

**T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**PANDEMİNİN ARDINDAN COVID-19 PNÖMONİSİ İLE YATAN
HASTALARDA FİBROZİS BENZERİ BULGU SIKLIĞI VE
ETKİLEYEN FAKTÖRLER**

Dr. Gözde SELVİ GÜLDİKEN

**GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

2024

**T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**PANDEMİNİN ARDINDAN COVID-19 PNÖMONİSİ İLE YATAN
HASTALARDA FİBROZİS BENZERİ BULGU SIKLIĞI VE ETKİLEYEN
FAKTÖRLER**

Dr. Gözde SELVİ GÜLDİKEN

**TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr. İlknur BAŞYİĞİT**

**ETİK KURUL ONAY TARİHİ VE NUMARASI: 12/05/2022-KÜ GOKAEK
2022/09.27 Proje No:2022/155**

2024

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR.....	iii
KISALTMALAR DİZİNİ	iv
TABLolar DİZİNİ.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	ix
GİRİŞ VE AMAÇ	1
BİRİNCİ BÖLÜM.....	3
1. GENEL BİLGİLER.....	3
1.1. Corona Virus.....	3
1.1.1. SARS Corona Virus-2	3
1.1.2. Patogenez	3
1.2. COVID-19	5
1.2.1. Tanı	5
1.2.2. Klinik	6
1.2.3. Risk Faktörleri	7
1.2.4. Laboratuvar	8
1.2.5. Radyoloji.....	10
1.2.5.1. Akciğer Grafisi	10
1.2.5.2. Bilgisayarlı Tomografi.....	10
1.2.5.1. BT Bulgularının Sınıflandırılması	11
1.2.6. Tedavi	14
1.2.7. Korunma	14
İKİNCİ BÖLÜM	16

2. GEREÇ VE YÖNTEM	16
2.1. Araştırma Tasarımı	16
2.2. Çalışma Grubu ve Örneklem	17
2.3. Veri Toplama Yöntemleri.....	17
2.4. Değişkenler ve Ölçüm	18
2.5. Etik Hususlar	19
2.6. İstatistiksel Analiz	19
ÜÇÜNCÜ BÖLÜM.....	20
3. BULGULAR	20
3.1. Bulgulara İlişkin Genel Dağılım.....	20
3.2. Kronik/Ek Hastalıklara İlişkin Bulgular	21
3.1. Farmasötik ve Klinik Uygulamaya Göre Bulgular	30
3.2. Laboratuvar Bulguları.....	34
4. Tartışma.....	36
KAYNAKLAR.....	41
EKLER	47

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Eğitim, kadın hakları ve eşitliğe verdiği önem sayesinde vizyonuylu bugünlere gelmemi sağlayan Mustafa Kemal Atatürk'e,

Tüm asistanlık eğitimim boyunca üstün bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım; iyi bir hekim, çalışma arkadaşı ve eğitimcinin nasıl olması gerektiği konusunda yolumu aydınlatan, dürüstlüğünü ve duruşunu her zaman örnek aldığım ve kendisiyle çalışmaktan büyük onur duyduğum, çok kıymetli tez hocam Prof. Dr. İlknur Başyigit'e,

Mesleki donanımının yanı sıra adalet duygusu, her zaman anlayışlı yaklaşımı ve öngörülerıyla farklı açılara ışık tutan bakışı sayesinde öğreneceklerimin asla bitmeyeceği değerli bölüm başkanı hocam Prof. Dr. Haşim Boyacı'ya,

Deneyimli ve öğretici yaklaşımıyla desteğine ve bilgisine ihtiyaç duyduğum her zaman varlığını hissettiren kıymetli hocam Prof. Dr. Ahmet Hamdi Ilgazlı'ya,

Çalışkanlığı ve motivasyonuylu hep ileri taşıyan, hekimlik kariyerime rehberlik eden ve yetişmemde büyük emeği olan hocam Doç. Dr. Serap Argun Barış'a,

Birlikte çalışmaktan her zaman çok keyif aldığım her biri çok kıymetli asistan ve uzman arkadaşlarıma,

Tüm hemşire arkadaşlarıma, solunum fonksiyon testi ve bronkoskopi ekibine,

Sonsuz sevgileri ve karşılıksız fedakarlıklarıylu hep yanımda olan başta canım annem Melahat Selvi olmak üzere canım babam Yusuf Kenan Selvi, canım kardeşim Özden Selvi'ye,

En zor anlarımda ve attığım her adımda her koşulda beni destekleyen yol arkadaşım ve biricik eşim Yiğit Can Güldiken'e

Tüm kalbimle teşekkür ederim...

Dr Gözde SELVİ GÜLDİKEN

KISALTMALAR DİZİNİ

2019-nCoV: 2019 Yeni Koronavirüsü

ARDS: Akut Respiratuar Distres Sendromu

SARS-CoV: Şiddetli Akut Solunum Yetmezliği İle İlişkili Koronavirüs

MERS-CoV: Orta Doğu Solunum Sendromu İle İlişkili Koronavirüs

SARS-CoV-2 : Şiddetli Akut Solunum Yetmezliği İle İlişkili Koronavirüs-2

COVID-19: Koronavirüs Hastalığı-2019

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

ABY: Akut Böbrek Yetmezliği

RNA: Ribonükleik Asit

RT-PCR: Revers Transkripsiyon Polimeraz Zincir Reaksiyonu

DM: Diabetes Mellitus

HT: Hipertansiyon

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı

KKY: Konjestif Kalp Yetmezliği

SVH: Serebrovasküler Hastalık

mRNA: Messenger RNA

Bat-CoV RaTG13: Beta Koronavirüs RaTG13

MIS-C: Koronavirüs İle İlişkili Multisistem İnflamatuvar Sendrom

KAH: Koroner Arter Hastalığı

ACE 2: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim 2

LDH: Laktat Dehidrogenaz

NLO: Nötrofil Lenfosit Oranı

WBC: Beyaz Küre

CRP: C- Reaktif Protein

PCT: Prokalsitonin

BT: Bilgisayarlı Tomografi



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1.1 ABD Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi'nin (CDC) Covid-19 için olası risk faktörleri olarak tanımladığı komorbiditeler ³¹	8
Tablo 1.2 Covid-19 Toraks Bilgisayarlı Tomografi Raporlama Önerileri ²⁸	12
Tablo 3.1 Çalışma Grubunun Demografik ve Görüntüleme Gruplarına Göre Dağılımı	20
Tablo 3.2a Çalışma Grubunun Ek Hastalık Dağılımı	21
Tablo 3.2b Örneklem Grubunun Ek Hastalık Dağılımı	21
Tablo 3.3 Cinsiyet-Fibrozis Crosstab Analizi	21
Tablo 3.5 Ek Hastalık-Fibrozis Crosstab Analizi.....	22
Tablo 3.7 HT-Fibrozis Crosstab Analizi	23
Tablo 3.9 DM-Fibrozis Crosstab Analizi	24
Tablo 3.11 KAH-Fibrozis Crosstab Analizi.....	25
Tablo 3.13 KKY-Fibrozis Crosstab Analizi.....	25
Tablo 3.15 KBH-Fibrozis Crosstab Analizi	26
Tablo 3.17 KOAH-Fibrozis Crosstab Analizi.....	27
Tablo 3.19 Astım-Fibrozis Crosstab Analizi.....	28
Tablo 3.21 Kanser-Fibrozis Crosstab Analizi	28
Tablo 3.27 Komplikasyon-Fibrozis Crosstab Analizi.....	29
Tablo 3.29 O ₂ Desteği-Fibrozis Crosstab Analizi	30
Tablo 3.31 YBÜ-Fibrozis Crosstab Analizi	31
Tablo 3.33 Steroid-Fibrozis Crosstab Analizi.....	32
Tablo 3.37 Pulse doz steroid-Fibrozis Crosstab Analizi	32
Tablo 3.39 Plaquenil-Fibrozis Crosstab Analizi	33
Tablo 3.41Tosilizumab-Fibrozis Crosstab Analizi	33
Tablo 3.43 Laboratuvar Bulgularına İlişkin Tanımlayıcı İstatistikler.....	34
Tablo 3.44 Laboratuvar Sonuçlarına İlişkin t-Testi Analizi	35

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1 Covid-19 yaşam döngüsü ⁹	5
---	---



ÖZET

Amaç: Çalışmamızda Coronavirus Hastalığı-2019'a bağlı (COVID-19) pnömoni geçiren hastalarının kontrol toraks bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülemelerinde sebat eden fibrozis benzeri değişikliklerin incelenmesi ve bu değişiklikler ile hastaların klinik durumları, demografik bilgileri, laboratuvar parametreleri, akciğer tutulumu derecesi ve almış oldukları tedaviler arasındaki ilişkinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

Yöntem: Kocaeli Üniversitesi Hastanesi COVID-19 servisinde 11 Mart 2020 ile 31 Mart 2021 tarihleri arasında yatırılarak takip edilen ve Revers Transkripsiyon Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PCR) testi ile COVID-19 tanısı doğrulanmış yetişkin hastalardan (18 yaş ve üstü) tıbbi dosyalarda pnömonik infiltrasyonlar kaydedilmiş hastalar elektronik tıbbi kayıtlardan retrospektif olarak çalışmaya alınmıştır. 6 aylık süreçte 6 aylık süreçte kontrol BT görüntülemelerinde fibrozis benzeri değişiklik izlenen ve izlenmeyen gruplar arasında demografik veriler (yaş, cinsiyet), laboratuvar bulguları (hemogram verileri, C- Reaktif Protein (CRP), D-dimer, fibrinojen, ferritin, prokalsitonin, Laktat Dehidrogenaz (LDH)) eşlik eden hastalıklar, almış oldukları tedaviler ve komplikasyonlar kıyaslanmıştır.

Bulgular: Çalışmamıza kontrol görüntülemesi olan n=140 (%52) kadın ve n=129 (%18) erkek olmak üzere 269 hasta dahil edilmiştir. Çalışma popülasyonunun %17,8'inde ise görüntülemelerde fibrozis benzeri bulguların devam ettiği görülmüştür. Ek hastalık gruplarında %39 oranla en sık hipertansiyon görülmekle birlikte, fibrotik değişiklik gelişimi açısından da anlamlı bulunmuştur. Demografik faktörler arasında yaş önemli bir risk faktörü olarak ortaya çıkmış ve yaşlı bireylerde kalıcı fibrotik değişikliklerin görülme olasılığının daha yüksek olduğunu göstermiştir. Ayrıca, koroner arter hastalığı ve konjestif kalp yetmezliği gibi komorbiditeler fibrotik bulguların gelişme riskinde artış ile ilişki göstermiştir.

Oksijen ihtiyacı gelişmesi ve steroid uygulaması gibi tedaviyle ilgili faktörler, fibrotik benzeri değişikliklerin gelişimi için potansiyel risk faktörleri olarak tanımlanmıştır. Ancak, plaquenil veya tocilizumab gibi spesifik ilaçların kullanımı fibrozis oluşumu ile anlamlı bir ilişki göstermemiştir. Hastanede yatış süresi, cinsiyet, diabetes mellitus, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kronik böbrek hastalığı, astım ve kanser varlığı fibrotik değişiklikler için anlamlı bir korelasyon göstermezken, bulgularımız ileri yaş hastalar ve belirli komorbiditeleri olanlar için dikkatli izlem ve potansiyel müdahalelerin öneminin altını çizmektedir.

Sonuç: Çalışmamız post-COVID hastalarda fibrotik benzeri değişikliklerin devamlılığına ışık tutmakta, altta yatan olası mekanizmaları aydınlatmak ve bu komplikasyonlar açısından yüksek risk altındaki bireylere hedefe yönelik müdahaleler geliştirmek için daha fazla araştırma yapılması gerektiğini vurgulamaktadır. Bu bulgular, COVID-19'un uzun vadeli sonuçlarının giderek daha iyi anlaşılmasına katkıda bulunmakta ve hastalığın ardından bireyleri takip ve tedavi eden sağlık profesyonelleri için değerli bilgiler sağlamaktadır.

Anahtar kelimeler: COVID-19, fibrozis, postcovid

ABSTRACT

Introduction: In our study, we aimed to examine the persistent fibrotic-like changes in control thorax computed tomography (CT) imaging of patients with pneumonia due to Coronavirus Disease-2019 (COVID-19) and to reveal the relationship between these changes and the clinical status, demographic information, laboratory parameters, severity of lung parenchymal involvement and the treatments received.

Material and Method: Adult patients (18 years of age and older) who were hospitalized and followed up in the COVID-19 ward of Kocaeli University Hospital between March 11, 2020 and March 31, 2021 and whose diagnosis of COVID-19 was confirmed by Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) test and pneumonic infiltration was observed were retrospectively included in the study from electronic medical records. During the 6-month period, demographic data (age, gender), laboratory findings (hemogram data, C-Reactive Protein (CRP), D-dimer, fibrinogen, ferritin, procalcitonin, Lactate Dehydrogenase (LDH)) comorbidities, treatments and complications were compared between the groups with and without fibrotic-like changes on control CT imaging.

Results: Our study included 269 patients with control imaging, n=140 (52%) women and n=129 (18%) men. In 23.8% of the study population, fibrosis-like findings persisted on imaging. Among the comorbidity groups, hypertension was the most common with a rate of 39% and was also significant in terms of the development of fibrotic changes. Among the demographic factors, age emerged as a significant risk factor, suggesting a higher likelihood of persistent fibrotic changes in older individuals. Additionally, comorbidities such as coronary artery disease and congestive heart failure demonstrated associations with an increased risk of developing fibrotic findings.

Treatment-related factors, such as the need for oxygen supplementation and the administration of steroids, were identified as potential risk factors for the development of fibrotic-like changes. However, the use of specific medications such as plaquenil or tocilizumab did not show a significant association with the occurrence of fibrosis. While gender, length of hospitalization, diabetes mellitus, chronic kidney disease, chronic obstructive pulmonary disease, asthma, and the presence of cancer did not exhibit significant correlations with fibrotic changes, our findings underscore the importance of vigilant monitoring and potential interventions for older individuals and those with specific comorbidities.

Conclusion: Our study sheds light on the persistence of fibrotic-like changes in post-COVID-19 patients, emphasizing the need for further research to elucidate the underlying mechanisms and develop targeted interventions for individuals at higher risk of these complications. These findings contribute to the evolving understanding of the long-term consequences of COVID-19 and provide valuable insights for healthcare professionals managing and treating individuals in the aftermath of the disease.

Keywords: COVID-19, fibrosis, postcovid

GİRİŞ VE AMAÇ

Çin'in Wuhan şehrinde, 2019 yılının Aralık ayında nedeni bilinmeyen viral pnömonilerle alakalı vakalar bildirilmeye başlanmış ve patojen olarak belirlenen koronavirüs, 2019 yeni-koronavirus (2019-nCov) olarak adlandırılmıştır. Mart 2020 itibariyle pandemi ilan edilmiş olup tablo klinikle de ilişkilendirilerek virüs, şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) ve virüsün neden olduğu klinik tablo ise Koronavirüs Hastalığı-2019 (COVID-19) olarak isimlendirilmiştir^{1,2}.

Hastalığın asemptomatik tablodan akut respiratuar distress sendromuna (ARDS) kadar uzanan bir spektrumda gelişmesi, olası klinik seyrin ön görülmesinin de önemini ortaya çıkarmıştır. Yapılan birçok çalışma ileri yaş, erkek cinsiyet, hipertansiyon (HT), diyabetes mellitus (DM), kardiyovasküler hastalıklar (KVH), obezite ve malignite varlığı gibi birçok faktörün kötü prognozla ilişkilendirilebileceği yönündedir³. Ayrıca fizyolojik immünotromboz COVID-19 hastalarında önemli bir patolojik mekanizma olarak gösterilmiş olup, trombüs oluşumunun da direkt mortaliteye etki ettiği bilinmektedir⁴. Akut solunumsal distress sendromu (ARDS), COVID-19'lu hastaların yoğun bakıma nakledilmesi için en yaygın endikasyondur ve mortalitenin başlıca nedenlerinden biridir⁵.

SARS-CoV-2'nin enfeksiyon tablosundan iyileşen kişi sayısı arttıkça devam eden semptomların olması, çalışmaların yapılmasını da beraberinde getirmiş ve hastalığı geçirenlerde virüsün etkilerinin uzun dönem sürebildiği gözlenmiştir. Hastalarda enfeksiyon geçirildikten sonra da devam eden yorgunluk, depresyon, baş ağrısı, dispne, gastrointestinal şikayetler, cilt bulguları ve kognitif bozukluk gibi durumlar "uzamış COVID" olarak tanımlanmıştır⁶.

