık Ağırılığı Risk Faktörleri.....	5
2.2.1.2 COVID-19'a Bağlı Gelişmiş ARDS (CARDS)	5
2.2.2 Tanısal Testler.....	6
2.2.3 COVID-19 Tedavisi.....	9
2.2.3.1 Virüsün Hücre İçine Girişini Engelleyen Tedaviler.....	9
2.2.3.2 İnflamasyon Yanıtını Baskılamaya Yönelik Tedaviler	11
2.2.3.3 İmmunplazma-Konvalesan Plazma Tedavisi	12
2.2.3.4 Sitokin Filtresi	12
2.2.3.5 Tamamlayıcı Tedavi Yaklaşımları	13
2.2.3.6 Venöz Tromboemboli Profilaksisi	13
2.3 İNTERNİSYEL AKCİĞER HASTALIĞI.....	13
2.4 İDİOPATİK PULMONER FİBROZİS	16
2.5 COVID-19 VE İNTERNİSYEL AKCİĞER HASTALIĞI İLİŞKİSİ ..	19

2.5.1 POST COVID PULMONER FİBROZİS	20
2.5.2 Pulmoner Fibrozis Gelişmesinin Önlenmesi ve Tedavisi	21
2.5.2.1 Viral Replikasyonun Önlenmesi	21
2.5.2.2 İnflamatuvar Yanıtının Baskılanması.....	22
2.5.2.3 Antifibrotik Tedavi.....	22
2.5.3 Post-COVID İAH ve PF Tanı ve Takip Testleri.....	23
2.5.3.1 Solunum Fonksiyon Testi ve Karbondioksit Difüzyon Testi..	23
2.5.3.2 Toraks BT.....	23
2.5.3.3 Altı Dakika Yürüme Testi (6 DYT)	24
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	25
3.1 DAHİL ETME KRİTERLERİ.....	25
3.2 DIŞLAMA KRİTERLERİ.....	25
3.3 PA AKCİĞER GRAFİSİ.....	26
3.4 SOLUNUM FONKSİYON TESTLERİ.....	26
3.5 6 DAKİKA YÜRÜME TESTİ	26
3.6 TORAKS BT	27
3.7 EKOKARDİYOGRAFI.....	28
3.8 İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME.....	28
4. BULGULAR	29
4.1 TÜM PARAMETRELERİN GENEL İSTATİSTİK ANALİZİ	29
4.2 ON İKİNCİ AYDA FİBROZİS BULGUSU OLAN HASTALARIN OLMAYAN HASTALAR İLE KARŞILAŞTIRMASI	40
5. TARTIŞMA	48
6. SONUÇLAR	56
KAYNAKLAR.....	57

KISALTMALAR

2019- nCoV: Yeni Tip Koronavirüs Etkeni 2019

6DYT: 6 Dakika Yürüme Testi

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ACE: Anjiotensin Converting Enzim

ANA: Antinükleer Antikor

Anti-CCP: Anti- Cyclic Citrullinated Peptide

ARDS: Akut Respiratuar Distres Sendromu

BCO: Buzlu cam opasitesi

BİPAP: Bi-level Positive Airway Pressure

BNP: Brain Natriüretik Peptid

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CARDS: COVID-19'a Bağlı Gelişmiş ARDS

COVID-19: Koronavirüs Hastalığı 2019

CPAP: Continuous Positive Airway Pressure

CRP: C-reaktif Protein

DLCO: Karbonmonoksit Difüzyon Testi

DLCO/VA: Alveoler Volümün Her Ünitesi İçin Difüzyon Kapasitesi

DMAH: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin

DPAH: Diffüz Parankimal Akciğer Hastalıkları

ECM: Ekstraselüler Matriks

EF: Ejeksiyon Fraksiyonu

EKG: Elektrokardiyografi

EKO: Ekokardiyografi

FEV₁/FVC: Zorlu Ekspirasyonun Birinci Saniyesindeki Volümün Zorlu Vital Kapasiteye Oranı"

FEV₁: Zorlu Ekspiratuvar Volüm Birinci Saniye

FMF: Familial Mediterranean Fever

FVC: Zorlu Vital Kapasite

GÖR: Gastro-Özefageal Reflü

HFNO: High Flow Nasal Oxygen

HT: Hipertansiyon

IL: İnterlökin

İAH: İnterstisyel Akciğer Hastalığı

İİP: İdiopatik İnterstisyel Pnömoniler

İPF: İdiopatik Pulmoner Fibrozis

KAH: Koroner Arter Hastalığı

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

LDH: Laktat Dehidrogenaz

LPV/r: Lopinavir-Ritonavir

MAS: Makrofaj Aktivasyon Sendromu

MERS: Middle East Respiratory Syndrome

PF: Pulmoner fibrozis

PFN: Pirfenidon

RNA: Ribonükleik Asid

RSNA: Radiological Society of North America

RT-PCR: Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction

RV: Rezidüel Volum

SpO2: Oksijen Saturasyonu

SBÜ: Sağlık Bakanlığı Üniversitesi

SARS: Severe Acute Respiratory Syndrome

SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2

SFT: Solunum Fonksiyon Testi

SH: Standart Heparin

sPAB: Pulmoner Arteriyel Sistolik Basıncı

SUAM: Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi

TLC: Total Akciğer Kapasitesi

TV: Tidal Volüm

UIP: Usual İnterstisyel Pnömoni

VTE: Venöz Tromboemboli

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

YÇBT: Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi

YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

TABLÖLER LİSTESİ

Tablo 1. COVID-19’da görülen toraks bilgisayarlı tomografi bulguları.....	7
Tablo 2. COVID-19 pnömoni tanısında Kuzey Amerika Radyoloji Derneği konsensus raporu	8
Tablo 3. COVID-19 toraks BT lobar tutulum skoru (94 nolu kaynaktan uyarlanmıştır).	27
Tablo 4. COVID-19 toraks BT ağırlık sınıflandırması (93 nolu kaynaktan uyarlanmıştır).	27
Tablo 5. Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri, ek hastalıkları, sigara kullanım ve aşı durumları	30
Tablo 6. Hastaların hastane başvurusundaki vital, laboratuvar ve radyolojik özellikleri.....	31
Tablo 7. Hastaların aldıkları solunum destek tedavileri, medikal tedaviler ve yatış süreleri	33
Tablo 8. Hastaların 3. ay kontrollerindeki demografik özellikleri, solunumsal, klinik, radyolojik ve ekokardiyografik bulguları	35
Tablo 9. Hastaların 6. ay kontrollerindeki demografik özellikleri, solunumsal, klinik, radyolojik ve ekokardiyografik bulguları	37
Tablo 10. Hastaların 12. ay kontrollerindeki demografik özellikleri, solunumsal, klinik, radyolojik ve ekokardiyografik bulguları	39
Tablo 11. Fibrozis bulgusu olan ve olmayan hastaların demografik özelliklerinin sigara kullanım ve klinik bulgularının karşılaştırılması.....	41
Tablo 12. Fibrozis bulgusu olan ve olmayan hastaların solunum fonksiyon test bulgularının karşılaştırılması.....	42
Tablo 13. Fibrozis bulgusu olan ve olmayan hastaların laboratuvar parametrelerinin, yatış sürelerinin ve steroid tedavilerinin karşılaştırılması .	43
Tablo 14. Fibrozis bulgusu olan ve olmayan hastaların aşı durumu, solunum destek tedavileri, steroid tedavileri ve diğer medikal tedavilerinin karşılaştırılması.....	44
Tablo 15. Hastaların bir yıl süresince toraks BT’lerde fibrotik değişim oranının yaş, cinsiyete göre dağılımı ve fibrozis bulgusu olmayan grup ile karşılaştırılması	45

Tablo 16. Hastalarda toraks bilgisayarlı tomografide tespit edilen fibrotik değişimlerin aylara göre dağılımı.....	46
Tablo 17. Hastaların takip sürecince aldığı antifibrotik ve uzun dönem steroid tedavileri.....	47



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Koronavirüsün Yapısı.	2
Şekil 2. COVID-19'un bilgisayarlı tomografi bulguları.....	7
Şekil 3. Post-COVID pulmoner fibrozis patofizyolojisi.....	20
Şekil 4. Post-COVID pulmoner fibrozisde pirfenidon etki mekanizması	23



ÖZET

AMAÇ: Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüs 2 - Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) virüsü 2019 yılında Çin’de başlayarak Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) olarak adlandırılan pandemiye neden olmuştur. İnterstisyel akciğer hastalığı (İAH) akciğeri diffüz olarak etkileyen, akciğer parankiminde değişik derecelerde inflamasyon, fibrozis gibi yapısal bozulmaya neden olan bir hastalık grubudur. Bu çalışmanın amacı COVID 19 sonrası pulmoner fibrozis ve/veya İAH gelişimindeki risk faktörlerini ve prognostik faktörleri araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Dışkapı Yıldırım Beyazıt Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi (SUAM) Göğüs Hastalıkları kliniği ve COVID-19 yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) 1 Ocak 2021-1 Ocak 2022 tarihleri arasında COVID-19 tanısı ile yatan ve post-COVID dönemde takip edilen hastalar dahil edildi. Çalışmaya 18-85 yaş arası 101 hasta alındı ve post-COVID 3., 6. ve 12. ay takiplerinde demografik, klinik, radyolojik ve laboratuvar bulguları incelendi. Post-COVID 12. ay kontrollerinde ileri fibrozis bulguları olarak kabul edilen bal peteği görünümü ve traksiyon bronşektazisi olan hastalar olmayan hastalar ile karşılaştırıldı.

BULGULAR: Çalışmaya yaş ortalaması $60,2 \pm 10,5$ olan %47,5’i kadın toplam 101 hasta dahil edildi. Hastaların %73,4’ünde 1. yılın sonunda fibrozis bulgusu mevcuttu. Fibrozis bulgusu olan grupta hipertansiyon, ağır viral pnömoni, YBÜ’de takip ihtiyacı daha fazlaydı ($p=0,011$, $p=0,004$ $p=0,001$). Fibrozis olan grupta hastanede yatış süresi ve steroid tedavisi uygulama süresi, olmayan gruba göre daha uzundu ($p<0,05$). Takipler sırasında solunum fonksiyon testinde FEV_1 (L), FEV_1 (%) ve FVC (%) değerleri fibrozis bulgusu olan grupta anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0,040$, $p=0,020$, $p=0,022$). Post-COVID dönemde hastaların %7,9’u (N=8) antifibrotik tedavi almıştı.

SONUÇ: COVID-19’lu hastaların önemli bir oranında 1. yıl sonunda radyografik ve fizyolojik anormalliklerin devam ettiği görüldü. COVID-19 hastalığından sonra PF gelişme olasılığının hastanede yatan ve yoğun bakım desteği gereken hastaların daha yüksek risk altında oldukları düşünüldü. COVID-19 sonrası

hangi hastada PF gelişeceğinin ve bunu önlemek için kullanılacak tedaviler konusunda çok merkezli, randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

ANAHTAR KELİMELELER: COVID-19, post-COVID sendrom, pulmoner fibrozis, interstisyel akciğer hastalığı



ABSTRACT

INTRODUCTION and AIM: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) virus started in China in 2019 and caused a pandemic called coronavirus disease 2019 (COVID-19). Interstitial Lung Disease (ILD) is a group of diseases that affect the lung diffusely and cause structural deterioration such as inflammation and fibrosis in the lung parenchyma at varying degrees. The aim of this study is to investigate the risk factors in the development of pulmonary fibrosis and/or ILD and prognostic factors after COVID-19.

MATERIAL AND METHOD: Patients who hospitalized in Health Sciences University (SBU) Dışkapı Yıldırım Beyazıt Health Application and Research Center (HARC) Hospital, Chest Diseases Clinic and COVID-19 intensive care unit (ICU) with the diagnosis of COVID-19 between January 1, 2021 and January 1, 2022, and the patients followed up during post-COVID period were included. Totally 101 patients with the age of between 18 and 85 years were included in the study, and demographic, clinical, radiological and laboratory findings were analyzed at 3rd, 6th and 12th months of post-COVID follow-up. Patients with honeycomb appearance and traction bronchiectasis, which are considered to be finding of advanced fibrosis, were compared with patients without fibrosis findings.

RESULTS: Totally 101 with a mean age of 60.2 ± 10.5 patients out of them 47.5% female and 52.5% male were included in the study. At the end of the 1st year, 73.4% of the patients had signs of fibrosis. Hypertension, severe viral pneumonia, and need for follow-up in the ICU were higher in the group with fibrosis findings ($p=0.011$, $p=0.004$ $p=0.001$). Hospitalization duration and duration of steroid treatment were longer in the group with fibrosis finding compared with the group without fibrosis findings ($p<0.05$). It is found that FEV₁ (L), FEV₁ (%) and FVC (%) values in the pulmonary function tests during the follow-up were significantly lower in the group with fibrosis finding ($p=0.04$, $p=0.02$, $p=0.022$). Out of 7.9% patients received antifibrotic treatment in post-COVID follow-up.

CONCLUSION: A significant proportion of COVID-19 patients continued to have radiographic and physiological abnormalities at the end of the first year. It was thought that patients who were hospitalized and required intensive care support were

at higher risk of developing PF after COVID-19. Multicenter, randomized controlled studies are needed on which patient will develop PF after COVID-19 and the treatments to be used to prevent it.

KEYWORDS: COVID-19, Pulmonary fibrosis, Post-COVID Syndrome, Interstitial lung disease



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan şehrinde Aralık 2019 tarihinde ortaya çıkan yeni tip Koronavirüse ait hastalık Koronavirüs hastalığı (COVID-19) olarak adlandırıldı. Etiyolojisi tam olarak aydınlatılamayan pnömoni vakalarının bildirilmesi ve 2020 Ocak ayında da mevcut pnömoni vakalarında insanlarda tespit edilmemiş yeni tip koronavirüs etkeninin (2019- nCoV) saptanması sonucunda önce 2019-nCoV adını alırken daha sonra COVID-19 olarak düzenlenmiştir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) COVID-19 salgınını 11 Mart 2020 tarihinde pandemi olarak ilan etmiştir (1).

İnterstisyel akciğer hastalıkları (İAH) akciğeri diffüz olarak etkileyen, akciğer parankiminde değişen oranlarda inflamasyon, yapısal bozulma ve fibrotik değişikliklere neden olabilen akut ya da kronik seyirli bir hastalık grubudur. İAH interstisyumun yanı sıra küçük hava yolları, alveoller, vasküler yapılar veya plevrayı da tutabilmektedir. Bu gruba giren çok sayıda hastalık bulunmaktadır ve bunların bir kısmı çevresel veya mesleki etkileşimler sonucunda meydana gelirken, ilaçlar ve radyasyon, infeksiyonlar, sarkoidoz veya kollagen doku hastalıkları da İAH'a neden olabilmektedir. Ayrıca İAH grubunun belirli bir bölümünün nedeni halen net olarak bulunamamış olup idiopatik olarak sınıflandırılmaktadır (2).bi

İnterstisyel akciğer hastalıklarının (İAH) bir bölümü olan pulmoner fibrozis genellikle İAH ile ilişkilidir. Pulmoner fibrozisin altta yatan mekanizmasına bakıldığında hasarlı alveolar epitelin bozulmuş rekonstrüksiyonu, fibroblast kalıcılığı, kollagen gibi ECM (Extracellular matrix) bileşenlerinin aşırı birikimi ve normal akciğer dokusunun hasarı ile karakterizedir (3).

Bu çalışmanın amacı COVID-19 enfeksiyonu sonrası hastaların 3., 6. ve 12. ay kontrollerindeki SFT, DLCO, 6 dakika yürüme testi ve radyolojik bulgularını değerlendirmek ve post-COVID pulmoner fibrozis ve İAH gelişimindeki risk faktörlerini ve prognostik faktörleri araştırmaktır.

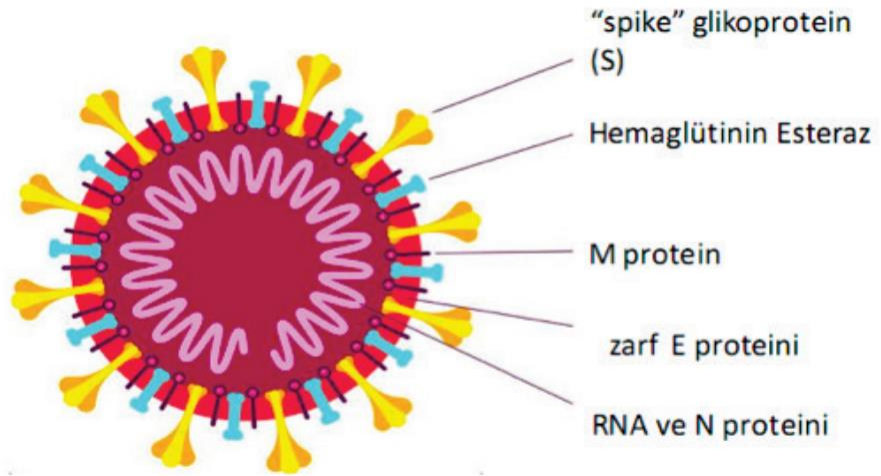
2. GENEL BİLGİLER

2.1 KORONAVİRÜSLER

Koronavirüsler Coronaviridae ailesinin Orthocoronavirinae alt ailesinin içinde bulunmakta olup memelilerde üst solunum yolu enfeksiyonlarından gastrointestinal sistem enfeksiyonlarına kadar dokularda göstermiş olduğu tropizm sonucunda çeşitli enfeksiyonlara sebep olabilir (4).

2.1.1 Koronavirüslerin Yapısı

Koronavirüsler tek zincirli, pozitif polariteli ve zarflı RNA virüsleridir. Pozitif polariteli oldukları için RNA bağımlı RNA polimeraz enzimi içermemekte olup genomlarında bu enzimi kodlamaktadırlar. Yüzeylerinde dikensi çıkıntılar bulunmaktadır ve hücreye tutunmada bu dikensi çıkıntılar rol oynamaktadır (1).



Şekil 1. Koronavirüsün Yapısı.

Koronavirüsün yapısında bulunan proteinlerin işlevlerine bakıldığında ise ;

S proteini: Hücre yüzeyinin dışında bulunmakta olup hücreye şekil vermek ve konak hücreye tutunmakta rol oynamaktadır.

E proteini: Hücre içindeki virionların birleştirilmesinde rol oynamaktadır.

M proteini: Virüsün hücreye füzyonu ve proteinin antijenik hale gelmesi için gereklidir.

N proteini: Helikse bağlanan ve viral genomik RNA'nın esnek yapısına sahip olan fosfoproteinlerdir. Koronavirüsün replikasyonu ve transkripsiyonunda görev alır (6).

Koronavirüsler alfa-beta-gama ve delta olmak üzere 4 gruba ayrılır. İnsanlarda hastalık etkeni olan koronavirüsler alfa (HCoV-NL63 ve HCoV-229E) ve beta (HCoV-OC43, HCoV-HKU1, MERS-CoV, SARS-CoV ve SARS-CoV-2) grubunun içinde yer almaktadır (6).

Basit bir soğuk algınlığından, Şiddetli Akut Solunum Sendromu (Severe Acute Respiratory Syndrome- SARS) veya Ortadoğu Solunum Sendromu (Middle East Respiratory Syndrome-MERS) gibi nadir olarak görülen hastalıklara sebep olabilen, birçoğu insanlarda solunum yolu hastalıklarının etkenleri arasında görülen koronavirüsler günümüzde SARS-CoV ile olan yüksek oranda genomik benzerliğinden dolayı SARS-CoV-2 olarak adlandırılan yeni bir virüs şeklinde COVID-19 etkeni olarak kabul edilmektedir.

2.2 COVID-19 HASTALIĞI

COVID-19 hastalığının rezervuarı halen net olarak aydınlatılamamıştır ancak elde veriler ışığında hastalığın ilk olarak Huanan deniz ürünleri toptan satış pazarında satılan vahşi hayvanlardan kaynaklandığı düşünülmektedir. Hastalık insandan insana bulaş özelliği kazanmasıyla beraber asıl bulaş kaynağı olarak COVID-19 pozitif asemptomatik veya semptomatik bireyler rezervuar olmuştur (7).

Hastalık esas damlacık yoluyla bulaşmakta olup bunun dışında hasta kişilerin öksürme, hapşıırma yoluyla ortaya saçılan damlacıklara insanların temas etmesi ve neticesinde mukozalara temas etmesi ile de bulaşabilmektedir. İnkübasyon süresi tahmini olarak 2-14 gün arasında değişmekle beraber ortalama inkübasyon süresi 4,8 gündür. Fatalite hızı SARS olgularında %11, MERS olgularında %35-50 arasında değişmekte iken COVID-19'da %3,8 olarak bildirilmektedir. Bulaştırıcılık süresi net

olarak bilinmemekte olup semptomların ortaya çıkmasından 2-3 gün önce başlayıp semptomların bitişı ile sonlandığı düşünölmektedir (7).

Koronavirüs, enfekte kişı veya ortamda alındıktan sonra konak hücreye tutunabilmek amacıyla S (spike) glikoproteinini kullanır. S proteini membran füzyonu ve virüsün hücre içine girişinde ana rol oynamaktadır. S proteini trimetrik yapıdadır ve S1 ve S2 olmak üzere iki alt birim içermektedir. Viral spike proteinin alt parçası olan S1, insan alveolar hücrelerinde bulunan anjiotensin dönüştürücü enzim ACE-2 reseptörlerine bağlanır ve konağın kendine ait proteazları tarafından protein S oluşturulur. Akciğer içinde, alveolar epitel ve kılcak hücreler tarafından ACE-2'nin yoğun ekspresyonu viral enfeksiyonun kolaylaşmasına ve ağır bir klinikte hastalık gelişmesine yol açabilmektedir (8).

Koronavirüs hücreye girdikten sonra ve yoğun miktarda ACE-2 ekspresyonuna neden olduktan sonra inflamatuvar ve immünolojik yanıtla bağılı olarak aşırı miktarda serbest oksijen radikalleri ve oksidatif stres oluşumuna neden olur. Anjiotensin-2 reseptörleri vücutta en fazla akciğer içinde bulunmakla beraber ekstrapulmoner olarak kalp, böbrek, bağırsaklar ve endotelium gibi alanlarda da bulunduğundan COVID-19'da multi-organ disfonksiyonunun görölme nedenlerinden biri de açıklığa kavuşturulmuştur (9).

