



Tıp Fakültesi

T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

**COVID-19 SONRASI UZAMIŞ SEMPTOMLARI BULUNAN HASTALARIN
SOLUNUM FONKSİYONLARININ SPİROMETRE İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ: BİRİNCİ BASAMAK ARAŞTIRMASI**

Dr. MÜRÜVET AVCI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2023



Tıp Fakültesi

T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

**COVID-19 SONRASI UZAMIŞ SEMPTOMLARI BULUNAN HASTALARIN
SOLUNUM FONKSİYONLARININ SPİROMETRE İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ: BİRİNCİ BASAMAK ARAŞTIRMASI**

Dr. MÜRÜVET AVCI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Arzu Uzuner

İSTANBUL 2023

ÖZET

COVID-19 Sonrası Uzamış Semptomları Bulunan Hastaların Solunum Fonksiyonlarının Spirometre ile Değerlendirilmesi: Birinci Basamak Araştırması

Giriş ve Amaç: COVID-19 geçiren birçok kişi kendi sağlık durumuna geri dönerken bir grup hastada semptomların uzaması söz konusudur. Bu durum hastalığın sadece akut dönemde değil uzun vadede etkileri olduğunu düşündürmektedir. Son kanıtlar, hastalığın en çok akciğeri etkilediğini; hastalık sonrasında pulmoner sekellere neden olarak solunum fonksiyonlarında kalıcı hasara neden olabileceğini ileri sürmektedir. Aile sağlığı merkezlerinde solunum fonksiyonlarının değerlendirilmesinde fizik muayene, pik akım ölçer (PEFmetre) ve spirometri yapılabilmekte olup; COVID-19 geçiren hastaların uzamış solunum semptomları açısından öncelikle tüm hastaların kayıtlı olduğu, kolay erişebildiği aile hekimliklerinde yapılması hizmete erişimi kolaylaştırabilir.

Çalışmamızın amacı; COVID-19 enfeksiyonu sonrası uzamış solunumsal semptomları bulunan hastaların solunum fonksiyonlarının spirometre ile değerlendirilmesi, yakınmaları ile ilişkili risk faktörlerinin araştırılması, solunum fonksiyonlarında bozulma saptanan hastaların ileri tetkik için ilgili uzmanlık alanına yönlendirilmesidir.

Yöntem: Kesitsel tanımlayıcı bir çalışma olan bu araştırma İstanbul Tuzla’da yer alan Eğitim Aile Sağlığı Merkezi’ne (EASM) kayıtlı, Mart 2020- Ocak 2023 tarihleri arasında en az bir kez COVID-19 PCR pozitifliği bulunan 751 kişi telefon ile arandı. Bu kişilerden COVID-19 enfeksiyonu sonrasında gelişen, 12 haftadan uzun süren ve alternatif bir tanı ile açıklanamayan nefes darlığı, öksürük, göğüs ağrısı, efor kapasitesinde azalma gibi uzamış solunumsal semptomları halen devam eden 195 kişi spirometri için davet edildi. Katılanlardan 173 kişiye spirometri testi uygulandı.

Bulgular: Katılımcıların yaş ortanca değeri 41’di (min:20, max:75). Kadın oranı %56,6 idi. %50’sinde en az bir eşlik eden kronik hastalık mevcut olup %30’u aktif olarak sigara içmekteydi. Katılımcıların %40’ında anormal bulguların izlendiği spirometri sonuçları elde edildi. Tüm spirometri sonuçları içinde %16,2 küçük hava yolu obstrüksiyonu, %15,6 obstrüksiyon, %7,2 değişken intratorasik ve ekstratorasik obstrüksiyon %2,9 restriksiyon, %0,6 hem restriksiyon hem obstrüksiyon bulguları

saptandı. Yaş ortalaması arttıkça normal olmayan spirometri sıklığının arttığı görüldü ($p=0,003$) Normal olmayan spirometri görülme sıklığı akciğer hastalığı olanlarda, olmayanlara göre; sigara paket/yıl (p/y) değeri yüksek olanlarda, düşük olanlara göre daha yüksek saptandı (sırasıyla $p=0,012$, $p=0,001$). Normal olmayan spirometri sıklığı, çalışmayan grupta, çalışan gruba göre; eğitim durumu lise altı olan grupta, lise üzeri gruba göre; gelir düzeyi daha düşük olan grupta, daha yüksek olan gruba göre daha yüksek saptandı (sırasıyla $p=0,012$, $p=0,004$, $p=0,017$). Anormal sonuçları göğüs hastalıkları branşı tarafınca da incelenen ve diğer tetkikleri yapılan hastalardan; obstrüktif patern saptananların %23,0'ünde yeni tanı akciğer hastalığı tespit edildi; %7,6'sının akciğer radyografisinde opasite izlenmesi ile antibiyoterapi tedavisi başlandı; %7,6'sı post COVID olarak kabul edildi; restriktif patern saptananların %60'ı post COVID olarak kabul edildi; KHYH (küçük hava yolu hastalıkları) paterni saptananların, %21,4'ünde yeni tanı akciğer hastalığı tespit edildi; %14,2'si post COVID olarak kabul edildi; değişken ekstratorasik obstrüksiyon paterni saptananların %10'unda yeni tanı akciğer hastalığı tespit edildi; %20'si post COVID olarak kabul edildi.

Sonuç: COVID-19 sonrası solunumsal semptomları devam edenler solunum fonksiyon testi için değerlendirilmelidir. Normal olmayan SFT sonuçlarının COVID-19 dışı ve ekstrapulmoner nedenleri de dikkate alınmalı ve erken dönemde buna yönelik incelemeler yapılmalıdır. Ülkemizde birinci basamakta özellikle semptomatik hastaların değerlendirilmesinde ucuz, kolay uygulanabilir ve komplikasyon oranları düşük olması nedeniyle spirometri uygulamaları yaygınlaştırılabilir. Bu sayede hastaların sağlık hizmetine ulaşımının kolaylaştırılması ve gereğinde üst basamaklara sevkinin hızlandırılması sağlanabilir.

Anahtar Kelimeler: Solunum Fonksiyon Testi, Spirometri, Birinci Basamak, COVID-19

ABSTRACT

Assessment of Pulmonary Functions in Patients with Prolonged Symptoms after COVID-19 Using Spirometry: Primary Care Research

Background: While many people with COVID-19 return to their baseline level of health, there is a prolongation of symptoms in a group of patients. This suggests that the disease has not only acute but also long-term effects. Recent evidence suggests that the disease affects the lung the most and may cause pulmonary sequelae and permanent damage to respiratory function after the illness. Physical examination, peak flow meter (PEFmeter) and spirometry can be performed in family health centers for the evaluation of respiratory functions, and it may facilitate access to services in terms of prolonged respiratory symptoms of patients with COVID-19, primarily in family physicians where all patients are registered and easily accessible.

The aim of our study was to evaluate the respiratory functions of patients with prolonged respiratory symptoms after COVID-19 infection with spirometry, to investigate the risk factors associated with their complaints, and to refer patients with impaired pulmonary functions to the relevant specialty for further examination.

Methods: In this cross-sectional descriptive study, 751 people registered at the Education Family Health Center (EASM) in Tuzla, Istanbul, who had at least one positive COVID-19 PCR between March 2020 and January 2023 were called by telephone. Among these people, 195 people with prolonged respiratory symptoms such as shortness of breath, cough, chest pain, decreased effort capacity, which developed after COVID-19 infection, lasted longer than 12 weeks and could not be explained by an alternative diagnosis, were invited for spirometry. Spirometry test was performed in 173 of the participants.

Results: The median age of the participants was 41 years (min:20, max:75). There was a higher proportion of women. 50% had at least one comorbid chronic disease and 30% were active smokers. Spirometry results with abnormal findings were obtained in 40% of the participants. Among all spirometry results, 15.6% showed obstruction, 2.9% restriction, 0.6% both restriction and obstruction, 16.2% small airway obstruction, 7.2% variable intrathoracic and extrathoracic obstruction. The prevalence of abnormal spirometry increased with increasing mean age ($p=0.003$). The prevalence

of abnormal spirometry was higher in patients with lung disease compared to those without lung disease and in patients with high smoking p/y values compared to those with low smoking p/y values ($p=0.012$, $p=0.001$, respectively). The frequency of abnormal spirometry was higher in the non-working group than in the working group; in the group with an educational level below high school than above high school; in the group with a lower income level than in the group with a higher income level ($p=0.012$, $p=0.004$, $p=0.017$, respectively). Among the patients whose abnormal results were also examined by the pulmonology branch and other investigations were performed; 23.0% of those with obstructive pattern were diagnosed with newly diagnosed lung disease; antibiotherapy treatment was initiated in 7.6% with opacity on chest radiography; 7.6% were considered post-COVID; 60% of those with restrictive pattern were considered post-COVID; 21.4% of those with small airways disease pattern were newly diagnosed with lung disease; 14.2% were considered post-COVID; 10% of those with variable extrathoracic obstruction pattern were newly diagnosed with lung disease; 20% were considered post-COVID.

Conclusion: Patients with persistent respiratory symptoms after COVID-19 should be evaluated for pulmonary function testing. Non-COVID-19 and extrapulmonary causes of abnormal SFT results should also be considered and early investigations should be performed accordingly. In our country, spirometry applications can be widespread in primary care, especially in the evaluation of symptomatic patients, as it is cheap, easily applicable and has low complication rates. In this way, patients' access to health care services can be facilitated and referral to higher levels can be accelerated when necessary.

Keywords: Pulmonary Function Test, Spirometry, Primary Care, COVID-19

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR	viii
TABLolar LİSTESİ.....	x
ŞEKİLLER LİSTESİ	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1 COVID-19	4
2.1.1 COVID-19 Hastalığının ortaya çıkışı	4
2.1.2 Koronavirüs ailesi ve özellikleri.....	4
2.1.3 İnfektivite ve bulaşma yolu	7
2.1.4 COVID-19'un insan vücuduna etkisi ve klinik seyir	8
2.1.5 Tanı	9
2.1.6 Risk faktörleri	10
2.1.7 Laboratuvar testleri	12
2.1.8 Radyolojik bulgular	13
2.1.9 Tedavi	16
2.2 Post COVID Sendromu	19
2.2.1 COVID-19'un uzamış solunumsal etkileri	22
2.3 Birinci Basamakta Spirometrinin Yeri	24
3.GEREÇ VE YÖNTEM	27
3.1 Araştırmanın Tipi, Yeri ve Zamanı.....	27
3.2 Araştırmanın Evreni ve Örneklem Büyüklüğü.....	27
3.3 Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri	27
3.4 Araştırmadan Hariç Tutulma Kriterleri.....	27
3.5 Veri Toplama Araçları	28
3.6 Araştırmada Kullanılan Analiz Yöntemleri.....	29
4. BULGULAR.....	30
4.1 Tanımlayıcı İstatistikler.....	30
4.1.1 Hastaların sosyodemografik özellikleri	30
4.1.2 Hastaların sağlıkla ilgili özellikleri.....	33
4.1.3 Hastaların COVID-19 ile ilişkili özellikleri	34
4.1.4 Hastaların devam etmekte olan semptomları ve fizik muayene bulguları.....	35
4.1.5 Hastaların spirometri sonuçları.....	36

4.2 Karşılaştırmalı Analizler.....	38
4.2.1 Hastaların sosyodemografik özellikleri ile spirometri sonuçlarının karşılaştırmalı analizi.....	38
4.2.2 Hastaların sağlıkla ilgili özellikleri ile spirometri sonuçlarının karşılaştırmalı analizi.....	42
4.2.3 Hastaların COVID-19 ile ilgili özellikleri ile spirometri sonuçlarının karşılaştırmalı analizi.....	46
4.3 Korelasyon Analizleri.....	48
4.4 Hasta Takipleri.....	49
5. TARTIŞMA	51
6.SONUÇ VE ÖNERİLER.....	58
7.SINIRLILIKLAR.....	60
9.KAYNAKLAR	64

KISALTMALAR

ACE-2: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim-2

AIDS: Edinilmiş Bağışıklık Yetmezliği Sendromu

ALT: Alanin Aminotransferaz

aPTT: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı

ARDS: Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu

AST: Aspartat Transaminaz

BT: Bilgisayarlı Tomografi

BTS: British Thoracic Society

CDS: Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri

CK: Kreatin Kinaz

CO-RADS: COVID-19 Reporting and Data System

COVID-19: Koronavirüs hastalığı 2019

CRP: C-Reaktif Protein

DIC: Dissemine intravasküler koagülasyon

DL_{CO}: Karbon monoksit difüzyon kapasitesi

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

ERS: European Respiratory Society

FEV₁: Bir saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm

FVC: Zorlu Vital Kapasite

HE: Hemaglutinin-esteraz

HIF-1a: Hipoksi ile İndüklenen Faktör-1 alfa

IL: İnterlökin

INR: International Normalized Ratio

KHYH: Küçük Hava Yolu Hastalıkları

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

KPET: Kardiyopulmoner Egzersiz Testi

KTEPH: Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon

LDH: Laktat Dehidrogenaz

MERS-CoV: Orta Doğu Solunum Sendromu Koronavirüs

MEF2575: Zorlu ekspirasyonun ortasındaki akım hızı

MI: Miyokard Enfarktüsü

NICE: National Institute for Health and Care Excellence

NIMV: Non-invaziv Mekanik Ventilasyon

ONS: İngiltere İstatistik Kurumu

PaO₂/FiO₂: Arteriyel oksijen basıncının alınan havanın oksijen yüzdesine oranı

PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu

PEF: Zirve Ekspiratuar Akım

PEFmetre: Pik akım ölçer

PT: Protrombin Zamanı

RAS: Renin-anjiyotensin sistemi

RNA: Ribonükleik asit

RT-qPCR: Gerçek zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu

SARS: Şiddetli Akut Solunum Sendromu

SARS CoV-2: Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu Koronavirüsü 2

SFT: Solunum Fonksiyon Testleri

SIRS: Sistemik enflamatuvar Yanıt Sendromu

SPLF: Fransa Solunum Derneği

SpO₂ : Parmak ucu O₂ satürasyonu

TAK, TLC: Total Akciğer Kapasitesi

TMPRSS-2: Tip II transmembran serin proteaz

TNF-alfa: Tümör Nekrozis Faktör-alfa

TÜİK: Türkiye İstatistik Kurumu

USAP: Unstabil Anjina Pektoris

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

VTE: Venöz tromboemboli

2019- nCoV: 2019 yeni koronavirüs

6MWT: 6 dakika yürüme testi

TABLÖLER LİSTESİ

Tablo 1. COVID-19 hastalığı için kabul edilen risk faktörleri.....	12
Tablo 2. COVID-19 enfeksiyonu sonrasında görülebilen semptomlar	21
Tablo 3. Spirometri endikasyonları	25
Tablo 4. Hastaların sosyodemografik özelliklerinin dağılımı	32
Tablo 5. Hastaların sağlıkla ilgili özelliklerinin dağılımı.....	33
Tablo 6. Hastaların COVID-19 ile ilişkili özelliklerinin dağılımı	34
Tablo 7. Hastaların semptom ve fizik muayene bulgularının sıklık dağılımları	35
Tablo 8. Hastaların spirometri sonuçları dağılımı.....	37
Tablo 9. Hastaların sosyodemografik özellikleri ile normal ve normal olmayan spirometri sonuçlarının karşılaştırmalı sonuçları	39
Tablo 10. Hastaların sosyodemografik özellikleri ile normal olmayan spirometri paternlerinin karşılaştırmalı sonuçları.....	41
Tablo 11. Hastaların sağlıkla ilgili özellikleri ile normal ve normal olmayan spirometri gruplarının karşılaştırmalı sonuçları	43
Tablo 12. Hastaların sağlıkla ilgili özellikleri ile normal olmayan spirometri paternlerinin karşılaştırmalı sonuçları.....	45
Tablo 13. Hastaların COVID-19 öyküleri ile normal ve normal olmayan spirometri gruplarının karşılaştırılması	46
Tablo 14. Hastaların post-COVID solunumsal semptomlarının normal ve normal olmayan spirometri gruplarına göre dağılımı ve karşılaştırılmalı analiz sonuçları ...	47
Tablo 15. Verilerin kendi içerisinde korelasyon analizi	48

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. İnsanda solunum sendromuna sebep veren koronavirüsün yapısı	5
Şekil 2. COVID-19 pnömonisi bulguları görülen akciğer grafisi ve toraks bilgisayarlı tomografisi	14
Şekil 3. Türkiye’de COVID-19 enfeksiyonu için uygulanan tedavilerin kronolojik şeması.....	16
Şekil 4. Çalışmaya dahil edilen katılımcıların diyagram olarak özeti.	31
Şekil 5. Spirometri sonuçlarının dağılım grafiği.....	36



1. GİRİŞ VE AMAÇ

2019 senesi aralık ayında Çin'in Wuhan şehrinde sebebi bilinmeyen, hızlı ilerleyebilen ve solunum yetmezliğine sebebiyet verebilen, görüntülemelerde viral özellik gösteren ardışık pnömoni olguları bildirilmiştir. Buna sebebiyet veren virüsün Huanan Deniz Ürünleri Pazarını ziyaret edenlerde daha sık rastlandığı görülmüş ve genetik incelemelerde koronavirüs ailesine ait yeni bir tür olduğu saptanmış; virüs, yeni koronavirüs anlamına gelen "Novel Coronavirüs (nCoV)" olarak adlandırılmış, sonrasında 2019-nCoV ve COVID-19 olarak anılmaya başlanmıştır¹. Dünya Sağlık Örgütü tarafından, 30 Ocak 2020 tarihinde yeni koronavirüs enfeksiyonunun neden olduğu pnömoni salgınının uluslararası öneme sahip bir halk sağlığı acil durumu olduğu ilan edilmiştir. Hastalarda meydana getirdiği ağır solunum yetmezliği tablosu nedeniyle 11 Şubat 2020 tarihinde Uluslararası Virüs Taksonomisi Komitesi tarafınca Şiddetli Akut Solunum Sendromu (Severe Acute Respiratory Syndrome – SARS)-CoV2 olarak adlandırılması önerilmiştir². Hızla yayılan bu salgın 11 Mart 2023 tarihinde Dünya Sağlık Örgütü tarafınca pandemi olarak tanınmıştır³. İnsandan insana yakın temas ve solunum damlacıkları yolu ile bulaşabilmesi nedeniyle kısa sürede tüm dünyaya yayılmış, ciddi hastalık ve ölümlere sebebiyet vermiştir⁴. Dünya Sağlık Örgütünden alınan son verilere göre Kasım 2023 tarihi itibarıyla tüm dünyada 770 milyondan fazla doğrulanmış vaka ve yaklaşık 7 milyon kadar COVID-19 kaynaklı ölüm bildirilmiştir⁵.

Klinik olarak geniş bir yelpazede bulgu verebilen COVID-19 hastalığı asemptomatik olabilmesinin yanı sıra sıklıkla üst solunum yolu tutulumu ile burun akıntısı, boğaz ağrısı gibi lokal bulgularla başlayıp birkaç gün içerisinde ilerleyerek ateş, halsizlik, öksürük, ilerleyici nefes darlığı ve hipoksi gibi şiddetli bulgular gösterebilir. Sık görülen diğer sistemik semptomlar ise koku ve tat duyusunda azalma/kaybolma, ishal ve diğer gastrointestinal semptomlar, baş ağrısı ve miyaljidir. Bunlarla birlikte daha ciddi pulmoner komplikasyonlar (solunum yetmezliği, pulmoner fibrozis); koagülasyonun tetiklenmesi ile birlikte venöz tromboembolizm (derin ven trombozu, pulmoner tromboemboli); serebrovasküler olaylar (transvers miyelit, ensefalit gibi nörolojik komplikasyonlar) ve kardiyak hadiseler (miyokardit, kalp yetmezliği) gelişebilir⁶. Ürettiği "spike" proteini ile anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE-2) reseptörüne bağlanarak hücre içerisine girdiği tespit edilmiş olup bu

reseptörün en sık bulunduğu akciğer, solunum yolları, kalp, gastrointestinal sistem, beyin ve böbrek gibi organlarda etkisi daha ön plana çıkmaktadır ^{7,8}.

COVID-19 geçiren birçok insan kendi bazal sağlık düzeyine geri dönerken oranı net belli olmayan bir grupta COVID-19 hastalığı geçmesine rağmen semptomların uzaması söz konusudur. Güncel bir meta-analizde COVID-19 sonrası devam semptom prevalansının %51 olduğu bildirilmektedir. Bu çalışmada COVID-19 enfeksiyonu sonrası en sık görülen semptomların yaşam kalitesinde azalma (%36), halsizlik (%31), güçsüzlük (%30), nefes darlığı (%21), depresyon (%17), konsantrasyon bozukluğu(%15), baş ağrısı (%14), baş dönmesi (%10) ve genel vücut ağrıları (%10) olduğu belirtilmiştir⁹. Güncel literatüre dayalı olarak bu semptomların hastalıktan sonra devam etme sürecine göre bazı tanımlamalar yapılmıştır. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) rehberinde “Akut COVID-19” dört haftaya kadar COVID-19 belirti ve semptomlarının bulunması; “Devam eden semptomatik COVID-19” belirti ve semptomların 4-12 hafta süresince devam etmesi, “Post COVID-19 sendromu” COVID-19 ile uyumlu bir enfeksiyon esnasında veya sonrasında gelişen, 12 haftadan uzun süren ve alternatif bir tanı ile açıklanamayan belirti ve semptomların bulunması olarak tanımlanmıştır¹⁰. Bir meta-analizde Post COVID-19 sendromu görülme sıklığının dünya genelinde ortalama %43 seviyesinde olduğu; hastalığı ayaktan geçirenlerde %34 iken hastaneye yatanlarda %54 seviyesine çıktığı belirtilmiştir. Bu semptomlar arasında halsizlik, nefes darlığı, hafıza ve uyku problemleri, eklem ağrıları ilk sırada bulunmakta olup hastane yatışı olan hastalarda daha fazla saptandığı gözlenmiştir ¹¹. Bu sebeple Avrupa Solunum Derneği (ERS), özellikle COVID-19 nedeniyle hastane yatışı öyküsü bulunanlarda takip sürecinde pulmoner fonksiyonel değerlendirme yapılmasını önermektedir¹².

Birinci basamak hekimliği ve tüm sağlık sistemi açısından önemli bir yer tutan solunum hastalıkları ve semptomları COVID-19 pandemisi ile artış göstermiştir. Akut semptomların yanında önceden geçirdiği COVID-19 hastalığı ile veya sonrasında başlayan ve devam eden solunumsal şikayetleri bulunması nedeniyle başvuran hastalara birinci basamakta uygulanabilecek tetkikler mevcuttur. Akciğer fonksiyonel değerlendirilmesinde kullanılan spirometri bu tetkiklerden biridir. Resmî Gazetede 16 Mayıs 2017 tarihinde yayımlanan “Aile Hekimliği Uygulama Yönetmeliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmeliğin” 5. maddesinde belirtildiği üzere birinci

basamakta spirometri veya peak-flowmeter bulundurmak zorunludur¹³. Dinamik akciğer volümleri ve akımlarının ölçülebildiği spirometri ile solunum fonksiyonlarının değerlendirilmesi sonrası yeni teşhis koyma veya hastanın bilinen teşhisinin ağırlığının ve gidişatının değerlendirilmesi mümkün olmaktadır.

