

T.C.  
EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



AĞIR COVID-19 PNÖMONİSİ GEÇİREN HASTALARIN  
3. AY RADYOLOJİK VE FONKSİYONEL DEĞERLENDİRMESİ

UZMANLIK TEZİ  
Dr. Mehtap HAFIZOĞLU

TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Mehmet Sezai TAŞBAKAN

İZMİR  
2022

## ÖN SÖZ

Öğrencilik hayatım ve uzmanlık eğitimim boyunca bir parçası olmaktan her zaman gurur ve mutluluk duyduğum Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda bilgi ve deneyimleriyle yoluma ışık tutan, her zaman desteğini yanımda hissettiğim ana bilim dalı başkanı Prof. Dr. Gürsel ÇOK ve emekli anabilim dalı başkanı Prof. Dr. Münevver ERDİNÇ hocalarım başta olmak üzere kliniğimizin tüm değerli öğretim üyelerine,

Tez hazırlık ve yürütme sürecinde akademik desteği, ilgisi, sabrı ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen tez danışmanım sayın Prof. Dr. M. Sezai TAŞBAKAN' a,

Tezimin yürütülmesinde büyük desteği olan Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden sayın Prof. Dr. Recep SAVAŞ, Prof. Dr. Naim CEYLAN ve Uzm. Öğretim Üyesi Dr. Akın ÇINKOOĞLU' na,

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım, emeği geçen uzman abi ve ablalarım,

Asistanlık sürecimde mutlulukları paylaşıp zorlukları beraber aştığım, çalışmayı keyifli hale getiren çok sevdiğim asistan arkadaşlarıma,

Ekip ruhuyla gece gündüz omuz omuza çalıştığımız hemşire arkadaşlarım, SFT ve Uyku Laboratuvarı tekniker arkadaşlarım ve yardımcı sağlık personeline,

Her koşulda yanımda olan, en büyük destekçilerim, başarılarımın mimarı canım annem, babam, kardeşime ve bu süreci paylaşırken benimle olan tüm arkadaşlarıma sonsuz teşekkür ederim.

**Dr. Mehtap HAFIZOĞLU**

**İzmir 2022**

# İÇİNDEKİLER

<b><u>ÖN SÖZ</u></b> .....	<b>II</b>
<b><u>İÇİNDEKİLER</u></b> .....	<b>III</b>
<b><u>ÖZET</u></b> .....	<b>V</b>
<b><u>ABSTRACT</u></b> .....	<b>VII</b>
<b><u>KISALTMALAR LİSTESİ</u></b> .....	<b>IX</b>
<b><u>TABLolar LİSTESİ</u></b> .....	<b>XI</b>
<b><u>SEKİLLER LİSTESİ</u></b> .....	<b>XII</b>
<b><u>1.GİRİŞ</u></b> .....	<b>1</b>
<b><u>2. GENEL BİLGİLER</u></b> .....	<b>2</b>
<b><u>2.1. Covid' in Tanımı</u></b> .....	<b>2</b>
<b><u>2.2. Epidemiyoloji</u></b> .....	<b>2</b>
<b><u>2.3. Enfeksiyondan Korunma</u></b> .....	<b>3</b>
<b><u>2.4. Klinik Özellikler</u></b> .....	<b>4</b>
<b><u>2.4.1. Klinik Bulgular</u></b> .....	<b>4</b>
<b><u>2.4.2. Türkiye Cumhuriyeti (T.C.) Sağlık Bakanlığı Ulusal Covid-19 Rehberi'ne Göre Ağır Pnömoni Tanımı</u></b> .....	<b>5</b>
<b><u>2.4.3. Laboratuvar Bulguları</u></b> .....	<b>5</b>
<b><u>2.4.4. Covid-19 ve Solunum Yetmezliği</u></b> .....	<b>6</b>
<b><u>2.4.5. Bilgisayarlı Tomografi ile Görüntüleme</u></b> .....	<b>8</b>
<b><u>2.4.6. Radyolojik ve Fonksiyonel İzlem</u></b> .....	<b>10</b>
<b><u>3. GEREÇ VE YÖNTEM</u></b> .....	<b>19</b>

<b><u>3.1. Çalışma Protokolü</u></b> .....	19
<b><u>3.2. Çalışma Popülasyonu</u></b> .....	19
<b><u>3.3. Verilerin Toplanması ve Kaydedilmesi</u></b> .....	20
<b><u>3.4. Radyolojik Bulguların Değerlendirilmesi</u></b> .....	21
<b><u>3.5. İstatistiksel Yöntem</u></b> .....	21
<b><u>4. BULGULAR</u></b> .....	22
<b><u>4.1. Çalışma Popülasyonu</u></b> .....	22
<b><u>4.2. Hastaların Demografik Özellikleri</u></b> .....	24
<b><u>4.3. Başvuru Bulguları</u></b> .....	26
<b><u>4.3.1. Başvuru Anında Semptomlar</u></b> .....	26
<b><u>4.3.2. Başvuru Anındaki Laboratuvar Parametreleri</u></b> .....	27
<b><u>4.3.3. Başvuru Anındaki Radyolojik Bulgular</u></b> .....	28
<b><u>4.4. Hastane İzlem Bulguları</u></b> .....	30
<b><u>4.5. Taburculuk Sonrası Kontrol</u></b> .....	31
<b><u>4.6. Mekanik ventilasyon uygulanan hastalardaki izlem</u></b> .....	35
<b><u>4.7. Sekel Bulguların Varlığına Etki Eden Faktörlerin Değerlendirilmesi</u></b> .....	36
<b><u>4.7.1. Demografik verilerin sekel bulgu varlığına etkisi</u></b> .....	36
<b><u>4.7.2. Başvurudaki laboratuvar parametrelerinin sekel bulgu varlığına etkisi</u></b> .....	37
<b><u>4.7.3. Başvuru anındaki radyolojik bulguların sekel varlığına etkisi</u></b> .....	38
<b><u>4.7.4. Uygulanan tedaviler ile sekel bulgu varlığının karşılaştırılması</u></b> .....	39
<b><u>4.7.5. Hastane yatış süresi ve MV uygulamalarının sekel varlığına etkisi</u></b> .....	39
<b><u>4.7.6. Hastane izlem laboratuvar parametrelerinin sekel varlığına etkisi</u></b> .....	39
<b><u>4.7.7. Taburculuk sonrası kontrol bulgularının sekel varlığına etkisi</u></b> .....	41
<b><u>5. TARTIŞMA</u></b> .....	42
<b><u>6. SONUC</u></b> .....	48
<b><u>7. KAYNAKLAR</u></b> .....	49

## ÖZET

**Giriş ve Amaç:** Covid-19'a bağlı ağır pnömoni, ciddi solunum yetmezliği ve/veya mekanik ventilasyon gereksinimi olan hastalarda, taburculuk sonrası klinik ve radyolojik düzelmenin nasıl ve ne kadar sürede gerçekleştiği net olarak bilinmemektedir. Bu hastalarda sekel bulguların gelişip gelişmeyeceği, sekel bulgular gelişirse bunların semptom ve klinik bulgulara ne kadar yansıtacağı merak konusudur. Buradan yola çıkarak Covid-19'u ağır geçiren bireylerde radyolojik olarak kontrol bilgisayarlı tomografide sekel bulguların varlığını, klinik semptomların değerlendirilmesini ve bunların solunum fonksiyon testlerini ne düzeyde etkilediğinin değerlendirilmesini amaçlayan bir çalışma dizayn ettik. Solunum fonksiyonlarında kayıp olan hastalarda yatışı süresince aldığı tedavilerle arasındaki bağlantıyı değerlendirmek de diğer bir amacımızı oluşturmaktaydı.

**Gereç ve Yöntem:** Ulusal, tek merkezli, prospektif çalışmamıza Mart 2020-Ekim 2020 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları yataklı servis ve/veya yoğun bakımda ağır pnömoni tablosunda takip edilerek taburcu edilen 61 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilme ve dışlanma kriterlerini karşılayan hastalara taburculuk tarihinden ortalama 3 ay sonra kontrol randevusu düzenlenerek, tüm hastalara detaylı sistemik semptom sorgulaması yapılarak izlemde devamlılık gösteren, yeni eklenen yakınmalar kaydedildi. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Solunum Fonksiyon Testi Laboratuvarı'nda solunum fonksiyon testi yapıldı ve aynı gün Ege Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (HRCT) çekildi.

**Bulgular:** 61 hastaya taburculuk sonrası ortalama 114 ( $\pm 22$ ) günde kontrol randevusu düzenlenmiş ve detaylı semptom sorgulaması yapılmıştır. Hastaların %71'inde ( $n=44$ ) devam eden veya izlemde yeni gelişen yakınma tariflenmiştir. En sık tariflenen yakınma %58,5'inde görülen efor dispnesi olup, bunu ikinci sıklıkta %41'inde görülen nefes darlığı takip etmektedir. Üçüncü sıklıkta %26'sında görülen halsizlik, dördüncü sıklıkta %19'unda görülen kuru öksürük yakınması saptanmıştır. 57 hasta, taburculuk sonrası kontrollerinde SFT ile değerlendirilmiştir. Ortalama FVC değeri 3470 mL ( $\pm 998$ ), beklenene göre ortalama %97; ortalama FEV1 değeri 2832 mL ( $\pm 795$ ), beklenene göre ortalama %98; FEV1/FVC oranı beklenene göre ortalama %82 olarak ölçülmüştür. Çekilen kontrol BT'lerde hastaların %67'sinde sekel bulgular izlenmiştir. Sekel bulgular bilateral, multifokal, diffüz ve periferik dağılım paternine uymaktadır. Özel radyolojik paternlere bakıldığında sekel bulguların en büyük kısmını hastaların %78'inde görülen mozaik patern oluşturmaktadır. Bunu sırasıyla %68 parankimal bant, %56 buzlu cam alanları ve %34 fibrozis bulguları takip etmektedir. Sekel bulgu gelişimine etki eden faktörler değerlendirildiğinde yaş ( $p=0.002$ ), LDH ( $p=0.01$ ) değeri

sekel bulgularla anlamlı düzeyde ilişkili bulunmuştur. Uygulanan tedavilerin sekel bulgu gelişimine bir etkisi gözlenmemiştir. MV uygulanan hasta grubundaki sekel bulgulara bakıldığında fibrozis, parankimal bant ve BT'de tutulan lob sayısı istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde MV uygulanan hastalarda daha yüksek bulunmuştur (**p=0.005, 0.04, 0.02**). SFT ile sekel bulgular ilişkilendirildiğinde ise sekel bulgular olan grupta istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde FEV1 ve FVC mL cinsinden değeri ve FVC beklenene göre % değeri sekel kalan grupta daha düşük saptanmıştır (**p=0.003, 0.003, 0.038**).

**Sonuç:** Covid-19'u ağır pnömoni tablosunda geçiren bireylerin taburculuktan 3 ay sonra %71'inin hala semptomatik olduğu, çekilen BT'lerde %67'sinde sekel radyolojik bulgular izlendiği saptanmıştır. Küresel pandemi koşullarında hastalığın getirdiği morbiditeler, ekonomik ve sosyal sorunlar, iş gücü kaybı düşünüldüğünde Covid-19'u ağır olarak geçiren popülasyonun ileriye dönük izlenmesi önem taşımaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** SARS-CoV-2; COVID-19; Bilgisayarlı Tomografi; Koronavirüs Hastalığı; İzlem

## ABSTRACT

**Background and Aims:** It is unclear how and how long the clinical and radiological recovery occurs after discharge in patients with severe Covid-19 pneumonia. It is a matter of curiosity whether sequela findings will develop in these patients, and if sequela findings develop, how much these will be reflected in the symptoms and clinical findings. From this point of view, we designed a study aiming to evaluate the presence of sequelae findings in radiological control computed tomography, evaluation of clinical symptoms and how they affect pulmonary function tests in individuals with severe Covid-19. Another aim was to evaluate the relationship between the treatments received during hospitalization in patients with loss of respiratory function.

**Material and Methods:** Our national, single-center, prospective study included 61 patients who were discharged from Ege University Faculty of Medicine Chest Diseases Department inpatient service and/or intensive care unit with severe Covid-19 pneumonia between March 2020 and October 2020. Patients who met the criteria for inclusion and exclusion from the study were scheduled for a check-up appointment 3 months after the discharge date. We performed systemic symptom interrogation on all patients and recorded complaints that were persistent, newly added, or disappeared during follow-up. Pulmonary function test was performed at Ege University Faculty of Medicine Pulmonary Function Test Laboratory. And also, high resolution computed tomography (HRCT) was obtained on the same day at Ege University Department of Radiology.

**Results:** A follow-up control was arranged for 61 patients on an average of 114 ( $\pm 22$ ) days after discharge, and detailed symptoms research were made. In 71% (n=44) of patients, ongoing or newly developed complaints were described. The most common symptom was exertional dyspnea in 58.5% (n=24), followed by shortness of breath in 41% (n=17), fatigue in 26% (n=11) and dry cough in 19% (n=8). 57 patients were evaluated with PFT at their post-discharge controls. Mean FVC 3470 mL ( $\pm 998$ ) predicted 97%, mean FEV1 2832 mL ( $\pm 795$ ) predicted 98%, FEV1/FVC ratio was measured as an average of 82%. In control CT scans, sequelae were observed in 67% of the patients. The sequelae were described bilateral, multifocal, diffuse and peripheral distribution pattern. When the special radiological patterns are examined, the mosaic pattern, which is seen in 78% of the patients, constitutes the largest part of the sequelae findings. This is followed by parenchymal bands 68%, ground glass areas 56% and fibrosis findings 34%, respectively. When the factors affecting the development of sequelae were evaluated, age (p=0.002) and high LDH (p=0.01) were found to be significantly associated with sequelae findings. No effect of the medical treatments of Covid-19 on the development of sequelae was

observed. Considering the sequelae findings in the MV applied patient group, fibrosis, parenchymal band, and the number of lobes involved in CT were found to be statistically significantly higher in MV patients ( $p=0.005, 0.04, 0.02$ ). When PFT findings and sequelae were compared, FEV1 and FVC values in mL and the FVC % values were lower in the group with sequelae ( $p=0.003, 0.003, 0.038$ ).

**Conclusions:** It was determined that 71% of patients who had Covid-19 with severe pneumonia were still symptomatic 3 months after discharge, and sequelae radiological findings were observed in 67% of CT scans. Considering the morbidities, economic and social problems, and loss of work force brought by the disease in global pandemic conditions, it is important to follow-up patients who have had severe Covid-19 pneumonia.

**Key words:** SARS-COV-2; COVID-19; Computed Tomography; Coronavirus Disease; Follow-up

## KISALTMALAR LİSTESİ

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

COVID-19: Koronavirüs Hastalığı-2019

T.C.: Türkiye Cumhuriyeti

ARDS: Akut Respiratuar Distres Sendromu

ACE-2: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim-2

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

RNA: Ribonükleik Asid

BT: Bilgisayarlı Tomografi

FFP2/N95: Filtre edici yüz maskesi

DSÖ: Dünya sağlık Örgütü

CRP: C Reaktif Protein

LDH: Laktat Dehidrogenaz

AST: Aspartat Aminotransferaz

ALT: Alanin Aminotransferaz

NIMV: Non İnvaziv Mekanik Ventilasyon

İMV: İnvaziv Mekanik Ventilasyon

HFNO: Yüksek Akımlı Nazal Oksijen

PEEP: Ekspiryum Sonu Pozitif Basınç

CARDS: Covid-19-ARDS (Koronavirüs Hastalığı-2019 Akut Respiratuar Distres Sendromu)

PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>: Arteriyel kandaki parsiyel oksijen basıncı/İnspire edilen Oksijen Fraksiyonu

CDC: Avrupa Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri

SFT: Solunum Fonksiyon Testi

HRCT: Yüksek Rezolüsyonlu Bilgisayarlı Tomografi

LAP: Lenfadenopati

ml: mililitre

L: Litre

FVC: Zorlu Vital Kapasite

FEV1: Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuvar hacim

CQS: Bilgisayar destekli kantitatif skor

HU: Hounsfield Unit

ACEİ: Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü

OAD: Oral antidiyabetik

Min: Minimum

Max: Maksimum

IVIG: İntravenöz İmmunglobulin

DMAH: Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin

## TABLULAR LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b> Hastaların demografik özellikleri .....	25
<b>Tablo 2.</b> Başvuru Anındaki Laboratuvar Parametreleri .....	27
<b>Tablo 3.</b> Başvuru anındaki akciğer direkt grafisi bulguları .....	28
<b>Tablo 4.</b> Başvuru anındaki toraks BT bulguları .....	29
<b>Tablo 5.</b> Yatış süresince izlem bulguları .....	31
<b>Tablo 6.</b> Mekanik ventilasyona etki eden faktörler .....	33
<b>Tablo 7.</b> İzlem toraks BT bulguları .....	36
<b>Tablo 8.</b> Demografik verilerin sekel bulgulara olan etkisi .....	37
<b>Tablo 9.</b> Başvuru anındaki laboratuvar ve görüntüleme bulgularının sekel varlığına etkisi .....	38
<b>Tablo 10.</b> Hastane izlemi, uygulanan tedaviler ve laboratuvar parametrelerinin sekel bulgu varlığına etkisi .....	40
<b>Tablo 11.</b> İzlemdeki kontrol bulgularının sekel varlığına etkisi .....	41

## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Tip L ve Tip H paterni .....	7
Şekil 2. Covid-19 akciğer tutulumuna ait BT görüntülemeleri.....	9
Şekil 3. Covid-19 tanılı 46 yaşında erkek hastaya ait BT görüntülemeleri .....	10
Şekil 4. Covid-19 pnömonisi izlem toraks BT bulguları.....	13
Şekil 5. Ağır Covid-19 pnömonisi geçiren hastaya ait BT görüntülemeleri.....	14
Şekil 6. Ağır Covid-19 pnömonisi ve amfizem tanılı hastaya ait BT görüntülemeleri.....	14
Şekil 7. Ağır Covid-19 pnömonisi tanısı ile izlenen hastaya ait BT görüntülemeleri.....	15
Şekil 8. BT görüntülemelerinde fibrotik ve retiküler patern.....	16
Şekil 9. BT şiddet skoru 2 ve 14 olan iki hastanın BT görüntülemelerinin karşılaştırılması.....	16
Şekil 10. 6 hastaya ait tanı anında, 6.ay ve 1.yıl toraks BT görüntülemeleri.....	18
Şekil 11. Çalışmaya hasta alım süreci ve çalışma protokolünün belirlenmesi.....	23
Şekil 12. Hastaların başvuru yakınmaları .....	26
Şekil 13. Hastaların izlem yakınmaları.....	32
Şekil 14. 61 yaşında kadın hastaya ait başvuru ve izlem BT görüntülemeleri.....	34
Şekil 15. 54 yaşında kadın hastaya ait başvuru ve izlem BT görüntülemeleri.....	34
Şekil 16. 54 yaşında kadın hastaya ait başvuru BT ve volümetrik analiz görüntülemeleri.....	35

## 1. GİRİŞ

Covid-19, SARS-CoV-2'ye (Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu Koronavirüs-2) bağlı gelişen, özellikle solunum yollarında çoğalarak hastalığa yol açan ve pandemiye neden olmuş olan bir hastalıktır. Dünya'da ilk olgu Çin'in Wuhan kentinde Aralık 2019'da ortaya çıkmıştır. Ülkemizde ise ilk olgu 11 Mart 2020'de görülmüş olup, Covid-19'a bağlı ilk ölüm 15 Mart 2020 tarihinde kaydedilmiş (1) ve Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü tarafından pandemi ilan edilmiştir (2).

Dünya Sağlık Örgütü güncel verilerine göre Ocak 2022 itibariyle dünyada 364.191.494 konfirme olgu varken, toplam ölüm sayısı 5.631.457 olarak raporlanmıştır. Bu sayı ülkemiz için aynı tarih itibariyle 11.249.216 konfirme olgu ve 86.661 ölüm olarak kaydedilmiştir (2) .

Klinik spektrum üst solunum yolu enfeksiyonu bulgularından ARDS'ye (Akut Respiratuar Distres Sendromu) neden olan pnömoni tablosuna uzanan geniş bir yelpazeyi içerir. Dolayısıyla Covid-19' a yakalanan hastalar, hastalığı evlerinde geçirebildikleri gibi uzun süren yoğun bakım yatış gereksinimleri de olabilmektedir.

Yaşlı, altta yatan komorbiditesi bulunan (hipertansiyon, diabetes mellitus, kardiyovasküler sistem hastalığı...), bağışıklığı baskılanmış, obez, kronik akciğer hastalığı olan bireylerde hastalık daha ağır formlarda seyredilmekte, yoğun bakım ve mekanik ventilasyon ihtiyacı doğabilmektedir (3).

