

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

COVID-19 HASTALARININ UZUN DÖNEM TAKİBİ

**UZMANLIK TEZİ
Arş. Gör. Dr. Zülfer OBUZ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Gamze KIRKIL**

ELAZIĞ

2023

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Metin Kaya GÜRGÖZE

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Teyfik TURGUT

Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Gamze KIRKIL _____ **Danışman**

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

_____.
_____.
_____.
_____.
_____.

TEŞEKKÜR

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim ve tez çalışmalarım boyunca bana bilimsel bir çalışma ortamı sunan, benden yardım ve desteklerini esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Gamze KIRKIL hocama katkılarından dolayı teşekkür ederim. Eğitimime verdikleri katkıdan dolayı başta Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Teyfik Turgut olmak üzere tüm Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine ve tüm ekibe teşekkürlerimi sunarım. Hayatımın her döneminde desteklerini esirgemeyen, başarılarımda büyük emekleri olan anneme, babama, kardeşlerime ve tüm sevdiklerime teşekkür ederim.



ÖZET

Bu çalışmada, COVID-19 geçiren hastalarda taburculuk sonrası devam eden bulguların varlığı ve yaşam kalitesine etkilerinin araştırılması amaçlandı.

Ocak-Nisan 2021 tarihleri arasında yatarak takip edilen 90 COVID-19 hastası çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik verileri, komorbiditeleri, görüntüleme ve laboratuvar bulguları kaydedildi. Kontrollerde hastaların semptomları sorgulandı, yaşam kalitesi ile ilgili anket formları dolduruldu, laboratuvar bulguları kaydedildi, radyolojik tetkikleri yapıldı.

Hastaların 28'inin O₂ ihtiyacı olmayan grupta (Grup 1), 46'sının O₂ ihtiyacı olan grupta (Grup 2) ve 16'sının invaziv mekanik ventilasyon (IMV)-noninvaziv mekanik ventilasyon (NIMV) ihtiyacı olan (Grup 3) grupta olduğu saptandı. Cinsiyet açısından 3 grup arasında fark saptanmadı. Grup 3'ün yaş ortalamasının ve komorbidite varlığı oranının Grup 1 ve Grup 2'den yüksek olduğu belirlendi. Toraks BT bulguları arasında en sık buzlu cam opasitesi ve konsolidasyon saptandı. Grup 3'teki hastaların tümü hastanede yatış sürecinde exitus olduğu için post-COVID değerlendirmesine alınamadı. Post-COVID 3. ayda retiküler patern ve buzlu cam oranının Grup 2'de Grup 1'e göre yüksek olduğu belirlendi. Post-COVID 6. ayda sadece Grup 2'de 2 hastada Toraks BT'de patolojik bulgu saptandı. Post-COVID 3. ayda tüm hastaların %88.6'sında semptom olduğu, en sık saptanan semptomların yorgunluk ve miyalji olduğu belirlendi. Post-COVID 6. ayda olguların hiçbirinde semptom olmadığı tespit edildi. Post-COVID 3 ve 6. aylarda yapılan yaşam kalitesini değerlendiren anketlerde, gruplar arasında fark olmadığı, her iki gruptaki hastaların çoğunluğunun COVID öncesi sağlık durumlarına döndükleri saptandı.

Sonuç olarak, COVID-19 tanısı alan hastalar taburcu olduktan sonra da takip edilmelidir, çünkü 6 aya kadar semptom ve bulgular sebat edebilir. Hastaneye yatış esnasında yoğun bakım ihtiyacı olmayan hastalarda post-COVID sekel kalma riskinin düşük olduğu düşünülebilir.

Anahtar kelimeler: COVID-19, post-COVID, radyoloji, yaşam kalitesi anketleri

ABSTRACT

LONG TERM FOLLOW UP COVID-19 PATIENTS

This study aimed to investigate the presence of symptoms that persist after discharge in patients with COVID-19 and their effects on quality of life.

Ninety COVID-19 patients who were hospitalized between January and April 2021 were included in the study. Demographic data, comorbidities, imaging and laboratory findings of the patients were recorded. During the follow-up visits, the patients' symptoms were questioned, quality of life questionnaires were filled out, laboratory findings were recorded, and radiological examinations were performed.

It was determined that 28 of the patients did not require O₂ (Group 1), 46 required O₂ (Group 2), and 16 required IMV-NIMV (Group 3). There was no difference between the 3 groups in terms of gender. It was determined that the average age and comorbidity rate of Group 3 was higher than Group 1 and Group 2. Among the thorax CT findings, ground glass opacity and consolidation were the most common findings. Since all patients in Group 3 died during hospitalization, they could not be included in post-COVID evaluation. In the 3rd month post-COVID, the reticular pattern and ground glass ratio were determined to be higher in Group 2 than in Group 1. In the 6th month post-COVID, only 2 patients in Group 2 had pathological findings on Thorax CT. It was determined that 88.6% of all patients had symptoms in the 3rd post-COVID month, and the most common symptoms were fatigue and myalgia. It was determined that none of the cases had symptoms in the 6th month post-COVID. In the surveys evaluating the quality of life conducted in the 3rd and 6th months of post-COVID, it was determined that there was no difference between the groups, and the majority of patients in both groups returned to their pre-COVID health status.

In conclusion, patients diagnosed with COVID-19 should be followed after discharge, because symptoms and signs may persist for up to 6 months. It can be thought that the risk of post-COVID sequelae is low in patients who do not need intensive care during hospitalization.

Keywords: COVID-19, post-COVID, radiology, quality of life questionnaire

İÇİNDEKİLER

DEKANLIK ONAYI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
TABLO LİSTESİ	viii
ŞEKİL LİSTESİ	ix
KISALTMALAR LİSTESİ	x
1. GİRİŞ	1
1.1. Genel Bilgiler	2
1.1.1. Covid-19 Tanımı ve Tarihçesi	2
1.1.2. Virüs Yapısı	2
1.1.3. Epidemiyoloji	4
1.1.4. Patogenez	4
1.1.5. Bulaşma Yolu	5
1.1.6. Klinik Özellikler	6
1.1.7. Tanı	8
1.1.7.1. Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu	8
1.1.7.2. Kültür	10
1.1.7.3. Serolojik Testler	10
1.1.7.4. Laboratuvar	10
1.1.7.5. Görüntüleme	13
1.1.7.6. Akciğer Grafisi	14
1.1.7.6.1. Bilgisayarlı Tomografi	14
1.1.8. Tedavi	17
1.1.8.1. COVID-19 Tedavisinde Farmakolojik Hedefler	17
1.1.8.1.1. Antiviral Tedavi	17
1.1.8.1.2. Antibiyotik Tedaviler	18
1.1.8.1.3. İmmünmodülatör Tedaviler	18
2. GEREÇ ve YÖNTEM	21
2.1. İstatistiksel analiz	22
3. BULGULAR	24

4. TARTIŞMA	31
5. KAYNAKLAR	39
6. ÖZGEÇMİŞ	52



TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Hastaların demografik verileri, komorbidite durumları, takip, yatış ve semptom süreleri	25
Tablo 2.	Hastaların başvuru sırasındaki laboratuvar değerleri	26
Tablo 3.	Başvuru sırasında hastaların Toraks BT'lerinde patolojik bulgu varlığı	26
Tablo 4.	Hastaların Toraks BT bulguları	27
Tablo 5.	Grupların Post-COVID 3. ayda Toraks BT'de buzlu cam, konsolidasyon ve retiküler opasite oranları	27
Tablo 6.	Hastaların post-COVID 3. ay serum lenfosit, ferritin, D-dimer ve CRP düzeyleri	28
Tablo 7.	Post-COVID 3. ay kontrolde semptom dağılımı	28
Tablo 8.	Post-COVID 3. ayda hastaların “şu anki sağlık durumu”	29
Tablo 9.	Post-COVID 3. ayda Grup 1 ve Grup 2'deki hastaların EQ-5D Genel Yaşam Kalitesi Ölçeğinin her bir maddesine verdikleri cevapların frekans dağılımı	29
Tablo 10.	Post-COVID 6. ayda Grup 1 ve Grup 2'deki hastaların EQ-5D Genel Yaşam Kalitesi Ölçeğinin her bir maddesine verdikleri cevapların frekans dağılımı	30
Tablo 11.	Grup 1 ve Grup 2'deki hastaların Post-COVID 3. ve 6. ayda “EQ-5D Genel Yaşam Kalitesi Ölçeği” ortalama genel skorları	30

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Koronavirüsün yapısal proteinleri	3
Şekil 2.	(a) Akciğer grafisinde bilateral orta ve alt alanlarda nonhomojen opasite artışı (b) Akciğer grafisinde bilateral, orta ve alt alanlarda, periferik yerleşimli, düzensiz sınırlı non homojen opasite artışları	14
Şekil 3.	(a-c) Toraks BT’de bilateral yerleşimli buzlu cam opasiteleri	15
Şekil 4.	(a, b) Toraks BT’de multifokal, segmental, daha çok alt lob ve periferik yerleşimli, irregüler sınırlı konsolidasyonlar	15
Şekil 5.	EQ-5D indeks skor hesabında kullanılan katsayılar	22

KISALTMALAR LİSTESİ

ACE-2	: Anjiyotensin dönüştürücü enzim-2
ARDS	: Akut solunum sıkıntısı sendromu
BT	: Bilgisayarlı tomografi
COVID-19	: Coronavirus disease 2019
CRP	: C- reaktif protein
DİK	: Dissemine intravasküler koagülasyon
DLCO	: Karbon monoksit difüzyon kapasitesi
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EC50	: Yarım maksimum etkili konsantrasyon
ECMO	: Ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu
EKG	: Elektrokardiografi
ESH	: Eritrosit Sedimantasyon Hızı
EQ-5D-5L	: EuroQol beş ölçekli, beş seviyeli anket
FEV₁	: Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim
FVC	: Zorlu vital kapasite
GİS	: Gastrointestinal sistem
GM-CSF	: Granülosit-makroraj koloni stimulan faktör
HFNC	: Yüksek akımlı nazal kanül
IMV	: İnvaziv mekanik ventilasyon
IFN	: Interferon
İL	: İnterlökin
İVİG	: İntravenöz immünglobulin
JAK	: Janus kinaz
MAS	: Makrofaj aktivasyonu sendromu
MERS-CoV	: Orta Doğu Solunum Sendromu Koronavirüsünü
mMrc	: Modifiye İngiliz Medikal Araştırma Konseyi
NIV	: Noninvaziv mekanik ventilasyon
NLR	: Nötrofil/lenfosit oranı
PZR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
RNA	: Ribonükleik Asit

SARS-CoV-2: Ağır Akut Solunum Sendromu Koronavirüs-2

SFT : Solunum Fonksiyon Testi

SOFA : Sıralı Organ Yetmezliği Değerlendirmesi

SpO₂ : Oksijen Saturasyonu

6DYT : 6 Dakika Yürüme Testi



1. GİRİŞ

Aralık 2019’da, Wuhan, Çin’de ağır akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) ile enfekte olan hastalar tanımlandı (1). Virüsün neden olduğu pnömoni, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından koronavirüs hastalığı (COVID-19) olarak isimlendirildi. Virüs belirgin infektivite ve virülansa sahip olması nedeniyle tüm dünyada paniğe neden oldu ve Mart 2020’de DSÖ, COVID-19’u pandemi olarak ilan etti (2). COVID-19 vakalarının çoğu hafif-orta şiddette olsa da, %14’ü ağır, %5’i ise kritik olarak sınıflandırılmıştır (3). Olgu fatalite oranları %1 olarak bildirilmektedir (4). Son verilere göre COVID-19 vaka sayısı 750 milyon, ölüm sayısı 7 milyondur (5).

COVID-19 enfeksiyonu farklı sistemleri etkileyen bir hastalıktır, bu nedenle de klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguları çok değişkendir. Erişkinlerde en sık görülen semptomlar; ateş ve öksürüktür, daha az sıklıkta gastrointestinal, oftalmolojik ve nörolojik semptomlar görülür (6). Akciğer görüntülemesinde sıklıkla bilateral buzlu cam görünümü saptanır (7). Hastalık şiddeti hastalar arasında değişkenlik gösterir, yaşlılar ve komorbiditesi (özellikle hipertansiyon ve KOAH) olanlarda hastalık daha ağır seyreder (8). COVID-19 kadın ve erkeklerde eşit oranda görülmesine rağmen, erkeklerde daha ağır seyreder (9).

İyileşen hastalarda “long COVID” olarak tanımlanan post-akut sekeller saptanabilir. DSÖ, “long-COVID” veya “post-COVID”i akut enfeksiyondan sonra, alternatif bir tanı ile açıklanamayan, 3 aydan daha uzun süre semptomların sebat etmesi olarak tanımlamaktadır (10). Amerika’da 10-15 milyon (SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan tüm hastaların %6.2’si) kişide long-COVID bulguları olduğu bildirilmiştir (11). Post akut sekeller; pulmoner fibrozis, pulmoner ve sistemik vasküler hastalıklar, bronşektazi, kronik yorgunluk, mental hastalıklar (posttravmatik stres bozukluğu, depresyon, anksiyete) olarak tanımlanmıştır (12). Yapılan çalışmalarda, hastaların 2/3’ünde taburculuktan aylar sonra bile tam düzelme olmadığı, yaşam kalitesinde bozulmalar olduğu bildirilmiştir (13,14). Ayrıca enfeksiyon sonrası bazı nörolojik ve kardiyak sorunların gelişebileceği görülmüştür (15,16). Bazı hastalarda da solunum fonksiyonlarında bozulma ve akciğer görüntülemesinde patolojik bulgular saptanmıştır (17).

COVID-19 sonrası kalıcı sekellerin altta yatan nedeni ve doğal seyri net bilinmemektedir. Bir görüşe göre solunum semptomlarının nedeni diğer Coronavirus enfeksiyonları sonrası da bildirilmiş olan pulmoner fibrozis olabilir (18).

Yapılan çalışmalara rağmen, COVID-19'un uzun dönem sonuçları hakkında bilinmeyen çok şey vardır. COVID-19'un uzun dönemde solunum sistemi üzerine etkilerini anlamak, kötü sonuçları öngörecektir belirteçleri tanımlamak, post-COVID tedavisini kanıta dayalı bir şekilde yapılmasını sağlayacaktır. Bu çalışmada, COVID-19 geçiren hastalarda taburculuk sonrası devam eden semptom ve bulguların varlığı ve bu bulguların yaşam kalitesine etkileri araştırıldı.

1.1. Genel Bilgiler

1.1.1. Covid-19 Tanımı ve Tarihçesi

Koronavirüsler, Nidovirüs sınıfındandır. SARS-CoV-2, SARS-CoV ve Orta Doğu solunum sendromu koronavirüsünü (MERS-CoV) kapsayan farklı bir beta koronavirüs grubudur (19). *Coronaviridae* ailesinin virüsleri, 26 ila 32 kilobaz uzunluğunda pozitif duyarlı, tek sarmallı bir RNA (Ribonükleik Asit) yapısına sahiptir. Koronavirüsler zoonotik virüslerdir. Genelde hayvanlarda hastalık yaparlar. Koronavirüsler, çok sayıda kuş konakçısında, yarasalar, develer, fareler, kediler, köpekler gibi çeşitli memelilerde ve son zamanlarda pullu karınca yiyenlerde tanımlanmıştır.

2019 yılının Aralık ayında SARS-CoV-2 virüsü de ilk olarak Çin'de ortaya çıkmıştır. SARS-CoV-2 virüsünün sebep olduğu hastalık COVID-19 olarak adlandırılmıştır. Dünya üzerinde COVID-19 tanısı alan hasta sayısı gün geçtikçe artmaktadır. Yeni koronavirüs global bir pandemi haline gelmiştir.