Bu çalışmada, aile sağlığı merkezine kayıtlı COVID-19 enfeksiyonu sonrası uzamış solunumsal semptomları bulunan hastaların solunum fonksiyonlarının aile sağlığı merkezinde spirometri ile değerlendirilmesi ve yakınmaları ile ilişkili risk faktörlerinin araştırılması amaçlanmaktadır. Araştırmanın uzak erimli hedefleri ise solunum fonksiyonlarında bozulma saptanan hastaların tedavisinin 2. ve 3. basamakla koordine şekilde düzenlenmesi ve ilişkili risk faktörlerine yönelik müdahalelerin, koruyucu hekimlik uygulamalarının planlanmasıdır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 COVID-19

2.1.1 COVID-19 Hastalığının ortaya çıkışı

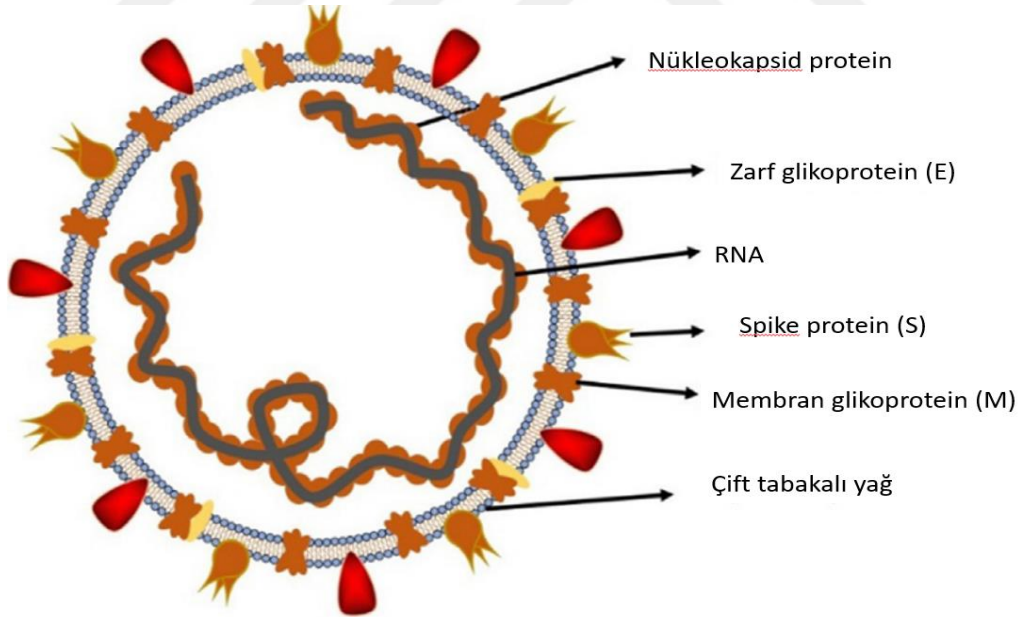
2019 aralık ayının son günlerinde Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan kentinde nedeni bilinmeyen pnömoni vakaları bildirilmeye başlanmış, bu vakaların SARS virüsü kaynaklı olabileceği, dünyanın ölümcül bir salgın için hazırlıklı olması gerektiği öne sürülmüştür¹⁴. İlk vakaların büyük bir kısmının deniz ürünleri, vahşi ve çiftlik hayvanları satılan Huanan Toptan Deniz Ürünleri Pazarı ile doğrudan bağlantısı olduğu düşünülmüş, Ocak 2020'de Pazar kapatılmış ve temizlenip dezenfekte edilmiştir. Pazar yerinden ve enfekte kişilerden alınan örneklerdeki genom dizimlerinin SARS-CoV ile %79,5 benzerlik gösterdiği saptanmış, ancak %100 benzemeyen bu yeni virüsün insanı enfekte edebilen yeni bir beta koronavirüs olduğu düşünülmüştür. Yapılan incelemeler sonrasında bu yeni virüsün yaras ve pangolinlerden izole edilen beta koronavirüslere yapısal olarak çok benzemesi nedeniyle salgının bu kaynaklardan insana geçtiği düşünülmekle beraber DSÖ bu etkenin hangi kaynaktan geldiğinin kesin olmadığını belirtmiştir¹⁵. Etken, önce "Novel Coronavirüs (nCoV)" olarak adlandırılmış, sonrasında 2019-nCoV ve COVID-19 olarak anılmaya başlanmış, nihai olarak Uluslararası Virüs Taksonomi Komitesi tarafınca SARS-CoV-2 olarak isimlendirilmiştir^{1,2}. Çin dışındaki ilk COVID-19 vakası 13 Ocak 2020'de Tayland'da; Avrupa'da 24 Ocak 2020'de Fransa'da; 10 Mart 2020 tarihinde ise Türkiye'de bildirilmiştir. Hızla yayılan bu salgın 11 Mart 2023 tarihinde Dünya Sağlık Örgütü tarafınca pandemi olarak tanınmıştır³.

2.1.2 Koronavirüs ailesi ve özellikleri

Koronavirüsler, insan ve hayvanlar için önemli bir patojendir. Erişkin ve çocuklarda toplum kökenli üst solunum yolu hastalığında özellikle epidemiler esnasında enfeksiyonlarının üçte birine sebebiyet verebilen bu virüsler 2003 senesinde görülen Ağır Akut Solunum Sendromu Koronavirüs (SARS-CoV), 2012 senesinde görülen Orta Doğu Solunum Sendromu Koronavirüs (MERS-CoV) ve sonrasında 2019'da ortaya çıkan Ağır Akut Solunum Sendromu Koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) ile ciddi ve ölümcül solunum yolu enfeksiyonlarına da sebebiyet vermiştir¹⁶.

Nidovirales süperailisine ait *Coronaviridae* ailenin alt ailesi *Orthocoronavirinae* olarak bilinen bu virüsler, esas olarak insanlar ve yarasalar da dahil olmak üzere kuşları ve memelileri enfekte eden; alfa koronavirüs, beta koronavirüs, gamma koronavirüs ve delta koronavirüs olarak dört cinse gruplandırılmış; zarflı, tek sarmallı ve pozitif polariteli RNA virüsleridir¹⁷. Alfa ve beta cinsleri insanları enfekte edebilmekte olup SARS-CoV ve SARS-CoV-2 virüsleri beta koronavirüs cinsindedir¹⁸. Koronavirüsler yapısal olarak 100-160 nm çapında zarflı ve küresel parçacıklar oluşturmaktadır. Yüzeylerinde sivri çıkıntılar bulunur. Bu çıkıntılar, virüsün hücreye girişinde ve konağın immün yanıtında büyük rol oynamaktadır.

Yüzeyindeki zarf glikoprotein (E), membran glikoprotein (M) ve spike proteinlerin (S) verdiği görüntü nedeniyle Latince'de taç anlamına gelen koronavirüs adı verilmiştir. Bazı beta koronavirüslerin yapısında ek olarak konakçı membrana bağlanmakta görev alan hemagglutinin-esteraz (HE) proteini de bulunsa da SARS-CoV-2'de bu proteine rastlanmamaktadır¹⁹.



Şekil 1. İnsanda solunum sendromuna sebep veren koronavirüsün yapısı²⁰

Membran glikoproteini (M); yeni viral yapının oluşumu ve stabilize edilmesi için hücre membranlarının üretim merkezi haline getirilmesinde ve tomurcuklanma

bölgesindeki S proteini ile etkileşime girerek konak membran proteinlerinin viral zarf yapısından çıkarılmasını sağlayarak virion tomurcuklanması ve salıverilmesinde önemli rol oynar. Küçük zarf proteini(E) virüsün en küçük yapısal proteini olup M proteini ile etkileşime girerek viral membranda iyon kanalı oluşturarak virion salınımı ile virüsün düzgün bir şekilde toplanmasını sağlar. Ayrıca immunpatolojiyi aktive ettiğine dair çalışmalar da bulunmaktadır²¹. Spike proteini (S), virüsün konakçı hücrelere girişine aracılık eden çok işlevli bir molekül olup amino terminalinde S1 ve karboksi terminalinde S2 olmak üzere iki fonksiyonel alt ünite içermektedir. Virüs, S1 alt birimi aracılığıyla konakçı hücrelerin anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE-2) reseptörüne bağlanır ve daha sonra S2 alt birimi aracılığıyla viral ve konak membranlarını birleştirir. Ayrıca konak tarafından nötralizan antikorların üretimini indükler. Konakçının sitotoksik T lenfositleri S1 ve S2'ye karşı sitotoksik monoklonal antikorlar oluşturmaktadır; bu sebeple S proteini, nötralize edici antikorların birincil hedefi ve tedavi ile aşı geliştirmenin odak noktası olup viral tropizm ve patojenik fenotip üzerinde oldukça etkilidir^{22,23}. Konak hücrelere virüsün girişi; SARS-CoV-2 S proteininin konak hücrenin ACE-2 reseptörüne bağlanması ardından oluşan kompleksin özellikle konak hücre tip II transmembran serin proteaz (TMPRSS-2) enzimi tarafından proteolitik aktivasyona uğrayarak endositozu ve membran füzyonu ile ilerleyen çok adımlı bir işlemdir²⁴. ACE-2, akciğer epitelinde bol miktarda bulunmakla birlikte böbrek, kalp ve gastrointestinal sistemde de eksprese edilmektedir. Bu durum ACE-2'nin gastrointestinal ve kardiyak semptomlar gibi COVID-19'un extrapulmoner belirtilerinde önemli rol oynadığını gösterebilir. Ayrıca ACE-2 tüm organlardaki vasküler endotel hücrelerde ve düz kas hücrelerinde yaygın olarak eksprese edildiği için geniş vasküler endotel hücre hasarına neden olabilir. Bu da COVID-19 ile enfekte hastalarda çoklu organ hasarının oluşmasını açıklayabilmektedir^{8,22}.

Virüsler doğası gereği mutasyona uğramakta olup genel olarak RNA virüslerinin nükleotid yer değiştirme oranları hızlıdır ve bu hızlı evrim esas olarak doğal seçim tarafından şekillenir. SARS-CoV-2 genomundaki adaptif mutasyonlar patojenik potansiyeli değiştirebilir ve aşı geliştirmenin zorluğunu artırabilir. Pandeminin başlangıcından bu zamana birçok yeni varyant ortaya çıkmıştır. Bunlar Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P.1), Delta (B.1.617.2) ve Omicron

(B.1.1.529) varyantı olup yakın dönemde Eris (EG.5) ve Pirola (BA.2.86) adı ile anılan, Omicron varyantının alt türleri tanımlanmış olup bu varyantların virölansı ve bulaştırıcılığı birbirinden farklı özellikler göstermektedir^{25,26}.

2.1.3 İnfektivite ve bulaşma yolu

COVID-19 ile ilgili yayınlanan güncel rakamlar bize, toplam 770.437.327 kişinin enfekte olduğunu ve 6.956.900 kişinin COVID-19 nedeni ile öldüğünü göstermektedir⁵. Kişiden kişiye solunum yolu ile yayılma SARS-CoV-2 için ana bulaş yoludur²⁷. Yaklaşık iki metrenin altında olan yakın temas durumunda; öksürük, hapşırık, konuşma yoluyla yayılan solunum partiküllerinin solunması veya enfekte mukozaya direkt temas ile kişiden kişiye bulaş sağlanır. Ayrıca virüsle kontamine olmuş ellerin göz, burun, ağız gibi yerlere dokundurulması ile de bulaş olabilse de ana bulaşma yolu değildir. Otobüs, restoran gibi yerlerde bulaş olabilmesi havada asılı kalabilen partiküllerin damlacık yolu ile bulaş sağladığını düşündürmektedir. Aynı zamanda hastane odalarındaki havadan ve havalandırma sistemlerinden alınan örneklerde virüs RNA'sı saptanmış olsa da canlı vasıfta virüs örnekleme çoğu zaman görülmemiştir. Gaita, kan, göz sıvısı, sperm gibi diğer örneklerde de SARS-CoV-2'ye rastlanmış olsa da bunların bulaştırıcılığına dair veriler kısıtlıdır²⁸. Fekal-oral yol ile bulaşın virüsün yayılmasında önemli bir faktör olmadığı Dünya Sağlık Örgütü'nün raporunda belirtilmiştir²⁹. Kan yolu ile bulaş ve mukozal olmayan membranlardan temas ile bulaşa yönelik anlamlı kanıtlar yoktur. Anneden bebeğe vertikal geçiş açısından yapılan araştırmalardaki ortak kanı geçiş ihtimalinin olduğu ancak düşük oranda bulunduğu³⁰. Kuluçka dönemi, bulaşma kaynağının potansiyel en erken temas tarihi ile potansiyel en erken semptom başlangıç tarihi arasındaki süre olarak tanımlanmakta olup COVID-19'un ortalama kuluçka dönemi 4 (2-7) gündür³¹. Enfekte bireylerde enfeksiyonun ilk 7-10 günü içerisinde solunum yolu sekresyonlarında viral RNA miktarında belirgin artış gözlenmekte olup en sık bulaş bu süreçte olmaktadır. Saptanan bu viral RNA'lar yaşla ve hastalığın seyri ile değişmekle birlikte semptom başlangıcından ortalama 18 gün sonrasına kadar sekresyonlarda saptanabilir. Bazı hastalarda bu süreç ayları bulabilmektedir. Bu durum bulaştırıcılığın mutlaka devam ettiği anlamına gelmemektedir²⁸.

Virüslerin infektivitesini gösteren R0 (temel üreme numarası) değeri olarak bilinen temel üreme oranı; bulaşıcı ajanların bulaşabilirliğini ölçmek için kullanılan

epidemiyolojik bir metriktir. Bu değerin 1'den büyük olması her bir vakanın 1'den fazla kişiyi enfekte etme özelliğinin olduğunu yani salgının kontrol altında olmadığını gösterir. Dünya Sağlık Örgütü tarafından pandemi başlangıcında tahmin edilen COVID-19'un R0 değeri 1,4 ile 2,4 arasında olarak belirlemiştir ³².

2.1.4 COVID-19'un insan vücuduna etkisi ve klinik seyrir

Klinik olarak geniş bir yelpazede bulgu verebilen COVID-19 hastalığı asemptomatik olabilmemesinin yanı sıra sıklıkla üst solunum yolu tutulumu ile burun akıntısı, boğaz ağrısı gibi lokal bulgularla başlayıp birkaç gün içerisinde ilerleyerek ateş, halsizlik, öksürük, ilerleyici nefes darlığı ve hipoksi gibi şiddetli bulgular gösterebilir. Sık görülen diğer sistemik semptomlar ise koku ve tat duyusunda azalma/kaybolma, ishal ve diğer gastrointestinal semptomlar, baş ağrısı ve miyaljidir. Bunlarla birlikte daha ciddi pulmoner komplikasyonlar (solunum yetmezliği, pulmoner fibrozis); koagülasyonun tetiklenmesi ile venöz tromboembolizm (derin ven trombozu, pulmoner tromboemboli); serebrovasküler olaylar (transvers miyelit, ensefalit gibi nörolojik komplikasyonlar) ve kardiyak hadiseler (miyokardit, kalp yetmezliği) gelişebilir ⁶.

Klinik olarak COVID-19; hafif, orta, şiddetli, kritik olarak dört sınıfa ayrılır. Hafif olgular, semptomları hafif olup akciğer görüntülemelerinde bulgu saptanmayanlar; orta olgular, ateş ve solunum yolu semptomlarıyla birlikte görüntülemelerde pnömoni bulgusu gözlenebilen hastalar; şiddetli olgular, solunum sayısı ≥ 30 /dk veya oksijen saturasyonu $\leq \%93$ veya $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mmHg veya akciğer görüntülemelerinde 1-2 gün içerisinde lezyonların $\%50$ 'den fazla ilerlediği hastalar; kritik olgular ise, şok tablosu, mekanik ventilasyon gerektirecek kadar ciddi solunum yetmezliği, yoğun bakım takibi gerektiren ve diğer organ yetmezlikleri görünen hastalar olarak sınıflandırılabilir.

Ülkemizde, Sağlık Bakanlığı'nın yayınladığı COVID-19 rehberine göre hastalar komplike ve komplike olmayan olarak iki gruba ayrılır. Komplike olmayan hastalar; ateş, kas-eklem ağrıları, öksürük ve boğaz ağrısı gibi bulguları olup solunum sıkıntısı olmayan (dakika solunum sayısı < 24 , oda havasında $SpO_2 > \%93$ olanlar) ve akciğer filmi ve/veya akciğer tomografisi normal olan hastalardır. Komplike yani pnömoni tanısı alan hastalar ise hafif-orta pnömoni ve ağır pnömoni olarak ikiye

ayrılmaktadır. Hafif-orta seyirli pnömoni; öksürük, boğaz ağrısı, kas/eklem ağrıları ve ateş vb. bulguları olup, dakikada solunum sayısı <30 , oda havasında $SpO_2 > \%90$ ve radyolojik akciğer görüntülemesinde hafif-orta pnömoni bulgusu olan hastaları; ağır seyirli pnömoni ise dakika solunum sayısı ≥ 30 , oda havasında $SpO_2 \leq \%90$ ve radyolojik akciğer görüntülemesinde bilateral yaygın pnömoni bulgusu saptanan hastaları kapsamaktadır³³.

Çin’de 1099 hasta ile yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada hastaların semptom başlangıcından ortalama yedi gün sonra en sık ateş ve öksürük daha az oranda gastrointestinal şikayetler ile hastaneye başvurduğu görülmüştür. Başvuranların yaklaşık yarısında bilgisayarlı tomografi (BT)’de buzlu cam dansitesi şeklinde akciğer tutulumu görülmüş olup hastalığı ağır geçirenlerde geçirmeyenlere kıyasla bu oran daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca başvuran çoğu hastada yüksek oranda lenfositopeni, daha az oranda trombositopeni ve lökopeni görülmüştür. Laboratuvar tetkiklerinde ise kanda en sık C-Reaktif Protein (CRP) seviyesinde artış görülürken daha az sıklıkta alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), D-Dimer, kreatin kinazda (CK) yükselme görülmüştür. Bu parametrelerdeki değişimler hastalığı ağır geçirenlerde daha belirgindir. Ek olarak hastane yatışı olanların ortalama yaşı 40 yaş üstü bulunmuş ve yüzde 60’a yakınının cinsiyetinin erkek olduğu saptanmıştır³¹.

2.1.5 Tanı

Akut SARS-CoV-2 enfeksiyonunun standart doğrulama testi, solunum yollarından alınan örneklerde nükleik asitli viral dizilerin tespitini sağlayan ters transkripsiyonlu polimeraz zincir reaksiyonudur (real time reverse-transcriptase PCR, RT-qPCR olarak da bilinir). Testlerin hedefi virüsün nükleokapsid (N), zarf (E), dikensi glikoprotein (S), polimeraz (RdRp) veya ORF1 genleri üzerindeki bölgeleri içerir. RT-PCR yönteminde virüsün RNA’sının küçük bir parçası çoğaltılarak saptanır. Öncelikle tercih edilen örnekleme metodu nazofaringeal ve orofaringeal yolla alınan sürüntülerdir. Testler SARS-CoV-2’yi hastanın semptomları başlamadan 3 gün önce tespit edebilmekle birlikte; semptomların başladığı gün virüs konsantrasyonu en yüksek seviyeye çıkmakta ve sonrasında kademeli olarak azalmaktadır. Bazı hastalarda viral RNA sadece birkaç gün boyunca tespit edilebiliyorken; bir grup hastada bu süre haftaları hatta ayları bulabilmektedir. Yalnızca viral RNA’nın uzun süreli varlığı uzun süreli bulaştırıcılığa işaret etmez³⁴.

Moleküler tanı testlerine ek olarak antijen ve antikor saptayan tanı testleri de kullanılmaktadır. Antijen saptayan tanı testleri; enfeksiyon sırasında ortaya çıkan virüse ait bileşenleri tespit eder. Virüsün replikasyon sürecinde ortaya çıkan antijenlerin tespitine dayalı bu testler akut enfeksiyon tanısında kullanılabilir. Ancak diğer koronavirüsler veya çeşitli bakterilerle çapraz reaksiyon verdiği saptandığı için negatif sonuç alınan durumlarda klinik uyum varsa RT-PCR testi ile doğrulanması önerilmektedir. Antikor saptayan tanı testleri ise virüse karşı oluşturulan konak bağışıklık yanıtını yansıtan IgM, IgA, IgG ve total antikorları tespit eder. Antikor cevabın saptanabilmesi haftalar sonrayı bulabileceği için virüs ile yeni enfekte olmuş kişilerde negatif sonuçlar enfeksiyon varlığını dışlatmaz³⁵. Bir sistematik derlemede, RT-PCR testinin klinik duyarlılığının ortalama %87,8 (%81,5-92,2); antikor testlerinin duyarlılığının %18,4 ile %96,1 ve özgüllüğünün ise %88,9 ile %100 arasında olduğu bildirilmektedir³⁶.