SARS-CoV-2; ACE-2 (Anjiotensin Dönüştürücü Enzim-2) reseptörü aracılığı ile hücreleri enfekte etmektedir. Bu reseptör oral ve nazal mukoza, gastrointestinal sistem endoteli, kalp ve küçük damarlarda ve akciğer alveol epitelinde eksprese edilmektedir (4). Bu durum oral veya nazal yolla vücuda alınan virüsün multisistemik organ tutulumunu açıklamaktadır. Hastalığa bağlı kötü prognoz alt solunum sistemi tutulumu ve ardından gelişen pnömoni tablosu ve solunum yetmezliği ile ilişkilidir (3). Dispne, kuru öksürük, ateş yüksekliği gibi semptom ve bulgular doğrultusunda yapılan radyolojik görüntülemelerde, bilgisayarlı tomografide özellikle bazal ağırlıklı, periferik buzlu cam alanları görülmüştür. Hastalığın şiddeti arttıkça radyolojik tutulumun arttığı, solunum yetmezliği gelişen olgularda solunum yetmezliğinin şiddeti ile korele olarak ARDS tablosunun geliştiği bildirilmiştir (3,5).

Ağır pnömoni, ciddi solunum yetmezliği ve/veya mekanik ventilasyon gereksinimi olan hastalarda, taburculuk sonrası klinik ve radyolojik düzelmelerin nasıl ve ne kadar sürede gerçekleştiği net olarak bilinmemektedir. Bu hastalarda sekel bulguların gelişip gelişmeyeceği, sekel bulgular gelişirse bunların semptom ve klinik bulgulara ne kadar yansıtacağı merak konusudur. Buradan yola çıkarak Covid-19'u ağır geçiren bireylerde radyolojik olarak kontrol

bilgisayarlı tomografide sekel bulguların varlığını, klinik semptomların değerlendirilmesini ve bunların solunum fonksiyon testlerini ne düzeyde etkilediğinin değerlendirilmesini amaçlayan bir çalışma dizayn ettik. Solunum fonksiyonlarında kayıp olan hastalarda yatışı süresince aldığı tedavilerle arasındaki bağlantıyı değerlendirmek de diğer bir amacımızı oluşturmaktaydı.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Covid' in Tanımı**

SARS-CoV-2' e bağlı gelişen, özellikle alt solunum yolları ve akciğerlerde tutulumu yüksek, buna bağlı olarak ilerleyici solunum yetmezliği ile prezente olan, 2019 yılının sonlarında başlayarak küresel pandemiye neden olmuş bir hastalıktır.

### **2.2. Epidemiyoloji**

İlk olgu, Aralık 2019'da Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan kentinde kaydedilmiş olup hızla tüm dünyaya yayılarak Mart 2020'de küresel pandemi ilan edilmiştir. Ülkemizde ise ilk olgu 11 Mart 2020'de görülmüş olup, Covid-19'a bağlı ilk ölüm 15 Mart 2020 tarihinde kaydedilmiştir (1).

Temel olarak bulaş, doğrudan insandan insana solunum yolu ile olmaktadır. Özellikle ekshale edilen havadaki aerosoller virüsün kişiden kişiye bulaşına ve hava yolu ile taşınmasına neden olmaktadır (6). Bununla beraber kişiler arası mesafenin de bulaş riskini arttırdığı bir gerçektir. Bununla ilgili yapılan çalışmalar da yakın mesafenin bulaş arttırdığını destekler niteliktedir(7). Nitekim ülkemizde de pandeminin dalgalı seyriyle beraber lokanta, eğlence merkezleri, resmi daireler ve okullarda yarı zamanlı çalışma veya tam kapanma dönemleri olmuştur.

Enfekte bireylerin üst solunum yolu materyallerinde SARS-CoV-2 viral yükü hastalığın erken evrelerinde en yüksek değerdedir ve dolayısıyla bulaştırma potansiyeli de bununla ilişkili olarak daha yüksek bulunmuştur (8,9). Çin'de 77 hasta ile yapılan bir çalışmada bulaştırıcılığın semptom başlangıcından 1-2 gün önce başladığı ve semptom başlangıcından 1 hafta sonraya dek sürdüğü saptanmıştır. Bulaştırıcılık semptom başlangıcından sonra 7 gün içinde azalan bir seyir göstermiştir (10). ABD'de SARS-CoV-2'yi inceleyen 77 çalışmayı kapsayan bir derlemede (tüm çalışmalarda PCR bakılmış, 12 çalışma viral kültürü de içermekte); solunum örneklerinde RNA saptanmasının medyan süresi 18,4 gün saptanmış. Bu değer ağır hastalarda 19,8 gün, hafif-orta şiddetteki hastalarda 17,2 gün bulunmuş. En yüksek değer olarak viral RNA semptom başlangıcından 92 güne kadar saptanabilmiş. Canlı virüs, semptom başlangıcına göre

-6 ila 20 gün arasında kültür ile izole edilebilmiş. Dolayısıyla uzun süren viral RNA pozitifliği, uzun süren bulaştırıcılığı göstermemektedir (11).

Bununla birlikte SARS-CoV-2 enfeksiyonu, semptomu olmayan (asemptomatik) ve daha sonra semptom geliştirebilen (preseptomatik) bireylerden de bulaşabilmektedir. Kasım 2020'de yayınlanan bir Çin çalışmasında, Ocak 2020 ile Mart 2020 arasında 279 PCR (+) saptanan Covid-19 temaslı incelenmiş ve bunların %23'ü (63 hasta) taburcu olana kadar asemptomatik bir seyir göstermiştir. Bunların 29'unun patolojik 34'ünün normal toraks BT bulgularına sahip olduğu gösterilmiştir (12). Dolayısıyla asemptomatik bireylerin de Covid-19 yayılımını arttırmada ciddi bir risk oluşturabileceği göz önünde bulundurulduğunda, Covid-19 tanısı alan bireylerin temaslılarının belirli bir tarama programına dahil edilmeleri ve yakın izlemlerinin gerekliliği aşıkardır.

### **2.3. Enfeksiyondan Korunma**

Enfeksiyondan korunmada hastane ortamında alınabilecek önlemler ve toplumda kişisel korunma tedbirleri önem taşımaktadır. Hasta bakımı yapılan yerlerde ve hastanelerde; sağlık personelinin uygun kişisel koruyucu ekipman kullanması, şüpheli olguların erken tanısı ve izolasyonu, poliklinik ve hasta odalarının yeterli havalandırılması, polikliniklerde randevu saatlerine özen gösterilmesi, el hijyeni ve tıbbi araç-gereç dezenfeksiyonu ve çevre temizliği temel prosedürlerdendir (13).

Bronkoskopi, nazal baki, kardiyopulmoner resusitasyon, manuel ventilasyon, trakeal entübasyon, ekstübasyon, non invaziv ve invaziv mekanik ventilasyon, hava yollarının aspirasyonu, endoskopi gibi aerosol oluşturan işlemlerde yüksek koruma sağlayan N95/FFP2 maske, yüz siperliği kullanılması önerilmektedir. Uygulama sırasında aerosol oluşturma riski yüksek olan nebulizatör ile ilaç uygulamaları yerine ölçülü doz inhaleler tercih edilmelidir (13).

Toplum tarafından dikkat edilmesi gereken temel önlemler ise kısaca maske, sosyal mesafe ve hijyen komponentlerinden oluşmaktadır. SARS-CoV-2 bulaşmasının yaygın olduğu, sosyal mesafenin zor olduğu kapalı veya açık ortamlarda ve ayrıca yetersiz havalandırmaya sahip kapalı ortamlarda Dünya Sağlık Örgütü maske kullanımını önermektedir (14). Bununla birlikte bireyler arası en az 1 metre fiziksel mesafe olmasını, kalabalık ve yetersiz havalandırmanın olduğu ortamlardan uzak durulmasını, öksürük ve hapşırık durumunda solunum yollarından kaynaklı sekresyonların saçılmaması için ağız ve burnun mendille veya dirsek bükülerek kapatılmasını ve sık sık ellerin hijyeninin sağlanmasını önermektedir (15).

## 2.4. Klinik Özellikler

### 2.4.1. Klinik Bulgular

Hastalığın kuluçka süresi maruziyetten sonraki 14 gün içinde olabilmektedir. Çoğu olguda temas sonrası ortalama 4-5 gün sonra semptom gelişimi başlamaktadır. Çin'de 1099 Covid pozitif olgu ile yapılan bir çalışmada kuluçka süresi ortalama 4 gün olmak üzere, minimum 2 maksimum 7 gün olarak belirtilmiştir (3). Omicron varyantında ise bu süre daha kısa olmakla birlikte ortalama 3 gün olarak bildirilmiştir (16).

Klinik spektrum asemptomatik olgulardan ağır alt solunum yolu enfeksiyonu bulgularına kadar geniş bir yelpazeyi kapsamaktadır. Olguların çoğu maruziyet sonrasında üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları tanımlarlar ve çoğunlukla hastaneye bu yakınmalarla başvururlar. Boğaz ağrısı, halsizlik, kırgınlık, yaygın vücut ağrısı, ateş yüksekliği, baş ağrısı, kuru öksürük en sık yakınmaları oluşturmaktadır (3). Ayrıca pandeminin ilk dönemlerinde tat ve koku kaybı da dikkat çekici semptomlar arasında bulunmaktaydı. Omicron varyantında ise üst solunum yolu enfeksiyonuna ait hapşırık, burun akıntısı, ses kısıklığı gibi hafif bulgular göze çarpmaktadır (16). Göğüs ağrısı, dispne ve eşlik eden balgam gibi yakınmalar ise hastalığın alt solunum yollarına ilerlediğini ve ciddiyetinin arttığını düşündürmektedir.

Hastalığın ağır formu özellikle yaşlı ve komorbid hastalıkları olan erişkinlerde görülmekte ve bu bireylerde hastane yatışı gerekliliği yüksek oranda olmaktadır. Yapılan çalışmalar yaşla hastalık ciddiyetinin, hastane yatış gereksiniminin ve mortalitenin arttığı yönündedir. Çin'de pandeminin ilk dönemlerinde yapılan bir çalışmada Covid-19'lu bireylerde yaş arttıkça hastane yatışı gereksiniminin ve hastalığa bağlı ölümün arttığı yönündeydi. 80 yaşın üzerindeki bireylerin %18,4'ünde hastane yatışı gerektiği ve %13,4'ünde Covid-19'a bağlı ölüm gerçekleştiği bildirilmiştir (17). Yaşla beraber eşlik eden kronik hastalıklar da hastalığın kötü seyrinde rol almaktadır. Hipertansiyon, diabetes mellitus, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, kronik böbrek hastalığı, kronik akciğer hastalığı, kök hücre ve solid organ transplantasyonu yapılmış hastalar ile immunsupresan ilaç kullanımını gerektiren hastalıklara (bağ dokusu hastalığı, kanser kemoterapisi, immunoterapi...) sahip olan bireylerde ağır pnömoni, hastane yatışı ve mekanik ventilasyon ihtiyacı ile seyreden ciddi solunum yetmezliği tabloları daha sık oranda görülmektedir. ABD'de 31.461 yetişkin hasta ile yapılan retrospektif bir kohortta, Covid-19 geçiren bireylerde komorbid hastalıklar ve demografik özellikler incelenmiş ve daha önceki çalışmalarla benzer şekilde yaşla beraber mortalitenin arttığı gösterilmiştir. Ayrıca erkek cinsiyet ve siyah ırk daha yüksek mortalite ile ilişkilendirilmiştir. En sık görülen komorbidite %17,5 oran ile kronik akciğer hastalığı ve ikinci sıklıkta %15

oranında diabetes mellitus olarak belirtilmiştir. Çok değişkenli analizde mortaliteyi arttıran komorbid hastalıklar miyokard infarktüsü öyküsü, konjestif kalp yetmezliği, demans, kronik akciğer hastalığı, kronik karaciğer hastalığı, kronik böbrek hastalığı ve metastatik solid tümörler olarak raporlanmıştır (18).

New York'ta 5279 Covid pozitif hasta ile yapılan prospektif bir kohortta; hastaneye yatış, kritik hastalık, yoğun bakıma sevk ve mortaliteye yol açabilecek risk faktörleri araştırılmış ve hastaneye yatış için en güçlü risk faktörü yaş olarak bulunmuştur. Diğer risk faktörleri erkek cinsiyet, obezite, kalp yetmezliği, kronik böbrek hastalığı olarak belirtilmiştir. Kritik hastalık için en güçlü risk faktörleri ise yaş, erkek cinsiyet ve kalp yetmezliği olarak belirtilmiştir. Bununla birlikte oksijen saturasyonunun %88'in altında olması, C reaktif protein (CRP) yüksekliği, D-dimer düzeyinin yüksekliği; kritik hastalık ile yaş ve komorbid durumlardan daha güçlü ilişkili bulunmuştur. Ve ölüm oranı ile de benzer şekilde olduğu vurgulanmıştır.

#### **2.4.2. Türkiye Cumhuriyeti (T.C.) Sağlık Bakanlığı Ulusal Covid-19 Rehberi'ne Göre Ağır Pnömoni Tanımı**

T.C. Sağlık Bakanlığı SARS-CoV-2 enfeksiyonu rehberine göre ağır solunum yolu enfeksiyonu (pnömoni): Ateş ve solunum yolu enfeksiyon bulguları olan hastada; solunum sayısı  $\geq 30$ /dakika ve/veya ağır solunum sıkıntısı (dispne, ekstra solunum kaslarının kullanımı) ve/veya oda havasında oksijen saturasyonu  $\leq$  %90 (Oksijen alan hastada  $PaO_2/FiO_2 < 300$ ) olması ve çekilen toraks BT'de bilateral lobuler tarzda, periferik yerleşimli, yaygın yamalı buzlu cam opasiteleri görülmesi tablosu olarak tanımlanmaktadır (19).

#### **2.4.3. Laboratuvar Bulguları**

SARS CoV-2 ile enfekte olan hastalarda laboratuvar bulguları olarak en sık lenfopeni, inflamasyon parametrelerinde yükselme (CRP, ferritin, fibrinojen, eritrosit sedimentasyon hızı), hiperkoagulabilite (D-dimer yüksekliği), laktat dehidrogenaz (LDH) artışı görülmektedir. Özellikle lenfosit sayısının düşüklüğü ve D-dimer yüksekliği başta olmak üzere bu parametrelerin hastalık ciddiyeti, yoğun bakım yatış gereksinimi ve invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı ile ilişkili olduğu çalışmalarla gösterilmiştir (20–22).

Wuhan'da, 1 Ocak 2020- 28 Ocak 2020 tarihleri arasında SARS CoV-2'ye bağlı pnömoni tablosunda hastanede izlenen 138 hastanın retrospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmada ortalama yaş 56, hastaların %54,3' ü erkek cinsiyet olmak üzere en sık semptomlar ateş yüksekliği, halsizlik ve kuru öksürük olarak belirtilmiştir. Hastalar yoğun bakım ihtiyacı gerektirenler (n=36) ve yoğun bakım ihtiyacı gerektirmeyenler (n=102) olarak karşılaştırılmalı

değerlendirilmiştir. Yoğun bakım yatışı gereken hasta grubunun yaş ortalaması diğer gruba göre daha yüksek olduğu (ortalama yaş 66 & 51), daha fazla komorbiditeye sahip ve dispne yakınmasının ön planda olduğu bulunmuştur. Laboratuvar parametrelerine bakıldığında ise yoğun bakım grubunda lenfopeninin daha derin, D-dimer, LDH, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), prokalsitonin düzeylerinin daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Belirtilen tarihler arasında klinik seyri tam olan 33 hastanın verileri hayatta kalanlar ve ölenler olarak iki grup halinde incelendiğinde; mortalitenin fazla olduğu grupta lökosit, nötrofil, D-dimer, üre ve kreatinin seviyelerinin daha yüksek olduğu, lenfopeninin daha derin olduğu görülmektedir (21).

#### **2.4.4. Covid-19 ve Solunum Yetmezliği**

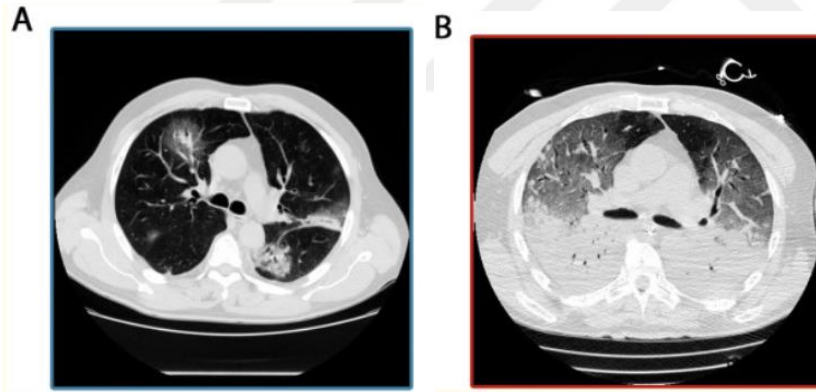
SARS-CoV-2'nin akciğerlerde yarattığı hasara bağlı gelişen Covid-19 pnömonisinin başlıca morbidite ve mortalitesi, büyük ölçüde, ARDS' ye dönüşen akut viral pnömoniye bağlıdır. Kritik hastalarda ARDS kaynaklı ciddi akut hipoksemik solunum yetmezliği önde gelen bulgudur ve mekanik ventilasyon ihtiyacının yapılan çalışmalarda %30- %100 gibi geniş bir aralıkta seyrettiği gösterilmiştir. Wuhan'da, 1 Ocak 2020- 28 Ocak 2020 tarihleri arasında SARS CoV-2'ye bağlı pnömoni tablosunda hastanede izlenen 138 hastanın retrospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmada; yoğun bakım ihtiyacı gelişen 36 hasta, yoğun bakım ihtiyacı gelişmeyen 102 hasta ile karşılaştırmalı değerlendirildiğinde; dispne yakınmasının daha ön planda olduğu, ARDS, şok, aritmi ve akut kardiyak olayların istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha fazla olduğu gösterilmiştir. Ayrıca hastaların yakınmalarının başlamasından ortalama 5.günde dispne geliştiği ve ortalama 8. günde ARDS geliştiği gösterilmiştir. Yoğun bakım ihtiyacı gelişen hastaların %61'inde ARDS geliştiği ve %15'ine non invaziv mekanik ventilasyon (NIMV), %17'sine ise invaziv mekanik ventilasyon (İMV) uygulandığı belirtilmiştir (21).

Covid-19 pnömonisi nedeniyle ARDS gelişen hastaların klasik ARDS'den farklı olduğu ile ilgili veriler sunulmuş ve savunulmuştur (23).

Hipoksemi 3 farklı mekanizma ile açıklanmıştır:

1. Pulmoner perfüzyonda disrregülasyon
2. Akciğer parankiminde mikrotrombüsler
3. Non kardiyojenik pulmoner ödem (ARDS benzeri)

Gattinoni ve arkadaşları Covid-19'a bağlı gelişen ARDS'de fenotip H ve L olmak üzere 2 fenotip tanımlamışlardır. Tip L (Low) paterninde ana sorunun yetersiz perfüzyon olduğu vurgulanmaktadır. İleri düzeyde koagülopati gelişimi ile yaygın mikrotrombüs ve hatta makrotrombüsler sonucu pulmoner dolaşımın bozulmasıyla birlikte %50'ye varan oranda şant gelişimi meydana gelmektedir. Tip L paterninde düşük elastans (yüksek kompliyans), düşük ventilasyon perfüzyon oranı, düşük akciğer ağırlığı, düşük oranda yeniden açılabilme (recruitability), pron pozisyon ve yüksek ekspiryum sonu pozitif basınca (PEEP) yanıtızsızlık karşımıza çıkmaktadır. Tip H (High) paterni ise klasik ARDS benzeri tablo oluşturmaktadır. Yani yüksek elastans, yüksek sağ-sol şant, yüksek akciğer ağırlığı, yüksek oranda yeniden açılabilme, pron pozisyon ve yüksek PEEP'e yanıtı olması gibi özelliklerle klasik ARDS'nin solunumsal özelliklerine benzemektedir. Covid-19'lu hastalarda klasik ARDS'den farklılık gösteren bu tablo Covid-19-ARDS (CARDS) şeklinde tanımlanmış ve bu iki fenotipin zaman zaman üst üste bindiği; hastalığın şiddeti, konağın yanıtı, hastalığın süresi, yetersiz tedavi gibi faktörlerle tablonun daha komplike hale gelerek H tipine dönebileceği vurgulanmıştır.