2.2.1 COVID-19'un Klinik Bulguları

COVID-19 enfeksiyonu asemptomatik olarak seyredebilir. Semptomatik seyreden hastaların yaygın belirtileri arasında ateş, öksürük, dispne ve solunum semptomları, kas ve eklem ağrısı, aşırı halsizlik, boğaz ağrısı, baş ağrısı ve burun akıntısı bulunmaktadır. Daha az oranda olmak üzere diyare gibi gastrointestinal semptomlar ile tat ve koku kaybı eşlik edebilmektedir. Hastalık asemptomatik olarak geçirilebilmekle beraber özellikle komorbitedesi bulunan ciddi vakalarda pnömoni, ARDS, böbrek yetmezliğı ve ölümlle sonuçlanabilmektedir. Hastalık klinik şiddetine göre 3 grupta sınıflandırılmaktadır (9,10).

Hafif hastalık: Pnömoni yok veya hafif pnömoni mevcut; vakaların %81'ini oluşturmaktadır.

Şiddetli hastalık: Dispne, SpO₂ <%93, solunum sayısı >30 soluk/dakika, PaO₂/FiO₂ <300 mmHg ve/veya akciğerlerdeki infiltrasyonun %50'den fazla olması (vakaların %14'ünü oluşturmaktadır).

Kritik hastalık: Solunum yetmezliği, septik şok ve/veya çoklu organ yetmezliği olmasıdır (vakaların %5'ini oluşturmaktadır).

2.2.1.1 Hastalık Ağırlığı Risk Faktörleri

COVID-19, her yaştaki bireyde değişik şiddette ve şekilde klinik olarak ortaya çıkabilmektedir ancak ağırlıklı olarak ileri yaş ve altta yatan komorbiditesi olan hastalarda daha ağır seyredabildiği ve ölüm ile sonuçlanabildiği bildirilmektedir (11). Ağır hastalık ve mortalite ilişkili komorbiditelere bakıldığında; kardiyovasküler hastalıklar, diyabetes mellitus, hipertansiyon, kronik akciğer hastalığı, kanser (özellikle hematolojik malignitesi olanlar, akciğer kanseri olanlar), kronik böbrek hastalığı, obezite, sigara kullanımı mortalite açısından risk faktörleri olarak bildirilmiştir (11).

2.2.1.2 COVID-19'a Bağlı Gelişmiş ARDS (CARDS)

SARS-CoV-2'ye bağlı ARDS (CARDS) bazı özellikleri ile klasik ARDS'den ayrılır. Pnömoni bulgularından ortalama 1-2 hafta sonra CARDS kliniği ortaya çıkar. Özellikle ileri yaş ve birden fazla komorbidite ARDS için kötü prognoz kriterlerindendir (12). Hastalarda vasküler endotelde meydana gelen hasar sonucu çoklu organ yetmezliği gelişmekte ve bu durum mortaliteyi %74'e kadar artırmaktır (13).

Klasik ARDS'den farklı olarak CARDS geliştiğinde hipokseminin ağırlığından bağımsız olarak solunum mekaniği korunur. Akciğer kompliyansı klasik ARDS'de oldukça düşük olarak görülürken; CARDS hastalarında kompliyans düşük ya da yüksek olarak saptanabilir (14,15). COVID-19 hastalarında gelişen ARDS tablolarında özellikle akciğer kompliyansının iyi bilinmesi, hastalara uygulanan solunum desteği ve yönetiminde önemli bir faktördür. Hastaların solunum çabaları ve zorlu inspiryum yapıp yapmadıklarının takibi hem tedavinin etkinliği hem de izlem

açısından oldukça kritiktir (16). İnspiryum çabası yeterli olan ve hem klinik bulgular hem de laboratuvar özellikleri ile orta düzeyde hipoksemi saptanan hastalarda yüksek akımlı HFNO (High Flow Nasal Oxygen) kullanılması invaziv girişimleri ve mekanik ventilasyon kullanımını azaltabilir (17). Ancak HFNO tedavisi veya non-invaziv solunum destek tedavileri (BİPAP (Bi-level Positive Airway Pressure), CPAP (Continuous Positive Airway Pressure)) ile hipoksemisi düzelmeyen, klinik yanıt olmayan ve giderek solunum sıkıntısı artan hastalarda endotrakeal entübasyon geciktirilmemelidir (18,19).

2.2.2 Tanısal Testler

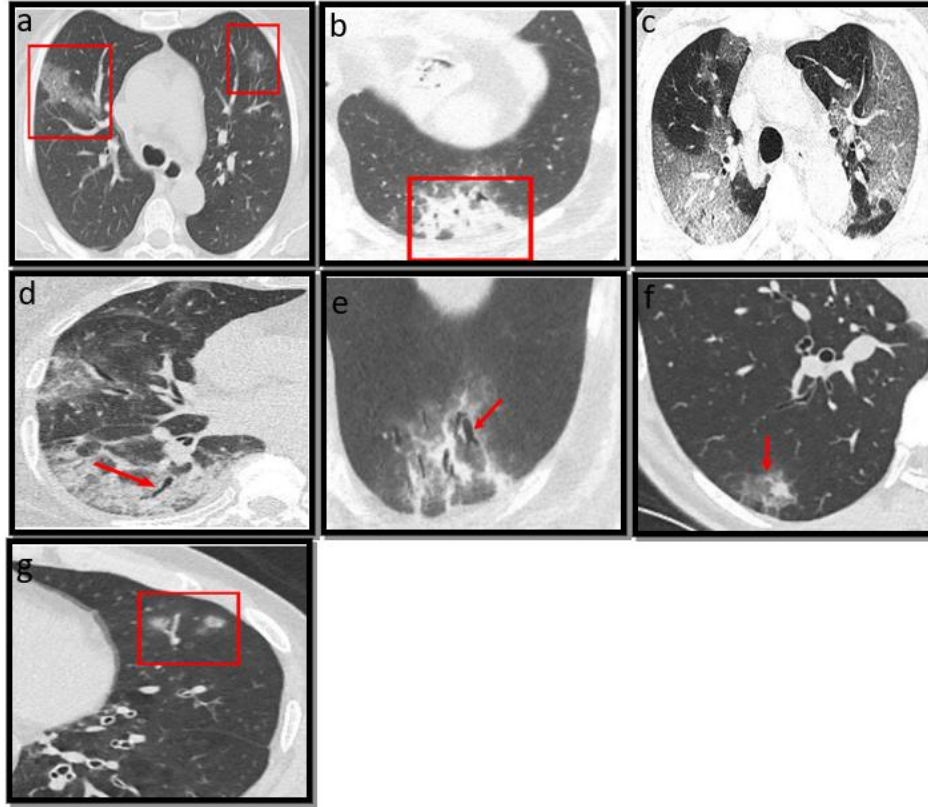
COVID-19 hastalığının tanısında PCR testi kullanılmakla beraber PCR testinin yalancı negatiflik gösterebileceği de unutulmamalıdır. Hastalığın PCR negatif olabildiği dönemlerde radyolojik yöntemler tanı ve tedavide kolaylık sağlamaktadır. COVID-19 hastalığının başlangıcında, Fang ve ark.'nın yapmış olduğu bir çalışmada hastalığın ilk dönemlerinde çekilen toraks BT'lerin COVID-19'a karşı duyarlılığı %98'i bulurken RT-PCR testinin duyarlılığı sadece %71'e varabilmiştir. Altın standart test halen PCR olarak kabul edilmekle beraber, akciğer görüntülemeleri ve özellikle toraks BT COVID-19 tanı, tedavisi ve evrelemesinde önem arz etmektedir (20).

Akciğer görüntülemelerinde hastalığın şiddeti ve kliniğine göre değişmekle beraber ilk başta akciğer grafisi ile başlanması önerilmektedir. Akciğer grafisinde genellikle bilateral orta ve alt zonları tutan, periferik yerleşimli ve düzensiz sınırlı non-homojen dansite artışları görülebilmektedir. Özellikle hastalığın erken dönemlerinde olduğu görülen buzlu cam dansitelerinin akciğer grafisinde görülme olasılığı son derece düşüktür ve hastalığın başlangıç aşamalarında akciğer grafisinin normal olması hastanın COVID-19 hastalığını geçirme olasılığını dışlamamaktadır. Bu yüzden akciğer grafisi ile tanı konulamayan ve COVID-19 hastalığı düşünülen hastalara toraks BT çekilmesi önerilmektedir (21-24).

Toraks BT ince kesit ve kontrastsız olarak çekilebilir. Toraks BT görüntülerindeki bulgulara göre (Tablo 1, Şekil 2) COVID-19 olasılığı değerlendirilmektedir (Tablo 2) (25).

Tablo 1. COVID-19’da görülen toraks bilgisayarlı tomografi bulguları

Tipik Bulgular	Atipik Bulgular
Buzlu cam opasitesi	Plevral sıvı
Konsolidasyon görünümü	Lenfadenopati
Kaldırım taşı görünümü	Perikardiyal sıvı
Hava bronkogramı	Kavitasyon
Retiküler görünüm	
Nodüler görünüm	
Hava yolu değişiklikleri	



Şekil 2. COVID-19'un bilgisayarlı tomografi bulguları

a. Buzlu cam görünümü, b. Konsolidasyon görünümü, c. Kaldırım taşı görünümü, d. Hava bronkogram görünümü, e. Hava yolu geçişlikleri, f. Halo işareti görünümü, g. Nodüler görünüm.

Tablo 2. COVID-19 pnömoni tanısında Kuzey Amerika Radyoloji Derneği konsensus raporu

COVID-19 Bulgularının Sınıflandırılması	Toraks BT Bulguları	Rapor Yorumu
Tipik	Periferal, bilateral (multilober) Buzlu cam opasitesi (konsolidasyon ve kaldırım taşı görünümü eşlik edebilir). Multifokal yuvarlak BCO. Ters halo veya organize pnömoninin diğer bulguları	COVID-19 pnömonisinin yaygın olarak bildirilen görüntüleme özellikleri mevcuttur. İnfluenza pnömonisi, organize pnömoni ve bağ doku hastalıkları da benzer görüntüleme bulgularını oluşturabilir.
Belirsiz	Tipik bulguların olmaması ve aşağıdakilerin varlığı: - Yuvarlak veya periferik olmayan diffüz, multifokal, perihiler veya tek taraflı BCO (konsolidasyon eşlik etmeyebilir). - Yuvarlak ve periferik olmayan az sayıda küçük BCO.	Görüntüleme bulguları COVID-19 pnömosinde görülebilir. Nonspesifik olarak enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz durumlarda da ortaya çıkabilir.
Atipik	Tipik veya belirsiz bulguların olmaması ve aşağıdakilerin varlığı: - BCO'nun olmadığı lobar veya segmental konsolidasyon - Ayrık küçük nodüller (tomurcuklanmış ağaç manzarası) - Kavitasyon - İnterlobüler septal kalınlaşmanın eşlik ettiği plevral efüzyon	Görüntüleme bulguları COVID-19 pnömonisi için tipik değildir. Alternatif tanımlar değerlendirilmelidir.
Negatif	-	Pnömoniyi düşündürecek BT bulgularının olmaması

25 nolu kaynaktan uyarlanmıştır.

BCO: Buzlu Cam Opasitesi

2.2.3 COVID-19 Tedavisi

COVID-19 hastalığı için henüz kanıtlanmış etkin bir tedavi yöntemi yoktur, tedavi için farklı yaklaşımlar bulunmaktadır. Bunlar; SARS-CoV-2'nin hücreye girişini engelleyen tedaviler, enzimatik sistemleri inhibe eden antiviral ajanlar ve sitokin fırtınasını azaltması beklenen immünmodülatör ajanlardır (26).

2.2.3.1 Virüsün Hücre İçine Girişini Engelleyen Tedaviler

Klorokin ve hidroksiklorokin

Hidroksiklorokin ve klorokin anti-romatizmal ve anti-malaryal etkileri nedeniyle uzun süredir kullanılmaktadırlar. Hidroksiklorokin COVID-19'da etkinliği konusunda dört randomize kontrollü çalışma mevcuttur. İki çalışmada klinik sonuçlara olumlu etkisi olduğu bildirilmiş olup, ikisinde ise etkisi olmadığı belirtilmiştir (26-28).

Klorokin teorik olarak ACE-2 reseptörünün glikozilasyonunu ve spike proteiniyle bağlanmasını engelleyerek SARS-CoV-2'nin hücreye girişini inhibe edebilir ve böylelikle virüs hücresi füzyonu önlenabilir. Bu da klorokin tedavisinin enfeksiyonun daha erken aşamalarında etkili olabileceğini düşündürmektedir (29,30). Ancak COVID-19 için bu ilaçların kullanımını destekleyen veriler oldukça sınırlıdır. Bu ilaçların, bazı hastalar için risk oluşturabilecek EKG de QT uzaması ve ventriküler aritmilere neden olabileceği bilinmektedir (31). T.C. Sağlık Bakanlığı kılavuzlarında da bu ilaçların kullanımından uzaklaşmıştır (32).

Lopinavir/Ritonavir

LPV/r HIV'in tedavisinde kullanılan FDA onaylı proteaz inhibitörü iki ilaç kombinasyonudur. Lopinavir, HIV-1 replikasyonunda virüs partikül olgunlaşmasını inhibe ederken, ritonavir ise CYP3A enzimini inhibe ederek lopinavir aktivitesini artırır (33). Gebelerde ve 18 yaş altı hastalarda COVID-19 tedavisinde tercih edilebileceği belirtilmiştir (34). T.C. Sağlık Bakanlığı'nın yayınladığı 12 Nisan 2022 tarihli salgın rehberinde LPV/r ile ilgili olarak yapılan çalışmalar sonucunda ilacın COVID-19 tedavisinden kaldırıldığı belirtilmiştir (32).

Favipiravir

Favipiravir, influenza dahil diğer viral enfeksiyonlarda etkili olan, RNA'ya bağımlı bir RNA polimeraz inhibitörüdür (34). Favipiravirle ilgili bilinen az sayıdaki çalışmalar dışında daha güçlü kanıtlar sağlayan çalışmaların sonuçları yeni ortaya çıkmıştır. Daha güçlü kanıtlar sağlayan randomize kontrollü çalışmalar, favipiravir kullanımının ayaktan hastaların hastane yatışını veya COVID-19'a bağlı ölümü azaltma açısından standart tedaviye karşı bir üstünlük sağlamadığını ortaya koymuştur. Yapılmış bazı klinik araştırmalarda hastaların semptom sürelerini azaltabileceği bildirildiğinden, bu ilacın, hasta değerlendirilerek hekiminin uygun görmesi halinde kullanılabileceği düşünülmüştür (35).

Remdesivir

Ebola ve Marburg gibi viral patojenlere karşı kullanılmak üzere geliştirilmiş bir RNA bağımlı RNA polimeraz inhibitörüdür. SARS-CoV-2 replikasyonunu inhibe ettiği bir in vitro çalışmada gösterilmiştir (36). Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü'nde hastane yatışı yapılan ve oksijen ihtiyacı olan hastalarda kullanımı önerilmiştir. Hepatotoksisiteye neden olabildiği için dikkatli olunmalıdır. 12 Nisan 2022 tarihli salgın rehberinde ABD ve Avrupa ülkelerinde remdesivir ile yapılan çalışmalarda bu tedavinin ağır COVID-19 hastalarında belirgin fayda vermediği ancak yerine kullanılabilecek bir antiviral ajan olmaması nedeni ile ağır hastalarda kullanımının devam ettiği belirtilmiştir (32).

Molnupiravir

Ülkemiz erişkin hasta rehberine 2022 yılında yapılmış olan güncelleme ile girmiştir. COVID-19 hastalığı PCR testi ile doğrulanmış, 18 yaşından büyük, hafif-orta seyirli hastalığı olan, semptomların başlangıcından 5. güne kadar olan sürede ve ağır COVID-19'a ilerleme açısından yüksek riskli görülen hastalara önerilmektedir (32).

2.2.3.2 İnflamasyon Yanıtını Baskılamaya Yönelik Tedaviler

Kortikosteroidler

Antiinflamatuvar ve antifibrotik etkileri olan metilprednizolon, düşük dozlarda artmış sitokin yanıtını önleme potansiyeline sahiptir. Bu nedenle COVID-19 pnömonisinde pulmoner ve sistemik inflamasyonun yanıtını hızlandırabilir (37). Birçok çalışmada steroidlerin, özellikle metilprednizolonun sepsisin sebep olduğu disregüle immün cevabı iyileştirebileceği ve şoka bağlı hipotansiyonu düzeltebileceği bildirilmiştir (38).

Ülkemizde COVID-19 tedavi rehberinde solunum sıkıntısı ve oksijen ihtiyacı olan hastalarda 6 mg/gün deksametazon veya 0,5-1 mg/kg prednisolon veya eşdeğeri metilprednisolonun 10 güne kadar kullanılabileceği belirtilmektedir. Hastanın takiplerinde tedaviye rağmen 24 saat içerisinde oksijen ihtiyacında artma ve akut faz reaktanlarında artma olması halinde hastanın risk faktörleri de göz önünde bulundurularak yüksek dozda kortikosteroid (250 mg/gün metilprednisolon) tedavisi verilebileceği belirtilmiştir. Yüksek doz kortikosteroid tedavisi sonrası idame doz olarak 6 mg/gün deksametazon veya 0,5-1 mg/kg prednisolon veya eşdeğeri metilprednisolon ile devam edilmesinin gerektiği, en az 3 gün süreyle kortikosteroid tedavi alan ve tedaviye rağmen inflamasyon bulguları devam eden hastaların antisitokin tedavi açısından değerlendirmesi önerilmiştir (39).

Tocilizumab

COVID-19 hastalarında ARDS gelişmesindeki başlıca nedenin sitokin fırtınası olduğu düşünülmektedir. Sitokin fırtınasının temel özellikleri; ateş, sitopeni, inflamatuvar belirteçlerin yüksekliği ve akciğer tutulumunun olması şeklinde belirtilmiştir. IL-6'nın COVID-19 ile indüklenen sitokin fırtınasında en önemli sitokinlerden biri olduğu gösterilmiştir (40).

Tocilizumab IL-6 reseptörüne özgül monoklonal antikordur. SARS-CoV-2'nin neden olduğu sitokin fırtınasında Tocilizumab tedavisinin akut faz reaktanlarını düşürerek hastaları stabil hale getirdiği ve COVID-19 tedavisinde etkili olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (41).

Anakinra

IL-1 reseptör antagonistidir ve özellikle bazı romatizmal hastalıklar için endikasyonu vardır. Sitokin fırtınası olan ağır COVID-19 hastalarında kullanımı önerilmiştir. T.C. Sağlık Bakanlığının COVID-19 tedavi rehberinde, Makrofaj Aktivasyon Sendromu (MAS) gelişen hastalarda anakinra kullanılması önerilmektedir. Kullanımı sırasında karaciğer enzimlerinde yükselme ve tromboembolik olayların geliştiği bildirilmiştir (42).

Kolşisin

Kolşisin gut, tekrarlayan perikardit ve Ailevi Akdeniz Ateşi gibi hastalıkların tedavisinde kullanılan bir antienflamatuvar ilaçtır. Nötrofillerin kemotaksisini azaltan, inflamasyon uyarımını inhibe eden ve IL-1 beta gibi sitokinlerin üretimini azaltan mekanizmalar dahil birçok etki mekanizmasına sahiptir. Kolşisin, COVID-19 hastalığında erken dönemde uygulanırsa hastalığın inflamasyon ile ilişkili belirtilerini hafifletebilir veya önleyebilir (43).

2.2.3.3 İmmunplazma-Konvalesan Plazma Tedavisi

Konvalesan plazma tedavisi 20.yüzyılın başlarından beri bilinen bir tedavi yöntemidir. İlk olarak 1918 yılındaki İspanyol gribinde kullanılmıştır. Kızamık, su çiçeği, SARS-CoV gibi birçok viral enfeksiyon hastalığının tedavisinde de denenmiştir. COVID-19 enfeksiyonu sonrası iyileşen hastaların kanlarından elde edilen antikorların, hastalarda klinik iyileşmeye ve virüsün eliminasyon hızında artışa yardımcı olabileceği öngörülmektedir (44,45). Semptomların başlamasından sonra en geç 7 gün içerisinde kullanılması önerilmektedir (46).

2.2.3.4 Sitokin Filtresi

COVID-19 pnömonisinde sitokin temizlemesine dayalı ekstrakorporeal tedavilerin kullanılmasına dair net bir kanıt yoktur (47). Sepsis adsorbsiyon kolonu HA380, Cytosorb sepsis kolonu ve AN-69 membran sepsis kolonu olarak da kullanılan özel bir işleminden geçirilmiş şekli (Oxiris®) kullanılabilecek

ekstrakorporeal sitokin temizleme yöntemleridir (47). Ancak COVID-19 hastalarında etkinliği bilinmemektedir. Yine, terapötik plazma değişimi sepsis hastalarında sitokinlerin temizlenmesi nedeniyle kullanılabilmekle beraber COVID-19 pnömonisinde rutin olarak önerilememektedir (48,49). Tüm bu uygulamalar kılavuzlarda kanıta dayalı olarak yer almamış daha çok olgu çalışmaları ile önerilmiştir.

2.2.3.5 Tamamlayıcı Tedavi Yaklaşımları

Çinko, vitamin D ve vitamin C'nin COVID-19'a karşı potansiyel koruma sağlayabileceği veya hastalığın şiddetini azaltan immünomodülatör etkilere sahip olabileceği düşünülmektedir (50,51).

2.2.3.6 Venöz Tromboemboli Profilaksisi

Hastanede yatan COVID-19 hastalarında VTE için risk sınıflandırması ve taburculuk sonrası profilaktik antikoagülan tedavinin optimal dozu ve süresi belirsizliğini korumaktadır. COVID-19 ile hastanede yatan tüm hastalarda, mutlak kontrendikasyonlar olmağı sürece ve kanama riski değerlendirildikten sonra SH veya DMAH ile profilaksi önerilmektedir. Standart profilaktik tedavi için önerilen süre hastaneden taburcu olana kadardır. D-Dimer değerinin normalde 2 kat yüksek gelmesi durumunda profilaksi 45 güne kadar uzatılabilir (52).