2.1.6 Risk faktörleri

Pandeminin ilk günlerinden itibaren COVID-19 ile enfekte kişi sayısının artması ile risk grupları ve risk faktörlerinin belirlenmesi üzerinde en çok durulan konulardan biri olmuştur ve bu faktörler hala önemini korumaktadır. Risk faktörleri incelendiği zaman birçok durum saymak olasıdır, bunlar hem bireysel hem de enfeksiyon riskini artıran sosyal ve toplumsal faktörlerle ilgilidir. Risk faktörleri incelendiği zaman herhangi bir yaştaki sağlıklı bireylerde de ciddi hastalığın meydana gelebileceği görülmüştür. Ancak yapılan çalışmalar bazı grupların daha büyük risk taşıdığını bize göstermektedir. Yapılan bir meta analize göre ileri yaş, erkek cinsiyet, sigara kullanımı ve kişide en yaygın olarak hipertansiyon, diyabet, kronik kalp hastalığı, kronik akciğer hastalığı ve obezite gibi mortalite ile ilişkilendirilebilecek komorbiditelerin olması hastalıkla ilgili bilinen en önemli risk faktörleridir. İleri yaş; immün sistemin zayıflamasıyla birlikte en büyük risk faktörlerinden biridir. Kadın cinsiyette olmak; doğuştan gelen adaptif immunité de önemli rol oynayan X kromozomu ve seks hormonlarının koruması nedeniyle kadınların erkeklere kıyasla viral enfeksiyonlara daha az duyarlı olabileceğini göstermiştir. Kişide koroner arter hastalığı veya kardiyovasküler hastalık öyküsünün olması; zayıflamış kalp fonksiyonları ve zayıf immünite nedeniyle bu kişinin daha büyük risk altında olduğunu düşündürmektedir³⁷. Tip 1 veya Tip 2 diyabet tanılı kontrolsüz kan şekeri seviyelerine sahip kişilerde ciddi

COVID-19 hastalığı gelişme riski daha yüksektir. Sebebi ise yüksek glikoz seviyelerinin ve glikoliz sonucu ortaya çıkan mitokondriyal reaktif oksijen türevleri ile Hipoksi ile İndüklenen Faktör (HIF-1a) aktivasyonunun monositlerde SARS-CoV-2 replikasyonunu ve sitokin üretimini teşvik ettiği görülmüştür. Bu sebeple hiperglisemik seyir, hastalığın daha ağır bir tablo ile geçirilmesine ve hatta mortalite ile sonuçlanmasına sebep olabilmektedir ³⁸. SARS-CoV-2'nin hücre içine girerken ACE-2 reseptörünü kullanması ve bu reseptörlerin akciğer dokusunda bol miktarda bulunması nedeniyle öncelikli solunum sistemini etkilemesine neden olur. Altta yatan bir solunum sistemi hastalığının bulunması veya bulunmasa bile aktif sigara kullanımı olmasının hastalığın ağır seyrinde veya mortalitesinde ne derece etkili olduğunu araştıran geniş vaka serilerinde KOAH tanılı olmanın hastalığı ağır atlatma riskini yaklaşık dört kat, aktif sigara içiciliğinin ise yaklaşık iki kat artırdığı saptanmıştır³⁹. Hipertansiyon hastalığının; SARS-CoV-2 ve ACE-2 reseptörü arasındaki etkileşim nedeniyle hastalığı daha ağır bir klinik tablo ile geçirmeye neden olabileceği veya klinik tablonun progrese olmasına neden olup akut respiratuar distress sendromu (ARDS), sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) ve çoklu organ yetmezliği gibi mortal tablolara yol açabileceği öne sürülmüştür. Bu konu ile ilgili yapılan bir meta analizde bu görüşü destekler niteliktedir⁴⁰. Buna ek olarak 15 bini aşkın COVID-19 vakasını içeren toplum tabanlı bir çalışmaya göre; etnik köken, kalabalık yaşam (hane halkı büyüklüğü), bakımevi vb. yerlerde yaşama, son bir hafta içinde ev ziyareti yapma, meslek (ön safhalarda çalışma), vücut kitle indeksi (VKİ) yüksekliği gibi faktörler de artmış risk faktörleri olarak saptanmıştır⁴¹.

Tablo 1. COVID-19 hastalığı için kabul edilen risk faktörleri ⁴²

COVID-19 hastalığı için kabul edilen risk faktörleri	
Olası veya pozitifliği doğrulanmış hasta ile temas	Sigara tüketimi
Yüksek riskli bölgelerde yaşama/çalışma	Kanser varlığı
İleri yaş	Serebrovasküler hastalık
Erkek cinsiyet	Ruh sağlığı hastalıkları
Azınlık etnik köken	Solid organ veya kan kök hücre nakil öyküsü
Bakımevlerinde kalmak	Engellilik
Komorbiditelerin olması	Demans
Aşırı kiloluluk (obezite)	Bağışıklık yetmezliği (immünsupresyon)
Kardiyovasküler hastalık	İnsan bağışıklık yetmezliği virüsü (HIV) enfeksiyonu
Dişabet hastalığı	Fiziksel inaktivite
Kronik solunum hastalıkları	Hemoglobin ilişkili hastalıklar (orak hücreli anemi, talasemi)
Kronik böbrek hastalığı	Hipertansiyon
Kronik karaciğer hastalığı	Uyuşturucu madde kullanımı
Gebelik	Altta yatan hastalığı bulunan çocuklar

2.1.7 Laboratuvar testleri

Laboratuvar testleri, hastalığın şiddetinin ve prognozunun değerlendirilmesi, uygun tedavi yönteminin seçilmesi ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde oldukça önemlidir. COVID-19 hastalığı ile enfekte olmuş kişilerde başlangıç tanısında ve hastalık izlemi sırasında istenen temel testler tam kan sayımı (CBC), elektrolitler, üre, kreatinin, ALT, AST, troponin, laktat dehidrogenaz (LDH), enflamasyon ile ilgili parametreler (ferritin, CRP, prokalsitonin ve eritrosit sedimentasyon hızı), D-dimer, aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), protrombin zamanı (PT) gibi pıhtılaşma ve fibrinolitik sistemle ilgili parametrelerdir. Hastalığın erken evresinde lökosit ve lenfosit sayıları normal veya hafifçe azalmış bulunabilir. Viremiyi takiben SARS-CoV-2, ACE-2 reseptörlerinin en sık bulunduğu akciğer, gastrointestinal sistem ve kalp üzerinde etki göstermeye başlar. Yaklaşık 7-14 gün içinde, hastalığın klinik belirtilerinde, enflamasyon parametrelerinde ve sitokinlerde artış olur ve bu durum "sitokin fırtınası" olarak da nitelendirilir. Bu noktada belirgin lenfopeni ortaya çıkar. Lenfopeniye birkaç faktör katkıda bulunmaktadır. Lenfositlerin yüzeylerinde ACE-2

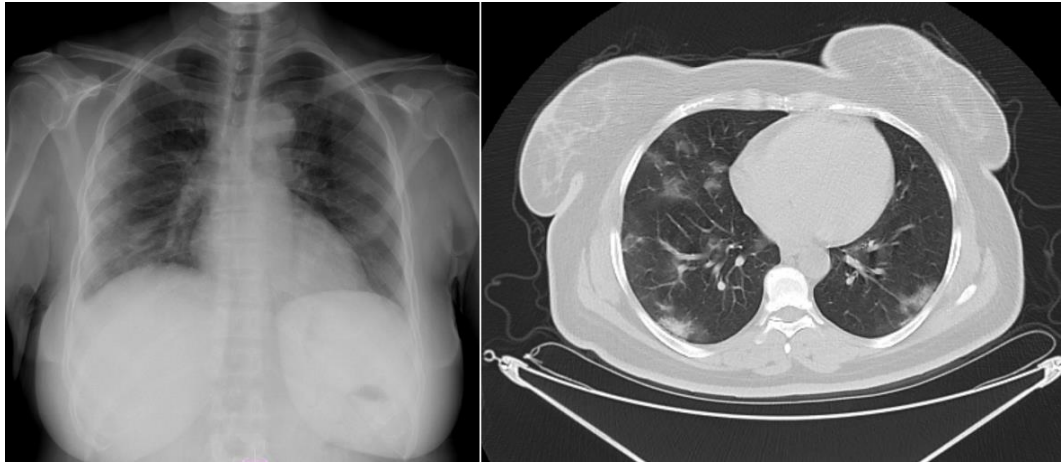
reseptörü bulunduğu gösterilmiştir; dolayısıyla SARS-CoV-2 bu hücreleri doğrudan enfekte edebilir ve lenfosit yıkımına yol açabilir. İnterlökin-6 (IL-6), interlökin-2 (IL-2), interlökin-7 (IL-7), granülosit koloni stimulan faktör, interferon gamayı indükleyen protein 10 (IP-10) ve tümör nekrozis faktör alfa (TNF-alfa) gibi sitokinlerin artması lenfosit apoptozunu tetikler ve lenfopeniye katkıda bulunur. Lenfopeni ile yoğun bakım gereksinimi veya ARDS gelişimi arasındaki ilişkiyi destekleyen çalışmalar bulunmaktadır. Bununla birlikte birçok çalışmaya göre trombosit seviyesinde azalma ile nötrofil/lenfosit oranı ve pik trombosit/lenfosit oranının hastalığın ağırlığını belirlemede önemli bir prognostik değer olduğu düşünülmektedir⁴³.

Ferritin yüksekliğinin prognoza etkisinin araştırıldığı bir çalışmada yüksek serum düzeylerinin ARDS gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yine bu çalışmada ileri yaş, nötrofili, organ ve koagülasyon bozuklukları (yüksek laktat dehidrogenaz düzeyi) ve D-dimer yüksekliğinin ARDS gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir⁴⁴. PT ve aPTT uzaması gibi diğer pıhtılaşma anormallikleri, fibrin yıkım ürünlerinde artış, şiddetli trombositopeni ile bir dizi faktör hayatı tehdit eden yaygın damar içi pıhtılaşmaya (DIC) ve venöz tromboemboli (VTE)'ye yol açabilir. Bu sebeple COVID-19 hastalarının VTE açısından yakın takibi, gerekirse tedavisi oldukça önemlidir⁴³.

2.1.8 Radyolojik bulgular

Görüntüleme yöntemleri COVID-19 hastalığının tanısında, pnömoni şiddetinin ve komplikasyonlarının belirlenmesinde kullanılmaktadır. Pandemiye kontrol altına almanın en etkili yolunun hastaları erken dönemde tanımak ve izole etmek olduğu görülmüştür. RT-PCR testi COVID-19 tanısında altın standart kabul edilmekle birlikte; yanlış negatif sonuç verme, geç sonuç verebilme ve bazı durumlarda teste ulaşım imkanının olmaması nedeniyle tanı aşamasında direkt grafi ve BT kullanılmaktadır. Görüntüleme yöntemlerinin en büyük riski radyasyon maruziyeti ve hastalık bulaşını artırabilmesidir. Bu nedenle her görüntüleme sonrası görüntüleme yapılan odanın ve cihazın dezenfeksiyonu sağlanmalı ve işlemi uygulayan kişinin kişisel koruyucu önlemlerini alması gerekmektedir. COVID-19 hastalığı tanısında direkt akciğer grafisi, BT'ye göre daha az duyarlı bir yöntemdir. Direkt grafi erken dönem ve hafif şiddetli hastalıkta duyarlı olmadığı için erken dönemde tanısal değeri düşüktür. COVID-19 enfeksiyonu için BT ve RT-PCR duyarlılığını karşılaştıran bir çalışmada

BT duyarlılığı %98 iken RT-PCR duyarlılığı %71 bulunmuştur ⁴⁵. Bu nedenle BT incelemesinin COVID-19 hastalığının teşhisinde, ağırlık derecesinin belirlenmesinde, seyrinin izleminde ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde oldukça önemli bir yeri olduğu düşünülmektedir. Semptom başlangıcından sonra 10.-12. gün direkt grafideki bulguların en belirgin olduğu dönemdir. Çoğunlukla bilateral, periferik ve alt zon ağırlıklı konsolidasyon ve düzensiz sınırlı opasite artışları izlenir. COVID-19 pnömonisi olan hastaların akciğer BT'lerini inceleyen bir kohort çalışmasına göre en sık görülen bulgular; buzlu cam opasitesi, buzlu cam opasitesi ve konsolidasyon birlikteliği, vasküler genişleme ve traksiyon bronşektazisi gibi tipik bulgulardır. Ek olarak distorsiyon, intratorasik lenf nodu büyümesi, plevral efüzyon, interlobüler septal kalınlaşma, komşu plevra kalınlaşmaları, kaldırım taşı (crazy paving), ters halo bulgusu (atoll sign) daha nadir olarak saptanabilmektedir. Görülen lezyonların ağırlıklı olarak periferik, bilateral, multifokal ve alt akciğer zon ağırlıklı olduğu görülmüştür. Ayrıca BT tutulum skorunun lezyonun ciddiyetinin ve yaygınlığının saptanmasında yardımcı olabileceği düşünülmektedir. Ek olarak COVID-19 hastalarında pulmoner tromboemboli riskindeki artış nedeni ile gerekli hastalarda pulmoner arter BT anjiyografi de çekilmektedir⁴⁶.



Şekil 2. Soldaki posteroanterior akciğer grafisinde sağ akciğerde daha belirgin olmak üzere her iki akciğer orta ve alt zon lateral kesimde düzensiz sınırlı heterojen vasıflı silik opasite artışları izlenmektedir. Sağdaki görselde aynı hastanın kontrastsız toraks tomografisinde her iki akciğerinde COVID-19 pnömonisi nedeniyle oluşmuş fokal dağılımlı buzlu cam opasiteleri görülmektedir.

BT bulgularının standart ve anlaşılır olması için geliştirilmiş birçok sınıflama ve buna uygun olarak yapılan raporlama örnekleri bulunmaktadır. COVID-19

Reporting and Data System (CO-RADS) sınıflaması en yaygın kullanılan sınıflamalardan biridir:

- CORADS-0: İncelemenin tanısallık kaliteye sahip olmadığı bu nedenle değerlendirme yapılamayan grup
- CORADS-1: Normal akciğer BT görüntüsü veya enfeksiyon hastalıklarında görülen bulguların dışında bulguların olması (örneğin amfizem, perifissural nodül, akciğer tümörleri, fibrozis vb. olup bu kategori COVID-19'un pulmoner tutulumu için çok düşük düzey şüphe anlamına gelir)
- CORADS-2: COVID-19 pnömonisi ile uyumlu olmayan radyolojik bulguları içeren gruptur (ancak bronşit, bronşiyolit, bronkopnömoni, lobar pnömoni veya pulmoner apseler için tipik bulguları içerir. Ayrıca tomurcuklanmış ağaç, sentrilobüler nodüler patern, lobar veya segmental konsolidasyon da bu gruba dahil edilmektedir) ve bu kategori COVID-19'un pulmoner tutulumu için düşük düzey şüphe anlamına gelir.
- CORADS-3: COVID-19'un akciğer tutulumuyla ilişkili ancak diğer viral pnömonilerde ve akciğer enfeksiyöz hastalıklarında da bulunan radyolojik bulguları içerir (bu kategoriye dahil edilen bulgular; buzlu cam opasiteleri, interlobüler intersitisyel kalınlaşma ile ilişkili buzlu cam opasiteleri ve COVID-19'un diğer tipik bulguları yoksa organize pnömoni paternleri yer alır) ve bu kategori COVID-19'un pulmoner tutulumu için eşdeğer bulgular anlamına gelir.
- CORADS-4: COVID-19 için tipik olmakla beraber diğer viral pnömonilerle de bir miktar örtüşen bulguları içerir (bu kategorinin CORADS-5 kategorisi ile bulguları aynıdır ancak atipik bir dağılıma sahiptir; tek taraflı olması, visseral plevraya temasın olmaması ve peribronkovasküler tutulum olması bu gruba dahil edilen bulgulardır)
- CORADS-5: BT bulguları çok yüksek ihtimalle COVID-19 pnömonisi ile uyumlu bulgulardır (COVID-19 pnömonisi için mutlak bulgulardan bilateral, multifokal, visseral plevraya uzanım gösteren konsolidasyonlu veya konsolidasyonsuz buzlu cam opasitelerinin varlığı veya yokluğudur)
- CORADS-6: Bu kategori SARS-CoV-2 virüsü için pozitif bir RT-PCR sonrasında kanıtlanmış COVID-19'u göstermektedir⁴⁷.

2.1.9 Tedavi

COVID-19 salgını neden olduğu hasta yükü ve ölümcül etkileri nedeniyle hekimleri, bilim adamlarını ve sağlık otoritelerini oldukça zorlamıştır. Bu durum onların hâli hazırda farklı hastalıklarda kullanılan antiviral ajanları, immünomodülatörleri ve bazı antibiyotikleri hastalığın tedavisinde kullanmalarına yol açmıştır. Yapılan çalışmalara göre kullanılan birçok ilacın klinik sonuçların iyileşmesiyle doğrudan bir ilişkisi gösterilememiştir. Bu durum hem hekimleri hem bilim camiasını hem de sağlık otoritelerini mevcut tedavi protokollerinin yeniden tasarlanmasını düşünmeye sevk etmektedir. Hastalığın öncelikli olarak önlenmesi, kontrolü ve semptomlara yönelik tedavi verilmesi tercih edilen yaklaşımdır⁴⁸. Mart 2020’den beri ülkemizde Sağlık Bakanlığı Bilim Kurulu tarafından COVID-19 hastaları için tedavi rehberleri yayınlanmakta ve dünya çapında yapılan çalışmalar değerlendirilerek belli aralıklara güncellenmektedir⁴⁹. Türkiye’de Sağlık Bakanlığı COVID-19 Rehberi doğrultusunda uygulanan tedaviler Resim 3’te gösterilmiştir.



Şekil 3. Türkiye’de COVID-19 enfeksiyonu için uygulanan tedavilerin kronolojik şeması⁵⁰

Hidroksiklorokin ve Azitromisin: Hidroksiklorokin antiromatizmal ve anti-malaryal etkisi nedeniyle, azitromisin ise birçok enfeksiyonun tedavisinde kullanılmakta olan ilaçlardır. Pandeminin başında çeşitli in-vitro ve klinik çalışmalarda hidroksiklorokinin viral klirens ve klinik sonuçlara olumlu etkisi olduğu düşünülmüş ve birçok ülkede tedavi rejiminin bir parçası haline gelmiştir. Takip eden dönemde

yapılan birçok çalışmada ise hidroksiklorokin veya hidroksiklorokin ve azitromisin kombine tedavisinin hafif ve orta COVID-19 hastalarında klinik iyileşmeye anlamlı bir katkısı olmadığı görülmüştür ⁵¹.

Lopinavir / Ritonavir: Bu kombinasyon FDA onaylı AIDS tedavisinde kullanılan HIV-1 proteaz inhibitörleridir. Yapılan bazı in-vitro çalışmalarda lopinavirin SARS-CoV ve MERS-CoV'a karşı antiviral etkinliği olduğunun gösterilmesi üzerine, bu kombinasyon COVID-19 tedavisinde kullanıma girmiştir ⁵². Virüs replikasyonunun erken döneminde etkili olması nedeniyle geç dönemde başlanmasının tedavide herhangi bir yararı olmadığı düşünülmekteydi. Takiben yapılan birçok klinik çalışmada, Lopinavir/Ritonavir kombinasyonunun standart tedaviye kıyasla COVID-19 enfeksiyonunun klinik iyileşme süresini kısalttığı ispatlanamamıştır ⁵³.

Favipiravir: RNA virüslerine karşı etkili RNA'ya bağlı RNA polimeraz inhibitörü olarak görev alan guanozin nükleotid analogudur. Bir çalışmada etkinliğinin olduğunun belirtilmesi üzerine Çin'de kullanılmaya başlansa da DSÖ ve Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri (CDC) tedavi önerilerinde yer almamıştır. Ülkemizde 23 Mart 2020 tarihinde ilk defa kullanımı önerilmiştir. SARS-CoV-2 ile enfekte hastalara daha önce influenza tedavisinde kullanıldığı şekilde ilk gün 200 mg tablet formları ile 2x8 tablet yükleme, takip eden 4 gün ise 2x3 tablet idame şeklinde kullanımı önerilmiştir. Hastalarda en sık hepatotoksisite, serum ürik asit artışı daha az sıklıkla nefrotoksisite, gastrointestinal yakınmalar ve kardiyak yan etkiler görülür. Bazı çalışmalara göre favipiravirin kısa dönem güvenilirliğini desteklese de uzun dönem güvenilirliği ile ilgili yeterli çalışma bulunmadığı için; bu ilacın hasta özelinde değerlendirme yapılarak hekimin uygun gördüğü hastalarda dikkatli kullanılması önerilmektedir. Bir meta-analiz, orta ve ağır hastalarda Favipiravir kullanımının ölüm hızı ve mekanik ventilatöre gereksinim açısından arasında anlamlı yarar sağlamadığını bildirmektedir ⁵⁴.

Remdesivir: Viral RNA bağımlı RNA polimeraz enzimini inhibe ederek etki gösteren bir nükleozid analogudur ve ilk olarak ebola virüsüne karşı kullanılmıştır. Çalışmalarda yararlı etkileri gösterilince COVID-19 tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Nitekim plasebo kontrollü randomize klinik bir çalışmada, COVID-19 alt solunum yolu enfeksiyonu olup hastaneye yatırılan erişkin hastalarda, iyileşmeye

kadar geçen sürede kısıalma ve klinik iyileşme gösterme açısından remdesivir plaseboya göre daha etkili bulunmuştur ⁵⁵.

Molnupiravir: Viral RNA bağımlı RNA polimeraz enzimi üzerinden virüsün replikasyonunu ve transkripsiyonunu inhibe eden bir ilaç olup Sağlık Bakanlığı tarafından hazırlanan son COVID-19 rehberinde tedavi önerilerine eklenmiştir; ancak bazı şartları sağlayan hastalarda kullanılması gerektiği bildirilmiştir. PCR ile doğrulanmış, tanısı olan, hafif veya orta seyirli, semptom başlangıcının ilk 5 gününde olan ve ağır seyirli Covid-19'a ilerleme açısından yüksek risk faktörlerini taşıyan erişkin (≥ 18 yaş) hastalarda, aşılama durumuna bakılmaksızın kullanılması önermektedir.

Riskli hasta grupları aşağıda belirtilmiştir.

- >65 yaş olanlar, primer immün yetmezlik tanısı olanlar
- Son 1 yılda kemoterapi almış, solid organ veya hematolojik kanser hastaları
- Son 6 ayda radyoterapi öyküsü olan kişiler
- Solid organ nakli veya kemik iliği nakli yapılmış kişiler
- AIDS (CD4 < 200/mikrolitre olanlar)
- Bir aydan uzun süredir 20 mg prednizolon veya eşdeğeri glukokortikoid veya immunsupresif ajan kullanan kişiler
- Down sendromlu olanlar
- Karaciğer sirozu olanlar
- Diyalize giren kronik böbrek yetersizliği olan hastalar
- Orak hücre anemisi olanlar
- Uç organ hasarı gelişmiş diyabet hastaları
- İnme geçirmiş hastalar
- Beyin ve sinir sistemini etkileyen hastalığı bulunanlar
- Morbid obez hastalar (VKİ>40)
- Kronik obstruktif akciğer hastalığı tanısı olan erişkinler

Molnupiravirin gebe veya çocuklarda kullanılmaması gerektiği belirtilmiş, emzirenlerde ise kullanıldığı süre boyunca ve son doz alımından sonra dört gün boyunca emzirmeye ara vermesi gerektiği belirtilmiştir.

Molnupiravirin belirtilen şartları sağlayan hastaların tedavilerine 2x800mg/gün dozunda eklenmesi ve toplam 5 gün boyunca kullanılması önerilmektedir ⁴⁹.

Kortikosteroidler: Başlangıçta viral klirensi engelleyeceği şüphesi ile kullanılması da ilerleyen süreçte özellikle RECOVERY çalışması ile tedavide gündeme gelmiştir. Bu çalışmada oksijen veya mekanik ventilatör desteği için yatan hastalarda deksametazon kullanımının mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir ⁵⁶. Bu çalışma ile COVID-19 pandemisinde mortaliteyi azalttığı gösterilen ilk ilaç grubu kortikosteroidler olmuştur.

Antikoagülanlar: COVID-19 enfeksiyonunda inme, pulmoner tromboemboli ve derin ven trombozu (venöz tromboemboli), arteriyel tromboz gibi hastalıkların insidansında artış gözlenmiş olup antikoagülan tedavi kullanımına yönelik öneriler mevcuttur. Tanı sonrasında hastalarda koagülopati açısından değerlendirme yapılmalıdır. Özellikle belirgin D-dimer artışı ve sepsis ilişkili koagülopati bulguları olan hastalarda düşük molekül ağırlıklı heparin gibi antikoagülanların kullanılmasının daha iyi prognoz sağladığı anlaşılmıştır ⁵⁷.