**Şekil 1.** Tip L ve Tip H paterni

A: Spontan solunum, Tip L, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> :95 B: NIMV, Tip H, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> :84 (24)

PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> benzer olmasına karşın tanımlanan iki paternde BT görüntülemelerinde parankimal tutulumun Tip H' de daha yaygın olduğu, akciğer ağırlığının B' de 2744 g A'da ise 1108 g olduğu, B'de havalanmayan akciğer volümünün 1360 ml (%54) A'da ise 4228 ml (%7,8) olduğu belirtilmiştir. Hastalığın oluşum mekanizmalarının farklı olması nedeniyle Tip H paterninde klasik ARDS yönetiminde olduğu gibi invaziv mekanik ventilasyonda yüksek

PEEP ve düşük volüm tedavi modalitesinin kullanılabileceği, Tip L paterninde ise non invaziv mekanik ventilasyon, yüksek akımlı nazal oksijen tedavilerinden fayda görebileceği belirtilmiştir (24).

#### **2.4.5. Bilgisayarlı Tomografi ile Görüntüleme**

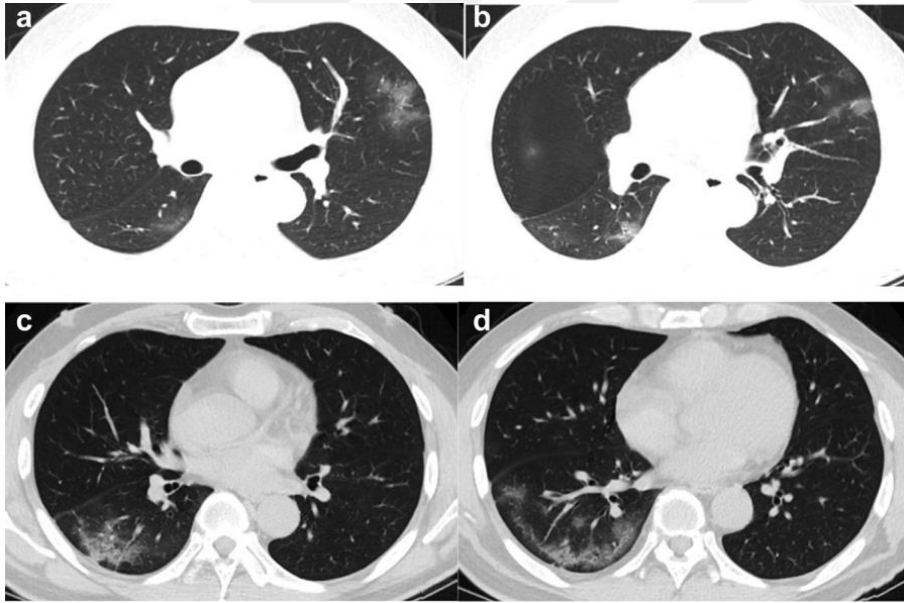
Hastalığın erken evrelerinde ve hafif solunumsal semptomlarla hastaneye başvuran olgularda ilk değerlendirmede hızlı ve pratik olması ve daha düşük radyasyon dozu içermesi nedeniyle akciğer grafisi ile görüntüleme daha kullanışlı gibi görünmektedir. Ancak hastalığın erken dönemlerinde, bulgular ağır değilken akciğer grafileri Covid-19'lu bireylerde normal olarak saptanabilmektedir. Bu nedenle kesin tanıya ulaşmak ve erken dönemde akciğer tutulumunu ortaya koyabilmek adına pandemiyle birlikte akciğer grafisi yerine toraks bilgisayarlı tomografi ön plana çıkmıştır. Ancak izlem sürecinde hastalık seyrini değerlendirmek ve eşlik edebilecek diğer patolojilerin dışlanması açısından tedavi süresince çekilen akciğer grafilerinin önemi yadsınamaz.

Covid-19'da toraks BT görüntülemeleri, diğer viral pnömonilerde de olduğu gibi dağınık yerleşimli, yaygın buzlu cam alanları ile karşımıza çıkmaktadır. Hastalığın erken fazında pür buzlu cam alanları varken, semptomların ağırlaşması ve hastalık progresyonu ile birlikte ilerleyen günlerde eşlik eden konsolidasyon alanları da karşımıza çıkmaktadır. Yapılan çalışmalarda semptomların başlangıcından 6-11 gün sonra akciğer tutulumunun en yüksek seviyelerde olduğu gösterilmiştir. Buzlu camla beraber daha nadir olarak interlobuler septal kalınlaşmalar, Arnavut kaldırımı görünümü, eşlik eden plevral veya perikardiyal efüzyon ve mediastinel lenfadenopatiler de görülebilmektedir. ARDS'ye giden tablolarda beyaz akciğer görünümüne de rastlanmaktadır (25).

Aralık 2019 ile Şubat 2020 tarihleri arasında yayımlanan, Covid-19 pnömonisinde radyolojik bulguların değerlendirildiği 13 makalenin analiz edildiği ABD'de yapılan bir meta analizde; 2386 patolojik BT görüntüsü değerlendirilmiştir. Yapılan değerlendirmede her bir görüntü; lezyon paterni, dağılımı, tutulan lob sayısı ve lob dağılımı açısından ayrı ayrı incelenmiştir. En sık görülen radyolojik bulgu %83,3 oranında buzlu cam alanları olmakla beraber bunu %58,4 oranında buzlu cam alanları ve konsolidasyon birlikteliği takip etmiştir. Daha düşük yüzdelerde interlobuler septal kalınlaşmalar, plevral kalınlaşmalar ve hava bronkogramları da görülmüştür. Arnavut kaldırımı görünümü %14,8 olarak bulunmuştur. Bronşektazi, plevral efüzyon, perikardiyak efüzyon ve lenfadenopatiler daha düşük yüzdelerde nadir olarak rapor edilmiştir (%4-5). Lezyon dağılımına bakıldığında %78,2 bilateral, %76,9

periferik tutulum izlenmiştir. Lob düzeyinde değerlendirildiğinde en sık olarak %87,2 sağ alt lob, %81,4 sol alt lob tutulumu, %65,2 bilateral alt lobların tutulumu görülmüş ve 5 lob tutulumu %39,4, 4 lob tutulumu %20,5, 3 veya daha fazla lob tutulumu ise %70,8 gibi yüksek bir oranda saptanmıştır. İncelenen hastalarda hastalığın hafif ya da ağır formda olmasının ayrımının yapılmaması ve altta yatan komorbid durumların prognoza olan etkisinin değerlendirilmemesi çalışmanın kısıtlılığı olarak değerlendirilmiştir (26).

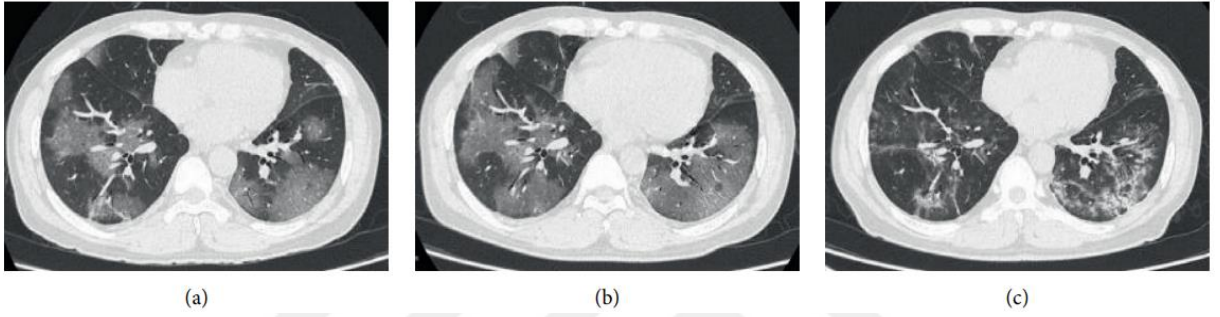
Şekil 2’de çalışmada incelenen 50 yaşında bir erkek hastaya ait, 1 gündür olan ateş yüksekliği nedeniyle başvurduğu merkezde çekilen toraks BT görüntülemeleri görülmektedir. Dağınık yerleşimli buzlu cam alanlarının baskın olduğu, lezyonların periferik yerleşimli ve alt lob egemen olduğu ve hava bronkogramı, Arnavut kaldırımı gibi radyolojik bulguların buzlu cam alanlarına eşlik ettiği görülmektedir (26).



**Şekil 2.** Covid-19 akciğer tutulumuna ait BT görüntülemeleri

Multipl buzlu cam alanları sol üst lob, sağ alt lob (a,b). Hava bronkogramı ve Arnavut kaldırımı paterni (c). Lezyonlar periferik yerleşimli (d) (26).

Çin’de, Covid-19 pnömonisi geçiren hastaların iyileşme dönemindeki fonksiyonel ve radyolojik bulgularının incelendiği bir çalışmada; Şekil 3’te ağır Covid-19 pnömonisi tanısı ile izlenen 46 yaşındaki erkek hastaya ait BT görüntülemeleri görülmektedir. Semptomların başlangıcının 7. gününde çekilen BT’de orta ve alt loblarda, bilateral, multipl buzlu cam alanları (a); 9. günde çekilen BT’de bilateral buzlu cam alanlarının progrese olduğu (b); 18. günde çekilen BT’de ise bazı lezyonların küçülerek kaybolduğu, buzlu cam alanlarının yerini konsolidasyona bıraktığı görülmektedir (c) (27).



**Şekil 3.** Covid-19 tanılı 46 yaşında erkek hastaya ait BT görüntülemeleri. Semptomların başlangıcının 7. günü (a), 9. günü (b), 18. günü (c) (27)

#### 2.4.6. Radyolojik ve Fonksiyonel İzlem

Pandeminin seyri süresince hastalığı geçiren bireylerin artışı ile birlikte hastalık sonrası kalıcı semptom ve bulguların varlığı gündeme gelmiştir. Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC) tarafından akut Covid-19; semptom başlangıcından sonraki 4 haftalık süreç olarak tanımlanmıştır. Hastalık başlangıcından 3 ay ve sonrasında devam eden ve başka bir hastalık ile açıklanamayan semptom ve bulgular ise “Uzamış Covid-19”, “Post akut Covid-19”, “Covid Sonrası Sendromu” gibi isimlerle adlandırılmıştır. Hastalığın genç popülasyonu da yüksek oranda etkilemesi nedeniyle, enfeksiyon sonrası olası iş gücü kaybının değerlendirilebilmesi için taburculuk sonrası kontroller önem taşımaktadır.

Covid-19 sonrası kalıcı bulgular fiziksel ve/veya psikolojik semptomları içerebilir. İtalya’da, 21 Nisan 2020- 29 Mayıs 2020 tarihleri arasında hastanede Covid-19 nedeniyle yatan ve taburcu edilen 143 hastanın ilk semptom başlangıcından ortalama 60 gün sonra yapılan değerlendirilmesinde; %13 olguda herhangi bir semptom bulunmazken, olguların %32’sinde 1

veya 2 semptom, %55'inde 3 veya daha fazla semptom bulunmaktaymış. En sık belirtilen semptom %53 oranında halsizlik/yorgunluk, %43 nefes darlığı, %27 eklem ağrısı olarak raporlanmıştır. Hastaların %87'sinde halsizlik/yorgunluk veya nefes darlığı olmak üzere en az 1 devamlılık gösteren semptom bulunmaktadır (28).

Çin'de, Covid-19 nedeniyle hastanede izlenen ve taburcu edilen 538 hastaya taburculuk sonrası ortalama 97. günde yapılan telefon anketinde; %50 oranında yorgunluk, halsizlik, fiziksel aktivitede kısıtlılık, terleme, miyalji gibi genel semptomların olduğu görülmüştür. Hastaların %39'unda solunumsal semptomlar bulunmaktadır. En sık görülen solunumsal semptom efor dispnesi olmakla beraber, bunu göğüste sıkışma, göğüs ağrısı, kuru öksürük takip etmektedir. %22 oranında izlemde psikolojik yakınma tariflenmekte olup bunu en sık uyku bozuklukları, anksiyete ve depresyon oluşturmaktadır. Yorgunluk, efor sonrası dispne ve alopesi kadınlarda erkeklere oranla istatistiksel olarak anlamlı olarak daha fazla görülmüştür. Hastaneye yatış sırasında astım öyküsü tariflenen olgularda, post Covid efor dispnesi daha yüksek oranda görülmüştür (29).

Hollanda ve Belçika'da enfeksiyondan 3 ay sonra devamlılık gösteren semptomların araştırıldığı bir çalışmada da sosyal medya üzerinden kurulan bir grupta 2113 hastaya semptom sorgulaması yapılmış ve Covid sonrası en sık yorgunluk ve dispne yakınması tariflenmiştir (30).

ABD'de Covid-19 nedeniyle yoğun bakımda izlenmiş ve taburcu edilen 28 hastanın taburculuk sonrası ortalama 39,5 gün sonra yapılan kontrollerinde; %61,5 normal akciğer fonksiyonları, %19 restriktif patern saptanmıştır. 1 hasta hariç diğerleri günlük yaşam aktivitelerini zorlanmadan gerçekleştirdiği görülmüştür (31).

Çin'de hastaneden taburcu edilen hastalarda Covid-19'un uzun dönem sonuçlarını incelemek amacıyla tasarlanan bir çalışmada; Ocak-Mayıs 2020 tarihleri arasında hastanede yatırılarak izlenen ve taburcu edilen 1733 hasta, semptom başlangıcından ortalama 186 gün sonra kontrole çağrılarak klinik ve radyolojik olarak değerlendirilmiştir. Hastaların %76'sı izlemde en az bir semptom bildirmiştir. %63 oranında yorgunluk ve kas güçsüzlüğü ve %26 oranında uyku bozuklukları en sık yakınmaları oluşturmaktadır. Hastaların %23'ünde anksiyete veya depresyon bildirilmiştir. Hastalar oksijen gereksinimi, yüksek akımlı nazal oksijen, NIMV, IMV ihtiyaçlarına göre gruplara ayrılmış ve kontrol BT'lerdeki sekel bulgularla kıyaslanmıştır. Bu veriler doğrultusunda oksijen alan hasta grubunda kontrol BT'de sekel bulgu görülme oranı, oksijen almayanlara göre daha fazla bulunmuştur. Kontrol BT'lerde en sık görülen radyolojik bulgular ise buzlu cam alanları ve lineer parankimal çizgiler olarak saptanmıştır. Hastalığın akut fazında görülen pür konsolidasyon izlemde neredeyse tamamen

gerilemiş olarak raporlanmıştır. Solunum fonksiyon testleri ile değerlendirildiğinde de oksijen ihtiyacı ve mekanik ventilasyona gidiş olan hasta grubunda difüzyon kapasitesinin daha düşük olduğu bulunmuştur. Diğer solunum fonksiyon testi parametrelerinde ise anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır (32).

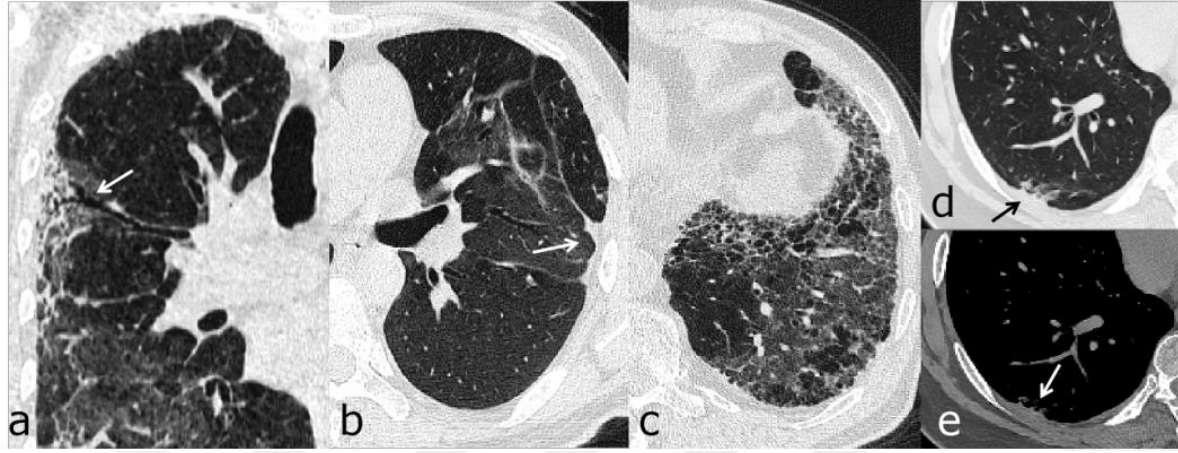
Kanada'da yapılan başka bir çalışmada da Mart-Mayıs 2020 tarihleri arasında Covid-19 pnömonisi nedeniyle hastaneye yatırılan ve taburcu edilen 60 hastada, semptom başlangıcından ortalama 12 hafta sonra kontrole çağrılarak semptom devamlılığı açısından sorgulama, SFT ve toraks BT ile değerlendirme yapılmıştır. En sık devam eden semptom dispne ve öksürük olarak bulunmuştur. Hastaların %52'sinde bozulmuş DLCO, %45'inde restriktif patoloji düşündürülen azalmış akciğer kapasitesi saptanmış ve %11'inde ise FEV1/FEVC<%70 olarak bulunmuştur. Çekilen BT'ler değerlendirildiğinde hastaların %55'inde akciğerin %10'undan fazlasını kaplayan rezidü buzlu cam alanları ve retiküler opasiteler görülmüştür. Buzlu cam alanları retiküler opasitelerden daha sık bulunmuştur. Sekel BT bulguları mekanik ventilasyon ve oksijen inhalasyonu gereksinimi olan hastalarda daha yüksek oranda görülmüştür. Minimal semptomu olan kişilerde bile Covid-19'dan iyileşme sonrası kalıcı radyolojik bulgulara ve SFT parametrelerinde bozulmalara sahip olabileceği görülmektedir (33).

1 Mart-29 Mayıs 2020 tarihleri arasında Fransa'da bir üniversite hastanesinde yatırılarak tedavi gören 478 hasta, taburculuktan 4 ay sonra tele tıp ile değerlendirilmiş ve semptomatik olanlar ileri incelemeye alınmıştır. Covid-19 nedeniyle yoğun bakım yatışı olan 97 hasta ve yoğun bakımda izlenmeyen 80 hasta olmak üzere toplam 177 hasta değerlendirilmiş ve kontrol BT'lerde %63 oranında buzlu cam alanları (108/171), %19 oranında fibrotik bulgular (33/171) izlenmiştir. ARDS olarak değerlendirilen 49 hastanın 19'unda (%39) fibrotik lezyonlar izlenmiştir. Yoğun bakımdan taburcu olan 94 hastanın sırasıyla %23, %18 ve %7'sinde anksiyete, depresyon ve travma sonrası semptomlar gözlenmiştir. 152 hastaya DLCO yapılmış ve ortalama %87 olarak bulunmuştur. DLCO %70'in altında olan 33 hastanın 23'ünde (%70) kontrol BT'de sekel bulgular izlenmiştir. Çalışmada bir kontrol grubu olmaması ve değerlendirilen hastaların Covid-19 öncesi değerlendirmelerinin olmaması nedeniyle uzun vadeli daha çok araştırmaya ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (34).