COVID-19'a bağlı pnömoni, ARDS'ye gidişte ilk parametredir. Takip edilen hastaların bir bölümünde taburculuk sonrası çekilen toraks bilgisayarlı tomografilerinde (BT) hastalığa ait tipik veya atipik akciğer tutulumu bulgularının (buzlu cam opasiteleri, konsolidasyonlar, kaldırım taşı manzarası, fibrotik değişiklikler) devam ettiği görülmüştür. Bu durum uzun dönemde kalıcı fonksiyonel hasar oluşumu riski nedeniyle endişe oluşturmaktadır⁵. Diğer koronavirüslerden SARS-CoV ve Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV)'a bağlı oluşan akciğer tutulumunun yıllarca sürebildiği bilinmektedir⁷. COVID-19 pnömonisi sonrasında uzun dönemde fibrozis

benzeri bulguların hangi hastalarda gelişme olasılığının yüksek olduğu, bu değişikliklerin ne kadar süre devam edeceği ve fibrozis benzeri değişiklik gelişme olasılığı olan hastalarda fibroze gidişin önlenmesinin mümkün olup olmadığı henüz bilinmemektedir.

Bizim çalışmamız, COVID-19 pnömonisi geçiren hastalarının kontrol toraks bilgisayarlı tomografi görüntülemelerinde sebat eden fibrotik değişikliklerin incelenmesi ve bu değişiklikler ile hastaların klinik durumları, demografik bilgileri, laboratuvar parametreleri, akciğer tutulumu derecesi ve almış oldukları tedaviler arasındaki ilişkinin ortaya konulması, tüm bu değişkenlerin iyi tanımlanmış sınırlar ve zaman dilimi içinde kapsamlı bir şekilde analiz edilerek, COVID-19'un akciğer üzerindeki uzun vadeli sonuçlarına ilişkin önemli bilgiler üretmeyi ve potansiyel olarak gelecekteki hasta yönetimini ve tedavi protokollerini etkilemeyi amaçlamaktadır.

BİRİNCİ BÖLÜM

1. GENEL BİLGİLER

1.1. Corona Virus

1.1.1. SARS Corona Virus-2

Koronavirüsler, Nidovirales takımı, Coronaviridae ailesi, Orthocoronavirinae alt ailesinde yer alırlar. “Corona” ismi, virus membranından çıkan sivri uzantıların Latince’de “Corona” (taç) görünümü nedeni ile verilmiştir¹. Yarasa, kedi, köpek, domuz, deve gibi birçok memelide hastalık oluşturabilen bu virüslerin insanda hafif geçirilen üst solunum yolu enfeksiyonlarından ölümcül tablolara uzanabilen geniş spektrumda 7 farklı türü olduğu bilinmektedir. Coronaviridae ailesi genotipik ve serolojik olarak Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Delta ve Gammacoronavirus olmak üzere dört cinse ayrılırlar. İnsanları enfekte edebilen yedinci koronavirüs olan SARS-CoV-2 Betacoronavirus cinsi içinde Sarbecovirus alt cinsinde yer almaktadır⁸. Tek ve pozitif sarmallı, zarflı bir RNA virüsüdür⁹.

Genomik açıdan yarasa SARS koronavirüsü (BAT-SL-CoVZC45, MG772933.5) ile %85’in üzerinde bir homoloji ve MERS-CoV ve SARS-CoV ile sırasıyla %50 ve %79 oranlarında homoloji saptanmıştır⁸.

1.1.2. Patogenez

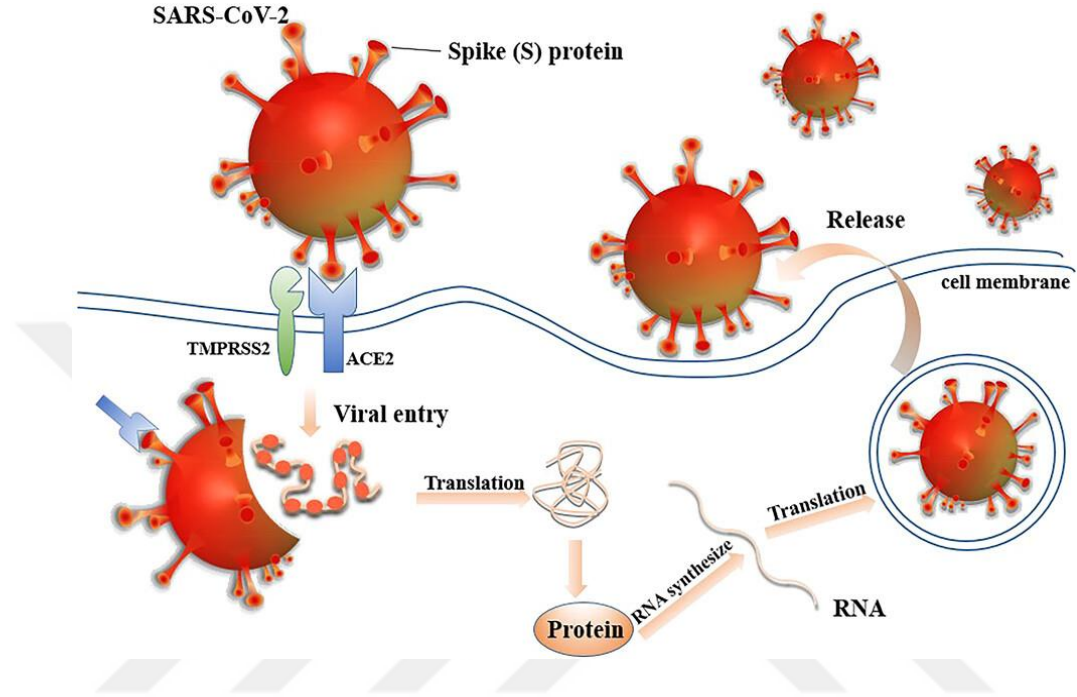
SARS-CoV-2 spike (S) glikoprotein, zarf (E) glikoprotein, membran (M) glikoprotein ve nükleokapsid (N) proteini ve ayrıca birkaç yardımcı protein dahil olmak üzere temelde dört ana yapısal proteine sahiptir¹⁰. Virüsün hedef hücreye girişi 2 adımda gerçekleşir; birincisi kenetlenme, ikincisi ise viral membranın konak hücre membranı ile birleşerek viral genomun hedef hücreye salınmasıdır. S proteini, viral yüzeyde çıkıntı yapan transmembran yapıdır ve alt solunum yollarında eksprese edilen anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptör proteini ile konak hücreye bağlanır. Virüs bağlandıktan sonra konakçı hücrede bulunan tip 2 transmembran serin proteaz (TMPRSS2) S proteinini aktive eder, spike proteini S1 ve S2 alt birimlerine ayrılır ve endositoz başlar^{9,10}. (Şekil 1.1)

ACE2 eksprese eden her doku veya organ, hedef organa dönüşme potansiyeline sahiptir. Bu da klinik gidişatı etkilemektedir. Bunlar arasında; akciğer endoteli, özofagus, böbrek (özellikle proksimal tübül hücreleri), kalp, vasküler düz kas hücreleri, mesane ve ileum epitel dokusu sayılabilir. Yine pons ve medulla oblongatada da yüksek ACE2 seviyeleri tespit edilmiştir. ACE2 reseptör proteinine bağlanan virüs, yüksek miktarlarda anjiyotensin 2 ekspresyonuna sebebiyet verir. Anjiyotensin 2, anjiyotensin reseptörü 1'e bağlanır ve sitokin seviyelerini artırır. Ardından endotelial hücrelerde plazminojen aktivatör inhibitör-1'i indükleyerek pıhtılaşma kaskadını tetikler. Artan anjiyotensin, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini baskılayarak enflamatuvar yanıtın da artışına neden olur^{9,11}.

Virüsün hücreye girişi ile birlikte doğal bağışıklık sistemi aktive olur. Enfekte hücreler makrofaj ve dentritik hücreler tarafından fagosite edilirler. Antijen sunumu ile T hücre aktivasyonu gerçekleşir. Th1 hücrelerinin aktivasyonu, CoV ile enfekte olmuş hücreleri hedefleyen CD8+ T hücrelerini uyarabilir. Aynı zamanda CD4 T hücreleri, T-bağımlı B hücrelerini aktive ederek antijene spesifik antikorlar üreterek humoral immün yanıtları uyarabilir. Sürecin sonunda 12 hafta gibi kısa bir süre spesifik Ig M üretimi ile bundan biraz daha uzun sürecek şekilde Ig G üretimi gerçekleşir¹⁰.

Bu esnada virüs de T hücre aktivasyonunu baskılamak ve azalmasını tetiklemek gibi, bağışıklık tepkisinden kaçmak için stratejiler geliştirir¹². Lenfopeni ve virüs tarafından tetiklenen inflamatuvar hücre ölümü aracılığı ile dolaşımdaki pro-inflamatuvar sitokin miktarında da artış olduğu gösterilmiştir. Bu sitokinlerden interlekin (IL)-6, IL-10, interferon- α (IFN- α), makrofaj inflamatuvar protein (MIP) 1 α , monosit kemoatraktan protein (MCP)-1, granülosit koloni stimüle edici faktör (GCSF) ve tümör nekroz faktör (TNF)- α özellikle önemlidir¹⁰. Bunların sonucunda kemoatraktan faktörler aracılığı ile makrofaj, nötrofil, monositlerin inflamasyon bölgesine göçü ve büyük miktarlarda proinflamatuvar sitokinlerin (IFN- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6, IL-12) salınması kontrolsüz sistemik bir aşırı inflamatuvar yanıt olan sitokin fırtınasına, Makrofaj Aktivasyon Sendromu (MAS) adı verilen ve multiorgan disfonksiyonu ile sonuçlanabilen tabloya sebep olur. Bu, aynı zamanda ortaya çıkan akut respiratuvar distres sendromunun (ARDS) da temel mekanizmasını oluşturur¹³.

Akciğerde T hücrelerinin Covid-19 sırasında dual etki gösterdiği de söylenebilir; hafif/orta şiddette hastalık seyrinde daha koordineli/koruyucu bir yanıt verirken, şiddetli hastalıkta işlevsizleşip, dokuya zarar veren bir yanıtla ikili bir rolü olduğu tespit edilmiştir. Akciğer nötrofillerinin ve makrofajların geniş doku hasarına ve fibrozise katkıda bulunduğu da gösterilmiştir¹⁴.



Şekil 1.1 Covid-19 yaşam döngüsü⁹.

1.2. COVID-19

1.2.1. Tanı

Covid-19'un teşhisinde hastanın anamnezi, klinik ve radyolojik bulgular, nükleik asit araştırılması ile serolojik testler birlikte kullanılmaktadır¹⁵. “Gerçek Zamanlı Ters Transkripsiyon Polimeraz Zincir Reaksiyonu Testi” (RT-PCR) halen altın standart olarak kabul edilen tanı yöntemidir¹⁶.

RT-PCR testi kullanılarak SARS-CoV'nin saptanmasının kullanılan protokole, toplanan numune tipine ve klinik numune sayısına bağlı olarak ortalama yalnızca %50-%79'luk bir duyarlılığa ulaşabildiği tespit edilmiştir¹³. Nükleik asit amplifikasyon testleri (NAAT), genel olarak virüse ait olan genomik yapının kendi özgül dizilerinin çoğaltılarak saptanması temeline dayanır. PCR testinin SARS-CoV-2 dışında çapraz reaksiyonla herhangi başka bir genomu tespit etmediği bilinmektedir ve bu sayede özgünlüğü yüksek bir testtir. Dolayısıyla hatalı negatif sonuçlar bu test için problem olabilmektedir¹⁷. Yanlış

tanıdan kaçınmak için kuvvetli klinik şüphe halinde tekrarlı olarak test yapılması gerekmektedir¹⁸.

PCR testi için en sık kullanılan yöntem nazofaringeal ve orofaringeal sürüntü yöntemidir ancak alt solunum yolu örneklerinde pozitiflik tespit oranları daha yüksektir¹⁹.

Antijen bazlı testlerin (viral antijen tespiti) duyarlılığı laboratuvar bazlı NAAT'lerden daha azdır, ancak yine benzer şekilde yüksek spesifite gösterirler. Temaslı takibi için, salgın araştırmaları sırasında ve topluluklardaki hastalık insidansı eğilimlerini izlemek dahil olmak üzere belirli popülasyonlarda ve ortamlarda antijen tespit eden hızlı teşhis testlerinin öncelikli kullanımlarına ilişkin öneriler mevcuttur. Antijen testleri viral yükün yüksek olduğu düşünüldüğünde, semptomatik dönemde SARS-CoV-2 enfeksiyonunun erken dönemlerinde en iyi performansı gösterir^{20,21}.

SARS-CoV-2 için olan antikor testleri ise maruziyetin ilk haftasında düşük bir özgüllüğe sahiptir ve ikinci ve üçüncü haftalarda artar. Antikor yanıtının oluşabilmesi konakçının immünitesine bağlıdır. Dolayısıyla bağışık yanıtının oluşmasında hastanın yaşı, hastalığın şiddeti, beslenme durumu, HIV gibi hastalıklar ve kullanılan bazı ilaçların etkisi söz konusudur. Bu doğal gecikme nedeniyle antikor testi akut bir hastalığı tanımlamakta yetersiz kalmaktadır. Ancak virüsle karşılaşmış immünitinin tanımlanmasında değerlidir. Rutinde kullanımı kısıtlı kalmakla birlikte klinik/radyolojik bulguların mevcut olup viral RNA negatif olan hastaları tespit etmek için kullanılabilir²².

Sonuç olarak klinik olarak semptomları olan ve şüpheli vakalarda tanıyı doğrulamak için şu kriterlerden en az birini doğrulamak gerekmektedir;

1) Solunum yollarından alınan örneklerde veya kan örneğinden çalışılan RT-PCR testinin pozitif olması,

2) Solunum yollarından alınan örneklerde veya kan örneğinden bakılan genetik sekanslamanın SARS-CoV-2 genomu ile homolog olması²³.

1.2.2. Klinik

Covid-19 ile enfekte olan bireylerdeki öncelikli semptomlar tipik bir üst solunum yolu enfeksiyonunda da görülebilen ateş, halsizlik, yaygın vücut ağrısı, kuru öksürük, boğaz ağrısı ve tat-koku kaybı iken bunlarla birlikte baş ağrısı, halsizlik, gastroenterit ve nefes darlığı gibi semptomlar da görülebilmektedir. Literatürde, toplum taramalarında asemptomatik hastalarda da kantitatif RT-PCR test pozitiflikleri bildirilmiştir²⁴⁻²⁶.

Semptomatik hale gelen hastalarda, COVID-19'lu çoğu insan yalnızca hafif (%40) veya orta (%40) şiddette hastalık geçirmektedir. Yaklaşık %15'lik kesim oksijen desteği de gerektiren ciddi hastalığa ilerler ve %5'inde ise ARDS, solunum yetmezliği, sepsis, septik şok, tromboembolizm ve/veya akut böbrek hasarı ile kardiyak hasarı da içeren çoklu organ yetmezliğine dek ilerleyen kritik hastalık gelişebilir^{25,26}.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) semptomatik hastaları, klinik duruma göre dört ana grupta inceler. Bu sınıflamaya göre;

- Hafif Şiddetli Hastalık: Hastalığa dair belirtilen semptomların bulunduğu ancak pnömoni veya hipoksisi olmayan hastalar olarak tanımlanmıştır.
- Orta Şiddetli Hastalık: Pnömoni semptomları olan (ateş, öksürük, nefes darlığı, takipne) ancak oda havasında takip edilen oksijen saturasyonu %90'ın üzerinde görülen hastalar olarak tanımlanmıştır.
- Ağır Hastalık: Pnömonisi mevcut olup ateş, nefes darlığı, öksürük gibi semptomları olan ve ciddi dispne ile birlikte takipne (solunum sayısının>30/dk), oda havasında takip edilen oksijen saturasyon değerinin %90'ın altında olması durumlarından bir veya ikisinin birlikte görüldüğü hastalar olarak tanımlanmıştır.
- Kritik Hastalık: Hastalığa bağlı olarak, başka sebep olmaksızın Akut Respiratuar Distres Sendromu (ARDS), septik şok, sepsis veya akut tromboz tablosu gelişen hastalar olarak tanımlanmıştır²⁵.

COVID-19 bir dizi zihinsel ve nörolojik belirtilerle de ilişkilidir. Bunlar arasında anksiyete, baş dönmesi, uyku sorunları, baş ağrısı, depresyon, koku veya tat alma duyusunda bozulma, ensefalopati, miyaljiler, deliryum, ajitasyon, hipoksik iskemik beyin hasarı, inme, nöbetler, meningoensefalit, koma ve Guillain-Barré sendromu da bulunur^{25,27}.