2.2 Post COVID Sendromu

COVID-19 hastalığı, asemptomatik olgulardan multisistemik tutulumun olduğu olgulara kadar değişik spektrumlarda kendini gösterebilmektedir. Sağlık politikaları pandemi başlangıcında hastalığın bu semptom ve komplikasyonlarını saptayıp tedavi etmeye odaklanmıştır. Ancak hastalıkla enfekte olan ve hayatta kalan kişi sayısı arttıkça; bazı hastaların akut dönem sonrası persistan veya yeni gelişen semptomlar tarif ettiği görülmüştür. Yapılan birçok çalışma neticesinde yeni bir hasta yönetim planı ve değerlendirme yapılması gerektiği anlaşılmıştır. Güncel literatüre dayalı olarak bu semptomların hastalıktan sonra devam etme sürecine göre bazı tanımlamalar yapılmıştır. The National Institute for Health and Care Excellence rehberine göre:

- Akut COVID-19: 4 haftaya kadar COVID-19 belirti ve semptomlarının bulunmasıdır.
- Devam eden semptomatik COVID-19: 4-12 hafta arası COVID-19 belirti ve semptomlarının devam etmesidir.

- Post COVID-19 sendromu: COVID-19 ile uyumlu bir enfeksiyon esnasında veya sonrasında gelişen, 12 haftadan uzun süren ve alternatif bir tanı ile açıklanamayan belirti ve semptomların bulunması olarak tanımlanmıştır¹⁰.
- Long-COVID-19 (uzamış COVID-19): Uzamış semptomatik dönem ve Post COVID-19 sendromunu birlikte içermektedir⁵⁸.

Örneğin; İtalya’da yapılan bir çalışmada, COVID-19 nedenli hastane yatışı ardından taburcu edilen 143 hasta, taburculuktan 2 ay sonra değerlendirilmiş, hastaların yalnızca %18’inde semptom yokken %32’sinde 1-2 semptom ve %55’inde 3 veya daha fazla semptom olduğu görülmüştür. Hastaların hiçbirisi ateş vb. gibi akut hastalık belirtisi göstermemiştir ancak yarıya yakını yaşam kalitesinde düşme olduğunu ifade etmiştir. En sık yorgunluk, nefes darlığı, eklem ağrısı ve göğüs ağrısı şikayetlerini bildirmişlerdir⁵⁹. Yine güncel bir meta-analizde COVID-19 sonrası devam semptom prevalansının %51 olduğu bildirilmektedir. Bu çalışmada COVID-19 enfeksiyonu sonrası en sık görülen semptomların yaşam kalitesinde azalma (%36), halsizlik (%31), güçsüzlük (%30), nefes darlığı (%21), depresyon (%17), konsantrasyon bozukluğu (%15), baş ağrısı (%14), baş dönmesi (%10) ve genel vücut ağrıları (%10) olduğu belirtilmiştir⁹.

İngiltere’de yapılan bir kohort çalışmasında, COVID-19 enfeksiyonu nedenli hastane yatışı bulunan 2320 hastanın taburculuk sonrası 5.ay ve 1.yılda semptomları değerlendirilmiş, 5. Ayda hastaların %25’i, 1.yılın sonunda ise sadece %29’u tam olarak iyileştiğini bildirmiştir⁶⁰.

Bir meta-analizde Post COVID-19 sendromu görülme sıklığının dünya genelinde ortalama %43 seviyesinde olduğu; hastalığı ayaktan geçirenlerde %34 iken hastaneye yatanlarda %54 seviyesine çıktığı belirtilmiştir. Bu semptomlar arasında halsizlik, nefes darlığı, hafıza ve uyku problemleri, eklem ağrıları ilk sırada bulunmakta olup hastane yatışı olan hastalarda daha fazla saptandığı gözlenmiştir¹¹.

Tablo 2. COVID-19 enfeksiyonu sonrasında görülebilen semptomlar ⁵⁸

COVID-19 Enfeksiyonu Sonrası Görülebilen Semptomlar	
Kardiyopulmoner	Nefes darlığı, öksürük, göğüs ağrısı, çarpıntı, halsizlik, göğüste sıkışma hissi, egzersiz kapasitesinde azalma
Nazo-orofaringeal	Boğaz ağrısı, tat ve koku kaybı, tinnitus, kulak ağrısı
Abdominal	Bulantı, kusma, diyare, iştah azalması, kilo kaybı, karın ağrısı
Nörolojik, psikiyatrik	Konsantrasyon bozukluğu, kognitif bozukluklar (beyin sisi), baş ağrısı, uyku bozukluğu, depresyon, anksiyete, nöropati
Kas-iskelet sistemi	Artralji, miyalji
Diğer	Ateş, deri döküntüleri

Post-akut COVID-19 semptomlarının oluşum mekanizmaları net olarak bilinmemektedir. Çoklu organ sistemi tutulumu yapması nedeni ile etiyolojisinde birden fazla mekanizmanın rol alabileceği düşünülmektedir. Bunlardan biri; saklı viral rezervuar ve non-enfeksiyöz viral fragmanlardır. Hastaların bazılarında post-akut dönem semptomlarının oluşumunda, SARS-CoV-2'nin bazı doku ve organlardan tam olarak temizlenememesinin etkili olabileceği düşünülmüştür. SARS-CoV-2 ile enfekte bazı hastalarda kronik inflamasyon ve bozulmuş doku onarımı ile sonuçlanan immün tükenme nedeniyle virüs vücuttan uzun bir süre temizlenememektedir⁶¹. Yapılan bir çalışmaya göre, SARS-CoV-2'nin nükleik asidi akciğerde rezidü kalarak uzun süreli veya kronik akciğer hasarı yapabilmektedir⁶². Ek olarak vücut salgılarının (dışkı, gözyaşı, tükürük) ve akciğer dışı beyin, merkezi sinir sistemi, gözler, kalp, bağırsak, testis gibi organların SARS-CoV-2 için rezervuar görevi görebileceği düşünülmektedir⁶³. Ayrıca yapılan son çalışmalara göre Post-akut COVID-19 semptomlarının oluşumunda; SARS-CoV-2'ye özgü antikorların otoimmüniteye yol açan konakçı proteinleriyle çapraz reaksiyonu, mitokondriyal disfonksiyona bağlı bozulmuş immün metabolizma, mikrobiyomdaki değişiklikler, renin-anjiyotensin sistemindeki dengesizlikler ve SARS-CoV-2 RNA'sının insan genomuna integrasyonu gibi çeşitli mekanizmaların rol oynayabileceği düşünülmektedir⁶⁴. SARS-CoV-2 ile enfekte olmuş kişilerde koruyucu bağışıklık süresi ve re-enfeksiyon durumu kesinlik kazanmış

değildir; kişilerin hastalığa karşı aşılama durumları, hastalığı ne derece ağır semptomla geçirmiş oldukları, izolasyon durumları, yaşları, komorbidite durumları ve immün sistem yanıtları gibi faktörlerden etkilenebilmektedir. Yapılan bir çalışma yakın dönem re-enfeksiyon olasılığını daha düşük bulsa da kalıcı bağışıklık olasılığı konusunda net bir bilgi söylenememiştir⁶⁵.

2.2.1 COVID-19'un uzamış solunumsal etkileri

Renin-anjiyotensin sistemi (RAS) vücudun fizyolojik dengelerinin sağlanmasında oldukça önemli bir role sahiptir. ACE-2, Anjiyotensin-1'in Anjiyotensin-2'ye dönüşümünü katalize eder. ACE-2 reseptörü en fazla akciğerin tip 2 pnömosit hücrelerinde ve kapiller membran hücrelerinde bulunmaktadır⁸. SARS-CoV, S proteinini konak hücrenin ACE-2 reseptörüne bağlayarak çok adımlı işlemlerle konak hücrelere girer. Ardından ACE-2 ekspresyonunun kaybına ve Anjiyotensin-2 seviyelerini artırmasıyla birlikte RAS aşırı aktivasyonuna neden olur. RAS sisteminde oluşan dengesizlik ve artan Anjiyotensin-2 pulmoner endotelial apoptoz ve yüksek geçirgenlik ile vasküler pulmoner endotelial bariyer disfonksiyonuna neden olur. Vasküler endotelial bariyer hasarı ile makrofaj ve nötrofillerin damar içine birikmesi ile pulmoner ödem ile şiddetli akciğer hasarına yol açabilir⁶⁶. SARS-CoV-2 de ACE-2 ile benzer şekilde etkileşime girdiği için benzer mekanizma ile benzer etkileri meydana getirmektedir⁶⁷.

COVID-19 hastalığına bağlı viral immün supresyonunun, CD8 + T hücrelerinde tükenme, lenfopeni ve interferon supresyonundan kaynaklandığı kabul edilmektedir. Primer immün yanıtın gecikmesi sonrası, IL-6, IL-1, IP-10, IL-18, GM-CSF ve IFN γ gibi sitokinlerin aşırı salındığı proinflatuar tipte sekonder bir yanıt ortaya çıkar. Artarak devam eden viral saçılım, T hücresi yanıtını ve sitokin salınımını uyarır, bu durum akciğer hasarını ve ARDS'yi indükler⁶⁸. Ayrıca akut COVID-19 enfeksiyonunun, konakçı immün sistemini etkileyerek enfeksiyon azaldıktan sonra uzun süre devam eden enflamatuvar hasara ve RAS imbalansı yaparak uç organ hasarına neden olabildiği düşünülmektedir⁶⁴. Güncel bir meta analiz, SARS-CoV-2 enfeksiyonunun yaygın alveolar epitel yıkımı, hyalin membran oluşumu, kapiller hasar ve kanama, alveolar septal fibröz proliferasyon ve pulmoner konsolidasyon yolu ile akciğeri etkilediğini ileri sürmektedir⁶⁹.

Elimizde, COVID-19'un pulmoner sistem üzerine uzun vadeli etkilerini öngören az veri mevcuttur. Avrupa Solunum Derneğinin (ERS) Long COVID-19 takip önerilerine yönelik yayımladığı rehberde göre COVID-19 enfeksiyonunun akciğerde temel olarak karbonmonoksit difüzyon kapasitesinde (DL_{CO}) azalmaya, gaz değişim anormalliklerine, restriktif sendroma ve kalıcı buzlu cam opasiteleri ile tanımlanan pulmoner fibrozise neden olabileceği, ek olarak, yaş, hastalığın şiddeti (oksijenasyon ve mekanik ventilatör ihtiyacı, ARDS ve radyolojik veriler) ve bazı parametreler (D-dimer, T-hücre sayısı, LDH ve IL-6) anormal DL_{CO} ve pulmoner fibrosis oluşumunun en iyi öngörücüleri olarak bulunmuştur. Yine bu rehberde SARS-CoV-2 enfeksiyonu akut faz sonrası uygulanan solunum fonksiyon testleri (SFT) ile ilgili yapılan birçok çalışma derlenmiştir. Bu çalışmalarda spirometri, DL_{CO} testine ek olarak daha nadir 6 dakika yürüme testi (6MWT) ve kardiyopulmoner egzersiz testi (KPET) kullanılmıştır. Bu çalışmalarda bronşiyal obstrüktif paterni tanımlamak için kullanılan ana parametre 1 saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim (FEV₁) /zorlu vital kapasite (FVC) oranı olmuştur. Restriktif patern, ya total akciğer kapasitesinde (TLC) azalma ya da TLC ölçülemediğinde genelde düşük FVC ve yüksek FEV₁/FVC oranının kombinasyonuna dayalı olarak mevcut kabul edilmiştir. Akciğer gaz değişimi çoğunlukla DL_{CO} kullanılarak değerlendirilmiştir. Sonuçlar genel olarak azalmış DL_{CO}'yu nispeten daha yüksek prevalansta, restriktif paterni orta-yüksek prevalansta ve obstrüktif paterni daha düşük prevalansta göstermektedir¹².

Ülkemizde yapılan bir çalışmada COVID-19 hastalığı sebebiyle hastane yatışı olan bir grup hastanın taburculuk sonrası üçüncü ve altıncı ayda spirometri ölçümleri yapılmış olup; üçüncü ve altıncı ay ölçümleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Yalnızca sistemik steroid tedavisi alan hastalarda FVC ve FEV₁ düzeylerinin üçüncü aydan altıncı aya kadar anlamlı bir şekilde arttığı görülmüştür⁷⁰.

Şiddetli COVID-19 hastalarında görülen pulmoner tromboembolizm ve inflamatuvar pulmoner mikroanjyopatinin, kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) veya pulmoner arteriyel hipertansiyon gibi sekellere yol açıp açmayacağı hala belirsizdir¹². Sonuç olarak; COVID-19'un pulmoner sistem üzerine uzun vadeli etkilerini araştıran daha çok veriye ihtiyacımız vardır.

COVID-19'un akciğere etkilerinin değerlendirilmesinde en sık kullanılan yöntemler şu şekilde sıralanabilir:

1) Akciğer görüntülemesi (grafi, yüksek rezolüsyonlu toraks tomografisi, pulmoner BT anjiyografi)

2) Fonksiyonel değerlendirme: Spirometre, total akciğer kapasitesi (TAK), 6 dakika yürüme testi (6DYT), kardiyopulmoner egzersiz testi (KPET), karbonmonoksit difüzyon testi (DL_{CO}).

Avrupa Solunum Derneği (ERS), semptom başlangıcı veya hastane taburculuğu ilk gün kabul edilmek üzere; 1-6 ay içerisinde uzamış semptomların değerlendirilmesini önermektedir¹². French Respiratory Society (SPLF), 12 hafta ve üzeri solunumsal semptomlarda tam solunumsal değerlendirme önermekteyken; British Thoracic Society (BTS) ise, akut COVID-19'un ağırlığına ve YBÜ gereksinimi olup olmamasına göre, hastaneden taburculuktan sonraki ilk 3 ayda değerlendirilme yapılmasını önermektedir^{71,72}.

2.3 Birinci Basamakta Spirometrinin Yeri

Birinci basamakta solunum yolu hastalıkları en sık görülen hastalık gruplarından birisi olup solunum yolu hastalıklarının tespiti oldukça önemlidir. Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) 2022 verilerine göre 0-14 yaş grubu çocuklarda üst solunum yolu enfeksiyonu en fazla görülen hastalıkken erişkinlerde sık görülen hastalıklardan olup en sık ikinci ölüm sebebi solunum sistemi hastalıkları olarak açıklanmıştır⁷³. Birinci basamakta birçok solunum yolu hastalıklarının tanısı konularak tedavisi yapılabilmektedir. Buna ek olarak sigara bırakma polikliniği hizmeti de verilebilmektedir.

Resmî Gazete'de 16 Mayıs 2017 tarihinde yayımlanan Aile Hekimliği Uygulama Yönetmeliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmeliğin 5. maddesinde belirtildiği üzere birinci basamakta spirometre veya peak-flowmeter bulundurmak zorunlu kılınmıştır⁷⁴. Spirometre ile yeni tanı koyma veya mevcut hastalığın ağırlığının ve gidişatının değerlendirilebilmesi mümkün olmaktadır.

Tablo 3. Spirometri endikasyonları

Semptomlar, bulgular ve anormal laboratuvar testlerini değerlendirme
Bir hastalığın pulmoner fonksiyonlar üzerine etkisini ölçme
Pulmoner hastalığa sahip olma riski açısından bireyleri tetkik etme
Preoperatif değerlendirme
Prognozun değerlendirilmesi
Tedavinin takibi
Maluliyet değerlendirmesi
Klinik araştırmalar

Spirometri ile dinamik akciğer volümleri ve akımlar ölçülebilir. Hava yolu obstrüksiyon ve restriksiyonunun belirlenmesinde kullanılır ve zorlu ekspirasyon manevrası ile değerlendirilir. Tetkik sonrasında volüm zaman veya akım-volüm eğrileri elde edilir. Spirometri ile ölçümler; yaş, boy, cinsiyet, kilo, etnik köken gibi verilerin sisteme girilmesiyle beklenen ortalama değere göre yapılır. Spirometri ölçümleri; aktif sigara tüketimi, yorgunluk, işlemden önce ağır öğün tüketimi, pozisyon, sıkı giyinme, cihaz kalibrasyonu gibi durumlardan etkilenebilmektedir. Birinci basamakta spirometri ile semptomu olmayan veya çok az olan sigara içen kişilerde hava akımı kısıtlılığını saptayabilmek; KOAH'ta hastalığın ilerleyişini, tedavi yanıtını ve prognozun en ön önemli belirteçlerinden birisi olan FEV₁'in ölçümünü yapabilmek; diğer solunumsal bozuklukların tanısını koymak ve şiddetini değerlendirilebilmek ve solunumsal şikayetlere yol açan obstrüktif- restriktif hastalıkların ayrımını yapmak mümkündür.

Test prosedürü olarak kişiye FVC manevrası uygulanır. Bu manevrada hastaya maksimum inspirasyon sonrasında zorlu bir ekspirasyon yaptırılmalıdır. Maksimal inspirasyonda total akciğer kapasitesine kadar soluk alan hastanın, “patlayıcı” şekilde ekspirasyona başlaması ve bunu maksimum 15 saniyeye kadar sürdürmesi; en sonunda tekrar maksimum inspirasyon yapması beklenir. İnspirasyonun yavaş yapılması ve total akciğer kapasitesinde iken ekspirasyona başlamadan önceki duraklamanın fazla

olmasının (4-6 saniye), zirve ekspiratuar akım (PEF) ve FEV₁'de azalmalara sebep olduğu gösterilmiştir⁷⁵. Bu nedenle tetkiki uygulatan kişinin hastaya devamlı olarak komutlar vermesi, hastayı tetkike motive edecek vücut dili ve kelimeler kullanması gerekmektedir. Ekspirasyonun sadece derin bir ekspirasyon değil, patlayıcı vasıfta olması önemlidir. Ekspiryumda sistem plato çizmeye başladığında veya zorlu ekspiryum süresi 15 saniyeye ulaştığında manevra sonlandırılır. Kabul edilebilirlik, tekrar edilebilirlik ve kullanılabilirlik kriterlerine uyan en az üç test elde edilmelidir, ancak en fazla sekiz tekrar uygulanmalıdır. Ekspirasyonun ilk saniyesinde öksürük ve glottis kapanmasının olmaması, maksimum efor sarf etmesi, ekspiryumda platoya ulaşılması (ekspiryumun son 1 saniyesindeki akımın $\leq 0,025$ lt olması), test boyunca kaçak olmaması kabul edilebilirlik kriterleri içindedir. Yapılan bu üç testin FVC ve FEV₁ ölçümlerinin kendi içinde en büyük ve ondan sonraki en büyük değerleri arasında 150 ml'den daha fazla fark olmaması tekrar edilebilirlik kriterlerini sağlar⁷⁵.

COVID-19'un birçok sistemi etkilediği klinik olarak tecrübe edilmiş olsa da en sık solunum sistemini etkileyebildiği ve bu etkilenmeye bağlı oluşan semptomların başlangıç semptom şiddetinden bağımsız olarak uzun vadede devam edebileceği yukarda bahsedilmiştir. COVID-19 enfeksiyonu sonrası uzamış solunumsal semptomları bulunan birçok hasta öncelikli olarak birinci basamak sağlık kuruluşlarına başvurmaktadır. Bu hastaların solunum fonksiyonlarının; birinci basamak hekimlerince detaylı anamnez, fizik muayene ve akciğerin fonksiyonel değerlendirilmesinde kullanılan spirometri vb. tetkik yöntemleriyle değerlendirilmesi ve ilişkili risk faktörlerinin bulunması gerekmektedir. Ek olarak solunum fonksiyonlarında bozulma saptanan hastaların tedavisinin düzenlenmesi, ikinci ve üçüncü basamakla koordine şekilde tedavisinin devam ettirilmesi ve ilişkili risk faktörlerine yönelik müdahalelerin, koruyucu hekimlik uygulamalarının planlanması da birinci basamakta çalışan hekimlerin görev ve sorumlulukları arasında yer almalıdır.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Araştırmanın Tipi, Yeri ve Zamanı

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafınca incelenerek 03.04.2023 Tarih, 09.2023.412 Sayılı evrakla çalışmanın etik ilkelere uygunluğuna karar verilmiştir. Çalışma, kesitsel-tanımlayıcı türde bir araştırma olup; T.C Sağlık Bakanlığı Tuzla Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Eğitim Aile Sağlığı Merkezi'nde 3 Nisan 2023- 30 Haziran 2023 tarihleri arasında yürütülmüştür.

3.2 Araştırmanın Evreni ve Örneklem Büyüklüğü

Araştırmanın evreni T.C Sağlık Bakanlığı Tuzla Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Eğitim Aile Sağlığı Merkezi 57 numaralı birimde kayıtlı, geçmişinde COVID-19 PCR pozitifliği olduğu saptanan hastalardır. T.C Sağlık Bakanlığı Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tuzla Aydınli Eğitim Aile Sağlığı Merkezi 57 numaralı birimde, Ocak 2023 itibariyle 3101 hasta kayıtlı durumdadır. Mart 2020- Ocak 2023 tarihleri arasında 1045 hastanın en az bir kez COVID-19 PCR pozitifliği olduğu saptanmıştır. Bu kişilerden 179'u 57 numaralı birimden ayrılmış olup 115'i 18 yaş altındadır. Tüm pandemi sürecince en az bir PCR pozitifliği mevcut olup birime aktif kaydı devam eden 18 yaş ve üzerinde 751 hasta araştırmanın örneklemini oluşturmaktadır.