2.3 İNTERTİSYEL AKCİĞER HASTALIĞI

İnterstisyel akciğer hastalıkları akciğeri diffüz olarak etkileyen, akciğer parankiminde değişen oranlarda inflamasyon, yapısal bozulma ve fibrotik değişikliklere neden olabilen akut ya da kronik seyirli bir hastalık grubudur. İAH interstisyumun yanı sıra küçük hava yolları, alveoller, vasküler yapılar veya plevrayı da tutabilmektedir. İnterstisyel akciğer hastalıkları grubuna giren çok sayıda hastalık bulunmaktadır. Bunların bir kısmı çevresel veya mesleki etkileşimler sonucunda meydana gelirken, ilaçlar ve radyasyon, enfeksiyonlar, sarkoidoz veya kollagen doku hastalıkları da İAH'a neden olabilir. Ayrıca İAH'larının belirli bir bölümünün nedeni

halen net olarak bulunamamış olup idiopatik olarak sınıflandırılmıştır (53). İnterstisyel akciğer hastalığı etiyolojisine göre yedi ana sınıfa ayrılmıştır:

- Mesleki ve çevresel etkenlere bağlı İAH
- Kollagen ve vasküler hastalık tutulumuna bağlı İAH
- Granülatöz akciğer hastalıklarına bağlı İAH (sarkoidoz vs.)
- Kalıtsal hastalıklara bağlı İAH (tuberoskleroz, nörofibromatoz gibi)
- İyatrojenik/ ilaca bağlı İAH
- Alveolar proteinoz, Langerhans hücre granülomatozu, lenfanjioleiomyomatoz gibi belirli hastalıklar
- İdiopatik interstisyel pnömoniler (idiopatik pulmoner fibrozis ve idiopatik pulmoner fibrozis dışı idiopatik interstisyel pnömoniler)

İnterstisyel akciğer hastalıklığı olan kişiler genellikle dispne, öksürük, hemoptizi ve plevral tutulumuna bağlı olarak yan ağrısı şikayetiyle başvurmaktadır. Anamnezde dikkat edilecek hususlar arasında semptomların ne zamandır olduğu ve niteliği önem taşımaktadır. Bununla birlikte sadece anamnez ile tanı konulması genellikle mümkün olmayıp fizik muayene, rutin laboratuvar testleri, eski ve yeni akciğer görüntülemelerinin karşılaştırılması ve SFT de tanı koyulmasında yardımcı olmaktadır (53).

İnterstisyel akciğer hastalığında hastanın akciğer muayenesinde genellikle fibroze bağlı olarak raller duyulabilmektedir. Özellikle hastalığın erken döneminde radyolojik olarak henüz patolojik bulgu ortaya çıkmadan akciğer bazallerinde velcro raller duyulabilir (54). Bununla birlikte İAH nedenine bağlı olarak sarkoidoz veya Wegener granülamötozu gibi granülom ile seyreden hastalıklara bağlı olarak ronküs işitilebilmektedir. Yine muayenede yatar pozisyonda nefes darlığının geçip oturur pozisyonda nefes darlığının artması (platipne) görülebilmektedir (53).

İleri derecede İAH'a bağılı olarak hastalarda pulmoner hipertansiyon ve sağı kalp yetmezliğı gelişebilir. Sağ kalp yetmezliğıne zamanla sol kalp yetmezliğı de eşlik edebileceğinden bu hususta dikkatli olunmalıdır (55).

İnterstisyel akciğer hastalığına neden olan primer hastalığa bağılı olarak cilt bulguları görülebilmektedir. Sarkoidozda lupus pernio, eritema nodozum görülebilenken sklerodermada cilt balmumu görünümündedir. Sistemik lupus eritematoziste yüzde kelebek raşı görülebilir. Tüberosklerozda yüzde ve burun kanatlarının yan taraflarında çok miktarda sebase adenom izlenebilir. Nörofibromatoziste cafe au lait, Wegener granülamotiziste ciltte nekrozlar ve ülserler bulunmaktadır (53).

Solunum fonksiyon testleri, İAH tanısında, tedavi ve takibinde kullanılmaktadır. Karakteristik olarak İAH gibi restriktif paterne sahip hastalıklarda zorlu vital kapasite (FVC), tidal volüm (TV), total akciğer kapasitesi (TLC) ve difüzyon kapasitesinde (DLCO) azalma görülür. Çoğunlukla hastada rezidüel volum (RV) hastalığın son evrelerine kadar korunduğundan RV/TLC oranı genellikle artmış olarak bulunmaktadır.

İnterstisyel akciğer hastalığı tanısında yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YÇBT), akciğer grafisine göre daha üstündür. İnterstiyel akciğer hastalığını tespit etmede duyarlılığı %100'e yakındır. Duyarlılığının daha yüksek olması için YÇBT'nin ince kesit (1-1,5 mm) kullanılması önerilmektedir.

Toraks BT'den sonra hastada gerek duyulması halinde bronkoalveolar lavaj uygulanabilir. Bronkoalveolar lavajdan elde edilen materyalin görünümü, materyaldeki hücrelerin tipi, sayısı ve yüzdesi gibi özelliklere bakılarak İAH'a neden olan primer hastalık hakkında detaylı bilgi sahibi olunabilir. Bununla birlikte non-invaziv işlemler ile kesin sonuç elde edilemeyen olgularda akciğer biyopsisi hastalığın evresi ve etiyolojisini belirlemek amacıyla kullanılabilir (56).

2.4 İDİOPATİK PULMONER FİBROZİS

İdiopatik pulmoner fibrozis (İPF), genellikle etiyolojisi bilinmeyen ve yaş aralığı olarak yaşlı erişkin erkeklerde ortaya çıkmaya meyilli, histopatolojik veya radyolojik olarak olağan interstisyel pnömoni ile karakterize kronik progresif fibrotik seyir gösteren bir akciğer hastalığıdır (57).

İdiopatik pulmoner fibrozis, majör interstisyel pnömoniler, nadir idiyopatik interstisyel pnömoniler ve sınıflandırılmayan idiyopatik interstisyel pnömoniler olmak üzere 3 ana gruptan oluşmaktadır (57).

- Majör interstisyel pnömoniler
 - İdiopatik Pulmoner Fibrozis
 - İdiopatik non-spesifik interstisyel pnömoni
 - Deskuamatif interstisyel pnömoni
 - Kriptojenik organize pnömoni
 - Akut interstisyel pnömoni
- Nadir interstisyel pnömoniler
 - İdiopatik lenfoid interstisyel pnömoni
 - İdiopatik plöro-parenkimatöz fibroelastoz
- Sınıflandırılmayan idiyopatik interstisyel pnömoniler

İdiopatik pulmoner fibrozis, idiyopatik interstisyel pnömoniler içerisinde en sık görülen grubu oluşturmakta olup yüzdesi dünya genelinde %17-37 arasında değişmektedir. En sık erkeklerde görülmekle beraber İPF'nin görülme sıklığı yaşla birlikte artış göstermektedir (58). Kötü prognozlu bir hastalık olup ortalama yaşam süresi 2-5 yıl arasında değişmektedir (59).

İdiopatik pulmoner fibrozisin gelişmesinde çevresel ve genetik faktörler rol oynamaktadır. En güçlü çevresel faktör olarak 20 paket/yıldan daha fazla sigara tüketimi saptanmıştır. Sigaranın miyofibroblast sayısında ve fibrotik lezyon boyutlarında artışa sebep olarak İPF gelişimine sebep olduğu düşünülmektedir (60).

Viral enfeksiyonlardan özellikle Epstein-Barr virüs, Sitomegalovirüs, Herpes virüs grubundan HHV-7 ve HHV-8'nin İPF patogeneğinde, gelişiminde ve akut atakta rol oynadığı saptanmıştır (61).

Komorbidite olarak GÖR (gatroözofagial reflü) gibi ek hastalıklarında mikroaspirasyonlarında İPF gelişiminde bir risk faktörü olarak değerlendirilmesi gerektiği belirtilmektedir. Son yıllarda yapılan derlemelerde de GÖR ile İPF ilişkisi gösterilmiştir (62).

İdiopatik pulmoner fibrozisde en sık görülen klinik bulgular arasında efor dispnesi ve kuru öksürük bulunmaktadır. Erken dönemde SFT normal iken hastalık ilerledikçe restriktif patern görülmektedir. Total akciğer kapasitesi, rezidüel volüm ve fonksiyonel rezidüel kapasitede azalma saptanabilir. Bunun sonucunda kompliansta bozulma olur. Gaz değişim bozukluğunun göstergesi olan DLCO'da azalma görülür. İdiopatik pulmoner fibrozisin radyolojik tanısında temel bulgular YÇBT ile değerlendirilmektedir. Görülen tipik tomografik bulgulara UIP paterni denilmektedir. Temel bulgular olarak şunları içermektedir:

- Retiküler dansiteler: Sıklıkla traksiyon bronşektazileri ile birlikte görülür.
- Bal peteği görünümü: Kesin İPF tanısı için önemli bir bulgudur, birlikte traksiyon bronşektazisi olabilir ya da olmayabilir.
- Retiküler dansiteler ve bal peteği görünümü özellikle alt zonlarda ve periferde subplevral bölgelerde yoğun görülür.
- Bu üç özelliğin dışında kesin UIP paterni diyebilmek için tomografide aşağıda sıralanan görüntüler olmamalıdır. Bu radyolojik bulgular varsa UIP ile uyumsuz olarak kabul edilir.
 - Ağırlıklı olarak orta ve üst zon tutulumu
 - Peribronkovasküler tutulum
 - Yaygın buzlu cam görünümü (retiküler lezyonlardan daha fazla)
 - Yaygın mikronodüller (bilateral ve üst zon ağırlıklı)
 - Kistik lezyonlar (multipl, bilateral)

- Yaygın mozaik atenüasyon ve hava hapsi
- Konsolidasyon ve bronkopnömoni

İdiopatik pulmoner fibrozis kronik progresif fibrotik bir hastalıktır. Günümüzde tedavisinde antifibrotik ilaçların kullanıma girilmesiyle birlikte sağkalım süresinde artış izlenmiştir. Bu amaçla PFN ve nintedanib isimli ilaçlar piyasaya sürülmüştür:

- Pirfenidon: TGF-beta yolağını inhibe ederek, fibroblastların proliferasyonunu ve miyofibroblastlara farklılaşmasını engellemektedir. Ağır böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi <30 ml/dk) ve karaciğer yetmezliğinde kullanımı önerilmemektedir.
- Nintedanib: Bir tirozin kinaz inhibitörüdür. Anti-fibrotik etkisini FGF, VEGF yolağını inhibe ederek gösterir. En sık görülen yan etkisi hafif-orta şiddette diyaredir. Karaciğer toksisitesi açısından hastalar dikkatle izlenmelidir (63).

Medikal tedavilerin yanında hastalara non-farmakolojik tedaviler de önerilmektedir:

- Oksijen: Dinlenme sırasında hipoksemisi olan hastalara uzun süreli oksijen tedavisi önerilmektedir.
- Mekanik Ventilasyon: İnvaziv mekanik ventilasyon yapılan İPF hastalarında mortalite oranında artış görülmüştür. Bu yüzden öncelikli olarak yüksek akım oksijen ve non-invaziv mekanik ventilasyonun denenmesi önerilmektedir.
- Pulmoner Rehabilitasyon: Bütün hastalara uygulanması önerilmektedir.
- Transplantasyon: Hastalığın gerçek anlamda farmakolojik tedavisi olmadığından dolayı ek hastalığı ve mutlak kontrendikasyonu olmayan her orta-ağır İPF hastasına tedavi seçeneği olarak sunulmalıdır. Transplant sonrası 5 yıllık sağkalım yaklaşık %50'dir (64).

2.5 COVID-19 VE İNTERTİSYEL AKCİĞER HASTALIĞI İLİŞKİSİ

COVID-19 hastalığının progresyonu açısından çeşitli klinik özellikler ve komorbiditeler kötü prognoz ve daha yüksek mortalite ile ilişkilidir. Özellikle hipertansiyon, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, obezite, kanser, kronik karaciğer, böbrek ve akciğer hastalıklarına sahip olan bireyler ile ileri yaş, erkek cinsiyet ve sigara COVID-19 hastalığının progresyonu açısından anlamlı bulunmuştur (65).

Lee ve ark.'ının 2021 yılında yaptığı bir çalışmada COVID-19 ile İAH arasındaki ilişki araştırılmıştır (66). Ulaşılan sonuçlara göre İAH olan bireylerde COVID-19 yakalanma riskinin hem daha fazla olduğu hem de yakalandığında daha kötü prognoz ile seyrettiği gösterilmiştir. Önceden İAH tanısı olan hastalar ile herhangi bir akciğer hastalığı olmayan COVID-19 hastaları karşılaştırıldığında İAH tanısı olan hastaların daha yüksek oksijen ihtiyacı içinde olduğu, daha yüksek oranda yoğun bakım yatışlarının olduğu, yoğun bakıma yatan hastalar içinde de daha yüksek mekanik ventilasyon ihtiyaçlarının olduğu saptanmıştır (66).

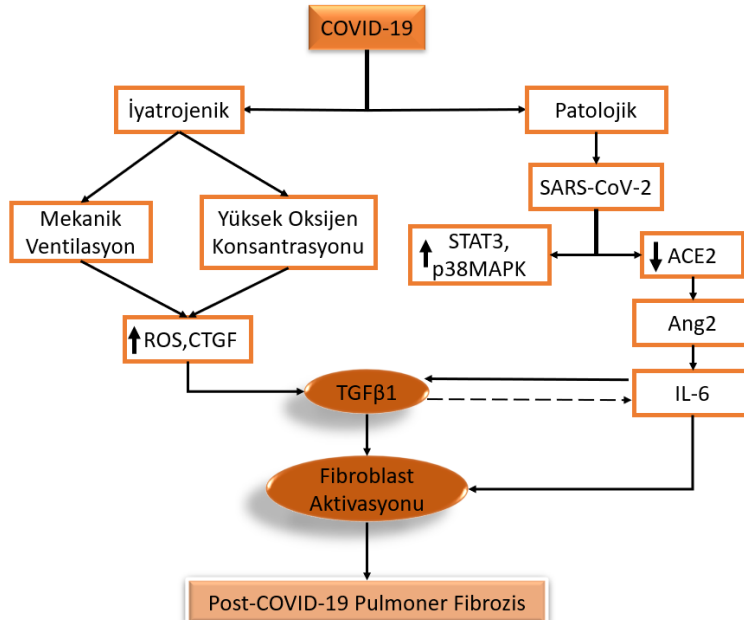
Daha önceden İAH tanısı olmayan bireylerin COVID-19 hastalığının 6 hafta sonrasında toraks BT ile yapılan görüntülemelerinde akciğerde kalıcı parankimal anomallikler görülmüştür. Hastalara yaklaşık olarak 3 hafta kortikosteroid tedavisi verildikten sonra hastaların FVC ve DLCO değerlerinde düzelmeler izlenmiştir (67). 2021 yılında Han ve ark.'ının (68) yaptığı bir çalışmaya göre şiddetli COVID-19 pnömonisi geçiren 114 hastanın 6 aylık toraks BT ile yapılan takiplerinde hastaların %35'inde toraks BT'de fibrotik değişiklikler, %27'sinde buzlu cam opasiteleri veya intertisyel kalınlaşmalar dikkati çekmiştir. 6 aylık süre sonucunda çalışmaya katılan hastaların sadece %38'inde tam radyolojik iyileşme görülmüştür. Toraks BT'deki bulgular ile hastanın klinik özellikleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde yaş, hastanede kalış süresinin uzaması, ARDS gelişmesi ve non-invaziv ventilasyon kullanılması gibi özellikler ile toraks BT'de parankimal ve fibrotik değişiklik görülme ihtimali anlamlı bulunmuştur (68).

2.5.1 POST COVID PULMONER FİBROZİS

Yapılan çalışmalarda şiddetli COVID-19 enfeksiyonu ile PF'in bağlantılı olduğu bildirilmiştir (67-71).

Bununla birlikte bu fibrotik değişiklikler çoğu solunum yolu viral enfeksiyonlarında nadir görülür ve H1N1 salgınının ardından hiç bildirilmemiştir (72). Hem SARS-CoV hem de MERS-CoV, genetik olarak COVID-19'a benzer pulmoner bozukluklara neden olabilir (73). COVID-19 pandemisinden önce etiyolojiden bağımsız olarak ARDS gelişen hastaların yaklaşık %30'unda PF bulguları görülmüştür (74). COVID-19 hastalarında da hastaneye yatış öyküsü, ileri yaş ve ARDS gelişimi hastalarda PF gelişmesinde yatkınlık oluşturduğu görülmüştür (75).

Post-COVID PF tanısı, kontrol toraks BT'lerde izlenen parankimal bantlar, retiküler opasiteler ve bal peteği olan veya olmayan traksiyon bronşektazisi dahil olmak üzere yaygın ve kalıcı fibrotik değişikliklere dayanılarak konulmuştur (76). Yapılan bir meta-analizde 2018 hasta değerlendirilmiş ve post-COVID PF gelişen hastaların toraks BT'lerinde en sık izlenen patolojilerin parankimal bantlar, interlobüler septal kalınlaşmalar ve retiküler dansiteler olduğu bulunmuştur (77).



Şekil 3. Post-COVID pulmoner fibrozis patofizyolojisi (75 nolu kaynaktan uyarlanmıştır).

Post-COVID PF geri dönüşümsüz olabilir ve akciğer fonksiyonlarında önemli bir azalma ve erken ölümle karakterize olabilir (78). Bu nedenle, bu ciddi ve geç komplikasyonun patofizyolojisinin acilen tanınması gerekmektedir.

COVID-19'da PF gelişimi, steroid tedavisinin standart bir tedavi olarak kullanılması nedeniyle çok farklıdır. Ancak COVID-19 tedavisinde steroid dozu, COVID-19 sonrası PF'yi yeterince önlememektedir (79). Buna karşılık, retrospektif çalışmalar, mekanik ventilasyon ihtiyacı olan, ARDS gelişmiş COVID-19 hastalarında, yoğun antiviral ve steroid tedavilerine rağmen dört hafta içinde PF, interstisyel kalınlaşma ve İPF'ye benzer bal peteği görünümü gelişebileceğini göstermiştir (81). Ayrıca akciğerlerde interstisyel kalınlaşmalar ve fibrozis hafif SARS-CoV-2 enfeksiyonunu da takip edebilir ve retiküler değişiklikler ve parankimal bantların oluşumu, COVID-19 sonrası PF'nin habercisi olabilir (35).

Sigara içme, alkolizm, uzun süreli mekanik ventilasyon kullanımı, şiddetli akut akciğer hasarı ve sitokin fırtınasının PF gelişimi ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur (82). Ayrıca, SARS-CoV-2 kaynaklı pnömonide yüksek IL-6, CRP ve LDH seviyeleri PF gelişimi ile bağlantılı bulunmuştur (83).

2.5.2 Pulmoner Fibrozis Gelişmesinin Önlenmesi ve Tedavisi

SARS-CoV-2 enfeksiyonu sonrası gelişebilecek olan PF'i önlemek için hastalığın akut döneminde ve sonrasında bazı durumlara dikkat edilmesi gerekmektedir. Başlıca risk faktörleri uzamış yoğun bakım yatışı ve invaziv mekanik ventilasyon olarak görülmektedir. Bu nedenle COVID-19 hastalarında mümkün olduğunca invaziv mekanik ventilasyon süresinin azaltılması, düşük tidal volüm ve uygun hava yolu basıncı ile takip edilmesi önerilmektedir (80,84).

2.5.2.1 Viral Replikasyonun Önlenmesi

Favipiravir, remdesivir gibi ilaçlar kullanılarak veya yeni geliştirilecek olan antiviral ilaçlar kullanılarak viral yükün azaltılması önerilmektedir (84).

2.5.2.2 İnflamatuvar Yanıtının Baskılanması

ARDS durumunda kortikosteroidler ve/veya antisitokin tedavilerin kullanılması fibrozisin önlenmesinde etkili olduğu düşünülmektedir (85).

2.5.2.3 Antifibrotik Tedavi

Akciğer parankiminde ilerleyici ve geri dönüşümsüz fibrozis ile giden İPF tedavisinde son yıllardaki en büyük gelişme, antifibrotik ilaçların üretilmesidir. İki yeni ilaç olan nintedanib ve pirfenidon ile tedavi olanağı sunulmuştur. İPF’de fonksiyonel kaybın hızını azaltarak hastalığın kötüleşmesini yavaşlattığı ve sağ kalım süresini kısmen de olsa uzatabildikleri gösterilmiştir (86).

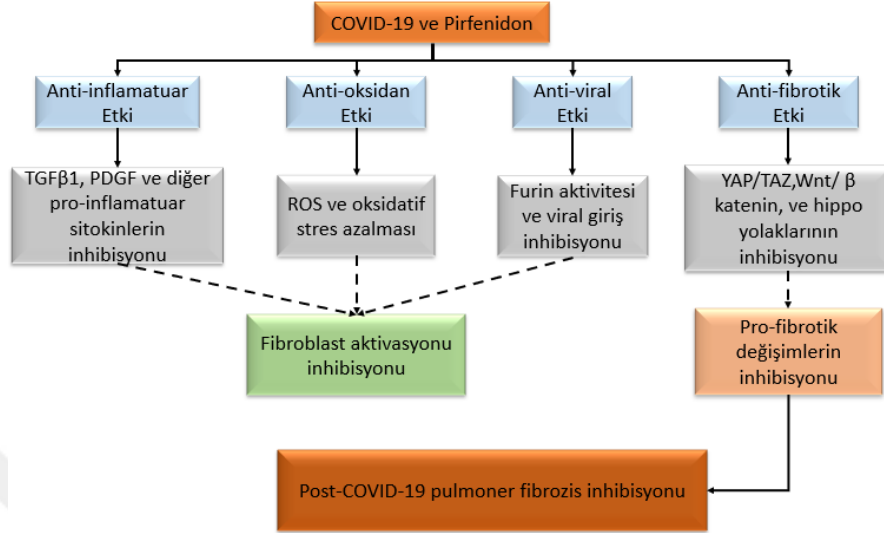
Antifibrotik tedavinin post-COVID fibrozisde kullanımı açısından hipotezler ve planlanan çalışmalara karşın antifibrotik tedaviye gerek olmadığını savunan görüşler de mevcuttur. İPF’de görülen fibrozis hücreden fakir, yaygın, geri dönüşümsüz ve ilerleyicidir. Bu nedenle hastalığın progresyonunu yavaşlatmak için tedavide antifibrotik ilaçlar kullanılır. Ancak COVID-19 pnömosinde, yoğun inflamasyon ve ARDS pulmoner fibrozisinin asıl sebebidir. Birçok çalışmada ARDS’den hayatta kalan hastalarda yaygın progresif pulmoner fibrozisinin gelişmediği gösterilmiştir. Bu nedenle COVID-19 pnömonisi sonrası sınırlı sekel fibrotik lezyonların olabileceği, İPF’deki gibi mortalite ve morbiditeyi artıran progresif yaygın fibrozisin olmayacağı ve bu nedenle de antifibrotik tedaviye gerek olmadığı da savunulmaktadır (87).