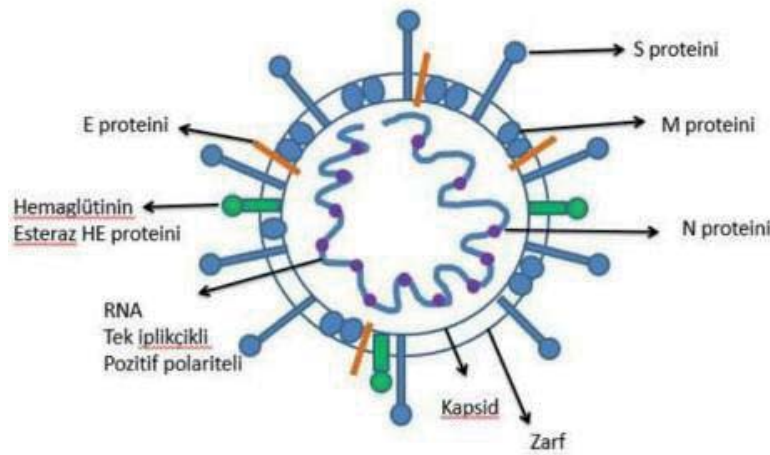
1.1.2. Virüs Yapısı

Koronavirüsler zarflı, tek zincirli, pozitif RNA virüsleridir. DNA (deoksiribonükleik asit) virüslerine kıyasla rekombinasyon eğilimi ve doğası gereği yüksek mutasyon kabiliyetleri vardır. Çeşitli memelilerde ve kuşlarda geniş bir şekilde dağılmış olan koronavirüslerin dört ana alt grubu vardır; alfa, beta, delta ve gama. Yalnızca alfa ve beta grubu insanlarda hastalığa neden olur. Bu virüsler solunumsal, gastrointestinal, kardiyovasküler ve nörolojik hastalıklara neden olur. İnsanda

yarasalar, fareler veya evcil hayvanlardan zoonotik kökenli yedi koronavirüs tespit edilmiştir. Bilinen koronavirüslerden 4'ü (229E, OC43, NL63 ve HKU1) soğuk algınlığı semptomlarına ve diğer solunumsal semptomlara neden olur. İki türü; SARS ve MERS koronavirüsleri insanlarda ölümcüldür ve salgınlara sebep olmuşlardır. SARS-CoV-2 ise COVID-19 salgınından sorumludur.

Koronavirüsleri oluşturan en önemli yapısal proteinler arasında spike (S), zarf (E), membran (M), nükleokapsid (N) ve hemaglütinin esteraz (HE) bulunur (Şekil 1).

- **S proteini:** Virüs yüzeyinde bulunur ve Koronavirüse tipik taç yapısını kazandıran sivri çıkıntıları oluşturup konak hücre reseptörüne bağlanmayı sağlar.
- **M proteini:** Virüs yapısında en fazla bulunan ve membran stabilizasyonunu sağlayan proteinlerdir.
- **N proteini:** Virüs oluşumunu ve salınımını sağlayan, aynı zamanda nükleokapsid yapısını oluşturan proteindir.
- **E proteini:** Virüsün patogenezinde aktif rol oynayan ancak virüs yapısında oldukça az bulunan bir proteindir. Virülans faktörü olarak virüs tomurcuklanmasında rol oynar.
- **Hemaglütinin Esteraz Proteini:** Zarf üzerinde bulunur, daha spesifik olarak beta koronavirüslerde bulunan bir proteindir. Sialik asit içeren reseptörlere virüsün tutunmasını sağlar.



Şekil 1. Koronavirüsün yapısal proteinleri

1.1.3. Epidemiyoloji

COVID-19 için ortalama kuluçka süresi yaklaşık 5 (2-7) gündür. Semptom gelişen bireylerin çoğunda semptomlar, enfeksiyondan sonraki 7-10 gün içinde gelişmiştir. Semptomların başlangıcından hastaneye başvuruya kadar geçen süre ise ortalama 7 gündür. Viral nükleik asit, hastalığın başlangıcından sonra 6 haftaya kadar boğaz srntlerinde tespit edilebilmesine rağmen, birkaç çalışmada viral kültürlerin semptom başlangıcından 8 gün sonra genellikle COVID-19 için negatif olduğu gösterilmiştir (20).

Bu hastalığın insandan insana bulaştığı, özellikle yetişkinlerin COVID-19'a duyarlı olduğu ve hastalığın ciddiyetinin yaşla ilişkisi olduğu bilinmektedir. Aynı zamanda hipertansiyon, diyabet, kardiyovasküler hastalık gibi komorbiditesi olan kişilerde hastalığın daha şiddetli seyrettiği gösterilmiştir. Chen ve ark. (21), aynı hastanede COVID-19 teşhisiyle yatan 99 hastayı incelediği çalışmalarında, yaşlı erkeklerin enfekte olma olasılığının daha yüksek olduğunu ve hızla akut respiratuar distres sendromu (ARDS) geliştiğini göstermişlerdir.

Ocak 2022 itibari ile DSÖ tarafından açıklanan verilere göre yaklaşık 290 milyon konfirme edilmiş vaka olup, toplam ölüm sayısı 5,4 milyonu geçmiştir. Vakaların büyük çoğunluğu Amerika ve Avrupa kıtasında grlmştir. lke bazında ise en çok vaka görülen lke Amerika Birleşik Devletleri (ABD) olup onu Hindistan ve Brezilya takip etmektedir. Türkiye ise 9,5 milyonu geçen vaka sayısı ile dünya genelinde 7. sıradadır. Güncellenmiş vaka sayıları DSÖ, Avrupa Hastalık nleme ve Kontrol Merkezi web sitelerinde ve tüm dünyada onaylanmış vakaları vurgulayan etkileşimli bir haritada bulunmaktadır (22).

1.1.4. Patogenezi

Hastalığın mortalitesi hakkında çok şey bilinmesine rağmen, patolojisi hakkında az şey bilinmektedir. Bu virüse verilen hücresel yanıtların ayrıntıları bilinmemekle birlikte, SARS-CoV ile yapılan geçmiş çalışmalara dayanarak olası bir olay seyri ne sürülebilir. Enfekte olma olasılığı olan hücelere dayanarak, COVID-19 hastalığı farklı klinik evrelere karşılık gelen üç faza ayrılabilir.

Evre 1: Asemptomatik period, ilk 1-2 günlük zamandır. Bu dönemde virüs, nazal boşluktaki epitel hücrelerine bağlanır ve orada çoğalmaya başlar. ACE-2 hem

SARS-CoV2 hem de SARS-CoV için ana reseptördür. Silli hücrelerde ACE-2 reseptörleri az olmasına rağmen, iletili hava yollarındaki ilk enfekte olan hücreler olarak görülmektedir. Ancak bunun kanıtlanması gerekmektedir. Bu aşamada virüs nazal örnekleme ile gösterilebilir. Viral yük düşük olsa da, bu bireyler bulaştırıcıdır.

Evre 2: Üst hava yolları ve iletili hava yollarındaki birkaç günlük süreçtir. COVID-19 hastalığı klinik olarak kendini gösterir. Virüse karşı güçlü immün yanıt bu evrede verilir. Hem nazal örnek hem de balgamda virüs gösterilebilir. Sitokinler ve antikorlar bu evrede test edilebilir. Enfekte hastaların yaklaşık % 80'i için, hastalık hafif ve çoğunlukla üst ve iletili hava yolları ile sınırlı olacaktır. Bu dönemdeki hastalar evde semptomatik tedavi ile izlenebilir.

Evre 3: Akciğer tutulumu, hipoksi, ARDS'ye gidiş gibi klinik tabloların görüldüğü dönemdir. %20 kadar hasta, bu evreye ilerlemektedir. Ölüm oranına ilişkin ilk tahminler %2 civarındadır, ancak bu yaşla belirgin bir şekilde değişmektedir. Ortalama olarak semptomların başlangıcından 8-9 gün sonra ARDS gelişebilir. Bu evrede virüs artık alveollere ulaşır ve alveolar tip II hücreleri enfekte eder. Hem SARS-CoV, hem de İnfluenza, tip I hücrelerine kıyasla tercihen tip II hücrelerini enfekte eder. Enfekte alveolar üniteler periferik ve subplevral olma eğilimindedir. Virüs pek çok hücreyi enfekte ederek, apoptoza sebep olur. Tip 2 pnömositler kaybedildikçe tekrar üretim uyarılır ve bu şekilde fibrinden zengin hyalin membran ile diffüz alveolar hasar ortaya çıkar. Fibrozis ve skar oluşumu gelişir. Yaşlı hastalar, bağışıklığın düşük olması ve hasarlı epitelleri onarma yeteneğinin azalmış olması nedeniyle risk altındadır. Yaşlılarda ayrıca mukosilyer aktivitenin az olması, virüsün alveollere daha kolay yayılmasına neden olur.

Eğer virüsün çoğalması ikinci ya da üçüncü aşamada durdurulamaz ise sitokin fırtınası denilen durum gelişir. Pro-inflamatuar sitokin ve kemokinlerin kontrolsüz salınımı buna sebep olur. Vücut kendi immün sistemiyle kendi hücrelerine saldırmaya başlar ve ARDS, çoklu organ yetmezliği, hatta ölüm gerçekleşebilir.

1.1.5. Bulaşma Yolu

Salgının başlangıcında Wuhan'da yapılan araştırmaların çoğu ilk hastaların, Wuhan'da deniz ürünleri satan bir pazarda çalıştığını ya da ziyaret ettiğini

göstermiştir. İlk önce yılanlardan kaynaklandığı düşünülmüş, daha sonraki çalışmalar ise yarasalarla ilgisi olduğunu göstermiştir. Salgın ilerledikçe bu virüs enfeksiyonunun temel olarak insandan insana damlacık yoluyla ve kirlenmiş zeminlerle temas eden ellerin yüze sürülmesi yoluyla bulaştığı gösterilmiştir (19). Virüs, klinik semptomların başlamasından 1-2 gün önce ve hastalık semptomlarından iki hafta sonra hastaların solunum sekresyonlarında bulunabilir. Ayrıca virüsün varlığı tam kan, serum, idrar ve fekal örneklerde de saptanmıştır (23).

1.1.6. Klinik Özellikler

Hastalığın klinik seyri üç temel fazdan oluşmaktadır. Erken enfeksiyon fazı, virüsün vücuda girdiği ve replike olduğu dönemdir. Bu dönemde hafif semptomlar görülebilir. İkinci faz immün yanıtın başladığı fazıdır. Bu fazda hipoksemi gelişir, takipne, dispne gibi pulmoner semptomlar belirginleşmeye başlar. Faz 3 ise hastalığın abartılı immün yanıt gelişerek hiperinflamatuvar faza geçmesidir. Bu faz sitokin fırtınası, ARDS, şok, multiorgan yetmezliği gibi ölümcül klinik tabloların geliştiği fazdır. Tüm hastalarda bu faz görülmemekle birlikte, bu fazlar klinik olarak üst üste de gelebilmektedir. Hastanın hangi fazda olduğunun belirlenmesi spesifik tedavilere karar verebilmek açısından önemlidir.

Ateş en sık görülen semptomların başında gelmektedir (%70-90). Sonrasında kuru öksürük (%60-86), nefes darlığı (%53-80), yorgunluk (%38), miyalji (%15-44), bulantı, kusma ve ishal (%15-39) gelmektedir. Atipik prezentasyonlarda ise %3 oranında koku ve tat duyusunda azalma/kaybolma görülebilir.

Asemptomatik hastalık, klinik semptomu ve akciğer görüntülemesinde de bulgusu olmayan hastalar için kullanılmaktadır.

Hafif derecede hastalık, minimal semptomu olan, hipoksisi olmayan, akciğer görüntülemesinde viral pnömoni bulgusu olmayan hastalar için kullanılır.

Orta derecede hastalık, pnömonisi olan, ateş, öksürük, dispne, takipnesi olan ama ciddi pnömonisi olmayan, oda havasında oksijen saturasyonu (SpO_2) $\geq$ %90 olan, akciğer görüntülemesinde multipl ancak sınırlı noktasal tutulumu bulunan hastalar için kullanılmaktadır.

Ciddi derecede hastalık, ciddi pnömonisi olan, öksürük, dispne, ateş gibi pnömoni bulguları olan ve solunum sayısı $>30/dk$ olan ya da $SpO_2 < \%90$ olan ya da

parsiyel arteriyel oksijen basıncı/solunan oksijen fraksiyonu ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) ≤ 300 mmHg olan, 48 saat içerisinde lezyonları %50'den fazla progrese olan ya da multilober tutulumu olan, SOFA skoru (Sequential Organ Failure Assessment Score) ≥ 2 olan ve/veya hastane yatışı gerektiren diğer klinik durumları bulunan hastaları tanımlamaktadır.

Kritik hastalık; ARDS, sepsis, septik şok, çoklu organ yetmezliği gelişen hastalar için kullanılan derecelendirmedir.

T.C Sağlık Bakanlığı 12 Şubat 2022 COVID-19 Polikliniğinde Hasta Yönetimi Rehberi'nde hastaların tedavisinde aşağıdaki sınıflandırma sisteminin kullanılması önerilmiştir (24).

- **Komplike olmamış hastalık tablosu:** Ateş, kas/eklem ağrıları, öksürük ve boğaz ağrısı gibi bulguları olup solunum sıkıntısı olmayan (dakika solunum sayısı < 24 , $\text{SpO}_2 > \%93$ oda havasında) ve akciğer filmi ve/veya akciğer tomografisi normal olan hastalar.
- **Hafif-orta seyirli pnömoni:** Ateş, kas/eklem ağrıları, öksürük ve boğaz ağrısı gibi bulguları olup, solunum sayısı $< 30/\text{dakika}$ olan, oda havasında SpO_2 düzeyi $> \%90$ üzerinde olan ve akciğer grafisinde veya tomografisinde hafif-orta pnömoni bulgusu olan hastalar.
- **Ağır pnömoni:** Ateş, kas/eklem ağrıları, öksürük ve boğaz ağrısı gibi bulguları olup, takipnesi ($\geq 30/\text{dakika}$) olan, oda havasında SpO_2 düzeyi $\leq \%90$ altında olan ve akciğer grafisinde veya tomografisinde bilateral yaygın pnömoni bulgusu saptanan hastalar.

COVID-19 hastaları arasında en sık saptanan kardiyovasküler komorbidite hipertansiyondur. Kalp dokusunda ACE-II reseptörü bulunması nedeniyle virüsün direkt invazyonla miyokarda yerleştiği düşünülmektedir. Hastalığın mortalite ile ilişkili kardiyovasküler komplikasyonları arasında; akut koroner sendrom, dekompanse kalp yetmezliği, miyokardit, aritmi ve kardiyojenik şok sayılabilir (25).

Nörolojik tutulumu da yol açabilen virüsün baş ağrısı, baş dönmesi, bilinç değişikliği, akut ensefalopati, menenjit ve ensefalite neden olabildiği bildirilmiştir. Tat ve koku almada bozukluk da yine sık bildirilen semptomlardandır (26).

SARS-CoV-2 enfeksiyonu aynı zamanda lökositler üzerinde de çeşitli etkiler göstermektedir. Primer olarak CD4^+ ve CD8^+ T hücreleri etkilemektedir.

Lenfopeniye yol açarak CD4+ hücreleri tarafından salgılanan ve antiviral etkinliği olan interferon (İFN)- γ 'nın üretimini baskılar. Bu durum hastalık tablosunun şiddetlenmesine yol açmaktadır. Trombositopeni ise sıklıkla ciddi olgularda görülmektedir ve mortalite riskini 5 kata kadar artırdığı saptanmıştır (27).

Gastrointestinal sistem (GİS) epitelyal hücrelerinde ve karaciğerde de yüksek derecede ACE-II reseptör ekspresyonu olması nedeniyle hastalarda iştahsızlık, ishal, bulantı, kusma ve karın ağrısı gibi yaygın GİS semptomları görülebilir.

COVID-19 göz tutulumu yaparak konjonktivit, anterior üveit, optik nörit ve retinite yol açabilmektedir. Konjonktivit bazen hastaların tek semptomu olabilmektedir. Gözde kızarıklık, irritasyon, yabancı cisim hissi, gözlerde sulanma görülebilir.

COVID-19'da kızamık, pernio benzeri döküntü, ürtikeryal bulgular, maküler eritem ve veziküler lezyonlar gibi cilt tutulumları da görülmektedir.

Makrofaj aktivasyon sendromu (MAS); multisistemik tutulumu, endotel hasarını başlatan, mortaliteyi artıran bir klinik antitedir. Multipl venöz trombüslere, akut miyokard enfarktüsü, iskemik serebrovasküler olay ve pulmoner emboli gibi trombotik komplikasyonlara yol açabilmektedir.

T.C Sağlık Bakanlığı 'Antisitokin-Antiinflamatuvar Tedaviler, Koagülopati Yönetimi' rehberine göre (28); devam eden dirençli ateş, devamlı yüksek seyreden ya da artmaya devam eden CRP, normalin üst sınırlarının üzerinde olan ve artmaya devam eden ferritin değerleri ($>700 \mu\text{g/L}$), D-dimer yüksekliği, lenfopeni, trombositopeni ve nötrofili, karaciğer fonksiyon testlerinde (ALT, AST, LDH) bozulma MAS tanısını akla getirmelidir. Bu durum yakın takip ve erken tedavi gerektirmektedir.

1.1.7. Tanı

Dünya genelinde COVID-19'un tanısında nükleik asit amplifikasyon (RT-PCR), serolojik testler ve bilgisayarlı tomografi (BT) bulguları sık kullanılan yöntemlerdir.