3.3 Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 18 yaş ve üzeri olmak
- En az bir kere COVID-19 PCR pozitifliği saptanmış olmak
- Çalışmaya katılmaya gönüllü olmak

3.4 Araştırmadan Hariç Tutulma Kriterleri

- Spirometri yapılmasına kontrendike durumlara sahip olmak (yakın tarihte MI veya unstabil anjina pectoris (USAP) öyküsü, test performansını etkileyen akut durumlar, nedeni bilinmeyen hemoptizi, pnömotoraks, yakın tarihte göz cerrahisi/torako-abdominal cerrahi, torasik anevrizmalar ve rüptür riski)

- Evde ya da bakım kurumunda yatan hasta konumunda olmak
- Konuşma, dil ya da iletişimi engelleyecek herhangi bir engeli bulunmak

3.5 Veri Toplama Araçları

T.C Sağlık Bakanlığı Tuzla Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Eğitim Aile Sağlığı Merkezi 57 numaralı birime halen kayıtlı olup en az bir kez COVID-19 PCR pozitifliği saptanan 18 yaş üzeri 751 kişi telefon ile aranmıştır. İlk telefon aramalarında ulaşılamayan kişilere, en az 1 hafta ara ile dört kez daha arama yapılarak ulaşılmaya çalışılmıştır. Aranan kişilere, COVID-19 enfeksiyonu sonrasında uzamış solunumsal yakınma sorgulaması yapılmıştır. Solunumsal yakınmaları halen devam edenler çalışmaya katılmak üzere aile sağlığı merkezine davet edilmiştir. Hastalara çalışmanın amacı ve protokolü anlatılarak çalışmaya katılmayı kabul eden ve dahil edilme kriterlerine uyan tüm hastalar çalışmaya alınmıştır. Araştırma verileri yüz yüze görüşme yöntemiyle toplanmıştır. Araştırmaya katılmayı kabul eden solunum yakınmaları devam etmekte olan hastalara randevu verilerek poliklinik ortamında görüşme yapılmıştır. Hastalar araştırma hakkında bilgilendirildikten sonra bilgilendirme formunu (EK-1) okuyarak aydınlatılmış onam formunu (EK-2) imzalamışlardır. Ardından hastalara sosyodemografik ve klinik değerlendirme formları (EK-3) uygulanmıştır. Hastaların fizik muayeneleri yapılmıştır. Tüm poliklinik görüşme ve muayeneleri araştırmacı tarafından uygulanmıştır. Hastaların, COVID-19 enfeksiyonunu geçirme tarihi, hastaneye yatış öyküsü, akciğer görüntülemesi veya fonksiyonel testleri tıbbi kayıtlarından araştırılmıştır. Hastalardan COVID-19 enfeksiyonu sonrasında gelişen, 12 haftadan uzun süren ve alternatif bir tanı ile açıklanamayan nefes darlığı, öksürük, göğüs ağrısı, balgam, efor kapasitesinde azalma gibi uzamış solunumsal semptomları olanlara spirometri tetkiki uygulanmıştır. Hastalara en az üç tane kabul edilebilirlik kriterlerine uyan spirometri yapıldıktan sonra en iyi değerler not edilmiştir.

Spirometri olarak aile sağlığı merkezimizin envanterinde bulunan COSMED Pony FX cihazı kullanılmış olup kalibrasyon ve cihaz bakımı için veri toplama sürecinden önce ilgili medikal firması tarafından yapılmıştır. Veri toplama sırasında tedavi gerektiren durumlar saptanan hastalar ileri tetkik ve tedavi için Göğüs Hastalıkları polikliniğine yönlendirilmiştir.

3.6 Araştırmada Kullanılan Analiz Yöntemleri

Çalışmamızda elde edilen verilerin istatistiksel analizleri SPSS (Versiyon 27.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı kullanılarak yapıldı. Verilerin tanımlayıcı analizleri ile sıklık dağılımları, ortalama ve ortanca değerleri saptandı. Kategorik verilerin tanımlayıcı istatistikleri sayı ve yüzde (%) olarak raporlandı. Verilerin normal dağılım sınaması skewness-kurtosis (çarpıklık–basıklık), Kolmogorov-Smirnov testi ve histogram analizleri ile gerçekleştirildi. Sürekli değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri veri normal dağılımına bağlı olarak medyan (min-max) ve ortalama±standart sapma kullanılarak raporlandı. Parametrik dağılan değişkenlerin karşılaştırmalı analizlerinde kategorik değişkenler için ki-kare, sürekli değişkenler için t testleri, normal dağılmayan veriler için ise Mann-Whitney-U testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin arasındaki ilişkiler Spearman ya da Pearson korelasyon analizleriyle incelendi. Temel istatistikler için istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

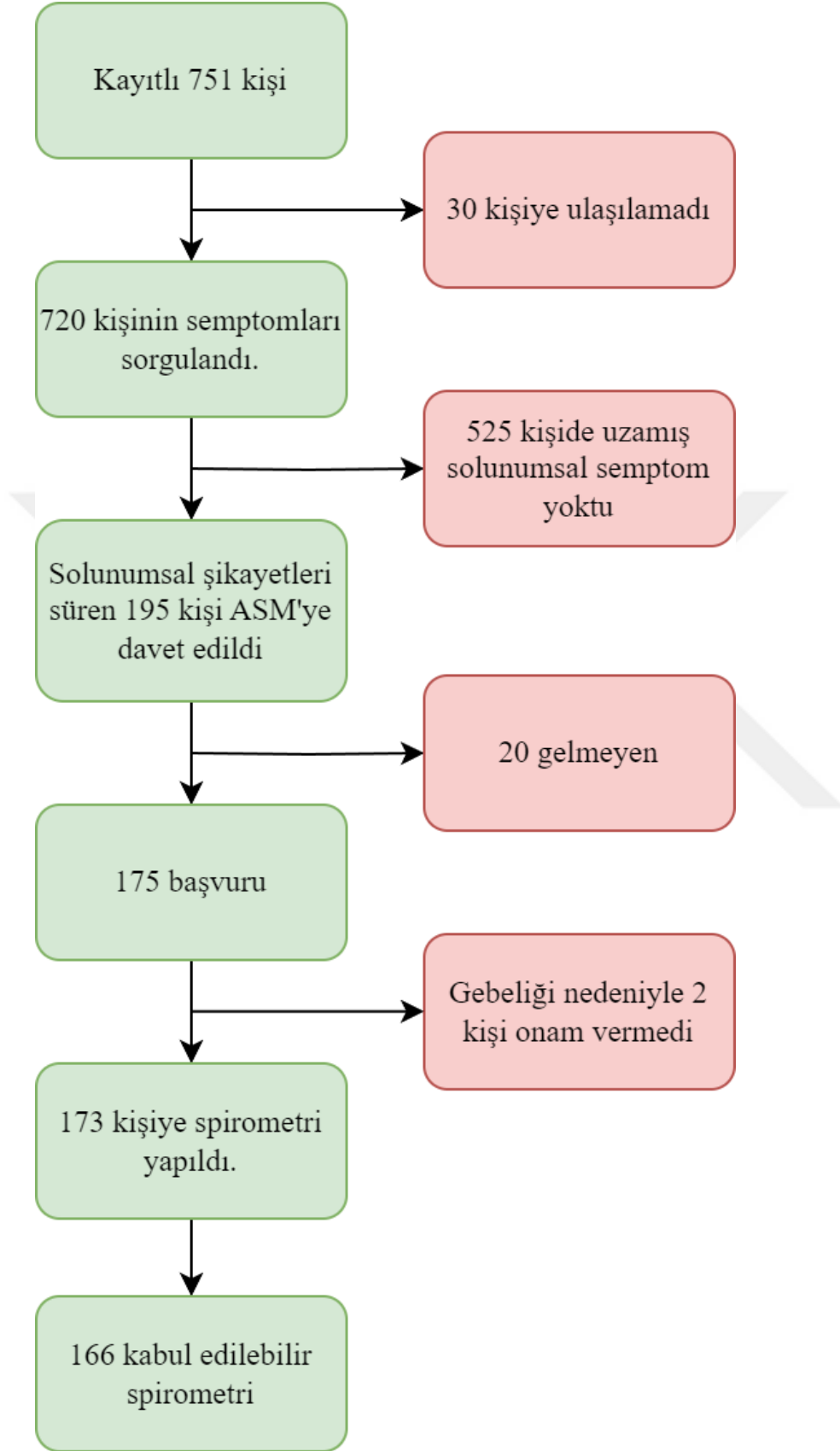
4. BULGULAR

4.1 Tanımlayıcı İstatistikler

4.1.1 Hastaların sosyodemografik özellikleri

Bu çalışmada Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Araştırma Hastanesi Tuzla Eğitim Aile Sağlığı Merkezi 57 numaralı birimde kayıtlı olan Mart 2020- Ocak 2023 tarihleri arasında en az 1 kez COVID-19 PCR pozitifliği bulunan 18 yaş üzeri 751 kişi değerlendirildi. Bu kişiler telefon ile aranarak COVID-19 enfeksiyonu sonrasında uzamış solunumsal yakınmaları halen devam edenler sorgulandı. Hastaların %27'si (s=195) COVID-19 enfeksiyonu sonrasında uzamış solunumsal yakınmalarının devam ettiğini ifade etti. Bu kişiler çalışma kapsamında muayene ve tetkik edilmek üzere aile sağlığı merkezimize davet edildi. Başvuran 175 kişiden ikisi gebeliği nedeniyle onam vermediği için 173 kişi çalışmaya dahil edildi. Yaş ortanca değeri 41 (20-75) idi. Kabul edilebilirlik kriterlerine uyan toplam 166 kişiye en az 3 spirometri tetkiki uygulandı.

Çalışmaya dahil edilen katılımcıların diyagram olarak özeti **Şekil 4**'te gösterilmiştir.



Şekil 4. Çalışmaya dahil edilen katılımcıların diyagram olarak özeti.

Araştırmaya katılanların sosyodemografik özellikleri **Tablo 4**'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Hastaların sosyodemografik özelliklerinin dağılımı

Hastaların Demografik Verileri (s=173)		
	Sayı	Yüzde %
Yaş <i>Ortanca değer: 41(20-75)</i>		
40 yaş ve altı	86	49,7
40 yaş üzeri	87	50,3
Cinsiyet		
Kadın	98	56,6
Erkek	75	43,4
İş durumu		
Çalışmıyor	63	36,4
Çalışıyor	110	63,6
Eğitim		
Lise altı	57	32,9
Lise ve üstü	116	67,1
Meslek		
Ev hanımı	52	30
İşçi	39	22,5
Mühendis, yazılımcı	18	10,4
Özel sektör	17	9,8
Öğretmen	15	8,7
Memur	13	7,5
Emekli	5	2,9
Sağlık (doktor, hemşire, ebe vb.)	2	1,1
Diğer	12	6,9
Gelir		
Geliri yok	55	31,8
13.000 TL altında geliri var	33	19,1
13.000 TL- 43.000 TL	61	35,3
43.000 TL üzeri	24	13,9

4.1.2 Hastaların sağlıkla ilgili özellikleri

Tüm hastalar arasında sigara kullanmayanların oranı %69,9 (s=121), aktif kullananların oranı %30,1 (s=52) sigara kullanmayı bırakmışların oranı %15'ti (s=26). Sigara paket/yıl (p/y) ortanca değeri 10 (1-50) idi. Hastaların %50,3'ünün (s=87) en az bir kronik hastalığı vardı. Kronik akciğer hastalığı %17,9 (s=31) , tiroid bozukluğu %12,1 (s=21) ve kardiyovasküler hastalık %11,6 (s=20) oranı ile en sık görülen kronik hastalık gruplarıydı. Hastaların tariflediği mevcut akciğer hastalıkları astım (s=22), KOAH (s=2), kronik bronşit (s=2), bronşiektazi (s=1), sarkoidoz (s=1), göğüs deformitesi (s=1) ve OSAS (s=2) şeklindeydi. Araştırmaya katılan hastaların sağlıkla ilgili özellikleri **Tablo 5**'te gösterilmiştir.

Tablo 5. Hastaların sağlıkla ilgili özelliklerinin dağılımı

Hastaların Sağlık Durumları ile İlgili Bilgiler (s=173)		
Sigara	Sayı	Yüzde %
Kullanıyor	52	30,1
Kullanmıyor	121	69,9
Eski İçici	26	15,0
Hiç kullanmayan	95	54,9
	Ortanca Değer	Min. - Maks.
Paket/Yıl	10	1 - 50
Kronik Hastalık Durumu	Sayı	Yüzde %
Yok	86	49,7
Var	87	50,3
Kronik Akciğer Hastalığı	31	17,9
Tiroid Bozukluğu	21	12,1
Kardiyovasküler Hastalık	20	11,6
Hipertansiyon	18	10,4
Alerji, Atopi	17	9,8
Mide Hastalığı	15	8,7
Psikiyatrik	12	6,9
Diyabet	11	6,4
Nörolojik	7	4
Vücut Kitle İndeksi (VKİ)	Sayı	Yüzde %
18,5 altı	3	1,7
18,5-24,9	46	26,6
25-29,9	70	40,5
30 üzeri	54	31,2

4.1.3 Hastaların COVID-19 ile ilişkili özellikleri

Çalışmaya katılan hastaların %94,8'i (s=164) COVID-19 enfeksiyonunu ayaktan geçirirken, %5,2'si (s=9) hastanede; hastanede takip edilen hastaların 8'i serviste, 1'i yoğun bakım ünitesinde takip edilmişti. Yatış süresi ortalama değeri 15,0(5-36) gün olarak hesaplandı. Çalışmaya katılan hastaların 67'sinde (%38,7) COVID-19 enfeksiyonu sırasında radyolojik görüntüleme (akciğer grafisi, toraks tomografisi veya pulmoner BT anjiyografi) bulunmakta olup 40'ında (tüm hastaların %23'ü) COVID-19 pnömonisi ile uyumlu radyolojik bulgular gözlenmiştir. Çalışmaya katılan hastaların son COVID-19 PCR pozitiflik tarihi ile yapılan SFT arası geçen süre ortalama değeri 18,7 (4,4-37,6) ay olarak hesaplanmıştır. Araştırmaya katılan hastaların COVID-19 ile ilişkili özellikleri **Tablo 6**'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Hastaların COVID-19 ile ilişkili özelliklerinin dağılımı

Hastaların COVID-19 Hastalığı Dönemlerindeki Verileri (s=173)		
Hastalık Seyri	Sayı	Yüzde %
Ayaktan Geçiren	164	94,8
Hastanede Takip Edilen	9	5,2
Servis	8	4,6
Yoğun Bakım Ünitesi	1	0,6
Yatış Süresince Gereken Tedaviler		
Oksijen desteği	9	5,2
NIMV	2	1,2
Entübasyon	0	0
Akciğer Tutulumu		
Radyolojik Görüntüleme		
Var	67	38,7
Yok	106	61,3
Pnömoni		
Var	40	23,1
Yok	133	76,9
COVID-19 enfeksiyonu sonrası inhaler reçetesi		
Var	23	13,3
Yok	150	86,7

4.1.4 Hastaların devam etmekte olan semptomları ve fizik muayene bulguları

Çalışmaya katılan hastaların Post-COVID solunumsal semptomları arasında en sık tariflenen semptom efor kapasitesinde azalma %67,6 (s=117) idi. Hastaların %29,5'inde (s=51) dispne, %26,6'sında (s=46) öksürük, %18,5'inde (s=32) göğüs ağrısı, %15,6'sında (s=27) balgam bulunmaktaydı. Hastaların hiçbirisi hemoptizi tarif etmedi. Yapılan fizik muayenede hastaların %13,3'ünde (s=23) patolojik (wheezing, ral, ronküs) solunum sesleri saptandı.

Araştırmaya katılan hastaların semptom ve fizik muayene bulguları **Tablo 7**'de gösterilmiştir.

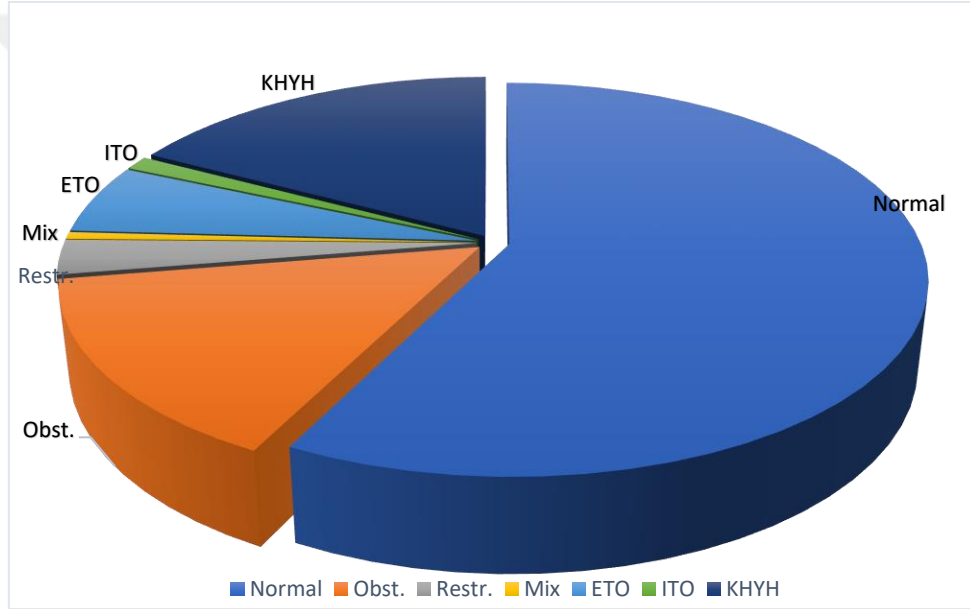
Tablo 7. Hastaların semptom ve fizik muayene bulgularının sıklık dağılımları

Hastaların Muayene ve Görüntüleme Verileri (s=173)		
Devam Eden Solunumsal Semptomlar	Sayı	Yüzde %
Efor Kapasitesinde Azalma	117	67,9
Dispne	51	29,5
Öksürük	46	26,6
Göğüs Ağrısı	32	18,5
Balgam	27	15,6
Fizik Muayene ve Vital Bulguları	Ortanca Değer	Min. - Maks.
Parmak ucu O ₂ satürasyonu (SpO ₂)	97,0	93 - 99
Dakikada kalp atım hızı	79	52 - 104
Ateş (°C)	36,5	36,2 - 37,2

4.1.5 Hastaların spirometri sonuçları

Başvuran hastaların tamamında spirometrik test uygulamasına engel oluşturabilecek kontrendikasyonlar sorgulandıktan sonra onamları alınarak hastalara spirometri uygulandı. Toplam 173 hastadan 166'sı kabul edilebilirlik, kullanılabilirlik ve tekrar edilebilirlik kriterlerine uyan spirometri uygulamasını tamamlayabildi. Bu hastaların %40'ında (s=66) normal olmayan sonuç, %60'ında (s=100) normal sonuç görüldü.

Araştırmaya katılan hastaların spirometri sonuçları **Tablo 8**'de, sonuçların oransal grafiği Şekil 5'te gösterilmiştir.



Şekil 5. Spirometri sonuçlarının dağılım grafiği. Obst: Obstrüksiyon, Restr: Restriksiyon, ETO: Değişken ekstratorasik obstrüksiyon, ITO: Değişken intratorasik obstrüksiyon, KHYH: Küçük hava yolu hastalığı

Tablo 8. Hastaların spirometri sonuçları dağılımı

Hastaların Spirometri Değerleri (s=173)		
Kabul edilebilir spirometri	Sayı	Yüzde %
Yapıldı	166	96,0
Yapılamadı	7	4,0
Ortalama/Ortanca Değerler	Ortanca	Min.- Maks.
FEV ₁ /FVC	81	48- 92
FEV ₁ %	96	49- 127
FEV ₁ lt	2,99	1,16- 5,16
MEF2575	82	19- 142
FVC lt	3,73	1,40- 6,55
	Ortalama ± SS	Min.- Maks.
PEF %	88 ± 18	46- 150
FVC %	100 ± 13	61- 154
Spirometri Değerlerinin Tanılarına Göre Dağılımı (s=166)		
Normal	100	%60
Anormal	66	%40
Küçük HYH.	28	16,2
Obstrüktif	26	15,6
Değ. ETO	10	6,0
Restriktif	5	2,9
Değ. ITO	2	1,2
Mikst Bozukluk	1	0,6
Fiks Obst	0	0

FEV₁: Zorlu ekspirasyonun 1. Saniyesinde atılan volüm, FVC: Zorlu vital kapasite, MEF2575: Zorlu ekspirasyonun ortasındaki akım hızı, PEF: Zirve ekspiratuar akım hızı

4.2 Karşılaştırmalı Analizler

4.2.1 Hastaların sosyodemografik özellikleri ile spirometri sonuçlarının karşılaştırmalı analizi

Spirometri sonuçlarının karşılaştırılmalı analizi, iki değişken üzerinden gerçekleştirildi:

- Normal ve normal olmayan spirometri grupları
- Normal olmayan spirometri kategorileri

4.2.1.1 Hastaların sosyodemografik özellikleri ile normal ve normal olmayan spirometri gruplarının karşılaştırılması

Yaş grupları arasında normal ve normal olmayan spirometri sıklığı açısından anlamlı farklılık saptandı (Ki-kare $p=0,003$). Kırk yaş üzeri grupta normal olmayan spirometri sıklığı 40 yaş ve altı grubundan daha fazlaydı (Tablo 9). SFT sonucu normal olmayan gruptaki katılımcıların yaş ortalaması, normal grubun yaş ortalamasından daha yüksekti. (Mann-Whitney U testi $p=0,003$). Ayrıca normal olmayan spirometri sıklığı, çalışmayan grupta, çalışana göre; eğitim durumu lise altı olan grupta, lise üzerine göre daha yüksek saptandı (sırasıyla $p=0,012$, $p=0,004$). Spirometri sonuçları ile gelir durumu dağılımları açısından anlamlı farklılık saptandı ($p=0,017$). Bu farklılığın 13.000-43.000 TL geliri olan gruptan kaynaklandığı, bu grupta normal olmayan spirometri sıklığının diğer gruplara daha düşük olduğu görüldü (post-hoc $p=0,03$).

Araştırmaya katılan hastaların sosyodemografik özellikleri ile spirometri sonuçları dağılımı **Tablo 9'da** gösterilmiştir.

Tablo 9. Hastaların sosyodemografik özellikleri ile normal ve normal olmayan spirometri sonuçlarının karşılaştırmalı sonuçları

Hastaların Sosyodemografik Verileri		Spirometri Sonucu					p
		Normal (s=100)		Normal olmayan(s=66)		Toplam (s=166)	
		Sayı	Yüzde %	Sayı	Yüzde%		
Cinsiyet	Kadın	53	53,0	41	62,1	94	0,246*
	Erkek	47	47,0	25	37,9	72	
Yaş	40 yaş ve altı	58	58,0	23	34,0	81	0,003*
	40 yaş üzeri	42	42,0	43	65,0	85	
İş durumu	Çalışmıyor	28	28,0	31	47,0	59	0,012*
	Çalışıyor	72	72,0	35	53,0	107	
Eğitim Durumu	Lise altı	24	24,0	30	45,5	54	0,004*
	Lise ve üstü	76	76,0	36	54,5	112	
Gelir durumu	Geliri olmayan	24	24,0	27	40,9	51	0,017*
	13.000 TL altı	19	19,0	12	18,2	31	
	13.000-43.000	42	42,0	15	22,7	57	
	43.000 üzerinde	12	12,0	12	18,2	24	

*: Pearson Chi-Square testi kullanılmıştır.

** : Fisher's Exact testi kullanılmıştır

4.2.1.2 Hastaların sosyodemografik özellikleri ile normal olmayan spirometri paternlerinin karşılaştırılması

Normal olmayan spirometri bulguları paternlerine göre obstrüktif, restriktif, KHYH ve diğer olarak kategorize edildi. Diğer grubu içinde az sayıda görülen paternlere yer verildi. (Tablo 10) Restriktif patern kategorisindeki hasta sayısının az olması ve diğer patern grubu içinde de az sayıda farklı paternlerin bulunması nedeniyle, her grup sosyodemografik özellikler açısından kendi içinde karşılaştırıldı.