Post-COVID pulmoner fibrozisde pirfenidonun rolü

Pirfenidon, bleomisin kaynaklı PF’de olduğu gibi, hayvan ve insan çalışmalarında farklı uyarılarla indüklenen çeşitli pulmoner bozukluklarda güçlü anti-enflamatuvar ve anti-fibrotik etkilere sahiptir (88). Pirfenidon, 2013 yılında İPF ve sınıflandırılmamış interstisyel pulmoner hastalıkların tedavisi için onaylanmıştır.

COVID-19’da erken PFN kullanımının, pulmoner fibrotik değişiklikleri tetikleyen sonraki immünolojik ve inflamatuvar komplikasyonları azaltabileceği ve önleyebileceği gösterilmiştir (89). Bu nedenle PFN, hem proinflamatuvar sitokinlerin

inhibisyonu yoluyla erken hiperinflamatuvar fazda hem de postinflamatuvar PF için etkili olduğu için geç fazda anti-fibrotik etki mekanizmasıyla COVID-19'a karşı potansiyel terapötik etkilere sahiptir (90).



Şekil 4. Post-COVID pulmoner fibrozisde pirfenidon etki mekanizması (86 nolu kaynaktan uyarlanmıştır).

2.5.3 Post-COVID İAH ve PF Tanı ve Takip Testleri

2.5.3.1 Solunum Fonksiyon Testi ve Karbondioksit Difüzyon Testi

Fibrozisle giden diğer akciğer hastalıkları gibi, post-COVID interstiyel akciğer hastalığında SFT’de beklenen patoloji, restriksiyon ve DLCO’da azalmadır. Hastalığın teşhisinde ve takibinde 6 ay aralıklarla SFT yapılması önerilmektedir.

2.5.3.2 Toraks BT

Post-COVID fibrozisde akciğerde parankimal bantlar, retiküler dansiteler, subplevral çizgilenme, bal peteği ve traksiyon bronşiektazileri vb. görülebileceği gibi birçok farklı şekilde de görülebilir. Henüz net bir radyolojik tanımlama ve radyolojik takip sıklığı ile ilgili kesin bir bilgi yoktur.

2.5.3.3 Altı Dakika Yürüme Testi (6 DYT)

Kardiyopulmoner birçok hastalığın takibinde kullanılan 6 DYT, hastaların egzersiz kapasiteleri ve yaşam kapasiteleri açısından bilgi veren, tekrarlanabilir, uygulaması kolay ve ucuz bir testtir. Uzun yıllardır İAH'ı olan hastaların takibinde kullanılmaktadır. Post-COVID pulmoner fibrozisi olan hastaların radyolojik ve spirometrik takibi ile birlikte 6 DYT'inde yer alması önerilmektedir (80).



3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma, 1 Ocak 2021-1 Ocak 2022 tarihleri arasında SBÜ Dışkapı Yıldırım Beyazıt SUAM'a başvuran, Göğüs Hastalıkları ve COVID-19 yoğun bakım servislerine yatırılarak tedavi edilen COVID-19 hastalarında, taburculuk sonrası 3-6. ay ve 1. yılda rutin kontrollerine gelen 101 hasta üzerinde yapıldı.

3.1 DAHİL ETME KRİTERLERİ

Olası vaka tanımına uyan olgulardan moleküler yöntemlerle (SARS-CoV-2 PCR testi pozitif) COVID-19 saptanan, toraks BT'si COVID-19 ile uyumlu olan ve güncel COVID-19 tedavisi verilen hastalardan taburculuk sonrası 3-6. ay, 1.yılda rutin kontrollerine gelen 18-85 yaş arası hastalar çalışmaya alındı.

3.2 DIŞLAMA KRİTERLERİ

Çalışmaya,

- 18 yaş altı ve 85 yaş üstü hastalar
- Gebeler
- Çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar
- Son 1 ay içinde COVID-19 dışı enfeksiyon geçirmiş olanlar
- Romatolojik hastalığı olanlar
- Öncesinde tanı konmuş interstisyel akciğer hastalığı olan hastalar dahil edilmedi.

Hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik özellikleri, sigara öyküleri, ek hastalıkları, semptomları, vital değerleri ve radyolojik görüntüleme bulguları (PA akciğer grafi ve toraks BT bulguları), laboratuvar değerleri (lökosit, lenfosit, hemoglobin, trombosit, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer enzimleri, D-Dimer, CRP, ferritin, fibrinojen, albümin, prokalsitonin, IL-6, LDH, kan gazı değerleri), moleküler test sonuçları (RT-PCR), uygulanan medikal tedaviler, HFNO veya mekanik ventilatör

(invaziv veya non-invaziv) ihtiyacı, YBÜ ihtiyacı olup olmadığı retrospektif olarak hastane bilgi işlem sistemindeki tıbbi kayıtlardan incelendi.

Hastaların 3-6 ay ve 1. yıl rutin kontrollerinde yapılan PA akciğer grafisi, SFT, DLCO, 6 DYT ve gerekli hastalardan istenen toraks BT ve EKO bulguları kaydedildi.

3.3 PA AKCİĞER GRAFİSİ

Hastaların hastaneye başvuru esnasında çekilen PA akciğer grafileri ile rutin kontrollerinde çekilen grafileri kıyaslandı. Radyolojik grafileri progresyon, regresyon, stabil ve normal olarak sınıflandırıldı.

3.4 SOLUNUM FONKSİYON TESTLERİ

Dışkapı Yıldırım Beyazıt SUAM solunum fonksiyon testi laboratuvarında yapılan solunum fonksiyon testleri Jaeger® marka spirometre kullanılarak kaydedildi. Solunum fonksiyon testi yapılan tüm hastalar dik oturur pozisyondayken ve burun mandal ile kapalıyken yapıldı. Derin inspirasyon sonrasında zorlu ve hızlı ekspirasyon manevrası yaptırıldı. Akım-volüm zaman eğrileri ile FEV₁, FVC, FEV₁/FVC, FEF₂₅₋₇₅, FEF₂₅, FEF₅₀, FEF₇₅, PEF değerleri elde edildi. FEV₁/FVC oranı %70'in üzerinde olan ve FVC değeri %80'den az olan hastalar restriktif kabul edildi. FEV₁/FVC oranı %70'in altında kalan ve akım-volüm eğrisi uyumlu olanlar obstrüktif kabul edildi (91).

Karbonmonoksit difüzyon testi (DLCO) tek soluk yöntemiyle ölçüldü. Bu yöntemle dik oturur pozisyonda burun mandalı varken solutularak test yapıldı. Hemogloblin değerine göre düzeltilmiş değerler dikkate alındı. DLCO'nun beklenen değer %80'inin üzerinde olması normal, %61-80 arası difüzyon kapasitesinde hafif azalma, %41-60 arası orta derecede azalma, %40 ve altında ise ileri derecede azalma olarak kabul edildi (91).

3.5 6 DAKİKA YÜRÜME TESTİ

Hastalar göğüs hastalıkları kliniğinde 30 m'lik koridorda yürütüldü. Hastalara kendi yürüme hızlarında yürümeleri gerektiği belirtildi. Pulse oksimetre ile testin

başında ve sonunda oksijen saturasyonları ve nabızları ölçüldü. Yürünen mesafe metre cinsinden hesaplandı.

3.6 TORAKS BT

Hastaların ilk başvurularında çekilen toraks BT'lerindeki başlıca bulguları, Fleischner Society tarafından tanımlanan uluslararası standart terminoloji ve literatür kullanılarak, buzlu cam opasitesi, kaldırım taşı görünümü ve konsolidasyon gibi terimler kullanılarak tanımlandı (92,93). İlgili alan temelinde tüm bu anormalliklerin pulmoner tutulumunu nicel olarak tahmin etmek için yarı niceliksel bir skorlama sistemi kullanıldı (Tablo 3) (94) Edinilen toplam puana göre BT tutulumu hafif, orta, ağır şeklinde sınıflandırıldı (Tablo 4).

Tablo 3. COVID-19 toraks BT lobar tutulum skoru (94 nolu kaynaktan uyarlanmıştır).

Lobar Tutulum	Skor
%5'ten az	1
%5-25	2
%26-49	3
%50-75	4
>%75	5

Tablo 4. COVID-19 toraks BT ağırlık sınıflandırması (93 nolu kaynaktan uyarlanmıştır).

Toplam Skor	Ağırlık Kategorisi
≤ 7	Hafif
8-17	Orta
≥ 18	Ağır

Hastaların hastaneye başvuru esnasında çekilen toraks BT'leri ile rutin kontrollerinde çekilen BT'leri kıyaslandı Toraks BT radyolojik bulguları progresyon, regresyon, stabil, normal ve fibrozis bulguları olarak sınıflandırıldı. Fibrozis bulgularından parankimal band, retiküler opasite, traksiyon bronşiektazi ve bal peteği olan hastalar not edildi.

3.7 EKOKARDİYOGRAFİ

Hastaların ekokardiyografik incelemeleri Philips EPIQ 7 Diagnostic Ultrasound System cihazı ile yapıldı. Hastaların EKO raporlarındaki ve ejeksiyon fraksiyon yüzdeleri (%EF), pulmoner arteriyel sistolik basıncı (sPAB), kalp boşlukları ve kalp kapak bozuklukları kaydedildi.

3.8 İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

İstatistiksel değerlendirme IBM SPSS 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren değişkenler ortalama±standart sapma, normal dağılım göstermeyen değişkenler medyan (25.-75. yüzdeler) olarak verildi. Kategorik değişkenler frekans (yüzde) olarak verildi. Gruplar arasındaki farklılık normal dağılıma sahip olan değişkenler için bağımsız örneklem t testi ile, normal dağılıma sahip olmayan değişkenler için Mann-Whitney U testi ile belirlendi. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-kare analizi belirlendi. Bağımlı grup karşılaştırmalarında tekrarlı ölçümlerde varyans analizi (repeated measures ANOVA) ve Friedman iki-yönlü varyans analizi kullanıldı. İki kategorili değişkenler için bağımlı örneklem karşılaştırmaları McNemar testi ile yapıldı. Hipotez testlerinde $p < 0,05$ istatistiksel önemlilik için yeterli kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1 TÜM PARAMETRELERİN GENEL İSTATİSTİK ANALİZİ

Çalışmaya Ankara SBÜ Dışkapı Yıldırım Beyazıt SUAM'a 1 Ocak 2021-1 Ocak 2022 arasında göğüs hastalıkları servisi, COVID-19 YBÜ'ne COVID-19 tanısı ile yatırılan 101 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması $60,2 \pm 10,5$ idi. Hastaların %47,5'i (n=48) kadındı. Hastaların %77,2'sinde (n=78) ek hastalık vardı. En çok görülen ek hastalıklar arasında ilk üç sırada %52,5 ile HT, %22,8 ile DM ve %10,9 ile astım vardı, KAH ve KOAH hastaların %8,9'unda mevcuttu. Diğer ek hastalıkların içerisinde konjestif kalp yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği, aritmiler, maligniteler ve hipotiroidizm gibi hastalıklar mevcuttu. Hastaların %61,2'si sigara kullanmazken %8,2'si aktif içici diğer kalan %30,6'sı sigarayı bırakmıştı. Sigara içen hastalar ortalama $32,7 \pm 23,4$ paket/yıl kullanmıştı. Hastaların %31,7'si COVID-19'a karşı herhangi bir aşı olmuştu. Aşılananların %10,9'u 2 doz Sinovac®, %7,9'u 3 doz Sinovac®, %5'i 1 doz Sinovac® ve 2 Doz Sinovac® + 1 Doz Biontech® aşısını almıştı (Tablo 5).

Hastaların hastane başvurusunda solunum sayısı ortalama $21,1 \pm 3,4$ soluk/dk idi. Kan basıncı sistolik ortalama $122,3 \pm 15,5$ mmHg ve diastolik ortalama $72,2 \pm 8,9$ mmHg idi. Nabız sayısı ortalama $86,9 \pm 10,1$ /dk idi ve SpO2 %88,9 $\pm$ 6,6 idi. Lenfosit sayısı ortalama $0,9 \pm 0,5 \times 10^9/L$ ve lenfopeni ($<0,8 \times 10^9/L$) görülme oranı %57,4 (n=58) idi. PA akciğer grafisine bakıldığında bilateral konsolidasyonlar (n=46, %45,5), bilateral infiltrasyon (n=24, %23,8) ve retikulonodüler dansite artışı (n=19, %18,8) en sık saptanan bulguları. Hastalarda en sık rastlanan toraks BT bulguları buzlu cam (n=95, %94,1) ve konsolidasyondur (n=29, %28,7). Hastaların %57,7'sinin hastalık şiddet skoru 8-17 aralığında idi. Tüm hastaların SARS-CoV-2 PCR testi pozitifliği (n=101). Aşı sonrası pozitiflik süresi medyan 3,5 (1-5) aydı. Hastaların %60,4'ünde (n=61) en az bir semptom vardı. En çok görülen semptomlar sırasıyla nefes darlığı (%86,1), öksürük (%77,2), ateş (%34,6), halsizlik (%31,6), miyalji (%27,7), balgam (%19,8), kırgınlık (%17,8) ve göğüs ağrısıydı (%7,9). Diğer

semptomlar arasında tat ve koku kaybı, eklem ağrısı, boğaz ağrısı, baş ağrısı, bulantı, kusma, ishal ve dizüri vardı (Tablo 6).

Tablo 5. Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri, ek hastalıkları, sigara kullanım ve aşı durumları

Özellikler	(N, %)
Yaş (yıl) (Ortalama $\pm$ SD)	60,2 $\pm$ 10,5
Cinsiyet	
Kadın	48 (47,5)
Erkek	53 (52,5)
Komorbidite görülme oranı	78 (77,2)
Hipertansiyon	53 (52,5)
Diabetes Mellitus	23 (22,8)
Astım	11 (10,9)
KOAH	9 (8,9)
Koroner arter hastalığı	9 (8,9)
Diğer	24 (23,8)
Sigara Öyküsü	
Yok	60 (61,2)
Aktif Icici	8 (8,2)
Ex-Smoker	30 (30,6)
Paket/Yıl (Ortalama $\pm$ SD)	32,7 $\pm$ 23,4
Aşı olma durumu (N=32, %31,7)	32 (31,7)
2 Doz Sinovac®	11 (10,9)
3 Doz Sinovac®	8 (7,9)
1 Doz Sinovac®	5 (5,0)
2 Doz Sinovac® + 1 Doz Biontech®	5 (5,0)
1 Doz Biontech®	2 (2,0)
2 Doz Biontech®	1 (1,0)

Tablo 6. Hastaların hastane başvurusundaki vital, laboratuvar ve radyolojik özellikleri

Özellikler	Ortalama ± SD	Ortanca (%25 – %75)
Solunum Sayısı (soluk/dk)	21,1±3,4	20 (20 - 22)
Kan Basıncı Değerleri		
Sistolik (mmHg)	122,3±15,5	120 (110 - 130)
Diastolik (mmHg)	72,2±8,9	70 (68 - 80)
Nabız hızı (atım/dk)	86,9±10,1	86 (79 - 92)
Pulse Oksimetre (%)	88,9±6,6	91 (86 - 94)
Laboratuvar Parametreleri		
Lökosit (x10 ⁹ /L)	6,7±3,7	6,3 (4,3 - 8,2)
Hemoglobin (g/dL)	13,2±1,5	13,3 (12,4 - 14,3)
Lenfosit (x10 ⁹ /L)	0,9±0,5	0,85 (0,63 - 1,11)
Platelet (x10 ⁹ /L)	234,7±104,3	206 (170,5 - 263)
ALT (U/L)	30,2±23,9	24 (16 - 36)
AST (U/L)	35,3±23,3	30 (21 - 41)
Üre (mg/dL)	37,8±26,1	33 (25 - 43,5)
Kreatinin (µmol/L)	1,0±1,2	0,79 (0,65 - 1)
Albumin (mg/dL)	34,4±4,2	35 (31,5 - 37)
LDH (U/L)	373,5±184,2	329 (244 - 467)
CRP (mg/L)	106,8±72,9	102 (48,5 - 161,5)
Prokalsitonin (ng/mL)	0,3±0,8	0,11 (0,06 - 0,27)
Ferritin (ml/ng)	634,7±703,6	460 (232 - 749)
D-Dimer (µg/mL)	5,5±47,0	0,47 (0,29 - 1,01)
Fibrinojen (mg/dL)	536,2±170,6	532 (454 - 661,5)
IL-6 (pg/mL)	44,0±106,0	14,6 (5,8 - 43)
pH	7,4±0,1	7,46 (7,41 - 7,47)
PaO2 (mmHg)	57,1±17,4	54 (45 - 61)
PaCO2 (mmHg)	35,8±10,4	34 (31 - 37)
SPO2 (%)	85,0±7,7	87 (79 - 91)
HCO3 (mEq/L)	24,4±3,1	24 (23 - 26)
Laktat (mg/dL)	1,9±0,9	1,7 (1,3 - 2,4)
Lenfopeni (RA: 0,8-3,2 x10 ⁹ /L) (N,%)		
Yok	43 (42,6)	
Var	58 (57,4)	
PA Akciğer Bulguları(N,%) (N,%)		
Bilateral Konsolidasyon	46 (45,5)	
Bilateral İnfiltrasyon	24 (23,8)	

Retikulonodüler Dansite Artisi	19 (18,8)
Unilateral İnfiltrasyon	5 (5,0)
Normal	4 (4,0)
Unilateral Konsolidasyon	2 (2,0)
COVID Dışı Radyolojik Bulgu	1 (1,0)
Toraks BT COVID-19 Tutulumu (N,%)	
Kesin	79 (79,8)
Belirsiz/Kuşkulu	17 (17,2)
Negatif	2 (2,0)
Atipik	1 (1,0)
Toraks BT'de Pnömoni Bulguları (N,%)	
Buzlu Cam	95 (94,1)
Konsolidasyon	29 (28,7)
Kaldırım Taşı	15 (14,9)
Retikuler Görünüm	11 (10,9)
Diğer	10 (9,9)
Toraks BT Hastalık Şiddet Skoru (N,%)	
≤ 7 (Hafif)	21 (21,6)
8-17 (Orta)	56 (57,7)
≥ 18 (Ağır)	20 (20,6)
SARS-CoV-2 PCR Pozitifliği (N,%)	101 (100)
Aşı Sonrası Pozitiflik Süresi (ay) Medyan (25-75 persentil)	3,5 (1 - 5)
Başlangıçtaki Semptomlar*	(N,%)
Nefes darlığı	87 (86,1)
Öksürük	78 (77,2)
Ateş	35 (34,6)
Halsizlik	32 (31,6)
Miyalji	28 (27,7)
Balgam	20 (19,8)
Kırgınlık	18 (17,8)
Göğüs ağrısı	8 (7,9)
Diğer	41 (40,5)

* Hastalarda birden fazla semptom görülebilmektedir

RA:Referans aralığı, ALT:Alanin aminotransferaz, AST:Aspartat aminotransferaz, LDH:Laktat dehidrogenaz, CRP:C reaktif protein, IL-6: İnterlökin-6, PA:Posteroanterior, BT:Bilgisayarlı tomografi

Hastaların hastanede yatış süresi ortalama 18,9±20,8 gündü. Yoğun bakıma alınan hasta sayısı 35 (%34,7) idi ve ortalama YBÜ'de kalış süresi 22,5±20,4 gündü.

Entübe edilen hasta sayısı sadece 1 (%2,9) idi. Mekanik ventilasyon ihtiyacı olan hasta sayısı 36 (%35,6) idi. Toplam 24 hastaya (%23,8) HFNO ve BİPAP uygulandı. Hastaların 92'sine (%91,0) favipiravir tedavisi verildi. En çok kullanılan antibiyotikler levofloksasin (%67,3) ve piperasilin/tazobaktam (%31,6) idi. Steroid tedavisinde %72,3 oranında metilprednisolon kullanıldı. Hastaların aldığı en yüksek metilprednisolon dozu ortalama $375,8 \pm 427,1$ mg idi. Steroid tedavisi verilme süresi ortalama $26,9 \pm 21,1$ idi. Bu tedavilere ek olarak en yüksek oranda uygulanan tedaviler sırasıyla %78,7 ile C vitamini, %75,4 ile D vitamini ve %24,6 ile immun plazma tedavisiydi. Kullanılan diğer ilaçlar Tablo 7' de gösterilmiştir. Toplam tedavi süresi ortalama $31,1 \pm 23,7$ gündü (Tablo 7).

