



T.C.

VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**COVID -19 TANISI ALAN HASTALARDA KRONİK DÖNEM
ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Mehmet Şirin BÜYÜKKAYA
ACİL TIP ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Gizem GİZLİ

VAN-2022

T.C.

VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**COVID -19 TANISI ALAN HASTALARDA KRONİK DÖNEM
ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Mehmet Şirin BÜYÜKKAYA
ACİL TIP ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Gizem GİZLİ

VAN-2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince desteğini esirgemeyen, ihtisas eğitimim boyunca tahsil ve sav aşamasında büyük emeği olan, kıymetli sav danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Gizem GİZLİ hocama saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimim boyunca malumat ve deneyimlerinden yararlandığım kıymetli hocalarım Prof. Dr. Sevdegül BİLVANİSİ, Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Reşit ÖNCÜ, Dr. Öğr. Üyesi Ramazan Sami AKTAŞ ve Dr. Öğr. Üyesi Gizem GİZLİ ve birlikte çalıştığım bütün asistan arkadaşlarıma sonsuz teşekkür ederim.

Tüm hayatım boyunca her vakit yanımda olan ve varlıkları ile bana güç veren aileme ve sevgisi, sabrı ve desteği ile her vakit yanımda olan eşim Mizgin BÜYÜKKAYA ve dünyalar tatlısı oğlum Rızgar BÜYÜKKAYA'ya sonsuz teşekkür ederim.

Temmuz 2022

Dr. Mehmet Şirin BÜYÜKKAYA

ÖZET

Aralık 2019'un sonlarında, Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan şehrinde bir deniz ürünleri pazarında, nedeni bilinmeyen çok sayıda pnömoni hastasının olduğu bildirildi. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), ilk olarak 12 Ocak 2020'de bu şikayetlerin sebebinin yeni tip bir koronavirüs olduğunu (2019-nCoV) açıkladı ve 11 Şubat 2020'de bu yeni virüs SARS-CoV-2 olarak adlandırdı. Hastalardan edinilen numuneler sonucunda, 7 Ocak 2020'de SARS-CoV2'nin tüm genom dizisi, bilim insanları tarafından kısa sürede haritalandırıldı. DSÖ tarafından 11 Şubat 2020'de COVID-19 olarak adlandırdı ve 11 Mart 2020 de pandemik bir hastalık olarak ilan edildi. Salgının yayılması ve artan vaka çeşitliğiyle birlikte yapılan birçok çalışmanın ortaya koyduğu veriler hastalığın sadece solunum yolunu enfekte etmediğini çoklu organ tutulumu ile birçok komplikasyona yol açtığı saptanmıştır. Yapılan ayrıntılı tetkiklerin ardından hastalığın üst solunum yolu enfeksiyonundan şiddetli pnömoniye, kardiyovasküler sistem, sindirim sistemi, sinir sistemi ve böbrekler dahil olmak üzere birçok organda işlev bozukluğuna neden olduğu gözlenmiştir. Bu bağlamda bu çalışmada Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Acil Servisi'ne ve COVID-19 Polikliniği'ne, COVID-19 semptomları ve şüphesi ile başvuran hastaların iyileşme sonrasında gelişen komplikasyonları değerlendirilecektir.

Anahtar kelimeler: Covid-19, Pnömoni, Komplikasyon, Post-COVID

ABSTRACT

In late December 2019, a large number of pneumonia patients of unknown cause were reported at a seafood market in Wuhan, China's Hubei province. The World Health Organization (WHO) first announced on January 12, 2020 that the cause of these complaints was a new type of coronavirus (2019-nCoV), and on February 11, 2020, this new virus was named SARS-CoV-2. As a result of the samples obtained from the patients, on January 7, 2020, the entire genome sequence of SARS-CoV2 was quickly mapped by the scientists. It was named as COVID-19 by WHO on 11 February 2020 and declared a pandemic disease on 11 March 2020. With the spread of the epidemic and the increasing variety of cases, the data revealed by many studies revealed that the disease not only infects the respiratory tract, but also causes many complications with multi-organ involvement. After detailed examinations, it has been observed that the disease causes dysfunction in many organs, from upper respiratory tract infection to severe pneumonia, cardiovascular system, digestive system, nervous system and kidneys. In this context, in this study, the complications that developed after recovery of the patients who applied to the Van Yüzüncü Yıl University Emergency Service and the COVID-19 Outpatient Clinic with the symptoms and suspicion of COVID-19 will be evaluated.