Obstrüktif patern görülme sıklığı yaş kategorileri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemekteydi (Tablo 10). Ancak, obstrüktif paterndeki hastaların yaş ortalaması obstrüktif olmayanlara göre daha yüksek saptandı (Mann-Whitney U $p=0,045$). Eğitim, çalışma ve gelir durumu gruplarında obstrüktif patern sıklığı açısından anlamlı farklılık yoktu.

Restriktif patern görülme sıklığı açısından cinsiyet, yaş kategorileri, eğitim, çalışma ve gelir durumu gruplarında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı. (Fisher's Exact test)

KHYH paterni kadın cinsiyette, erkeğe göre; eğitim durumu lise altı olan grupta, lise üzerine göre; çalışmayan grupta, çalışana göre daha yüksek saptandı (sırasıyla $p=0,03$, $p=0,03$, $p=0,02$). KHYH paterni ile gelir durumu dağılımları açısından da anlamlı farklılık vardı ($p=0,016$). Bu farklılığın geliri olmayan gruptan kaynaklandığı, bu grupta KHYH patern sıklığının diğer gruplara göre daha yüksek olduğu hesaplandı (post-hoc analiz ($p=0,03$)).

Diğer spirometri paternleri grubu içinde değişken extratorasik obstrüksiyon (Değ.ETO), değişken intratorasik obstrüksiyon (Değ.ITO), mikst tipte bozukluk yer almaktaydı. Cinsiyet, yaş kategorileri, eğitim, çalışma ve gelir durumu gruplarında diğer spirometri paternlerinin görülme sıklığı açısından istatistiksel anlamlı fark bulunamadı.

Araştırmaya katılan hastaların sosyodemografik özellikleri ile spirometri değerlendirilmelerine göre grupların dağılımı **Tablo 10'da** gösterilmiştir.

Tablo 10. Hastaların sosyodemografik özellikleri ile normal olmayan spirometri paternlerinin karşılaştırmalı sonuçları

Hastaların Sosyodemografik Verileri		Spirometri Paternlerine Göre Gruplar											
		Obstrüktif(s=26)		<i>p</i>	Restriktif (s=5)		<i>p</i>	KHYH (s=28)		<i>p</i>	Diğer (s=12)		<i>p</i>
		Sayı	Yüzde %		Sayı	Yüzde %		Sayı	Yüzde %		Sayı	Yüzde %	
Yaş	40 yaş ve altı	10	12,3	0,251*	1	1,2	0,368**	10	12,3	0,129*	4	4,9	0,266*
	40 yaş üzeri	16	18,8		4	4,7		18	21,2		8	9,4	
Cinsiyet	Kadın	13	13,8	0,458*	3	3,2	1,0**	23	24,5	0,03*	4	4,3	0,91*
	Erkek	13	18,1		2	2,8		5	6,9		8	11,1	
Eğitim	Lise altı	11	20,4	0,247*	3	5,6	0,331**	14	25,9	0,03*	4	7,4	1**
	Lise ve üstü	15	13,4		2	1,8		14	12,5		8	7,1	
İş Durumu	Çalışmıyor	9	34,6	0,914*	3	60	0,348**	17	60,7	0,02*	4	33,3	1**
	Çalışıyor	17	65,4		2	40		11	39,8		8	66,7	
Gelir	Geliri yok	7	13,7	0,861**	3	5,9	0,418**	15	29,4	0,016*	4	7,8	0,187*
	13.000 TL altı	5	16,1		0	0		5	16,1		2	6,5	
	13.000-43.000 TL	9	15		1	1,7		4	6,7		2	3,3	
	43.000 TL üzeri	5	20,8		1	4,2		4	16,7		4	16,7	

*: Pearson Chi-Square testi kullanılmıştır.

**: Fisher's Exact testi kullanılmıştır.

4.2.2 Hastaların sağlıkla ilgili özellikleri ile spirometri sonuçlarının karşılaştırmalı analizi

4.2.2.1 Hastaların sağlıkla ilgili özellikleri ile normal ve normal olmayan spirometri gruplarının karşılaştırılması

Hastaların sigara kullanım durumları arasında, normal ve normal olmayan spirometri sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Ancak sigara tüketim miktarına göre oluşturulan gruplar arasında normal ve normal olmayan spirometri sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu (Çoklu Ki-kare $p=0,001$). Bu farklılığın, 1-8 p/y sigara kullanımı olan grupta beklenenden daha düşük normal olmayan spirometri; 18 p/y üzeri grupta ise beklenenden yüksek normal olmayan spirometri sıklığından kaynaklandığı saptandı (Post-hoc sırasıyla $p=0,02$, $p=0,0006$).

Hastaların kronik hastalığı olma durumları ile normal ve normal olmayan spirometri sıklığı açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Kronik hastalık alt grupları her biri kendi içinde değerlendirildiğinde, normal olmayan spirometri görülme sıklığı akciğer hastalığı olanlarda, olmayanlara göre; tiroid hastalığı olmayanlarda, olanlara göre daha yüksek saptandı (sırasıyla $p=0,012$, $p=0,038$).

Araştırmaya katılan hastaların sağlıkla ilgili özellikleri ile spirometri sonuçlarına göre dağılımı ve karşılaştırmalı analiz sonuçları **Tablo 11**'de gösterilmiştir.

Tablo 11. Hastaların sağlıkla ilgili özellikleri ile normal ve normal olmayan spirometri gruplarının karşılaştırmalı sonuçları

Hastaların Sağlık Durumu Verileri			Spirometri Sonucu				p		
			Normal (s=100)		Normal Olmayan (s=66)			Toplam (s=166)	
									Sayı
Sigara	Kullanıyor		32	32	19	28,8	51	0,732*	
	Kullanmıyor		68	68	47	71,2	155		
		Eski İçici	15	22,1	9	19,1	24	0,817*	
		Hiç Kullanmayan	53	77,9	38	80,9	91		
Sigara(P/Y)	1-8 (p/y)		23	48,9	4	14,3	27	0,001*	
	9-18 p/y		15	31,9	8	28,6	23		
	18 p/y üzeri		9	19,1	16	57,1	25		
Kronik Hastalık			Var	47	47	37	56,1	84	0,253*
			Yok	53	53	29	43,9	82	
	Akciğer hastalığı	Var	12	12	18	27,3	30	0,012*	
		Yok	88	88	48	72,7	136		
	Hipertansiyon	Var	7	7	10	15,2	17	0,09*	
		Yok	93	93	56	84,8	149		
	Kardiyovasküler	Var	10	10	9	13,6	19	0,471*	
		Yok	90	90	57	86,4	147		
	Diyabet	Var	5	5	5	7,6	10	0,521**	
		Yok	95	95	61	92,4	156		
	Tiroid bozukluğu	Var	17	17	4	6,1	21	0,038*	
		Yok	83	83	62	93,9	145		
	Alerji, atopi	Var	11	11	5	7,6	16	0,464*	
		Yok	89	89	61	92,4	150		
	Nörolojik hastalık	Var	4	4	3	4,5	7	1**	
		Yok	96	96	63	95,5	159		
	Psikiyatrik hastalık	Var	6	6	5	7,6	11	0,755**	
		Yok	94	94	61	92,4	155		
	Mide hastalığı	Var	10	10	5	7,6	15	0,594*	
		Yok	90	90	61	92,4	151		
Vücut Kitle İndeksi(VKİ)			18,5 altı	1	1,0	1	1,5	2	0,810**
			18,5-24,9	25	25,0	20	30,3	45	
			25-29,9	41	41,0	27	40,9	68	
			30 ve üzeri	33	33,0	18	27,3	51	

*: Pearson Chi-Square testi kullanılmıştır.

** : Fisher's Exact testi kullanılmıştır.

4.2.2.2 Hastaların sağlıkla ilgili özellikleri ile normal olmayan spirometri paternlerinin karşılaştırılması

Obstrüktif patern görülme sıklığı sigara tüketim miktarı grupları arasında anlamlı farklılık göstermemektedir (Ki-kare $p=0,121$). Ancak, obstrüktif paterndeki hastaların sigara tüketim ortalaması obstrüktif olmayanlara göre daha yüksek saptandı (Mann-Whitney U $p=0,042$).

Restriktif patern görülme sıklığı akciğer hastalığı olanlarda, olmayanlara göre daha yüksek saptandı ($p=0,042$). Restriktif patern görülme sıklığı ile VKİ kategorileri arasında anlamlı farklılık saptandı ($p=0,008$). Bu farklılığın VKİ 18.5 altında olan gruptan kaynaklandığı, bu grupta restriktif patern sıklığının diğer gruplara göre daha yüksek olduğu görüldü (Post-hoc $p<0,01$).

Araştırmaya katılan hastaların sağlıkla ilgili özellikleri ile değerlendirilmelerine göre grupların dağılımı **Tablo 12’de** gösterilmiştir.

Tablo 12. Hastaların sağlıkla ilgili özellikleri ile normal olmayan spirometri paternlerinin karşılaştırmalı sonuçları

Hastaların Sağlık Durumu Verileri		Spirometri Değerlendirmelerine Göre Gruplar											
		Obstrüktif		p	Restriktif		p	KHYH		p	Diğer		p
		Sayı	Yüzde %		Sayı	Yüzde %		Sayı	Yüzde %		Sayı	Yüzde %	
Kronik Hastalık	Var	15	57,7	0,431	3	60	1,0 **	16	57,1	0,448	6	50	0,965
	Yok	11	42,3		2	40		12	42,9		6	50	
Sigara	İçiyor	6	23,1	0,357*	1	20	1,0**	10	35,7	0,530*	3	25	0,757**
	İçmiyor	20	76,9		4	80		18	64,3		9	75	
	Eski içici	5	25	0,762**	0	0	0,578**	3	12,5	0,761**	1	4,2	0,682**
	Hiç içmemiş	15	75		4	4,4		15	16,5		8	8,8	
Paket/Yıl	1-8 p/y	1	9,1	0,121**	0	0	0,640**	3	23,1	0,084**	0	0	0,151**
	9-18 p/y	5	45,5		0	0		2	15,4		1	25	
	18 p/y üzeri	5	45,5		1	100		8	61,5		3	75	
Kr. Akc. H.	Var	20	76,9	0,578**	3	60	0,042**	8	28,6	0,113*	4	33,3	0,233**
	Yok	6	23,1		2	40		20	71,4		8	66,7	
VKİ	18,5 altı	0	0	0,114**	1	50	0,008**	0	0	0,326**	0	0	1**
	18,5-24,9	6	13,3		1	2,2		11	24,4		3	6,7	
	25-29,9	16	23,5		0	0		8	11,8		5	7,4	
	30 ve üzeri	4	7,8		3	5,9		9	17,6		4	7,8	

*: Pearson Chi-Square testi kullanılmıştır.

**: Fisher's Exact testi kullanılmıştır.

4.2.3 Hastaların COVID-19 ile ilgili özellikleri ile spirometri sonuçlarının

karşılaştırmalı analizi

4.2.3.1 Hastaların COVID-19 öyküleri ile normal ve normal olmayan spirometri gruplarının karşılaştırılması

Hastalığın takip durumu, tedavi yöntemi, pnömoni varlığı, enfeksiyon esnasında inhaler reçete edilme durumu ve PCR-SFT arası geçen süre grupları arasında normal ve normal olmayan spirometri sıklığı açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

Araştırmaya katılan hastaların COVID-19 öyküleri ile spirometri sonuçları dağılımı **Tablo 13**'te gösterilmiştir.

Tablo 13. Hastaların COVID-19 öyküleri ile normal ve normal olmayan spirometri gruplarının karşılaştırılması

Hastaların Takip Durumu verileri		Spirometri Sonuçları				Toplam (s=166)	p
		Normal (s=100)		Normal olmayan (s=66)			
		Sayı	Yüzde %	Sayı	Yüzde %		
Ayaktan takip edilen		93	93	64	97	157	0,32**
Yatırılarak takip edilen		7	7	2	3	9	
Gereken Tedavi Yöntemleri	O2 iht. olanlar	7		2		9	0,32**
	NIMV iht. olanlar	2		0		2	0,518**
Pnömoni	Var	24	24	15	22,7	39	0,85*
	Yok	76	76	51	77,3	127	
İnhaler reçetesi	Var	12	12	11	16,7	23	0,394*
	Yok	88	88	55	83,3	143	
PCR pozitifliği ile SFT arasında geçen süre (ay)	12 ay ve altı	14	14	8	12,1	22	0,738*
	13-24 ay	51	51	31	47	82	
	25 ay ve üzeri	35	35	27	40,9	62	

*: Pearson Chi-Square testi kullanılmıştır.

** : Fisher's Exact testi kullanılmıştır.

4.2.3.2 Hastaların post-COVID solunumsal semptomları ile normal ve normal olmayan spirometri gruplarının karşılaştırılması

Devam eden solunumsal semptom grupları arasında normal ve normal olmayan spirometri sıklığı açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Araştırmaya katılan hastaların Post-COVID solunumsal semptomları ile spirometri sonuçlarının dağılımı ve karşılaştırmalı analiz sonuçları **Tablo 14**'te gösterilmiştir.

Tablo 14. Hastaların post-COVID solunumsal semptomlarının normal ve normal olmayan spirometri gruplarına göre dağılımı ve karşılaştırmalı analiz sonuçları

Hastaların Devam Eden Semptom Verileri		Spirometri Sonuçları					<i>p</i>
		Normal (s=100)		Normal olmayan (s=66)		Toplam (s=166)	
		Sayı	Yüzde %	Sayı	Yüzde %		
Dispne	Var	25	52,1	23	47,9	48	0,171*
	Yok	75	63,6	43	36,4	118	
Öksürük	Var	25	56,8	19	43,2	44	0,588*
	Yok	75	61,5	47	38,5	122	
Göğüs Ağrısı	Var	18	58,1	13	41,9	31	0,784*
	Yok	82	60,7	53	39,3	135	
Balgam	Var	15	57,7	11	42,3	26	0,772*
	Yok	85	60,7	55	39,3	140	
Efor Kapasitesinde Azalma	Var	68	60,2	45	39,8	113	0,980*
	Yok	32	60,4	21	39,6	53	

*: Pearson Chi-Square testi kullanılmıştır.

** : Fisher's Exact testi kullanılmıştır.

4.3 Korelasyon Analizleri

Hastalarda spirometri ölçüm değerleri (yüzde ve litre) ile yaş, sigara miktarı, VKİ, COVID-19 PCR pozitiflik tarihi ile SFT arası geçen süre, yatış süresi durumları arasındaki ilişkiyi araştırmak üzere korelasyon analizi uygulandı. Sonuçları tablo 15'te gösterilmektedir. Bu sonuçlara göre yaş ile FEV₁/FVC oranı arasında zayıf ve negatif yönde korelasyon, yaş ile FEV₁ ve FVC lt değerleri arasında orta ve negatif yönde korelasyon; sigara P/Y hesabı ile FEV₁ % ve FVC % değerleri arasında orta ve negatif yönde korelasyon; VKİ ile FEV₁/FVC oranı arasında zayıf ve pozitif yönde, VKİ ile FVC lt ve % değerleri arasında zayıf ve negatif yönde korelasyon saptanmıştır.

Tablo 15. Verilerin kendi içerisinde korelasyon analizi

		Yaş	Sigara P/Y	VKİ	Geçen Ay	Yatış Süresi	Oran	FEV ₁ %	FEV ₁ lt	FVC %	FVC lt	PEF %	MEF2575 %
Yaş	Cor.	1											
	Sig.	.											
Sigara P/Y	Cor.	,419**	1										
	Sig.	<0,001	.										
VKİ	Cor.	,257**	,326**	1									
	Sig.	<0,001	0,004	.									
Geçen Ay	Cor.	0,11	0,045	0,037	1								
	Sig.	0,15	0,693	0,633	.								
Yatış Süresi	Cor.	0,418	-0,6	-0,471	,703*	1							
	Sig.	0,262	0,4	0,201	0,035	.							
Oran	Cor.	-,200**	-0,151	,254**	0,046	0,088	1						
	Sig.	0,01	0,197	0,001	0,556	0,821	.						
FEV ₁ %	Cor.	-0,053	-,366**	-0,052	-0,042	0,243	,333**	1					
	Sig.	0,494	0,001	0,509	0,595	0,529	<0,001	.					
FEV ₁ lt	Cor.	-,460**	-0,218	-0,141	-0,067	0,226	,185*	,558**	1				
	Sig.	<0,001	0,06	0,071	0,388	0,559	0,017	<0,001	.				
FVC %	Cor.	-0,018	-,358**	-,165*x	-0,008	0,249	-0,062	,851**	,403**	1			
	Sig.	0,82	0,002	0,022x	0,923	0,518	0,427	<0,001	<0,001	.			
FVC lt	Cor.	-,398**	-0,14	-,208**	-0,072	0,046	-0,068	,464**	,953**	,419**	1		
	Sig.	<0,001	0,232	0,007	0,354	0,906	0,383	<0,001	<0,001	<0,001	.		
PEF %	Cor.	-0,109	-0,1	-0,037x	0,032	0,391	,302**	,508**	,470**	,366**x	,387**	1	
	Sig.	0,162	0,394	0,685x	0,682	0,298	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001x	<0,001	.	
MEF2575 %	Cor.	-,188*	-0,204	0,114	-0,053	0,31	,769**	,710**	,612**	,353**	,405**	,525**	1
	Sig.	0,015	0,079	0,142	0,494	0,417	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	.

Analizde Spearman korelasyon testi uygulanmıştır. x:Pearson korelasyon testi kullanılmıştır.

* Korelasyon 0,05 düzeyinde anlamlıdır. ** Korelasyon 0,01 düzeyinde anlamlıdır.

4.4 Hasta Takipleri

Normal olmayan SFT sonucu saptanan hastalar göğüs hastalıkları uzmanına sevk edildi. Obstrüktif patern saptanan 26 kişiden, 7'si halihazırda kronik akciğer hastalığı olan kişiler olup; bunların 3'ü hastaneye başvurduğunu ve uzman tarafından tedavi devamına karar verildiğini; 4'ü hastaneye başvurmadığını ifade etti. Yeni obstrüktif patern saptanan 19 kişiden, 9'u hastaneye başvurmadığını belirtti. Başvuran 10 kişiden 4'ünün reverzibilite testi pozitifliği ile astım tanısı alarak inhaler tedavisi başlandı; birinin KOAH tanısı aldığı, birine kronik bronşit tanısı ile lüzum hali inhaler tedavisi başlandı; 2'sine antibiyoterapi başlandı; 2'sinin reverzibilite testi negatifliği ile ilaçsız takibe alındığı saptandı.

Restriktif patern saptanan 5 kişiden, 2'si halihazırda kronik akciğer hastalığı olan kişiler olup; bunların biri astım öyküsü olup ilaç kullanmayan bir hastaydı. Üst merkez BT'sinde skolyoz, tübüler bronşektazi ve mozaik atenüasyon raporlanan hastaya inhale kortikosteroid ve uzun etkili beta-agonist tedavisi başlandı; diğer hastanın hastaneye başvurmadığı görüldü. Yeni restriktif patern saptanan 3 kişiden; birine uzman tarafından klinik takip önerilirken, 2'sinin üst basamak BT'sinde fibrotik opasiteler saptandığı ve radyolojik takibe alındığı görüldü.

KHYH paterni saptanan 28 kişiden, 7'si halihazırda kronik akciğer hastalığı olan kişilerdi; bunların 2'si hastaneye başvurduğunu ve uzman tarafından tedavi devamına karar verildiğini; 5'i hastaneye başvurmadığını ifade etti. Yeni KHYH paterni saptanan 21 kişiden, 9'u hastaneye başvurmadığını ifade etti. Uzmana başvuran 12 kişiden 3'üne spirometri tetkiki tekrarı ardından reverzibilite testi pozitifliği ile astım tanısı alarak inhaler tedavisi başlandı; 1'ine pre-KOAH tanısı ile tedavi başlandı; 2'sine semptomları nedeniyle lüzum hali inhaler tedavisi başlandı; 1'ine kronik bronşit tanısı ile antibiyoterapi ve inhaler tedavisi başlandı; 1'ine OSAS tanısı ile tedavi başlandı; 4'üne takip önerildiği saptandı.

Değişken ekstratorasik obstrüksiyon paterni saptanan 10 kişiden, 3'ü halihazırda kronik akciğer hastalığı olan kişilerdi; bunların 1'i hastaneye başvurduğunu ve uzman tarafından tedavi devamına karar verildiğini; 2'si hastaneye başvurmadığını ifade etti. Yeni değişken ekstratorasik obstrüksiyon paterni saptanan 7 kişiden, 4'u hastaneye başvurmadığını ifade etti. Uzmana başvuran 3 kişiden 1'ine mevsimsel alerjik rinit tanısı konuldu; 1'ine kronik bronşit tanısı konuldu; 1'ine astım şüphesiyle reverzibilite testi uygulandığı ve negatif gelmesi üzerine hastaya lüzum hali inhaler verildiği saptandı.

Değişken intratorasik obstrüksiyon paterni saptanan 2 kişiden, 2'side kronik akciğer hastalığı olan kişilerdi. Hastaların 2'side uzmana başvurmadiğini ifade etti.



5. TARTIŞMA

Post COVID sendromunda solunum ile ilgili yakınmalar sık görülmekte olup, enfeksiyon sonrası solunum semptomlarının devam etmesinin akciğerde fizyolojik ve yapısal değişikliklerin gelişmesine bağlı olabileceği düşünülmektedir ⁶⁹. Bu değişikliklerin erken tanısı ve yüksek riskli hastaların belirlenmesi akciğerde kalıcı hasarın oluşmasını önlemek açısından gereklidir. COVID-19 geçiren hastaların uzamış solunum semptomları açısından öncelikle birinci basamakta değerlendirilmesi uygundur. Aile sağlığı merkezlerinde solunum fonksiyonlarının değerlendirilmesinde fizik muayene, pik akım ölçer (PEFmetre) ve spirometri kullanılmaktadır. Bu çalışmada COVID-19 enfeksiyonu sonrası solunumsal semptomları devam eden hastaların solunum fonksiyonlarının spirometre ile ölçülmesi ve enfeksiyonun geç dönemde solunum sistemine etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmış, araştırmamız Tuzla Eğitim Aile Sağlığı Merkezi'ne bağlı 57 No.'lu birime kayıtlı COVID-19 geçirmiş hastalarda gerçekleştirilmiştir.

Ocak 2020 – Mart 2023 tarihleri arasında en az bir kez COVID-19 RT-PCR pozitifliği bulunan 751 kişi telefonla aranmış olup ulaşılan 720 kişinin COVID-19 enfeksiyonu sonrası devam eden solunumsal şikayetleri sorgulandığında %27'sinin (s=195) devam eden yakınmaları olduğu saptanmıştır. Bu yakınmalardan en sık rastlananlar efor kapasitesinde azalma (%67,6), dispne (%29,5), öksürük (%26,6), göğüs ağrısı (%18,5), balgam (%15,6) olarak belirlenmiştir. Göğüs ağrısı hem solunum sistemi ile kardiyak sistemle ilişkili olduğu için solunum yakınmaları arasında sayılmıştır.