1.2.3. Risk Faktörleri

Tüm dünyada hızlı bir yayılımla insanların enfekte olması, riskli popülasyonun erken tespiti için gerekli çalışmaları da zorunlu kılmıştır. DSÖ'nün Çin Halk Cumhuriyeti'ne ait rehberde COVID-19 raporuna göre belirlenen fatalite hızı %3,8 olarak bildirilmiştir. Ülkemizde ise Sağlık Bakanlığı verilerine göre 2 Mayıs 2020 tarihi itibarıyla bu hız %2,6'dır²⁸.

Ağır hastalık tablosu yaş ayrımı olmaksızın tamamen sağlıklı kişilerde de ortaya çıkabilmekle birlikte, genellikle ileri yaş grubu veya komorbiditeler ile ilişkili bulunmuştur. Hastaneye yatış oranı ve mortal seyirin yaşlı hastalarda daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bunun sebebi olarak yaşlanmayla beraber bağışık yanıtta azalma, komorbiditelerde artış olması, solunum yolu mukosilyer aktivitesinin bozulması gibi sebepler gösterilebilir²⁹.

Dünyada birçok farklı merkezde yapılan birden fazla kohortta kadın ve erkek cinsiyet arasında hastalığa yakalanma için fark olmadığı ancak kritik vaka ve ölüm oranları açısından erkek cinsiyetin bağımsız bir risk faktörü olduğu görülmüştür³⁰. ABD Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi'nin (CDC) COVID-19 için olası risk faktörleri olarak birçok komorbiditeler gösterilmiştir. (Tablo 1.1)

Tablo 1.1 ABD Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi'nin (CDC) Covid-19 için olası risk faktörleri olarak tanımladığı komorbiditeler³¹.

Malignite	Gebelik
Orta-Ağır Astım	İmmüsuprese edici ilaç kullanımı
Obezite	Serebrovasküler Hastalık
Kronik Böbrek Hastalığı	Hipertansiyon
Diabetes Mellitus	Koah
Kardiyovasküler Hastalık	Kronik Karaciğer Hastalığı
Kistik Fibrozis	Demans
HIV	Orak Hücreli Anemi/Talasemi
Sigara	Tüberküloz
Down Sendromu	Duygudurum Bozuklukları
Pulmoner Hipertansiyon	Pulmoner Fibrozis

Tüm bunların yanı sıra evsiz olmak, düşük sosyo-ekonomik düzey, fiziksel ya da zihinsel engellilik, toplu yaşam alanlarında kalmak (yaşlı bakım evi vs) gibi faktörler de birçok yönden riskli gruplara dahil edilmiştir³².

1.2.4. Laboratuvar

COVID-19 ile enfekte olmuş bireylerde kötü prognoz ile ilişkilendirilmiş çok sayıda laboratuvar bulgusu saptanmıştır. Bunların arasında en sık lenfopeni, lökositoz, trombositopeni, laktat artışı, yüksek plazma kreatinin, yükselmiş LDH ve aminotransaminaz değerleri, artmış akut faz reaktanları (C- reaktif protein, eritrosit sedimentasyon hızı, ferritin, prokalsitonin), IL-6 gibi enflamatuvar değerler ve D-dimer gibi pıhtılaşmayla ilgili değerler görülür³³.

Tam kan sayımı, dünya çapında en sık uygulanan hematolojik laboratuvar testidir. Genellikle de kısa sürede sonuç vermesi ile de birçok merkezde kullanılabilir. Genellikle de kısa sürede sonuç vermesi ile de birçok merkezde kullanılabilir.

Periferik kanda bakılan normal total lenfosit sayısı 1500/mm³'ün üzerindedir. COVID-19 pozitif hastalarda lökosit sayıları başvuru sırasında normal veya azalmış izlenir. Ancak ciddi vakalarda hastalığın da progresyonu ile lökositoz görülmektedir. Lökositoz viral enfeksiyona eklenen bakteriyel enfeksiyonlar, tedavide kullanılan kortikosteroidler ya da ileri yaşla da ilişkili olabilir. Lenfosit sayısı ise yapılan birçok çalışmada bu hastalarda düşük izlenmektedir. Interlökin-6 ve CRP düzeyleri ile karşılaştırıldığında bile, hastalık şiddeti ve mortalite öngörmede en duyarlı ve güvenilir parametrelerden biri olarak belirlenmiştir. Hastalığın takibinde lenfosit düzeylerinin izlenmesi önerilir³⁴.

Covid-19 enfeksiyonunda akciğerlere nötrofil göçü olmaktadır. Kanda nötrofil artışı ve belirgin lenfopeni sonucunda nötrofil-lenfosit oranı (NLO) artmaktadır. Birçok çalışmada NLO artışının özellikle hastaneye yatışta yüksek mortalite ile kötü prognoz öngörmede kullanılabileceği yönünde ortak sonuca varılmıştır³⁴.

Kan trombosit düzeylerinin ciddi hastalıkta düştüğü görülmüştür. Bu tablo yıkım artışı veya harabiyete uğrayan akciğer dokusunda yapım azalması kaynaklı olabilir. Trombositopeni ve trombosit/lenfosit oranında artışın Covid-19 hastalığında kötü prognoz göstergesi olabileceğini bildiren çalışmalar olmakla birlikte, tersi sonuçlar da söz konusudur³⁵.

CRP karaciğer tarafından üretilen, enfeksiyon ve inflamasyonun erken belirtisi olarak kullanılan bir akut faz reaktanıdır. Seviyeleri hızla yükselir ve inflamatuvar hastalık başlangıcından 48 saat sonra en yüksek tepe noktasını verir. Yarı ömrü yaklaşık 19 saattir ve inflamatuvar dönemler sona erdiğinde konsantrasyonu azalır³³. COVID-19'a bağlı inflamatuvar yanıtta etkin olduğu bilinen birçok farklı molekül mevcuttur ancak kötü prognoz ve mortalite ile en yakın ilişkisi bulunanlar; CRP, Ferritin, interlökin-6 (IL-6), eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), interlökin-10 (IL-10), prokalsitonin (PCT) ve tümör nekrosis faktör alfa (TNF- α) düzeylerinin yüksekliğidir. Bunların arasında prokalsitonin seviyeleri her zaman yükselmez, yüksek seyir sekonder bakteriyel bir enfeksiyon olasılığını düşündürmelidir^{36,37}.

Akut böbrek hasarı Covid-19 hastalığında ağır geçirenlerde sık görülür ve kötü prognoz göstergesidir. Renal tutulumda kanda BUN (kan üre azotu) ve kreatin artışı görülür. İskelet kası kaynaklı kreatin fosfokinaz (CK) ve hepatositlerden kaynaklanan aminotransferaz (ALT, AST) seviyelerindeki artış, hipoalbuminemi, hiperbilirubinemi ölümcül seyirli olgularda sık olarak izlenmiştir. Laktat dehidrojenaz (LDH) bütün canlı

hücrelerin stoplazmasında mevcuttur. Birçok enfeksiyonda LDH artışı görülmekte olup genellikle doku hasar belirteci olarak kabul edilir. Covid-19'da kötü prognoz ve mortalite ile belirgin ilişkisi olduğu gösterilmiştir³⁷.

Covid-19'da pıhtılaşma kaskadının da etkilendiği gösterilmiştir. D-dimer trombüsün parçalara ayrılmasıyla ortaya çıkan bir fibrin yıkım ürünüdür. Sepsis, travma, böbrek yetmezliği, derin ven trombozu, gebelik, pulmoner emboli ve malignite gibi çok çeşitli nedenlere bağlı olarak kan seviyesi yükselir. Covid-19'un mortal seyrettiği hastalarda D-dimer'i en sık yükselten neden olarak pulmoner emboli gösterilmiş ve kanda yüksek D-dimer seviyeleri kötü prognoz göstergesi olarak tanımlanmıştır³⁸.

Miyokard, ACE-2 reseptörü açısından zengin bir dokudur. Bu sayede viremi sırasında hedef dokulardan biri haline gelmektedir. Covid-19'da prognoz ve mortalite ile ilişkili bulunan en önemli kardiyak belirteçler; kreatin kinaz-miyokardiyal band (CK-MB), kardiyak troponin I (cTnI), beyin natriüretik peptid (BNP) ve kardiyak troponin T (cTnT)'dir. Akut miyokardiyal zedelenme, kardiyak hastalık, yoğun bakım gerekliliği ve şiddetli inflamasyonla korele bulunmuştur³⁹.

1.2.5. Radyoloji

1.2.5.1. Akciğer Grafisi

Akciğer radyografileri hafif geçirilen hastalıkta, bazen de hastalığın erken dönemlerinde bulgu vermeyebilir. Patolojik bulgulardan en sık görülenleri akciğer alt zonlarda periferik bilateral konsolidasyon ve buzlu cam opasiteleridir⁴⁰. Literatür akciğer radyografilerinin COVID-19'u saptamada %68 ile %90 arasında değişen sensitivitesi olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, son zamanlarda yapılan birçok çalışma, akciğer grafisinin BT'nin teşhis gücüne sahip olmayabileceğini, ancak yine de pandemiye yönetmede bir rolü olduğunu göstermiştir⁴¹⁻⁴³.

1.2.5.2. Bilgisayarlı Tomografi

COVID-19 tanısında toraks BT görüntülemenin duyarlılığının ortalama %95-%97 civarında olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle BT erken tanı açısından hastalığın tespitini kolaylaştırmaktadır. Nitekim RT-PCR testinin hatalı negatif oranlarının yüksek olması, pandeminin ilerleyen dönemlerinde DSÖ tarafından da sonuçların geciktiği, RT-PCR'ın mevcut olmadığı veya başlangıçta negatif olduğu şüpheli hastaların teşhisi durumlarında görüntülemelerin ön plana alınması önerisini getirmiştir. BT'nin hali hazırda Covid-19

teşhisi konulmuş hastaların takip ve tedavisinde klinik, laboratuvar değerlendirmeyi tamamladığı da düşünülmektedir^{43,44}.

BT çekiminin önerilmediği hastalar ise Covid-19 pozitif, hafif bulguları olan, hastalık progresyonu için risk faktörleri taşımayan ve Covid-19 negatif ancak hafif bulguları olan hastalardır⁴⁵.

Radyolojik bulgular buzlu cam opasitelerinden konsolidasyona dek değişir. Tipik tutulum paterni periferik, her iki tarafta da görülen ve alt zon ağırlıklı tutulumdur. Ayrıca multifokal peribronkovasküler opasiteler ve nodüller, hava bronkogramları, plevral kalınlaşma ve interlobüler septal kalınlaşmalar da görülebilir. Görüntü olarak diğer viral pnömonilerden ayırım çok mümkün olmamakla birlikte Covid-19 pnömonisinde daha sık görülen periferik subplevral buzlu cam dansitelerinin bulunması kısmi bir ayırım sağlayabilir. Lenfadenopati, kaldırım taşı paterni, plevral ve perikardiyal efüzyon ile bronşektazi ise daha az görülen bulgulardır^{46,47}.

1.2.5.1. BT Bulgularının Sınıflandırılması

COVID-19'a işaret edebilecek BT tarama sonuçlarının belgelenmesi için dört ayrı grup oluşturulması önerilmektedir. Bu gruplar, önerilen standartlaştırılmış açıklamalarla birlikte gelir (Tablo 1.2). Bu açıklamaların Covid-19 pnömonisi olasılığını doğrulamadığını unutmamak önemlidir. Böyle bir tanının kesinliği, hastalığın toplumdaki yaygınlığı, potansiyel maruziyet, risk faktörleri ve hastanın semptomları dahil olmak üzere çeşitli unsurlara bağlıdır. Bu açıklamaların vurgusu, diğer durumların aksine COVID-19 pnömonisi ile daha yaygın olarak ilişkilendirilen özellikleri vurgulayarak, tıbbi literatürde belgelenen BT tarama bulguları üzerinedir. Ayrıca bu açıklamalar, gelecekteki veri analizi çalışmalarında kullanılabilecek, parantez içine alınmış özel kodlama etiketlerini de içermektedir.

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı COVID-19 rehberinde sonuçların standardizasyonu ve kategorizasyonu amacı ile radyolojik görüntülemeler mevcut bulgulara göre 4 kategoriye ayrılmıştır;

Tablo 1.2 Covid-19 Toraks Bilgisayarlı Tomografi Raporlama Önerileri²⁸.

Sınıflandırma	Gerekçe	BT Bulgusu	Önerilen Raporlama Şekli
Tipik	Covid-19 pnömonisi açısından tipik olarak izlenen görüntüleme bulguları	• Periferik, multilober buzlu cam opasiteleri (BCO) (konsolidasyon ve kaldırım taşı da izlenebilir) • Yuvarlak ve multifokal BCO (konsolidasyon ve kaldırım taşı da izlenebilir) • Ters halo veya OP'de görülebilecek diğer bulgular	Covid-19 pnömonisinin sık bildirilen görüntüleme bulguları mevcuttur, ama viral pnömoni ve OP ekarte edilemez.
Belirsiz	Covid-19 pnömonisi açısından spesifik olarak görülmeyen görüntüleme bulguları	Tipik bulguların yokluğu + aşağıdakilerin varlığı: • Yuvarlak veya periferik olmayan difüz, perihiler, multifokal veya tek taraflı BCO (+/- konsolidasyon) • Yuvarlak ve periferik olmayan daha az sayıda ve küçük BCO	Covid-19 pnömonisinde de görülebilecek bulgular, ama nonspesifik ve çok çeşitli enfeksiyon ve enfeksiyon dışı hastalıkta da izlenebilir.
Atipik	Covid-19 pnömonisi açısından nadiren olabilecek ya da daha önce bildirilmemiş bulgular	Tipik veya belirsiz bulguların yokluğu + aşağıdakilerin varlığı: • BCO'nun olmadığı, segmental veya lobar konsolidasyon • Tomurcuklanmış ağaç bulgusu • Kavitasyon • İnterlobüler septal kalınlaşmanın da eşlik ettiği plevral efüzyon**	Mevcut bulgular Covid-19 pnömonisi açısından atipiktir. Alternatif tanılar daha ön planda düşünülmelidir.
Negatif	Pnömoni bulguları mevcut değil	• Pnömoniyi düşündürecek bulgu yok	Pnömoni lehine BT bulgusu yoktur (BT Covid-19 hastalığının erken dönemlerinde negatif olabilir).

** Buzlu cam alanlarının dışında septal kalınlaşma görülmesi atipik bir özelliktir. Plevral efüzyonla birlikteliği ise kalp yetmezliği gibi ek başka patolojileri öne çıkarabilir. Covid 19'a bağlı plevral efüzyon ancak ağır vakalarda nadiren izlenen bir bulgudur.

Hastaların takip süreçlerinde en sık görülen bulgunun buzlu cam opasiteleri olması ve bu bulguların akciğer grafisinde görülme olasılığının düşük olması dolayısı ile düşük dozda BT çekilmesi önerilmektedir⁴⁷.

- **Tipik Bulgular:** Bunlar Covid-19 pnömonisi ile en sık ve spesifik olarak ilişkilendirilen özelliklerdir. Mevcut pandemide yaygın olarak belgelenmişlerdir ve BT görüntülemede hastalığın ayırt edici özellikleri olarak kabul edilirler. Tipik bulgular arasında, genellikle yuvarlak morfolojiye sahip ve bazen konsolidasyon veya "çılgın kaldırım" desenlerinin eşlik ettiği bilateral ve periferik buzlu cam opasiteleri gibi desenler yer alır. Bunlar COVID-19 pnömonisinin güçlü bir göstergesi olmakla birlikte, ona özgü değildir. Birincil ayırıcı tanı, özellikle influenza olmak üzere diğer viral pnömonileri ve ilaç toksisitesi veya bağ dokusu hastalıkları gibi faktörlere ikincil olabilen organize pnömoni gibi akut akciğer hasarı modellerini içerir. Her bir durum tedavide farklı bir yaklaşım

gerektirdiğinden, bu paternleri idiyopatik organize pnömoniden ayırt etmek önemlidir⁴⁸.