Hastalığı ağır geçiren bireylerdeki uzun dönem akciğer sekel bulgularını değerlendirmek ve pulmoner fibrozis benzeri bulguların gelişimindeki risk faktörlerini ortaya koyabilmek adına Çin'de 114 ağır pnömoni tanısıyla izlenerek taburcu edilen hasta çalışmaya dahil edilmiştir. İlk ve takip BT taramaları, semptom başlangıcından sonra sırasıyla ortalama 17 gün ± 11 ve 175 gün ± 20 gün sonra çekilmiş ve hastalar 6 aylık takip BT taraması temelinde iki gruba ayrılmıştır:

Grup 1: BT'de fibrozis benzeri değişikliklerin varlığı (traksiyon bronşektazisi, parankimal bantlar ve/veya bal peteği görünümü)

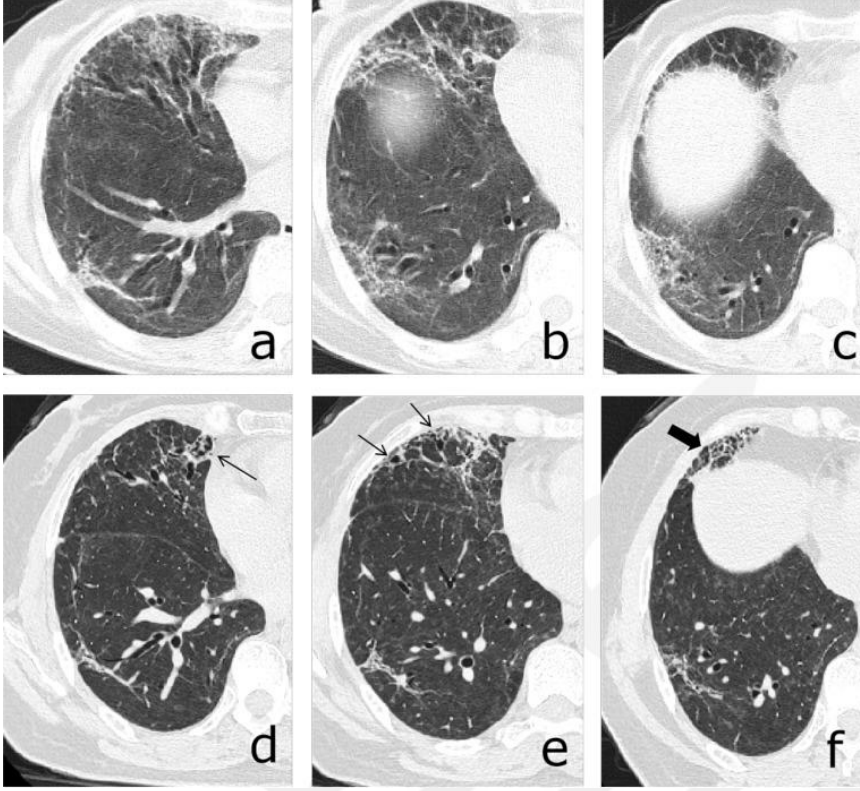
Grup 2: BT'de fibrozis benzeri değişikliklerin yokluğu



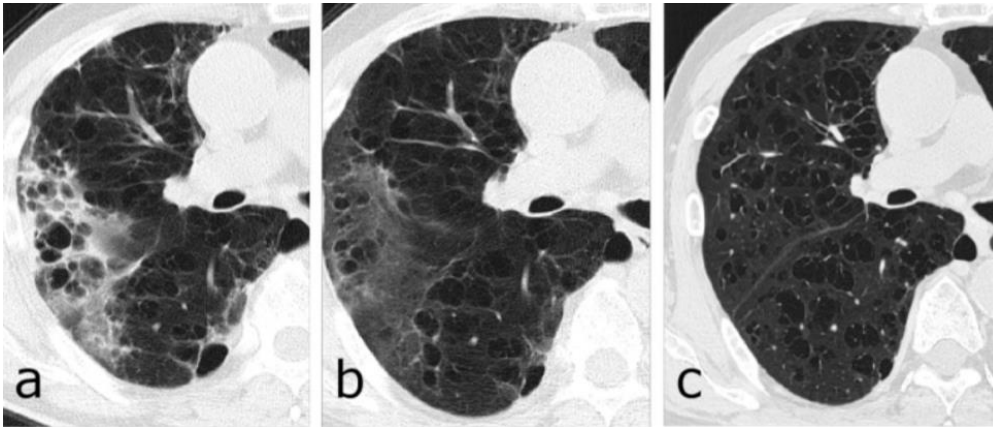
**Şekil 4.** Covid-19 pnömonisi izlem toraks BT bulguları: traksiyon bronşektazisi (a); parankimal bantlar (b); bal peteği (c); plevral kalınlaşma (d,e) (35)

114 hastanın 40'ında (%35) (grup 1) fibrozis benzeri değişiklikler gözlenirken, geri kalan 74 hastada (%65) ya tam radyolojik düzelme görülmüş (43/114, %38) ya da sekel buzlu cam opasiteleri veya interstisyel kalınlaşmalar gözlenmiştir (31/114, %27) (grup 2).

Fibrozis gelişen grupta dispne, kuru öksürük, balgam çıkarma yakınmasının daha fazla olduğu bulunmuştur. Fibrozis gelişen grupta hastaların %50'sinde, fibrozis gelişmeyen grupta ise %13'ünde DLCO %80'in altında saptanmıştır. Ağır Covid-19 geçiren hastalarda 6 aylık kontrol görüntülemelerde fibrozis gelişimi açısından çok değişkenli analizlere bakıldığı zaman; yaşı 50'den büyük olması, başvuru anında kalp hızının dakikada 100'den fazla olması, hastanede kalış süresinin 17 gün veya daha fazla olması, ARDS gelişmesi, non invaziv mekanik ventilasyon uygulanması, ilk BT'de toplam BT skorunun 18 veya üstünde olması 6. ayda akciğerde fibrozis gelişimi için bağımsız öngördürücüler olarak saptanmıştır. Hastalığı ağır geçirenlerde 6.ayda 1/3'ünden daha yüksek bir oranda fibrozis benzeri bulguların saptanması ve fibrozis gelişimi açısından risk faktörlerinin belirlenmesi açısından önemli bulgular sunmaktadır (35).



**Şekil 5.** Ağır Covid-19 pnömonisi geçiren 46 yaşında kadın hastaya ait BT görüntülemeleri:  
**(a-c)** Semptomların başlangıcından 32. günde çekilen BT’de sağ akciğer orta ve alt lobda buzlu cam alanları, interstistel kalınlaşmalar ve hafif traksiyon bronşektazileri  
**(d-f)** 198. günde çekilen BT’de sağ akciğer orta lobdaki bulguların kısmi regresyonu, traksiyon bronşektazisi (ince ok), bal peteği (kalın ok) (35)



**Şekil 6.** Ağır Covid 19 pnömonisi ve amfizem tanısı ile izlenen 63 yaşında erkek hastaya ait BT görüntülemeleri

(a) Semptom başlangıcından 27. günde çekilen BT’de sağ akciğerde subplevral buzlu cam alanları; (b) 72. günde çekilen kontrol BT’de sağ akciğerdeki periferik buzlu cam alanlarında regresyon; (c) 164. günde çekilen BT’de patolojik bulgularda tam regresyon (35)

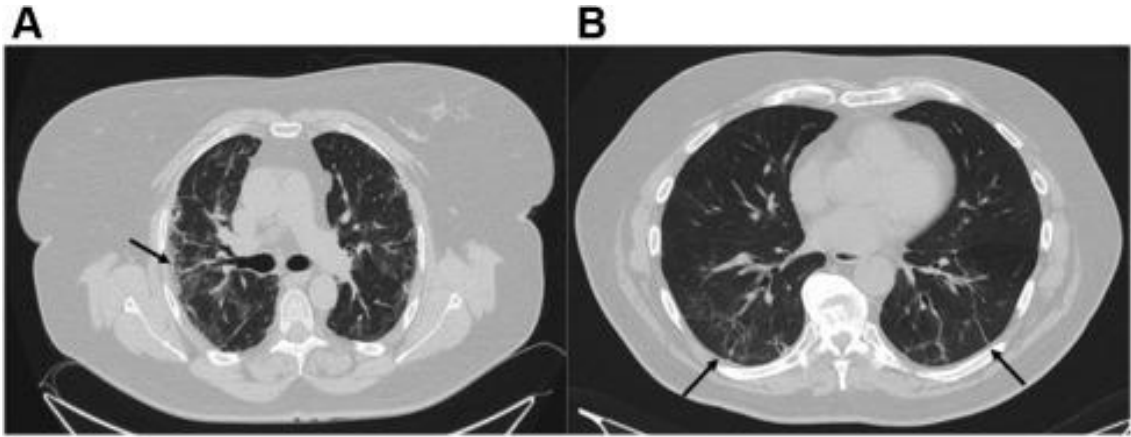


**Şekil 7.** Ağır Covid-19 pnömonisi tanısı ile izlenen 52 yaşında erkek hastaya ait BT görüntülemeleri

(a) Semptom başlangıcından 8. günde çekilen BT’de bilateral, yaygın buzlu cam alanları

(b,c) 79. ve 149. günlerde çekilen BT’lerde buzlu cam alanlarında regresyon, majör fissürde traksiyon (35)

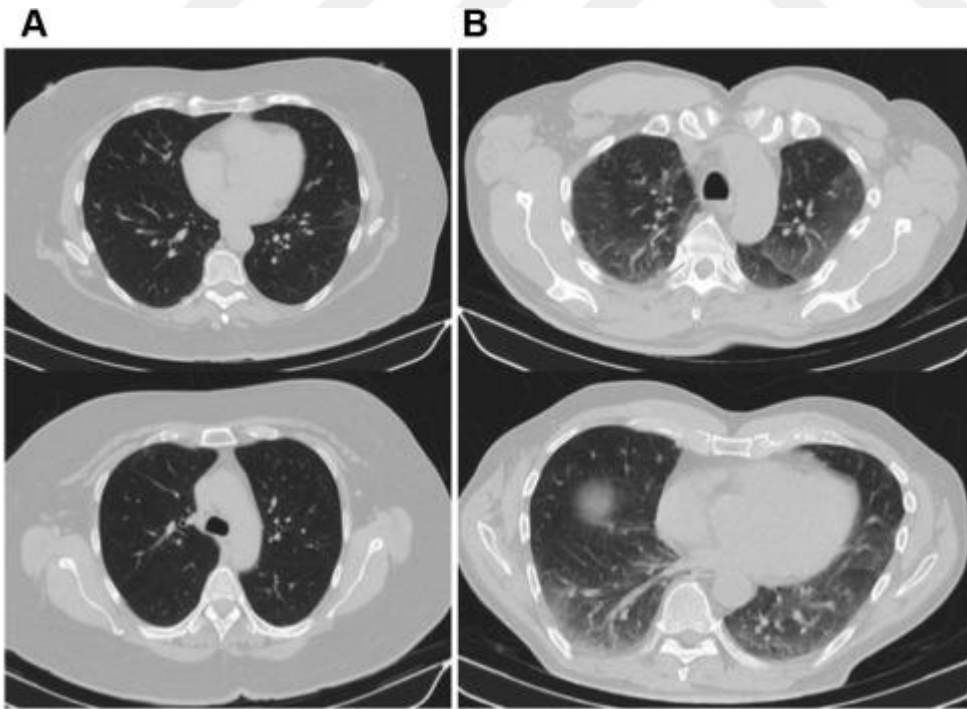
ARDS tablosunda yoğun bakım ünitesinde izlenerek taburcu edilen 62 hastanın pulmoner sekeller açısından 3. ay kontrollerinin yapıldığı başka bir çalışmada da en sık olarak %47 hastada nefes darlığı ve %34 öksürük yakınmasının devam ettiği görülmüştür. Hastaların %82’sinde DLCO %80’in altında bulunmuştur. 57 hastaya kontrol toraks BT çekilmiş ve hastaların %60’ında buzlu cam alanları, %80’inde interlobuler septal kalınlaşmalar, %72’sinde bronşektazi saptanmıştır. Fibrozis açısından değerlendirildiğinde ise %49’unda retiküler değişiklikler ve %21’inde fibrozis benzeri bulgular görülmüştür. BT tutulum skoru ile solunum fonksiyon testleri arasındaki ilişkiler değerlendirilmiş ve BT skoru yüksek olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşük DLCO değerleri kaydedilmiştir ( $p \leq 0,001$ ). Benzer şekilde BT skoru yüksek olan hastalar 6 DYT’ de daha fazla desatüre olmuşlar ve test sonu oksijen saturasyonları daha düşük ölçülmüştür ( $p=0,028$  ve  $p=0,011$ ). Yoğun bakımdaki klinik durum ile BT skoru arasındaki ilişki değerlendirildiğinde ise IMV’de daha fazla kalanlar ve yaş arttıkça BT skorunun daha yüksek olduğu görülmüştür. IMV’de kalış süresi arttıkça kontrol BT’de retiküler değişiklikler ve fibrozis benzeri bulgular daha fazla oranda saptanmıştır (36).



**Şekil 8.** BT görüntülemelerinde fibrotik patern (A) ve retiküler patern (B)

(A): Subplevral ağırlıklı, parankimal bantlar, destrüksiyon, traksiyon bronşektazisi (siyah ok)

(B): İnterlobuler septal kalınlaşmalar, subplevral retiküler bantlar (siyah ok) (36)



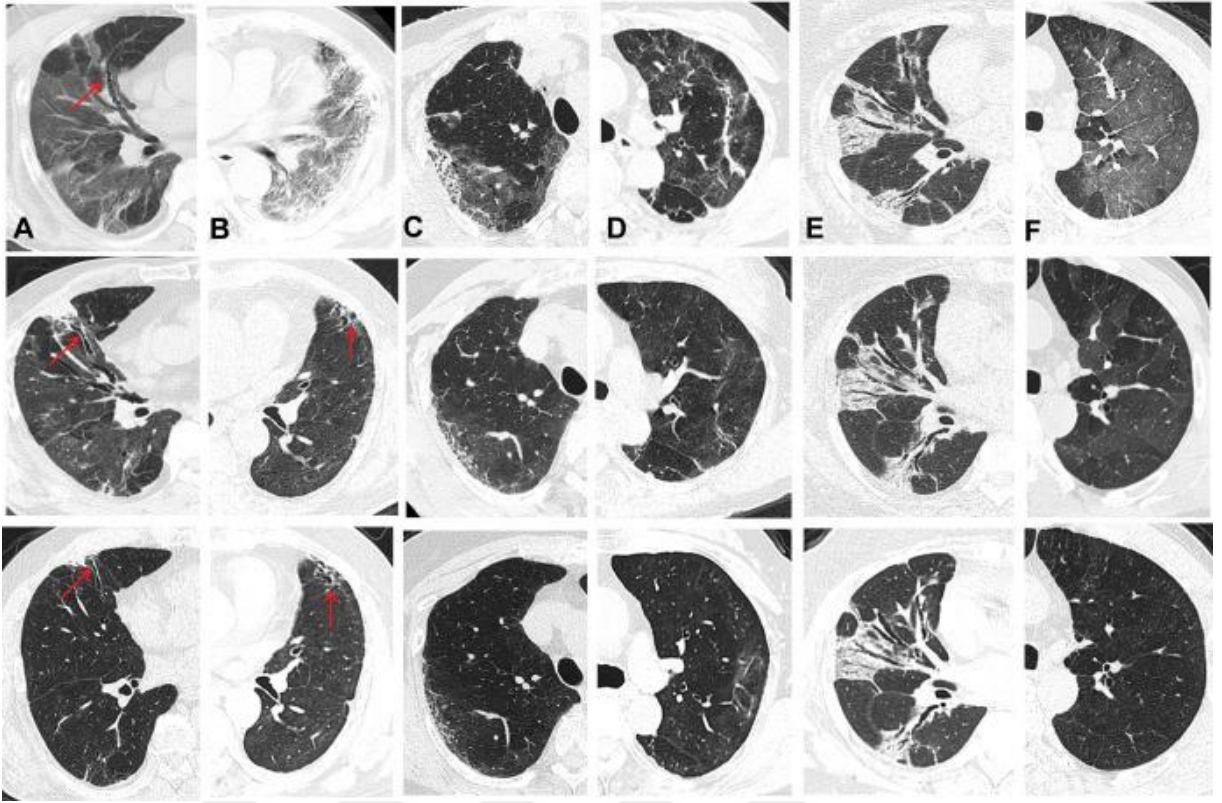
**Şekil 9.** BT şiddet skoru 2 (A) ve 14 (B) olan iki hastanın BT görüntülemelerinin karşılaştırılması (36)

Ağır Covid-19 pn6monisi geçiren ve 6. aydaki kontrollerinde pulmoner sekel bulgular nedeniyle takip edilen hastaların 1. yıl izleminde semptom, SFT ve BT'lerinin değerlendirildiği Wuhan'da yapılan bir radyoloji çalışmasında da 62 pulmoner sekelli hasta prospektif olarak değerlendirilmiştir. 34 erkek, 28 kadın; ortalama yaş 57 yıl  $\pm$  10; fibrotik interstisyel bulguları olan 35 hasta (Grup1), fibrotik interstisyel bulguları olmayan (Grup2; buzlu cam alanları, konsolidasyon, retik6ler değişikliklerin varlığı) 27 hastaya toraks BT ekilmiştir. Grup 1'de t6m hastalarda kontrol BT'de fibrotik interstisyel bulgular devamlılık g6stermekte ve 27'si (%77) stabilken 8'inde (%23) fibrotik bulgularda regresyon izlenmiştir. Grup 2'deki 27 hastanın 17'si (%63) 1 yıllık BT'de tam rezol6syon g6stermiştir. 27 hastanın geri kalan 10'unda (%37) ya bulgularda kısmi regresyon mevcut (6/27, %22) ya da stabil radyolojik değişiklikler olarak raporlanmıştır (4/27, %15). 6. ay BT taramaları ile kıyaslandığında 1. yıl g6r6nt6lemelerde retik6ler değişiklikler, buzlu cam alanları ve fibrotik olmayan interstisyel bulguların t6m6nde BT skorlarında azalma saptanmıştır. Ancak fibrotik interstisyel bulguları olan hastaların BT skorları ve traksiyon bronşektazilerinde iki BT arasında fark g6zlenmemiştir (37).

Ortalama DLCO değeri %85  $\pm$  12'den %89  $\pm$  19'a artış g6stermiş fakat istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir. DLCO 1.yılda hala %75'in altında olan 13 hastanın 11'inde BT'de fibrotik bulgular izlenmektedir. 1 yıllık izleminde kontrol BT'lerde fibrotik bulguların gelişimi ve devamlılığı ile DLCO arasında negatif korelasyon saptanmıştır (p=0,01) (37).

6. ayda en sık devam eden semptomlar olan kuru 6ks6r6k, efor dispnesi ve balgam yakınmalarında 1. yılda azalma g6r6lm6ştir. 1.yıldaki izleminde efor dispnesi hala devam eden 9 hastanın 7'sinde (%78) BT'de fibrotik bulgular izlenmektedir (37).

Ağır Covid-19 geçirenlerde 1 yıllık izleminde interstisyel akciğer hastalığı bulgularının kalıcı olduğu ve bunun DLCO'daki azalma ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (37).



**Şekil 10.** 6 hastaya ait tanı anında (üst sıra), 6.ay kontrol (orta sıra) ve 1.yıl kontrol (alt sıra) toraks BT görüntülemeleri (37)

(A): Orta ve alt sıra traksiyon bronşektazisi; (B): Orta ve alt sıra subplevral bronşektazi; (C): Bal peteği görünümü; (D): Rezidü opasitelerde kısmi regresyon; (E): Stabil seyreden radyolojik bulgular; (F): Tamamen rezolüze olan akciğer

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. Çalışma Protokolü**

Ulusal, tek merkezli, prospektif çalışmamıza Mart 2020-Ekim 2020 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları yataklı servis ve/veya yoğun bakımda ağır pnömoni tablosunda takip edilerek taburcu edilen 61 hasta dahil edildi. Çalışma öncesi 20-5T/48 karar numaralı Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurul onayı ve Sağlık Bakanlığı bilimsel araştırma başvuru onayı alınmıştır.

#### **3.2. Çalışma Popülasyonu**

Çalışmamıza 15.03.2020- 18.10.2020 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları yataklı servis ve/veya yoğun bakıma yatırılı yapılan, nazofarengeal sürüntüde SARS-CoV-2 PCR pozitifliği saptanan ve/veya radyolojik olarak yüksek olasılıklı Covid-19 pnömonisi kabul edilen ve T.C. Sağlık Bakanlığı Ulusal Covid-19 Rehberi'ne göre ağır pnömoni tanımını karşılayan hastalar dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilme ve dışlanma kriterlerini karşılayan hastalara taburculuk tarihinden ortalama 3 ay sonra kontrol randevusu düzenlenerek, tüm hastalara detaylı sistemik semptom sorgulaması yapılarak devamlılık gösteren, yeni eklenen, izlemde kaybolan yakınmaların kaydedilmiştir. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Solunum Fonksiyon Testi Laboratuvarı'nda solunum fonksiyon testi yapılarak aynı gün Ege Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (HRCT) çekilmiştir.

#### **Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri:**

- 18 yaş ve üstü
- Tanısı PCR ile doğrulanmış ve/veya radyolojik olarak yüksek olasılıklı kabul edilen COVID-19 enfeksiyonu geçirmiş hastalar
- Yatışı esnasında çekilen bilgisayarlı tomografide bilateral, yaygın parankim tutulumu olan hastalar
- Yatışında ve/veya takip periyodunda solunum yetmezliği gelişen ve oksijen inhalasyonu / HFNO/ NIMV / IMV başlanan hastalar

### Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri:

- Hastanın çalışmaya katılmayı kabul etmemesi
- Altta yatan kronik akciğer hastalığı olması
- Primer ya da metastatik akciğer tümörü varlığı
- Sisteme kayıtlı telefon numarasından hastaya ulaşılamaması

### **3.3. Verilerin Toplanması ve Kaydedilmesi**

Çalışmaya dahil edilme ve çalışmadan dışlanma kriterlerini karşılayan hastaların belirlenmesinden sonra tüm hastaların demografik verileri, semptom başlangıç ve hastaneye yatış tarihleri, sigara kullanım öyküleri, komorbid hastalıkları, düzenli kullandığı ilaç öyküsü, immunsupresyon durumları, başvuru yakınmaları (ateş, kuru öksürük, balgam, nefes darlığı, halsizlik, kas ağrısı, boğaz ağrısı, burun akıntısı/tıkanma, koku kaybı, tat kaybı, bulantı-kusma, baş ağrısı, ishal...), başvuru anındaki vital bulguları, biyokimyasal laboratuvar parametreleri, oksijenizasyon durumları, akciğer grafisi ve HRCT görüntülemelerinde tutulum paternleri, PCR sonuçları, uygulanan tedaviler ve süreleri, mekanik ventilasyon ihtiyaçları (NIMV/IMV), izlem süresince biyokimyasal laboratuvar parametrelerini kapsayan veriler Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hastane Yönetim Bilgi Sistemi'ndeki hasta yatış epikrizlerinden, laboratuvar ve görüntüleme kayıtlarından geriye yönelik taranarak elde edilmiş ve veri tabanına kaydedilmiştir.