Keywords: Covid-19, Pneumonia, Complication, Post-COVID

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	II
ÖZET	II
ABSTRACT	III
KISALTMALAR	VI
ŞEKİLER LİSTESİ	VII
1. GİRİŞ	1
2. COVID-19’a GENEL BAKIŞ.....	3
2.1 COVID-19 Etiyoloji	3
2.2 Bulaş Yolları	4
2.3 Klinik Özellikler.....	5
2.4 Tanı.....	6
2.5 Tedavi	7
2.6 Korunma ve Kontrol.....	9
2.6.1 Aşılar	11
2.6.1.1 DNA Aşılar.....	13
2.6.1.2 Messenger ribo nükleik asit (mRNA) Aşıları.....	13
2.6.1.3 Protein Bazlı Aşılar	14
2.6.1.4 Vektör Aracılı Aşı.....	14
2.7. Varyantlar	15
2.8 Epidemiyoloji.....	17
3. BÖLÜM COVID-19 SONRASI GELİŞEN KOMPLİKASYONLAR	20
3.1 SARS-CoV-2 ile İlişkili Akciğer Komplikasyonları	21
3.2 SARS- CoV-2 ile İlişkili Nörolojik Komplikasyonlar	22
3.2.1 Koku ve Tat Bozuklukları	24
3.2.2 Guillain-Barre Sendromu	25
3.2.3 Baş Ağrısı	26
3.2.4 Ensefalopati	26
3.2.5 Serebrovasküler Hastalık/ İnme.....	26
3.2.6 Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonu	27
3.2.7 Kas-İskelet Sistemi Komplikasyonları /Miyalji ve Miyozit.....	28
3.2.7 Diğer Nörolojik Komplikasyonlar	28
3.3 Kardiyovasküler Komplikasyonlar	29
3.3.1 Miyokart Hasarı	30

3.3.2 Aritmiler	31
3.3.3 Kalp Yetmezliği	33
3.4 Diğer Komplikasyonlar	33
4. GEREÇ VE YÖNTEM	35
4.1 Çalışmanın Şekli	35
4.2 Olgu Seçimi ve Verilerin Toplanması	36
4.3 İstatistiksel Analiz	36
5. BULGULAR	36
6. TARTIŞMA VE SONUÇ	44
KAYNAKÇA	49



KISALTMALAR

COVID-19: Coronavirus Disease-19

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

SARS: Severe Acute Respiratory Syndrome

ACE-2: Angiotensin Converting Enzyme-2

CoV: Coronavirus

CRP: C Reaktif Protein

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

MERS-CoV: Middle East Respiratory Syndrome-Coronavirus

RNA: Ribo Nükleik Asit

RT-PCR: Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CDC: Centers for Control and Prevention

WHO: World Health Organization

ŞEKİLER LİSTESİ

Tablo 1 Endişe verici varyantlar (Variant of Concern: VOC) -----	15
Tablo 2 Cinsiyet dağılımı -----	37
Tablo 3 COVID-19 sonrası başvuru şikayetleri -----	38
Tablo 4 Komplikasyonların sistematik dağılımı -----	39
Tablo 5 Solunumsal Komplikasyonlar -----	40
Tablo 6 Nörolojik Komplikasyonlar -----	41
Tablo 7 Kardiyovasküler Komplikasyonlar -----	41
Tablo 8 Gastrointestinal Komplikasyonlar -----	42
Tablo 9 Diğer Komplikasyonlar -----	42
Resim 1 Olası/Kesin COVID-19 Olgularında Antiviral Tedavi Önerileri	8
Resim 2 2Pandemi sürecinde Türkiye’de alınan koruma ve kontrol önlemlerinin kronolojik akış.....	10
Resim 3 COVID-19'a karşı aşılanan kişi sayısı	12
Resim 4 Araştırma kapsamındaki farklı SARS-CoV-2 aşı kategorilerini gösteren grafik	13
Resim 5 DSÖ Coronavirüs (COVID-19)	18
Resim 6 Resim 6 Türkiye’de aylara göre COVID-19 vaka ve ölüm sayıları,	19
Resim 7 COVID-19 hastalarında bildirilmiş nörolojik semptom ve bunların kendi içlerinde ki dağılımı	23
Resim 8 Covid-19 Başlangıcından Sonra Guillain-Barré Sendromlu Beş Hastanın Özellikleri	25
Resim 9 COVID-19 enfeksiyonunda kardiyovasküler sistemin tutulumundaki mekanizmalar	30
Resim 10 COVID-19’da görülen aritmiler	32
Resim 11 COVID-19 Komplikasyonlar Şeması	34