1.1.7.1. Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu

COVID-19 olgularının belirlenmesi ve doğrulanmasında; DSÖ'nün protokol ve önerileri doğrultusunda, nazofaringeal sürüntü veya bronşiyal aspirat gibi

solunum örneklerinde virüsün RNA'sını tespit etmeyi amaçlayan RT-PCR moleküler testi altın standart olarak kabul edilmekte ve yaygın olarak kullanılmaktadır.

Virüsün üst solunum yolu dokularında replikasyon hızı çok yüksektir. DSÖ, ayaktan tedavi gören hastalarda nazofaringeal ve orofaringeal sürüntü veya yıkama örneklerinin birlikte alınmasını önermektedir. Sürüntü örneklerinin alınmasında sadece plastik veya alüminyum şaftlı sentetik uçlu eküvyonlar (polyester veya Dacron) kullanılmalıdır. Kalsiyum alginat veya pamuk uçlu ve tahta şaftlı eküvyonlar PZR (polimeraz zincir reaksiyon) üzerine inhibitör etki göstermesi ve virüsü doku içinde hapsederek transport vasatına yeterince virüs geçişine engel olması sonucunda yalancı negatif sonuçlara neden olabileceğinden kullanılmamalıdır. Hastalardan alınan orofaringeal ve nazofaringeal sürüntü veya yıkama örnekleri aynı tüp içinde birlikte gönderilmelidir. İdeal olarak önce orofaringeal sürüntü örneği alınmalı, sonrasında aynı eküvyon kullanılarak nazal/nazofaringeal sürüntü örneği alınmalı ve viral taşıma besiyerine konulmalıdır. Özellikle tonsillerin üzeri ve orofarinksin tüm duvarlarından rotasyon hareketi ile örnek alınmalıdır. Nazofaringeal sürüntü örneğinin düzgün bir şekilde alınabilmesi için, eküvyonun burun boşluğuna derinlemesine yerleştirilmesi ve hastadan “gözyaşı” gelene kadar rotasyon hareketiyle burun mukoza epitelini toplayacak şekilde örnek alınması gereklidir. Hastaların işleminden duyduğu rahatsızlık, doğru şekilde örnek alındığının göstergesidir.

RT-PCR testi pozitif saptanırsa COVID-19 tanısı için ek test yapmaya gerek yoktur. Pek çok kişi için RT-PCR testinin negatif gelmesi tanıyı dışlamada yeterlidir. Ancak şüphe mevcut ve ilk test negatif olarak gelmişse, genel olarak 24-48 saat sonra testin tekrar edilmesi önerilmektedir. RT-PCR testinin değişken spesifite ve sensitivitesinin olması COVID-19 tanısını zorlaştıran bir durumdur. Testin sensitivitesini etkileyen pek çok faktör mevcuttur. Viral yük, özellikle örneğin alınma bölgesi, örnek alınma zamanı, alınan örneğin kalitesi, teknik sebepler yanlış negatifliğe sebep olabilirler.

1.1.7.2. Kültür

Rutin tanıda viral kültür yapılması önerilmemektedir. Yüksek konsantrasyonlarda canlı virüs içermesi nedeniyle kültür işlemelerinin yetkin personel tarafından ve biyogüvenlik düzey 3 şartlarında gerçekleştirilmesi gereklidir.

1.1.7.3. Serolojik Testler

Serolojik test yöntemleri daha çok viral nükleik asidin saptanamadığı durumlarda, asemptomatik olguların saptanmasında ve enfeksiyonu geçiren kişilerde bağışıklık yanıtın izlenmesi amacıyla kullanılır. Antijen/antikor testleri adıyla da bilinen bu testler, viral antijenin ya da virüse karşı vücutta oluşan antikor yanıtının belirlenmesi prensibine dayanır. Yapılan araştırmalar, SARS-CoV-2 virüsü vücuda alındıktan sonra virüse karşı antikor yanıtının gelişmesinin yaklaşık bir hafta srebildiğine işaret eder. Bu nedenle antikor yanıtını ölçmeye yönelik serolojik testlerin hastalığın erken tanısı amacıyla kullanımı önerilmemekte, bu testlerden daha çok kitlesel taramalarda yararlanılmaktadır.

Serolojik testler, hastanın kanı ya da plazması çalışılarak yapılır. İmmünolojik testler, spesifik antijen-antikor reaksiyonu prensibi üzerinden çalışır ve SARS CoV-2'nin immünolojik proteinleri olan S ve N proteinlerini hedef alır (29).

COVID-19 maruziyeti olup olmaması, virüse spesifik immünglobulin (Ig)M yada IgG antikorların varlığına göre belirlenir. SARS CoV-2 spesifik IgM antikorları 2 ile 3 hafta arasında pik seviyeye ulaşırlar. IgG antikorları ise 17 gün sonra pik seviyeye ulaşırlar.

Serolojik antikor testleri hızlı ve uygulaması kolay testlerdir. Ancak enfeksiyonu erken dönemde saptayamazlar. Ayrıca genetik farklılıklara bağlı olarak antikor yanıtında değişiklikler olabilir.

1.1.7.4. Laboratuvar

Laboratuvar bulguları COVID-19'un evrelemesi, prognozu ve terapötik izlemde önemli katkı sağlar. Birçok laboratuvar testi hastalık şiddetinin belirlenmesinde ve ARDS, dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) ve çoklu organ yetmezliği tablolarının gelişim riskini belirlemede çok yardımcı olabilir.

Albümün: Albümün kandaki temel protein olup karaciğerde üretilen bir negatif akut faz reaktanıdır. Albüminin SARS-CoV-2'nin hücreye giriş mekanizmasında rolü olduğu bilinen ACE-2 reseptörlerinin ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir. COVID-19 hastaları ile yapılan çalışmalarda düşük serum albümin düzeylerinin artmış mortalite riski ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir (30).

Aminotransferazlar: Karaciğer hücreleri ve safra kanalı epitel hücrelerinin ACE-2 enzim ekspresyonuna sahip oldukları gösterilmiştir. SARS-Cov-2'nin karaciğer safra kanalı endotel hücrelerini enfekte edebileceği ve karaciğerde inflamatuvar hasara yol açabileceği düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda karaciğer enzimlerinde genel olarak artış gözlenmiştir (30).

Total Bilirubin: Hepatosellüler hasara ve kolestatik karaciğer hastalıklarına bağlı olarak bilirubin artışı da görülür. COVID-19 hastalarında aminotransferaz enzimleri ile birlikte genellikle arttığı gözlenmiştir (30).

Böbrek Fonksiyon Testleri: COVID-19 böbrek hücrelerinde hasara yol açabilir. Yapılan çalışmalarda BUN ve kreatinin düzeylerinin genellikle yüksek olduğu ve glomerüler filtrasyon hızının da <60 mL/dk olduğu gözlenmiştir (31).

Elektrolitler: COVID-19 hastalarında genel olarak plazma sodyum, potasyum ve kalsiyum konsantrasyonlarının düşük olduğu gözlenmiştir. Ancak bunun COVID-19 açısından yüksek bir risk taşıyıp taşımadığı tam olarak kanıtlanamamıştır (31).

Glukoz: Hastanede yatış süreci boyunca hastalığın prognozunu değerlendirmek için takip edilmesi gereken testlerden biridir. Özellikle diyabetli COVID-19 hastalarında ARDS, septik şok ve çoklu organ yetmezliğine ilerleme riski yüksektir (32).

Laktat Dehidrogenaz (LDH): Şiddetli COVID-19 hastalarında yüksek LDH düzeylerinin akciğer hasarını ve doku harabiyetini gösteren potansiyel bir belirteç olabileceği düşünülmektedir (32).

C-Reaktif Protein (CRP): Karaciğerde sentezlenen, enfeksiyon veya doku hasarına bağlı inflamasyonda artış gösteren akut faz reaktanıdır. COVID-19 hastalarının büyük çoğunluğunda yüksek olarak tespit edilmiş ve hastalığın şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (33).

Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH): Hastalığın gidişini ve tedaviye yanıtını değerlendirmek için kullanılır. Viral enfeksiyonlarda hafif yüksek seyredebilir. COVID-19’da özellikle CRP ile birlikte değerlendirilen ESH genellikle hafif yüksek olarak tespit edilmiştir (34).

Sitokinler: Kritik COVID-19 hastalarında yüksek sitokin düzeylerinin, inflamatuvar fırtınanın etkisiyle hastalığın gidiş patogenezinin açıklanmasında önemli olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda interlökin (IL)-6, IL-2, IL-10 ve IFN (Interferon) düzeylerinin arttığı tespit edilmiştir. Hiperinflamasyon özellikle IL-6 aracılığıyla sitokin fırtınası sendromuna yol açabilir (35).

Ferritin: Demir deposu işlevi gören bir protein olan ferritin COVID-19’da makrofaj ve hepatositlerin aktivasyonu sonucu artış gösterir. Diğer viral enfeksiyonlardan farklı olarak sitokin fırtınası sendromunda ferritin orta düzeyde bir artış gösterir (33).

Prokalsitonin: Akut faz reaktanıdır ve COVID19’da az sayıda çalışmada artan prokalsitonin sonuçları gözlenmiştir. İlerleyici olarak artış gösteriyorsa bu kötü prognoza işaret edebileceği gibi sekonder bakteriyel enfeksiyona bağlı olarak da gelişmiş olabileceği düşünülmelidir.

Tam Kan Sayımı: Enfeksiyon hastalıklarında anemi sık karşılaşılan bir durumdur. Bununla birlikte tekrarlayan pnömoni gibi kronik akciğer hastalıklarında, hipoksemiye ikincil olarak gelişen eritropoetin artışı polisitemiye neden olabilir. Yapılan araştırmalarda COVID-19 hastalarında hemogloblin düzeylerinde anlamlı bir değişim olmadığı gözlenmiştir (36).

Lökosit düzeylerindeki artış kliniğin kötüye gidişini gösteren bir parametredir. Çeşitli çalışmalarda lökositoya ek olarak nötrofillerde artış, lenfosit, monosit ve eozinofillerde azalma olduğu tespit edilmiştir. Bu bulgular nötrofil/lenfosit oranındaki (NLR) artış ile izlenebilir. İnflamatuvar süreç nötrofillerin sentezini uyarırken, lenfositlerin apoptozisini hızlandırabilir. Yapılan çalışmalarda COVID-19 hastalarında NLR’nin hastalığın şiddeti ve mortaliteyi göstermede önemli bir belirteç olabileceği gösterilmiştir (37). Ayrıca ciddi klinik bulguları olan COVID-19 hastalarında CD4+ ve CD8+ T hücre sayılarında azalma olduğu gözlenmiştir. COVID-19 nedeniyle ölen hastalarda lenfopeni çok sık rastlanan bir bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır. CD4+ ve CD8+ T hücre sayıları ile

birlikte lenfosit sayısının prognoz ve hastalığın şiddetini göstermede önemli bir belirteç olabileceği düşünülmektedir. Bunlara ek olarak, COVID-19 hastalarında düşük trombosit sayısının hastalığın şiddeti ve mortalite riski ile doğrudan ilişkili olduğu gösterilmiştir (38).

Koagülasyon Testleri: COVID-19 hastalarında pıhtılaşma bozukluğuna eğilim olduğu, özellikle yoğun bakım hastalarının D-dimer düzeylerinin yoğun bakımda olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek olduğu gözlenmiştir. Protrombin zamanı ve D-dimer düzeyleri hastalığın şiddeti ile ilişkili belirteçler olarak öne çıkmaktadır. Ayrıca COVID-19 hastalarında önemli bir komplikasyon olan DİK'in tanı ve değerlendirmesinde koagülasyon testleri önem taşımaktadır (34).

Kardiyak Troponinler: Kardiyak troponinler miyokard hasarının hassas göstergelerinden biridir. COVID-19 tromboz ve miyokard infarktüsünü artırabilen ciddi inflamatuvar olaylara yol açabilir. Virüsler veya inflamasyon doğrudan miyokard hasarına da neden olabilir. Kritik COVID-19 hastalarında serum troponin I düzeylerinin yüksek olduğu gözlenmiştir (39).

1.1.7.5. Görüntüleme

COVID-19 etkeni SARS-CoV-2 tanısı için altın standart boğaz sürüntüsünde bakılan RT-PCR testi olmakla birlikte, özellikle pandeminin başlangıç döneminde testin bazı yerlerde yapılmasındaki yetersizlik, test sonuçlarının elde edilme süresinin uzayabilmesi ve erken dönemde yalancı negatiflik gösterebilmesi nedeniyle radyolojik görüntüleme, özellikle BT çok yoğun olarak kullanılmaya başlanmıştır. Ancak BT, COVID-19 tanısında bir tarama testi değildir. RT-PCR testi negatif olan ancak klinik olarak arada kalınan hastalarda sorun çözücü yöntem olarak kullanılmalıdır. Gerekli durumlarda tanı koyma ve hastalığın takibinde yardımcı bir yöntem olarak kullanılması uygundur.

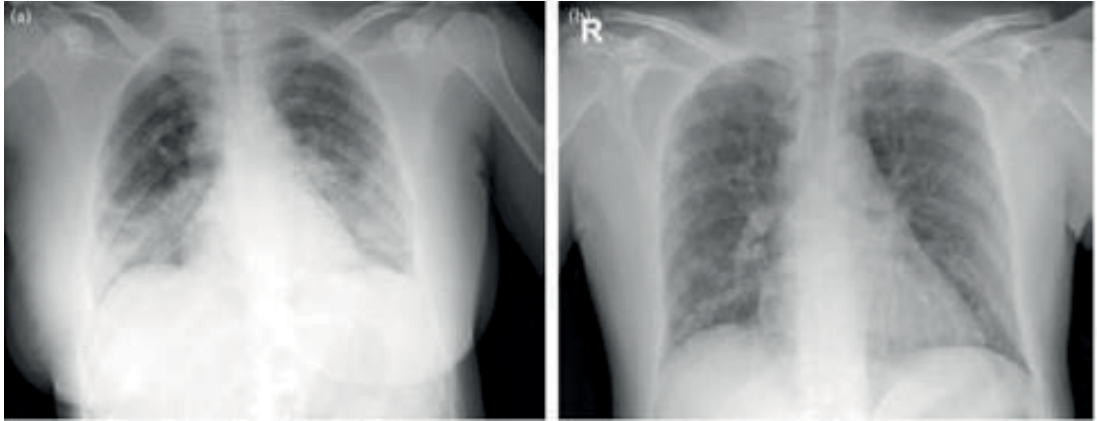
Özellikle hastalığın erken döneminde veya viral yük düşük olduğunda nazofarengeal sürüntü RT-PCR testleri negatif olabilir ve bu dönemde BT, COVID-19 tanısında önemli bir rol oynar.

Akciğer grafisi ve BT pnömoninin tanı, takip ve evrelemesinde önemli bir role sahiptir.

1.1.7.6. Akciğer Grafisi

Akciğer tutulumunun gösterilmesinde, akciğer grafisinin tanı değeri %30–60 arasında değişmektedir. Özellikle hastalığın erken döneminde akciğerde oluşan buzlu cam tarzındaki sınırlı tutulum akciğer grafisinde görülemeyebilir. Duyarlılığı düşük olduğu için akciğer grafisinin normal olması COVID-19 pnömonisini dışlamaz. Portabl cihazların kullanımı enfekte hastaların radyoloji ünitesine taşınmasına, böylece de transport ve görüntüleme sırasında oluşabilecek bulaştırmaya engel olur. Hasta başı uygulanabilirliği, cihazın kolay temizlenebilmesi ve düşük doz radyasyona maruziyet gibi nedenlerle özellikle hastalık progresyonunun takibinde akciğer grafisi kullanılması daha uygundur. Çocuk ve genç yaş grubundaki hastalarda BT'den önce tercih edilmelidir.

Akciğer grafisinde bilateral, orta ve alt alanları tutan, genellikle periferik yerleşimli, düzensiz sınırlı nonhomojen opasite artışları görülür (Şekil 2a, b) (25). Klinik şüphe varlığında akciğer grafisi normal olsa bile COVID-19 dışlanamaz, gereklilik durumunda Toraks BT çekilmelidir. Plevral efüzyon nadir (%3) rastlanan bir bulgudur.