Taburculuk tarihinden en az 3 ay sonra kontrol randevusu düzenlenerek hastaneye çağrılan hastalara detaylı semptom sorgulaması yapıp izlemde devamlılık gösteren, yeni eklenen, izlemde kaybolan yakınmalar (öksürük, nefes darlığı, efor dispnesi, halsizlik, kilo kaybı, mood bozukluğu...) kaydedilmiştir. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Solunum Fonksiyon Testi Laboratuvarı'nda solunum fonksiyon testi yapılarak yaş, kilo ve cinsiyete göre standardize edilmiş beklenen değerlere göre zorlu vital kapasite (FVC), birinci saniyedeki zorlu ekspiratuvar hacim (FEV1) ve FEV1/FVC değerleri yüzde (%) ve mililitre (ml) cinsinden kaydedilmiştir. Ege Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (HRCT) çekilerek görüntülemeler alanında deneyimli torasik radyologlar tarafından değerlendirilerek raporlanmıştır.

### 3.4. Radyolojik Bulguların Değerlendirilmesi

İlk BT ve 3. ay izlem BT'lerde dağılım paternleri (santral/periferik/diffüz, anterior/posterior/diffüz, alt/üst/diffüz), sağ/sol tutulan loblar ve tutulan lob sayısı değerlendirilmiştir. İlk BT'de buzlu cam, buzlu cam ve konsolidasyon birlikteliği, kaldırım taşı paterni, pür konsolidasyon, beyaz akciğer, zeminde fibrozis, mediastinel lenfadenopati (LAP), plevral efüzyon, perikardiyal efüzyon; izlem BT'de buzlu cam, buzlu cam ve konsolidasyon birlikteliği, pür konsolidasyon, mediastinel LAP, fibrozis, parankimal bant, mozaik patern gelişimi değerlendirilerek veri tabanına kaydedilmiştir. İlk BT görüntülemelerinde total akciğer, patolojik ve patolojik olmayan alanlar için volümetrik analiz yapılmıştır.

BT görüntülemeleri, yüksek çözünürlüklü protokolde 160 kesitli BT tarayıcı (Aquilion Prime, Toshiba Medical Systems, Tokyo, Japonya) kullanılarak elde edildi. Tarama parametreleri: 120 kVp, 80x0,5 mm kolimasyon, otomatik doz azaltma, 0,5 mm dilim kalınlığında keskin bir algoritma ile rekonstrüksiyon. Torasik girişten diyaframa kadar vücut kısmını içeren aksiyal görüntüler, kontrast madde verilmeden tek bir nefes tutma sırasında inspirasyonda elde edilmiştir. Torasik VCAR v.13 kullanılarak bilgisayar destekli kantitatif skorun (CQS) hesaplanması için görüntüler iş istasyonuna (Gemstone Spectral Imaging viewer software, GE Healthcare) gönderilmiştir. Görüntüler, akciğer parankiminin değerlendirilmesi için optimize edilmiş pencere ayarlarında görüntülenmiştir. Tutulum yüzdesini elde etmek için bilgisayar destekli değerlendirme, toplam akciğer segmentasyonu, pulmoner vasküler yapıların ve hava yollarının segmentasyonunu, toplam akciğer ve ilgili alanın yüzdesinin belirlenmesini içermektedir. -950 Hounsfield Unit (HU) ile -700 HU arası normal akciğerin tanımlanmasında kullanılmıştır.

### 3.5. İstatistiksel Yöntem

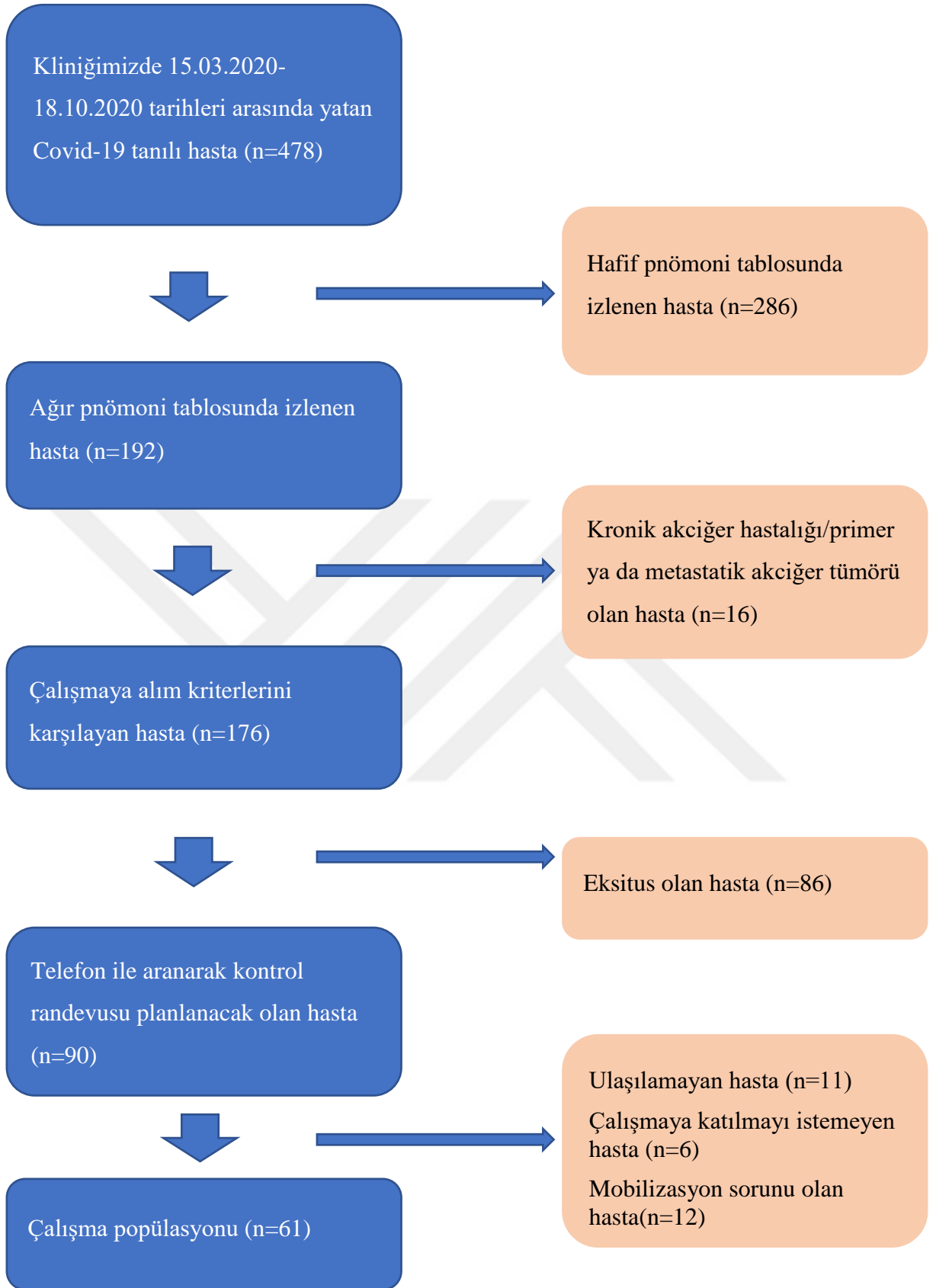
İstatistiksel analiz, IBM SPSS 20.0 for Windows packaged software kullanılarak yapılmıştır. Nümerik değişkenler ortalama ve  $\pm$  standart sapma, kategorik değişkenler sıklık ve yüzde olarak verilmiştir. Gruplar arasında farklar, Student-t Test, Mann-Whitney U, One-Way ANOVA ya da Kruskal Wallis H testi ile değerlendirilmiş, kategorik değişkenler Chi-square test ile değerlendirilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olarak kabul edilmiştir.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Çalışma Popülasyonu

Çalışmamıza Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları yataklı servis ve/veya yoğun bakıma yatışı yapılan, nazofarengeal sürüntüde SARS-CoV-2 PCR pozitifliği saptanan veya çekilen BT’de Covid-19 açısından yüksek olasılıklı olarak kabul edilen 15.03.2020-18.10.2020 tarihleri arasında izlenen toplam 478 hasta dahil edilmiştir. 286 hasta serviste hafif pnömoni tablosunda izlenerek eve taburcu edilmiştir. 10 hastada altta yatan kronik akciğer hastalığı, 6 hastada primer ya da metastatik akciğer tümörü olduğundan çalışmaya dahil edilmemiştir. 176 hasta ağır pnömoni olarak kabul edilmiş, bu hastaların 86’sı hastane yatış sürecinde eksitus olmuştur. 90 hasta taburculuktan ortalama 114 ( $\pm 22$ ) günde telefon ile aranmıştır. 11 hastanın elektronik hasta dosyasına kayıtlı telefon numarası hatalı kaydedilmiş olduğundan veya ulaşılamadığından kontrol randevusu planlanamamıştır. 6 hasta çalışmaya katılmayı reddetmiş, 12 hasta yeterli mobilize olamadığından hastaneye gelemeyeceğini belirtmiştir. 61 hasta kontrol randevusu düzenlenerek çalışmaya dahil edilmiştir.

Hastaların çalışmaya alım süreci Şekil 11’de gösterilmektedir.



**Şekil 11.** Çalışmaya hasta alım süreci ve çalışma protokolünün belirlenmesi

## 4.2. Hastaların Demografik Özellikleri

Kliniğimizde ağır COVID-19 pnömonisi tanısı ile izlenerek taburcu edilen 61 hastanın %59'unun (n=36) erkek cinsiyette ve yaş ortalamasının  $55.2\pm 13.7$  (23-85) yıl olduğu saptanmıştır. Sigara kullanım öyküleri sorgulandığında 43 hastanın (%70.5) hiç sigara içmediği, 6 hastanın (%9.8) aktif sigara içicisi olduğu, 12 hastanın (%19.7) geçmişte sigara kullanıcısı olup bırakmış olduğu görülmüştür. 1 hastanın (%1.6) yurtdışına seyahat öyküsü olup, 4 hastanın (%6.5) sağlık çalışanı olduğu görülmüştür.

Hastaların %62.3'ünde (n=38) komorbid hastalık saptanmıştır. En sık komorbidite olarak hipertansiyon (23/38), ardından diabetes mellitus (14/38), koroner arter hastalığı (7/38), kronik böbrek hastalığı (6/38) olarak bulunmuştur. 7 hastada (%11,5) altta yatan bağışıklık baskılayıcı durum olduğu görülmüştür (kanser kemoterapisi, hematolojik malignite, solid organ transplantasyonu, kortikosteroid tedavi, biyolojik ajanlar vb). Düzenli ilaç kullanımları değerlendirildiğinde 32 hastanın (%52.5) ilaç kullanımı olduğu görülmüştür. İlaç alt gruplarına bakıldığında en fazla kullanılan ilaç grubunun anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACEİ) (11/32) olduğu bunu oral antidiyabetik (OAD) (6/32) ve subkutan insülin (6/32) kullanımı takip etmektedir.

Hastalara ait demografik özellikler Tablo 1'de gösterilmektedir.

**Tablo 1.** Hastaların demografik özellikleri

<b>Demografik Özellikler</b>	<b>Tüm hastalar (n=61)</b>
<b>Erkek, n (%)</b>	36 (59)
<b>Yaş, yıl <math>\pm</math> SS</b>	55,2 $\pm$ 13,7 (min=23 max=85)
<b>Sigara kullanım öyküsü, n (%)</b>	
<b>Hiç içmemiş</b>	43 (70,5)
<b>Bırakmış</b>	12 (19,7)
<b>Aktif içici</b>	6 (9,8)
<b>Komorbidite varlığı, n (%)</b>	
<b>Hipertansiyon</b>	23/38
<b>Diabetes mellitus</b>	14/38
<b>Koroner arter hastalığı</b>	7/38
<b>Kronik böbrek hastalığı</b>	6/38
<b>İmmüsupresyon</b>	7 (11,5)

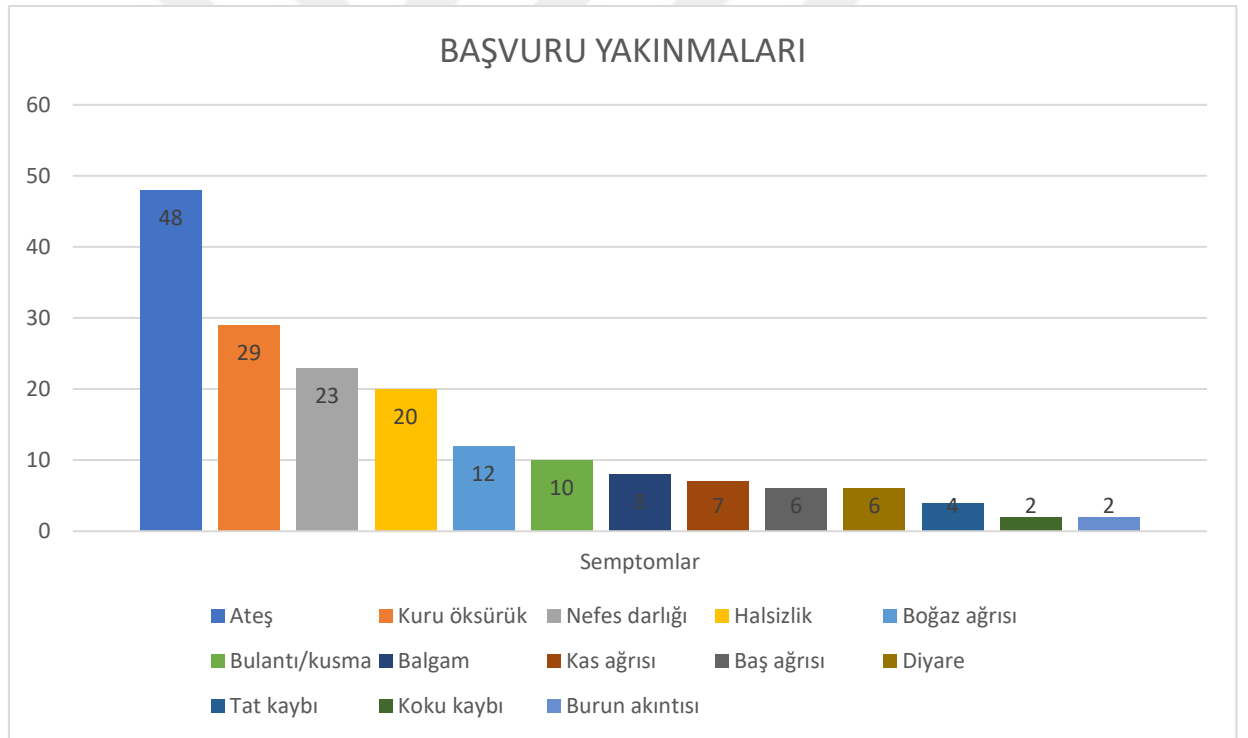
*Kısaltmalar: min= minimum; max=maksimum*

### 4.3. Başvuru Bulguları

#### 4.3.1. Başvuru Anında Semptomlar

Hastaneye başvuru anında hastaların tamamında en az bir yakınma tariflenmiştir. En sık tariflenen semptom 48 hastada (%78) ateş yüksekliği, ikinci sıklıkta görülen başvuru yakınması 29 hastada (%47) kuru öksürük olarak kaydedildi. 23 (%37) hastada nefes darlığı, 20 hastada (%32) halsizlik, 12 hastada (%19) boğaz ağrısı, 10 hastada (%16) bulantı ve kusma, 8 hastada (%13) balgam çıkarma, 7 hastada (%11) kas ağrısı, 6 hastada (%9) baş ağrısı, 6 hastada (%9) ishal, 4 hastada (%6) tat kaybı, 2 hastada (%3) koku kaybı, 2 hastada (%3) burun akıntısı/tıkanıklığı yakınması tariflenmekteydi.

Hastalara ait yakınmalar Şekil 12’de gösterilmektedir.



Şekil 12. Hastaların başvuru yakınmaları

(n değeri kullanılarak gösterilmiştir, toplam n=61 hasta)

### 4.3.2. Başvuru Anındaki Laboratuvar Parametreleri

Hastaneye başvurduktan sonra Covid-19 pnömonisi nedeniyle yatışı planlanan hastalardan, prognostik öneme sahip kan tetkikleri (toplam lökosit sayısı, lenfosit sayısı, nötrofil sayısı, hemoglobin düzeyi, CRP, ferritin, D-dimer, LDH, AST, ALT) Tablo 2’de gösterilmektedir.

**Tablo 2.** Başvuru Anındaki Laboratuvar Parametreleri

	<b>Ortalama</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maksimum</b>
Lökosit ( $10^3/\mu\text{L}$ )	6629 ( $\pm 3475$ )	2710	21190
Lenfosit ( $10^3/\mu\text{L}$ )	1386 ( $\pm 1279$ )	250	10230
Nötrofil ( $10^3/\mu\text{L}$ )	4524 ( $\pm 2909$ )	522	17640
Hemoglobin (g/dL)	13 ( $\pm 1.7$ )	8.7	18
CRP (mg/L)	62.9 ( $\pm 54.4$ )	1.06	251.34
Ferritin ( $\mu\text{g/L}$ )	711 ( $\pm 644$ )	55	2891
D-dimer ( $\mu\text{g/L}$ )	1734 ( $\pm 5624$ )	178	4225
LDH (U/L)	326 ( $\pm 171$ )	117	1285
AST (U/L)	34 ( $\pm 18$ )	6	117
ALT (U/L)	28 ( $\pm 14$ )	5	66

*Kısaltmalar: CRP= C reaktif protein; LDH= Laktat dehidrogenaz; AST= Aspartat aminotransferaz; ALT: Alanin aminotransferaz*

Hastaneye başvuruda, nazofarengal sürüntüde 55 hastanın (%90.2) SARS-CoV-2 PCR pozitif saptanırken; 6 hastanın (%9.8) SARS-CoV-2 PCR negatif ancak BT görüntülemeleri Covid-19 açısından yüksek olasılıklı anlamlı olarak kabul edilmiştir.

### 4.3.3. Başvuru Anındaki Radyolojik Bulgular

Çalışmamıza dahil edilen 61 hastanın değerlendirilmesinde; 57 hastaya (%93.4) postero anterior akciğer grafisi çekilmiştir. Çekilen grafilerde 10 hastada (%17.5) direkt grafiye yansıyan bir bulgu gözlenmezken, 47 (%82.5) hastanın akciğer grafisi patolojik olarak değerlendirilmiştir. 47 infiltrasyon saptanan grafinin 41'inde (%87.2) tutulum bilateralken, 6'sında (%12.8) tutulumun unilateral olduğu görülmüştür.

Direkt grafi bulguları değerlendirildiğinde 43 hastada (%75.4) buzlu cam alanları, 29 hastada (%50.9) konsolidasyon, 20 hastada (%35.1) asiner yama bulgularının olduğu görülmüştür.

Hastaların ilk başvurusunda çekilen direkt grafi bulguları Tablo 3'te gösterilmektedir.

**Tablo 3.** Başvuru anındaki akciğer direkt grafisi bulguları

Grafi Bulguları	n (%)
Tutulum yok	10 (17.5)
Tutulum var	47 (82.5)
Unilateral	6 (12.8)
Bilateral	41 (87.2)
Buzlu cam	43 (75.4)
Konsolidasyon	29 (50.9)
Asiner yama	20 (35.1)

n=57 hasta üzerinden değerlendirilmiştir.

Pandeminin başlangıcında, solunumsal semptomlarla hastaneye başvuran, Covid-19 pnömonisi düşündüren hastalarımızın tamamı toraks bilgisayarlı tomografi ile değerlendirilmiştir. Başvuru anında çekilen toraks bilgisayarlı tomografi görüntülemeleri değerlendirildiğinde 61 hastanın tamamında tutulum mevcut ve dağılım multifokal olduğu görülmüştür.