1. GİRİŞ

2019 Aralık itibari ile Çin'in Hubei Eyaleti Wuhan kentinde başlayıp tüm dünyaya yayılan SARS-CoV-2 enfeksiyonu Dünya Sağlık Örgütü-DSÖ (World Health Organization-WHO) tarafından 11 Şubat 2020 tarihinde COVID-19 olarak adlandırılmış, hastalığın hızla yayılması ve binlerce insanın ölümüne sebep olmasından dolayı gerekli önlemler ve tedbirlerin alınmasını gerekçe gösterilerek COVID-19 11 Mart 2020 de pandemik bir hastalık olarak ilan edilmiştir. İlan edildiği tarihte 114 ülkede 118.000 COVID-19 vakası tespit edilmiştir. Dünya çapında büyük bir küresel salgına neden olan COVID-19 pandemisin de geldiğimiz nokta da bugün, 23 Haziran 2022 itibariyle, küresel olarak DSÖ'ye bildirilen 6.324.112 ölüm de dahil olmak üzere onaylanmış 539.893.858 vaka mevcuttur(1)

Esas olarak damlacık yoluyla bulaşmakta olan COVID-19, hasta kişilerin öksürmesi, hapşırması yoluyla ortaya saçıkları damlacıklara diğer kişilerin elleri ile temas etmesi ve sonrasında ellerini ağız, burun veya göz mukozasına götürmesi ile de bulaşabilmektedir(2). Oldukça bulaşıcı olan COVID-19 enfeksiyonunun en belirgin semptomları arasında ateş, kuru öksürük, yorgunluk, kas ağrısı ve nefes darlığı yer almakla birlikte asemptomatik olarak da görülebilmektedir. Daha ciddi vakalarda ise solunum yetmezliği, çoklu organ yetmezliği, kanama bozuklukları ve septik şok gibi olgular gözlemlenmektedir. Hastalığı hafif semptomlarla atlan hastalarda hastane bakımı gerekmeksizin iyileşme süreci ortalama iki hafta iken ağır atlatan ve hastane bakımına ihtiyaç duyan hastalarda bu süre üç/altı haftayı bulmaktadır.

COVID-19'a ilişkin tanı ve tedavi çalışmaları bir yandan devam ederken bir yanda hastalığa ilişkin her geçen gün yeni bilgiler ortaya konulmaktadır. Yapılan çalışmalar kapsamında hastalığın etilerinin sadece kişiyi enfekte ettiği dönem ile sınırlı kalmadığı daha sonrasındaki süreçte de yakınmaların ve seklerin meydana geldiği gözlemlenmiştir. Bu bağlamda, COVID-19 enfeksiyonunu atlatan hastalarda, hastalık süreci bitmesine rağmen, nefes darlığı, kalp problemleri, kas ağrıları, yorgunluk ve halsizlik gibi şikayetler ile tekrardan bir sağlık kuruluşuna başvurmuşlardır. Bu semptomlara ek olarak bsantral sinir sistemini içeren spesifik organ disfonksiyonları da bildirilmiştir. Hastaların öyküleri dinlendikten sonra yapılan ayrıntılı tetkiklerin ardından hastalığın üst solunum yolu enfeksiyonundan şiddetli pnömoniye, kardiyovasküler sistem, sindirim sistemi, sinir

sistemi ve böbrekler dahil olmak üzere birçok organda işlev bozukluğu(3) gibi sekeller gözlemlenmiştir.

Geçmişteki salgınlarda SARS-CoV-2 tipi virüslerin konak üzerindeki etkilerinin 10 yıldan fazla sürebilme ihtimali göz önünde bulundurulduğunda, hastalığı atlatanların uzun süreli klinik takibinin önemi artmaktadır(4). Bu bağlamda bu çalışmanın amacı Post-Covid sonrasında meydana gelen disfonksiyonları vakalar üzerinden ortaya koymaktır. Çalışmanın birinci bölümünde hastalığın kökeni, gelişimi, dünya ve Türkiye’de ki genel duruma ilişkin genel bir  er eve çizildikten sonra ikinci bölümde COVID-19 enfeksiyonundan kaynaklı gelişen disfonksiyonlar, solunum sistem, kardiyovasküler sistem, nörolojik sistem üzerindeki etkileri tartışmaya açılacaktır.