- **Belirsiz Bulgular:** Bu bulgular COVID-19 pnömonisinde gözlenir, ancak güvenli bir radyolojik tanı için gereken özgüllükten yoksundur. Belirsiz bulgulara örnek olarak, belirgin bir dağılım paterni olmayan yaygın bronşiyolosentrik opasifikasyon (BCO) verilebilir. Bu bulgu Covid-19 pnömonisinde yaygın olmasına rağmen, bir dizi başka durumda da yaygındır ve bu da onu hastalığın daha az güvenilir bir göstergesi haline getirir. Benzer görüntüleme özellikleri gösteren durumlar arasında akut hipersensitivite pnömonisi, Pneumocystis enfeksiyonu ve yaygın alveolar hemoraji yer alır. Bu bulguların belirsizliği temkinli bir yaklaşım gerektirmekte ve kesin bir tanıya ulaşmak için genellikle ek tanı araçları veya klinik korelasyon gerekmektedir.
- **Atipik Bulgular:** Bunlar, Covid-19 pnömonisi vakalarında nadiren görülen veya hiç görülmeyen, daha çok diğer hastalıklarla ilişkili bulgulardır. Örnekler arasında tipik olarak bakteriyel pnömonide görülen lobar veya segmental konsolidasyon, nekrotizan pnömoninin göstergesi olan kavitasyon ve toplum kaynaklı enfeksiyonlar ve aspirasyonların karakteristiği olan sentrilobüler nodüllerle "tomurcuk içinde ağaç" görünümü yer alır. Covid-19 pnömonisi olduğundan şüphelenilen bir hastada bu atipik bulguların varlığı, diğer patolojik süreçleri kuvvetle düşündürdüğü için alternatif tanılarının değerlendirilmesini gerektirmelidir.
- **Pnömoni İçin Negatif:** Bu kategori, buzlu cam opasiteleri (GGO) ve konsolidasyonlar gibi enfeksiyonu düşündüren herhangi bir parankimal bulgunun tamamen yokluğunu ifade eder. Covid-19'un erken evrelerinde, BT taramalarının ilgili herhangi bir bulgu göstermeyebileceğini ve bu nedenle BT görüntülemenin erken tanı için tek başına kullanılmasını zorlaştırdığını belirtmek çok önemlidir. İlginç bir şekilde, BT görüntülemenin hastalığın ilk aşamasında RT-PCR'den daha duyarlı olduğu bildirilmiştir, ancak bu duyarlılık yerel RT-PCR testinin özelliklerine göre değişebilir⁴⁹.

Bu bulguların sınıflandırılması yalnızca bir tanı aracı değil, aynı zamanda hasta bakımının yönetilmesi ve hastalığın ilerlemesinin öngörülmesi için değerli bir kaynaktır.

BT taramalarında COVID-19'un radyolojik görünümü oldukça değişken olabileceğinden, radyologların bu kategorilerin ve nüanslarının farkında olması hayati önem taşımaktadır. Bu paternleri anlamak, COVID-19 pnömonisini diğer pulmoner patolojilerden ayırt etmeye yardımcı olur ve böylece uygun hasta yönetimi ve tedavi stratejilerine rehberlik eder. Ayrıca, hastalığın yayılmasını kontrol altına almak için doğru ve zamanında teşhis çok önemli olduğundan, bu kategorilerin halk sağlığı açısından da etkileri vardır.

Sonuç olarak, COVID-19 pnömonisinde BT görüntüleme bulgularının tipik, belirsiz, atipik ve pnömoni için negatif olarak kategorize edilmesi, tanı sürecinin incelikli ve önemli bir yönüdür. Bu sınıflandırma, COVID-19'un diğer akciğer rahatsızlıklarından ayırt edilmesine, hastaların uygun şekilde yönetilmesine ve tedavi edilmesine yardımcı olur ve pandemi sırasında daha geniş halk sağlığı bağlamında hayati bir rol oynar.

1.2.6. Tedavi

Pandeminin başından itibaren Covid-19 için birçok tedavi önerisi yapılmasına rağmen etkin ve güvenilirliği kanıtlanmış bir tedavi halen bulunamamıştır. Yapılan ve devam etmekte olan pek çok çalışma olmasına karşın çok az sayıda tedavide ümit verici sonuçlardan bahsedilebilmektedir. Tüm bu nedenlerle bilimsel verilerin kısıtlılığı, içinde bulunulan durumun aciliyeti söz konusu olduğundan, deneyimler doğrultusunda etkili olabileceği öngörülen tedavi yöntemleri acil kullanım onayı ile yaygın bir şekilde tüm dünyada kullanılmıştır. Tüm süreç boyunca semptomatik tedavi verilmesi öncelikli olmuştur⁴⁹.

1.2.7. Korunma

COVID-19 salgınına karşı etkin tedavi yöntemleri oluşturulamasa da mücadele sürecinde geliştirilen aşılar, acil kullanım onayı ile tüm dünya genelinde hızlı bir uygulama sürecine girmiştir. Bu aşıların her biri farklı teknolojilere dayanmaktadır. Kullanım öncesinde çeşitli klinik denemelere tabi tutulmuşlardır.

- Pfizer-BioNTech Aşısı: Virüsün spike glikoproteinini kodlayan bir m-RNA aşısı olarak oluşturulmuş, klinik denemelerde ağır hastalıktan korunmada yüksek etkinlik gösterilmiştir. ABD (Pfizer) ve Almanya (BioNTech) ortaklığıyla üretilmiştir⁵⁰. Ülkemizde uygulanan aşılarından biridir.
- Moderna:: Bir diğer m-RNA aşısı olan Moderna, ABD tarafından üretilerek etkinliği gösterilmiş ve kullanımı onaylanmıştır⁵¹.

- Johnson & Johnson's Janssen: Adenovirus kaynaklı bir aşı olup tek doz olarak kullanım onayı almıştır. ABD tarafından üretilmiştir⁵².
- AstraZeneca Aşısı: Ciddi hastalıkta etkinliği gösterilmiş, adenovirüs vektör aşısı olarak üretilmiştir. İsveç-İngiltere ortak çalışmasıdır⁵³.
- Sinovac Aşısı: Çin tarafından üretilmiş inaktive aşı olup tüm dünyada yaygın kullanımının yanısıra ülkemizde de oldukça yaygın olarak uygulanmıştır⁵⁴.
- Turkovac: Ülkemizde üretilmiş ve yine ciddi hastalıkta etkinliği gösterilmiş inaktive aşıdır⁵⁵.



İKİNCİ BÖLÜM

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma için seçilen metodoloji, bulguların sağlam, güvenilir ve daha geniş bir klinik bağlamda uygulanabilir olmasını sağlamada çok önemlidir. Bu giriş, seçilen yöntemlerin çalışmanın hedefleriyle nasıl uyumlu olduğunu ve COVID-19 sonrası pulmoner komplikasyonların daha iyi anlaşılmasına nasıl katkıda bulunacağını vurgulayarak sonraki bölümler için zemin hazırlamaktadır. Araştırmanın, özellikle hasta bakımının iyileştirilmesi ve gelecekteki terapötik stratejilerin bilgilendirilmesi açısından mevcut tıbbi ortamdaki yeniliğinin ve uygunluğunun altını çizmektedir.

2.1. Araştırma Tasarımı

Bu araştırmada, Covid -19 pnömonisi ile hastaneye yatırılan hastalarda fibrozis benzeri bulgu gelişme sıklığını değerlendirmek için retrospektif kohort çalışma tasarımı kullanılmıştır. Kohort, pandeminin en yoğun olduğu dönemde, 11 Mart 2020 ile 31 Mart 2021 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Hastanesi COVID-19 Servisinde yatırılarak takip edilen ve PCR testi ile COVID-19 tanısı doğrulanmış yetişkin hastalardan (18 yaş ve üstü) oluşmaktadır.

Çalışma, pandemi sırasında birincil tedavi merkezi olarak oynadığı rol nedeniyle zengin bir klinik veri kaynağı sağlayan Kocaeli Üniversitesi'nin tıbbi tesisinde yürütülmüştür. Çalışmanın retrospektif niteliği, demografik bilgiler, klinik seyir ve laboratuvarın yanı sıra radyolojik bulgular da dahil olmak üzere çok çeşitli verilerin pulmoner fibrozis benzeri bulgu gelişimi ile potansiyel korelasyonlar açısından analiz edilebilmesini sağlamaktadır.

Çalışmanın zaman çerçevesi, kapsamlı bir takip dönemine izin verecek şekilde bilinçli olarak seçilmiştir. Bu, hastalığın akut fazında hemen belirgin olmayabilen fibroze doğru ilerlemeyi gözlemlemek için kritik öneme sahiptir. Ayrıca, seçilen dönem pandemi dalgalarını kapsamakta ve böylece hastalığın akciğer dokusu üzerindeki etkisinin daha geniş bir şekilde anlaşılmasını sağlayabilecek çeşitli virüs suşlarını ve hasta demografilerini içermektedir.

Amaç, fibrozise ilerlemeyi etkileyebilecek spesifik klinik özellikleri ve tedavi yöntemlerini ayırt etmektir. Antiviral ilaçlar, steroidler ve destekleyici tedaviler de dahil olmak üzere hastanede yatış sırasında uygulanan tedaviler incelenmiştir. İlk başvuruda klinik tablonun şiddeti, komorbid durumların varlığı ve demografik faktörler de fibrozis gelişimi ile ilişkilerini belirlemek için analiz edilmiştir.

2.2. Çalışma Grubu ve Örneklem

Araştırma, Kocaeli Üniversitesi Hastanesi'nde COVID-19 pnömonisi nedeniyle tedavi gören iyi tanımlanmış bir hasta kohortunu kapsamaktadır. Çalışmanın popülasyonu, COVID-19 enfeksiyonu sonrası fibrozis prevalansını doğru bir şekilde yansıtmak için sıkı dahil etme ve hariç tutma kriterleri ile belirlenmiştir. Dahil edilme kriterleri, belirtilen çalışma döneminde COVID-19 pnömonisi BT ile gösterilmiş ve PCR testi ile doğrulanmış, tıbbi dosyalarda pnömonik infiltrasyonlar kaydedilmiş 18 yaş üstü hastaları kapsamaktadır. Örneklemde fibrotik değişiklik inceleneceğinden, halihazırda idiyopatik pulmoner fibrozis veya bağ doku hastalığına bağlı akciğer tutulumu olduğu bilinen hastalar örneklem dışı bırakılmıştır.

Örneklem tekniği için çalışmada ardışık örneklem stratejisi kullanılmıştır. Çalışma dönemi boyunca dahil edilme kriterlerini karşılayan her hasta, seçim yanlılığını en aza indirmek ve hasta popülasyonunun kapsamlı bir görünümünü sağlamak için potansiyel bir katılımcı olarak kabul edilmiştir. Bu yaklaşım, çalışma sonuçlarının hastanede yatan COVID-19 hastalarının daha geniş popülasyonunu yansıtmasını sağlayarak fibrozis gelişimine katkıda bulunan faktörlere ilişkin değerli bilgiler sunmaktadır. Öngörülen örneklem büyüklüğü 1000 ila 1500 hasta arasında değişmekte olup çalışma sonunda 1131 hasta ile süreç tamamlanmıştır, bu hasta sayısının analiz için sağlam bir veri seti sunduğu düşünülmektedir. Bu büyüklük, istatistiksel güce ulaşmak ve bu hasta kohortunda fibrozis gelişimini etkileyen çoklu faktörlerin incelikli bir analizine izin vermek için yeterli bulunmuştur.

2.3. Veri Toplama Yöntemleri

Bu çalışmada veri toplama metodolojisi, ilgili bilgilerin doğruluğunu ve kapsamlı bir şekilde kapsanmasını sağlamak için titizlikle planlanmıştır. Veriler, Kocaeli Üniversitesi Hastanesi'ndeki elektronik tıbbi kayıtlardan ve hasta dosyalarından

retrospektif olarak toplanmış ve hastaların hastanede kaldıkları süre boyunca gerçekleştirilen klinik notların, laboratuvar sonuçlarının ve radyografik görüntülemelerin ayrıntılı incelemelerini içeren bir süreç izlenmiştir.

Demografik bilgiler, eşlik eden hastalıklar, hastanede yatış süresi, COVID-19 pnömonisinin klinik seyri ve uygulanan tedavilerin ayrıntıları, özellikle de fibrozis gelişimi üzerinde potansiyel etkileri olanlar dahil olmak üzere klinik veriler çıkarılmıştır. Bu tedaviler, antivirallerden Tocilizumab gibi immünomodülatörlere, deksametazon ve metilprednizolon gibi kortikosteroidlere ve destekleyici tedavilere kadar bir dizi terapötik müdahaleyi kapsamaktadır.

Radyolojik veriler, COVID-19 pnömonisi ve pnömoni sonrasında gelişen fibrotik değişikliklerle uyumlu görüntüleme bulgularına odaklanmıştır. Pulmoner infiltratların fibrozis benzeri bulgulara değişimini izlemek için takip en az 6 ay sonrasında çekilen kontrol BT taramaları temel oluşturmuştur. Laboratuvar verileri, tam kan sayımı, enflamatuvar belirteçler ve fibrozis için prognostik etkileri olabilecek D-dimer seviyeleri gibi spesifik test sonuçları analiz edilmiştir.

Veri toplama sürecinde toplanan verilerin standart olmasını sağlamak için önceden tasarlanmış bir form kullanılmıştır. Bu, sonraki veri analizini kolaylaştırmış ve her hastanın bilgilerinin çalışma bulgularına doğru bir şekilde yansıtılmasını sağlamıştır. Veri toplama işlemi, verilerin bütünlüğünü korumak ve hasta gizliliği ve veri koruma etik standartlarına bağlı kalmak için eğitilmiş personel tarafından gerçekleştirilmiştir.

2.4. Değişkenler ve Ölçüm

Çalışmamızda birincil değişken, COVID-19 pnömonisi ile hastaneye yatırılan hastalarda fibrozis benzeri bulguların gelişmesidir. Bu bulgular, akciğerde fibrozis benzeri değişiklikleri tanımlamak için kesin bir araç olan BT taramalarından elde edilen radyolojik kanıtların ayrıntılı bir incelemesi yoluyla değerlendirilmiştir. Toraks Bt görüntüleri retiküler paternler, traksiyon bronşektazisi, bal peteği, subplevral çizgiler silik buzlu cam dansite yapıları gibi fibrotik göstergeler açısından incelenmiştir.

Çalışmaya ayrıca fibrozis gelişimini etkileyebilecek bir dizi ikincil değişken de dahil edilmiştir. Yaş, cinsiyet dahil olmak üzere demografik bilgiler belgelenmiştir. Klinik değişkenler; hastanede yatış süresini, başvuru sırasındaki COVID-19 şiddetini ve komorbid durumların tanımlanmasını kapsamıştır. Çalışma Tocilizumab, kortikosteroidler (deksametazon ve metilprednizolon dahil) ve antiviral ilaçlar gibi

spesifik terapötik ajanların kullanımına odaklanarak hastanede yatış sırasında uygulanan tedavileri kaydetmiştir.

Laboratuvar parametreleri arasından tam kan sayımı, özellikle nötrofil-lenfosit oranları ve C-reaktif protein seviyeleri gibi inflamasyon belirteçleri toplanmıştır. Laktat dehidrojenaz ve D-dimer gibi diğer önemli biyobelirteçler, fibrozisteki prognostik değerleri nedeniyle dahil edilmiştir.

Bu değişkenler ve ölçümleri, COVID-19 sonrasında pulmoner fibrozis gelişimi ile ilişkili patofizyolojik temelleri ve risk faktörlerini aydınlatmak amacıyla fibrozis insidansı ve şiddeti ile ilişkilendirilmiştir. Veri toplama ve analiz yaklaşımı, bu değişkenler ile COVID-19 pnömonisinin kronik fibrotik akciğer hastalığına ilerlemesi arasındaki etkileşimin incelikli bir şekilde anlaşılmasını sağlamak üzere tasarlanmıştır.

2.5. Etik Hususlar

Çalışma, Kocaeli Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan GOKAEK 2022/09.27, Proje Numarası 2022/155 olarak belirlenen rapor ve izin numarasıyla etik onay almıştır. Bu onaylar, çalışmanın hasta gizliliği, veri güvenliği ve tıbbi bilgilerin etik olarak ele alınması için gerekli tüm protokolleri karşıladığını teyit etmektedir.

Hastaların verilerine mahremiyete azami saygı gösterilerek erişilmiş ve analiz edilmiştir ve verileri bireysel hastalarla ilişkilendirebilecek tüm tanımlayıcılar anonimliği korumak için uygun şekilde yönetilmiştir. Mevcut verilerin retrospektif analizi, ilgili hastaların haklarını veya refahını etkilemeyecek şekilde gerçekleştirilmiştir.