57 hastada (%93.4) bilateral, 60 hastada (%98.4) periferik ve diffüz, 49 hastada (%80.3) 5 akciğer lobunun da etkilendiği görülmüştür.

BT görüntülemelerine yansıyan radyolojik lezyonlar değerlendirildiğinde 58 hastada (%95.1) buzlu cam görünümü, 40 hastada (%65.6) buzlu cam ve konsolidasyon birlikteliği, 17 hastada (%27.9) pür konsolidasyon, 16 hastada (%26.2) kaldırım taşı görünümü mevcuttur.

58 hastada yatış anında çekilen BT'deki patolojik tutulumun volümetrik analizinde %27.2 ( $\pm 16.5$ ) tutulum olduğu saptanmıştır.

Hastaların ilk başvurusunda çekilen toraks BT bulguları Tablo 4'te gösterilmektedir.

**Tablo 4.** Başvuru anındaki toraks BT bulguları

<b>İlk BT Bulguları</b>	<b>n (%)</b>
Tutulum var	61 (100)
Multifokal	61 (100)
Unilateral	4 (6.6)
Bilateral	57 (93.4)
<u>Dağılım</u>	
Santral	1 (1.6)
Periferik	31 (50.8)
Diffüz	29 (47.5)
Buzlu cam	58 (95.1)
Buzlu cam + Konsolidasyon	4 (65.6)
Pür konsolidasyon	17 (27.9)
Kaldırım taşı	16 (26.2)
Mediastinel LAP	11 (18)
Perikardiyal efüzyon	6 (10)
Plevral efüzyon	4 (6.5)

<u>Tutulan lob sayısı</u>	
1 lob	3 (4.9)
2 lob	4 (6.6)
3 lob	1 (1.6)
4 lob	4 (6.6)
5 lob	49 (80.3)
Patolojik tutulum yüzdesi	%27,2 ( $\pm$ 16,5)
Patolojik tutulum volüm (L)	0,82 ( $\pm$ 0,31)

#### 4.4. Hastane İzlem Bulguları

Covid-19 pnömonisi nedeniyle kliniğimizde yatışı planlanan tüm hastalarda başvuru anında solunum yetmezliği mevcuttu. İzlemede oksijen ihtiyacı artan, non invaziv veya invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı gelişen 22 hasta kliniğimizde bulunan Göğüs Hastalıkları yoğun bakım ünitesine devredildi. 16 hastaya mekanik ventilasyon uygulandı, bunların tamamına NIMV uygulanmış olup, 5 hastaya önce NIMV uygulanmış ardından IMV' ye geçilmiştir. 1 hastada ise önce IMV, ardından NIMV uygulanmıştır.

Hastaların aldıkları tedavilere bakıldığında 53 hastaya (%86.9) favipiravir, 27 hastaya (%44.3) kortikosteroid, 15 hastaya (%24.6) tocilizumab, 4 hastaya (%6.6) intravenöz immunglobulin (IVIG) tedavisi verilmiştir. Bununla birlikte yatışı boyunca 52 hastaya (%85.2) hastaya düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), 30 hastaya (%49.2) n-asetilsistein, 31 hastaya (%50.8) beta laktam grubu antibiyotik, 20 hastaya (%32.8) hastaya florokinolon grubu antibiyotik tedavisi verilmiştir.

Hastanede yatış süresi minimum 4, maksimum 51 gün olmak üzere ortalama 13.2 ( $\pm$ 7.1) gün olarak hesaplanmıştır. Yoğun bakım yatışı olan 22 hastanın yoğun bakım yatış süresi ise minimum 2 gün maksimum 46 gün ve ortalama 9.7 ( $\pm$ 9,6) gün olarak bulunmuştur.

Hastanedeki izlem ve uygulanan tedaviler Tablo 5'te gösterilmektedir.

**Tablo 5.** Hastane izlem bulguları

<b>Parametreler</b>	<b>n (%)</b>
Oksijen inhalasyonu	61 (100)
Yoğun bakım ihtiyacı	22 (36)
NIMV	16 (26)
IMV	6 (9.8)
Hastane yatış süresi (gün)	13,2 ( $\pm$ 7.1)
Yoğun bakım yatış süresi (gün)	9.7 ( $\pm$ 9.6)
<u>Uygulanan tedaviler</u>	
Favipiravir	53 (86.9)
DMAH	52 (85.2)
Beta laktam grubu antibiyotik	31 (50.8)
N-asetilsistein	30 (49.2)
Kortikosteroid	27 (44.3)
Florokinolon grubu antibiyotik	20 (32.8)
Tocilizumab	15 (24.6)
IVIG	4 (6.6)

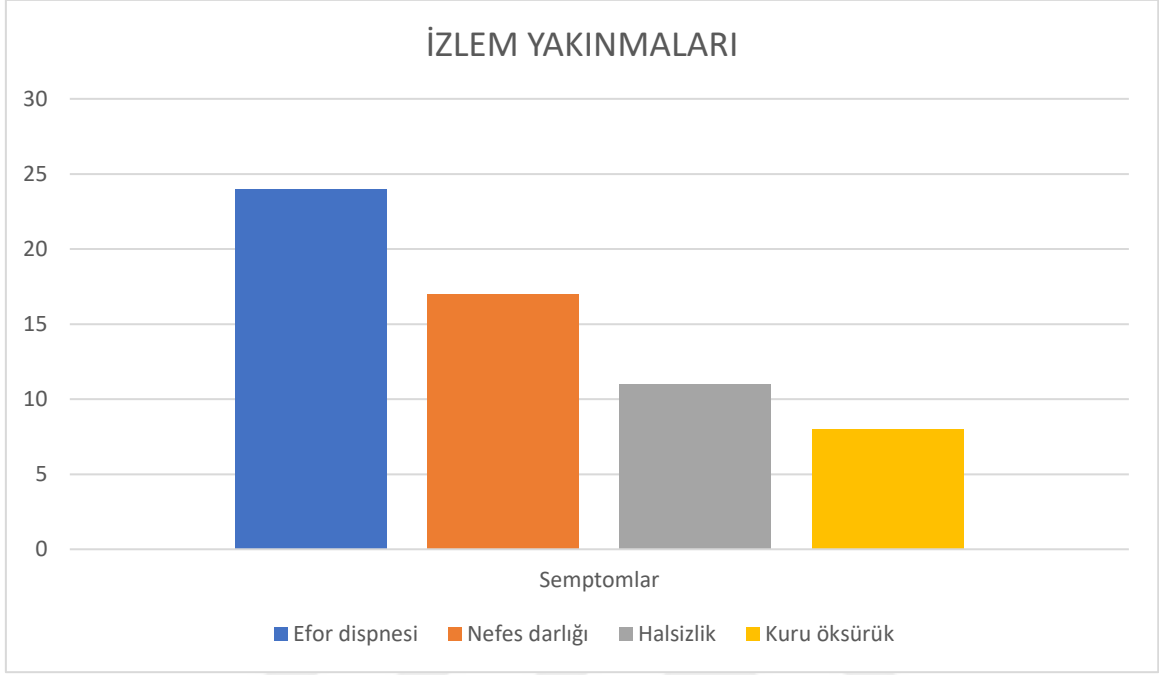
*Kısaltmalar: NIMV=Non invaziv mekanik ventilasyon; IMV= İnvaziv mekanik ventilasyon; IVIG=İntravenöz immunglobulin; DMAH=Düşük molekül ağırlıklı heparin*

#### **4.5. Taburculuk Sonrası Kontrol**

61 hastaya taburculuk sonrası ortalama 114 ( $\pm$ 22) günde kontrol randevusu düzenlenmiş ve detaylı semptom sorgulaması yapılmıştır. 44 hastada (%71) devam eden veya izlemde yeni gelişen yakınma tariflenmiştir.

En sık tariflenen yakınma 24 hastada (%58.5) efor dispnesi olup, bunu ikinci sıklıkta 17 hastada (%41) nefes darlığı takip etmektedir. Üçüncü sıklıkta 11 hastada (%26) halsizlik, dördüncü sıklıkta 8 hastada (%19) kuru öksürük tariflenmektedir.

Hastalara ait izlem yakınmaları Şekil 13'te gösterilmektedir.



**Şekil 13.** Hastaların izlem yakınmaları

(n değeri kullanılarak gösterilmiştir, toplam n=41 hasta)

57 hasta, taburculuk sonrası kontrollerinde SFT ile değerlendirilmiştir. Ortalama FVC değeri 3470 mL ( $\pm 998$ ), beklenene göre ortalama %97; ortalama FEV1 değeri 2832 mL ( $\pm 795$ ), beklenene göre ortalama %98; FEV1/FVC oranı beklenene göre ortalama %82 olarak ölçülmüştür.

İzlemde hastaların tamamı BT ile değerlendirilmiş olup izlem BT bulgularına bakıldığında; 20 hastanın (%32.8) BT'sinin tamamen normal olduğu, 41 hastada (%67.2) sekeler bulguların mevcut olduğu görülmüştür. Sekeler bulgular olan hastaların görüntülemelerinin dağılım paternlerine bakıldığında 29 hastada (%70) multifokal dağılım; 27 hastada (%65) bilateral tutulum; 29 hastada (%70) periferik ve diffüz dağılım izlenmiştir.

İzlem BT'lerdeki radyolojik bulgular değerlendirildiğinde en sık olarak görülen bulgu mozaik patern olup %78 oranında 32 hastada izlenmiştir. Bunu ikinci sıklıkta %68 oranında 28 hastada görülen parankimal bantlar takip etmektedir. Üçüncü sıklıkta 23 hastada %56 oranında

buzlu cam alanları, dördüncü sıklıkta %34 oranında 14 hastada fibrozis takip etmektedir. Özel radyolojik bulgular hastalarda bir arada görülebilmektedir.

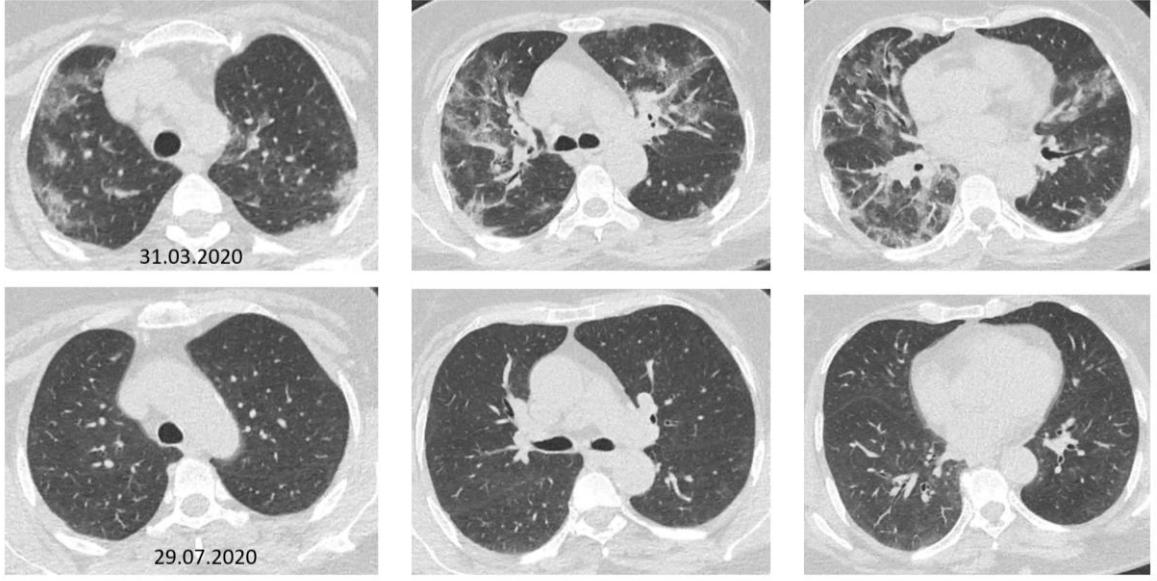
Hastaların 3.ay kontrollerinde çekilen toraks BT bulguları Tablo 6’da gösterilmektedir.

**Tablo 6.** İzlem toraks BT bulguları

<b>İzlem BT Bulguları</b>	<b>n (%)</b>
<u>Odak</u>	
Tek	12 (30)
Multifokal	29 (70)
<u>Dağılım</u>	
Unilateral	14 (35)
Bilateral	27 (65)
Diffüz ve periferik dağılım	29 (70)
<u>Radyolojik paternler</u>	
Mozaik patern	32 (78)
Parankimal bant	28 (68)
Buzlu cam	23 (56)
Fibrozis	14 (34)

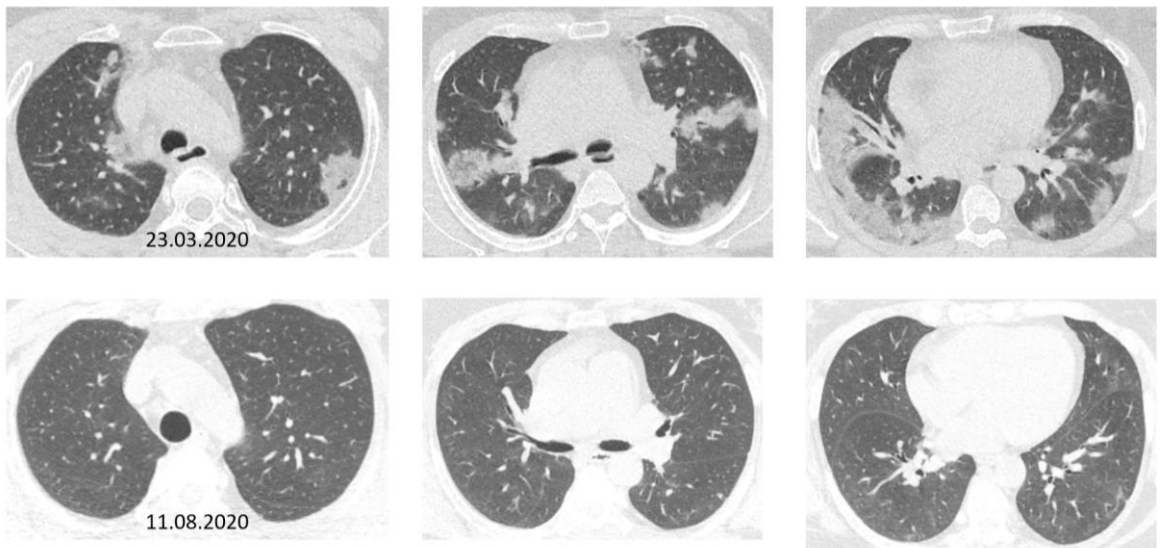
n=41 hasta üzerinden değerlendirilmiştir.

Çalışmamıza dahil edilen 61 yaşında diabetes mellitus ve hipertansiyon tanıları olan bir kadın hastaya ait başvuru anında ve kontrolünde çekilen BT bulguları Şekil 14’te gösterilmektedir. Başvuru anında çekilen BT’de bilateral üst loblardan başlayarak alt loblara kadar devam eden, periferik yerleşimli buzlu cam ve konsolidasyon alanları görülmektedir. Taburculuğundan 105.günde çekilen BT’de bazallerde dağınık sekel buzlu cam alanları izlenmektedir.



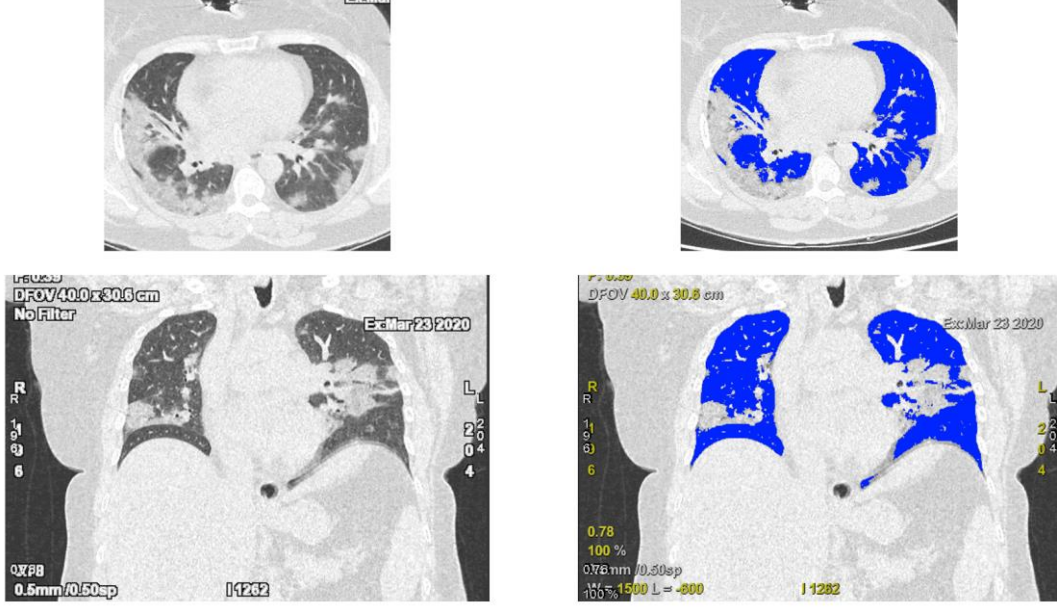
**Şekil 14.** 61 yaşında kadın hastaya ait başvuru ve izlem BT görüntülemeleri

Şekil 15'te 54 yaşında hipotiroidi tanılı bir kadın hastaya ait başvuru anında ve kontrolünde çekilen BT bulguları görülmektedir. Başvuru BT anında çekilen BT görüntülemelerinde bilateral, dağınık yerleşimli, bazallere doğru artış gösteren, organize pnömoni benzeri konsolidasyon alanları izlenmektedir. Taburculuğundan 120.günde çekilen kontrol BT'de mozaik patern, bazallerde buzlu cam alanları ve parankimal bantlar görülmektedir.



**Şekil 15.** 54 yaşında kadın hastaya ait başvuru ve izlem BT görüntülemeleri

Şekil 16’da aynı hastaya ait başvuru BT görüntülemelerinin volümetrik analizi görülmektedir.



Şekil 16. 54 yaşında kadın hastaya ait başvuru BT ve volümetrik analiz görüntülemeleri

#### 4.6. Mekanik ventilasyon uygulanan hastalardaki izlem

Hastane yatışı sırasında MV uygulanan ve uygulanmayan hastaların izlem semptomları sorgulandığında her iki grup arasında yakınmalar açısından bir fark saptanmamıştır ( $p=0.76$ ).

Nefes darlığı yakınmasına bakıldığında da MV uygulanan grupta nefes darlığı yakınmasının MV uygulanmayan gruba göre daha fazla olduğu görülmüştür ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p=0.24$ ).

Sekel bulgu gelişimi ile MV ilişkisine bakıldığında; MV uygulanan 16 hastanın 12’sinde (%75), MV uygulanmayan 45 hastanın 29’unda (%64) sekel bulgu saptanmıştır. MV uygulananlarda sekel bulgular daha fazla görülmekle birlikte istatistiksel anlamlılığa ulaşamamıştır ( $p=0.54$ ). MV uygulanan 16 hastada; MV uygulanmış olmanın izlem BT’deki özel radyolojik bulguların varlığına olan etkisinin değerlendirilmesinde; MV uygulanan hastaların 8’inde (%50) izlem BT’de sekel olarak fibrozis görüldüğü; MV uygulanmayan hastaların 6’sında (%13.3) izlem BT’de sekel olarak fibrozis görüldüğü saptanmıştır ve aradaki

fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0.005$ ). İzlem BT’de sekel olarak parankimal bant da MV uygulanan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha fazla görülmüştür (%69’a karşın %38) ( $p=0.04$ ). Benzer olarak izlem BT’lerde MV uygulanan grupta tutulan lob sayısı ortalaması MV uygulanmayan gruba göre daha fazla bulunmuştur (3,3’e karşın 1,7) ( $p=0.02$ ). Buna karşın, MV uygulamasının izlemde mozaik patern oranı üzerine etkisi bulunmamıştır ( $p=0.39$ ).

MV uygulanan ve uygulanmayan grup arasındaki farklar Tablo 7’de gösterilmektedir.