Literatürde Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (ECDC) tarafından yayınlanan, post COVID semptomları değerlendirmeyi amaçlayan 61 araştırmanın incelendiği sistematik derlemede semptomların devam etme sıklığının %51 olduğu; en sık görülen solunum ile ilgili yakınmaların dispne (%21) ve öksürük (%14,7) olduğu bildirilmiştir ⁹. COVID-19 enfeksiyonu geçirmiş 287 kişinin dahil edildiği farklı bir çalışmada hastaların %80,2'sinde enfeksiyon sonrası yakınmaların devam ettiği saptanmıştır. Dispne (%28) ve göğüs ağrısı (%28) en sık görülen solunum ile ilgili semptomlar olup belli bir süre ve gerekli tedavi sonrası hastaların %67'si şikayetlerinin gerilediğini, %32'si şikayetlerinin devam ettiğini belirtmiştir ⁷⁶. Seeßle ve arkadaşları, Covid-19 enfeksiyonu geçiren hastaları bir yıl boyunca izleyerek yaptıkları çalışmada; 12. ayda hastaların %77,1'inde semptomların halen devam ettiğini; egzersiz kapasitesinde azalma (%56,3), dispne (%37,5) ve öksürük (%17)'ün en sık görülen solunum yakınmaları olduğunu bildirmişlerdir ⁷⁷. Long COVID prevalansını inceleyen 41 araştırmanın dahil edildiği bir sistematik derleme, en sık görülen solunum

semptomları dispne (%13), öksürük (%7) ve göğüs ağrısı (%5) olarak bildirmiştir ¹¹. Japonya’da COVID-19 sonrası uzamış öksürük ve balgam semptomlarını inceleyen bir araştırmada hastalar taburculuk sonrası 3., 6. ve 12. ayda izlenmiş; öksürük sıklığının %52’den %4,4’e, balgam sıklığının %32’den %5’e azaldığı bildirilmiştir⁷⁸. Bu çalışmalar COVID-19 enfeksiyonu sonrası semptomların 12 haftadan da uzun süre devam edebildiğini ve bu oranların %20 ile %80 arasında değiştiğini, solunum ile ilgili yakınmaların ise daha çok efor kapasitesinde azalma (%20-60) ve dispne (%10-40) şeklinde görüldüğünü göstermektedir. Efor kapasitesinde azalma, tüm çalışmalarda solunum semptomu olarak değerlendirilmektedir. Araştırmamızda da efor kapasitesinde azalma (%67,6) ve dispne (%29,5) en sık bildirilen semptomlardır. Yapılan araştırmalarda, bu yakınmaları göğüs ağrısı (%10-30), öksürük (%5-20) ve balgam (%5-10) izlemektedir. Araştırmamızda bu oranlar sırasıyla %18,5, %26,6, %15,6 şeklindedir. Göğüs ağrısı, solunum yolu kaynaklı olabileceği gibi altta yatan başta kardiyak olmak üzere diğer nedenlerin de araştırılmasını gerektirir. Çalışmamızda öksürük ve balgam sıklığı, diğer çalışmalara göre daha yüksek bulunmuştur. Halen sigara içenlerin sıklığı %30,1 eskiden kullananlarla birlikte %45’tir. Öksürük ve balgam sıklığının sigara kullananlarda, kullanmayanlara göre fark göstermediği saptanmıştır ancak bu durum altta yatan başka nedenlerin olmadığını göstermez.

Spirometri paternleri

Çalışmamızda solunum yakınmaları devam eden 166 hastaya spirometri testi uygulanmış; %40’ında normal olmayan spirometri bulguları saptanmıştır. Hastaların %15,6’sında obstrüktif, %2,9’unda restriktif bozukluk, %16,2’sinde küçük hava yolu hastalığı (KHYH), %6’sında değişken ekstratorasik obstrüksiyon (Değ. ETO), %1,2’sinde değişken intratorasik obstrüksiyon (Değ. İTO), %0,6’sında mikst tipte bozukluk saptanmıştır.

Toh ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada; 2020-2022 yılları arasında COVID-19 kliniklerine yatışı olup taburculuk esnasında devam eden solunum semptomları veya radyolojik bulguları olan hastalarına taburculuk sonrası 6., 9. ve 12. aylarda solunum fonksiyon testleri (SFT) (spirometri ve DL_{CO}) uygulamışlardır. En sık saptanan solunum fonksiyon bozukluğu, azalmış karbonmonoksit difüzyon kapasitesi (DL_{CO}) (%32) olmuş; bunu restriktif (%28) ve obstrüktif bozukluk (%7) izlemiştir ⁷⁹. Çin’de gerçekleştirilen bir araştırmada, bir grup hastanın taburculuktan üç aydan sonra yapılan kontrollerinde %63 semptom devamlılığı, %70 radyolojik bulguların devamlılığı, %25 anormal spirometri bulgusu, %16 DL_{CO} azalması, %7 total akciğer kapasitesinde azalma, %10 FEV₁ düşüşü, %10 FVC azalması ve %12 KHYH paterni görülmüştür⁸⁰. COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle

hastane yatışı olan hastaları SFT ölçümleri ile takip eden yedi çalışmanın incelendiği güncel bir meta-analizde %39 bozulmuş difüzyon kapasitesi, %15 restriktif patern ve %7 obstrüktif patern bildirilmiştir⁶⁹. COVID-19 sonrası solunum fonksiyon ve radyolojik anormallikler üzerine yapılan bir meta-analiz, enfeksiyondan 12 ay sonra COVID-19 enfeksiyonu geçirenlerin neredeyse üçte birinde kalıcı difüzyon sınırlamaları ve fibrotik değişiklikler bildirmiştir⁸¹. Bu çalışmaların ortak noktası hastanede yatarak COVID-19 tedavisi görmüş hastalardan oluşmasıdır.

Ülkemizde, aile sağlığı merkezlerinde solunum fonksiyon testlerinden spirometri uygulaması yapılabilmekte, DL_{CO} tetkiki yapılamamaktadır. Bizim çalışmamız birinci basamak koşullarında gerçekleştirilmiştir. DL_{CO} akciğerlerde gaz alışverişinin ölçülebildiği bir yöntem olup difüzyon yüzey alanını azaltan veya alveolokapiller membranın kalınlaşmasına yol açan her durum, DL_{CO}'da düşüşe yol açmaktadır. Başta restriktif paterndeki interstisyel akciğer hastalıkları (pulmoner fibrozis) olmak üzere, amfizem ve pulmoner vasküler hastalıklar, anemi gibi birçok neden DL_{CO}'da azalmaya sebep olmaktadır⁸². Sonuçlarımızda restriktif patern diğer çalışmalardan düşük sıklıkta bulunmuştur. Bu durumun çalışmamızdaki hasta popülasyonunun ayaktan tedavi görmüş veya karantina süresini evde tamamlamış, hastalığı hafif semptomlarla geçirmiş kişilerden oluşmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Literatürde post COVID solunum fonksiyon değerlendirmeleri, çok büyük oranda servis veya yoğun bakım takipli hastaların taburculuk sonrası solunum fonksiyonlarını takip eden araştırmalardan oluşmaktaydı. Bu gruptaki hastalarda SARS-CoV-2 enfeksiyonu daha şiddetli seyrettiği için akciğer doku hasarının ve fibrozis oranının daha yüksek olabileceği; restriktif patern sıklığındaki yüksekliğin ve DL_{CO}'daki azalmanın bu durumdan kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Huang ve arkadaşlarının SARS-CoV-2'nin solunum fonksiyonları üzerine etkisini inceleyen çalışmasında; taburculuktan ortalama bir ay sonra yapılan akciğer fonksiyon testlerinin %75'inde anormal sonuç saptanmıştır. Hastalarda %43 FEV₁/FVC, %10 FVC, %12 TAK, %52 DL_{CO} (beklenenin %80 altı) düşüşü görülmüştür⁸³. FEV₁/FVC düşüklüğü obstrüksiyon ile ilişkili olup FVC ve TAK sıklıkla restriktif hastalıklarda azalma gösterir. Bu çalışmada obstrüktif bulgular yüksek saptanmıştır. İspanya'da yapılan güncel bir çalışmada araştırmacılar hastaların taburculuk sonrası 3. ve 12. aylarda SFT ölçümlerini ve radyolojik görüntülemelerini değerlendirmiş; hastaların %40'a yakınında radyolojik bulguların, %27'sinde FVC'de azalmanın ve hastalığı ağır geçirenlerin %10'unda ise obstrüktif paternin devam ettiğini bildirmişlerdir⁸⁴.

Araştırmamızda obstrüktif patern sıklığı %15,6 saptanmış olup ileri yaş ve p/y olarak sigara kullanımı ile ilişkili bulunmuştur. Bu, yukarıda bahsi geçen tüm çalışmalardan daha yüksek bir orandır. Aile hekimliğinde hastalıkların görülme sıklığı toplumdaki sıklığını yansıtır. Bu nedenle düşük prevalans hekimliği olarak da anılmaktadır. Sonuçlarımızda obstrüktif ve KHYH paterninin diğer çalışmalardan daha sık görülmesi, bu hastalıkların toplum prevalansının daha yüksek olmasından kaynaklandığını düşündürmektedir. Doğrudan COVID-19 enfeksiyonu ile ilişkilendirilmesi bu çalışmanın metodolojisi ile mümkün değildir. Post COVID solunumsal paternlerin değerlendirilmesinde diğer çalışmalarda da bu kısıtlılık bulunmaktadır. COVID-19 sonrası obstrüktif patern saptanması halinde bu hastalara reverzibilite testi uygulanarak ayırıcı tanı yapılması gerekir. Pozitif reverzibilite testi astımı, negatif reverzibilite testi uygun semptom ve maruziyet tarifleyen hastada (sigara, hava kirliliği, mesleki maruziyet vb.) KOAH'ı düşündürmekte olup bu hastalar tanı ve uygun tedavi için yönlendirilmelidir⁷⁹.

Spirometri Ölçümleri

Çalışmamızda FEV₁/FVC ortanca değeri 81 (48-92), FEV₁ % ortanca değeri 96 (49-127), FEV₁ lt ortanca değeri 2,99 (1,16-5,16), FVC % ortalama değeri 100±13 (61-154), FVC lt ortanca değeri 3,73 (1,40-6,55), MEF₂₅₋₇₅ ortanca değeri 82 (19-142) ve PEF % ortalama değeri 88±18 (46-150) olarak hesaplandı. Ülkemizde yapılan yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı çalışmamıza benzeyen bir araştırmada COVID-19 nedeniyle hastanede yatan bireylere taburculuk sonrası 3. ve 6. ayda spirometri testi uygulanmıştır. Üçüncü ve altıncı ayda sırasıyla FVC (%) 97,3 - 96,5, FEV₁ (%) 93 - 93,5, FEV₁/FVC 80,3 - 80,4, FEF₂₅₋₇₅ (%) 75,1 - 76,1 olarak ölçülmüş; spirometrilerinde anlamlı bir farklılık görülmesi de steroid tedavisi alanlarda FEV₁ ve FVC değerlerinde artış saptanmıştır⁷⁰. Çalışmamızda ölçülen değerler COVID-19 enfeksiyonu sonrası 4. aydan 37. aya kadar post COVID dönemini yansıtmakta; 166 katılımcı arasında sadece 9'unun hastanede yatış öyküsü bulunmaktadır. Çalışmamızdaki ölçülen değerler bahsi geçen çalışmadan daha iyi solunum durumun göstermektedir. Bu, iki çalışma arasındaki ölçüm farklarının hastane yatışıyla alakalı olduğunu düşündürmektedir. Eizaguirre ve arkadaşlarının COVID-19 pnömonisi geçiren hastaları bir yıl gözlemlediği çalışmada; SFT anormalliklerinin 12 ay sonunda %47'den %23'e düştüğünü gözlemlemişlerdir⁸⁵. Çalışmamızdaki hastaların bazal spirometri ölçüm değerleri bilinmemekte olup, eski ölçümlerle karşılaştırma yapılamamıştır. COVID-19'dan sonra geçen süre uzun olmakla (4-37 ay) birlikte hastaların %40'ını solunum fonksiyon bozukluğu nedeniyle göğüs hastalıkları kliniklerine yönlendirme gereği duyulmuştur.

Bununla birlikte İngiliz Toraks Derneği (BTS) kılavuzu, özellikle interstisyel akciğer hastalığı olduğundan şüphelenilen hastaların takibinde, taburculuktan en az üç ay sonra SFT'lerin değerlendirilmesini ve anormallik tespit edilmesi durumunda göğüs hastalıkları uzmanına sevk edilmesini önermektedir⁸⁶.

Solunum fonksiyonları ve demografik veriler

Post COVID semptomlar ve solunum fonksiyonları ile demografik verilerin ilişkilendirildiği birçok çalışma bulunmaktadır. Ancak fikir birliğine varılmış noktalar azdır. Çalışmamızda post COVID solunumsal semptom tarifleyenlerin yaş ortanca değeri 41 (20-75)'dir. İngiltere İstatistik Kurumu'nun (ONS) verilerine göre, long COVID semptom prevalansı en sık 35-49 yaş (%26,8), ardından 50-69 yaş (%26,1) ve >70 yaş (%18) olarak bulunmuştur⁸⁷. Araştırmamızda, yaş arttıkça normal olmayan spirometri sıklığının arttığı görülmüştür. Pulmoner fonksiyonel bozulma ve fibrozis ile ilişkili en önemli risk faktörlerinin yaş ve pnömoni şiddeti olduğunu bildiren birçok çalışma mevcuttur^{84,85}. Araştırmamızda da literatür ile uyumlu olarak ileri yaşta daha sık normal olmayan spirometri sonuçları gözlenmiştir.

Çalışmamızda da benzer şekilde post COVID solunumsal semptom gösteren hastalarda kadın cinsiyeti görülme oranı daha yüksek saptandı (%56,6'ya karşı %43,4). Araştırmamızda SFT sonuçları ile cinsiyet arasında bir ilişki saptanmadı. İtalya'da 377 kişi ile yapılan bir prospektif kohort çalışması, kadınların Post COVID sendrom tanısı alma riskinin erkeklere göre 3 kat daha yüksek olduğunu bildirmiştir⁸⁸. İngiltere İstatistik Kurumu'nun (ONS) yayınladığı verilere göre de long COVID semptom prevalansı, kadınlarda erkeklere oranla (%23,6 'ya karşı %20,7) daha yüksektir⁸⁷. Literatürde bu konuda çeşitli görüşler bulunmaktadır. Salem ve arkadaşları PCR(-) deneklerle, COVID pnömonisi geçirmiş hastaları kıyasladıkları vaka kontrol çalışmasında, kadın cinsiyetin bozulmuş akciğer difüzyonu için bağımsız bir ön belirleyici olabileceğini bildirmişlerdir⁸⁹. COVID-19 öncesi son bir sene içinde spirometri tetkiki yapılmış hastaların enfeksiyon sonrası spirometri ölçümlerini kıyaslayan başka retrospektif bir araştırma, sonuçlar arasında cinsiyetler arası fark bulmamıştır⁹⁰. Hastalık için erkek cinsiyet risk faktörü olsa da post COVID dönemdeki solunumsal etkilerin cinsiyet ile ilişkisi tam olarak netlik kazanmamıştır.

Araştırmamızda çalışmayan, eğitim düzeyi lise altı olan ve gelir düzeyi daha düşük olan gruplarda normal olmayan SFT görülme olasılığı daha yüksek bulundu. SARS-CoV-2 enfeksiyonu geçiren kişilerde kötü yaşam koşullarına sahip olma durumunun, daha kötü solunum fonksiyonlarına neden olabileceği düşünülmektedir. Bir araştırmada kötü yaşam

koşullarına sahip hastaların enfeksiyon sonrası yapılan SFT'lerinde FEV₁ ve FVC'de daha fazla düşüş olduğu görülmüştür⁸⁴.

Post COVID solunum fonksiyonları ile kişilerin sağlık durumlarının ilişkilendirildiği birçok çalışma bulunmaktadır. Araştırmamızda hastaların sigara kullanım durumu ile solunum fonksiyonları arasında bir ilişki bulunmamıştır. Ancak sigara p/y cinsinden tüketim miktarı arttıkça SFT'de bozulmanın daha yüksek oranda olduğu görülmüştür. SARS-CoV-2 ortaya çıktığı andan itibaren sigara kullanımının mortaliteyi artıran önemli nedenlerden biri olduğu düşünülmektedir⁹¹. Araştırmamızda kronik akciğer hastalığı olanların spirometrelerinde anormallik oranının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Kronik akciğer hastalığı olanlarda, COVID-19 sonrası solunum fonksiyonlarında azalma olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur⁹⁰. Ancak SARS-CoV-2 enfeksiyonu sonrası uygulanan SFT sonuçlarını en çok etkileyebilecek durumların başında solunumsal komorbidite ve sigara kullanımı gelmektedir; bu hastalarda solunum fonksiyonlarındaki bozulmanın sebebinin COVID-19 enfeksiyonundan çok bu nedenlere bağlı olması mümkündür.

Araştırmamızda hastaların COVID-19 ile ilgili özellikleri (hastalık şiddeti, evde/ayaktan takip durumu, tedavi şekli, pnömoni varlığı, geçen süre) ile SFT sonuçları arasında ilişki bulunmadı. Literatürde ağır/kritik hastalığı olan hastalardan hafif/orta şiddette hastalığı olanlara kıyasla normal olmayan SFT görülme olasılığının daha yüksek olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur⁷⁹. Yine bir sistematik derleme, kritik COVID-19'lu hastalarda solunum fonksiyonlarında bozulmanın daha sık görüldüğünü bildirmektedir⁸¹. Sonuçlarımızın bu açıdan farklı olmasını, çalışmamızda servis veya yoğun bakımda takip edilen hasta sayısının düşük olmasından ve çoğunlukla ayaktan tedavi görmüş, hastalığı hafif semptomlarla geçirmiş hastaları içermesinden kaynaklı olduğunu düşündürmektedir. Ek olarak çalışmamızda uzamış solunumsal semptomlar ile SFT sonuçları arasında bir ilişki saptanmamıştır. Yapılan bir kohort çalışmada benzer şekilde solunum semptomlarının COVID-19 hastalığı sonrası yaygın olduğunu ancak hastalığın şiddeti veya pulmoner fonksiyon ile ilişkili olmadığını bildirilmiştir⁹².

Araştırmamızda obstrüktif patern saptananların %26,9'unda hali hazırda obstrüktif akciğer hastalığı (astım, KOAH) bulunmaktaydı; %34,6'sı uzmana başvurmamış; %23,0'ünde yeni tanı akciğer hastalığı (astım, KOAH ve kronik bronşit) tespit edilmiş; %7,6'sının akciğer radyografisinde opasite izlenmesi ile antibiyoterapi tedavisi başlanmış; %7,6'sı post COVID olarak kabul edilmiş ve klinik/fonksiyonel takibe alınmıştır. Restriktif patern saptananların %40'ında halihazırda kronik akciğer hastalığı tanısı bulunmaktaydı; %60'ı post COVID

olarak kabul edilmiş ve klinik/fonksiyonel takibe alınmıştır. KHYH paterni saptananların, %25'inde hali hazırda kronik akciğer hastalığı bulunmaktaydı; %32,1'i uzmana başvurmamış; %21,4'ünde yeni tanı akciğer hastalığı (astım, pre-KOAH, kronik bronşit, OSAS) tespit edilmiş; %14,2'si post COVID olarak kabul edilmiş ve klinik/fonksiyonel takibe alınmıştır. Değişken ekstratorasik obstrüksiyon paterni saptananların, %30'unda hali hazırda kronik akciğer hastalığı bulunmaktaydı; %40'ı uzmana başvurmamış; %10'unda yeni tanı akciğer hastalığı (kronik bronşit) tespit edilmiş; %20'si post COVID olarak kabul edilmiş ve klinik/fonksiyonel takibe alınmıştır. Değişken intratorasik obstrüksiyon paterni saptanan iki hasta kronik akciğer hastalığı tanılı olup, uzmana başvurmamışlardı. Araştırmamızdaki hastaların takip durumları dikkate alındığında, spirometri sonuçları normal olmayan kişiler, COVID-19 dışı kronik akciğer hastalıklarının ve ekstrapulmoner nedenlerin tanı ve tedavisi için erken dönemde ileri tetkik amacıyla göğüs hastalıklarına yönlendirilmelidir. Bu nedenlerle uzamış semptomları olan hastaları kayıtlı olduğu, kolay erişebildiği, birinci basamak sağlık kurumlarında takip etmemizin; gerekli durumlarda üst basamağa sevk etmemizin önemini araştırmamızda olduğu gibi erken tanı, tedavi ve ayırıcı tanı hastalıklarının teşhis edilebilmesi için oldukça önemli olduğunu düşünmekteyiz.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

COVID-19 tüm dünyaya kısa sürede hızla yayılan temel olarak solunum sistemiyle birlikte multisistemik tutulum yapabilen viral bir hastalıktır. Giderek artan hasta sayısı ile birlikte bu hastalarda görülen uzamış semptomlar ortaya çıkmış; post COVID sendromu olarak adlandırılan bu durumun patogenezi ve hastalığın kişilerin solunum fonksiyonları üzerine etkisi halen net olarak aydınlatılamamıştır. Bu bağlamda COVID-19'un hastaların üzerindeki kısa ve uzun vadeli sonuçlarını izlemek ve etkilerini açığa kavuşturabilmek için başvurulabilecek merkezlerin başında birinci basamak sağlık hizmetleri gelmektedir.

Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlara göre;

- COVID-19 sonrası solunumsal semptomları devam eden kişilere solunum fonksiyon testi bağlı bulundukları aile hekimliği merkezlerinde uygulanmalıdır. Spirometri sonuçları normal olmayan kişiler, COVID-19 dışı ve ekstrapulmoner nedenleri de dikkate alınarak, erken dönemde ileri tetkik için göğüs hastalıklarına yönlendirilmelidir.
- Spirometri sonucu obstrüktif patern saptananlara, reverzibilite testi de beraberinde uygulanmalıdır. Restriktif patern saptananlar akciğer görüntülemesi, total akciğer kapasitesi ve karbonmonoksit difüzyon kapasitesi ölçümü gibi ileri tetkiklerin yapılması için göğüs hastalıklarına yönlendirilmelidir.
- COVID-19 sonrası pulmoner sekellerin gerçek yükünü anlamak için hastaların takibi gerekmektedir ancak solunum fonksiyon testlerinin kimlere uygulanması ve hastaların ne kadar süre ile takip edilmeleri gerektiği net değildir. Bu takip ve erken tanı hizmetlerinin tüm hastaların kayıtlı olduğu, kolay erişebildiği, toplumda sık görülen hastalıkların tanı, tedavi ve izlem süreçlerinin yürütüldüğü birinci basamak sağlık kurumlarında verilmesi hizmete erişimi kolaylaştırabilir.
- Çalışmamızda ileri yaş, kadın cinsiyet, kronik akciğer hastalığı öyküsü, yüksek sigara tüketim miktarı, düşük sosyoekonomik düzey risk faktörü olarak saptanmış olup; bu grup hastalara daha çok dikkat edilmelidir.
- Ülkemizde birinci basamakta özellikle semptomatik hastaların değerlendirilmesinde ucuz, kolay uygulanabilir ve komplikasyon oranları düşük olması nedeniyle spirometri uygulamaları yaygınlaştırılabilir. Bu sayede

hastaların sağlık hizmetine ulaşımının kolaylaştırılması ve gereğinde üst basamaklara sevkinin hızlandırılması sağlanabilir. Aile hekimlerinin spirometri uygulama ve yorumlama konusunda yetkin olmaları önemlidir.