2.6. İstatistiksel Analiz

Çalışmada, klinik verileri yönetmek ve analiz etmek için IBM SPSS yazılımı, sürüm 20.0 kullanılarak istatistiksel analizler yapılmıştır. Normal dağılıma uyan veriler için ortalama ve standart sapma hesaplanmış ve karşılaştırmalar için t-testi uygulanmıştır. Normal dağılmayan veriler için Mann-Whitney U testi gibi parametrik olmayan testler kullanılmıştır. Çeşitli klinik parametreler ile fibrozis gelişimi arasındaki korelasyonu değerlendirmek için, veri dağılımına bağlı olarak Pearson ve Spearman korelasyon katsayıları kullanılmıştır. P-değerinin 0,05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

ÜÇÜNCÜ BÖLÜM

3. BULGULAR

3.1. Bulgulara İlişkin Genel Dağılım

Tablo 3.1 Çalışma Grubunun Demografik ve Görüntüleme Gruplarına Göre Dağılımı

Grup	N	%	Kümülatif %
Cinsiyet			
Kadın	552	48,8	48,8
Erkek	579	51,2	100,0
Toplam	1131	100,0	
Kontrol Görüntüleme			
Yok	862	76,2	76,2
Var	269	23,8	100,0

Çalışmamıza kontrol görüntülemesi olan n=140 (%52) kadın ve n=129 (%18) erkek olmak üzere 269 hasta dahil edilmiş olup cinsiyet dağılımının dengeli olduğu görülmüştür. Çalışma popülasyonunun %23,8'i (n=269) örneklem grubuna alınmış olup, %17,8'inde (n=48) görüntülemelerde fibrozis benzeri bulgular görülmüştür.

Son olarak veri seti, hastaların %34,8'inin ek hastalığa sahip olmadığını, %65,2'sinin ise kronik komorbiditelere sahip olduğunu ve tüm çalışma grubunu kapsadığını ortaya koymaktadır.

Tablo 3.2a Çalışma Grubunun Ek Hastalık Dağılımı

Grup	N	%	Kümülatif %
HT			
Yok	709	62,7	62,7
Var	422	37,3	100,0
DM			
Yok	854	75,5	75,5
Var	277	24,5	100,0
KAH			
yok	1055	93,3	93,3
var	76	6,7	100,0
KKY			
yok	1089	96,3	96,3
var	42	3,7	100,0
KBH			
yok	1082	95,7	95,7
var	49	4,3	100,0
KOAH			
yok	1101	97,3	97,3
var	30	2,7	100,0
ASTIM			
yok	1067	94,3	94,3
var	64	5,7	100,0
KANSER			
yok	1063	94,0	94,0
var	68	6,0	100,0

Tablo 3.3b Örneklem Grubunun Ek Hastalık Dağılımı

	HT	DM	KAH	KKY	KBH	KOAH	Astım	Kanser
Var	105(%39)	70(%26)	14(%5,2)	14(%5,2)	22(%8,2)	11(%4,1)	24(%8,9)	26(%9,7)
Yok	164(%61)	199(%74)	255(%94,8)	255(%94,8)	247(%91,8)	258(%95,9)	245(%91,1)	243(%92,3)

3.2. Kronik/Ek Hastalıklara İlişkin Bulgular

Tablo 3.2’de ek hastalığı bulunan hastalarla ilgili dağılım sunulmuştur. 269 hasta içinde 105 (%39) hastayla en sık HT tespit edilmiştir.

Tablo 3.4 Cinsiyet-Fibrozis Crosstab Analizi

			Fibrozis		Toplam
			Yok	Var	
Cinsiyet	Kadın	Sayı	118	22	140
		Fibrozis	53,4%	45,8%	52,0%
	Erkek	Sayı	103	26	129
		Fibrozis	46,6%	54,2%	48,0%
Toplam		Sayı	221	48	269
		Cinsiyet	82,2%	17,8%	100,0%
		Fibrozis	100,0%	100,0%	100,0%

Verilen çapraz tablo, çalışma katılımcıları arasında fibrozis benzeri bulgu varlığının cinsiyete dayalı dağılımını göstermektedir. Fibrozis benzeri bulgu tespit edilen hastaların %45,8'inin kadın, %54,2'sinin ise erkek olduğu izlenmiştir. Kadın hasta grubunda radyolojik değişiklikler 140 kişiden 22'sinde (%15,7) bulunmakta iken, erkek hastalarda 129 olgu içinde 26'sında (%20,2) fibrozis benzeri bulgu tespit edilmiştir. Erkek hastalarda kadınlara göre daha yüksek oranda fibrozis benzeri değişiklik olduğu görülmüştür. Fakat bu değişiklik, istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır (Pearson Ki-Kare:0,903, p=0,342).

Tablo 3.5 Ek Hastalık-Fibrozis Crosstab Analizi

		Fibrozis		Toplam
		Yok	Var	
Ek Hastalık	Yok	Sayı	64	76
		Fibrozis	29,0%	28,3%
	Var	Sayı	157	193
		Fibrozis	71,0%	71,7%
Toplam	Ek Hastalık	Sayı	221	269
		Fibrozis	82,2%	100,0%
		Fibrozis	100,0%	100,0%

Çapraz tablo, çalışma katılımcıları arasında ek bir hastalığın varlığı ile fibrozis gelişimi arasındaki ilişkiyi göstermektedir. Ek hastalığı olanlar arasında, 193 olgudan 36'sında (%18,7) fibrotik değişiklik olduğu belirlenmiştir ve bu da toplam popülasyonun %71,7'sini oluşturmaktadır.

Veriler, her iki alt grubun çoğunluğunda fibrozis gelişmezken, ek hastalığı olan grupta (%18,7) olmayanlara (%15,8) kıyasla biraz daha yüksek fibrozis insidansı olduğunu göstermektedir. Bu, ek bir hastalığa sahip olmanın fibrozis gelişiminde bir faktör olabileceği potansiyel bir korelasyona işaret edebilir, ancak daha fazla istatistiksel analiz yapılmadan bu kesin değildir. Oranlar, istatistiki anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır. (Pearson Ki-Kare:0,305 p=0,581)

Benzer şekilde, ilişkinin gücü için bir başka ölçüt olan Olabilirlik Oranı, 0.577 p-değeri ile 0.311 değerini vermektedir. Küçük örneklem büyüklükleri için uygun olan Fisher's Exact Test, 0.724'lük bir tam anlamlılık ve 0.359'luk bir nokta olasılığı

göstermektedir. Son olarak, 0.304 değeri ve 0.581 p-değeri ile Lineer-by-Lineer İlişki de anlamlı bir doğrusal ilişkinin olmadığını desteklemektedir.

Tablo 3.6 HT-Fibrozis Crosstab Analizi

			Fibrozis		Toplam
			Yok	Var	
HT	Kadın	Sayı	118	22	140
		Fibrozis	53,4%	45,8%	52,0%
	Erkek	Sayı	103	26	129
		Fibrozis	46,6%	54,2%	48,0%
Toplam		Sayı	221	48	269
		HT	82,2%	17,8%	100,0%
		Fibrozis	100,0%	100,0%	100,0%

Çapraz tablo 269 hasta arasında HT ile fibrozis oluşumu arasındaki ilişkiyi özetlemektedir. HT'si olan hastaların %23,8'inde fibrozis benzeri değişiklikler vardır. Bu da HT'li hastalarda fibrozis görülme sıklığının olmayanlara kıyasla daha yüksek olduğunu göstermektedir. Fibrozis dağılımı açısından, HT olmayan hastalar fibrotik olmayan vakaların %63,8'ini ve fibrotik vakaların %47,9'unu oluşturmaktadır. Tersine, HT'li hastalar fibrotik olmayan vakaların %36,2'sini ve fibrotik vakaların çoğunluğunu (%52,1) oluşturmaktadır. Vakalarda HT varlığı, istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur (Pearson Ki-Kare: 4,181 p=0,041).

Tablo, HT ile fibrozis gelişimi arasındaki ilişkinin istatistiksel anlamlılığını değerlendirmek için uygulanan çeşitli Ki-Kare testlerinin sonuçlarını sunmaktadır.

Ki-Kare testini 2x2 tablolardaki küçük örnekler için ayarlayan Süreklilik Düzeltmesi, 3,540 değerini ve istatistiksel anlamlılık seviyesinin marjinal olarak üzerinde olan 0,060 gibi biraz daha yüksek bir p-değerini verir. Benzer şekilde, Olabilirlik Oranı Ki-Kare 0,043 p-değeri ile 4,095 değerini verir ve anlamlı bir ilişkinin kanıtını güçlendirir. Örneklem büyüklüğü küçük olduğunda sıklıkla kullanılan Fisher's Exact Test, iki taraflı test için 0,050 ve tek taraflı test için 0,031 p-değeri göstererek anlamlı bir ilişki için daha fazla destek sağlamaktadır. Doğrusal İlişki, 4.166 değeri ve 0.041 p-değeri ile sıralı değişkenler arasında anlamlı bir doğrusal ilişki olduğunu göstermektedir.

Tablo 3.7 DM-Fibrozis Crosstab Analizi

			Fibrozis		Toplam
			Yok	Var	
DM	Kadın	Sayı	164	35	199
		Fibrozis	74,2%	72,9%	74,0%
	Erkek	Sayı	57	13	70
		Fibrozis	25,8%	27,1%	26,0%
Toplam	Sayı		221	48	269
	DM		82,2%	17,8%	100%
	Fibrozis		100,0%	100,0%	100,0%

Çapraz tablo, 269 hastadan oluşan bir örnekleme DM ile fibrozis gelişimi arasındaki ilişkiyi incelemektedir. DM'si olmayan 221 35'inde (%17,6) fibrozis benzeri değişiklikler görülmektedir. Buna karşılık, DM'li 70 hasta arasında da benzer bir model gözlenmektedir; bu hastaların 13'ünde (%18,6) bulgulara rastlanmıştır. Bu da DM grubunda fibrozis oranının DM olmayan gruba kıyasla biraz daha yüksek olduğunu göstermektedir. Örnekleme DM ile fibrozis arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı saptanmıştır (Pearson Ki-Kare: 0,034 p=0,853)

Benzer şekilde, 0,034 değeri ve 0,854 p-değeri ile Olabilirlik Oranı ve iki taraflı test için 0,857 ve tek taraflı test için 0,491 p-değeri sağlayan Fisher's Exact Testi de anlamlı bir ilişki olmadığını göstermektedir. Linear-by-Linear Association 0.034 değeri ve 0.854 p-değeri ile sıralı değişkenler arasında önemli bir doğrusal eğilim olmadığını göstermektedir.

Bu istatistiksel testlerdeki sonuçlar tutarlıdır ve 269 hastadan oluşan bu kohortta DM'li olmanın COVID-19 sonrası fibrozis gelişme olasılığını önemli ölçüde artırmadığını göstermektedir.

Tablo 3.8 KAH-Fibrozis Crosstab Analizi

			Fibrozis		Toplam
			Yok	Var	
KAH	Kadın	Sayı	213	42	255
		Fibrozis	96,4%	87,5%	94,8%
	Erkek	Sayı	8	6	14
		Fibrozis	3,6%	12,5%	5,2%
Toplam		Sayı	221	221	48
		KAH	82,2%	82,2%	17,8%
		Fibrozis	100,0%	100,0%	100,0%

Çapraz tablo, KAH olan ve olmayan hastalar arasında fibrozis dağılımını göstermektedir. KAH olmayan 255 hastanın 42'sinde (%16,5) fibrotik benzeri bulgular gelişmekte iken 14 KAH hastasının 6'sında (%42,9) bulgular gelişmiştir. KAH olan hastalar fibrotik olmayan vakaların %3,6 gibi küçük bir bölümünü, fibrotik vakaların ise %12,5 gibi daha yüksek bir oranını oluşturmaktadır.

Toplam vakaların küçük bir kısmını oluştursa da, KAH olan hastalar arasında daha yüksek fibrozis oranı, akut hastaneye yatışın COVID-19 hastalarında fibrozis gelişimini etkileyen önemli bir faktör olabileceğini veya diğer risk faktörleriyle ilişkili olabileceğini göstermektedir.(p=0,023)

Tablo 3.9 KKY-Fibrozis Crosstab Analizi

			Fibrozis		Toplam
			Yok	Var	
KKY	Yok	Sayı	214	41	255
		Fibrozis	96,8%	85,4%	94,8%
	Var	Sayı	7	7	14
		Fibrozis	3,2%	14,6%	5,2%
Toplam		Sayı	221	48	269
		KKY	82,2%	17,8%	100,0%
		Fibrozis	100,0%	100,0%	100,0%

Verilen çapraz tabloda, KKY ile hastalar arasında fibrozis oluşumu arasındaki ilişki ayrıntılı olarak açıklanmaktadır. KKY olan 14 hastada eşit bir dağılım gözlenmektedir: 7'sinde (%50) fibrozis benzeri değişiklik yoktur ve 7'sinde (%50) vardır, bu da gruplarda sırasıyla %3,2 ve %14,6'yı oluşturur.

Dağılım, KKY olan hastalarda, KKY olmayanlara kıyasla çok daha yüksek oranda fibrozis olduğunu göstermektedir ve istatistiki olarak anlamlıdır. (Pearson Ki-Kare: 10.417 p=0,001) Bu durum, KKY'ye sahip olmanın COVID-19 bağlamında daha yüksek fibrozis gelişme riski ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Bulgular, COVID-19 hastalarının tedavi ve iyileşme sonrası aşamalarında, özellikle de önceden kardiyovasküler rahatsızlıkları olanlar için dikkatli kardiyovasküler değerlendirme ve izleme ihtiyacını vurgulayarak hasta yönetimi açısından önemli sonuçlar doğurabilir.

İlişkinin gücünün bir başka ölçüsü olan Olabilirlik Oranı da 8.030 değeri ve 0.005 p-değeri ile bu önemi yinelemektedir. Fisher's Exact Testi de hem iki taraflı hem de tek taraflı testler için 0.005 p-değeri ile anlamlı ilişkiyi teyit etmektedir.

Son olarak, 10.378 değeri ve 0.001 p-değeri ile Doğrusal-Doğrusal İlişki, sıralı değişkenler arasında önemli bir doğrusal ilişki olduğunu göstermektedir. Nokta olasılığının 0.004 olması bu ilişkinin gücünü pekiştirmektedir.

Tablo 3.10 KBH-Fibrozis Crosstab Analizi

		Fibrozis		Toplam
		Yok	Var	
KBH	Yok	Sayı	205	42
		Fibrozis	92,8%	87,5%
	Var	Sayı	16	6
		Fibrozis	7,2%	12,5%
Toplam		Sayı	221	48
		KBH	82,2%	17,8%
		Fibrozis	100,0%	100,0%

Çapraz tablo, KBH değişkenine bağlı olarak fibrozis insidansını ayırmaktadır. KBH olan 22 kişilik küçük bir grupta, fibrozis olmayan %72,7'ye kıyasla %27,3 gibi daha yüksek bir oranda fibrozis vardır. KBH olan bireyler fibrozis benzeri değişiklik izlenmeyen grubun %7,2'sini oluştururken fibrotik grubun %12,5'ini oluşturduğundan, bu rakamlar KBH varlığının daha yüksek bir fibrozis oranıyla ilişkili olduğunu göstermektedir. Ancak istatistiki anlamlılığa ulaşmamıştır (Pearson Ki-Kare:1.453 p=0,228)

2x2 tablolarla Pearson Ki-Kare testi için kullanılan Süreklilik Düzeltmesi, 0.360'lık bir p-değeri göstererek anlamlı bir ilişki olmadığını daha da desteklemektedir. Benzer şekilde, Olabilirlik Oranı da 0.252'lik bir p-değeri sunmaktadır.

Daha küçük örneklem büyüklükleri için sıklıkla kullanılan Fisher's Exact Testi de hem iki taraflı hem de tek taraflı testler için 0,245 p-değeri ile anlamlı bir ilişki göstermemektedir. Lineer-by-Lineer İlişki, 1.448 değeri ve 0.229 p-değeri ile sıralı değişkenler arasında anlamlı bir doğrusal ilişki olmadığını desteklemektedir.

Tablo 3.11 KOAH-Fibrozis Crosstab Analizi

			Fibrozis		Toplam
			Yok	Var	
KOAH	Yok	Sayı	214	44	258
		Fibrozis	96,8%	91,7%	95,9%
	Var	Sayı	7	4	11
		Fibrozis	3,2%	8,3%	4,1%
Toplam		Sayı	221	48	269
		KOAH	82,2%	17,8%	100,0%
		Fibrozis	100,0%	100,0%	100,0%

Çapraz tablo, KOAH varlığına veya yokluğuna göre kategorize edilen hastalar arasında fibrozis oluşumunu detaylandırmaktadır. KOAH olan 11 hastanın 7'sinde (%63,6) fibrotik benzeri değişiklik gelişmezken, 4'ünde (%36,4) gelişmiştir. Bu yüzdeler, KOAH olan hastaların olmayanlara kıyasla daha yüksek oranda fibrozise sahip olduğunu göstermektedir.