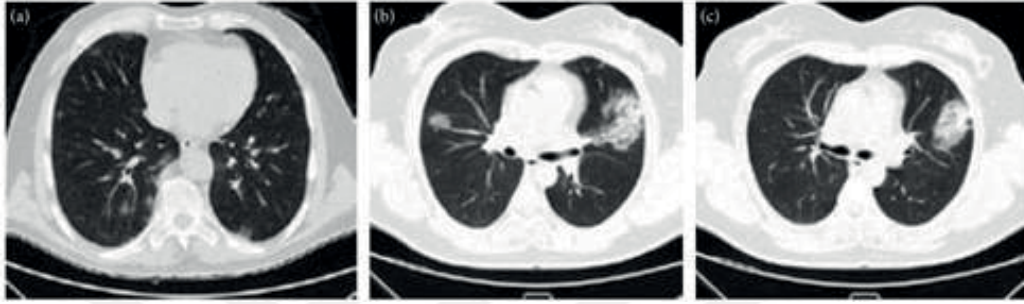


Şekil 2. (a) Akciğer grafisinde bilateral orta ve alt alanlarda nonhomojen opasite artışı **(b)** Akciğer grafisinde bilateral, orta ve alt alanlarda, periferik yerleşimli, düzensiz sınırlı non homojen opasite artışları

1.1.7.6.1. Bilgisayarlı Tomografi

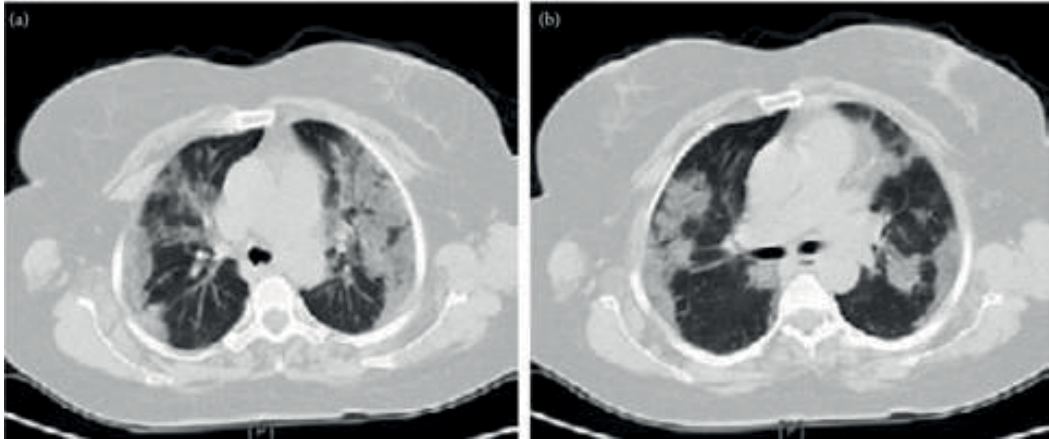
Bilgisayarlı tomografi (BT) yüksek çözünürlüklü ince kesit, kontrastsız olarak çekilmelidir. Olguların büyük çoğunluğunda (%98) bilateral tutulum vardır. Tipik BT bulguları yoğun bakım ihtiyacı olmayan hastalarda buzlu cam opasiteleri

ve subsegmental konsolidasyon iken, yoğun bakım hastalarında multilobar ve subsegmental konsolidasyon tipik bulgulardır. Parankimal lezyonların dağılımı genellikle bilateral, multilobar ve periferik yerleşimli olup, sıklıkla akciğerlerin arka bölgelerinin tutulumu şeklinde olmaktadır. Diğer BT bulguları arasında lineer opasiteler, “kaldırım taşı” görünümü, “ters halo işareti” sayılabilir. Ancak özellikle hastalığın erken evresinde, toraks BT normal olabilir ve normal BT hastalığı dışlamaz (Şekil 3a–c).



Şekil 3. (a-c) Toraks BT’de bilateral yerleşimli buzlu cam opasiteleri

Konsolidasyon; alveol içerisindeki havanın yerini tamamıyla patolojik sıvı, irin, kan, hücre veya dokuların alması sonucunda oluşan akciğer yoğunluğundaki artış olarak tanımlanır. Buzlu cam opasitesinden farkı, damar ve hava yollarının sınırlarının kaybolmasıdır. COVID-19 enfeksiyonu bulunan hastalarda genellikle multifokal, segmental, yamalı tarzda, daha çok alt lob ve periferik yerleşimli, irregüler sınırlı konsolidasyonlar görülür (Şekil 4a, b).



Şekil 4. (a, b) Toraks BT’de multifokal, segmental, daha çok alt lob ve periferik yerleşimli, irregüler sınırlı konsolidasyonlar

Hava bronkogramı; bronşların çevresindeki akciğer dokusunun hava yerine yumuşak doku ile dolması sonucu, hava dolu düşük atenüasyonlu bronşların siyah olarak daha net görülebilmemesidir. COVID-19 olgularında %80 kadar sıklıkta görülebildiği bildirilmiştir.

Kaldırım taşı görünümü; arka plandaki buzlu cam opasitelerine eşlik eden kalınlaşmış interlobüler ve intralobüler septalar olarak tanımlanır. Bu görünüm akut akciğer hasarında ortaya çıkan alveoler ödem ve interstisyel inflamasyon ile ilişkili olabilir. COVID-19’da konsolidasyon ve buzlu cam kadar sık görülmesine de özellikle konsolidasyon ile birlikte olması hastalık progresyonunu gösteren bir görünüm olarak düşünülmektedir (40).

Radyolojik Evrelendirme; COVID-19 hastalarının toraks BT görüntülerindeki değişime göre hastalık dört evreye ayrılabilir.

- **Erken dönem:** Hastalığın ilk semptomlarının başladığı günden itibaren geçen ilk dört günü kapsar. Bu dönemde tek taraflı veya bilateral alt loblarda, subplevral yerleşimli buzlu cam opasiteleri ana radyolojik bulgulardır.
- **İlerleyici dönem:** Hastalığın ilk semptomlarının başladığı günden itibaren geçen 5–8. günleri kapsar. Bu dönemde hastalık hızlı bir şekilde ilerler. Radyolojik bulgular; bilateral, yaygın, multilober buzlu cam opasiteleri, kaldırım taşı görünümü ve konsolidasyonlardır.
- **Pik dönem:** Hastalığın ilk semptomlarının başladığı günden itibaren 9–13. günleri kapsar. Bu dönemde akciğerlerdeki infiltrasyon alanları yavaşça ilerleyerek en yüksek seviyeye ulaşır. Yoğun konsolidasyon alanları daha belirgindir. Yer yer parankimal bantlar görülebilir. Buzlu cam, kaldırım taşı görünümü ve konsolidasyonlar olabilir.
- **Gerileme dönemi:** Hastalığın ilk semptomlarının başladığı günden itibaren 14. gün ve sonrasını kapsar. Bu dönemde enfeksiyon artık kontrol altındadır. Konsolidasyon alanları yavaş yavaş geriler. Kaldırım taşı görüntüleri kaybolmuştur. Konsolidasyon alanlarının gerilemesine bağlı olarak yaygın buzlu cam opasiteleri görülebilir. Sekel fibrotik bantlar ortaya çıkabilir.

1.1.8. Tedavi

COVID-19 hastalığının şu an için önerilen spesifik antiviral bir tedavisi bulunmamaktadır. Hastalığın klinik yönetimi enfeksiyonun önlenmesini, kontrolünü ve gereklilik halinde oksijen ve yapay solunum desteği ile birlikte destekleyici tedavileri içermektedir.

SARS-CoV-2'yi hedefleyen spesifik aşılardan veya terapötik ilaçların keşfi gerçekleşene kadar, COVID-19 hastalarını tedavi etmek için FDA tarafından başka endikasyonlar için onaylanmış ilaçlar kullanılmaktadır.

1.1.8.1. COVID-19 Tedavisinde Farmakolojik Hedefler

1.1.8.1.1. Antiviral Tedavi

Klorokin ve Hidroksiklorokin: Lupus eritematozus, romatoid artrit ve sıtmanın tedavisinde sıklıkla kullanılan benzer kimyasal yapılara sahip, uzun bir klinik kullanım öyküsü olan ilaçlardır. Klorokin, ACE2 reseptörünün glikozilasyonunu ve spike proteiniyle bağlanmasını engelleyerek SARS-CoV-2'nin hücreye girişini inhibe edebilir ve virüs hücresi füzyonunu önleyebilir, bu da klorokin tedavisinin enfeksiyonun erken aşamasında daha etkili olabileceğini düşündürmektedir (28). Ancak COVID-19 için klorokin ve hidroksiklorokin kullanımını destekleyen veriler oldukça sınırlı ve tartışmalıdır. Bu ilaçlar, kritik hastalar için özel risk oluşturabilecek ventriküler aritmilere ve QT uzamasına neden olabilmektedir (41).

Favipiravir: RNA bağımlı RNA polimeraz inhibitörüdür. Japonya'da influenza tedavisinde kullanılmaktadır. Ebola virüs enfeksiyonunda mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. İn vitro çalışmalarda SARS-CoV-2'nin büyümesini engellediği görülmüştür. Ancak yarım maksimum etkili konsantrasyonu (EC50) yüksek olduğu için daha yüksek dozlarda kullanılması önerilmiştir. Karaciğer transaminazlarını yükseltebilir, hiperürisemi yapabilir.

Randomize kontrollü çalışmalar, favipiravir kullanımının ayaktan hastaların hastane yatışını veya COVID-19'a bağlı ölümü azaltma açısından standart tedaviye karşı bir üstünlük göstermediğini ortaya koymuştur. Favipiravir ile ilgili yapılmış bazı klinik araştırmalarda, hastaların semptom sürelerini azaltabileceği

bildirildiğinden, bu ilacın hekiminin uygun görmesi halinde kullanılabileceği düşünülmüştür (41).

Remdesivir: COVID-19 tedavisi için potansiyel ilaçlardan biridir. 2017’de Gilead Sciences tarafından Ebola virüsü enfeksiyonu tedavisi için sentezlenen geniş spektrumlu bir antiviral ilaçtır. Viral RNA’ya bağımlı RNA polimerazın bir inhibitörüdür. Parenteral yolla verilir.

Remdesivir ile ilgili ABD, Avrupa, Asya ve Latin Amerika’daki çalışma verilerine göre, plasebo ve remdesivir tedavisi alanlar karşılaştırıldığında, mortaliteleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Remdesivir alan grubun daha kısa iyileşme süresi olduğu belirtilmiştir. Sonuç raporunda remdesivirin, erken dönemde verilmesinin önemli olduğu, oksijen ihtiyacı olmayanlarda oksijen ihtiyacı gelişme ihtimalini düşürdüğü belirtilmiştir (42).

1.1.8.1.2. Antibiyotik Tedaviler

Azitromisin: Solunum yolu enfeksiyonları, cilt enfeksiyonları ve cinsel yolla bulaşan hastalıklar gibi duyarlı bakterilerin neden olduğu birçok farklı enfeksiyon türünde kullanılan makrolid grubu bir antibiyotiktir.

COVID-19’da azitromisinin olası klinik faydalarını değerlendirmek için yetersiz olduğu düşünülmektedir. Ayrıca, hidroksiklorokin ve azitromisinin oluşturabileceği kardiyak toksisite göz önüne alınmalıdır. Her iki ilacın da QT aralığını uzattığı bilinmektedir, bu nedenle kardiyak ilişkili komorbiditeleri olduğu bilinen bir popülasyonda kardiyak vaka riskini artırabileceği unutulmamalıdır. Birçok uluslararası kılavuz, bu ilaçlar kombine halde uygulandıklarında hastaların günlük elektrokardiografi (EKG) takibini önermektedir.

1.1.8.1.3. İmmünmodülatör Tedaviler

SARS-CoV-2 enfeksiyonunun neden olduğu klinik tablonun ağırlaşmasında, hücresel immün yanıtın bozulması ve sitokin fırtınası veya diğer adı ile MAS önemli rol oynamaktadır. Spesifik immünmodülatör ajanlar olan antisitokin tedavilerden, IL-1 ve IL-6 reseptör antagonistleri olan anakinra ve tocilizumab ülkemizde kullanılmaktadır. Janus kinaz (JAK) inhibitörleri (baricitinib, ruxolitinib), anti TNF- α inhibitörleri (adalimumab, infliximab), granülosit-makroraj koloni sitimülan faktör analogları (GM-CSF) (gimsilumab, lenzilumab, namilumab) da dünya çapında klinik

deneyleri süren diğer tedavilerdir. Konvalesan plazma da yine ülkemizde kullanılmakta olan bir seçenek olup klinik çalışmalar yapılmıştır. Kortikosteroidler, immünglobulinler, makrolidler, klorokin/hidroksiklorokin, kolşisin ise nonspesifik immünmodulator tedavilere örnek gösterilebilir.

Kortikosteroidler: Güçlü bir anti-inflamatuvar ilaç olarak görev yapan metilprednizolon, düşük dozlarda uzun sitokin yanıtı önleme potansiyeline sahiptir ve pnömoni durumunda pulmoner ve sistemik inflamasyonun çözülmesini hızlandırabilir (43).

T.C. Sağlık Bakanlığı rehberinde; kortikosteroid kullanımının, oksijen ihtiyacı gelişen hastalarda 6 mg deksametazon ya da 0.5-1 mg/kg prednizolon olarak başlanması önerilmiştir. Buna rağmen 24 saat içerisinde akut faz reaktanlarında artış, oksijen ihtiyacında artış olması halinde, yüksek doz steroid (pulse, ≥ 250 mg/ gün metil prednizolon) verilebileceği belirtilmiştir (28).

Konvalesan plazma: Konvalesan plazma tedavisi, COVID-19 geçirip iyileşmiş olan hastaların antikorlarını kullanarak kazanılmış bağışıklık immünoterapisi sağlamaktadır. H1N1, MERS, SARS gibi viral enfeksiyonlarda faydası gösterilmiştir (44).

Anakinra: Rekombinant insan IL-1 reseptör antagonistidir. IL-1 α ve IL-1 β 'yı inhibe ederek etki etmektedir. Ülkemiz Sağlık Bakanlığı Rehberinde erişkin MAS olgularında kullanılması önerilmektedir. Sitokin fırtınasına yol açan MAS tablolarında erken çalışmalarda etkili olduğu gösterilmiştir (45).

Tosilizumab: Rekombinant insan IL-6 monoklonal antikorudur. Bakanlığımız rehberinde kritik hastalarda kullanımı önerilmektedir. Tosilizumab ile ilgili yapılmış bir meta-analiz çalışmasında, tosilizumab kullanan hastalarda, ölüm oranlarının ve mekanik ventilatöre duyulan ihtiyacın azaldığı görülmüştür (46).

İmmünglobulin: İntravenöz immünglobulin (İVİG) sağlıklı gönüllülerin serumlarından hazırlanan bir kan ürünüdür. IgG'nin alt tiplerini içerir. Edinsel ve doğuştan bağışıklık üzerinde immünmodulator etkisi olduğu için pek çok otoimmün veya inflamatuvar hastalıkta kullanılmaktadır. COVID-19'da ise immün yanıtta gelişen aşırılığı baskılayarak etki etmektedir. Herth ve ark.'nın (47) 12 ağır COVID-19 hastası ile yaptığı bir retrospektif çalışmada, erken dönemde (başvurudan sonraki ilk 3 gün içinde) verilen İVİG tedavisinin yatış süresini kısalttığı, başvurudan sonra

geçen süre 7 günden uzun olduğunda ise yatış süresinde uzamaya neden olduğu bildirilmiştir.

1.1.8.1.4. Antikoagülan Tedaviler

COVID-19’da mikro ve makro vasküler tromboza yol açan hiperkoagülasyon durumunun rolüne büyük önem verilmiştir. Yapılan bir çalışmada, yaygın intravasküler koagülasyon ve yüksek D-dimer düzeyinin, COVID-19’lu hastaların klinik bulgularında daha kötü sonuçlara neden olduğu bildirilmiştir. Antikoagülan alan COVID-19 hastalarının ölüm oranlarında azalma olduğu gözlenmiştir (48).

Heparin, anti-inflamatuvar özelliklere sahiptir ve ayrıca SARS-CoV-2 yüzey reseptörü (spike) S1’de yapısal değişiklikler yoluyla viral bağlanmayı inhibe edebilmektedir. COVID-19 tanısı ile yatan hastalarda düşük moleküler ağırlıklı heparinin, düşük serum IL-6 konsantrasyonları ile bağlantılı olduğu, heparinin bu etkisinin antikoagülan etki mekanizmasından farklı bir mekanizma ile meydana geldiği düşünülmektedir. Şiddetli solunum yetmezliği olan veya klinik bulguları trombozu gösteren hastalarda antikoagülanların tedavi dozları klinisyenler tarafından dikkatlice ayarlanmalıdır.

2. GEREÇ ve YÖNTEM

Ocak 2012-Nisan 2021 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Pandemi kliniklerinde yatarak takip edilen COVID-19 hastalarının alındığı bu prospektif çalışmaya, PCR sonuçları pozitif olan ve/veya radyolojik olarak COVID-19 tanısı konan 90 hasta dahil edildi. Taburcu olan hastalar 6 ay süre ile 3 ayda bir olacak şekilde kontrole çağrıldı.

Hastaların başvuru sırasındaki demografik verileri (yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, sigara vb), komorbiditeleri, semptom başlangıç süreleri, görüntüleme bulguları, laboratuvar test sonuçları kaydedildi.