Tablo 7. Hastaların aldıkları solunum destek tedavileri, medikal tedaviler ve yatış süreleri

Özellikler	
Solunum Destek Tedavileri	(N, %)
Mekanik Ventilasyon	36 (%35,6)
HFNO ve BİPAP	24 (23,8)
HFNO	10 (9,8)
BİPAP	2 (2,0)
Uygulanan Medikal Tedaviler	
Favipravir	92 (91,0)
Levofloksasin	68 (67,3)
Piperasilin/Tazobaktam	32 (31,6)
Meropenem	7 (6,9)
Seftriakson	7 (6,9)
Klaritromisin	7 (6,9)
Linezolid	4 (4,0)
Plaquanil	3 (3,0)
Flukonazol	2 (2,0)
Ampisilin/Sulbaktam	2 (2,0)
Ciprofloksasin	1 (1,0)
Kolistin	1 (1,0)
Moksifloksasin	1 (1,0)
Steroid Tedavileri	
Metilprednisolon	73 (72,3)
Deksametazon	19 (18,8)
Yok	9 (8,9)
	Ortalama $\pm$ SD
Kümülatif Metilprednisolon Dozu (mg)	$375,8 \pm 427,1$
Toplam Steroid Süresi (Gün)	$26,9 \pm 21,1$

Toplam Tedavi Süresi (gün)	31,1±23,7
Diğer Tedaviler,	(N, %)
C vitamini	79 (78,7)
D vitamini	76 (75,4)
İmmün plazma	25 (24,6)
Tocilizimab	10 (9,8)
Kolşisin	8 (7,9)
Anakinra®	7 (6,9)
Sitokin Filtesi	4 (3,9)
Pirfenidon	3 (2,9)
Remdesevir	2 (2)
Actemra®	2 (2)
Toplam Hastanede Yatış Süresi (gün)(Ortalama±SD)	18,9±20,8
Yoğun Bakım Ünitesi İhtiyacı, (N,%)	35 (34,7)
Yoğun Bakım Ünitesi Yatış Süresi (gün) (Ortalama±SD)	22,5±20,4

HFNO: High flow nasal oxygen BİPAP: Bilevel positive airway pressure SD:Standart Deviasyon

Doksan beş (%94,1) hastanın 3. ay kontrolü yapıldı. Hastaların %46,4'ü kadındı. Periferik SpO₂ ortalaması % 93,9±3,9 idi. Solunum fonksiyon testi sonuçları ortalama FEV₁ 2,3±0,8 L, FEV₁ % 86,5±24,1, FVC 3,3±4,8 L, FVC % 84,9±23,1, FEV₁/FVC % 83,6±9,4, DLCO % 67,1±22,0, ve DLCO/VA % 94,4±20,8 idi. Altı dakika yürüme testinde başlangıç SpO₂ ortalama % 94,1±3,6, bitiş SpO₂ ortalama % 91,1±7,3 ve yürüme mesafesi ortalama 311,9±124,4 metre idi. PA akciğer grafisinde 83 (%87,3) hastada regresyon mevcuttu. Toraks BT çekilen hasta sayısı 64'tü (%67,3). Hastaların toraks BT'lerinde %68,7'sinde fibrozis bulguları ve %26,5'inde regresyon izlendi. Fibrozis bulgularından en sık parankimal band (%72,3), retiküler opasite (%53,2) ve traksiyon bronşektazisi (%40,4) saptandı. Ekokardiyografi bulgularına bakıldığında EF ortalama %59,1±5,7 ve sPAB ortalaması 32,4±9,4 mmHg idi. Kalp boşlukları hastaların %70,4'ünde normaldi. Kalp kapak bozukluklarında en çok görülen TY idi (Tablo 8).

Tablo 8. Hastaların 3. ay kontrollerindeki demografik özellikleri, solunumsal, klinik, radyolojik ve ekokardiyografik bulguları

Özellikler	(N=95, %)
Cinsiyet	
Erkek	51 (53,6)
Kadın	44 (46,4)
Yaş	Ortalama ± SD
Erkek	60,5±11,1
Kadın	60,2±10,5
Periferik Oksijen Saturasyonu (%)	93,9±3,9
Solunum Fonksiyon Testleri Sonuçları	Ortalama ± SD
FEV1 (L)	2,3±0,8
FEV1 (%)	86,5±24,1
FVC (L)	3,3±4,8
FVC (%)	84,9±23,1
FEV1/FVC (%)	83,6±9,4
DLCO (%)	67,1±22,0
DLCO/VA (%)	94,4±20,9
Altı Dakika Yürüme Testi Sonuçları	Ortalama ± SD
Başlangıç SpO ₂ (%)	94,1±3,7
Bitiş SpO ₂ (%)	91,1±7,3
Yürüme Mesafesi (m)	311,9±124,4
PA Akciğer Bulguları	(N, %)
Regresyon	83 (87,3)
Progresyon	5 (5,2)
Normal	4 (4,2)
Stabil	3 (3,1)
Toraks BT Bulguları	(N=64, %)
Fibrozis Bulgusu Var	44 (68,7)
Fibrozis Bulgusu Yok Regrese	17 (26,5)
Fibrozis Bulgusu Var Regrese	3 (4,6)
Toraks BT Fibrozis Bulguları*	(N=47, %)
Parankimal Band	34 (72,3)
Retikuler Opasite	25 (53,2)
Traksiyon Bronsektazi	19 (40,4)
Bal Peteği Görünümü	6 (12,8)
EKO Bulguları (n=27)	Ortalama ± SD
EF %	59,1±5,7
sPAB (mmHg)	32,4±9,4
Kalp Boşluklarının Değerlendirilmesi	(N, %)
Normal	19 (70,4)
Sol Atriyum Geniş	2 (7,4)
Sol Ventrikul Geniş	1 (3,7)

Sağ Atriyum Geniş	1 (3,7)
Diğer**	4 (14,8)
Kalp Kapak Bozuklukları	(N, %)
Hafif TY	5 (5,0)
Orta TY	4 (5,0)
Hafif MY	3 (3,0)
Hafif TY ve AY	2 (1,0)
Orta MY	1 (1,0)
Hafif TY, AY, MY	1 (1,0)
Hafif AY	1 (1,0)

*Hastalarda birden fazla fibrozis bulgusu görülebilmektedir.

** Sağ ventrikul geniş + sağ atriyum geniş ve sol atriyum geniş + sağ atriyum geniş.

EF: Ejeksiyon Fraksiyonu sPAB: pulmoner arteriyel sistolik basıncı TY : triküspit yetmezliği, MY: mitral yetmezlik, AY: aort yetmezliği

Yetmiş altı (%75,1) hastanın 6. ay kontrolü yapıldı. Hastaların %47,4'ü kadındı. Periferik SpO₂ ortalama % 94,8±3,4 idi. Solunum fonksiyon testi ortalamaları FEV₁ 2,3±0,8 L, FEV₁ % 91,6±24,8, FVC 2,8±0,9 L, FVC % 89,5±22,1, FEV₁/FVC % 82,7±9,5, DLCO % 71,3±22,6 ve DLCO/VA % 99,0±19,8 olarak bulundu. Altı dakika yürüme testi sonuçlarında başlangıç SpO₂ ortalama % 94,7±2,9, bitiş değeri ortalama 90,2±6,6 ve yürüme mesafesi ortalama 319,8±117,7 metre idi. PA akciğer grafisinde 35 (%46,0) hastada regresyon mevcut iken 34 (%44,7) hasta stabildi. Toraks BT çekilen hasta sayısı 45'ti (%59,2). Hastaların toraks BT'lerinde %42,2'sinde fibrozis bulgularında regresyon izlendi. Fibrozis bulgularında en sık parankimal band (%80,0), retikuler opasite (%51,4) ve traksiyon bronşektazisi (%40,0) saptandı. Ekokardiyografi bulgularında EF ortalama % 58±5,0 ve sPAB ortalama 33,4±15,7 mmHg idi. Kalp boşlukları hastaların %56,0'sında normaldi. Kalp kapak bozukluklarında en çok görülen TY idi (Tablo 9).

Tablo 9. Hastaların 6. ay kontrollerindeki demografik özellikleri, solunumsal, klinik, radyolojik ve ekokardiyografik bulguları

Özellikler	(N=76, %)
Cinsiyet	
Erkek	40 (52,6)
Kadın	36 (47,4)
Yaş	
Erkek	61,4±10,2
Kadın	60,4±9,1
	Ortalama ± SD
Periferik Oksijen Saturasyonu (SpO₂)(%)	94,8±3,4
Solunum Fonksiyon Test Sonuçları	
FEV1 (L)	2,3±0,8
FEV1 (%)	91,6±24,9
FVC (L)	2,8±0,9
FVC (%)	89,5±22,1
FEV1/FVC (%)	82,7±9,5
DLCO (%)	71,3±22,6
DLCO/VA (%)	99,0±19,8
Altı Dakika Yürüme Testi Sonuçları	
Başlangıç SpO ₂ (%)	94,7±2,9
Bitiş SpO ₂ (%)	90,2±6,6
Yürüme Mesafesi (m)	319,8±117,7
PA Akciğer Bulguları	(N, %)
Regresyon	35 (46,0)
Stabil	34 (44,7)
Normal	6 (7,9)
Progresyon	1 (1,3)
Toraks BT Bulguları	(N=45, %)
Fibrozis Bulgusu Var Regrese	19 (42,2)
Fibrozis Bulgusu Var Stabil	10 (22,2)
Fibrozis Bulgusu Yok Regrese	9 (20,0)
Fibrozis Bulgusu Var Progrese	6 (13,3)
Normal	1 (2,2)
Toraks BT Fibrozis Bulguları*	(N=35, %)
Parankimal Band	28 (80,0)
Retiküler Opasite	18 (51,4)
Traksiyon Bronşektazi	14 (40,0)
Bal Peteği Görünümü	4 (11,4)
EKO Bulguları (N=25)	Ortalama ± SD
sPAB (mmHg)	33,4±15,7
EF%	58±5,0
Kalp Boşluklarının Değerlendirilmesi	(N, %)

Normal	19 (70,4)
Sol Atriyum Geniş	2 (7,4)
Sol Ventrikul Geniş	1 (3,7)
Sag Atriyum Geniş	1 (3,7)
Diğer**	4 (14,8)
Kalp Kapak Bozuklukları	(N, %)
Hafif TY	3 (3,0)
Hafif TY ve MY	4 (4,0)
Hafif TY, MY, AY	1 (1,0)
Hafif MY	2 (2,0)
Orta TY	3 (3,0)
Orta MY	1 (1,0)

*Hastalarda birden fazla fibrozis bulgusu görülebilmektedir.

** Sağ ventrikul geniş + sağ atriyum geniş ve sol atriyum geniş + sağ atriyum geniş.

EF: Ejeksiyon Fraksiyonu sPAB: pulmoner arteriyel sistolik basıncı TY : triküspit yetmezliği, MY: mitral yetmezlik, AY: aort yetmezliği

Doksan sekiz (%97,0) hastanın 12. ay kontrolü yapıldı. Hastaların %46,9'u kadındı. Periferik oksijen saturasyonu ortalama % 95,3±2,9 idi. Solunum fonksiyon testi ortalamaları FEV₁ 2,5±0,8 L, FEV₁ % 95,6±24,5, FVC 3,0±1,0 L, FVC % 94,9±22,7, FEV₁/FVC % 80,8±8,4, DLCO % 76,7±18,1 ve DLCO/VA % 102,4±20,3 olarak bulundu. Altı dakika yürüme testi sonuçları değerlendirildiğinde başlangıç SpO₂ ortalama % 95,0±3,2, bitiş değeri ortalama % 92,7±5,3 ve yürüme mesafesi ortalama 333,8±96,9 metre idi. Hastaların 58'inin (%59,8) PA akciğer grafisi bir önceki kontrolünde çekilen grafisi ile benzer bulgulara sahipti. Toraks BT çekilen hasta sayısı 72 (%73,4) idi. Hastaların toraks BT'lerinde %31,9'unda regresyon, %29,1'inde bir önceki kontrolünde çekilen BT'sine benzer fibrozis bulguları ve %27,7'sinde fibrozis bulgularında regresyon izlendi. Fibrozis bulgularında en sık parankimal band (%81,4), retikuler opasite (%48,8) ve traksiyon bronşektazisi (%32,5) saptandı.. Ekokardiyografi bulgularına bakıldığında EF ortalama % 60,2±5,7 ve sPAB ortalaması 33,1±10,5 mmHg idi. Kalp boşlukları hastaların %9,9'unda normaldi. Kalp kapak bozukluklarında en çok görülen TY idi (Tablo 10).

Tablo 10. Hastaların 12. ay kontrollerindeki demografik özellikleri, solunumsal, klinik, radyolojik ve ekokardiyografik bulguları

Özellikler	(N=98, %)
Cinsiyet	
Erkek	52 (53,0)
Kadın	46 (46,9)
Yaş	
Erkek	61±10,2
Kadın	59,6±10,3
	Ortalama ± SD
Periferik Oksijen Saturasyonu (%)	95,32±2,94
Solunum Fonksiyon Testi Sonuçları	
FEV1 (L)	2,5±0,8
FEV1 (%)	95,6±24,3
FVC (L)	3,0±1,0
FVC (%)	94,9±22,7
FEV1/FVC (%)	80,8±8,4
DLCO (%)	76,7±18,1
DLCO/VA (%)	102,4±20,3
Altı Dakika Yürüme Testi Sonuçları	Ortalama ± SD
Başlangıç SpO ₂ (%)	95,0±3,2
Bitiş SpO ₂ (%)	92,7±5,3
Yürüme Mesafesi (m)	333,8±96,9
PA Akciğer Bulguları	(N, %)
Stabil	58 (59,8)
Regresyon	20 (20,6)
Normal	17 (17,5)
Progresyon	2 (2,1)
Toraks BT Bulguları	(N=72, %)
Fibrozis Bulgusu Yok Regrese	23 (31,9)
Fibrozis Bulgusu Var Stabil	21 (29,1)
Fibrozis Bulgusu Var Regrese	20 (27,7)
Normal	6 (8,3)
Fibrozis Bulguları Var Progrese	2 (2,7)
Toraks BT Fibrozis Bulguları*	(N=43, %)
Parankimal band	35 (81,4)
Retikuler opasite	21 (48,8)
Traksiyon bronşektazi	14 (32,5)
Bal Peteği Görünümü	6 (13,3)
EKO Bulguları (N=19)	Ortalama ± SD
sPAB (mmHg)	33,1±10,5
EF (%)	60,2±5,7
Kalp Boşlukları	(N, %)
Normal	10 (9,9)

Sol Ventrikul Geniş	6 (5,9)
Sağ Ventrikul Geniş, Sağ Atriyum Geniş	2 (2,0)
Sağ Atriyum Geniş	1 (1,0)
Kalp Kapak Bozuklukları	(N, %)
Hafif TY	3 (3,0)
Hafif TY ve MY	3 (3,0)
Hafif TY, MY, AY	1 (1,0)
Hafif TY ve AY	1 (1,0)
Orta TY	4 (4,0)

*Hastalarda birden fazla fibrozis bulgusu görülebilmektedir.

EF: Ejeksiyon Fraksiyonu SPAB: pulmoner arteriyel sistolik basıncı TY : triküspit yetmezliği, MY: mitral yetmezlik, AY: aort yetmezliği

4.2 ON İKİNCİ AYDA FİBROZİS BULGUSU OLAN HASTALARIN OLMAYAN HASTALAR İLE KARŞILAŞTIRMASI

Hastalar fibrozis bulgusu olan ve fibrozis bulgusu olmayan olarak iki gruba ayrılarak incelendi. On ikinci ay kontrollerini toplam 74 (%73,3) hasta tamamladı. Hastaların %61,1'inde (n=44) fibrozis bulgusu varken, %38,8'inde (n=28) fibrozis bulgusuna rastlanmadı. Fibrozis bulgusu olan hastalar ile fibrozis bulgusu olmayan hastalar arasında yaş ve cinsiyet bakımından anlamlı bir fark bulunmadı ($p<0,05$). Fibrozis bulgusu olan hastaların yaş ortalaması $61,8\pm9,9$ iken fibrozis bulgusu olmayan hastaların yaş ortalaması $60,2\pm8,5$ idi ($p=0,334$). Fibrozis bulgusu olan hastaların %61,4'ü (n=27) erkek iken %38,6'sı (n=17) kadındı. Fibrozis bulgusu olmayan hastaların %53,6'sı (n=15) kadın iken %46,4'ü (n=13) erkek idi ($p=0,151$). Fibrozis bulgusu olan hastaların sigara kullanımı ortalama $38,6\pm22,8$ paket/yıl iken fibrozis bulgusu olmayan hastaların sigara kullanımı $22,9\pm12,5$ paket/yıl idi. Yıllık kullanım miktarı fibrozis olan grupta daha fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,085$). Aşı sonrası pozitiflik süresi ($p=0,674$), solunum sayısı soluk/dk ($p=0,216$), sistolik kan basıncı ($p=0,986$), diastolik kan basıncı ($p=0,559$) ve nabız atım/dk ($p=0,631$), açısından iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Periferik oksijen saturasyonu fibrozis bulgusu olan grupta ortalama $94,4\pm3,3$ iken fibrozis bulgusu olmayan grupta ortalama $96,5\pm1,9$ idi. Periferik oksijen saturasyonu fibrozis bulgusu olan grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0,003$) (Tablo 11).

Tablo 11. Fibrozis bulgusu olan ve olmayan hastaların demografik özelliklerinin sigara kullanım ve klinik bulgularının karşılaştırılması

Özellikler	Fibrozis Olmayan Grup (N=28)	Fibrozis Olan Grup(N=44)	P
Yaş (yıl) (Ortalama $\pm$ SD)	60,2 $\pm$ 8,5	61,8 $\pm$ 9,9	0,334
Cinsiyet (N,%)			
Erkek	13 (46,4)	27 (61,4)	0,151
Kadın	15 (53,6)	17 (38,6)	
Sigara (paket/yıl) (Ortalama $\pm$ SD)	22,9 $\pm$ 12,5	38,6 $\pm$ 22,9	0,085
Aşı Sonrası Pozitifliğe Kadar Geçen Süre (ay) (Ortalama $\pm$ SD)	3,3 $\pm$ 2,5	2,9 $\pm$ 2,8	0,674
Solunum Sayısı (Soluk/dk) (Ortalama $\pm$ SD)	20,3 $\pm$ 2,3	21,8 $\pm$ 4,2	0,216
Kan Basıncı (Ortalama $\pm$ SD)			
Sistolik (mmHg)	124,5 $\pm$ 19,1	122,8 $\pm$ 14,4	0,986
Diastolik (mmHg)	73,7 $\pm$ 8,1	72,5 $\pm$ 9,7	0,559
Nabız (Atım/dk) (Ortalama $\pm$ SD)	85,7 $\pm$ 10,3	87,3 $\pm$ 9,7	0,631
Periferik oksijen saturasyonu (SpO ₂) (Ortalama $\pm$ SD)	96,5 $\pm$ 1,9	94,4 $\pm$ 3,2	0,003

SD:Standart deviasyon

Solunum fonksiyon testlerinde FEV₁ (L) ölçümü ve FEV₁ %'si fibrozis bulgusu olan grupta anlamlı derecede düşük bulundu (sırasıyla p=0,04, p=0,02). FVC % ölçümü fibrozis bulgusu olan grupta anlamlı derecede düşük bulundu (p=0,022). İki grupta FVC (L), FEV₁/FVC, DLCO, DLCO/VA parametreleri açısından anlamlı bir fark bulunmadı (sırasıyla p=0,98, p=0,052, p=0,051 ve p=0,861). Yürüme testi değerlendirildiğinde başlangıç SpO₂ ve yürüme mesafesinde iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmazken bitiş SpO₂ arasında fibrozis grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir düşüklük saptandı (p=0,002). EKO'da EF açısından fark saptanmadı (p=0,812) (Tablo 12).

Tablo 12. Fibrozis bulgusu olan ve olmayan hastaların solunum fonksiyon test bulgularının karşılaştırılması

	Fibrozis Olmayan Grup (N=28)		Fibrozis Olan Grup (N=44)		
Özellikler	Ort ± SD	Ortanca (25 - 75)	Ort ± SD	Ortanca (25 - 75)	p
FEV1 (L)	2,7±0,8	2,7 (2,1 - 3,4)	2,3±0,7	2,5 (1,6 - 2,7)	0,04
FEV1 (%)	102,2±23,9	105,5 (92,2 -	90,5±24,0	92 (80 -107)	0,02
FVC (L)	3,3±1,1	3,8 (2,4 - 4,1)	2,8±0,9	2,9 (2,1 - 3,4)	0,980
FVC (%)	102,6±21,3	108(87,7 - 117)	89,6±22,7	91(76 - 109)	0,022
FEV1/FVC	78,8±6,5	81(76,7 - 83)	81,2±10,2	85(76 - 88)	0,052
DLCO (%)	80,4±17,4	79,5(70,5 - 90,7)	71,5±19,4	69(57,5 - 83)	0,051
DLCO/VA	100±11,6	102(90 - 109,7)	102,6±24,4	100(87,5 -	0,861
Altı Dakika Yürüme Testi Sonuçları					
Başlangıç SpO ₂ (%)	95,9±2,9	97(94,5 - 98)	94,6±3,4	95(94 - 97)	0,064
Bitiş SpO ₂ (%)	94,9±4,2	96(93,5 - 97,5)	91,4±5,8	93(88 - 96)	0,002
Yürüme Mesafesi(m)	313,4±85,5	317(246 - 385)	347,5±88,4	355(310,5 -	0,144
EKO Bulguları (N=34)					
EF (%)	58,3±2,9	60(55 - 62,5)	58,2±5,7	60(57,5 - 60)	0,812

FEV1: Zorlu Ekspiratuvar Volüm Birinci Saniye FVC: Zorlu Vital Kapasite DLCO: Karbonmonoksit Difüzyon Testi DLCO/VA: Alveoler volümün her ünitesi için difüzyon kapasitesi EF: Ejeksiyon Fraksiyonu

Laboratuvar parametreleri her iki grupta karşılaştırıldığında serum üre düzeyleri fibrozis bulgusu olan grupta anlamlı derecede yüksek idi ($p=0,03$). Hastaların servis ve YBÜ yatış süresi değerlendirildiğinde fibrozis bulgusu olan grupta anlamlı derecede uzun bulundu (sırasıyla $p=0,002$, $p=0,001$). Steroid kullanım süresi de anlamlı derecede fibrozis bulgusu olan grupta uzun bulundu ($p=0,001$). Steroid dozu fibrozis grubunda daha fazla olsa da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,083$) (Tablo 13).