**Tablo 7.** Mekanik ventilasyon uygulamasının izlem bulgularına etkisi

	<b>MV (+) (n=16)</b>	<b>MV (-) (n=45)</b>	<b>p değeri</b>
<b>İzlemde herhangi semptom varlığı, n (%)</b>	12 (75.0)	32 (71.0)	0.76
<b>İzlemde nefes darlığı n (%)</b>	11 (69.0)	22 (49.0)	0.24
<b>İzlem BT’de sekel bulgu varlığı n (%)</b>	12 (75.0)	29 (64.0)	0.54
<b>İzlem BT’de mozaik patern n (%)</b>	10 (62.5)	22 (49.0)	0.39
<b>İzlem BT’de fibrozis n (%)</b>	8 (50.0)	6 (13.3)	<b>0.005</b>
<b>İzlem BT’de parankimal bant n (%)</b>	11 (69.0)	17 (38.0)	<b>0.04</b>
<b>İzlem BT’de tutulan lob sayısı</b>	3,3	1,7	<b>0.02</b>

#### 4.7. Sekel Bulguların Varlığına Etki Eden Faktörlerin Değerlendirilmesi

##### 4.7.1. Demografik verilerin sekel bulgu varlığına etkisi

Kontrol BT’lerde sekel bulgu saptanan 41 hasta ve saptanmayan 20 hasta karşılaştırıldığında; sekel bulgu saptanan grubun ortanca yaşları 59.6 ( $\pm 10.9$ ), saptanmayan grubun ortanca yaşları 47.2 ( $\pm 15.7$ ) olarak bulunmuştur, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0.002$ ).

Ek hastalıkların sekel bulgularla olan ilişkisine bakıldığında ise sekel bulguları olan grupta komorbidite oranı daha yüksek olmakla birlikte aradaki fark anlamlı değildir (%66'ya karşın %55) (p=0.57).

Hastaların sigara kullanım durumlarının sekel varlığına etkisi değerlendirildiğinde sekel bulguları olan hastalarda sigara kullanımının daha yüksek oranda görüldüğü saptanmıştır ancak fark anlamlı bulunmamıştır (%32'ya karşın %25) (p=0.31).

Demografik verilerin sekel bulgulara olan etkisi Tablo 8'de gösterilmektedir.

**Tablo 8.** Demografik verilerin sekel bulgulara olan etkisi

	<b>Sekel (+) (n=41)</b>	<b>Sekel (-) (n=20)</b>	<b>p değeri</b>
<b>Yaş (yıl)</b>	59.6 (±10.9)	47.2 (±15.7)	<b>0.002</b>
<b>Erkek n (%)</b>	24 (59)	12 (60)	0.9
<b>Komorbidite varlığı n (%)</b>	27 (66)	11 (55)	0.57
<b>Sigara n (%)</b>	13 (32)	5 (25)	0.31

#### **4.7.2. Başvuru anındaki laboratuvar parametrelerinin sekel bulgu varlığına etkisi**

Hastaların ilk başvurudaki laboratuvar parametrelerinin sekel bulgularla olan ilişkisi değerlendirildiğinde; kandaki lenfosit sayısı açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. CRP, ferritin ortalama değerlerinin sekel olan grupta sekel olmayan gruba göre daha yüksek olduğu görülmüştür, ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. LDH değerinin ise sekel bulgular saptanan grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu görülmüştür (p=0.01).

#### 4.7.3. Başvuru anındaki radyolojik görüntüleme bulgularının sekel varlığına etkisi

Hastalara başvuru anında çekilen HRCT görüntülemelerinde yapılan volümetrik analizle, kontrol BT'deki sekel bulgular ilişkilendirildiğinde; 58 hasta üzerinden yapılan değerlendirmede kontrol BT'de sekel bulgu saptanan 39 hastanın ilk BT'deki patolojik tutulum yüzdesi ortalama %28, sekel bulgu saptanmayan 19 hastanın ilk BT'deki patolojik tutulum yüzdesi ortalama %25 olarak bulunmuştur. Sekel bulgular saptanan grupta patolojik tutulum oranı daha fazla olmakla beraber aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0.18). Benzer şekilde kontrol BT'de sekel bulgu saptanan hastaların ilk BT'deki patolojik tutulum volümü ortalama 0,85 L, kontrol BT'de sekel bulgu saptanmayan hastaların ilk BT'deki patolojik tutulum volümü ortalama 0,75 L olarak saptanmıştır (p=0.07).

Başvuru anındaki laboratuvar ve görüntüleme bulgularının sekel varlığına etkisi Tablo 9'da özetlenmektedir.

**Tablo 9.** Başvuru anındaki laboratuvar ve görüntüleme bulgularının sekel varlığına etkisi

	<b>Sekel (+)</b> <b>(n=41)</b>	<b>Sekel (-)</b> <b>(n=20)</b>	<b>p değeri</b>
<b>Lenfosit (10<sup>3</sup>/μL)</b>	1407 (±1485)	1343 (±724)	0.69
<b>CRP (mg/L)</b>	70,4 (±58,6)	47,5 (±41,9)	0.15
<b>Ferritin (μg/L)</b>	785 (±728)	525 (±302)	0.47
<b>LDH (U/L)</b>	362 (±188)	241 (±74)	<b>0.01</b>
<b>D dimer (μg/L)</b>	2051 (±6744)	1026 (±906)	0.84
<b>İlk BT patolojik tutulum oranı, (%) (n=58)</b>	%28	%25	0.18
<b>İlk BT patolojik volüm, L (n=58)</b>	0,85	0,75	0.07

#### **4.7.4. Uygulanan tedaviler ile sekel bulgu varlığının karşılaştırılması**

Sekel bulgular kalan ve kalmayan iki grubun hastane izlemi boyunca aldıkları tedavilere bakıldığında; sekel kalan grupta kortikosteroid, tocilizumab ve favipiravir tedavilerinin oransal olarak daha fazla verildiği görülmüştür. Ancak uygulanan tedaviler ile sekel bulgular arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

#### **4.7.5. Hastane yatış süresi ve MV uygulamalarının sekel varlığına etkisi**

Sekel bulgu olan ve olmayan iki grubun hastane yatış süresi ve yoğun bakım ünitesi süreleri karşılaştırıldığında; sekel bulgu olan grupta ortalama hastane yatış süresi ve ortalama yoğun bakım ünitesi yatış süresi sekel bulgu olmayan gruba göre daha fazla bulunmuştur. Ancak iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Mekanik ventilasyon ile sekel bulgular arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; sekel bulgu olan hasta grubuna daha yüksek oranda mekanik ventilasyon uygulandığı görülmüştür ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p=0.54$ ).

#### **4.7.6. Hastane izlem sürecindeki laboratuvar parametrelerinin sekel varlığına etkisi**

Hastane yatışının 3 ila 6.gününde bakılan laboratuvar parametrelerinin sekel bulgularla olan ilişkisi değerlendirildiğinde kandaki lenfosit sayısının, ferritin, D-dimer iki grup arasında anlamlı bir fark oluşturmadığı görülmektedir. 7 ila 10.gündeki kontrol değerlerinde de benzer şekilde iki grup arasında fark bulunmamıştır.

CRP değerleri karşılaştırıldığında hem 3-6.günde hem de 7-10.günde sekel kalan grupta daha yüksek olduğu görülmektedir. LDH değeri de benzer olarak hem 3-6.günde hem de 7-10.günde sekel kalan grupta daha yüksek saptanmıştır, fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0.02$  ve  $0.04$ ).

Hastane izlemi ve uygulanan tedavilerin sekel bulgu varlığına etkisi Tablo 10'da gösterilmektedir.

**Tablo 10.** Hastane izlemi, uygulanan tedaviler ve laboratuvar parametrelerinin sekel bulgu varlığına etkisi

	<b>Sekel (+) (n=41)</b>	<b>Sekel (-) (n=20)</b>	<b>p değeri</b>
<b>Hastane yatış süresi (gün)</b>	13.5 (±7.8)	12.5 (±5.4)	0.72
<b>Yoğunbakım yatış süresi (gün)</b>	11 (±10.8)	7 (±6.3)	0.28
<b>MV uygulanması n (%)</b>	12 (29.0)	4 (20.0)	0.54
<b>Kortikosteroid n (%)</b>	21 (51.0)	6 (30.0)	0.17
<b>Tocilizumab n (%)</b>	11 (27.0)	4 (20.0)	0.75
<b>Favipiravir n (%)</b>	38 (93.0)	15 (75.0)	0.10
<b>Lenfosit 3-6. gün (10<sup>3</sup>/µL)</b>	1292 (±1069)	1127 (±526)	0.79
<b>CRP 3-6. gün (mg/L)</b>	98.4 (±81)	63.3 (±69)	<b>0.05</b>
<b>Ferritin 3-6. gün (µg/L)</b>	940 (±1246)	1104 (±1050)	0.51
<b>LDH 3-6. gün (U/L)</b>	394 (±257)	277 (±132)	<b>0.02</b>
<b>D-dimer 3-6. gün (µg/L)</b>	993 (±644)	1015 (±907)	0.76
<b>Lenfosit 7-10. gün (10<sup>3</sup>/µL)</b>	2074 (±2574)	1621 (±623)	0.23
<b>CRP 7-10. gün (mg/L)</b>	52 (±65)	35 (±49)	0.17
<b>LDH 7-10. gün (U/L)</b>	333 (±129)	261 (±105)	<b>0.04</b>
<b>D-dimer 7-10. gün (µg/L)</b>	1685 (±1322)	1634 (±1199)	0.94

#### 4.7.7. Taburculuk sonrası kontrol bulgularının sekel varlığına etkisi

Hastalara taburculuğundan en az 3 ay sonra yapılan kontrollerdeki bulgular ile sekel varlığı ilişkilendirildiğinde; sekel bulgusu olan hastaların oransal olarak daha fazla yakınma tariflediği görülmektedir ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0.54).

En sık görülen semptom olan nefes darlığı yakınmasıyla sekel bulguların varlığı arasındaki ilişkiye bakıldığında; sekel bulgusu olan 41 hastanın 24'ünde (%58.5); sekel bulgusu olmayan 20 hastanın 9'unda (%45.0) hala devam eden nefes darlığı yakınması olduğu görülmüştür (p=0.41).

Solunum fonksiyon testi parametrelerinin sekel bulgularla olan ilişkisine bakıldığında; SFT yapılan 57 hasta üzerinde yapılan değerlendirmede; sekel bulgu olan 40 hastada ortalama FEV1 değeri 2619 mL ( $\pm 722$ ), sekel bulgu olmayan 17 hastada ortalama FEV1 değeri 3333 mL ( $\pm 749$ ) (p=0.003); FEV1 beklenene göre % değeri sekel olan grupta %97, sekel olmayan grupta %100 (p=0.24); sekel bulgu olan grupta ortalama FVC değeri 3216 mL ( $\pm 938$ ), sekel bulgu olmayan grupta 4069 mL ( $\pm 894$ ) (p=0.003); FVC beklenene göre % değeri sekel olan grupta %95, sekel olmayan grupta %102 (p=0.038) olarak bulunmuştur. FEV1/FVC oranlarında anlamlı bir fark görülmemiştir.

İzlemdeki kontrol bulgularının sekel varlığına etkisi Tablo 11'de gösterilmektedir.

**Tablo 11.** İzlemdeki kontrol bulgularının sekel varlığına etkisi

	<b>Sekel (+) (n=41)</b>	<b>Sekel (-) (n=20)</b>	<b>p değeri</b>
<b>Semptom varlığı n (%)</b>	31 (76.0)	13 (65.0)	0.54
<b>Nefes darlığı n (%)</b>	24 (58.5)	9 (45.0)	0.41
<b>FEV1 (mL)</b>	2619 ( $\pm 722$ )	3333 ( $\pm 749$ )	<b>0.003</b>
<b>FEV1 (%)</b>	%97	%100	0.24
<b>FVC (mL)</b>	3216 ( $\pm 938$ )	4069 ( $\pm 894$ )	<b>0.003</b>
<b>FVC (%)</b>	%95	%102	<b>0.038</b>

## 5. TARTIŞMA

Çalışmamızda SARS-CoV-2'ye bağlı ağır pnömoni, ciddi solunum yetmezliği ve/veya mekanik ventilasyon gereksinimi olan hastalarda; başvuru bulguları ve hastane izlemi, taburculuk sonrası devam eden klinik, radyolojik bulgular ve bu bulguların gelişimine etki eden faktörler değerlendirilmiştir. Bao ve arkadaşları tarafından, Aralık 2019 ile Şubat 2020 tarihleri arasında yayınlanmış Covid-19 pnömonisinde radyolojik bulguların değerlendirildiği 13 makalenin analiz edildiği ABD'de yapılan bir meta analizde en sık görülen radyolojik bulgu %83,3 oranında buzlu cam alanları olmakla beraber bunu %58,4 oranında buzlu cam alanları ve konsolidasyon birlikteliği takip etmiş ve dağılım paterninin büyük oranda bilateral ve periferik ağırlıkta olduğu kaydedilmiştir. Bronşektazi, plevral efüzyon, perikardiyal efüzyon ve lenfadenopatiler daha düşük yüzdelerde görülmüştür (26). Bizim çalışmamızda da başvuru anında tüm hastalar toraks BT ile değerlendirilmiş multifokal, bilateral, periferik ve diffüz dağılım paterni izlenmiştir. En sık görülen radyolojik paternlerin buzlu cam alanları, buzlu cam ve konsolidasyon alanları birlikteliği olduğu görülmüştür.

Saloner ve arkadaşları tarafından 21 Nisan 2020-29 Mayıs 2020 tarihleri arasında hastanede Covid-19 nedeniyle yatan ve taburcu edilen 143 hastanın ilk semptom başlangıcından ortalama 60 gün sonra yapılan değerlendirilmesinde; hastaların %55'inde 3 veya daha fazla semptom tariflenmiştir. En sık yakınmalar halsizlik ve nefes darlığı olarak kaydedilmiştir (28). Çin'de, Covid-19 nedeniyle hastanede izlenen ve taburcu edilen 538 hastaya taburculuk sonrası ortalama 97.günde yapılan telefon anketinde de hastalarda %50'ye varan oranda halsizlik, yorgunluk, miyalji gibi konstitusyonel semptomlar görülürken, en sık tariflenen solunumsal semptom efor dispnesi olarak raporlanmıştır (29). Huang ve arkadaşları tarafından Çin'de taburculuktan 6 ay sonra Covid-19 geçiren hastaları değerlendiren bir kohort çalışmasında da bizim sonuçlarımızla benzer şekilde hastaların %76'sı izlemde en az bir yakınma tariflemiştir. Bunu en sık oranda yorgunluk ve kas güçsüzlüğü oluşturmuştur (32). Bizim çalışmamızda da taburculuk sonrası 3.aydaki kontrolde izlemde devamlılık gösteren ve yeni eklenen yakınmalar sorgulandığında; hastaların %71'inde en az bir yakınma tariflenmiştir. En sık görülen yakınmalar efor dispnesi, nefes darlığı, halsizlik ve kuru öksürük olarak kaydedilmiştir.

Gonzalez ve arkadaşları tarafından, ARDS tablosunda yoğun bakımda izlenen ve taburcu edilen 62 hastanın 3.ay pulmoner fonksiyon ve radyolojik bulgularının değerlendirildiği bir çalışmada da bizim hasta grubumuzla benzer şekilde hastaların %73'ü en az bir yakınma tariflemekte ve öksürük ve dispne izlemde görülen en sık yakınmaları oluşturmaktadır (38). Shah ve arkadaşları tarafından Kanada'da Covid-19 nedeniyle hastane yatışı sonrası 12.haftada solunumsal bulguların değerlendirildiği bir çalışmada da en sık devam eden semptomlar dispne

ve öksürük olarak saptanmıştır. Farklı olarak hastaların %52'sinde bozulmuş DLCO, %45'inde restriktif patoloji düşündürülen azalmış akciğer kapasitesi saptanmış ve %11'inde ise FEV1/FEVC<%70 olarak bulunmuştur (33). Huang ve arkadaşlarının çalışmasında yapılan solunum fonksiyon testinde oksijen ihtiyacı ve mekanik ventilasyona gidiş olan hasta grubunda difüzyon kapasitesinin daha düşük olduğu bulunmuştur. Diğer solunum fonksiyon testi parametrelerinde ise anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır (32). Ancak bizim çalışmamızda hastalara yapılan solunum fonksiyon testlerinde beklenen değere göre bir kayıp gözlenmemiştir.

Ortalama 3.aydaki kontrollerinde tüm hastalara kontrol toraks BT çekilerek, BT görüntülemeleri alanında uzman torasik radyoloji hekimleri tarafından ilk BT ile kıyaslamalı olarak değerlendirilmiştir. Hastaların %67'sinde kontrol BT'de sekel bulgular gözlenmiştir. Sekel bulgular çoğunlukla bilateral, multifokal, diffüz ve periferik dağılım paternine uymaktadır. Özel radyolojik paternlere bakıldığında sekel bulguların en büyük kısmını hastaların %78'inde görülen mozaik patern oluşturmaktadır. Bunu sırasıyla parankimal bant, buzlu cam alanları ve fibrozis bulguları takip etmektedir.

Shah ve arkadaşlarının çalışmasında taburculuk sonrası 12.haftada çekilen BT'ler değerlendirildiğinde hastaların %55'inde rezidü buzlu cam alanları ve retiküler opasitelerden oluşan sekel bulgular görülmüştür. Sekel BT bulguların mekanik ventilasyon ve oksijen inhalasyonu gereksinimi olan hastalarda daha yüksek oranda görülmüştür (33). Bu çalışma ağır hasta grubunda sekel bulguların daha sık görülmesiyle çalışmamızı destekler nitelikte olmakla beraber, bizim hasta grubumuzun solunum fonksiyon testi bulgularıyla örtüşmemektedir.

Huang ve arkadaşlarının çalışmasında kontrol BT'lerde en sık görülen radyolojik bulgular ise buzlu cam alanları ve lineer parankimal çizgiler olarak saptanmıştır. Hastalar oksijen ihtiyacı olmayanlar, oksijen inhalasyonu ile izlenenler ve HFNO/NIMV/IMV ihtiyacı gelişenler olarak üç gruba ayrılarak değerlendirilmiş ve 6.ayda çekilen kontrol BT'de sekel görülme oranları sırasıyla %52/%54/%54 olarak saptanmıştır (32). Solunum yetmezliği olan daha ağır hasta grubunda sekel oranının fazla olması çalışmamızı destekler niteliktedir. Bizim çalışmamızdaki hasta grubu ile kıyaslandığında oranın nispeten daha düşük olması çalışmamızın 3.ay, Huang ve arkadaşlarının 6.ay kontrolünü yaptığından; izlemde sekel bulguların bir kısmının rezolüsyona uğrayabileceği düşüncesini de akla getirmektedir. Nitekim Anna K. Luger ve arkadaşlarının Covid-19 pnömonisi sonrası 1 yıllık takip çalışmasında, hastalık başlangıcından yaklaşık 2, 3 ve 6 ay ve 1 yıl sonra çekilen BT'lerde sekel bulguların oranının giderek azaldığı görülmüştür. Özellikle buzlu cam alanları, subplevral lineer çizgiler

ve konsolidasyon bulguları azalma gösterirken retiküler değişiklikler ve bronşektazide azalma görülmemiştir (39).

Gonzalez ve arkadaşlarının çalışmasında da çalışmamıza yakın bir oranda kontrol BT'lerde, %70 hastada sekel bulgular izlenirken, interlobuler septal kalınlaşmalar ve buzlu cam alanları en sık görülen radyolojik paternler olarak değerlendirilmiştir. Sekel bulgular yaş arttıkça daha sık görülmüştür. Hastaların %49'unda retiküler değişiklikler, %21'inde ise fibrozis benzeri bulgular kaydedilmiştir (36). Bu oran bizim bulgularımızdan daha fazla fibrozis gelişimini öngörmektedir. Bu durum hasta popülasyonun daha büyük bir kısmına MV uygulanmasına (%63'e karşın %26) sekonder MV' ye bağlı gelişen akciğer hasarı olarak değerlendirilebilir (38).

Çalışmamızda sekel bulguların gelişimine etki eden faktörler değerlendirildiğinde sekel bulgusu olan ve olmayan iki grupta da erkek cinsiyetin daha fazla olduğu görülmüştür. Erkek cinsiyetin hastalığın ağır geçirilmesi ve mortaliteyi arttıran bir faktör olduğu önceki çalışmalarda gösterilmiştir (40). Bu doğrultuda hasta grubumuzun çoğunluğunun erkek olması ve sekel kalan grupta da erkek cinsiyet çoğunlukta olması; Covid-19'da cinsiyetin hastalık sürecini etkileyen bir faktör olduğunu desteklemektedir.

İzlem BT'de rezidü bulgulara etki eden faktörlerden biri de sekel kalan grubun yaş ortalamasının istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek olmasıdır. Yüksek yaş solunum desteği gerektiren Covid-19'da izlem BT'de rezidü için risk faktörü olarak değerlendirilmiştir. Benzer çalışmalarda da yaşın sekel gelişimine etki eden bir faktör olduğu vurgulanmıştır (36). Bu durum hem hastalığın şiddeti hem de artan yaşla birlikte daha yavaş bir iyileşme süreciyle de açıklanabilir.