Hastalar COVID-19 şiddetine göre 3 gruba ayrıldı:

Grup 1: Oksijen ihtiyacı olmayan hastalar,

Grup 2: Oksijen ihtiyacı olan ancak IMV/NIMV ihtiyacı olmayan hastalar,

Grup 3: IMV/NIMV ihtiyacı olan hastalar.

Üç aylık kontrollere çağrılan hastaların semptomları sorgulandı, yaşam kalitesi ile ilgili anket formları dolduruldu, laboratuvar bulguları kaydedildi, radyolojik tetkikleri yapıldı. Hastalara uygulanan anketler; kişinin bildirdiği semptom anketi ve EuroQol beş ölçekli, beş seviyeli anket (EQ-5D) idi.

EQ-5D testi, genel sağlık durumunu değerlendirmede kullanılan ölçeklerden biridir. Batı Avrupa Yaşam Kalitesi Araştırma Topluluğu olan EuroQol grubu tarafından 1987 yılında geliştirilmiştir. (49). Ölçek yaşam kalitesini tanımlamada ve sağlık durumuna niceliksel değer yüklemede kullanılan kısa, jenerik bir enstrümandır. Bir VAS ölçeği (mükemmel sağlık durumu-ölüm) arasında değerlendirme ve 5 adet (hareket edebilme, kendi kendine bakabilme, günlük olağan işler, ağrı rahatsızlık, endişe moral bozukluğu) 3 seçenekli sorudan oluşmaktadır. Her bir maddeye verilen cevaplar; problem yok, biraz problem var ve majör problem olmak üzere 3 seçeneklidir. Sonuç olarak ölçekle 243 olası farklı sağlık sonucu tanımlanmaktadır. Ölçeğin 5 boyutundan -0.59 ile 1 arasında değişen indeks skor hesaplanır. Skor fonksiyonunda 0 değeri ölümü, 1 değeri kusursuz sağlığı gösterirken negatif değerler bilinç kapalı, yatağa bağımlı olarak yaşamak vb. durumları göstermektedir. EQ-5D indeks skor hesabında Dolan ve ark.'nın (50)

çalışmalarında ürettikleri katsayılar (Şekil 5) kullanılarak indeks skor hesaplanmıştır.

Boyut	Katsayı
Sabit	0.081
Hareket (Mobility)	
Problem yok	0
Biraz problem var	0.069
Majör problem var	0.314
Öz-bakım (Self-care)	
Problem yok	0
Biraz problem var	0.104
Majör problem var	0.214
Olağan aktiviteler (Usual activities)	
Problem yok	0
Biraz problem var	0.036
Majör problem var	0.094
Ağrı/rahatsızlık (Pain/discomfort)	
Problem yok	0
Biraz problem var	0.123
Majör problem var	0.386
Endişe/depresyon (Anxiety/depression)	
Problem yok	0
Biraz problem var	0.071
Majör problem var	0.236
N3	0.269

N3: Herhangi bir boyutta majör problem olması durumu

Şekil 5. EQ-5D indeks skor hesabında kullanılan katsayılar

Hastaların başvuru sırasında ve kontrollerde Toraks BT çekimleri Hastanemiz Radyoloji Kliniğinde, hastalar supin pozisyonda iken ve inspirasyon sonunda yapıldı. Bu tomografi görüntüleri lezyon varlığı ve çeşitliliği açısından karşılaştırıldı.

2.1. İstatistiksel analiz

İstatistiksel değerlendirmede 21.0 (IBM SPSS Statistics 21 program, Armonk, NY, USA) paket programı kullanıldı. Bulgular ortalama±standart deviasyon şeklinde sunuldu. $p < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Gruplar arasında

kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında X^2 testi kullanıldı. İki bağımsız grubun karşılaştırılmasında Student's t-test, çoklu grupların karşılaştırılmasında OneWay Anova testi kullanıldı.



3. BULGULAR

Çalışmaya toplam 90 Covid-19 hastası dahil edildi. Hastaların 28'inin (%31.1) O₂ ihtiyacı olmayan grupta (Grup 1), 46'sının (%51.1) O₂ ihtiyacı olan grupta ve 16'sının (%17.8) IMV-NIMV ihtiyacı olan (Grup 3) grupta olduğu saptandı. Cinsiyet açısından karşılaştırıldığında 3 grup arasında fark saptanmadı (χ^2 : 0.271, $p>0.05$) (Tablo 1). Yaş ortalaması açısından karşılaştırıldığında, Grup 1 ile Grup 2 arasında istatistiksel olarak fark saptanmazken, Grup 3'deki olguların yaş ortalamasının Grup 1 ve Grup 2'deki olgulardan istatistiksel olarak yüksek olduğu saptandı (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.01$) (Tablo 1). Eğitim düzeyi açısından karşılaştırıldığında, Grup 1'deki olgularda lise/üniversite mezunu olma oranının, Grup 3'deki olgularda ise okur-yazar olmama oranının diğer gruplara göre istatistiksel olarak yüksek olduğu belirlendi (X^2 : 9.877, $p<0.05$) (Tablo 1).

Ortalama semptom süresi, sigara içme durumu (χ^2 : 1.695, $p>0.05$) ve komorbidite (X^2 : 5.519, $p>0.05$) varlığı açısından her 3 grup arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı (Tablo 1). Ortalama takip süresi açısından karşılaştırıldığında Grup 1 ile Grup 2 arasında fark saptanmadı (Tablo 1). Ayrıca ortalama yatış süresinin Grup 3'deki olgularda Grup 1 ve Grup 2'ye göre istatistiksel olarak uzun olduğu saptandı (Tablo 1). Komorbid durumlar açısından değerlendirildiğinde; Grup 3'te komorbidite varlığı oranının istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmasa da diğer gruplardan yüksek olduğu ve en sık izlenen komorbiditelerin Grup 1'de koroner arter hastalığı (%25) ve hipertansiyon (%14.28), Grup 2'de hipertansiyon (%39.13) ve diyabetes mellitus (%21.7) ve Grup 3'de ise hipertansiyon (%68.75) ve diyabetes mellitus (%50) olduğu belirlendi.

Tablo 1. Hastaların demografik verileri, komorbidite durumları, takip, yatış ve semptom süreleri

	Grup 1 (n=28)	Grup 2 (n=46)	Grup 3 (n=16)
Yaş (yıl)	55 ±14.45	61.86±14.31	76.18±8.63 ^{a,b}
Cinsiyet (E/K)	16/12	29/17	10/6
Eğitim Durumu, n (%)			
Okur-yazar değil	9 (32.1)	10 (21.7)	9 (56.3) ^c
İlköğretim	3 (10.7)	14 (30.4)	2 (12.5)
Lise/üniversite	16 (57.1) ^d	22 (47.8)	5 (31.3)
Sigara içme durumu, n (%)			
Hiç içmemiş	19 (67.9)	27 (58.7)	9 (56.3)
İçmiş bırakmış	8 (28.6)	18 (39.1)	7 (43.8)
Halen içiyor	1 (3.6)	1 (2.2)	0 (0)
Ko-morbidite, n (%)			
Yok	11 (39.3)	14 (30.4)	1 (6.3)
Var	17 (60.7)	32 (69.6)	15 (93.8)
Takip süresi (Gün)	159.28±103.34	139.91±95.24	-
Semptom süresi (Gün)	5.1±2.85	7.43±5.08	7.18±3.83
Yatış süresi (Gün)	5.35±3.67	9.6±5.98	21.75±14.72 ^{a,e}

^a p<0.001; Grup 1 ile karşılaştırıldığında

^b p<0.01; Grup2 ile karşılaştırıldığında

^c p<0.05; Grup 1 ve Grup 2 ile karşılaştırıldığında

^d p<0.05; Grup 2 ve 3 ile karşılaştırıldığında

^e p<0.001; Grup 2 ile karşılaştırıldığında

Tüm hastaların başvuru sırasındaki biyokimyasal parametreleri karşılaştırıldığında; lenfosit değerinin Grup 3'te Grup 1 ve Grup 2'ye göre anlamlı derecede düşük olduğu (sırasıyla p<0.05, p=0.003), ortalama üre ve kreatinin düzeyinin Grup 3'deki olgularda, Grup 1 (p<0.01) ve Grup 2'deki (p<0.01) olgulara göre istatistiksel olarak yüksek olduğu, Grup 1 ile Grup 2 arasında ise fark olmadığı saptandı (Tablo 2). Serum CRP düzeyleri Grup 2'de Grup 1'e göre (p<0.001) ve Grup 3'de Grup 1 ve Grup 2'ye göre (p<0.001) istatistiksel olarak yüksek saptandı. Ortalama serum Prokalsitonin düzeyleri Grup 3'de, Grup 1 ve Grup 2'ye göre istatistiksel olarak yüksek bulundu (her iki grup için p<0.001). Ortalama serum albümin düzeyinin ise Grup 3'deki olgularda, Grup 1 (p<0.01) ve Grup 2'deki (p<0.001) olgulara göre istatistiksel olarak yüksek olduğu belirlendi (Tablo 2). Ferritin ve D-Dimer düzeylerinin istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da, Grup 3'te diğer gruplara kıyasla daha yüksek olduğu saptandı (Tablo 2).

Tablo 2. Hastaların başvuru sırasındaki laboratuvar değerleri

	Grup 1 (n=28)	Grup 2 (n=46)	Grup 3 (n=16)
Wbc (10 ³ /uL)	6.56±4.13	7.61±5.18	9.14±4.58
Hb (g/dL)	13.54±2.04	13.5±3	12.65±2.01
Hct (%)	41.48±7.16	40.25±7.56	38.85±7.34
Lenfosit (10 ³ /uL)	1.84±0.63	1.42±0.56	1.39±1.46
Trombosit (10 ³ /uL)	201.14±89.69	200.43±81.4	200.87±109.85
Üre (mg/dL)	35.81±16.93	44.39±27.7	71±47.58^{a,b}
Kreatinin (mg/dL)	0.93±0.57	0.99±0.55	1.88±1.69^{a,b}
AST (U/L)	35.18±16.97	36.23±14.53	37.68±16.03
ALT (U/L)	42.85±69.51	31.13±21.51	27.75±21.54
CK (U/L)	419.47±1686.43	207.5±282.2	318.56±488.23
Pro-BNP (pg/mL)	134.2±120.5	199.43±122.34	169.66±147.12
LDH (U/L)	410.74±321.6	389.84±143.01	405.12±127
Ptz (sn)	12.38±1.6	12.67±2.1	12.82±0.98
Kalsiyum (mg/dL)	8.71±0.67	8.69±0.63	8.73±0.67
Ferritin (ng/mL)	313.18±206.94	315.97±190.43	424.35±213.39
D-Dimer (ug/mL)	1.18±1.59	1.83±3.43	2.3±2.69
APTT (sn)	23.41±2.48	24.07±9.85	24.18±4.13
CRP (mg/L)	27.93±16.2	68.44±46.27^c	88.85±54.88^{c,d}
Pct (µg/L)	0.21±0.16	0.21±0.18	0.73±0.21^{c,d}
Albumin (g/dL)	3.98±0.67	3.9±0.47	5.04±1.71^{a,d}

^a p<0.01; Grup 1 ile karşılaştırıldığında, ^b p<0.01 Grup 2 ile karşılaştırıldığında
^c p<0.001; Grup 1 ile karşılaştırıldığında, ^d p<0.001; Grup 2 ile karşılaştırıldığında

Grup 1'deki 1 hastaya toraks BT tetkiki yapılmadı, bunun dışındaki tüm hastaların Toraks BT'de patolojik bulgu varlığı açısından karşılaştırılmasında, her üç grup arasında istatistiksel olarak fark olmadığı saptandı (X^2 : 0.619, $p>0.05$) (Tablo 3). Toraks BT'deki bulgu çeşitliliği açısından değerlendirildiğinde en sık izlenen ilk 2 bulgunun buzlu cam opasitesi ve konsolidasyon (sırasıyla, Grup 1'de %88.9, %22.2, Grup 2'de %93.5, %43.5, Grup 3'de %81.3 ve %50) olduğu belirlendi. Toraks BT'de saptanan bulgular açısından gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı (Tablo 4).

Tablo 3. Başvuru sırasında hastaların Toraks BT'lerinde patolojik bulgu varlığı

	Grup 1	Grup 2	Grup 3
Bulgu yok	1 (3.7)	1 (2.2)	1 (6.3)
Bulgu var	26 (96.3)	45 (98.7)	15 (93.8)
Toplam	27 (100)	46 (100)	16 (100)

Tablo 4. Hastaların Toraks BT bulguları

	Grup 1 (n=27)	Grup 2 (n=46)	Grup 3 (n=16)	p değeri
Buzlu Cam				
Yok	3 (11.1)	3 (6.5)	3 (18.8)	X^2 : 1.995
Var	24 (88.9)	43 (93.5)	13 (81.3)	$p>0.05$
Konsolidasyon				
Yok	21 (77.8)	26 (56.5)	8 (50)	X^2 : 4.406
Var	6 (22.2)	20 (43.5)	8 (50)	$p>0.05$
Retiküler Patern				
Yok	22 (81.5)	33 (71.7)	14 (87.5)	X^2 : 2.040
Var	5 (18.5)	13 (28.3)	2 (12.5)	$p>0.05$

Grup 3’deki olguların tümü hastanede yatış sürecinde exitus olduğu için post-COVID değerlendirmesine alınamadı.

Post-COVID 3. ay ve 6. ay kontrollerde, Grup 1 ve Grup 2’deki olgular arasında toraks BT’de patolojik bulgu varlığı açısından (patolojik bulgu var/yok) istatistiksel olarak fark saptanmadı (her ikisi için X^2 : 0.414, $p>0.05$). Post-COVID 3. ayda Toraks BT’deki bulguların varlığı açısından karşılaştırıldığında, konsolidasyon varlığının gruplar arasında benzer olduğu, retiküler patern ve buzlu cam oranının Grup 2’de Grup 1’e göre istatistiksel olarak yüksek olduğu belirlendi (Tablo 5).

Post-COVID 6. ay kontrolde sadece Grup 2’de 2 hastada Toraks BT’de patolojik bulgu (retiküler opasite) saptandı. Diğer tüm hastaların BT görüntüleri normal olarak raporlandı. Bu nedenle 6. ay toraks BT verileri ile ilgili istatistiksel değerlendirme yapılamadı.

Tablo 5. Grupların Post-COVID 3. ayda Toraks BT’de buzlu cam, konsolidasyon ve retiküler opasite oranları

	Grup 1 (n= 27)	Grup 2 (n= 46)	p değeri
Buzlu Cam			
Yok	26 (96.3)	33 (71.7)	X^2 : 3.287
Var	1 (3.7)	13 (28.3)	$p<0.05$
Konsolidasyon			
Yok	26 (96.3)	43 (93.4)	X^2 : 0.740
Var	1 (3.7)	3 (6.6)	$p>0.05$
Retiküler Patern			
Yok	27 (100)	34 (73.9)	X^2 : 5.569
Var	0	12 (26.1)	$p< 0.01$

Post-COVID 3. ay kontrolde ortalama serum lenfosit düzeyinin Grup 2’de Grup 1 ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak düşük olduğu, D-dimer ve CRP düzeylerinin Grup 2’de Grup 1 ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak yüksek olduğu, ferritin değerinin her ne kadar sayısal olarak grup 2’de yüksek olsa da istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığı saptandı (Tablo 6).

Tablo 6. Hastaların post-COVID 3. ay serum lenfosit, ferritin, D-dimer ve CRP düzeyleri

	Grup 1	Grup 2	p değeri
Lenfosit (10 ³ /μL)	2.27±0.61	1.61±0.41	<0.01
Ferritin (ng/ml)	61.88±51.53	164.97±100.49	NA
D-dimer (mg/L)	0.14±0.04	0.77±0.4	<0.001
CRP (mg/L)	2.42±1.7	9.67±7.17	<0.05

Post-COVID 3. ayda semptom varlığı açısından sorgulandığında, tüm hastaların %88.6’sında semptom olduğu saptandı. Semptom varlığı açısından incelendiğinde Grup 1 ve Grup 2 arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı (X^2 :0.004, $p>0.05$). 3.ay kontrolde en sık saptanan semptomların yorgunluk, miyalji, nazal konjesyon, tat alamama, iştahsızlık, uyku hali ve kas güçsüzlüğü olduğu belirlendi. Post-COVID 6. ayda olguların hiçbirinde semptom olmadığı tespit edildi. Hastaların 3. ay kontrolde semptom dağılımı tablo 7’de sunulmuştur.