Tablo 13. Fibrozis bulgusu olan ve olmayan hastaların laboratuvar parametrelerinin, yatış sürelerinin ve steroid tedavilerinin karşılaştırılması

Laboratuvar	Fibrozis Olmayan Grup (N=28)		Fibrozis Olan Grup (N=44)		P
	Ort ± SD	Ortanca (25 - 75)	Ort ± SD	Ortanca (25 - 75)	
Lökosit (x10 ⁹ /L)	6,1±2,6	6,2 (4,0 - 7,4)	6,7±3,1	6,4 (4,3 - 8,3)	0,45
Hemoglobin (g/dL)	13,0±1,2	12,9 (12,1-14,0)	13,4±1,7	13,4 (12,5 - 14,6)	0,17
Lenfosit (x10 ⁹ /L)	1,0±0,5	0,8 (0,6 - 1,2)	0,9±0,4	0,8 (0,6 - 1,1)	0,64
Platelet (x10 ⁹ /L)	213,7±75,0	189,5 (165,2 - 61,7)	247,2±114,7	210 (167,5 - 286)	0,31
ALT (U/L)	27,2±18,3	23,5 (12,5 - 37)	28,7±21,8	20,5 (14 - 36,5)	0,99
AST (U/L)	34±27,9	25 (18,5 - 42,7)	34,8±21,0	29 (21 - 40,5)	0,33
Üre (mg/dL)	36,3±39,0	29,5 (24,7 - 35,7)	37,8±15,3	37,5 (26 - 45,7)	0,03
Kreatinin (µmol/L)	1,2±2,1	0,7(0,6 - 1,0)	0,9±0,3	0,9 (0,7 - 1,0)	0,2
Albumin (mg/dL)	34,4±3,4	34,5 (32,2 - 36,7)	34,1±4,1	34,5 (31 - 37)	0,86
LDH (U/L)	333,6±146,8	312,5 (228,2 - 366,5)	396,4±206,4	342,5 (256,7 - 492,2)	0,19
CRP (mg/L)	97,0±75,2	87 (25,2 - 149)	104,8±67,8	103,5 (52,5 - 161,5)	0,62
Prokalsitonin (ng/mL)	0,4±1,1	0,1 (0,1 - 0,2)	0,2±0,2	0,1 (0,1 - 0,3)	0,63
Ferritin (ml/ng)	639,7±804,7	460 (213 - 709)	565,4±622,7	374(200 - 689)	0,73
D-Dimer (µg/mL)	0,7±0,7	0,4 (0,2 -1,1)	11,7±71,2	0,7(0,3 - 1,1)	0,11
Fibrinojen (mg/dL)	508,1±171,7	510(405,2 - 643,7)	522,7±176,3	509,5(454 - 616,7)	0,7
IL-6 (pg/mL)	28,1±37,1	8,9(4,0 -43,7)	54,7±148,9	15,3(5,7 - 45,5)	0,43
pH	7,4±0,1	7,4(7,4 7,5)	7,4±0,1	7,5(7,4 - 7,5)	0,88
PaO ₂ (mmHg)	62,6±25,2	56(44,7 - 64,7)	56,1±14,4	52,5(45,7 - 61)	0,59
PaCO ₂ (mmHg)	36,9±11,6	34,5(31,5 - 38)	36,4±12,0	34(31 - 37,2)	0,73
SpO ₂ (%)	86,6±7,4	88,5(80,2 - 91,5)	85,1±7,3	86(80,5 - 92)	0,59
HCO ₃ (mEq/L)	24,8±2,6	24(23 - 25,2)	24,0±3,2	24(22 - 25,2)	0,44
Laktat (mg/dL)	2,1±1,2	1,7 (1,3 - 2,3)	1,8±0,8	1,7(1,3 - 2)	0,62

Toplam Hastanede Yatış Süresi (gün)	10,4±4,0	10 (7 - 13,7)	26,0±28,1	14,5(10 - 35,7)	0,002
YBÜ Yatış Süresi (gün)	8,2±2,0	8 (6 - 10,2)	32,3±23,6	32,5 (12,5 - 43,2)	0,001
Toplam Metilprednizolon Dozu(mg)	317,5±448,0	50 (12,5 - 1000)	470,9±448,6	250(40 - 1000)	0,08
Steroid Süresi (gün)	17,9±8,7	20,5(9,2 - 24,5)	34,6±27,8	27,5(21,2 - 40)	0,001

ALT: Alanin aminotransferaz AST: Aspartat aminotransferaz LDH:Laktat dehidrogenaz CRP: C reaktif protein IL-6: İnterlökin-6.

Hastaların ek hastalıkları incelendiğinde, hipertansiyon fibrozis olan grupta %94,1 oranında daha sık idi ($p=0,011$). Hipertansiyon dışında diğer ek hastalıklarda anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$). Sigara öyküsü, COVID-19 aşı olma durumu ve yatış esnasındaki semptomlar açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. %72,7'sinde fibrozis bulgusuna rastlandı ($n=0,620$). Mekanik ventilasyon ihtiyacı, steroid tedavisi ve diğer tedaviler (C vit., D vit., vb.) açısından iki grup arasında fark bulunamadı ($p>0,05$). Hastaların yatışlarında çekilen toraks BT'lerinin kantitatif değerlendirilmesinden elde edilen şiddet skoru iki grup arasında karşılaştırıldığında fibrozis bulguları olan grupta şiddet skoru 8 – 18 (orta) olan ve ≥ 18 (ağır) olan hasta sayısı istatistiksel olarak anlamlı derecede diğer gruptan daha yüksek bulundu (sırasıyla $p=0,028$, $p=0,007$) (Tablo 14).

Tablo 14. Fibrozis bulgusu olan ve olmayan hastaların aşı durumu, solunum destek tedavileri, steroid tedavileri ve diğer medikal tedavilerinin karşılaştırması

Özellikler	Fibrozis Olmayan Grup (N=28, %)	Fibrozis Olan Grup (N=44, %)	P
Aşı olma durumu	10 (35,7)	12 (27,3)	0,62
Solunum Destek Tedavileri			
Mekanik Ventilasyon Yok	22 (46,8)	25 (53,2)	0,102
HFNO (n=7)	4 (57,1)	3 (42,9)	
BİPAP (n=2)	1 (50,0)	1 (50,0)	
HFNO ve BİPAP(n=16)	1 (6,2)	15 (93,8)	
Steroid Tedavileri			
Yok	4 (50,0)	4 (50,0)	0,492
Metilprednisolon	18 (34,6)	34 (65,4)	
Dekzametazon	6 (50,0)	6 (50,0)	
Diğer Tedaviler			
C Vitamini	11(32,4)	23 (67,6)	0,435

D Vitamini	11 (34,4)	21 (65,6)	0,466
Immun Plazma	4 (36,4)	7 (63,6)	0,713
Tocilizimab	0 (0,0)	4 (100)	0,076
Kolsisin	0 (0,0)	3 (100)	0,579
Anakinra®	0 (0,0)	3 (100)	0,579
Remdesevir	1 (100)	0 (0,0)	0,677
Actemra®	0 (0,0)	1 (100)	0,677
Pirfenidon	0 (0,0)	2 (100)	0,217
COVID-19 Toraks BT Şiddet Skoru			
≤ 7 (hafif)	10 (71,4)	4 (28,6)	0,004
8-17 (orta)	13 (31,7)	28 (68,3)	0,028
≥ 18 (ağır)	2 (14,3)	12 (85,7)	0,007

HFNO: High flow nasal oxygen BİPAP: Bilevel positive airway pressure BT: Bilgisayarlı tomografi

Parankimal band görülme sıklığı tüm kontrollerde erkeklerde daha yüksekti (sırasıyla %67,6, %53,6 ve %62,9). 12. ayda %57,1 oranında erkek hastalarda retiküler opasite gözlendi. 3.ayda %52,6 ve 12. ayda %64,3 oranında erkek hastalarda tranksiyon bronşiektazisi saptandı. 3.ayda %66,7 ve 6. ayda %75,0 oranında erkek hastalarda bal peteği görünümü izlendi (Tablo 15).

Tablo 15. Hastaların bir yıl süresince toraks BT’lerde fibrotik değişim oranının yaş, cinsiyete göre dağılımı ve fibrozis bulgusu olmayan grup ile karşılaştırılması

Özellikler	3. ay Kontrol (N=47, %)	P	6. ay Kontrol (N=35, %)	P	12. ay Kontrol (N=43, %)	P
Parankimal band, n	34 (72,3)	0,136	28 (80,0)	0,612	35 (81,4)	0,985
Cinsiyet						
Erkek	23 (67,6)		15 (53,6)		22 (62,9)	
Kadın	11 (32,4)		13 (46,4)		13 (37,1)	
Yaş (yıl) (Ortalama±SD)	62,4 ± 10,0	0,328	63,3 ± 8,7	0,825	61,1 ± 9,9	0,381
Retikuler opasite	25 (53,2)	0,154	18 (51,4)	0,862	21 (48,8)	0,665
Cinsiyet						
Erkek	12 (48,0)		9 (50,0)		12 (57,1)	
Kadın	13 (52,0)		9 (50,0)		9 (42,9)	
Yaş (yıl) (Ortalama±SD)	61,4 ± 9,7	0,932	63,8 ± 6,9	0,963	62,1 ± 9,7	0,568
Tranksiyon	19 (40,4)	0,620	14 (32,6)	0,629	14 (32,5)	0,888
Cinsiyet						
Erkek	10 (52,6)		6 (42,9)		9 (64,3)	
Kadın	9 (47,4)		8 (57,1)		5 (35,7)	
Yaş (yıl) (Ortalama±SD)	65,4 ± 8,5	0,815	65,4 ± 8,48	0,335	63,8±9,54	0,319

Bal peteği görünümü	6 (12,8)	0,702	4 (14,3)	0,305	6 (13,9)	0,491
Cinsiyet						
Erkek	4 (66,7)		3 (75,0)		3 (50,0)	
Kadın	2 (33,3)		1 (25,0)		3 (50,0)	
Yaş (yıl) (Ortalama±SD)	59,3 ± 11,8	0,630	66,7 ± 9,2	0,549	63,8 ± 13,3	0,549

Hastalarda gözlemlenen fibrotik değişimler tek türde veya birden fazla türde görüldü. Bu değişimler Tablo 17’de gösterildi. 3., 6. ve 12. aylarda en sık görülen fibrotik değişiklik parankimal band idi (sırasıyla %34,0, %34,3 ve %39,5). Retiküler opasite ikinci olarak en sık gözlenen fibrotik değişimdi. Üçüncü ve dördüncü sırada parankimal band ve retiküler opasiteye traksiyon bronşektazinin kombinasyonu şeklinde fibrotik değişiklikler yer aldı (Tablo 16).

Tablo 16. Hastalarda toraks bilgisayarlı tomografide tespit edilen fibrotik değişimlerin aylara göre dağılımı

Özellikler	3. ay (N=47,%	6. ay (N=35,%	12. ay (N=43,%
Parankimal band	16 (34,0)	12 (34,3)	17 (39,5)
Retiküler opasite	6 (12,8)	5 (14,3)	6 (13,9)
Parankimal band ve traksiyon bronşektazi	6 (12,8)	4 (11,4)	4 (9,3)
Retiküler Opasite ve traksiyon bronşektazi	6 (12,8)	2 (5,7)	1 (2,3)
Parankimal band ve retiküler opasite	5 (10,6)	4 (11,4)	6 (13,9)
Parankimal band, retiküler opasite, traksiyon bronşektazi ve bal peteği	4 (8,5)	4 (11,4)	5 (11,6)
Parankimal band, retiküler opasite ve traksiyon bronşektazi	2 (4,3)	3 (8,6)	3 (7,0)
Parankimal band, retiküler opasite ve bal peteği	1 (2,1)	-	-
Retiküler opasite, traksiyon bronşektazi ve bal	1 (2,1)	-	-
Parankimal band, traksiyon bronşektazi ve bal	-	1 (2,9)	1 (2,3)

Hastaların takip süreleri içerisinde 20’sine antifibrotik ve uzun dönem steroid tedavileri verildi. Bu tedavilerden hastaların %50’sinde (n=10) metilprednizolon, %30’unda pirfenidon kullanıldı. Post-COVID tedaviye genel olarak 35-40 mg/gün metilprednizolon ile 3-4. ayda başlandı, doz azaltılarak 1-2 ay kullanıldı ve tedavi tamamlandı. Pirfenidon tedavisine ise genel olarak 4. ay başlandı ve 3 ay süreyle kullanıldı. Dört hastaya ise kombine tedaviler uyguladı (Tablo 17). Post-COVID

takiplerinde metilprednizolon tedavisi kullanımı fibrozis bulgusu olan grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,004$).

Tablo 17. Hastaların takip sürecince aldığı antifibrotik ve uzun dönem steroid tedavileri

Özellikler	(N, %)
Metilprednizolon	10 (50)
Pirfenidon	6 (30)
Pirfenidon ve metilprednizolon	2 (10)
Metilprednizolon ve deflazakort	1 (5)
Metilprednizolon ve kolşisin	1 (5)

5. TARTIŞMA

Herhangi bir akciğer rahatsızlığı olmayan, SARS-CoV-2 PCR pozitifliği olan ve hastaneye yatış gerektiren COVID-19 hastalarında post-COVID-19 dönemde akciğerdeki fibrotik değişiklikleri araştırdığımız çalışmamızda, akciğerlerdeki fibrozis bulgularının 12. ayda bile devam ettiği görüldü bu oran %46,5 (47/101) idi.

Post-COVID dönemde hastalığın akciğerlerdeki etkilerinin sonuçları henüz tam olarak bilinmemektedir. Bazı çalışmalar, COVID-19 sonrası fibrozis gelişiminde cinsiyet farklılıklarının olabileceğini göstermiştir. Bir çalışmada, COVID-19 sonrası fibrozisli hastaların çoğunun erkek olduğu ve kadınların daha az etkilendiği bildirilmiştir (77). Başka bir çalışma, COVID-19 hastalığının neden olduğu akciğer hasarının erkeklerde daha yaygın olduğunu göstermiştir (95). Bununla birlikte, COVID-19 sonrası fibrozis gelişiminde cinsiyet farklılıklarının nedeni henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Bazı araştırmacılar hormon seviyeleri, immün yanıt farklılıkları ve yaşam tarzı farklılıkları gibi faktörlerin rol oynayabileceğini düşünmektedir (96). Çalışmamızda hastaların %47,5'i kadın iken %52,5'i erkekti. Fibrozis olan ve olmayan hastalar arasında cinsiyet açısından fark saptanmadı.

Yaşın da post-COVID-19 dönemdeki akciğer hasarına etki eden bir faktör olabileceği düşünülmüştür. COVID-19 sonrası fibrozisli hastaların çoğunun 50 yaşın üzerinde olduğunu bildirilmiştir (77). Bir çalışmada COVID-19 hastalığının neden olduğu akciğer hasarının yaşlılarda daha yaygın olduğunu göstermiştir (97). Henüz nedeni net olarak aydınlatılamasa da yaşlanmanın bağışıklık sistemi ve doku yenilenmesi üzerindeki etkileri, yaşa bağlı kronik hastalıkların varlığı ve yaşam tarzı farklılıkları gibi faktörlerin rol oynayabileceğini düşünülmektedir (98). Çalışmamızda hastaların yaş ortalaması $60,2 \pm 10,5$ idi. Fibrozis bulgusu olan hastalar ile fibrozis bulgusu olmayan hastalar arasında yaş açısından anlamlı bir fark saptanmadı, her iki grupta yaş ortalaması 60'ın üzerindeydi.

Sigara kullanımının da post-COVID dönemde fibrozis gelişimi üzerinde etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (99,100). Çalışmamızda kadınlara göre sigara

kullanımı erkeklerde fazla idi. Sigara kullanan hastaların kullanımı ortalama $32,7 \pm 23,4$ paket/yıl idi. Yıllık kullanım miktarı cinsiyet ayrımı yapılmaksızın incelendiğinde fibrozis grubunda daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,085$). Yapılan bir meta-analizde bizim çalışmamızla benzer olarak sigara kullanımı ile pulmoner fibrozis arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (77).

Ek hastalıkların varlığı da post-COVID dönemde akciğerlerdeki hasar ve fibrozis gelişiminde etkili olabilir. Bir çalışmada 100 hastanın komorbiditeleri değerlendirildiğinde %33 ile hipertansiyon, %25 ile diyabet ve %18 ile koroner arter hastalıkları izlenmiştir (101). Schiffrin ve ark.'nın (102) çalışmasında en yaygın komorbiditeler arasında ilk sıralarda hipertansiyon (%30), diyabet (%19) ve koroner kalp hastalığı (%8) gelmekteydi (102). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, hipertansiyonun tek başına bağımsız bir belirleyici olmadığı, ancak diyabet veya başka bir risk faktörü ile kombinasyon halinde risk faktörü olabileceği gösterilmiştir (103). Ayrıca, bazı araştırmacılar COVID-19 hastalarında ne hipertansiyonun ne de diyabetin herhangi bir etkisi olmadığını göstermiştir (104). Başka bir araştırmada ise hem hipertansiyon hem de obezite ile veya sadece diyabetin bağımsız olarak olumsuz sonuçla ilişkili olduğu bildirilmiştir (105). Çalışmamızda komorbiditelere bakıldığında; hipertansiyon fibrozis olan grupta %94,1 oranında daha fazla bulundu ve fibrozis olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede fazlaydı ($p=0,011$). Hipertansiyon dışında diğer komorbiditelerde anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$). Yapılan bir meta-analizde tüm komorbiditeler arasında sadece KOAH, post-COVID PF gelişme riski ile bağlantılı bulunmuştur (77). Bazı çalışmalarda hipertansiyonun post-COVID PF için bir risk grubu olduğunu gösterilmiştir (77,106–108). ACC'nin rehberine göre COVID-19'a yakalanma riski açısından etkisiz de olsa kan basıncı kontrolünün hastalığın ciddiyetini önemli derecede azalttığı belirtilmektedir (109). COVID-19 hastalarında kardiyovasküler hastalıklar ve HT prevalansının yüksek olduğu düşünüldüğünde bu hastalarda ACE inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerlerinin (ARB) kullanımı da aynı derecede yaygındır. Bu tedaviler ile hastalarda ACE-2 reseptörü yükseleceği için virüsün akciğerlerde daha büyük hasarlara yol açacağı düşünülmektedir (110).

SARS-CoV-2'ye karşı aşı olmanın hastalık ağırlığını azalttığı ve bu sayede akciğerlerde oluşturacağı hasarın azalabileceği düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada 453 post-COVID-19 hasta araştırılmış ve, aşılanmış ve aşılanmamış hastalar arasında başlangıçtan 6. aya kadar post-COVID akut sekel sendromu semptomları açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (111). Bu bulgular aşılamanın enfeksiyona karşı immünolojik koruma sağlamada önemli olmasına rağmen, post-COVID akut sekel sendromu semptomlarındaki değişikliklerle ilişkili görünmediğini düşündürmektedir. Çalışmamızda hastaların %68,3'ü en az bir COVID-19 aşısı olmuştu. PF riski açısından değerlendirildiğinde aşı olma durumu arasında bir fark bulunmadı ($p=0,620$). Bu durum kontrollerdeki toraks BT çekilen hastalardaki yüksek aşılama oranına bağlandı. Aşı sonrası PCR pozitifliğine kadar geçen süre fibrozis olan ve olmayan gruplar arasında benzerdi.

Çalışmamızda hastaların çoğunluğu başvuru sırasında semptomatikti. En çok görülen semptomlar ise %86,1 ile nefes darlığı, %77,2 ile öksürük ve %34,6 ile ateş idi. Yapılan çalışmalarda en sık bildirilen post-COVID semptomları yorgunluk, nefes darlığı, öksürük, eklem ağrısı ve göğüs ağrısıdır (112). Çalışmamızda başvuru sırasında klinik bulgular (solunum sayısı, tansiyon ve nabız) iki grup arasında benzerdi. Periferik oksijen saturasyonu fibrozis olan grupta fibrozis olmayan gruba göre daha düşüktü ($p=0,003$) idi. Bu durum başvuru anında fibrozis olan grupta akciğer hasarının daha fazla olduğunu düşündürmektedir.

Solunum fonksiyon testlerinde FEV₁ ölçümü fibrozis olan grupta anlamlı derecede düşük bulundu ($2,7\pm0,9$ L vs $2,3\pm0,7$ L; $p=0,04$). Üçüncü ayda 2,3, 6. ayda 2,3 ve 12. ayda 2,5 L olan FEV₁ değerlerinde takipte hafif artış gözlemlendi. Bir çalışmada 3. ay ve 6. ay FEV₁ ölçümleri karşılaştırılmış ve anlamlı fark bulunamamıştır (113). %FEV₁'i 3. ayda ortalama $86,5\pm24,1$, 6. ayda ortalama $91,6\pm24,9$ ve 12. ayda $95,6\pm24,5$ bulunmuştur. Çalışmamızda %FEV₁ fibrozis olan grupta daha düşük bulundu ($p=0,02$). %FEV₁'i fibrozis olmayan grupta ortalama $102,1\pm23,9$ iken fibrozis olan grupta $90,5\pm24,0$ 'a geriledi. Yine yukarıda bahsettiğimiz çalışmada 3. ve 6. aylarda %FEV₁ ölçümünde anlamlı fark bulunamamıştır (113). Çalışmamızda %FVC ölçümü de 3., 6. ve 12. aylarda hafif yükseldi. Fibrozis olan grupta anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0,022$). Bizim sonuçlarımız parankim hastalıklarda beklendiği gibi,

solunum fonksiyon testlerinde FEV₁ ve FVC' de azalma, FEV₁/FVC oranında ise artış ya da normal sınırlar içerisinde bulundu (114). Raman ve ark.'nın (115) hastanede yatan ve görüntüleme yöntemlerinde kalıcı akciğer parankim hasarı tespit edilen 58 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada hastaların %13 'ünde patolojik FVC değerleri görüldüğünü ve ortalama SFT değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük olduğunu tespit etmişlerdir (115). Bizim çalışmamızda da FVC L ölçümünde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmasa da fibrozis olan grupta düşüktü. DLCO % değeri fibrozis olan grupta beklenen değerin (%80-140) altında bulunmasına rağmen iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamadı (p=0,05). DLCO % ölçümü de 3., 6. ve 12. aylarda değerlendirildiğinde 3. ayda ortalama 67,1±22,0, 6. ayda ortalama 71,3±22,6 ve 12. ayda ortalama %76,7±18,1 bulundu. Bir kohort çalışmasında çalışmamıza benzer şekilde % FVC, % FEV1 ve % DLCO ölçümleri hastanede yatan hastalarda orta derecede azalmış olarak bulunmuştur. Buna karşılık, tüm bu SFT değişkenleri, hastaneye yatırılmamış hastalarda normal bulunmuştur (116).

Altı dakika yürüme testi değerlendirildiğinde başlangıç SpO₂ ölçümleri iki grupta benzerken, bitiş SpO₂ fibrozis olan grupta daha düşüktü (p=0,002). SpO₂ % değeri beklenen değerin (%95±2) altındaydı. Fibrozis olan ve fibrozis olmayan grupta yürüme mesafesi arasında da istatistiksel olarak bir anlamlılık bulunamadı (p=0,144) fakat 3., 6. ve 12. aylarda kademeli olarak bir artış gözlemlendi. Yapılan bir çalışmada 100 kişiden elde edilen veriler, post-COVID 6. ayda 6 DYT'nin, tahmin edilen DLCO yüzdesi ile pozitif korelasyon gösterdiğini ve toraks BT şiddet skoru ile ters orantılı olduğunu göstermiştir. Sonuç olarak, 6 DYT, akut hastalığın şiddeti ve COVID-19'un kronik fazında fonksiyonel ve radyolojik bozulma ile korele olduğu için COVID-19 sonrası takipte yararlı bir test olabileceği düşünülmüştür (117).