Genel örnekleme, KOAH olmayanlar hem fibrotik olmayan (%96,8) hem de fibrotik (%91,7) gruplar içinde çoğunluğu temsil etmektedir. KOAH olan hastalar, daha küçük bir alt küme olmakla birlikte, genel örneklem büyüklüğüne (%4,1) kıyasla fibrotik grupta (%8,3) kayda değer bir varlığa sahiptir. Ancak KOAH ile fibrozis arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı bulunmuştur (Pearson Ki-Kare:2,683 p=0,101)

Süreklilik Düzeltmesi 0,216 p-değeri ile 1,528 değerini verir ve Olabilirlik Oranı 0,135 p-değeri ile 2,230'dur. Her ikisi de Pearson sonucunu desteklemekte ve anlamlı bir ilişki olmadığını göstermektedir.

Tablo 3.12 Astım-Fibrozis Crosstab Analizi

		Fibrozis		Toplam
		Yok	Var	
ASTİM	Yok	Sayı	202	43
		Fibrozis	91,4%	89,6%
	Var	Sayı	19	5
		Fibrozis	8,6%	10,4%
Toplam			Sayı	221
			ASTİM	82,2%
			Fibrozis	100,0%

Çapraz tablo, astımı olan ve olmayan hastalar arasında fibrozis dağılımını göstermektedir. Astımı olan 24 hastanın 19'unda (%79,2) fibrotik benzeri değişiklik yokken, 5'inde (%20,8) vardır. Astımlı hastalarda fibrozis yüzdesi biraz daha yüksek olsa da, bu hastalar genel örneklemenin küçük bir oranını temsil etmektedir. Astımlı hastalar fibrotik olmayan grubun %8,6'sını ve fibrozisi olanların biraz daha yüksek olan %10,4'ünü oluşturmaktadır; bu da astımla ilişkili fibrozis riskinde potansiyel ancak önemli olmayan bir artışa işaret etmektedir (Pearson Ki-Kare :0,161 olup $p = 0,689$)

Ayrıca, 0,689 p-değeri ile Doğrusal-Doğrusal İlişki, astım ve fibrozis gelişimi arasında anlamlı bir doğrusal eğilim olmadığını doğrulamaktadır. Daha küçük örneklem büyüklükleri için kullanılan Fisher's Exact Test'ten elde edilen nokta olasılığı ve p-değerleri de anlamlı bir ilişki olmadığını göstermektedir. Bu sonuçlar tutarlı bir şekilde astımın bu kohortta fibrozis gelişme olasılığını önemli ölçüde etkilemediğini göstermektedir.

Tablo 3.13 Kanser-Fibrozis Crosstab Analizi

		Fibrozis		Toplam
		Yok	Var	
KANSER	Yok	Sayı	202	41
		Fibrozis	91,4%	85,4%
	Var	Sayı	19	7
		Fibrozis	8,6%	14,6%
Toplam			Sayı	221
			KANSER	82,2%
			Fibrozis	100,0%

Çapraz tablo, hastalarda fibrozis oluşumunu kanser durumlarına göre analiz etmektedir. Kanserli 26 hastanın 19'unda (%73,1) fibrotik benzeri değişiklik görülmezken 7'sinde (%26,9) görülmektedir; bu da kanser hastalarında kanser olmayan hastalara kıyasla daha yüksek oranda görüldüğünü göstermektedir.

Özellikle, kanser hastaları toplam fibrotik olmayan grubun %8,6'sını temsil ederken, fibrotik grup içinde %14,6 ile biraz daha büyük bir temsil oranına sahiptir. Bu durum, bu kohortta kanser ile fibrozis gelişme riskinin artması arasında olası bir bağlantı olduğunu düşündürmektedir. Genel örneklemede, 221 (%82,2) hastanın çoğunluğunda fibrozis gelişmezken, 48'inde (%17,8) gelişmektedir ancak istatistiki anlamlılığa ulaşmamıştır (Pearson Ki-Kare:1,618 p=0,203).

P-değeri 0,316 olan Süreklilik Düzeltmesi ve p-değeri 0,226 olan Olabilirlik Oranı, Pearson Ki-Kare testinin bulgularını desteklemektedir. Fisher's Exact Testi de hem iki taraflı hem de tek taraflı testler için 0.277 p-değeri ile anlamlı bir ilişki olmadığını göstermektedir.

Doğrusal eğilimleri değerlendiren Doğrusal İlişki Testi 1.621 değerine ve 0.204 p-değerine sahiptir ve yine değişkenler arasında anlamlı bir ilişki olmadığını göstermektedir.

Tablo 3.14 Komplikasyon-Fibrozis Crosstab Analizi

			Fibrozis		Toplam
			Yok	Var	
KOMPLİKASYON	Yok	Sayı	208	46	254
		Fibrozis	94,1%	95,8%	94,4%
	SVO	Sayı	1	0	1
		Fibrozis	0,5%	0,0%	0,4%
	MI	Sayı	12	2	14
		Fibrozis	5,4%	4,2%	5,2%
	Toplam	Sayı	221	48	269
		KOMPLİKASYON	82,2%	17,8%	100,0%
		Fibrozis	100,0%	100,0%	100,0%

Çapraz tablo, farklı komplikasyonlar ile fibrozis gelişimi arasındaki ilişkiyi göstermektedir. Komplikasyonlar, serebrovasküler olay (SVO) ve miyokard enfarktüsü (MI) olarak kategorize edilmiştir. Herhangi bir komplikasyonu olmayan 254 hastanın 208'inde (%81,9) fibrozis gelişmezken, 46'sında (%18,1) gelişmiştir. SVO'lu hastalar için sadece bir vaka kaydedilmiştir ve bu hastada fibrozis gelişmemiştir. MI geçiren hastaların 12'sinde (%85,7) fibrozis gelişmezken, 2'sinde (%14,3) gelişmektedir. MI geçiren hastalarda fibrozis gelişme yüzdesi komplikasyonsuz gruba göre daha düşük olsa da, MI geçiren hasta sayısının az olması kesin bir sonuca varmayı zorlaştırmaktadır. ($p = 0,839$)

Verilen Ki-Kare testi sonuçları, örneklemdaki 269 geçerli vaka ile çeşitli komplikasyonların fibrozis gelişimi üzerindeki etkisine ilişkin istatistiksel analizi göstermektedir. Pearson Ki-Kare değeri 2 serbestlik derecesi ile 0,350'dir ve asimptotik anlamlılık (p -değeri) 0,839'dur. Bu değer, 0,798 (2 taraflı) Monte Carlo anlamlılığı ve 0,787 ile 0,808 arasındaki %99 Güven Aralığı sınırları ile birlikte, komplikasyon türü ile fibrozis gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığını göstermektedir. Olabilirlik Oranı bu bulguyu 0,766 p -değeri ve 0,798 (2 taraflı) Monte Carlo anlamlılığı ile desteklemektedir. Örneklem büyüklüğü küçük olduğunda kullanılan Fisher's Exact Test de benzer şekilde 1.000 p -değeri ile anlamlı bir ilişki olmadığını göstermektedir. Doğrusal İlişki Testi de 0.190 değeri ve 0.663 p -değeri ile anlamlı bir doğrusal ilişkiye işaret etmemektedir. Monte Carlo'nun %99 Güven Aralığı 0,469 ile 0,495 arasında değişen 0,482'lik tek taraflı test için anlamlılığı bile anlamlı olmayan eğilimi güçlendirmektedir.

3.1. Farmasötik ve Klinik Uygulamaya Göre Bulgular

Tablo 3.15 O₂ Desteği-Fibrozis Crosstab Analizi

			Fibrozis		Toplam
			Yok	Var	
O ₂ desteği	Yok	Sayı	137	16	153
		Fibrozis	62,0%	33,3%	56,9%
	Var	Sayı	84	32	116
		Fibrozis	38,0%	66,7%	43,1%
Toplam		Sayı	221	48	269
		O2 desteği	82,2%	17,8%	100,0%
		Fibrozis	100,0%	100,0%	100,0%

Çapraz tablo, oksijen ihtiyacı olup olmamasına bağlı olarak hastalar arasında fibrozis sıklığını göstermektedir. Oksijen ihtiyacı olan 116 hastanın 84'ünde (%72,4) fibrotik benzeri değişiklik görülmezken 32'sinde (%27,6) görülmektedir. Oksijen ihtiyacı olan hastalar fibrotik grubun %66,7'sini oluşturarak oksijen ihtiyacı ile fibrozis gelişimi arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermektedir. (Pearson Ki-Kare değeri 13.204 $p<0,001$)

2x2 tablolar için Pearson Ki-Kare testine uygulanan Süreklilik Düzeltmesi, 12.062 değerine ve 0.001 p-değerine sahiptir ve anlamlı bir ilişki bulgusunu güçlendirmektedir. Olabilirlik Oranı 0.000 p-değeri ile 13.167'dir ve Fisher's Exact Test de 0.000 p-değeri göstermekte olup her ikisi de anlamlı sonuçlara işaret etmektedir.

Tablo 3.16 YBÜ-Fibrozis Crosstab Analizi

			Fibrozis		Toplam
			Yok	Var	
YBÜ	Yok	Sayı	213	45	258
		Fibrozis	96,4%	93,8%	95,9%
	Var	Sayı	8	3	11
		Fibrozis	3,6%	6,3%	4,1%
Toplam		Sayı	221	48	269
		YBÜ	82,2%	17,8%	100,0%
		Fibrozis	100,0%	100,0%	100,0%

Çapraz tablo, YBÜ'nün varlığı veya yokluğuna göre kategorize edilen hastalar arasında fibrozis prevalansına ilişkin verileri göstermektedir. YBÜ takibi gereken 11 hastanın 8'inde (%72,7) fibrozis görülmezken 3'ünde (%27,3) görülmektedir; oldukça yüksek bir fibrozis oranıdır. Fibrotik değişiklik gelişen hastaların küçük bir yüzdesinde YBÜ gerekmiş (%6,3), ancak bu, az sayıdaki hastanın (%27,3) önemli bir oranını temsil etmektedir. Ancak bulgular istatistikî anlamlılık düzeyinde değildir (Pearson Ki-Kare: 0,696 $p=0,404$)

Pearson Ki-Kare testini 2x2 tablolardaki küçük örneklem büyüklükleri için ayarlayan Süreklilik Düzeltmesi, 0,666'lık bir p-değeri göstermektedir. Olabilirlik Oranının p-değeri 0,430'dur ve Fisher's Exact Testinin p-değeri 0,420'dir ve bunların tümü anlamlı bir ilişki olmadığını göstermektedir.

Tablo 3.17 Steroid-Fibrozis Crosstab Analizi

			Fibrozis		Toplam
			Yok	Var	
Steroid Tedavi	Almayan	Sayı	145	20	165
		Fibrozis	65,6%	41,7%	61,3%
	Alan	Sayı	76	28	104
		Fibrozis	34,4%	58,3%	38,7%
Toplam		Sayı	221	48	269
		Steroid_alma	82,2%	17,8%	100,0%
		Fibrozis	100,0%	100,0%	100,0%

Çapraz tablo analizi, steroid alan hastaların fibrozis sonuçlarına göre dağılımını sunmaktadır. Steroid tedavisi alan grubunun %26,9'unda fibrotik benzeri değişiklikler gelişmiştir ve tüm radyolojik sekel lezyon bulunan gruba alınan hastaların %58,3 ile çoğunluğunu temsil etmektedir. Nitekim ki-kare testleri test edilen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğunu göstermektedir (p=0,003)

Doğrusal ilişki de anlamlılık göstermekte ve kategoriler arasındaki eğilimi güçlendirmektedir.

Tablo 3.18 Pulse doz steroid-Fibrozis Crosstab Analizi

			Fibrozis		Toplam
			Yok	Var	
Pulse Doz Steroid	Almadı	Sayı	198	34	232
		Fibrozis	89,6%	70,8%	86,2%
	Aldı	Sayı	23	14	37
		Fibrozis	10,4%	29,2%	13,8%
Toplam		Sayı	221	48	269
		Pulse	82,2%	17,8%	100,0%
		Fibrozis	100,0%	100,0%	100,0%

Çapraz tablo yüksek doz (>100 mg/gün) steroid alma ile fibrozis varlığı arasındaki ilişkiyi özetlemektedir. Yüksek doz steroid tedavisi alan 37 hastanın %37,8'inde fibrotik benzeri değişiklik vardır. Bu grup, tüm radyolojik kalıcı değişiklik içerdiği düşünülen grupta vakalarının %29,2'sini temsil etmektedir. İstatistiki olarak yüksek doz steroid tedavisi almak ile sekel fibrotik benzeri değişiklik izlenmesi arasında anlamlı bir ilişki olduğu sonucuna varılmıştır (p=0,001).

Tablo 3.19 Plaquenil-Fibrozis Crosstab Analizi

		Fibrozis		Toplam	
		Yok	var		
Plaquenil	Almadı	Sayı	202	46	248
		Fibrozis	91,4%	95,8%	92,2%
	Aldı	Sayı	19	2	21
		Fibrozis	8,6%	4,2%	7,8%
Toplam	Sayı		221	48	269
	Plaquenil		82,2%	17,8%	100,0%
	Fibrozis		100,0%	100,0%	100,0%

Çapraz tablo, plaquenil tedavisi alıp almadıklarına göre iki gruba ait verileri göstermektedir. Plaquenil tedavisi almış olan toplam 21 hastadan 2'sinde (%9,5) fibrotik benzeri değişiklik saptanmıştır. Aralarındaki ilişki bakımından istatistiki olarak bir anlam ifade etmemektedir(p=0,387).

Tablo 3.20 Tosilizumab-Fibrozis Crosstab Analizi

			Fibrozis		Toplam
			Yok	Var	
Tosilizumab	Almadı	Sayı	209	42	251
		Fibrozis	94,6%	87,5%	93,3%
	Aldı	Sayı	12	6	18
		Fibrozis	5,4%	12,5%	6,7%
Toplam	Sayı		221	48	269
	Tosilizumab		82,2%	17,8%	100,0%
	Fibrozis		100,0%	100,0%	100,0%

Çapraz tablo, tosilizumab almayan veya alan hastalar arasında fibrotik değişiklik sonuçlarının dağılımını göstermektedir. Tosilizumab alan 18 kişiden 6'sında (%33,3) fibrotik benzeri değişikliklere rastlanmıştır bu da bu grup vakalarının biraz daha yüksek bir oranını (%12,5) oluşturmaktadır. Ki-Kare testleri, istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını göstermektedir (p=0,076).