Tablo 7. Post-COVID 3. ay kontrolde semptom dağılımı

	Grup 1		Grup 2	
	Yok	Var	Yok	Var
Baş ağrısı	28 (100)	-	43 (93.5)	3(6.5)
Myalji	26 (92.9)	2 (7.1)	41 (89.1)	5 (10.9)
Göğüs ağrısı	28 (100)	-	46 (100)	-
Eklem ağrısı	28 (100)	-	46 (100)	-
Boğaz ağrısı	28 (100)	-	45 (97.8)	1 (2.2)
Yutma güçlüğü	28 (100)	-	46 (100)	-
Ateş	28 (100)	-	46 (100)	-
Çarpıntı	28 (100)	-	46 (100)	-
Baş dönmesi	28 (100)	-	46 (100)	-
Nazal konjesyon	26 (92.9)	2 (7.1)	46 (100)	-
Cilt döküntüsü	28 (100)	-	46 (100)	-
Diyare	28 (100)	-	46 (100)	-
Bulantı-kusma	28(100)	-	46 (100)	-
Koku alamama	28 (100)	-	46 (100)	-
Tat alamama	26 (92.9)	2 (7.1)	40 (86.9)	6 (13.1)
İştahsızlık	26 (92.9)	2 (7.1)	39 (84.8)	7 (15.2)
Uyku hali	23 (82.1)	5 (17.9)	40 (86.9)	6 (13.1)
Kas güçsüzlüğü	26 (92.9)	2 (7.1)	40 (86.9)	6 (13.1)
Yorgunluk	19 (67.9)	9 (32.1)	20 (43.5)	26 (56.5)

Post-COVID 3. ayda “Şu anki sağlık durumu” açısından Grup 1 ile Grup 2 arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı (X^2 : 4.037, $p>0.05$). Hastaların çoğu “Şu anki sağlık durumu”nun COVID öncesi ile aynı olduğunu ifade etti (Tablo 8). Post-COVID 6. ayda değerlendirildiğinde olguların tamamı “Şu anki sağlık durumu”nun COVID öncesi ile aynı olduğunu ifade etti.

Tablo 8. Post-COVID 3. ayda hastaların “şu anki sağlık durumu”

	Grup 1	Grup 2
COVID öncesi ile aynı	25 (89.3)	36 (78.2)
COVID öncesine göre daha yorgun	2 (7.1)	7 (15.2)
COVID öncesine göre daha iyi	1 (3.6)	3 (6.6)
Toplam	28 (100)	46 (100)

Post-COVID 3 ve 6. aylarda hastaların EQ-5D Genel Yaşam Kalitesi Ölçeğinin her bir maddesine verdikleri cevaplar açısından Grup 1 ile Grup 2 arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı (Tablo 9-10).

Tablo 9. Post-COVID 3. ayda Grup 1 ve Grup 2’deki hastaların EQ-5D Genel Yaşam Kalitesi Ölçeğinin her bir maddesine verdikleri cevapların frekans dağılımı

	Grup 1	Grup 2	
Hareket			
Problem yok	21 (75)	34 (73.9)	X^2 : 2.413
Biraz problem var	6 (21.4)	6 (13.04)	$p>0.05$
Majör problem var	1 (3.6)	6 (13.04)	
Öz-bakım			
Problem yok	25 (89.3)	36 (78.3)	X^2 : 1.650
Biraz problem var	2 (7.1)	6 (13)	$p>0.05$
Majör problem var	1 (3.6)	4 (8.7)	
Olağan aktiviteler			
Problem yok	22 (78.6)	37 (80.3)	X^2 : 0.534
Biraz problem var	5 (17.8)	6 (13)	$p>0.05$
Majör problem var	1 (3.6)	3 (6.7)	
Ağrı/rahatsızlık			
Problem yok	22 (78.6)	36 (78.3)	X^2 : 0.724
Biraz problem var	5 (17.8)	9 (19.6)	$p>0.05$
Majör problem var	1 (3.6)	1 (2.1)	
Endişe/depresyon			
Problem yok	23 (82.1)	41 (89.1)	X^2 : 2.817
Biraz problem var	4 (14.3)	5 (10.9)	$p>0.05$
Majör problem var	1 (3.6)	0 (0)	

Tablo 10. Post-COVID 6. ayda Grup 1 ve Grup 2'deki hastaların EQ-5D Genel Yaşam Kalitesi Ölçeğinin her bir maddesine verdikleri cevapların frekans dağılımı

	Grup 1	Grup 2	İstatistik
Hareket			
Problem yok	25 (89.3)	43 (93.5)	X^2 : 0.212
Biraz problem var	3 (10.7)	3 (6.5)	$p>0.05$
Majör problem var	0 (0)	0 (0)	
Öz-bakım			
Problem yok	22 (78.6)	41 (89.2)	X^2 : 0.701
Biraz problem var	5 (17.9)	4 (8.7)	$p>0.05$
Majör problem var	1 (3.5)	1 (2.1)	
Olağan aktiviteler			
Problem yok	25 (89.3)	42 (91.3)	X^2 : 0.195
Biraz problem var	2 (7.2)	2 (4.3)	$p>0.05$
Majör problem var	1 (3.5)	2 (4.3)	
Ağrı/rahatsızlık			
Problem yok	28 (100)	45 (97.8)	X^2 : 0.804
Biraz problem var	0 (0)	1 (2.2)	$p>0.05$
Majör problem var	0 (0)	0 (0)	
Endişe/depresyon			
Problem yok	24 (85.7)	43 (93.5)	X^2 : 2.073
Biraz problem var	3 (10.7)	3 (6.5)	$p>0.05$
Majör problem var	1 (10)	0 (0)	

EQ-5D Genel Yaşam Kalitesi Ölçeği ortalama genel skorları açısından Grup 1 ile Grup 2 arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı (Tablo 11).

Tablo 11. Grup 1 ve Grup 2'deki hastaların Post-COVID 3. ve 6. ayda "EQ-5D Genel Yaşam Kalitesi Ölçeği" ortalama genel skorları

	Grup 1	Grup 2	P değeri
3. ay	0.1±0.190	0.154±0.277	>0.05
6. ay	0.127±0.266	0.132±0.238	>0.05

4. TARTIŞMA

Bu çalışmada, COVID-19 geçiren hastaların başvuru ve taburculuk sonrası 3 ve 6. ay verileri değerlendirildi. Başvuru sırasında IMV/NIMV ihtiyacı olan hastaların (Grup 3) daha yaşlı olduğu, daha fazla komorbiditeye sahip olduğu, lenfosit değerlerinin daha düşük, CRP düzeylerinin ise daha yüksek olduğu saptandı. Oksijen ve /veya IMV/NIMV ihtiyacı olmayan hastaların (Grup 1 ve 2) %88.6'sında taburculuk sonrası 3. ayda en az 1 semptom olduğu ve en sık saptanan semptomların yorgunluk, miyalji, nazal konjesyon, tat alamama, iştahsızlık, uyku hali ve kas güçsüzlüğü olduğu belirlendi. Laboratuvar takiplerinde Grup 2 hastaların CRP, D-Dimer ve ferritin değerlerinin, Grup 1 hastalara göre daha yüksek kalmaya devam ettiği, lenfosit değerinin ise daha düşük olduğu saptandı. Post-COVID 3. ayda çekilen toraks BT'lerde Grup 2'de retiküler patern ve buzlu cam infiltrasyonlarının Grup 1'e göre daha fazla olduğu gözlemlendi. Post-COVID 6. ayda hastaların hiçbirinde semptom olmadığı, Grup 2'de sadece 2 hastada toraks BT'de patolojik bulgu olduğu tespit edildi. Post-COVID 3 ve 6. aylarda yapılan yaşam kalitesini değerlendiren anketlerde; gruplar arasında fark olmadığı, her iki gruptaki hastaların çoğunluğunun COVID öncesi sağlık durumlarına döndükleri saptandı.

COVID geçiren hastaların yaş dağılımını araştıran çok sayıda çalışma mevcuttur. Ürdün'de yapılan bir çalışmada, hastaların %29'unun 0-20 yaş aralığında olduğu bildirilmiştir (51). Suudi Arabistan ve Çin'de yapılan çalışmalarda bu oran %15 civarındadır (52,53). Amerika'da <18 yaş hastalar tüm COVID-19 vakalarının %12'sini oluşturmaktadır (54). Yaşın semptom şiddeti ve anormal laboratuvar sonuçları ile ilişkisi olduğu bilinmektedir (55,56). Ayrıca, yaşlı COVID-19 hastalarında ölüm riskinin daha fazla olduğu bildirilmiştir (57). Hastaların <60 yaş ve >60 yaş olarak gruplandırıldığı bir çalışmada, yaş ile lenfosit ve albümin değerleri arasında negatif korelasyon olduğu, >60 yaş olanlarda BUN ve LDH değerlerinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (56). İleri yaşta olanların COVID-19 sonrası uzun dönem (1 yıl) takiplerinde de semptomların daha fazla olduğu ve şikayetlerinin devam ettiği bilinmektedir (58). Başka bir çalışmada yaş ile iyileşme durumu arasındaki ilişki araştırılmış ve genç veya daha yaşlı olanların iyileşme olasılığının orta yaştaakilere (40-59 yaş) göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (14). Bu

çalışmada genel olarak yaş ortalaması >55 olarak saptandı ve yoğun bakım ihtiyacı olan hastaların yaş ortalamasının >75 olduğu belirlendi. İleri yaş hastaların çoğunlukta olduğu Grup 3 hastalarının hastanede yatış sürecinde exitus olmaları, ileri yaşın mortalite üzerine etkili olabileceğini düşündürülebilir.

Hastalık şiddetine göre gruplandırılmadan cinsiyet farkını araştıran çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Ürdün’de yapılan 557 hastanın dahil edildiği çalışmada, hastaların çok büyük bir çoğunluğunu (%86) erkekler oluşturmuştur (51). Daha sonra yapılan bir meta analizde, hastalığın her iki cinsiyette eşit oranda görüldüğü ancak erkeklerde daha ağır seyrettiği (OR = 2.84; 95% CI = 2.06, 3.92) bildirilmiştir (59). Başka bir çalışmada, erkeklerde ölüm oranının kadınlardan 2.4 kat daha fazla olduğu saptanmıştır (9). Morbidite ve mortalitenin cinsiyetler arasında fark göstermesinin nedeni immün sistem farklılıkları olarak açıklanmıştır; kadınlarda CD4 T hücre sayısı daha fazladır, CD8 T hücrelerin sitotoksik aktivitesi daha güçlüdür, B hücre sayısı ve antikör üretimi daha fazladır (60,61). Ayrıca erkeklerde patolojik durumlarda, SARS-CoV-2 için reseptör görevi gören ACE2 düzeyinin daha yüksek olduğu bilinmektedir (62). Halen sigara içen veya içmiş bırakmış olanlarda da ACE2 ekspresyonu daha fazladır ki sigara içmenin erkeklerde daha fazla olduğu düşünülürse hastalığın erkeklerde daha şiddetli geçirilmesi beklenebilir (63). Bu çalışmada da erkek hasta sayısının kadın hasta sayısından fazla olduğu, ancak gruplar arasında fark göstermediği saptanmıştır.

Komorbidite varlığı birçok hastalıkta olduğu gibi COVID hastalarında da surveyi etkilemektedir. Altmışbinden fazla hastanın dahil edildiği bir meta-analizde, COVID hastalarında eşlik eden hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık varlığının mortaliteyi artırdığı saptanmıştır (6). Özellikle hastaneye yatış gerektiren hastalarda komorbidite varlığı sıktır, bir çalışmada hastaneye yatırılan hastaların 1/3’ünde komorbidite olduğu belirtilmiştir (64). Sun ve ark.’ın (65) çalışmasında en sık saptanan komorbiditeler; hipertansiyon, diyabet, kardiyovasküler hastalık ve solunum sistemi hastalığı olarak belirlenmiştir. Yüzdoksanbir hastanın dahil edildiği başka bir çalışmada, hastaların %48’inde komorbidite varlığı saptanmış ve en sık hipertansiyon (%30) ve diyabetin (%19) görüldüğü belirtilmiştir (66). Ülkemizde yapılan bir çalışmada da, hastaların %24.8’inde hipertansiyon, %17.4’ünde diyabet en sık görülen komorbiditeler olarak saptanmıştır (67). Bu çalışmada, Grup 1 ve

Grup 2 hastaların 2/3'ünden fazlasında, IMV/NIMV gerektiren Grup 3 hastaların ise %90'ından fazlasında komorbidite olduğu, en sık saptanan komorbiditelerin hipertansiyon, diyabet ve koroner arter hastalığı olduğu saptanmıştır.

COVID-19 hastalarının laboratuvar verilerini araştıran çalışmalarda, hipoalbuminemi, lenfopeni, trombositoz, CRP, LDH ve ESH düzeylerinde artış olduğu bildirilmiştir (6, 64). Onaltı retrospektif çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde, inflamatuvar belirteçlerin, özellikle de CRP, prokalsitonin, ESH ve IL-6 düzeyinin hastalık şiddeti ile pozitif korelasyon gösterdiği ispatlanmıştır. Aynı çalışmada, serum ferritin düzeylerinin hastalığı ağır geçirenlerde daha yüksek olduğu belirtilmiştir (68). Beşbinden fazla hastanın dahil edildiği bir meta-analizde de, yüksek serum CRP, prokalsitonin, D-dimer ve ferritin seviyelerinin şiddetli hastalık varlığı, yüksek mortalite oranı, ARDS ve yoğun bakım ihtiyacında artış ile ilişkili olduğu saptanmıştır (69). Başka bir çalışmada da, COVID-19 şiddeti ile pozitif korelasyon gösteren belirteçler CRP, ESH ve LDH olarak bildirilmiştir (70). Özellikle lenfopeni varlığı hastalık şiddeti ile ilişkili bulunmuştur (71,72). Qaisieh ve ark.'larının (51) çalışmasında, hastaların sadece %13.1'inde lenfopeni saptanmış, %30'unda lenfositoz, %56.9'unda normal sınırlarda lenfosit sayıları olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada lenfopeni oranının düşük olması, hastaların çoğunun asemptomatik olması ile açıklanmıştır. Hastalık seyrini etkileyebilecek bir parametre de serum kreatinin düzeyidir. Cheng ve ark.'nın (73) çalışmasında, başvuru esnasında serum kreatinin düzeyi yüksek olan hastaların yoğun bakım ve mekanik ventilasyon ihtiyaçlarının daha fazla olduğu ve yüksek serum üre, kreatinin değerlerinin mortalite ile ilişkili olduğu vurgulanmıştır. Bu çalışmada da, ortalama serum kreatinin, üre, CRP ve prokalsitonin düzeyleri yoğun bakım ihtiyacı olan Grup 3 hastalarında diğer gruplara göre daha yüksek saptandı. Bu grupta yer alan tüm hastaların mortal seyrettiği göz önünde bulundurulursa yüksek serum kreatinin, üre, CRP ve prokalsitonin düzeylerinin surveyi etkileyebileceği düşünülebilir.

COVID-19 hastalarının radyolojik bulguları değerlendirildiğinde, en sık saptanan patolojinin buzlu cam olduğu görülmektedir (7, 51). COVID-19 geçirenlerde görülen buzlu cam alanları, diffüz alveolar hasar veya ARDS'nin düzelme aşamasına girdiğini gösteren bir bulgudur. Periferik ve posterior tutulumun da daha sık olduğu bildirilmiştir (74). Ayrıca unilober yerine multilober dağılımın,

üst loblara göre alt lobların daha fazla etkilendiği bilinmektedir (75,76). Bu çalışmada da, başvuru sırasında en sık saptanan radyolojik bulgular sırasıyla buzlu cam, konsolidasyon ve retiküler dansite olarak belirlenmiştir.