Pulmoner hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar ve solunum sistemi hastalıklarının çoğunu karmaşık hale getiren fizyopatolojik bir bozukluktur (118). Pulmoner hipertansiyon varlığı, önceden var olan veya SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile diğer nedenlere bağlı olarak ortaya çıkan morbiditeyi ve mortaliteyi artırdığı gözlenmiştir (119). Çalışmamızda tüm kontrol aylarında sPAB 22-30 mmHg'ın hafif üzerinde tespit edildi. EF % değerleri de beklenen referans aralığında (%50-70)

seyretmektedir ve fibrozis bulgusu olan ve olmayan grupta istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,8$).

Laboratuvar bulgularında taburculuk sırasında önemli anormallikler görülmesine rağmen, takip sırasında hastaların çoğunda kan testi sonuçları normal seviyelere döndüğü görülmektedir (120). Yapılan bir çalışmada 4 ile 6 hafta sonunda değerlendirilen 247 hastanın %7,3'ünde devam eden lenfopeni, 229 hastanın %30,1'inde yüksek D-dimer ve 190 hastanın %9,5'inde yüksek CRP değerleri görülmüştür. D-dimer değeri zamanla düşme eğilimdedir (121). Bizim çalışmamızda lenfopeni görülme oranı %57,4 idi. LDH, CRP ve IL-6 seviyeleri yapılan önceki çalışmalarla uyumlu olarak başvuru sırasında yüksek bulundu ve çalışmalarda SARS-CoV-2 kaynaklı pnömonide, PF gelişme riski ile bağlantılı bulunmuştur (83). Ayrıca lenfopeni varlığının hastalık şiddetini, miyokard hasarını, ARDS oluşumunu ve YBÜ mortalitesini öngören en önemli risk faktörü olabileceği vurgulanmıştır (122). Bir çalışmada üre, LDH, CRP, ferritin yüksekliği ve albümin düşüklüğü ile mortalite arasında pozitif korelasyon izlenmiştir (123). Başka bir çalışmada PaO_2 ve SpO_2 ölçümleri de normal referans değerlere göre düşük bulunmuştur. Hastaneye yatışta artmış D-Dimer, LDH ve yüksek inflamatuvar parametrelerin (CRP, ferritin ve IL-6) takip sırasında düzeylerinin çoğunlukla normal aralığa geldiği saptanmıştır. Ferritin ve IL-6 tüm hastalarda normal değerlere düşmüştür (124). Bizim çalışmamızda laboratuvar parametrelerinden sadece serum üre düzeyi fibrozis olan grupta anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,03$) Post-COVID 3. ayda hastaların SFT ve fizyolojik özelliklerini inceleyen bir takip çalışmasında hastaların hastane başvurularında bakılan serum üre düzeyi ile toraks BT anormallikleri ilişkilendirilmiştir (125).

Hastaların servis ve YBÜ yatış süresi değerlendirildiğinde fibrozis bulgusu olan grupta her ikisi de anlamlı derecede uzun bulundu (sırasıyla $p=0,002$, $p=0,001$). Ülkemizde yapılan bir çalışmada post-COVID fibrozis gelişimi ile YBÜ de yatış süreleri arasındaki ilişki değerlendirilmiş ve fibrozis gelişen grupta anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (126). Serum ve ark'nın yaptığı bir çalışmada hastalar post_COVID 3. ayda DLCO ve düşük doz BT ile değerlendirilmiş ve YBÜ'ye kabul edilen hastalarda kalıcı BT anormallikleri prevalansı daha yüksek saptanmıştır (127).

Toraks BT şiddet skorlamasının, hastanın riskini belirlemede ve COVID-19 pnömonisi olan hastaların kısa vadeli sonuçlarını tahmin etmede yardımcı olduğu düşünülmektedir (128). Hastaların başvuruda ve takip sırasında çekilen toraks BT'lerinin değerlendirildiği bir çalışmada COVID-19 nedeni ile ölen hastalarda, toraks BT şiddet skorları ile inflamasyon belirteçleri arasında pozitif korelasyon tespit edilmiş, toraks BT görüntülemesinin hastalığın takibinde ve prognozu tahmin etmede önemli rolü olduğu bildirilmiştir (129). Bizim çalışmamızda hastaların yatış toraks BT'lerinin kantitatif şiddet skoru değerlendirmesine göre %57,7'sinin şiddet skoru 8-17 (orta) aralığında ve %20,6'sının da ≥ 18 (ağır) olduğu gözlemlendi. Şiddet skoru fibrozis olan grupta ile fibrozis olmayan gruba göre (%68,3 oranında 8-17 arası vs %85,7 oranında ≥ 18) daha yüksekti. Toraks BT şiddet skoru %71,4 oranında ≤ 7 olan hastalarda ise fibrozis olmayan grupta daha yüksekti ($p=0,004$). Otuz hasta ile yapılan bir çalışmada hastaların 21'inde toraks BT şiddet skoru 20'nin üzerinde bulunmuştur ve genel olarak akciğer alanlarının %50'sinin üzerinde tutulum gösterdiği belirtilmiştir. IL-6 düzeyi ile toraks BT skorunun korelasyonu arasında ve toraks BT skoru ile diğer tüm laboratuvar parametreleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır (130). Yapılan bir çalışmada ise yakın dönem takibi yapılan 59 COVID-19 hastasının %39'unda BT'de fibrozis bulguları saptanmıştır. Başka çalışmada fibrozis olan hastalarda ortalama YBÜ yatış süresi ve BT şiddet skoru fibrozis olmayan gruba göre daha yüksek bulunmuştur (131). Diğer bir çalışmada toraks BT şiddet skoru ile erken dönem mortalite ve YBÜ ihtiyacı arasında anlamlı ilişkili bulunmuştur (132).

COVID-19 pnömonisinde akut dönemde hastalığın radyolojik seyri izlendiğinde, başlangıçta en sık görülen toraks BT bulguları alt zonlarda bilateral subplevral buzlu cam görünümü ve konsolidasyondur (71). Semptomların başlangıcından yaklaşık 4-14 gün sonra çekilen toraks BT'lerde bulgular kaldırım taşı görünümü kazanabilmekte ve iki haftadan sonra yavaş yavaş silinmeye başlamaktadır. Ancak bazı hastalarda erken dönemde çekilen toraks BT'lerde bile fibrotik çizgilenmeler, bronşiektaziler görülebilmektedir (133-135). Bizim çalışmamızda hastaların pnömoni bulguları %94,1 ile buzlu cam ve %28,7 ile konsolidasyondur.

Lei ve ark.'nın yapmış olduğu bir çalışmada 49 hastanın radyolojik takip sonuçları bildirilmiştir (136). Hastaların ilk toraks BT özelliklerinde buzlu cam opasiteleri, interstisyel kalınlaşma, konsolidasyon ve fibrozis izlenmiştir. Ünc ay kontrollerinde hastaların % 42'sinde fibrozis gelişmiş ve bu hastaların YBÜ'de yatış süresi, hastanede yatış süresi fibrozis gelişmeyenlere göre daha uzun bulunmuştur (136).

Kortikosteroidlerin COVID-19 kaynaklı pnömoninin kısa ve uzun vadeli etkilerini azaltabileceği (137) ve uzun süreli kortikosteroid kullanımının, post-COVID dönemde PF riskini veya şiddetini azaltmada yararlı olabileceği bildirilmektedir (85). Prednizolonun, sıçan İPF modellerinde PF'in ilerlemesini yavaşlatabildiği ve mekanizmasının caveolin-1 seviyelerinin yükselmesi ve TNF-a, TGF-β1 ve PDGF seviyelerinin azalması ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (138). Bir alışmada, COVID-19 hastalarında kortikosteroid tedavisinin ventilatöre bağlı yaşam desteği gereksinimini azalttığı ve ağır COVID-19 hastalarında deksametazon tedavisinin mortalite oranlarını azalttığı gösterilmiştir (44). Bazı araştırmacılar, COVID-19 sonrası fibrozisli hastalarda steroidlerin anti-enflamatuar etkileri nedeniyle faydalı olabileceğini düşünmektedirler (139). Bizim alışmamızda hastaların takip süreleri içerisinde 10'una uzun dönem steroid tedavileri verildi ve tamamında metilprednizolon, kullanıldı. Post-COVID dönemde  hastadan oluşan bir vaka serisinde, 1 aylık prednizon tedavisi krnn, önemli bir yan etki olmaksızın hafif bir klinik iyileşme (evde oksijen tüketiminde azalma, göğüs röntgeni taramalarında iyileşme) ile sonuçlandığı ortaya konmuştur (140).

Son yıllarda progresif fibrotik seyir gösteren İPF dışı fibrotik interstisyel akciğer hastalıklarında antifibrotik tedavilerin hastalığın progresyonunu önlemede yararlı olduğunu gösteren çalışmalar yayımlanmıştır (141,142). Bu alışmalarda FVC'de yıllık %10'dan fazla kayıp, ya da FVC'de yıllık %5-10 arası kayıp olan hastalarda buna ek olarak DLCO'da %15'ten fazla kayıp, veya klinik ve radyolojik progresyon kriteri olarak alınmıştır. Pirfenidon, İPF gibi fibrotik durumların tedavisinde kullanılan, önemli ölçüde anti-inflamatuar özelliği olan bir antifibrotik ilaçtır (143). Farklı klinik çalışmalarda pirfenidonun nceki SARS pandemisinde gözlemlendiği gibi SARS-CoV-2'nin neden olduğu profibrotik değişikliklere ve ilgili

inflamatuvar deregölasyona karşı etkili olduğu öne sürölmüştür (144). COVID-19'da erken dönemde pirfenidon kullanımının pulmoner fibrotik değışiklikleri tetikleyen immünolojik ve inflamatuvar komplikasyonları azaltabileceği ve önleyebileceği gösterilmiştir (87). Bu nedenle, pirfenidonun zamanında kullanılması, pulmoner fibrozun önlenmesinde etkinliğini arttırmaktadır ve şiddetli SARS-CoV-2 pnömonisi olan ve iyileşmiş COVID-19 hastalarında rezidüel pulmoner fibrotik değışiklikleri tedavi edebilir (88). Bir çalışmada COVID-19 sonrası fibrozisli bir hastada pirfenidon tedavisinin semptomları hafiflettiğini gösterilmiştir (145). Bir diğer çalışmada ise, COVID-19 sonrası akciğer hasarı olan hastalarda pirfenidonun kullanımının, akciğer fonksiyonlarını düzelittiği ve hastaların yaşam kalitesini artırdığı bulunmuştur (146). Bizim çalışmamızda hastaların takip süreleri içerisinde 8'ine pirfenidon tedavisi verildi. Tedaviye genel olarak post-COVID 4. ayda başlandı, ortalama 3 ay süreyle kullanıldı ve tedavileri tamamlandı. Takiplerinde pirfenidon tedavisi alan hasta sayısı yeterli olmadığından dolayı tedavinin etkinliği değeriendirilemedi.

Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda COVID-19'da PF gelişimi için risk faktörleri ileri yaş, ağır hastalık şiddeti, YBÜ kalış süresinin ve mekanik ventilasyon süresinin uzun olması ve sigara kullanımı olarak bulunmuştur (122). PF'e karşı kanıtlanmış, etkili ve hedefe yönelik bir tedavi olmadığından, tedavinin amacı risk azaltmaya, hastalığın ciddiyetini sınırlamaya ve akciğerleri diğer patolojilerden korumaya yönelik olmalıdır (147). COVID-19 pnömonisi sonrası oluşabilecek olan akciğer fibrozisinin önlenmesi ve tedavisinde birkaç öneri bulunmaktadır. Bunlar; fibrozis için risk faktörlerinden kaçınma, viral replikasyonun önlenmesi, inflamatuvar yanıtın baskılanması ve antifibrotik tedavilerdir (85,148).

6. SONUÇLAR

Bu araştırmada fibrotik sekellerin incelenmesi açısından yatan hastaların demografik ve laboratuvar verilerinin yanısıra 3, 6, ve 12 aylardaki klinikleri incelendi ve COVID-19 hastalarının önemli bir oranında taburcu olduktan 12 ay sonra radyografik ve fizyolojik anormalliklerin hala var olduğu gösterildi.

COVID-19 pnömonisinin akciğerlerde fibrozise sebep olduğu varsayımı ile bu fibrotik değişikliklerin hafif veya ciddi klinik sonuçlar doğurabileceği konusunda yeterli kanıt yoktur. Ayrıca hastaların hangi sıklıkta izlenmesi gerektiği konusunda bir görüş birliği bulunmamaktadır. SFT, DLCO ve akciğer grafisi ile değerlendirilmeli ve restriktif bozukluğu ve toraks BT'de pulmoner fibrozisi olan hastaların ise yıllık izlenmesinin uygun olacağı önerilmektedir. Özellikle HT'si olan, mekanik ventilasyon uygulanan ve ağır viral pnömoni geçiren hastaların takibi konusunda daha dikkatli olunması gerekmektedir.

Toraks BT şiddet skorlaması, klinik triaj ve prognoz değerlendirmesi için yararlı olabilir ve daha yüksek şiddet skorları, ortaya çıkabilecek klinik sonuçları tahmin etmede faydalı olabilir.

Kortikosteroidlerden yararlanılabileceği desteklenirken, antifibrotik tedavilerin etkinliğini gösteren klinik çalışmalar devam etmektedir ve henüz kanıt olmamasına rağmen progresif fibrozis ile seyreden sekellerde antifibrotik tedavilerin artacağı muhtemeldir. Bu konuda çok merkezli, randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Genel Bilgiler, Epidemiyoloji ve Tanı [İnternet]. Erişim adresi: <https://COVID19.saglik.gov.tr/TR-66337/genel-bilgiler-epidemiyoloji-ve-tani.html>
2. Little JV. Non-Neoplastic Disorders of the Lower Respiratory Tract: Atlas of Nontumor Pathology. Chest. 2004; 125: 1176-7.
3. Thannickal VJ, Toews GB, White ES, Lynch JP, Martinez FJ. Mechanisms of pulmonary fibrosis. Annu Rev Med. 2004; 55: 395-417.
4. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet Lond Engl. 2020; 395: 507-13.
5. Erensoy S. COVID-19 Pandemisinde SARS-CoV-2 ve Mikrobiyolojik Tanı Dinamikleri. Mikrobiyoloji Bül. 2020; 54: 497-509.
6. İşsever H. Molecular Structure and Genomic Characterization of The New Coronavirus (COVID-19). J Adv Res Health Sci. 2020; 3: 61-71.
7. Türken M, Köse Ş. COVID-19 Transmission and Prevention. J Tepecik Educ Res Hosp. 2020; 30: 36-42.
8. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. Intensive Care Med. 2020; 46: 586-90.
9. Ochani R, Asad A, Yasmin F, Shaikh S, Khalid H, Batra S COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management. Infez Med. 2021; 29: 20-36.
10. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA. 2020; 323: 1239-42.
11. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet Lond Engl. 2020; 395 :1054-62.
12. Yıldırım F, Yıldız Gülhan P, Şimşek M. COVID-19 related acute respiratory distress syndrome: Pathological, radiological and clinical concordance. Tuberk Toraks. 2021; 69: 360-68.
13. Batah SS, Fabro AT. Pulmonary pathology of ARDS in COVID-19: A pathological review for clinicians. Respir Med. 2021; 176: 106239.
14. Li X, Ma X Acute respiratory failure in COVID-19: is it "typical" ARDS?. Crit Care. 2020; 6; 24:198.
15. Li Bassi G, Suen JY, Dalton HJ, White N, Shrapnel S, Fanning JP, et al; COVID-19 Critical Care Consortium An appraisal of respiratory system compliance in mechanically ventilated covid-19 patients. Crit Care. 2021; 25: 199.

16. Crimi C, Noto A, Madotto F, Ippolito M, Nolasco S, Campisi R, et al; COVID-HIGH Investigators. High-flow nasal oxygen versus conventional oxygen therapy in patients with COVID-19 pneumonia and mild hypoxaemia: a randomised controlled trial. *Thorax*. 2022 thoraxjnl-2022-218806.
17. Perkins GD, Ji C, Connolly BA, Couper K, Lall R, Baillie JK, et al; RECOVERY-RS Collaborators. Effect of Noninvasive Respiratory Strategies on Intubation or Mortality Among Patients With Acute Hypoxemic Respiratory Failure and COVID-19: The RECOVERY-RS Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022; 327: 546-58.
18. Fletcher JJ, Aughenbaugh A, Svabek C, Hahn PY, Grifka RG. Ventilator avoidance among critically ill COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome. *J Int Med Res*. 2022; 50: 3000605221135446.
19. Goh KJ, Choong MC, Cheong EH, Kalimuddin S, Duu Wen S, Phua GC, et al. Rapid Progression to Acute Respiratory Distress Syndrome: Review of Current Understanding of Critical Illness from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection. *Ann Acad Med Singapore*. 2020; 49: 108-18.
20. Fang Y, Zhang H, Xie J, Lin M, Ying L, Pang P, et al. Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. *Radiology*. 2020; 296: 115-7.
21. Kanne JP, Little BP, Chung JH, Elicker BM, Ketai LH. Essentials for Radiologists on COVID-19: An Update-Radiology Scientific Expert Panel. *Radiology*. 2020; 296: 113-4.
22. Ufuk F, Savaş R. Chest CT features of the novel coronavirus disease (COVID-19). *Turk J Med Sci*. 2020; 50: 664-78.
23. Şener Cömert S, Kırıl N. Radiological Findings of COVID-19 Pneumonia. *South Clin Istanbul EURASIA*. 2020; 31: 16-22.
24. Ceylan N, Savas R. COVID-19'un Radyolojik Bulgular. İçinde: *Coronavirüs Hastalığı 2019(COVID-19) ve Akciğer Göğüs Hastalıkları Uzmanlarının Bilmesi Gerekenler*. *European Journal of Pulmonology*; 2020; 36-41.
25. Simpson S, Kay FU, Abbata S, Bhalla S, Chung JH, Chung M, et al. 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; 35: 219-27.
26. Forchette L, Sebastian W, Liu T.A Comprehensive Review of COVID-19 Virology, Vaccines, Variants, and Therapeutics. *Curr Med Sci*. 2021; 41: 1037-51.
27. Chen J, Liu D, Liu L, Liu P, Xu Q, Xia L, et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with moderate COVID-19. *Zhejiang Xue Xue Bao Yi Xue Ban J Zhejiang Univ Med Sci*. 2020; 49: 215-9.
28. Chen Z, Hu J, Zhang Z, Jiang S, Han S, Yan D, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. *medRxiv*. 2020; 2020.03.22.20040758.
29. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*. 2020; 183: 1735.

30. Astuti I, Ysrafil null. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): An overview of viral structure and host response. *Diabetes Metab Syndr*. 2020; 14: 407-12.
31. Huang M, Tang T, Pang P, Li M, Ma R, Lu J, et al. Treating COVID-19 with Chloroquine. *J Mol Cell Biol*. 2020; 12: 322-5.
32. Erişkin Hasta Tedavisi [İnternet]. Erişim adresi: <https://COVID19.saglik.gov.tr/TR-66926/eriskin-hasta-tedavisi.html>
33. Uddin M, Mustafa F, Rizvi TA, Loney T, Suwaidi HA, Al-Marzouqi AHH, et al. SARS-CoV-2/COVID-19: Viral Genomics, Epidemiology, Vaccines, and Therapeutic Interventions. *Viruses*. 2020; 12: 526.
34. Drożdżal S, Rosik J, Lechowicz K, Machaj F, Szostak B, Przybyciński J, Lorzadeh S, Kotfis K, Ghavami S, Łos MJ. An update on drugs with therapeutic potential for SARS-CoV-2 (COVID-19) treatment. *Drug Resist Updat*. 2021 Dec; 59:100794.
35. Joshi S, Parkar J, Ansari A, Vora A, Talwar D, Tiwaskar M, Patil S, Barkate H. Role of favipiravir in the treatment of COVID-19. *Int J Infect Dis*. 2021 Jan;102:501-508.
36. Lin HXJ, Cho S, Meyyur Aravamudan V, Sanda HY, Palraj R, Molton JS, Venkatachalam I. Remdesivir in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) treatment: a review of evidence. *Infection*. 2021; 49: 401-10.
37. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet Lond Engl*. 2020; 395: 473-5.
38. van Paassen J, Vos JS, Hoekstra EM, Neumann KMI, Boot PC, Arbous SM. Corticosteroid use in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis on clinical outcomes. *Crit Care*. 2020; 24: 696.
39. Villar J, Belda J, Añón JM, Blanco J, Pérez-Méndez L, Ferrando C, et al. Evaluating the efficacy of dexamethasone in the treatment of patients with persistent acute respiratory distress syndrome: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2016; 17: 342.
40. Coomes EA, Haghbayan H. Interleukin-6 in Covid-19: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol*. 2020; 30: 1-9.
41. Leaf DE, Gupta S, Wang W. Tocilizumab in Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 ; 384: 86-87.
42. Davidson M, Menon S, Chaimani A, Evrenoglou T, Ghosn L, Graña C, et al. Interleukin-1 blocking agents for treating COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022; 1: 015308.
43. Reyes AZ, Hu KA, Teperman J, Wampler Muskardin TL, Tardif JC, Shah B, et al. Anti-inflammatory therapy for COVID-19 infection: the case for colchicine. *Ann Rheum Dis*. 2021; 80: 550-7.
44. Marano G, Vaglio S, Pupella S, Facco G, Catalano L, Liumbruno GM, et al. Convalescent plasma: new evidence for an old therapeutic tool? *Blood Transfus Trasfus Sanguine*. 2016; 14: 152-7.
45. Focosi D, Anderson AO, Tang JW, Tuccori M. Convalescent Plasma Therapy for COVID-19: State of the Art. *Clin Microbiol Rev*. 2020; 33: 72-20.