3.2. Laboratuvar Bulguları

Tablo 3.21 Laboratuvar Bulgularına İlişkin Tanımlayıcı İstatistikler

Parolojik										Normal									
Percentiles		Maximum	Minimum	Std. Deviation	Median	Mean	N			Percentiles		Maximum	Minimum	Std. Deviation	Median	Mean	N		
75	25						Missing	Valid		75	25						Missing	Valid	
72,8	53,0	88,0	42,0	12,6	64,0	63,9	0	33		60,0	43,8	78,0	21,0	12,3	54,0	51,8	0	236	Yaş
10,8	3,3	41,0	1,0	9,4	7,5	9,1	0	33		8,3	3,8	21,0	1,0	4,1	5,0	6,4	0	236	yatışsüre gün
7,1	4,7	11,8	2,7	2,2	5,9	6,1	0	33		6,5	4,2	12,0	2,4	2,0	5,3	5,6	0	236	WBC
5,1	2,6	7,8	1,2	1,9	3,8	4,0	0	33		4,5	2,7	10,0	0,3	1,7	3,2	3,6	0	236	Löko
77,5	54,0	85,7	37,0	14,2	63,7	64,0	0	33		73,0	59,0	84,1	17,8	10,5	65,0	64,8	0	236	löko_albümün_or
1,9	0,9	2,9	0,5	0,7	1,3	1,4	0	33		1,6	1,0	2,6	0,3	0,5	1,2	1,3	0	236	lenfo
34,8	14,3	45,7	6,9	12,1	23,6	24,9	0	33		30,1	17,0	61,6	9,1	9,2	25,0	24,5	0	236	lenfo_albümün_o
13,8	11,9	15,0	9,3	1,6	12,9	12,5	0	33		14,0	12,0	16,6	8,8	1,7	13,0	12,9	0	236	Hb
283000,0	136550,0	447000,0	94000,0	105350,7	188100,0	220775,0	0	33		239500,0	151000,0	508000,0	47200,0	81902,6	188850,0	202051,2	0	236	PLT
9,8	8,1	10,5	6,7	1,0	9,1	9,0	0	33		10,0	8,3	13,5	7,0	1,3	9,2	9,3	0	236	MPV
14,5	13,0	26,8	11,0	3,5	13,7	14,3	0	33		14,1	13,0	21,0	10,7	1,6	13,3	13,7	0	236	RDW
0,7	0,4	2,3	0,2	0,5	0,6	0,7	0	33		0,8	0,3	9,3	0,1	1,1	0,5	0,8	0	236	dimer
6,5	4,4	6,9	3,2	1,2	4,9	5,2	0	33		5,7	4,1	8,6	1,9	1,2	5,0	4,9	0	236	fibrinojen
0,2	0,1	1,3	0,0	0,3	0,1	0,2	0	33		0,1	0,1	1,4	0,0	0,2	0,1	0,2	0	236	prokalsitonin
456,8	67,3	1283,0	17,0	348,2	268,4	365,8	0	33		380,3	75,5	1353,0	6,9	287,2	188,4	284,7	0	236	ferritin
79,0	20,4	282,6	2,5	76,5	37,9	67,8	0	33		81,0	9,9	219,0	1,2	52,8	26,9	50,8	0	236	CRP
39,0	33,8	49,0	29,0	4,7	36,1	36,7	0	33		39,7	35,0	46,5	17,0	4,5	38,0	37,3	0	236	Albümün
385,8	233,0	846,0	172,0	166,4	306,5	340,6	0	33		348,0	241,8	678,0	142,0	107,9	282,0	311,2	0	236	LDH
11,3	6,9	27,5	4,5	5,7	8,5	10,2	0	33		9,2	6,5	21,4	4,1	3,2	7,7	8,4	0	236	LAR
5,2	1,5	11,4	0,9	3,1	2,7	3,8	0	33		3,9	1,9	8,6	0,3	1,8	2,5	3,1	0	236	NLR

Tablo 3.22 Laboratuvar Sonuçlarına İlişkin t-Testi Analizi

Group Statistics					t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
Görüntüleme	N	Mean	Std. Deviation							Lower	Upper
Yaş	Normal	221	51,77	12,32	-3,60	96,00	0,00	-12,17	3,38	-18,87	-5,47
	patolojik	48	63,94	12,57	-3,55	21,01	0,00	-12,17	3,42	-19,29	-5,05
lökosit_albümin_oranı	Normal	221	64,77	10,54	0,25	96,00	0,81	0,75	3,06	-5,32	6,82
	patolojik	48	64,02	14,19	0,20	18,36	0,84	0,75	3,73	-7,08	8,58
Lenfosit_albümin_oranı	Normal	221	24,51	9,16	-0,14	96,00	0,89	-0,37	2,64	-5,61	4,88
	patolojik	48	24,87	12,06	-0,12	18,52	0,91	-0,37	3,18	-7,04	6,30
MPV	Normal	221	9,30	1,27	0,87	96,00	0,39	0,29	0,34	-0,38	0,96
	patolojik	48	9,01	1,01	1,02	25,35	0,32	0,29	0,29	-0,30	0,89
Fibrinojen	Normal	221	4,89	1,24	-0,91	96,00	0,36	-0,31	0,34	-0,98	0,36
	patolojik	48	5,20	1,21	-0,93	21,62	0,36	-0,31	0,33	-1,00	0,38

Verilen tablo, çeşitli tıbbi ölçümlerde normal ve patolojik gruplar arasındaki ortalamaları karşılaştıran istatistiksel bir analizi özetlemektedir. Anlamlılık (Sig. 2-tailed) sütunu gruplar arasındaki t-testleri için p-değerlerini göstermektedir.

Yaş için normal ve patolojik gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ($p=0.000$). Patolojik olmayan grupta yaş median 54 (25.-75. persentil 43-62) iken patolojik grupta 62 (25.-75. persentil 55-71,5) saptanmıştır.

Diğer değişkenler -ikinci albümin oranı, MPV ve fibrinojen- istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar göstermemektedir (p-değerleri sırasıyla 0.807, 0.899, 0.388, 0.319, 0.364, 0.364).

Dolayısıyla, sadece yaş değişkeni çerçevesinde anlamlılık düzeyinde farklılıklar görülmüştür.

4. Tartışma

Çalışmamızda kontrol görüntülemeler sonucunda popülasyonunun %83,2'sinde tam radyolojik iyileşme gözlenirken, %17,8'inde ise fibrozis benzeri bulguların varlığı tespit edildi. Yaş, ek hastalıklar içerisinde hipertansiyon, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, oksijen ihtiyacı gelişmesi ile steroid tedavi verilmesi fibrotik bulguların oluşumu açısından risk faktörü olarak değerlendirilirken; cinsiyet, yatış süresi, DM, KBH, KOAH, astım, kanser varlığı, süreçte gelişen MI ve SVO gibi komplikasyonlar, yoğun bakım ihtiyacı gelişmesi, plaquenil veya tosilizumab kullanımı, laboratuvar bulguları (hemogram verileri, CRP, D-dimer, fibrinojen, ferritin, prokalsitonin, LDH) ile anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Pandeminin üzerinden neredeyse 4 yıla yaklaşan bir vakit geçmesine rağmen halen etkin bir tedavi yönteminin tanımlanmaması, enfeksiyonun azalan oranlarda da olsa görülmeye devam etmesi ve pandeminin birtakım etkilerinin sürmesi; COVID-19 ile alakalı bilinmeyenlerin aydınlatılmasını zorunlu kılmaktadır. Hastalığın etkileri sadece fizyolojik olmakla kalmayıp psikolojik ve sosyolojik sorunları da beraberinde getirmiştir. Ayaktan, asemptomatik olarak geçirilse dahi enfeksiyon sonrası ortaya çıkabilen semptomlar nedeniyle de patofizyolojiye yönelik araştırmalar devam etmektedir. Nitekim literatürde de post-COVID semptomların sıklığı ve semptom yelpazesi oldukça geniştir.

Bizim çalışmamızın primer sonlanım noktası akut COVID-19 pnömonisi geçirerek hastaneye yatan hastalarda en erken 6. ay sonrası yapılan görüntülemelerle akciğerde izlenebilen fibrotik değişiklik sıklığının belirlenmesiydi. Gelişmiş olabilecek fibrotik değişikliklerin değerlendirilmesi ve ilişkili faktörlerin belirlenmesi ise sekonder amaçlarımızdı. Fibrotik değişiklik izlenen ve izlenmeyen gruplar arasında demografik veriler, laboratuvar bulguları, eşlik eden hastalıklar ve almış oldukları tedaviler gibi veriler kıyaslandı.

Literatür incelendiğinde COVID-19 sonrası gelişen fibrozisle alakalı veriler oldukça heterojenite göstermekle birlikte, en az 3 aylık takip BT bulgularını içeren ilk kapsamlı radyolojik takipte fibrozis gelişimi verisi olarak %26 verilmiştir⁵⁶. Besutti ve arkadaşlarının 5-7 aylık BT takibini alan çok merkezli retrospektif COVID-19 pnömonisi incelemesini içeren çalışmasında çalışmaya alınan 405 hastanın takip sonunda %7'sinde fibrotik değişiklikler izlenmiştir⁵⁷. Pan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 209 hastadan oluşan hasta grubunda 1 yıllık takipte %25 oranında halen fibrotik değişiklikler

izlendiği bildirilmiş ve 50 yaş üzeri hastalarda fibrozis riskinin anlamlı olarak arttığı yönünde bulgulara yer verilmiştir⁵⁸. 2 ay ve 1 yıllık radyolojik takibi de içeren prospektif çok merkezli bir kohort çalışmasında toraks BT’de izlenen fibrotik değişiklikler %22,7 olarak raporlanmış, söz konusu çalışma 284 hastayla tamamlanmıştır⁵⁹. Han ve arkadaşlarının 114 hasta ile yaptığı 6 ay ve 1 yıllık takip görüntülemelerini içeren çalışmada 6. ay sonunda %35 oranında fibrotik değişiklik izlendiği bildirilmiştir⁶⁰. Pandeminin 3. dalgası sırasında Faverio ve arkadaşları tarafından 287 hastanın 1 yıllık takibiyle yapılan prospektif çalışmada %66’lık oranda hafif fibrotik olmayan radyolojik anormallikler izlendiği gösterilmiştir⁶¹. Hastaları 6., 12. ve 24. aylarda takibe alan bir Çin kohortunun 1. yıl sonuçları ise 285 hasta içinde %22,8’lik bir oran vermiştir⁸. Bu çalışmalardaki heterojenitenin çalışma dizaynlarında fibrozis kapsamına alınan lezyonların değişiklik göstermesiyle alakalı olduğu ön planda düşünülmektedir.

Merkezimizde yaptığımız halihazırda fibrozis ile seyreden idiyopatik pulmoner fibrozis (İPF) ve bağ doku hastalıklarına bağlı akciğer tutulumu olduğu bilinen hastalarla alakalı post-COVID radyolojik takip çalışması literatürle de uyumlu şekilde bu hasta grubunda fibrozis açısından daha yüksek riskle ilişkili olarak sonuçlanmıştı⁶². Tüm bu sebeplerle hasta grubumuzdan sonuçların etkilenmemesi adına bu hasta grubu hariç tutulmuştur. Bocchino ve arkadaşlarının yaptığı 3., 6. ve 12. ayda takip görüntülemelerinin incelendiği çalışmada 84 hasta analiz edilmiş ve bizim çalışmamızda olduğu gibi interstisyel akciğer hastalığı olanlar örneklem dışı bırakılmıştır. Tüm hasta grubunda oksijen ihtiyacı olmuş ve tamamı sistemik steroid tedavisi almıştır. Sonuç olarak 6. ayda %40, 1 yılda ise %93 normal BT görüntülemesi elde edilmiştir⁵⁶. Yine 3., 6. ve 12. aydaki takipleri kapsayan, ilk 6. ayı 80 hastayla tamamlanan bir diğer çalışmada da İAH olan hasta grubu çıkarılmış ve 73 hastayla 1 yıllık takip tamamlanmıştır. 1 yılın sonunda %95 oranında anormal BT paternleri izlenmiştir. Bu yüksek oranlar çalışmanın yoğun bakım ünitesine yatan ciddi hastalarda yapılması ile açıklanabilir⁶³. Kısıtlı örneklem ve farklı hasta ağırlık skalaları nedeniyle çalışmaların kıyaslanması güçleşmektedir.

Post-COVID toraks BT bulguları ile demografik verilerin ilişkisini inceleyen çalışma sonuçları oldukça değişkenlik göstermektedir ancak ileri yaş ile alakalı birçok çalışmada fibrozis riskini artırdığı yönünde görüş birliğine varılmıştır. Benzer durum, kronik komorbiditelerle ilgili olarak da mevcuttur⁶⁴⁻⁶⁶. Lee ve arkadaşlarının yayımladığı kapsamlı bir meta analizde yaş ile fibrozis ilişkisi belirtilmiş, bunun yanı sıra ileri yaşın

şiddetli COVID-19 enfeksiyonu bulguları ile de ilişkisi nedeniyle yanıltıcı olabileceği görüşünün altı çizilmiştir⁶⁷. Post-COVID fibrozisi inceleyen bir başka derlemede altta yatan hastalıklar ve ileri yaş ile ilgili artmış pulmoner fibrozis riskiyle alakalı çarpıcı verilere yer verilmiştir⁶⁵. Bizim çalışmamızda özellikle altta yatan kardiyak hastalıklarla alakalı post-COVID fibrozis riskini artırdığı yönünde anlamlı fark görüldü. Çalışmada takipte fibrotik değişiklikler tespit edilen grubun %52,1'inde HT, %12,5'inde KAH, %14,6'sında ise KKY mevcuttu. Watanabe ve arkadaşlarının oluşturduğu metaanalizde fibrotik değişikliklerin sebat ettiği hastalarda HT oranı %31,2, KAH ise %7,5 olarak verilmiştir⁶⁸. Bulgular dahilinde, COVID-19 hastalarının tedavi ve iyileşme sonrası aşamalarında, özellikle de önceden kardiyovasküler rahatsızlıkları olanlar için dikkatli kardiyovasküler değerlendirme ve izlemi yapmak hasta yönetimi açısından önemlidir.

Hastalarda süreçte gelişen oksijen ihtiyacı, DSÖ tarafından hazırlanan kılavuzlarda hastalık ağırlık sınıflamasında majör kriterlerden biri olarak yer almıştır⁶⁹. Nabahati ve arkadaşlarının çalışması, kendisinden önceki çalışmaları da doğrulayacak şekilde hastalık şiddeti ile fibrozis arasında doğrusal ilişki göstermiştir⁷⁰. Lee ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ise fibrozis gelişimi ile oksijen ihtiyacı gelişmesi arasında anlamlı bir ilişki göstermiştir⁷¹. Yüksek akışlı nazal oksijen kullanımı ile fibrozis gelişimi arasında da doğrusal ilişki tespit edildiği yönünde çalışmalar mevcuttur⁷². Çalışmamızda hasta grubumuz servis takibindeki hastaları kapsadığından yüksek akışlı nazal oksijen kullanımı olmasa da takipte pulmoner fibrotik değişiklikler görülen hastaların %43,1'inde maske veya nazal kanül ile oksijen desteği verilmiştir ($p<0,001$). Wu ve arkadaşlarının çalışmasında fibrotik değişiklik gelişmiş olan hastaların %45'inin nazal kanül veya maske ile oksijen desteği almış olduğu bulunmuştur⁷³. Uzun süre oksijen desteğine ihtiyaç duyan hastalarda akciğerde ortaya çıkan oksidatif stresin yarattığı hasarın inflamasyonu ve fibrozis yolaklarını aktive ettiği gösterilmiştir⁷⁴. Oksijen kullanımı olan hastalarda fibrotik bulguların gelişme mekanizmasının oksidatif stres ve inflamasyon olabileceği düşünülmektedir.

Ortaya çıkan yeni bir virüs ve bu virüsün beklenmedik bulgularıyla baş edebilecek tedavi yönteminin olmayışı, sürecin başından itibaren tedavide ne önerileceği açısından karışıklıklara sebep olmuştur. Pandeminin devam etmesiyle somutlaşan çalışmalar sayesinde ortaya birtakım tedavi seçenekleri çıkmış ve bunların etkileri ile alakalı konsensuslar oluşmuştur. Tüm dünyada kullanılan tedavi seçenekleri gözden geçirilmiş, ülkemizde de Sağlık Bakanlığı'nın Covid-19 rehberi bu dinamik süreçle birlikte

güncellenmiş ve tüm bu süreçler boyunca çalışmalar ve rehberler ışığında hareket edilmiştir. Bizim çalışmamız, özellikle yüksek doz ($>100\text{mg/g}$) steroid tedavisi verilen hastalarda fibrotik değişiklik gelişme riskinin fazla olduğu yönünde sonuçlanmıştır ancak bu sonucun steroid tedavisinin fibrotik değişiklik gelişme riski yüksek, yaygın akciğer tutulumu olan, klinik olarak orta-ağır hastalarda verilmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Çalışmamızda enflamatuvar parametrelerle fibrotik bulgular arasında anlamlı ilişki görülmemesinin ise örneklem büyüklüğü ile ilişkili olabileceğini düşünülmüştür.

Geçmişte viral pnömoniler arasında SARS ve MERS ile yapılan çalışmalarda hastalarda sebat eden akciğer tutulumlarının fibrozis ile sonuçlanabildiği gösterilmiştir. COVID-19 pnömonisi sonrası ex olan hastalar ile yapılan postmortem çalışmalarda farklı derecelerde olmak üzere alveolar destrüksiyon ve interstisyel fibrozis bulguları tespit edilmiştir⁷². Ancak literatürde bazı çalışmalarda interlobuler septal kalınlaşmalar gibi bulgular da fibrozis ile ilişkili ifade edilmiştir. Söz konusu bulguların farklı patofizyolojik mekanizmalarla oluşması ve çoğu zaman geçici olması, tüm veriler içerisindeki heterojeniteyi kısmen açıklayabilir. Birtakım derlemeler, çok merkezli çalışmalar olsa da sınırlı örneklem büyüklüğü sorulara net yanıtlar almayı güçleştirmektedir.

Çalışmamız tek merkezli olarak yürütülmüştür. Primer sonlanım noktası için planladığımız örneklem büyüklüğünün, sekonder sonlanım noktalarımızı yeterli bir şekilde yorumlamak için yeterli olmadığını düşünmekteyiz. Çalışmamızın retrospektif olması, hastalığı nispeten ağır geçiren hastaların kontrol toraks BT için daha çok başvurması gibi nedenler çalışmamızın kısıtlılıklarıdır.