COVID-19'un birçok sistemi etkileyebildiği ve hem akut organ hasarına hem de uzun dönem kalıcı değişikliklere neden olduğu bilinmektedir. COVID-19 hastalarının çoğu 2 hafta içinde düzelse de, yaklaşık %10 hastada semptomlar aylarca sürebilir (12). Uzun dönemde sık saptanan semptomları iki gruba ayırmak mümkündür; kardiyopulmoner (dispne, öksürük, göğüs ağrısı, otonomik instabilite) ve nöropsikolojik (hafıza kaybı, depresyon, anksiyete, yorgunluk, uyku bozuklukları gibi nörolojik, kognitif ve psikiyatrik sekeller). Devam eden semptomların sıklığı ile ilgili farklı rakamlar bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda, COVID-19 hastalarının yaklaşık %50'sinde, hastalık şiddetinden bağımsız olarak, 12 ay sonra en az 1 semptomun kalıcı olduğu belirtilmiştir (77,78). Bir meta-analizde, yaşayan COVID-19 hastalarının %45'inde, hastaneye yatış öyküsüne bakılmaksızın, 4. ayda semptomların devam ettiği belirtilmiştir (79). Başka bir sistematik derlemede, yaşayan her 10 COVID hastasının 5'inde pulmoner/ekstrapulmoner semptomların devam ettiği, uzun dönem ve kısa dönemde ortaya çıkan bulguların oranları açısından fark olmadığı bildirilmiştir (80). Carfi ve ark.'nın (17) çalışmasında, enfeksiyonu geçirdikten 60 gün sonra hastaların %32'sinde 1-2 semptom, %55'inde 3 ve daha fazla semptomun kalıcı olduğu, en sık saptanan semptomların yorgunluk (%53.1), dispne (%43.4), eklem ağrısı (%27.3) ve göğüs ağrısı (%21.7) olduğu belirtilmiştir. Başka bir çalışmada da, semptom başlangıcından 6 ay sonra hastaların %76'sında en az 1 semptom görüldüğü, en sık saptananların da yorgunluk, kas güçsüzlüğü ve uyku sorunları olduğu bildirilmiştir (81). Hastaların 1 yıl süre ile takip edildiği diğer bir çalışmada, yorgunluk (%61.2) ve dispnenin (%23.3) en sık, göğüs ağrısı (%6.5) ve öksürüğün (%2.5) en az görülen semptomlar olduğu saptanmıştır (82). Yorgunluk genel olarak en sık saptanan kalıcı semptom olarak bildirilmiştir (81,83). Akut akciğer hasarına neden olan hastalıklardan sonra yorgunluğun sık görüldüğü, fiziksel fonksiyon ve yaşam kalitesinde bozulma ile ilişkili olduğu bilinmektedir (84). SARS-CoV-2 ile enfeksiyon sonrası, difüzyon kapasitesinde azalma, başvuru sırasında virüsün neden olduğu miyozit, sitokin fırtınası, kas yıkımı ve steroid miyopatisi yorgunluk ve kas güçsüzlüğüne neden olabilecek mekanizmalar

olarak tanımlanmıştır (85). Koku ve tat değişiklikleri de hastalığın akut döneminde sık saptanan semptomlardır, COVID-19'un çok sayıda duyuşsal algıyı etkilediğı ve kemosenşör fonksiyonlarında bozulmalara neden olduğı bilinmektedir (86). Hafif-orta semptomatik COVID-19 hastalarının dahil edildiğı çalışmada, hastalık başlangıcından 1 yıl sonra hastaların %21.3'ünde koku ve tat değişikliklerinin sebat ettiğı bildirilmiştir (87). Kortikal/subkortikal alana ve beyaz cevhere akut hasar beyin fonksiyonlarını etkileyebilir; baş ağrısı, kognitif bozukluk, koku ve tat değişikliklerine neden olabilir (80). Prospektif long COVID ComPaRe çalışmasında, hastalık geçirildikten 1 yıl sonra kalıcı long COVID nörolojik semptom olasılığı %84.9 olarak bildirilmiştir, bazı semptomların (parestezi gibi) prevelansının zaman geçtikçe arttığı, bazılarının (koku kaybı gibi) azaldığı, bazılarının ise (kelime bulmada zorluk gibi) zaman içinde değişmediğı bildirilmiştir (88).

COVID-19 sonrası devam eden bulgulara neden olabilecek mekanizmalar viral enfeksiyonun direkt etkileri ve posttravmatik stres, sosyal izolasyon, iş kaybı gibi ekonomik faktörlerin neden olduğı ruh sağlığı üzerine indirek etkileri olarak gruplandırılabilir (89,90). Direkt viral etkiler bazı hipotezler ile açıklanabilir; persistan vireminin neden olduğı immün yorgunluk ve parezi, relaps veya reenfeksiyon, hiperinflamatuvar immün yanıt, sitokin ve hipoksinin neden olduğı hasar, otoimmünitebu hipotezlerden bazılarıdır. Bu çalışmada, oksijen ve/veya IMV/NIMV ihtiyacı olmayan hastaların (Grup 1 ve 2) %88.6'sında taburculuk sonrası 3. ayda en az 1 semptom olduğı ve en sık saptanan semptomların yorgunluk, miyalji, nazal konjesyon, tat alamama, iştahsızlık, uyku hali ve kas güçsüzlüğü olduğı belirlendi.

COVID-19 sonrası semptomlar kadar radyolojik bulgular da kalıcı olabilir. Seksenüç COVID-19 hastasının dahil edildiğı prospektif kohort çalışmasında, taburculuktan 1 yıl sonra dispne skorlarının ve egzersiz kapasitesinin düzeldiğı, ancak hastaların %24'ünde radyolojik değişikliklerin sebat ettiğı belirtilmiştir (91). COVID-19 seyri sırasında ortaya çıkan radyolojik bulgular; erken dönemde buzlu cam ve interstisyel değişiklikler, hastalık progrese oldukça konsolidasyondur. Aktif tedavi sonrası konsolidasyon kademeli olarak geriler. Yaşayan hastalarda en sık saptanan radyolojik değişikliklerin buzlu cam dansitesi ve lineer/kurvilineer dansiteler olduğı bildirilmiştir (92). COVID-19 sonrası radyolojik değişikliklerin

değerlendirildiği bir çalışmada, taburculuktan 4 hafta sonra görüntüleme bulgularının %64.7'sinin tamamen rezorbe olduğu, konsolidasyon bulgusunun diğer radyolojik bulgulardan daha hızlı düzeldiği saptanmıştır (93). Ellibeş hastanın dahil edildiği bir çalışmada, takibin 3. ayında 39 hastada YRBT'de patolojik bulguların olduğu, ancak sadece hastaların %15'inde dispnenin olduğu belirtilmiştir (94). Taburculuk sonrası 12. ayda radyolojik bulguların değerlendirildiği çalışmada, hastaların %24'ünde radyolojik bulguların tamamen düzelmediği ve bu bulguların sıklıkla fibrozisi destekler şekilde interstisyel kalınlaşma ve retiküler opasiteler şeklinde görüldüğü belirtilmiştir (91). SARS-CoV-2'ye yanıt olarak ortaya çıkan belirgin inflamatuvar yanıt ve koagülopati, pulmoner fibrozis ve akciğer hasarından sorumlu olabilir (95).

Shah ve ark.'nın (96) çalışmasında da, semptom başlangıcından 12 hafta sonra hastaların yarısından fazlasında solunum fonksiyonlarında ve görüntüleme bulgularında patolojik bulguların devam ettiği ve takip sürecinde en sık saptanan radyolojik bulgunun buzlu cam dansitesi olduğu bildirilmiştir. Başka bir çalışmada, hastaların %56'sında 3.ayın sonunda radyolojik değişikliklerin sebat ettiği (en sık buzlu cam ve lineer dansiteler) ve bu bulguların dispne veya mMRC skor değişikliği ile ilişkili olmadığı, serum CRP ve fibrinojen düzeyleri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ayrıca hastaların %12'sinde interstisyel fibrozis bulgularının gözlemlendiği belirtilmiştir. Birinci yılın sonunda hiçbir hastada BT bulgularında progresyon olmamıştır ve BT bulgularında %17.5 oranında azalma saptanmıştır (97). Takip görüntüleme bulgularının başlangıç hastalık şiddeti ile ilişkili olmadığını bildirenler yanında (98), hastanede kaldıkları dönemde ağır hastalığı olanların anormal radyolojik bulgulara sahip olma oranının hastalık şiddeti az olanlara göre daha fazla olduğunu bildiren yazarlar da vardır (81). Bu çalışmada, taburculuk sonrası 3. ayda, Grup 1'deki hastaların sadece 2'sinde, Grup 2'deki hastaların ise 28'inde patolojik değişikliklerin devam ettiği, taburculuk sonrası 6. ayda ise sadece Grup 2'de 2 hastada patolojik bulgu olduğu, diğer hastalarda tam rezolüsyon olduğu saptandı.

COVID-19 geçirenlerde sadece semptom veya radyolojik bulgu değil aynı zamanda bazı laboratuvar bulgularında da kalıcı bozulmalar gözlemlenebilir. Taburculuk sonrası ortalama 54 gün takip edilen 384 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, hastaların %30.1'inde D-Dimer, %9.5'inde CRP yüksekliklerinin devam ettiği

bildirilmiştir (99). Başka bir çalışmada, 5. ay takipte hastaların %22'sinde CRP düzeylerinin 5 mg/L'nin üzerinde olduğu ve ağır hastalarda hafif hastalara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (14). Bu durum sistemik inflamasyonun devam etmesi ile açıklanabilir. Takip sürecinde bazı COVID hastalarında karaciğer fonksiyon testlerinde bozulmalar olduğu bilinmektedir (100). Başka bir çalışmada, hastalığın akut döneminde eGFR değerleri normal olan hastaların %35'inde takip sürecinde bu değerde azalma olduğu bildirilmiştir (81). Bu çalışmada, taburculuk sonrası 3. ayda başlangıç değerlerine göre lenfosit değerinde artma, CRP, Ferritin ve D-Dimer düzeylerinde azalma olduğu ancak bu değerlerin halen Grup 2 hastalarda Grup 1 hastalara göre anlamlı farklılık gösterdiği saptandı.

COVID-19 semptom şiddetini değerlendirecek objektif kriterler ile ilgili henüz net bir fikir birliği yoktur. KOAH değerlendirme testi (CAT)'ın 8 maddesinde sorulan semptomların COVID-19 ile ilişkili semptomlara benzer olduğu düşünülmüştür. Yapılan çalışmalarda, CAT'ın COVID-19 geçiren hastalarda haftalar sonra yüksek olduğu bildirilmiştir (101). Yaklaşık 2500 COVID-19 hastasının dahil edildiği çalışmada, hastaların %6.6'sında CAT toplam skorunun en az 10 olduğu, ağır hastalık geçirenlerde 1. yılın sonunda CAT skorlarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (58). Yaşam kalitesini ölçmek için geliştirilen ölçeklerden biri de EQ-5D ölçeğidir. EQ-5D-5L testi ile sağlık ilişkili yaşam kalitesinin değerlendirildiği bir çalışmada, mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda daha kötü olduğu, ancak organ fonksiyonları ile ilgili diğer ölçümlerin ve semptomların akut hastalık şiddeti ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir (14). Yaşam kalitesinin SF-36 anketi ile değerlendirildiği bir çalışmada, COVID-19 geçirenlerde anket sonuçlarının belirgin düşük olduğu saptanmıştır (102). Aynı çalışmada, hastaların >1/3'ünde anormal mMRC ve Borg skoru elde edilmiştir. Bu düşüklük, viral enfeksiyonun direkt akciğer hasarına veya nörolojik tutulumu, izolasyon süresinin uzamasına ve pandemi nedeniyle gelişen anksiyeteye bağlı olabilir (103).

SF-36 testi ile yaşam kalitesinin değerlendirildiği başka bir çalışmada, 3.ayda özellikle fiziksel parametre skorlarında düşüklük olduğu ancak 12. ayda bu skorlarda düzelme olduğu ve skorların başlangıçtaki hastalık şiddeti ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir (104). Bu çalışmada, yaşam kalitesini değerlendirmek için “şu anki sağlık durumu” ve “EQ-5D ölçeği” ni kullanıldı. “Şu anki sağlık durumu” anketi

sonuçları 6. ayda tüm hastalarda “COVID öncesi dönem ile aynı” olarak belirlendi, 3. ayda ise Grup 1’deki hastaların %89’u, Grup 2’deki hastaların %78’i genel durumlarını “COVID öncesi dönem ile aynı” olarak ifade ettiler. EQ-5D Genel Yaşam Kalitesi Ölçeği ortalama genel skorları açısından ise Grup 1 ile Grup 2 arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı. Hastaların 6. ay sonunda genel sağlık durumlarının tama yakın düzelmesi hastalık şiddetlerinin ağır olmaması ile açıklanabilir. COVID-19 sonrası genel sağlık durumunun kötü olduğunu ifade eden çalışmalarda, bu durumun hem kondisyonsuzluk hem de enfeksiyon sonrası devam eden düşük dereceli inflamasyona bağlı olabileceği bildirilmiştir (105).

Sonuç olarak, COVID-19 nedeni ile hastaneye başvuran hastalar içinde ileri yaşta olanlar, komorbiditeye sahip olanlar, laboratuvar bulguları içerisinde lenfosit düzeyinin düşük, CRP, D-Dimer, Ferritin düzeylerinin yüksek olduğu hastalar yoğun bakım ihtiyacı nedeniyle yakın takip edilmelidir. Taburcu olduktan sonra da hastaların takip edilmesi önemlidir, çünkü 6 aya kadar semptomlar devam edebilir, radyolojik bulgular fibroze ilerleyebilir. Bu çalışmaya dahil edilen hastalar içinde yoğun bakım ihtiyacı olanlar hastanede yatış süresinde exitus oldukları için, sadece hastalığı daha hafif şiddette olanlar uzun dönem takibe alınmıştır. Bu hastaların da tamamına yakınında 6. ayın sonunda semptomları ve toraks BT bulguları gerilemiş, hayat kaliteleri COVID öncesi haline dönmüştür. Dolayısıyla, hastaneye yatış esnasında yoğun bakım ihtiyacı olmayan hastalarda post-COVID sekel kalma riskinin düşük olduğu düşünülebilir.

5. KAYNAKLAR

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020; 382: 727–733.
2. WHO announces COVID-19 outbreak a pandemic. <https://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/news/news/2020/3/who-announces-covid-19-outbreak-a-pandemic>. Published December 3, 2020. Accessed May 22, 2021.
3. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020; 323(13): 1239-1242.
4. Wu JT, Leung K, Bushman M, Kishore N, Niehus R, de Salazar PM, Cowling BJ, et al. Estimating clinical severity of COVID-19 from the transmission dynamics in Wuhan, China. *Nat Med* 2020; 26(4): 506-510.
5. WHO. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. 2023. <https://covid19.who.int> (accessed July 1, 2023).
6. Pormohammad A, Ghorbani S, Baradaran B, Khatami A, J Turner R, Mansournia MA, et al. Clinical characteristics, laboratory findings, radiographic signs and outcomes of 61,742 patients with confirmed COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis. *Microb Pathog* 2020; 147: 104390.
7. Bao C, Liu X, Zhang H, Li Y, Liu J. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) CT Findings: A systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Radiol* 2020; 17(6): 701–709.
8. Jordan RE, Adab P, Cheng KK. Covid-19: Risk factors for severe disease and death. *BMJ* 2020; 368:

9. Jin J, Bai P, He W, Wu F, Liu X, Han D, et al. Gender differences in patients with COVID-19: Focus on severity and mortality. *Front Public Health* 2020; 8: 152.
10. World Health Organisation. Post COVID-19 condition (long COVID). Dec 7, 2022. <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/post-covid-19-condition> (May 5, 2023).
11. Wulf Hanson S, Abbafati C, Aerts JG, Al-Aly Z, Ashbaugh C, Ballouz T, et al. Estimated global proportions of individuals with persistent fatigue, cognitive, and respiratory symptom clusters following symptomatic COVID-19 in 2020 and 2021. *JAMA* 2022; 328: 1604–1615.
12. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, Graham MS, Penfold RS, Bowyer RC, et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med* 2021; 27(4): 626-631.
13. Admon AJ, Iwashyna TJ, Kamphuis LA, Gundel SJ, Sahetya SK, Peltan ID, et al. Assessment of symptom, disability, and financial trajectories in patients hospitalized for COVID-19 at 6 months. *JAMA Netw Open* 2023; 6: e2255795.
14. Evans RA, McAuley H, Harrison EM, Shikotra A, Singapuri A, Sereno M, et al. Physical, cognitive, and mental health impacts of COVID-19 after hospitalisation (PHOSPCOVID): a UK multicentre, prospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2021; 9: 1275–1287.
15. Wang F, Kream RM, Stefano GB. Long-term respiratory and neurological sequelae of COVID-19. *Med Sci Monit* 2020; 26: e928996.
16. Liu J, Deswal A, Khalid U. COVID-19 myocarditis and long-term heart failure sequelae. *Curr Opin Cardiol* 2021 ;36(2): 234-240.
17. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA* 2020; 324(6): 603-605.