Çin'de Han ve arkadaşları tarafından ağır Covid-19 pnömonisi tanısıyla takip edilerek taburcu edilen 114 hastanın izlemde fibrozis gelişimine etki eden faktörlerin değerlendirildiği bir çalışmada, hastaların %35'inde fibrozis benzeri bulgular görülmüştür. Bizim bulgularımıza benzer şekilde sekel kalan grupta yaş ortalaması daha yüksek olarak saptanmıştır. Yaşın 50'den büyük olması ve non invaziv mekanik ventilasyon uygulanması fibrozis için bağımsız risk faktörleri olarak bulunmuştur (35).

Çalışmamızda MV uygulanmış olmanın sekel bulgulara ve izlemde devam eden klinik bulgulara olan etkisi de incelenmiştir. MV uygulanan hastalar; kontrole geldiklerinde daha semptomatik olarak bulunmuşlar ve özellikle nefes darlığı yakınmaları MV uygulanmayan hastalara göre daha fazla olarak saptanmıştır. MV uygulanan hastalarda izlem BT'lerinde sekel bulgu oranı daha yüksek bulunmuştur. Özel radyolojik paternlere bakıldığında da fibrozis,

parankimal bant ve BT'de tutulan lob sayısı istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde MV uygulanan hastalarda daha yüksek bulunmuştur. Fransa'da Morin ve arkadaşları tarafından Covid-19 nedeniyle hastane yatışından 4 ay sonra hala semptomatik olan 177 hastanın değerlendirilmesinde de entübe olarak izlenen 126 hasta ve entübasyon ihtiyacı olmamış olan 51 hasta karşılaştırılmış. Entübe olarak izlenen hastaların olduğu grupta dispne ve öksürük yakınmasının daha çok olduğu, kontrol BT'de sekel bulguların daha çok görüldüğü, FEV1 değerlerinin daha düşük olduğu saptanmıştır. Sekel radyolojik paternlere bakıldığında; buzlu cam alanlarının en büyük çoğunluğu oluşturduğu ve entübe izlenen hasta grubunda oranın daha yüksek olduğu saptanmıştır (%55'e karşın %37). Fibrozis bulguları da çalışmamızda olduğu gibi MV ihtiyacı olan grupta daha yüksek olarak saptanmıştır (%36'ya karşın %12) (34). Ancak daha önceden yayınlanmış veriler doğrultusunda ARDS tablosunda MV uygulanan hastalarda fibrozis benzeri değişikliklerin sık görüldüğü bilinmektedir (38). Benzer şekilde çalışmamızdaki MV uygulanan gruptaki hastalarda fibrozis benzeri değişikliklerin bir kısmının da MV kaynaklı akciğer hasarı ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Gonzalez ve arkadaşlarının çalışmasında da yoğun bakımda izlenen taburcu edilen 62 hastada kontrol BT'de fibrozis ve retiküler bulgu gelişimine etki eden tek faktör IMV' de kalış süresi olarak bulunmuştur (36).

Laboratuvar parametreleri incelemelerinde; hastalarımızın başvuru anında, 3-6.günler arasında ve 7-10.günler arasında bakılan LDH değerleri istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde sekel kalan grupta daha yüksek olarak bulunmuştur. CRP, ferritin, D-dimer parametreleri de başvuru anında sekel kalan grupta daha yüksek olmakla beraber, fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. CRP değeri 3-6.günler arasında ve 7-10.günler arasında sekel kalan grupta daha yüksek seyretmiştir ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p=0.05, 0.17$ ). Han ve arkadaşlarının çalışmasında da çalışmamıza benzer şekilde fibrozis benzeri değişikliklerin olduğu grubun laboratuvar parametrelerinde LDH, CRP, D-dimer değerleri daha yüksek olarak bulunmuştur (35). Covid-19 nedeniyle hastalığın seyrini izlemek amacıyla kullandığımız bu parametreler, taburculuk sonrası sekel gelişimini öngörmede de şüphesiz günlük pratiğimizde faydalı olacaktır.

Feng Pan ve arkadaşları tarafından Çin'de Covid-19 pnömonisi nedeniyle hastaneye yatırılan ve taburculuk sonrası 1.yıl kontrollerinde sekel bulgu izlenen 156 ve sekel bulgu izlenmeyen 53 hastanın karşılaştırılmasında; sekel bulgu izlenen grubun istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yaş ortalamasının daha yüksek, ağır pnömoni tablosunda izlenen, hastane yatış süresi daha uzun, lenfosit sayısının daha düşük, LDH düzeyinin daha yüksek olduğu görülmüştür (41). Buradan yola çıkarak Covid-19'u ağır geçirenlerde sekel bulguların

daha fazla olduğunu, aynı şekilde izlemde sekel bulgusu olanların hastalığı ağır geçiren kişilerden oluştuğunu söylemek mümkündür. Çin’de Yajing Zhao ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada da Covid-19 pnömonisi nedeniyle izlenen 135 hasta seri BT taramalarıyla değerlendirilmiştir. 1 yıllık izlemde hastaların yarısında sekel bulguların devam ettiği görülmüştür. Sekel bulguların rezolüsyona uğrama süresi ortalama 3 ay olarak saptandığından, ağır Covid-19 pnömonisi geçiren hastaların 3.ayda kontrol BT ile değerlendirilmesini önermişlerdir. Sekel bulgulara etki eden faktörler bizim çalışmamızda olduğu gibi yaş, hastane yatışında yüksek LDH değerleri olarak bulunmuştur (42).

Çalışmamızda hastane yatışı süresince hastalara uygulanan antiviral, kortikosteroid, anti interlökin 6 (tocilizumab) tedavilerle sekel bulgular olan ve olmayan grup arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. Oransal olarak bakıldığında sekel kalan gruba bu tedaviler daha yüksek oranda verilmiştir. Bu durum ağır hasta grubunda, MV ihtiyacı ile korele olarak farklı tedavilerin bir arada kullanılabileceği ile ilişkili olabilir. Han ve arkadaşlarının çalışmasında da uygulanan tedaviler ile fibrozis benzeri değişiklikler arasındaki ilişkiye bakıldığında antiviral, antibakteriyel, non steroid anti inflamatuvar ilaçlar arasında sekel olan ve olmayan iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ancak glukokortikoid tedavi sekel olan gruptaki hastalara daha fazla oranda uygulanmıştır (35). Huang ve arkadaşlarının çalışmasında da uygulanan antiviral, antibakteriyel, IVIG tedavileri ile hastaların klinik ağırlıkları arasında büyük bir fark saptanmamıştır. Sadece glukokortikoid tedavi; oksijen ihtiyacı artan ve MV gereksinimi olan hasta grubuna daha fazla uygulanmıştır. Kanıtlar Covid-19’da ağır hasta grubunda steroid tedavinin faydalarını destekler nitelikte olup hastalık sonrası sekel bulgulara ve solunum fonksiyonlarına etkili olmadığını düşündürmektedir (32).

Hastaların 3.ay kontrollerinde hala semptomatik olmaları ve BT’deki sekel bulgular ilişkilendirildiğinde iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p=0.54$ ). Spesifik olarak nefes darlığı yakınması da sekel kalan grupta daha fazla olsa da fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p=0.41$ ). Bu durum dispne yakınmasının rahatsız edici nefes almanın öznel bir yansıması sonucu oluşarak psikolojik, sosyal ve fiziksel durumlardan etkilenmesiyle açıklanabilir.

3.ayda yapılan solunum fonksiyon testleri ile sekel bulgular ilişkilendirildiğinde ise sekel bulgular olan grupta istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde FEV1 ve FVC mL cinsinden değeri ve FVC beklenene göre % değeri sekel kalan grupta daha düşük saptanmıştır. Özellikle FVC değerinin düşüklüğü Covid-19 pnömonisi sonrası sekel bulgular kalan grupta restriktif değişikliklerin olabileceğini düşündürmektedir. Han ve arkadaşlarının çalışmasında da fibrozis gelişen grupta hastaların %50’sinde, fibrozis gelişmeyen grupta ise %13’ünde

DLCO %80'in altında saptanması sekel bulguların restriktif solunumsal patolojilere yol açabileceğini öngörmektedir(35).

Pandeminin ilk zamanlarında Covid-19 ile ilgili yapılan çalışmalar fazla sayıda olsa da hastalığı ağır geçiren hasta grubunun bulgularını ortaya koyan çalışma sayısı azdır. Çalışmamızda Covid-19'a bağlı ağır pnömoni tablosunda solunum yetmezliği ile izlenen hasta popülasyonunun hastanede yatış süreci ve taburculuk sonrası 3.ay kontrolü; klinik bulgular, SFT sonuçları ve BT görüntüleme bulguları eşliğinde değerlendirilmiştir. Ayrıca altta yatan kronik akciğer hastalığı, primer ya da metastatik akciğer tümörü olan hastalar dışlanarak sekel bulguların gelişimini ve akciğer fonksiyon kaybını etkileyebilecek karıştırıcı faktörler dışarıda bırakılmıştır. Mortalite ve morbiditenin sık görüldüğü pandeminin ilk zamanlarında, özellikli bir hasta grubunun prospektif olarak izlenerek, post Covid bulgularının, pulmoner sekel lezyonlar ve sekel bulgulara etki eden faktörlerin değerlendirilmesi çalışmamızın güçlü yönlerini oluşturmaktadır. Bununla birlikte çalışma sürecimizin pandeminin ilk zamanlarında uygulanan tam kapanma dönemlerine denk gelmesiyle birlikte hastaların kontrole gelmekte zorluk yaşaması, yoğun bakımdan taburcu olan bazı hastaların mobilizasyonlarının kısıtlı olması çalışmaya alınan hasta sayısını ne yazık ki olumsuz etkilemiştir. Ayrıca pandemi servisimizin Haziran ve Temmuz 2020 aylarında kapatılması da çalışma süresinde hasta alımını etkilemiştir. Bununla birlikte bulaş riskinin fazla olması nedeniyle solunum fonksiyon testlerinin bu dönemde kısıtlı hasta grubuna uygulandığından hastalarımız DLCO ile değerlendirilememiştir. Özellikle restriktif patolojiler beklediğimiz hasta popülasyonunda difüzyon testinin uygulanamaması da çalışmamızın zayıf yönlerini oluşturmaktadır.

## 6. SONUÇ

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları yataklı servis ve/veya yoğun bakımda ağır pnömoni ve solunum yetmezliği tablosunda takip edilen 61 hasta taburculuk sonrası ortalama 114 ( $\pm 22$ ) günde radyolojik ve fonksiyonel olarak değerlendirildiği prospektif çalışmamızda; hastaların başvuru anındaki demografik özellikleri, klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguları, hastane yatışı süresince izlem bulguları ve 3.aydaki kontrol BT ve klinik bulguları ortaya konmuştur.

Taburculuk sonrası 3.ayda hastaların %71'inin hala en az bir yakınma tariflediği görülmüştür. En sık yakınmaları nefes darlığı, efor dispnesi, halsizlik ve kuru öksürük oluşturmaktadır. Daha önce yapılan post Covid hastaları değerlendiren çalışmalarda da tariflenen yakınmalar ve oran benzerdir. Buna rağmen yapılan SFT'lerde beklenen değere göre kayıp gözlenmemiştir. Çekilen kontrol BT'lerde hastaların %67'sinde sekel bulgular izlenmiştir. Sekel bulgular bilateral, multifokal, diffüz ve periferik dağılım paternine uymaktadır. Özel radyolojik paternlere bakıldığında sekel bulguların en büyük kısmını hastaların %78'inde görülen mozaik patern oluşturmaktadır. Bunu sırasıyla %68 parankimal bant, %56 buzlu cam alanları ve %34 fibrozis bulguları takip etmektedir. Benzer çalışmalarda da sekel bulgu kalma oranı ve izlenen sekel bulgular ortak özellikler göstermektedir.

Sekel bulgu gelişimine etki eden faktörler değerlendirildiğinde ileri yaş ( $p=0.002$ ), yüksek LDH ( $p=0.01$ ) değeri sekel bulgularla anlamlı düzeyde ilişkili bulunmuştur. Uygulanan tedavilerin sekel bulgu gelişimine bir etkisi gözlenmemiştir. MV uygulanan hasta grubundaki sekel bulgulara bakıldığında fibrozis, parankimal bant ve BT'de tutulan lob sayısı istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde MV uygulanan hastalarda daha yüksek bulunmuştur ( $p=0.005, 0.04, 0.02$ ).

SFT ile sekel bulgular ilişkilendirildiğinde ise sekel bulgular olan grupta istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde FEV1 ve FVC mL cinsinden değeri ve FVC beklenene göre % değeri sekel kalan grupta daha düşük saptanmıştır ( $p=0.003, 0.003, 0.038$ ). Özellikle FVC değerinin düşüklüğü Covid-19 pnömonisi sonrası sekel bulgular kalan grupta restriktif değişikliklerin olabileceğini düşündürmektedir.

Küresel pandemi koşullarında hastalığın getirdiği morbiditeler, ekonomik ve sosyal sorunlar, iş gücü kaybı düşünüldüğünde hastalığı ağır olarak geçiren popülasyonun ileriye dönük izlenmesi önem taşımaktadır. Sekel kalan hasta grubunun sonraki süreçte düzenli kontrollerle izlenmesi Covid-19'u daha iyi tanımak ve tedavi etmek anlamında bizlere de yol gösterici olacaktır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Bilgiler G, Tani VE, Danışma B, Çalışması K. COVID-19 (SARS-CoV-2 ENFEKSİYONU).
2. <https://covid19.who.int/>.
3. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):497–506.
4. Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, Lely AT, Navis GJ, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *Journal of Pathology*. 2004 Jun;203(2):631–7.
5. Lerum TV, Aaløkken TM, Brønstad E, Aarli B, Ikdahl E, Lund KMA, et al. Dyspnoea, lung function and CT findings 3 months after hospital admission for COVID-19. *European Respiratory Journal*. 2021;57(4).
6. Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, Sax PE. Transmission of sars-cov-2: A review of viral, host, and environmental factors. Vol. 174, *Annals of Internal Medicine*. American College of Physicians; 2021. p. 69–79.
7. Courtemanche C, Garuccio J, Le A, Pinkston J, Yelowitz A. Strong social distancing measures in the united states reduced the covid-19 growth rate. *Health Aff*. 2020 Jul 1;39(7):1237–46.
8. Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *New England Journal of Medicine*. 2020 Mar 19;382(12):1177–9.
9. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. 2020 May 28;581(7809):465–9.
10. He X, Lau EHY, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med*. 2020 May 1;26(5):672–5.
11. Fontana Do LM, Holly Villamagna A, Sikka MK, Mcgregor JC. Understanding viral shedding of severe acute respiratory coronavirus virus 2 (SARS-CoV-2): Review of current literature. *Infect Control Hosp Epidemiol [Internet]*. 2020;1–10. Available from: <https://doi.org/10.1017/ice.2020.1273>

12. Wang Y, He Y, Tong J, Qin Y, Xie T, Li J, et al. Characterization of an Asymptomatic Cohort of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infected Individuals Outside of Wuhan, China. *Clinical Infectious Diseases*. 2020 Oct 15;71(16):2132–8.
13. Danışma B, Çalışması K. COVID-19 Pandemisinde Sağlık Kurumlarında Çalışma Rehberi ve Enfeksiyon Kontrol Önlemleri.
14. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/when-and-how-to-use-masks>.
15. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19-small-public-gatherings>.
16. Brandal LT, MacDonald E, Veneti L, Ravlo T, Lange H, Naseer U, et al. Outbreak caused by the SARS-CoV-2 Omicron variant in Norway, November to December 2021. *Eurosurveillance*. 2021 Dec 16;26(50).
17. Verity R, Okell LC, Dorigatti I, Winskill P, Whittaker C, Imai N, et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *Lancet Infect Dis*. 2020 Jun 1;20(6):669–77.
18. Comorbidities associated with mortality in 31,461 adults with COVID-19 in the United States\_ A federated electronic medical record analysis \_ Enhanced Reader.
19. Danışma B, Çalışması K. AĞIR PNÖMONİ, ARDS, SEPSİS VE SEPTİK ŞOK YÖNETİMİ. 2021.
20. Guan W jie, Ni Z yi, Hu Y, Liang W hua, Ou C quan, He J xing, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*. 2020 Apr 30;382(18):1708–20.
21. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China \_ Enhanced Reader.
22. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, Schenck EJ, Chen R, Jabri A, et al. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. *New England Journal of Medicine*. 2020 Jun 11;382(24):2372–4.
23. Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M, Busana M, Rossi S, Chiumello D. COVID-19 does not lead to a “typical” acute respiratory distress syndrome. Vol. 201, *American Journal*

- of Respiratory and Critical Care Medicine. American Thoracic Society; 2020. p. 1299–300.
24. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? Vol. 46, *Intensive Care Medicine*. Springer; 2020. p. 1099–102.
  25. Wang Y, Dong C, Hu Y, Li C, Ren Q, Zhang X, et al. Temporal Changes of CT Findings in 90 Patients with COVID-19 Pneumonia: A Longitudinal Study. *Radiology*. 2020 Aug 1;296(2):E55–64.
  26. Bao C, Liu X, Zhang H, Li Y, Liu J. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) CT Findings: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of the American College of Radiology*. 2020 Jun 1;17(6):701–9.
  27. Wu Q, Zhong L, Li H, Guo J, Li Y, Hou X, et al. A Follow-Up Study of Lung Function and Chest Computed Tomography at 6 Months after Discharge in Patients with Coronavirus Disease 2019. *Can Respir J*. 2021;2021.
  28. Saloner B, Parish K, Ward JA, Dilaura G, Dolovich S. COVID-19 cases and deaths in federal and state prisons. Vol. 324, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2020. p. 602–3.
  29. Xiong Q, Xu M, Li J, Liu Y, Zhang J, Xu Y, et al. Clinical sequelae of COVID-19 survivors in Wuhan, China: a single-centre longitudinal study. *Clinical Microbiology and Infection*. 2021 Jan 1;27(1):89–95.
  30. Goërtz YMJ, van Herck M, Delbressine JM, Vaes AW, Meys R, Machado FVC, et al. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? *ERJ Open Res*. 2020 Oct;6(4):00542–2020.
  31. Post-ICU COVID-19 Outcomes A Case Series.
  32. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *The Lancet*. 2021 Jan 16;397(10270):220–32.
  33. Shah AS, Wong AW, Hague CJ, Murphy DT, Johnston JC, Ryerson CJ, et al. A prospective study of 12-week respiratory outcomes in COVID-19-related hospitalisations. Vol. 76, *Thorax*. BMJ Publishing Group; 2021. p. 402–4.

34. Morin L, Savale L, Pham T, Colle R, Figueiredo S, Harrois A, et al. Four-Month Clinical Status of a Cohort of Patients after Hospitalization for COVID-19. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2021 Apr 20;325(15):1525–34.
35. Han X, Fan Y, Alwalid O, Li N, Jia X, Yuan M, et al. Six-Month Follow-up Chest CT findings after Severe COVID-19 Pneumonia Manuscript type: Original Research.
36. González J, Benítez ID, Carmona P, Santistevé S, Monge A, Moncusí-Moix A, et al. Pulmonary Function and Radiologic Features in Survivors of Critical COVID-19: A 3-Month Prospective Cohort. *Chest*. 2021 Jul 1;160(1):187–98.
37. Han X, Fan Y, Alwalid O, Zhang X, Jia X, Zheng Y, et al. Fibrotic interstitial lung abnormalities at 1-year follow-up ct after severe covid-19. *Radiology*. 2021 Dec 1;301(3):E438–40.
38. Desai SR, Wells AU, Rubens MB, Evans TW, Hansell DM. Acute Respiratory Distress Syndrome: CT Abnormalities at Long-term Follow-up. *Radiology*. 1999 Jan;210(1):29–35.
39. Luger AK, Sonnweber T, Gruber L, Schwabl C, Cima K, Tymoszuk P, et al. Chest CT of Lung Injury 1 Year after COVID-19 Pneumonia: The CovILD Study. *Radiology*. 2022 Aug 29;
40. Jin JM, Bai P, He W, Wu F, Liu XF, Han DM, et al. Gender Differences in Patients With COVID-19: Focus on Severity and Mortality. *Front Public Health*. 2020 Apr 29;8.
41. Pan F, Yang L, Liang B, Ye T, Li L, Li L, et al. Chest CT Patterns from Diagnosis to 1 Year of Follow-up in Patients with COVID-19. *Radiology*. 2022 Mar 1;302(3):709–19.
42. Zhao Y, Wang D, Mei N, Yin B, Li X, Zheng Y, et al. Longitudinal Radiological Findings in Patients With COVID-19 With Different Severities: From Onset to Long-Term Follow-Up After Discharge. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Sep 21;8.