46. TDCY | COVID-19 Hastalığı Takip Önerileri [İnternet]. Erişim adresi: <https://www.tuyud.org.tr/tdcy-COVID-19-hastaligi-takip-onerileri/>
47. Kogelmann K, Jarczak D, Scheller M, Drüner M. Hemoadsorption by CytoSorb in septic patients: a case series. *Crit Care Lond Engl*. 2017; 21: 74.
48. Kang K, Luo Y, Gao Y, Zhang J, Wang C, Fei D, et al. Continuous Renal Replacement Therapy With oXiris Filter May Not be an Effective Resolution to Alleviate Cytokine Release Syndrome in Non-AKI Patients With Severe and Critical COVID-19. *Front Pharmacol*. 2022; 13: 817793.
49. Knaup H, Stahl K, Schmidt BMW, Idowu TO, Busch M, Wiesner O, et al. Early therapeutic plasma exchange in septic shock: a prospective open-label nonrandomized pilot study focusing on safety, hemodynamics, vascular barrier function, and biologic markers. *Crit Care Lond Engl*. 2018; 22: 285.
50. Thomas S, Patel D, Bittel B, Wolski K, Wang Q, Kumar A, et al. Effect of High-Dose Zinc and Ascorbic Acid Supplementation vs Usual Care on Symptom Length and Reduction Among Ambulatory Patients With SARS-CoV-2 Infection: The COVID A to Z Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2021; 4: 210369.
51. Kumar R, Rathi H, Haq A, Wimalawansa SJ, Sharma A. Putative roles of vitamin D in modulating immune response and immunopathology associated with COVID-19. *Virus Res*. 2021; 292: 198235.
52. Poor HD. Pulmonary Thrombosis and Thromboembolism in COVID-19. *Chest*. 2021; 160: 1471-80.
53. Sari RA. Interstitial Lung Diseases In Collagen Vascular Diseases. *Güncel Göğüs Hastalık Serisi*. 2016; 2: 358-73.
54. Bohadana A, Izbicki G, Kraman SS. Fundamentals of lung auscultation. *N Engl J Med*. 2014; 370: 744-51.
55. Önen ZP. What Is the Incidence of Pulmonary Hypertension in Interstitial Lung Disease? How to Manage the Treatment? Is There Any Effect of Pulmonary Hypertension on Prognosis? *Güncel Göğüs Hastalık Serisi*. 2016; 2: 374-8.
56. Gutsche M, Rosen GD, Swigris JJ. Connective Tissue Disease-associated Interstitial Lung Disease: A review. *Curr Respir Care Rep*. 2012; 1: 224-32.
57. Vašáková M, Matěj R. Idiopathic pulmonary fibrosis - news in multidisciplinary diagnostic and therapeutic approaches. *Cesk Patol*. 2016; 52: 85-92.
58. Salinas M, Florenzano M. Update in Diagnosis and Management of Interstitial Lung Diseases. *Med Res Arch* [İnternet]. 2021; 9. Erişim adresi: <https://esmed.org/MRA/mra/article/view/2428>
59. Musellim B, Okumus G, Uzaslan E, Akgün M, Cetinkaya E, Turan O, et al. Epidemiology and distribution of interstitial lung diseases in Turkey. *Clin Respir J*. 2014; 8: 55-62.
60. Meltzer EB, Noble PW. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2008; 3: 8.
61. Sheng G, Chen P, Wei Y, Yue H, Chu J, Zhao J, et al. Viral Infection Increases the Risk of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Meta-Analysis. *Chest*. 2019; 157.

62. Raghu G, Freudenberger TD, Yang S, Curtis JR, Spada C, Hayes J, et al. High prevalence of abnormal acid gastro-oesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2006; 27: 136-42.
63. Finnerty JP, Ponnuswamy A, Dutta P, Abdelaziz A, Kamil H. Efficacy of antifibrotic drugs, nintedanib and pirfenidone, in treatment of progressive pulmonary fibrosis in both idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and non-IPF: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med*. 2021; 21: 411.
64. İdiopatik Pulmoner Fibrozis Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu 2018 [İnternet]. Erişim adresi: <https://toraks.org.tr/site/community/library/2296>
65. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020; 323: 2052-9.
66. Lee H, Choi H, Yang B, Lee SK, Park TS, Park DW, et al. Interstitial lung disease increases susceptibility to and severity of COVID-19. *Eur Respir J*. 2021; 58: 2004125.
67. Valenzuela C, Waterer G, Raghu G. Interstitial lung disease before and after COVID-19: a double threat? *Eur Respir J*. 2021; 58: 2101956.
68. Han X, Fan Y, Alwalid O, Li N, Jia X, Yuan M, et al. Six-month Follow-up Chest CT Findings after Severe COVID-19 Pneumonia. *Radiology*. 2021; 299: 177-86.
69. Schwensen HF, Borreschmidt LK, Storgaard M, Redsted S, Christensen S, Madsen LB. Fatal pulmonary fibrosis: a post-COVID-19 autopsy case. *J Clin Pathol*. 2020; 2020-206879.
70. Mohammadi A, Balan I, Yadav S, Matos WF, Kharawala A, Gaddam M, et al. Post-COVID-19 Pulmonary Fibrosis. *Cureus*. 14: 22770.
71. Ambardar SR, Hightower SL, Huprikar NA, Chung KK, Singhal A, Collen JF. Post-COVID-19 Pulmonary Fibrosis: Novel Sequelae of the Current Pandemic. *J Clin Med*. 2021; 10: 2452.
72. Polak SB, Van Gool IC, Cohen D, von der Thüsen JH, van Paassen J. A systematic review of pathological findings in COVID-19: a pathophysiological timeline and possible mechanisms of disease progression. *Mod Pathol*. 2020; 33: 2128-38.
73. Barisione E, Grillo F, Ball L, Bianchi R, Grosso M, Morbini P, et al. Fibrotic progression and radiologic correlation in matched lung samples from COVID-19 post-mortems. *Virchows Arch Int J Pathol*. 2021; 478: 471-85.
74. Bao X, Liu X, Liu N, Zhuang S, Yang Q, Ren H, et al. Inhibition of EZH2 prevents acute respiratory distress syndrome (ARDS)-associated pulmonary fibrosis by regulating the macrophage polarization phenotype. *Respir Res*. 2021; 22: 194.
75. Wendisch D, Dietrich O, Mari T, von Stillfried S, Ibarra IL, Mittermaier M, et al. SARS-CoV-2 infection triggers profibrotic macrophage responses and lung fibrosis. *Cell*. 2021; 184: 6243-61.
76. Huang W, Wu Q, Chen Z, Xiong Z, Wang K, Tian J, et al. The potential indicators for pulmonary fibrosis in survivors of severe COVID-19. *J Infect*. 2021; 82: 5-7.

77. Hama Amin BJ, Kakamad FH, Ahmed GS, Ahmed SF, Abdulla BA, mohammed SH, et al. Post COVID-19 pulmonary fibrosis; a meta-analysis study. *Ann Med Surg.* 2022; 77: 103590.
78. Osterholzer JJ, Christensen PJ, Lama V, Horowitz JC, Hattori N, Subbotina N, et al. PAI-1 promotes the accumulation of exudate macrophages and worsens pulmonary fibrosis following type II alveolar epithelial cell injury. *J Pathol.* 2012; 228: 170-80.
79. Kayhan S, Kocakoç E. Pulmonary Fibrosis Due to COVID-19 Pneumonia. *Korean J Radiol.* 2020; 21: 1273-5.
80. Al-kuraishy H, Al-Naimi M, Lungnier C, Al-Gareeb A. Macrolides and COVID-19: An optimum premise. *Biomed Biotechnol Res J BBRJ.* 2020; 4: 189.
81. McDonald LT. Healing after COVID-19: are survivors at risk for pulmonary fibrosis? *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2021; 320: 257-65.
82. Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Alblihed M, Guerreiro SG, Cruz-Martins N, Batiha GES. COVID-19 in Relation to Hyperglycemia and Diabetes Mellitus. *Front Cardiovasc Med.* 2021; 8: 644095.
83. Kayarat B, Khanna P, Sarkar S. Pulmonary Fibrosis in COVID-19 Recovered Patients: Problem and Potential Management. *Indian J Crit Care Med Peer-Rev Off Publ Indian Soc Crit Care Med.* 2021; 25: 242-4.
84. Lechowicz K, Drożdżal S, Machaj F, Rosik J, Szostak B, Zegan-Barańska M, et al. COVID-19: The Potential Treatment of Pulmonary Fibrosis Associated with SARS-CoV-2 Infection. *J Clin Med.* 2020; 9: 1917.
85. Villar J, Confalonieri M, Pastores SM, Meduri GU. Rationale for Prolonged Corticosteroid Treatment in the Acute Respiratory Distress Syndrome Caused by Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Explor.* 2020; 2: 0111.
86. Al-kuraishy HM, Batiha GES, Faidah H, Al-Gareeb AI, Saad HM, Simal-Gandara J. Pirfenidone and post-COVID-19 pulmonary fibrosis: invoked again for realistic goals. *Inflammopharmacology.* 2022; 30: 2017-26.
87. Fila E, Rocco I, Rocco G, Zuccon U, Ruberti E. Recommendations for the respiratory rehabilitation of hospitalized and discharged COVID-19 patients: A systematic review. 2021;
88. Liu Y, Lu F, Kang L, Wang Z, Wang Y. Pirfenidone attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice by regulating Nrf2/Bach1 equilibrium. *BMC Pulm Med.* 2017; 17: 63.
89. Udwardia ZF, Koul PA, Richeldi L. Post-COVID lung fibrosis: The tsunami that will follow the earthquake. *Lung India Off Organ Indian Chest Soc.* 2021; 38: 41-7.
90. Leeming DJ, Genovese F, Sand JMB, Rasmussen DGK, Christiansen C, Jenkins G, et al. Can biomarkers of extracellular matrix remodelling and wound healing be used to identify high risk patients infected with SARS-CoV-2?: lessons learned from pulmonary fibrosis. *Respir Res.* 2021; 38-38.

91. Stanojevic S, Kaminsky DA, Miller M, Thompson B, Aliverti A, Barjaktarevic I, et al. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests. *Eur Respir J* [Internet]. 01 Ocak 2021; Erişim adresi: <https://erj.ersjournals.com/content/early/2021/12/16/13993003.01499-2021>.
92. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Müller NL, Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology*. 2008; 246: 697-722.
93. Chang YC, Yu CJ, Chang SC, Galvin JR, Liu HM, Hsiao CH, et al. Pulmonary sequelae in convalescent patients after severe acute respiratory syndrome: evaluation with thin-section CT. *Radiology*. 2005; 236: 1067-75.
94. 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 ;21: 746-55.
95. Takahashi T, Ellingson MK, Wong P, Israelow B, Lucas C, Klein J, et al. Sex differences in immune responses that underlie COVID-19 disease outcomes. *Nature*. 2020; 588: 315-20.
96. Spagnolo P, Balestro E, Aliberti S, Cocconcelli E, Biondini D, Casa GD, et al. Pulmonary fibrosis secondary to COVID-19: a call to arms? *Lancet Respir Med*. 2020; 8: 750-2.
97. Ali RMM, Ghonimy MBI. Post-COVID-19 pneumonia lung fibrosis: a worrisome sequelae in surviving patients. *Egypt J Radiol Nucl Med*. 2021; 52: 101.
98. Farghaly S, Badedi M, Ibrahim R, Sadhan MH, Alamoudi A, Alnami A, et al. Clinical characteristics and outcomes of post-COVID-19 pulmonary fibrosis. *Medicine*. 2022; 101: 28639.
99. Gupta S, Hayek SS, Wang W, Chan L, Mathews KS, Melamed ML, et al. Factors Associated With Death in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019 in the US. *JAMA Intern Med*. 2020; 180: 1436-47.
100. Giannouchos TV, Sussman RA, Mier JM, Poulas K, Farsalinos K. Characteristics and risk factors for COVID-19 diagnosis and adverse outcomes in Mexico: an analysis of 89,756 laboratory-confirmed COVID-19 cases. *Eur Respir J* [Internet]. 2020; Erişim adresi: <https://erj.ersjournals.com/content/early/2021/02/18/13993003.02144-2020>
101. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020; 180: 934-43.
102. Özmen K. COVID-19 pnömoni tanısı alan hastaların tedaviden sonra 6 ay süre ile poliklinik kontrollerinde: klinik, laboratuvar, radyolojik olarak değerlendirilmesi [Tıpta Uzmanlık]. Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri, Türkiye; 2021.
103. Swamy S, Koch CA, Hannah-Shmouni F, Schiffrin EL, Klubo-Gwiedzinska J, Gubbi S. Hypertension and COVID-19: Updates from the era of vaccines and variants. *J Clin Transl Endocrinol*. 2022; 27: 100285.
104. Sun Y, Guan X, Jia L, Xing N, Cheng L, Liu B, et al. Independent and combined effects of hypertension and diabetes on clinical outcomes in patients with COVID-19: A retrospective cohort study of Huoshen Mountain Hospital and Guanggu Fangcang Shelter Hospital. *J Clin Hypertens Greenwich Conn*. 2021; 23: 218-31.

105. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020; 180: 934-43.
106. Li X, Shen C, Wang L, Majumder S, Zhang D, Deen MJ, et al. Pulmonary fibrosis and its related factors in discharged patients with new corona virus pneumonia: a cohort study. *Respir Res.* 2021; 22: 203.
107. Hamouche W, Bisserier M, Brojakowska A, Eskandari A, Fish K, Goukassian DA, et al. Pathophysiology and pharmacological management of pulmonary and cardiovascular features of COVID-19. *J Mol Cell Cardiol.* 2021; 153: 72-85.
108. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet Lond Engl.* 2020; 395: 497-506.
109. HFSA/ACC/AHA statement addresses concerns re: using RAAS antagonists in COVID-19 [Internet]. professional.heart.org. Erişim adresi: <https://professional.heart.org/en/science-news/hfsa-acc-aha-statement-addresses-concerns-regarding-using-raas-antagonists-in-covid-19>
110. Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, Averill DB, Brosnihan KB, Tallant EA, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation.* 2005; 111: 2605-10.
111. Wisnivesky JP, Govindarajulu U, Bagiella E, Goswami R, Kale M, Campbell KN, et al. Association of Vaccination with the Persistence of Post-COVID Symptoms. *J Gen Intern Med.* 2022; 37: 1748-53.
112. Banda JM, Singh GV, Alser OH, Prieto-Alhambra D. Long-term patient-reported symptoms of COVID-19: an analysis of social media data. *medRxiv.* 2020; 2020.07.29.20164418.
113. Daher A, Balfanz P, Cornelissen C, Müller A, Bergs I, Marx N, et al Follow up of patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): Pulmonary and extrapulmonary disease sequelae. *Respir Med.* 2020; 174: 106197.
114. Tunçay E, Yalçınsoy M, Güngör S, Sucu P, Aylarslan Bekir S, Tokgöz Akyıl F, et al. Sarcoidosis: 20 Years of Experience in Diagnosis, Treatment and Follow-up. *j Izmir chest Dis Hosp.* 2019; 33: 177-87.
115. Raman B, Cassar MP, Tunnicliffe EM, Filippini N, Griffanti L, Alfaro-Almagro F, et al. Medium-term effects of SARS-CoV-2 infection on multiple vital organs, exercise capacity, cognition, quality of life and mental health, post-hospital discharge. *EClinicalMedicine.* 2021; 31: 100683.
116. Eligulashvili A, Darrell M, Miller C, Lee J, Congdon S, Lee J, et al. COVID-19 Patients in the COVID-19 Recovery and Engagement (CORE) Clinics in the Bronx. *Diagnostics.* 2022; 13: 119.
117. Ferioli M, Prediletto I, Bensai S, Betti S, Daniele F, Scioscio VD, et al. The role of 6MWT in Covid-19 follow up. *Eur Respir J* [Internet]. Erişim adresi: https://erj.ersjournals.com/content/58/suppl_65/OA4046
118. Tören S. Pulmoner hipertansiyon. İçinde: Enç N, Tören S, Öz Alkan H, editörler Kardiyovasküler Hemşirelik. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2019; 231-7.

119. Aktoz M, Altay H, Aslanger E, Atalar E, Atar İ, Aytekin V. Turkish Cardiology Association Consensus Report: COVID-19 Pandemic and Cardiovascular Diseases. Turk Kardiyol Dernegi Arsivi Turk Kardiyol Derneginin Yayin Organidir. 2020; 48: 1-87.
120. Anar C, Yavuz MY. COVID-19 Sonrası Devam Eden Semptomlar, İnterstisyel Akciğer Hastalığı Oluşumu ve Takip Süreci. İzmir Göğüs Hastan Derg. 2021; 35: 53-65.
121. Mandal S, Barnett J, Brill SE, Brown JS, Denneny EK, Hare SS, et al. "Long-COVID": a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalisation for COVID-19. Thorax. 2021; 76: 396-8.
122. Ziadi A, Hachimi A, Admou B, Hazime R, Brahim I, Douirek F, et al. Lymphopenia in critically ill COVID-19 patients: A predictor factor of severity and mortality. Int J Lab Hematol. 2021; 43: 38-40.
123. Özdemir S, Kara BY, Gümüş A, Kesimal U. COVID-19 Nedeniyle Hastaneye Yatırılarak Tedavi Edilen Hastaların Demografik ve Klinik Özelliklerinin Prognozla İlişkisi: Kesitsel Çalışma. Turk Klin Arch Lung. 2022; 21: 51-8.
124. Alharthy A, Aletreby W, Faqihi F, Balhamar A, Alaklobi F, Alanezi K, et al. Clinical Characteristics and Predictors of 28-Day Mortality in 352 Critically Ill Patients with COVID-19: A Retrospective Study. J Epidemiol Glob Health. 2021 Mar;11(1):98-104.
125. Zhao YM, Shang YM, Song WB, Li QQ, Xie H, Xu QF, et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. EClinicalMedicine. 2020; 25: 100463.
126. Oğuz A. Ağır pnömoni ile seyreden COVID-vakalarında dkk3 seviyeleri ile akciğer fibrozisi arasındaki ilişkinin araştırılması. Investigation of the relationship between dkk3 levels and lung fibrosis in COVID-19 cases with severe pneumonia [Internet]. 2022; Erişim adresi: <https://acikerisim.erbakan.edu.tr/xmlui/handle/20.500.12452/8398>
127. Lerum TV, Aaløkken TM, Brønstad E, Aarli B, Ikdahl E, Lund KMA, et al. Dyspnoea, lung function and CT findings 3 months after hospital admission for COVID-19. Eur Respir J. 2021; 57: 2003448.
128. Francone M, Iafrate F, Masci GM, Coco S, Cilia F, Manganaro L, et al. Chest CT score in COVID-19 patients: correlation with disease severity and short-term prognosis. Eur Radiol. 2020; 30: 6808-17.
129. Hu Y, Zhan C, Chen C, Ai T, Xia L. Chest CT findings related to mortality of patients with COVID-19: A retrospective case-series study. PloS One. 2020 ;15: 0237302.
130. Yağci B, Ekinci O, Karayel A, Ozgultekin A, Sari A, Balik Y. Kritik COVID-19 Hastalarında İL-6 Düzeyleri ve Diğer Enflamatuvar Parametreler ile Akciğer Bilgisayarlı Tomografi Tutulum Skorları Arasında Korelasyon Var Mıdır? Türk Yoğun Bakım Derg. 2020; 18: 39-45.
131. Wei J, Yang H, Lei P, Fan B, Qiu Y, Zeng B, et al. Analysis of thin-section CT in patients with coronavirus disease (COVID-19) after hospital discharge. J X-Ray Sci Technol. 2020; 28: 383-9.

132. Tabatabaei SMH, Rahimi H, Moghaddas F, Rajebi H. Predictive value of CT in the short-term mortality of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) pneumonia in nonelderly patients: A case-control study. *Eur J Radiol.* 2020; 132: 109298.
133. Fang Y, Zhou J, Ding X, Ling G, Yu S. Pulmonary fibrosis in critical ill patients recovered from COVID-19 pneumonia: Preliminary experience. *Am J Emerg Med.* 2020; 38: 2134-8.
134. Pan Y, Guan H, Zhou S, Wang Y, Li Q, Zhu T, et al. Initial CT findings and temporal changes in patients with the novel coronavirus pneumonia (2019-nCoV): a study of 63 patients in Wuhan, China. *Eur Radiol.* 2020; 30: 3306-9.
135. Ye Z, Zhang Y, Wang Y, Huang Z, Song B. Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. *Eur Radiol.* 2020; 30: 4381-9.
136. Lei P, Fan B, Mao J, Wei J, Wang P. The progression of computed tomographic (CT) images in patients with coronavirus disease (COVID-19) pneumonia: Running title: The CT progression of COVID-19 pneumonia. *J Infect.* 2020; 80: 30-1.
137. Wilkinson E. RECOVERY trial: the UK COVID-19 study resetting expectations for clinical trials. *BMJ.* 2020; 369: 1626.
138. Yu W, Guo F, Song X. Effects and mechanisms of pirfenidone, prednisone and acetylcysteine on pulmonary fibrosis in rat idiopathic pulmonary fibrosis models. *Pharm Biol.* 2017; 55: 450-5.
139. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med.* 2021; 27: 601-15.
140. Lam E, Sayedy N, Anjum F, Akella J, Iqbal J. Corticosteroid Therapy in Post-COVID-19 Pulmonary Fibrosis. İçinde: TP47 TP047 COVID and ARDS Case Reports [İnternet]. American Thoracic Society; 2021. s. A2429-A2429. (American Thoracic Society International Conference Abstracts). Erişim adresi: https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/ajrccm-conference.2021.203.1_MeetingAbstracts.A2429
141. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med.* 2019; 381: 1718-27.
142. Maher TM, Corte TJ, Fischer A, Kreuter M, Lederer DJ, Molina-Molina M, et al. Pirfenidone in patients with unclassifiable progressive fibrosing interstitial lung disease: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med.* 2020; 8: 147-57.
143. Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, Ogura T, Azuma A, Suga M, et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2010; 35: 821-9.
144. Rosa SGV, Santos WC. Clinical trials on drug repositioning for COVID-19 treatment. *Rev Panam Salud Publica Pan Am J Public Health.* 2020; 44: 40.
145. Sheng L et al. Pirfenidone for treating COVID-19-affected patients: a novel implication. *J Med Virol.* 2021; 93: 2685-93.
146. Zhang X. Effect of pirfenidone on respiratory function in patients with COVID-19 and related cytokine release syndrome. *MedRxiv Prepr.* 2020;

147. Xie L, Liu Y, Fan B, Xiao Y, Tian Q, Chen L, et al. Dynamic changes of serum SARS-coronavirus IgG, pulmonary function and radiography in patients recovering from SARS after hospital discharge. *Respir Res.* 2005; 6: 5.
148. Ojo AS, Balogun SA, Williams OT, Ojo OS. Pulmonary Fibrosis in COVID-19 Survivors: Predictive Factors and Risk Reduction Strategies. *Pulm Med.* 2020; 2020: 6175964.