18. Wu X, Dong D, Ma D. Thin-section computed tomography manifestations during convalescence and long-term follow-up of patients with severe acute respiratory syndrome (SARS). *Med Sci Monit* 2016; 22: 2793–2799.
19. European Centre for Disease Prevention and Control. Case definition and European surveillance for COVID-19, as of 2 March 2020. <https://www.ecdc.europa.eu/en/case-definition-and-european-surveillance-human-infection-novel-coronavirus-2019-ncov>.
20. Lauer SA, Grantz KH, B Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. *Ann Intern Med* 2020; 172(9): 577- 582.
21. Chen L, Liu HG, Liu W, Liu J, Liu K, Shang J, et al. Analysis of clinical features of 29 patients with 2019 novel coronavirus pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2020; 43(0): E005.
22. World Health Organization (2020). WHO characterizes COVID-19 as a pandemic (online) Website [https:// www.who. int/emergencies/ diseases/ novelcoronavirus-2019/events-as-they-happen](https://www.who.int/emergencies/diseases/novelcoronavirus-2019/events-as-they-happen).
23. Worldometer COVID-19 Coronavirus Pandemic. (2020) <https://www.worldometers.info/coronavirus/>.
24. TC Sağlık Bakanlığı, Erişkin Hasta Tedavisi ([https://covid19. saglik. gov.tr/Eklenti/42578/0/covid-19rehberieriskinhastayonetimivetedavi-12022022pdf.pdf](https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/42578/0/covid-19rehberieriskinhastayonetimivetedavi-12022022pdf.pdf)).
25. Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, Italia L, Raffo M, Tomasoni D, et al. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020; 5(7): 1–6.
26. Chou SH, Beghi E, Helbok R, Moro E, Sampson J, Altamirano V, et al. GCSNeuroCOVID Consortium and ENERGY Consortium. Global incidence of neurological manifestations among patients hospitalized with COVID-19-

A Report for the GCS-NeuroCOVID Consortium and the ENERGY Consortium. JAMA Netw Open 2021; 4(5): e2112131.

27. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. Clin Chim Acta 2020; 506: 145–148.
28. T.C Sağlık Bakanlığı 7 Kasım 2020 tarihli Antisitokin-Antiinflamatuvar Tedaviler, Koagülopati Yönetimi rehberi (<https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39296/0/covid-19rehberiantisitokin-antiinflamatuvar tedaviler koagulo patiyonetimipdf.pdf>).
29. Peiris JS, Chu CM, Cheng VC, Chan KS, Hung IFN, Poon LLM, et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: A prospective study. Lancet 2003; 361(9371): 1767-1772.
30. Guan GW, Gao L, Wang JW, Wen XJ, Mao TH, Peng SW, et al. Exploring the mechanism of liver enzyme abnormalities in patients with novel coronavirus-infected pneumonia. Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi 2020; 28(2): 100-106.
31. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. BMJ 2020; 368: m1091.
32. Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. Clin Chem Lab Med 2020; 58(7): 1131-1134.
33. Luo X, Zhou W, Yan X, Guo T, Wang B, Xia H, et al. Prognostic value of C-reactive protein in patients with Coronavirus 2019. Clin Infect Dis 2020; 71(16): 2174-2179.
34. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. Intensive Care Med 2020; 46(5): 846-848.

35. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: Consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020; 395(10229): 1033-1034.
36. Fan BE, Chong VCL, Chan SSW, Lim GH, Lim KGE, Tan GB, et al. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. *Am J Hematol* 2020; 95(6): E131-E134.
37. Liu Y, Du X, Chen J, Jin Y, Peng L, Wang HHX, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *J Infect* 2020; 81(1): 6-12.
38. Wang F, Nie J, Wang H, Zhao Q, Xiong Y, Deng L, et al. Characteristics of peripheral lymphocyte subset alteration in COVID-19 pneumonia. *J Infect Dis* 2020; 221(11): 1762-1769.
39. Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis* 2020; 63(3): 390-391.
40. Zarifian A, Nour MG, Rezayat AA, Oskooei RR, Abbasi B, Sadeghid R. Chest CT findings of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A comprehensive meta-analysis of 9907 confirmed patients. *Clin Imaging* 2021; 70: 101–110.
41. Malviya A. Ventricular arrhythmia risk due to chloroquine/hydroxychloroquine treatment for COVID-19: Should it be given? *Indian Heart J* 2020; 72(2): 131–132.
42. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19 - final report. *N Engl J Med* 2020; 383(19): 1813-1826.
43. Lamontagne F, Rochwerg B, Lytvyn L, Guyatt GH, Møller MH, Annane D, et al. Corticosteroid therapy for sepsis: a clinical practice guideline. *BMJ* 2018; 362: k3284.

44. Rajendran K, Krishnasamy N, Rangarajan J, Rathinam J, Natarajan M, Ramachandran A. Convalescent plasma transfusion for the treatment of COVID-19: Systematic review. *J Med Virol* 2020; 92: 1475–1483.
45. Aouba A, Baldolli A, Gefray L, Verdon R, Bergot E, Martin-Silva N, Justet, A. Targeting the inflammatory cascade with anakinra in moderate to severe COVID-19 pneumonia: case series. *Ann Rheum Dis* 2020; 79(10): 1381–1382.
46. Aziz M, Haghbin H, Abu Sitta E, Nawras Y, Fatima R, Sharma S, et al. Efficacy of tocilizumab in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol* 2021; 93(3): 1620-1630.
47. Herth FJF, Sakoulas G, Haddad F. Use of intravenous immunoglobulin for the treatment of COVID-19: retrospective case series. *Respiration* 2020; 99(12): 1145–1153.
48. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 844–847.
49. The EuroQoL Group. EuroQoL-a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* 1990; 16: 199-208.
50. Dolan P, Gudex C, Kind P, Williams A. The time trade-off method: Results from a general population study. *Health Econ* 1996; 5(2): 141-154.
51. Qaisieh R, Al-Tamimi M, El-Hammuri N, Shalabi M, Kilani MM, Taha H, et al. Clinical, laboratory, and imaging features of COVID-19 in a cohort of patients: Cross-sectional comparative study. *JMIR Public Health Surveill* 2021; 7(9): e28005.
52. Alsofayan YM, Althunayyan SM, Khan AA, Hakawi AM, Assiri AM. Clinical characteristics of COVID-19 in Saudi Arabia: A national retrospective study. *J Infect Public Health* 2020; 13(7): 920–925.

53. Wang L, Wang Y, Ye D, Liu Q. Review of the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) based on current evidence. *Int J Antimicrob Agents* 2020; 55(6): 105948.
54. Children and COVID-19: State-Level Data Report. American Academy of Pediatrics. [2021-09-07]
55. O'Driscoll M, Ribeiro Dos Santos G, Wang L, Cummings DAT, Azman AS, Paireau J, et al. Age-specific mortality and immunity patterns of SARS-CoV-2. *Nature* 2021; 590(7844): 140–145.
56. Liu Y, Mao B, Liang S, Yang J, Lu H, Chai Y, et al. Shanghai Clinical Treatment Experts Group for COVID-19 Association between age and clinical characteristics and outcomes of COVID-19. *Eur Respir J* 2020; 55(5): 2011-2012.
57. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020; 180(7): 934-943.
58. Zhang X, Wang F, Shen Y, Zhang X, Cen Y, Wang B, et al. Symptoms and health outcomes among survivors of COVID-19 infection 1 year after discharge from hospitals in Wuhan, China. *JAMA Netw Open* 2021; 4(9): e2127403.
59. Peckham H, de Gruijter NM, Raine C, Radziszewska A, Ciurtin C, Wedderburn LR, et al. Male sex identified by global COVID-19 meta-analysis as a risk factor for death and ITU admission. *Nat Commun* 2020; 11(1): 6317.
60. Abdullah M, Chai P, Chong M, Tohit ERM, Ramasamy R, Pei CP, Vidyadaran S. Gender effect on in vitro lymphocyte subset levels of healthy individuals. *Cell Immunol* 2012; 272(2): 214–219.

61. Hewagama A, Patel D, Yarlagadda S, Strickland FM, Richardson BC. Stronger inflammatory/cytotoxic T-cell response in women identified by microarray analysis. *Genes Immun* 2009; 10(5): 509–516.
62. Gebhard C, Regitz-Zagrosek V, Neuhauser HK, Morgan R, Klein SL. Impact of sex and gender on COVID-19 outcomes in Europe. *Biol Sex Differ* 2020; 11(1): 29.
63. Cai H. Sex difference and smoking predisposition in patients with COVID-19. *Lancet Respir Med* 2020; 8(4): e20.
64. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, et al, Latin American Network of Coronavirus Disease 2019-COVID-19 Research (LANCOVID-19) Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis* 2020; 34: 101623.
65. Sun P, Qie S, Liu Z, Ren J, Li K, Xi J. Clinical characteristics of 50466 hospitalized patients with 2019-nCoV infection. *J Med Virol* 2020; 92(6): 612-617.
66. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395: 1054-1062.
67. Sümer Ş, Ural O, Aktuğ N, Çiftçi Ş, Türkseven B, Kılınçer A, et al. Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde izlenen COVID-19 olgularının klinik ve laboratuvar özellikleri. *Klinik Dergisi* 2020; 33(2): 122-127.
68. Zenga F, Huang Y, Guo Y, Yin M, Chen X, Xiao L, Deng G. Association of inflammatory markers with the severity of COVID-19: A meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2020; 96: 467-474.

69. Huang I, Pranata R, Lim M.A, Oehadian A, Alisjahbana B. C-reactive protein, procalcitonin, D-Dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: A meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis* 2020; 14: 1–14.
70. Zeng F, Huang Y, Guo Y, Yin M, Chen X, Xiao L, Deng G. Association of inflammatory markers with the severity of COVID-19: A meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2020; 96: 467–474.
71. Wagner J, DuPont A, Larson S, Cash B, Farooq A. Absolute lymphocyte count is a prognostic marker in Covid-19: A retrospective cohort review. *Int J Lab Hematol* 2020; 42(6): 761–765.
72. Zhao Q, Meng M, Kumar R, Wu Y, Huang J, Deng Y, et al. Lymphopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A systemic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2020; 96: 131–135.
73. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int* 2020; 97(5): 829–838.
74. Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezanezhad A. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A systematic review of imaging findings in 919 patients. *AJR Am J Roentgenol* 2020; 215(1): 87–93.
75. Han R, Huang L, Jiang H, Dong J, Peng H, Zhang D. Early clinical and CT manifestations of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) pneumonia. *AJR Am J Roentgenol* 2020; 215(2): 338–343.
76. Wong HYF, Lam HYS, Fong AH, Leung ST, Chin TW, Lo CSY, et al. Frequency and distribution of chest radiographic findings in patients positive for COVID-19. *Radiology* 2022; 296(2): 72–78.
77. Boscolo-Rizzo P, Guida F, Polesel J, Marcuzzo AV, Capriotti V, D'Alessandro A, et al. Sequelae in adults at 12 months after mild-to-moderate coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Int Forum Allergy Rhinol* 2021; 11: 1685–1688.

78. Wynberg E, van Willigen HDG, Dijkstra M, Boyd A, Kootstra NA, van den Aardweg JG, et al. Evolution of COVID-19 symptoms during the first 12 months after illness onset. *Clin Infect Dis* 2022; 75(1): 482-490.
79. O'Mahoney LL, Routen A, Gillies C, Ekezie W, Welford A, Zhang A, et al. The prevalence and long-term health effects of Long Covid among hospitalised and non-hospitalised populations: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine* 2022; 55: 101762.
80. Groff D, Sun A, Ssentongo AE, Ba DM, Parsons N, Poudel GR, et al. Short-term and long-term rates of postacute sequelae of SARS-CoV-2 infection. A systematic review. *JAMA Network Open* 2021; 4(10): e2128568.
81. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet* 2021; 397(10270): 220-232.
82. Fernández-de-Las-Peñas C, Guijarro C, Plaza-Canteli S, Hernández-Barrera V, Torres-Macho J. Prevalence of post-COVID-19 cough one year after SARS-CoV-2 Infection: a multicenter study. *Lung* 2021; 199(3): 249-253.
83. Logue JK, Franko NM, McCulloch DJ, McDonald D, Magedson A, Wolf CR, Chu HY. Sequelae in adults at 6 months after COVID-19 infection. *JAMA Netw Open* 2021; 4(2): e210830.
84. Fan E, Dowdy DW, Colantuoni E, Mendez-Tellez PA, Sevransky JE, Shanholtz C, et al. Physical complications in acute lung injury survivors: A two-year longitudinal prospective study. *Crit Care Med* 2014; 42(4): 849-859.
85. Ngai JC, Ko FW, Ng SS, To KW, Tong M, Hui DS. The long-term impact of severe acute respiratory syndrome on pulmonary function, exercise capacity and health status. *Respirology* 2010; 15: 543–550.
86. Parma V, Ohla K, Veldhuizen MG, Niv MY, Kelly CE, Bakke AJ, et al; GCCR Group Author. More than smell-COVID-19 is associated with severe

impairment of smell, taste, and chemesthesis. *Chem Senses* 2020; 45(7): 609-622.

87. Boscolo-Rizzo P, Guida F, Polesel J, Marcuzzo AV, Antonucci P, Capriotti V, et al. Self-reported smell and taste recovery in coronavirus disease 2019 patients: A one-year prospective study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2022; 279(1): 515-520.
88. Tran VT, Porcher R, Pane I, Ravaud P. Course of post COVID-19 disease symptoms over time in the ComPaRe long COVID prospective e-cohort. *Nat Commun* 2022; 13: 1812.
89. Forte G, Favieri F, Tambelli R, Casagrande M. COVID-19 pandemic in the Italian population: validation of a post-traumatic stress disorder questionnaire and prevalence of PTSD symptomatology. *Int J Environ Res Public Health* 2020; 17(11): 4151.
90. Ettman CK, Abdalla SM, Cohen GH, Sampson L, Vivier PM, Galea S. Prevalence of depression symptoms in US adults before and during the COVID-19 pandemic. *JAMA Netw Open* 2020; 3(9): 686-689.
91. Wu X, Liu X, Zhou Y, Yu H, Li R, Zhan Q, et al. 3-month, 6-month, 9-month, and 12-month respiratory outcomes in patients following COVID-19-related hospitalisation: A prospective study. *Lancet Respir Med* 2021; 9(7): 747-754.
92. Guler SA, Ebner L, Aubry-Beigelman C, Bridevaux PO, Brutsche M, Clarenbach C, et al. Pulmonary function and radiological features 4 months after COVID-19: First results from the national prospective observational Swiss COVID-19 lung study. *Eur Respir J* 2021; 57(4): 2003690.
93. Liu C, Ye L, Xia R, Zheng X, Yuan C, Wang Z, et al. Chest computed tomography and clinical follow-up of discharged patients with COVID-19 in Wenzhou City, Zhejiang, China. *Ann Am Thorac Soc* 2020; 17(10): 1231-1237.

94. Zhao YM, Shang YM, Song WB, Li QQ, Xie H, Xu QF, et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of covid-19 survivors three months after recovery. *EClinicalMedicine* 2020; 25: 100463.
95. Zhou Y, Fu B, Zheng X, Wang D, Zhao C. Pathogenic T cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storm in severe Covid-19 patients. *Natl Sci Rev* 2020; 7(6): 998-1002.
96. Shah AS, Wong AW, Hague CJ, Murphy DT, Johnston JC, Ryerson CJ, Carlsten C. A prospective study of 12-week respiratory outcomes in COVID-19-related hospitalisations. *Thorax* 2021; 76(4): 402-404.
97. Vijayakumar B, Tonkin J, Devaraj A, Philip KEJ, Orton CM, Desai SR, Shah PL. CT lung abnormalities after COVID-19 at 3 months and 1 year after hospital discharge. *Radiology* 2022; 303(2): 444-454.
98. Townsend L, Dowds J, O'Brien K, Sheill G, Dyer AH, O'Kelly B, et al. Persistent poor health post-COVID-19 is not associated with respiratory complications or initial disease severity. *Ann Am Thorac Soc* 2021; 18(6): 997-1003.
99. Mandal S, Barnett J, Brill SE, Brown JS, Denny EK, Hare SS, et al. Long-COVID': a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalisation for COVID-19. *Thorax* 2021; 76(4): 396-398.
100. Nayagam JS, Jeyaraj R, Mitchell T, Walder DP, Al-Agil M, Shek A, et al. Patterns and prediction of liver injury with persistent cholestasis in survivors of severe SARS-CoV-2 infection. *J Infect* 2021; 82: 11–13.
101. Daynes E, Gerlis C, Briggs-Price S, Jones P, Singh SJ. COPD assessment test for the evaluation of COVID-19 symptoms. *Thorax* 2021; 76(2): 185-187.

- 102.** Zhou F, Tao M, Shang L, Liu Y, Pan G, Jin Y, et al. Assessment of sequelae of COVID-19 nearly 1 year after diagnosis. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8: 717194.
- 103.** Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS Chem Neurosci* 2020; 11: 995–998.
- 104.** Lorent N, Weygaerde YV, Claeys E, Fajardo IGC, De Vos N, Wever WD, et al. Prospective longitudinal evaluation of hospitalised COVID-19 survivors 3 and 12 months after discharge. *ERJ Open Res* 2022; 8: 00004-2022.
- 105.** Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Post-COVID-19 global health strategies: the need for an interdisciplinary approach. *Aging Clin Exp Res* 2020; 32(8): 1613-1620.