- COVID-19 enfeksiyonu sonrası hastalar, sağlık profesyonelleri tarafından dikkatle izlenmeli, hastalığın olası komplikasyonları ve uzamış semptomları erken dönemde tespit edilerek olası geri dönüşümsüz hasarın önüne geçilmelidir.



7.SINIRLILIKLAR

Bu çalışmanın en önemli kısıtlaması; tek merkezli olması, kontrol grubu olmaması ve hastaların önceki akciğer fonksiyonlarının bilinmemesidir.

nceki solunum yolu hastalıkları, solunumsal komorbiditeler, sigaranın etkileri veya hava kirliliği nedeniyle akciğer fonksiyonlarında bozulma olabileceği göz önünde bulundurulduğunda, solunum fonksiyon testi sonuçlarının bu durumlardan etkilenmesi olasıdır.



EK-1. Gönüllü Bilgilendirme Formu

GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

“COVID-19 sonrası uzamış semptomları bulunan hastaların solunum fonksiyonlarının spirometre ile değerlendirilmesi: Birinci basamak araştırması” isimli bu çalışma

Marmara Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Arzu Uzuner ve Asistan Dr. Mürüvet Avcı tarafından yürütülecektir.

Çalışmanın amacı; COVID-19 enfeksiyonu sonrası uzamış solunumsal semptomları bulunan hastaların solunum fonksiyonlarının spirometre ile değerlendirilmesi ve ilişkili risk faktörlerinin araştırılmasıdır.

Polikliniğimize geldiğinizde öncelikle yüz yüze görüşme yapılarak çalışmanın düzeni ve işleyişi hakkında bilgilendirileceksiniz. Çalışmaya katılmayı kabul etmeniz durumunda sağlığınıza ilgili bir soru formunu doldurmanız istenecektir. COVID-19 enfeksiyonu sırasında yapılan testleriniz ve akciğer grafisi, akciğer tomografisi gibi görüntüleme sonuçlarınız da veriler arasında değerlendirilecektir. Kapsamlı fizik muayeneniz yapıldıktan sonra uygun koşullarda solunum fonksiyon testi (spirometri) uygulanacaktır.

Bu çalışmada katılım gönüllülük esası ile yapılır. Bu çalışmaya katılmayı reddedebilir ya da çalışmadan istediğiniz anda ayrılabilirsiniz. Bu durumlarda alacağınız sağlık hizmetinde bir aksama olmayacaktır. Araştırma süresince ve sonrasında kimlik bilgileriniz gizli tutulacak, kişisel bilgilerinizin gizliliğine saygı gösterilecektir.

Anlaşılmayan noktaları sormaktan lütfen çekinmeyiniz.

Zaman avırdığınız için teşekkür ederiz.

EK-2. Aydınlatılmış Onam Formu

GÖNÜLLÜ ONAY FORMU (Ayrı Sayfada)

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı-soyadı, İmzası, Adresi (varsa telefon no., faks no,...)

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin adı-soyadı, imzası, adresi (varsa telefon no., faks no,...)

Açıklamaları yapan araştırmacının adı-soyadı, imzası

Rıza alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin adı-soyadı, imzası, görevi

EK-3. Muayene Formu

Veri Formu																
1) Hasta Bilgileri Adı: _____ Soyadı: _____ Yaş: _____ Cinsiyet: ☐ Erkek ☐ Kadın T.C. Kimlik N.: _____ Telefon: _____ İkamet Adresi: _____ Meslek: _____ 2) Komorbiditeler Kronik hastalıkları _____ Düzenli kullandığı ilaçlar: _____ 3) Sigara ve Maruziyet Öyküsü: ☐ Aktif içiyor Paket/Yıl: _____ ☐ Eski kullanıcı ☐ Pasif maruziyet ☐ Hiç kullanmamış ☐ Nargile ☐ e-Sigara ☐ İş yeri veya ev ortamında toz/duman/küf/biyomas vb. maruziyeti var 4) COVID-19 Bilgileri a. PCR pozitifliği tarihi 1: _____ 2: _____ 3: _____ b. Hastalığın seyri ☐ Evde/Ayaktan ☐ Hastane yatışı Yatış oldu ise; Süre: _____ (gün) ☐ Servis ☐ Yoğun bakım ☐ O2 inhalasyonu ☐ NIMV ☐ Entübasyon 5) Radyolojik tutulum: _____ 6) Taburculukta uzun süreli kullanmak üzere inhaler/cihaz reçetelendi mi? ☐ Evet ☐ Hayır	7) Aktif Şikayetleri ve Süresi ☐ Nefes darlığı: _____ ☐ Öksürük: _____ ☐ Göğüs ağrısı: _____ ☐ Balgam: _____ ☐ Öksürük ile kan tükürme: _____ ☐ Efor kapasitesinde azalma: _____ ☐ Diğer: _____ 8) Fizik Muayene Bulguları Vital Bulgular: Ateş: _____ Nb: _____ KB: _____ SpO2: % _____ DSS: % _____ Patolojik muayene bulguları: _____ 9) Spirometri ☐ Hasta koopere olabildi ve uygunluk kriterlerini taşıyabilen spirometri tetkiki yapılabildi. ☐ Yapılamadı. Nedeni: _____ Değerler: <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr> <td>FEV1/FVC</td> <td>%</td> <td></td> </tr> <tr> <td>FEV1</td> <td>%</td> <td>lt</td> </tr> <tr> <td>FVC</td> <td>%</td> <td>lt</td> </tr> <tr> <td>PEF</td> <td>%</td> <td></td> </tr> <tr> <td>MMEF25-75</td> <td>%</td> <td></td> </tr> </table> Akım-volüm eğrisi ve değerlere göre yorum: _____ 10) Sonuç: ☐ Tedavisiz takip ☐ Tedavi başlandı ☐ İleri tetkik/tedavi iht. nedeniyle üst basamağa sevk	FEV1/FVC	%		FEV1	%	lt	FVC	%	lt	PEF	%		MMEF25-75	%	
FEV1/FVC	%															
FEV1	%	lt														
FVC	%	lt														
PEF	%															
MMEF25-75	%															

9.KAYNAKLAR

1. COVID-19 - China. World Health Organization (WHO). Accessed 30.07.2023, <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2020-DON233>
 2. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, et al. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses—a statement of the Coronavirus Study Group. *BioRxiv*. 2020;
 3. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. Accessed 30.07.2023, <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
 4. Guo ZD, Wang ZY, Zhang SF, et al. Aerosol and Surface Distribution of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Hospital Wards, Wuhan, China, 2020. *Emerg Infect Dis*. Jul 2020;26(7):1583-1591. doi:10.3201/eid2607.200885
 5. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Accessed 06.09.2023, <https://covid19.who.int/>
 6. Treanor J. Viral Infections of the Lung and Respiratory Tract. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders Sixth Edition*. 2023:2181-2202:chap 126.
 7. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. Mar 2020;579(7798):270-273. doi:10.1038/s41586-020-2012-7
 8. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. Jun 2004;203(2):631-7. doi:10.1002/path.1570
 9. European Centre for Disease Prevention and Control. Prevalence of post COVID-19 condition symptoms: A systematic review and meta-analysis of cohort study data stratified by recruitment setting. 27 October 2022. ECDC: Stockholm; 2022. Accessed 27.08.2023, <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/prevalence-post-covid-19-condition-symptoms-systematic-review-and-meta-analysis>
 10. National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines. *COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19*. National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Copyright © NICE 2020.; 2020.
11. Chen C, Hupert SR, Zimmermann L, Shi X, Fritsche LG, Mukherjee B. Global Prevalence of Post-Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Condition or Long COVID: A Meta-Analysis and Systematic Review. *J Infect Dis*. Nov 1 2022;226(9):1593-1607. doi:10.1093/infdis/jiac136
 12. Antoniou KM, Vasarmidi E, Russell AM, et al. European Respiratory Society statement on long COVID follow-up. *Eur Respir J*. Aug 2022;60(2)doi:10.1183/13993003.02174-2021
 13. Sağlık Bakanlığında: Aile hekimliği uygulama yönetmeliğinde değişiklik yapılmasına dair yönetmelik. Resmi Gazete. Accessed 27.08.2023, <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2017/05/20170516-1.htm>
 14. Green A. Li wenliang. *The Lancet*. 2020;395(10225):682.
 15. Xiao K, Zhai J, Feng Y, et al. Isolation of SARS-CoV-2-related coronavirus from Malayan pangolins. *Nature*. Jul 2020;583(7815):286-289. doi:10.1038/s41586-020-2313-x
 16. McIntosh K. Coronaviruses. UpToDate, Waltham, MA. Accessed 31.08.2023, <https://www.uptodate.com/>
 17. Hartenian E, Nandakumar D, Lari A, Ly M, Tucker JM, Glaunsinger BA. The molecular virology of coronaviruses. *J Biol Chem*. Sep 11 2020;295(37):12910-12934. doi:10.1074/jbc.REV120.013930
 18. de Wilde AH, Snijder EJ, Kikkert M, van Hemert MJ. Host Factors in Coronavirus Replication. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2018;419:1-42. doi:10.1007/82_2017_25
 19. Li F. Structure, Function, and Evolution of Coronavirus Spike Proteins. *Annu Rev Virol*. Sep 29 2016;3(1):237-261. doi:10.1146/annurev-virology-110615-042301
 20. Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *J Adv Res*. Jul 2020;24:91-98. doi:10.1016/j.jare.2020.03.005

21. Satija N, Lal SK. The molecular biology of SARS coronavirus. *Ann N Y Acad Sci.* Apr 2007;1102(1):26-38. doi:10.1196/annals.1408.002
 22. Güngördü N, Börekçi Ş. Patogenezi. In: Ulubay G, Özyılmaz E, Köktürk N, eds. *Pandeminin 3 Yılına Girerken COVID-19'a Güncel Yaklaşım*. Türk Toraks Derneği; 2023:13-28.
 23. Bosch BJ, van der Zee R, de Haan CA, Rottier PJ. The coronavirus spike protein is a class I virus fusion protein: structural and functional characterization of the fusion core complex. *J Virol.* Aug 2003;77(16):8801-11. doi:10.1128/jvi.77.16.8801-8811.2003
 24. Jackson CB, Farzan M, Chen B, Choe H. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. *Nat Rev Mol Cell Biol.* Jan 2022;23(1):3-20. doi:10.1038/s41580-021-00418-x
 25. Aleem A, Akbar Samad AB, Vaqar S. Emerging Variants of SARS-CoV-2 and Novel Therapeutics Against Coronavirus (COVID-19). *StatPearls*. StatPearls Publishing
- Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.
26. SARS-CoV-2 Variant Classifications and Definitions. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Accessed 09.09.2023, <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-classifications.html>
 27. Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, Sax PE. Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. *Ann Intern Med.* Jan 2021;174(1):69-79. doi:10.7326/m20-5008
 28. McIntosh K. COVID-19: Epidemiology, virology, and prevention. UpToDate, Waltham, MA. Accessed 13.09.2023, <https://www.uptodate.com/>
 29. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). World Health Organization. Accessed 13.09.2023, <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>
 30. Kotlyar AM, Grechukhina O, Chen A, et al. Vertical transmission of coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *American journal of obstetrics and gynecology.* 2021;224(1):35-53. e3.
 31. Eastin C, Eastin T. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China: Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. *N Engl J Med.* 2020 Feb 28 [Online ahead of print. *Journal of Emergency Medicine.* 2020;58(4):711-712.
 32. Achaiah NC, Subbarajasetty SB, Shetty RM. R(0) and R(e) of COVID-19: Can We Predict When the Pandemic Outbreak will be Contained? *Indian J Crit Care Med.* Nov 2020;24(11):1125-1127. doi:10.5005/jp-journals-10071-23649
 33. COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Erişkin Hasta Tedavisi. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Bilimsel Danışma Kurulu Çalışması. Accessed 13.09.2023, <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/43095/0/covid-19rehberieriskinhastayonetimivedav-12042022pdf.pdf>
 34. Organization WH. *Diagnostic testing for SARS-CoV-2: interim guidance, 11 September 2020.* 2020.
 35. Tekol SD. SARS-CoV-2: Virolojisi ve Tanıda Kullanılan Mikrobiyolojik Testler. *Southern Clinics of Istanbul Eurasia.* 2020;
 36. Jarrom D, Elston L, Washington J, et al. Effectiveness of tests to detect the presence of SARS-CoV-2 virus, and antibodies to SARS-CoV-2, to inform COVID-19 diagnosis: a rapid systematic review. *BMJ evidence-based medicine.* 2022;27(1):33-45.
 37. Zheng Z, Peng F, Xu B, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *Journal of infection.* 2020;81(2):e16-e25.
 38. Codo AC, Davanzo GG, de Brito Monteiro L, et al. Elevated glucose levels favor SARS-CoV-2 infection and monocyte response through a HIF-1 α /glycolysis-dependent axis. *Cell metabolism.* 2020;32(3):437-446. e5.
 39. Zhao Q, Meng M, Kumar R, et al. The impact of COPD and smoking history on the severity of COVID-19: A systemic review and meta-analysis. *Journal of medical virology.* 2020;92(10):1915-1921.

40. Lippi G, Wong J, Henry BM. Hypertension and its severity or mortality in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis. *Pol Arch Intern Med*. 2020;130(4):304-309.
41. Holt H, Talaei M, Greenig M, et al. Risk factors for developing COVID-19: a population-based longitudinal study (COVIDENCE UK). *Thorax*. Sep 2022;77(9):900-912. doi:10.1136/thoraxjnl-2021-217487
42. BMJ Best Practice. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) - Epidemiology. Accessed 27.09.2023, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000201/epidemiology>
43. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *American journal of hematology*. 2020;95(7):834-847.
44. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA internal medicine*. 2020;180(7):934-943.
45. Fang Y, Zhang H, Xie J, et al. Sensitivity of chest CT for COVID-19: comparison to RT-PCR. *Radiology*. 2020;296(2):E115-E117.
46. Zhao W, Zhong Z, Xie X, Yu Q, Liu J. Relation between chest CT findings and clinical conditions of coronavirus disease (COVID-19) pneumonia: a multicenter study. *Ajr Am J Roentgenol*. 2020;214(5):1072-1077.
47. Penha D, Pinto EG, Matos F, et al. CO-RADS: Coronavirus Classification Review. *J Clin Imaging Sci*. 2021;11:9. doi:10.25259/jcis_192_2020
48. Jean S-S, Lee P-I, Hsueh P-R. Treatment options for COVID-19: The reality and challenges. *Journal of microbiology, immunology and infection*. 2020;53(3):436-443.
49. COVID-19 Bilgilendirme Platformu, COVID-19 Rehberi, Erişkin Hasta Tedavisi. T.C. Sağlık Bakanlığı. Accessed 30.09.2023, <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66926/eriskin-hasta-tedavisi.html>
50. Babayigit C, Kocuturk N, Kul S, et al. The association of antiviral drugs with COVID-19 morbidity: The retrospective analysis of a nationwide COVID-19 cohort. *Frontiers in medicine*. 2022;9:894126.
51. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(21):2041-2052.
52. Choy K-T, Wong AY-L, Kaewpreedee P, et al. Remdesivir, lopinavir, emetine, and homoharringtonine inhibit SARS-CoV-2 replication in vitro. *Antiviral research*. 2020;178:104786.
53. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A trial of lopinavir–ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *New England journal of medicine*. 2020;382(19):1787-1799.
54. Özlüßen B, Kozan Ş, Akcan RE, et al. Effectiveness of favipiravir in COVID-19: a live systematic review. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2021;40:2575-2583.
55. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19—preliminary report. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(19):1813-1836.
56. Group RC. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(8):693-704.
57. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. May 2020;18(5):1094-1099. doi:10.1111/jth.14817
58. Shah W, Hillman T, Playford ED, Hishmeh L. Managing the long term effects of covid-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline. *bmj*. 2021;372
59. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *Jama*. 2020;324(6):603-605.
60. Evans RA, Leavy OC, Richardson M, et al. Clinical characteristics with inflammation profiling of long COVID and association with 1-year recovery following hospitalisation in the UK: a prospective observational study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2022;10(8):761-775.
61. Vibholm LK, Nielsen SS, Pahus MH, et al. SARS-CoV-2 persistence is associated with antigen-specific CD8 T-cell responses. *EBioMedicine*. 2021;64

62. Yao X-H, He Z-C, Li T-Y, et al. Pathological evidence for residual SARS-CoV-2 in pulmonary tissues of a ready-for-discharge patient. *Cell research*. 2020;30(6):541-543.
63. Kalkeri R, Goebel S, Sharma GD. SARS-CoV-2 shedding from asymptomatic patients: contribution of potential extrapulmonary tissue reservoirs. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2020;103(1):18.
64. Ramakrishnan RK, Kashour T, Hamid Q, Halwani R, Tleyjeh IM. Unraveling the mystery surrounding post-acute sequelae of COVID-19. *Frontiers in immunology*. 2021;12:686029.
65. Hanrath AT, Payne BA, Duncan CJ. Prior SARS-CoV-2 infection is associated with protection against symptomatic reinfection. *Journal of Infection*. 2021;82(4):e29-e30.
66. Kuba K, Imai Y, Rao S, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nature medicine*. 2005;11(8):875-879.
67. Jackson CB, Farzan M, Chen B, Choe H. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2022/01/01 2022;23(1):3-20. doi:10.1038/s41580-021-00418-x
68. İnal AS, Duman ZG, Kurtaran B. SARS-CoV-2 Mikrobiyoloji ve Patogenez. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*. 2020;29(Özel Sayı):11-23.
69. Torres-Castro R, Vasconcello-Castillo L, Alsina-Restoy X, et al. Respiratory function in patients post-infection by COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Pulmonology*. 2021;27(4):328-337.
70. Kafkas MK, Tüzün S, Hacıağaoğlu N, Çetin H, Cömert SŞ, Şimşek EE. Change of pulmonary function tests in hospitalized COVID-19 patients at third and sixth month follow-up. *Family Practice*. 2022:cmac145.
71. Andrejak C, Cottin V, Crestani B, et al. Guide for management of patients with possible respiratory sequelae after a SARS-CoV-2 pneumonia. Support proposals developed by the French-speaking Respiratory Medicine Society. Version of 10 November 2020. *Revue des Maladies Respiratoires*. 2020;38(1):114-121.
72. British Thoracic Society Guidance on Respiratory Follow Up of Patients with a Clinico-Radiological Diagnosis of COVID-19 Pneumonia. British Thoracic Society (BTS). Accessed 01.10.2023, <https://www.brit-thoracic.org.uk/quality-improvement/covid-19/covid-19-information-for-the-respiratory-community/#bts-guidance-on-respiratory-follow-up-of-patients-with-radiologically-confirmed-covid-19-pneumonia>
73. Türkiye Sağlık Araştırması, 2022. Türkiye İstatistik Kurumu. Accessed 01.10.2023, <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Türkiye-Health-Survey-2022-49747>
74. 16 Mayıs 2017 Tarihli Resmi Gazete Sayı 30068. "Aile Hekimliği Uygulama Yönetmeliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik". T.C. Sağlık Bakanlığı. 01.10.2023. <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2017/05/20170516-1.htm>
75. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, et al. Standardization of spirometry 2019 update. An official American thoracic society and European respiratory society technical statement. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2019;200(8):e70-e88.
76. Kamal M, Abo Omirah M, Hussein A, Saeed H. Assessment and characterisation of post-COVID-19 manifestations. *International journal of clinical practice*. 2021;75(3):e13746.
77. Seeßle J, Waterboer T, Hippchen T, et al. Persistent symptoms in adult patients 1 year after coronavirus disease 2019 (COVID-19): a prospective cohort study. *Clinical infectious diseases*. 2022;74(7):1191-1198.
78. Watase M, Miyata J, Terai H, et al. Cough and sputum in long COVID are associated with severe acute COVID-19: a Japanese cohort study. *Respiratory Research*. 2023;24(1):283.
79. Toh MR, Teo YR, Poh LCR, et al. Impact of COVID infection on lung function test and quality of life. *Scientific Reports*. 2023;13(1):17275.
80. Zhao Y-m, Shang Y-m, Song W-b, et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *EClinicalMedicine*. 2020;25

81. Lee JH, Yim J-J, Park J. Pulmonary function and chest computed tomography abnormalities 6–12 months after recovery from COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Respiratory Research*. 2022;23(1):233.
82. Modi P, Cascella M. Diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide. 2020;
83. Huang Y, Tan C, Wu J, et al. Impact of coronavirus disease 2019 on pulmonary function in early convalescence phase. *Respiratory research*. 2020;21:1-10.
84. Sivori M, Gonzalez A, Saldarini F, et al. Clinical, functional and tomographic respiratory sequels of patients hospitalized for COVID-19 at six month of diagnosis: SECUELAR-19 trial. *Medicina*. 2022;82(5):673-683.
85. Eizaguirre S, Sabater G, Belda S, et al. Long-term respiratory consequences of COVID-19 related pneumonia: a cohort study. *BMC Pulmonary Medicine*. 2023;23(1):439.
86. Society BT. British Thoracic Society guidance on respiratory follow up of patients with a clinico-radiological diagnosis of COVID-19 pneumonia. 2020. Available from: Available from: <https://www.brit-thoracic.org.uk/about-us/covid-19-information-for-the-respiratory-community>. 2020;
87. Crook H, Raza S, Nowell J, Young M, Edison P. Long covid—mechanisms, risk factors, and management. *bmj*. 2021;374
88. Bai F, Tomasoni D, Falcinella C, et al. Female gender is associated with long COVID syndrome: a prospective cohort study. *Clinical microbiology and infection*. 2022;28(4):611. e9-611. e16.
89. Salem AM, Al Khathlan N, Alharbi AF, et al. The long-term impact of COVID-19 pneumonia on the pulmonary function of survivors. *International journal of general medicine*. 2021:3271-3280.
90. Lewis KL, Helgeson SA, Tatari MM, Mallea JM, Baig HZ, Patel NM. COVID-19 and the effects on pulmonary function following infection: A retrospective analysis. *EClinicalMedicine*. 2021;39
91. Lacedonia D, Scioscia G, Santomasi C, et al. Impact of smoking, COPD and comorbidities on the mortality of COVID-19 patients. *Scientific Reports*. 2021;11(1):19251.
92. Chun HJ, Coutavas E, Pine AB, et al. Immunofibrotic drivers of impaired lung function in postacute sequelae of SARS-CoV-2 infection. *JCI insight*. 2021;6(14)