Sonuç;

COVID-19 pandemisinin neden olduğu bulguların patofizyolojisinin net olarak aydınlatılamıyor oluşu, elimizde tedavi için bir dayanağın olmayışı, virüsün uzun dönem etkileri hakkında net bilgi edinilememiş olması ve gelişen post-COVID olası kalıcı semptomların yaşam kalitesini olumsuz etkiliyor olması nedeni ile halen araştırılması gereken bir konudur. Post-COVID uzun dönem geri dönüşsüz bulguların önemli olduğu düşüncesiyle ve bu konuda literatüre katkı sağlamak amacıyla planladığımız çalışmamızın sonuçları dahilinde post-COVID sendromun oluşmasına birçok faktörün

neden olduğunu ve bu faktörlerin daha net belirlenebilmesi için prospektif, daha uzun süreli ve daha geniş popölasyonları içeren çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünölmektedir.



KAYNAKLAR

1. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet*. 2020;395(10224):565-574. doi:10.1016/S0140-6736(20)30251-8
2. WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. Accessed February 1, 2023. <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>
3. Yu C, Lei Q, Li W, et al. Clinical Characteristics, Associated Factors, and Predicting COVID-19 Mortality Risk: A Retrospective Study in Wuhan, China. *Am J Prev Med*. 2020;59(2):168-175. doi:10.1016/j.amepre.2020.05.002
4. Loo J, Spittle DA, Newnham M. COVID-19, immunothrombosis and venous thromboembolism: biological mechanisms. *Thorax*. 2021;76(4):412-420. doi:10.1136/thoraxjnl-2020-216243
5. Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezanezhad A. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Imaging Findings in 919 Patients. *Am J Roentgenol*. 2020;215(1):87-93. doi:10.2214/AJR.20.23034
6. Erbay A. Uzamış COVID: Yeni bir tanım. *Bozok Tıp Derg*. doi:10.16919/bozoktip.836816
7. Antonio GE, Wong KT, Hui DSC, et al. Thin-Section CT in Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome Following Hospital Discharge: Preliminary Experience. *Radiology*. 2003;228(3):810-815. doi:10.1148/radiol.2283030726
8. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020;395(10223):497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5
9. Zhang Y, Clarke SP, Wu H, et al. A comprehensive overview on the transmission, pathogenesis, diagnosis, treatment, and prevention of SARS-CoV-2. *J Med Virol*. 2023;95(5):e28776. doi:10.1002/jmv.28776
10. Astuti I, Ysrafil. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): An overview of viral structure and host response. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2020;14(4):407-412. doi:10.1016/j.dsx.2020.04.020
11. Velissaris D, Michailides C, Karalis I, et al. A Literature Review of Pathophysiology, Clinical Manifestations, Medications and Optimal Dosage, Outpatient, and Post-hospitalization Use of Anticoagulation in COVID-19 Patients. *Anatol J Cardiol*. 2023;27(5):232-239. doi:10.14744/AnatolJCardiol.2023.3023
12. Harky A, Ala'Aldeen A, Butt S, Duric B, Roy S, Zeinah M. COVID-19 and Multiorgan Response: The Long-Term Impact. *Curr Probl Cardiol*. 2023;48(9):101756. doi:10.1016/j.cpcardiol.2023.101756

13. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal.* 2020;10(2):102-108. doi:10.1016/j.jppha.2020.03.001
14. Shakiba MH, Gemünd I, Beyer M, Bonaguro L. Lung T cell response in COVID-19. *Front Immunol.* 2023;14:1108716. doi:10.3389/fimmu.2023.1108716
15. Matthay MA, Aldrich JM, Gotts JE. Treatment for severe acute respiratory distress syndrome from COVID-19. *Lancet Respir Med.* 2020;8(5):433-434. doi:10.1016/S2213-2600(20)30127-2
16. Tanimoto Y, Mori A, Miyamoto S, Ito E, Arikawa K, Iwamoto T. Comparison of RT-PCR, RT-LAMP, and Antigen Quantification Assays for the Detection of SARS-CoV-2. *Jpn J Infect Dis.* 2022;75(3):249-253. doi:10.7883/yoken.JJID.2021.476
17. Carter LJ, Garner LV, Smoot JW, et al. Assay Techniques and Test Development for COVID-19 Diagnosis. *ACS Cent Sci.* 2020;6(5):591-605. doi:10.1021/acscentsci.0c00501
18. Khatami F, Saatchi M, Zadeh SST, et al. A meta-analysis of accuracy and sensitivity of chest CT and RT-PCR in COVID-19 diagnosis. *Sci Rep.* 2020;10(1):22402. doi:10.1038/s41598-020-80061-2
19. Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA.* 2020;323(18):1843-1844. doi:10.1001/jama.2020.3786
20. Healthcare Workers. Centers for Disease Control and Prevention. Published February 11, 2020. Accessed July 22, 2023. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/testing-overview.html>
21. Antigen-detection in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection. Accessed July 25, 2023. <https://www.who.int/publications-detail-redirect/antigen-detection-in-the-diagnosis-of-sars-cov-2infection-using-rapid-immunoassays>
22. Kopel J, Goyal H, Perisetti A. Antibody tests for COVID-19. *Bayl Univ Med Cent Proc.* 2021;34(1):63-72. doi:10.1080/08998280.2020.1829261
23. Shen K, Yang Y, Wang T, et al. Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement. *World J Pediatr WJP.* 2020;16(3):223-231. doi:10.1007/s12519-020-00343-7
24. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) — China, 2020. *China CDC Wkly.* 2020;2(8):113-122.
25. Clinical management of COVID-19. Accessed July 27, 2023. <https://www.who.int/teams/health-care-readiness/covid-19>
26. Alene M, Yismaw L, Assemie MA, et al. Magnitude of asymptomatic COVID-19 cases throughout the course of infection: A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE.* 2021;16(3):e0249090. doi:10.1371/journal.pone.0249090

27. Neurology and COVID-19: Scientific brief, 29 September 2021. Accessed July 30, 2023. <https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-2019-nCoV-Sci-Brief-Neurology-2021.1>
28. Genel Bilgiler, Epidemiyoloji ve Tanı. Accessed August 2, 2023. <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66337/genel-bilgiler-epidemiyoloji-ve-tani.html>
29. Perrotta F, Corbi G, Mazzeo G, et al. COVID-19 and the elderly: insights into pathogenesis and clinical decision-making. *Aging Clin Exp Res*. 2020;32(8):1599-1608. doi:10.1007/s40520-020-01631-y
30. Kragholm K, Andersen MP, Gerds TA, et al. Association Between Male Sex and Outcomes of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)—A Danish Nationwide, Register-based Study. *Clin Infect Dis*. 2021;73(11):e4025-e4030. doi:10.1093/cid/ciaa924
31. People with Certain Medical Conditions. Centers for Disease Control and Prevention. Published May 11, 2023. Accessed August 8, 2023. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html>
32. COVID-19 Information and Resources for People with Disabilities. Centers for Disease Control and Prevention. Published October 27, 2022. Accessed August 8, 2023. <https://www.cdc.gov/ncbddd/humandevelopment/covid-19/index.html>
33. Rathore SS, Oberoi S, Iqbal K, et al. Prognostic value of novel serum biomarkers, including C-reactive protein to albumin ratio and fibrinogen to albumin ratio, in COVID-19 disease: A meta-analysis. *Rev Med Virol*. 2022;32(6):e2390. doi:10.1002/rmv.2390
34. Khartabil TA, Russcher H, van der Ven A, de Rijke YB. A summary of the diagnostic and prognostic value of hemocytometry markers in COVID-19 patients. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2020;57(6):415-431. doi:10.1080/10408363.2020.1774736
35. Liao D, Zhou F, Luo L, et al. Haematological characteristics and risk factors in the classification and prognosis evaluation of COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Haematol*. 2020;7(9):e671-e678. doi:10.1016/S2352-3026(20)30217-9
36. Kappert K, Jahić A, Tauber R. Assessment of serum ferritin as a biomarker in COVID-19: bystander or participant? Insights by comparison with other infectious and non-infectious diseases. *Biomarkers*. 2020;25(8):616-625. doi:10.1080/1354750X.2020.1797880
37. Scientific L. TÜSAD | COVID-19 Pandemisinden Öğrendiklerimiz, Gelecek Öngörülleri ve Yarının Planlanması. Accessed August 19, 2023. <https://solunum.org.tr/yayinlar/list/881/-CUSTOMER VALUE->
38. Rostami M, Khoshnegah Z, Mansouritorghabeh H. Hemostatic System (Fibrinogen Level, D-Dimer, and FDP) in Severe and Non-Severe Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Appl Thromb Off J Int Acad Clin Appl Thromb*. 2021;27:10760296211010973. doi:10.1177/10760296211010973

39. Yang J, Zheng Y, Gou X, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020;94:91-95. doi:10.1016/j.ijid.2020.03.017
40. Ippolito D, Pecorelli A, Maino C, et al. Diagnostic impact of bedside chest X-ray features of 2019 novel coronavirus in the routine admission at the emergency department: case series from Lombardy region. *Eur J Radiol.* 2020;129:109092. doi:10.1016/j.ejrad.2020.109092
41. Cozzi D, Albanesi M, Cavigli E, et al. Chest X-ray in new Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) infection: findings and correlation with clinical outcome. *Radiol Med (Torino).* 2020;125(8):730-737. doi:10.1007/s11547-020-01232-9
42. Wong HYF, Lam HYS, Fong AHT, et al. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19. *Radiology.* 2020;296(2):E72-E78. doi:10.1148/radiol.2020201160
43. Ozdemir B, Akinci E, Koksall M, et al. The role of chest X-ray in coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: findings and correlation with clinical outcome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2023;27(14):6563-6572. doi:10.26355/eurev_202307_33127
44. Karakaş HM, Yıldırım G, Çiçek ED. The reliability of low-dose chest CT for the initial imaging of COVID-19: comparison of structured findings, categorical diagnoses and dose levels. *Diagn Interv Radiol.* 2021;27(5):607-614. doi:10.5152/dir.2021.20802
45. COVID-19 Rehberi. Accessed August 25, 2023. <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66301/covid-19-rehberi.html>
46. Altmayer S, Zanon M, Pacini GS, et al. Comparison of the computed tomography findings in COVID-19 and other viral pneumonia in immunocompetent adults: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol.* 2020;30(12):6485-6496. doi:10.1007/s00330-020-07018-x
47. Ojha V, Mani A, Pandey NN, Sharma S, Kumar S. CT in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review of chest CT findings in 4410 adult patients. *Eur Radiol.* 2020;30(11):6129-6138. doi:10.1007/s00330-020-06975-7
48. Performance of Radiologists in Differentiating COVID-19 from Non-COVID-19 Viral Pneumonia at Chest CT | Radiology. Accessed February 29, 2024. <https://pubs.rsna.org/doi/full/10.1148/radiol.2020200823>
49. Therapeutics and COVID-19: living guideline. Accessed December 1, 2023. <https://app.magicapp.org/#/guideline/nBkO1E>
50. Thomas SJ, Moreira ED, Kitchin N, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine through 6 Months. *N Engl J Med.* 2021;385(19):1761-1773. doi:10.1056/NEJMoa2110345
51. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine | NEJM. Accessed February 29, 2024. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2035389>

52. Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, et al. Final Analysis of Efficacy and Safety of Single-Dose Ad26.COV2.S. *N Engl J Med.* 2022;386(9):847-860. doi:10.1056/NEJMoa2117608
53. Clemens SC, Folegatti P, Emary K, et al. Efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine against SARS-CoV-2 lineages circulating in Brazil; an exploratory analysis of a randomised controlled trial. Published online 2021. doi:10.21203/rs.3.rs-654257/v1
54. Zhang Y, Zeng G, Pan H, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18–59 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(2):181-192. doi:10.1016/S1473-3099(20)30843-4
55. Ates I, Batirel A, Aydin M, et al. Long-Term Results of Immunogenicity of Booster Vaccination against SARS-CoV-2 (Hybrid COV-RAPEL TR Study) in Türkiye: A Double-Blind, Randomized, Controlled, Multicenter Phase 2 Clinical Study. *Vaccines.* 2023;11(7):1234. doi:10.3390/vaccines11071234
56. Bocchino M, Rea G, Capitelli L, Lieto R, Bruzzese D. Chest CT Lung Abnormalities 1 Year after COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology.* 2023;308(1):e230535. doi:10.1148/radiol.230535
57. Besutti G, Monelli F, Schirò S, et al. Follow-Up CT Patterns of Residual Lung Abnormalities in Severe COVID-19 Pneumonia Survivors: A Multicenter Retrospective Study. *Tomography.* 2022;8(3):1184-1195. doi:10.3390/tomography8030097
58. Pan F, Yang L, Liang B, et al. Chest CT Patterns from Diagnosis to 1 Year of Follow-up in Patients with COVID-19. *Radiology.* 2022;302(3):709-719. doi:10.1148/radiol.2021211199
59. Tarraso J, Safont B, Carbonell-Asins JA, et al. Lung function and radiological findings 1 year after COVID-19: a prospective follow-up. *Respir Res.* 2022;23(1):242. doi:10.1186/s12931-022-02166-8
60. Han X, Fan Y, Alwalid O, et al. Six-month Follow-up Chest CT Findings after Severe COVID-19 Pneumonia. *Radiology.* 2021;299(1):E177-E186. doi:10.1148/radiol.2021203153
61. Faverio P, Luppi F, Rebora P, et al. One-year pulmonary impairment after severe COVID-19: a prospective, multicenter follow-up study. *Respir Res.* 2022;23(1):1-12. doi:10.1186/s12931-022-01994-y
62. Doğan S, Güldiken GS, Alpaslan B, Barış SA, Doğan NÖ. Impact of COVID-19 pneumonia on interstitial lung disease: semi-quantitative evaluation with computed tomography. *Eur Radiol.* Published online February 11, 2023:1-9. doi:10.1007/s00330-023-09441-2
63. Eberst G, Claudé F, Laurent L, et al. Result of one-year, prospective follow-up of intensive care unit survivors after SARS-CoV-2 pneumonia. *Ann Intensive Care.* 2022;12(1):23. doi:10.1186/s13613-022-00997-8

64. Post-COVID-19 pulmonary fibrosis: An ongoing concern.: KOULIB. Accessed January 18, 2024. <https://eds.p.ebscohost.com/eds/pdfviewer/pdfviewer?vid=0&sid=62ae6bec-a24a-424b-ad2b-627f0f22de07%40redis>
65. Duong-Quy S, Vo-Pham-Minh T, Tran-Xuan Q, et al. Post-COVID-19 Pulmonary Fibrosis: Facts—Challenges and Futures: A Narrative Review. *Pulm Ther.* 2023;9(3):295-307. doi:10.1007/s41030-023-00226-y
66. Singh SJ, Baldwin MM, Daynes E, et al. Respiratory sequelae of COVID-19: pulmonary and extrapulmonary origins, and approaches to clinical care and rehabilitation. *Lancet Respir Med.* 2023;11(8):709-725. doi:10.1016/S2213-2600(23)00159-5
67. Lee JH, Yim JJ, Park J. Pulmonary function and chest computed tomography abnormalities 6–12 months after recovery from COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Respir Res.* 2022;23(1):233. doi:10.1186/s12931-022-02163-x
68. Watanabe A, So M, Iwagami M, et al. One-year follow-up CT findings in COVID - 19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Respirology.* 2022;27(8):605-616. doi:10.1111/resp.14311
69. Living guidance for clinical management of COVID-19. Accessed February 27, 2024. <https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-2>
70. Nabahati M, Ebrahimpour S, Khaleghnejad Tabari R, Mehraeen R. Post-COVID-19 pulmonary fibrosis and its predictive factors: a prospective study. *Egypt J Radiol Nucl Med.* 2021;52(1):248. doi:10.1186/s43055-021-00632-9
71. Lee I, Kim J, Yeo Y, et al. Prognostic Factors for Pulmonary Fibrosis Following Pneumonia in Patients with COVID-19: A Prospective Study. *J Clin Med.* 2022;11(19):5913. doi:10.3390/jcm11195913
72. Vianello A, Guarnieri G, Braccioni F, et al. The pathogenesis, epidemiology and biomarkers of susceptibility of pulmonary fibrosis in COVID-19 survivors. *Clin Chem Lab Med CCLM.* 2022;60(3):307-316. doi:10.1515/cclm-2021-1021
73. Wu X, Liu X, Zhou Y, 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. doi:10.1016/S2213-2600(21)00174-0
74. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(2):120-128. doi:10.1056/NEJMoa2015432

EKLER