2. COVID-19'a GENEL BAKIŞ

2.1 COVID-19 Etiyoloji

21. yüzyılda keşfedilmiş ve 1960'dan sonra insanlarda üst solunum yolu hastalıklarına neden olduğu anlaşılan koronavirüsler (CoV), Coronaviridae familyasındaki Orthocoronavirinae alt familyasına ait olan tek zincirli, pozitif polariteli, zarflı RNA virüsleridir. Orthocoronavirinae alt ailesi içinde, CoV'lerin genomu zarflı, pozitif tek sarmallı RNA ve boyutu 26 kb ila 32 kb arasında değişen virüslerdir. Hem Alfa α - hem de Beta β -CoV cinslerinin memelileri enfekte ettiği bilinmektedir(5). Ana konakçının yarasalar olduğu koronavirüsler, kediler, köpekler, kuşlar fareler, balinalar ve insanlar olmak üzere birçok canlıyı enfekte etmektedir. Yapılan araştırmalar daHCoV229E (Alfa koronavirüs) ve HCoV-NL63 (Alfa koronavirus), HCoV-HKU1 (Beta koronavirüs), HCoV-OC43 (Beta koronavirüs), Middle East Respiratory Syndrome- MERS-CoV (Beta koronavirüs) ve Severe Acute Respiratory Syndrome -SARS-CoV (Beta koronavirüs) virüslerinin insanları enfekte ettiği saptanmıştır. Bu virüsler arasında SARS-CoV, MERS-CoV ve SARS CoV-2 virüslerinin insanlarda daha ciddi bir tablo ile seyrettiği ve ciddi solunum yolu hastalıklarına, kardiyovasküler ve nörolojik hastalıklar neden olduğu ortaya çıkmıştır.

İnsan ve hayvanlarda üst solunum yolu enfeksiyonlarına neden olan bu virüsler ilk olarak 2002 yılında Çin'in Guangdong eyaletinin Foshan şehrinde patlak vermiştir. Çin'den başlayarak hızla dünyaya yayılan SARS-CoV virüsü çok sayıda insanın ölümüne neden olmuş, bir yıl gibi kısa bir zaman zarfında 30 ülkeye yayılmıştır. Aralarında sağlık çalışanlarının da bulunduğu 8373 kişinin enfekte olmasına yol açan SARS-CoV virüsü 774 kişinin ölümüne neden olmuştur. İnsanlarda ağır semptomlara yol açtığı bilinen ilk koronavirüs SARS-CoV virüsüdür. Alınan önlemler sayesinde hastalık kısa zamanda kontrol altına alınmış ve 2003 yazında ortadan kaybolmuştur.

SARS-CoV virüsünün ortaya çıkışından on yıl sonra 2012'de Suudi Arabistan'da, Orta Doğu Solunum Sendromu olan MERS-CoV ortaya çıkmıştır. Ortaya çıkan bu yeni virüsün, C kökeninden yeni bir betacoronavirus idi(6). Suudi Arabistan'da Cidde'deki bir hastanesine ağır pnömoni ve böbrek yetmezliği ile kabul edilen bir hastanın balgamından alınan örneğin değerlendirilmesiyle tespit edilen bu yeni virüsün de tek hörgüçlü develerden insanlara bulaştığı ortaya çıkmıştır(7). Dünya Sağlık Örgütünün verilerine göre toplamda 2494 kişi MERS-CoV virüsünden etkilenmiş 858 kişinin de ölümüne neden olmuştur. Virüsün ölüm oranı ise %35 olarak belirtilmiştir.

Bugün hala birçok kişinin ölümüne neden olan SARS CoV-2 de korona virüs ailesinden olup ciddi solunum yetmezliği oluşturan zarflı bir RNA virüsüdür(5). 31 Aralık 2019'da Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Çin Ülke Ofisi, Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan şehrinde etiyojisi bilinmeyen pnömoni vakalarını bildirmiştir. 7 Ocak 2020'de etken daha önce insanlarda tespit edilmemiş yeni bir koronavirüs (2019- nCoV) olarak tanımlanmıştır. Daha sonra 2019-nCoV hastalığının adı COVID-19 olarak kabul edilmiş, virüs SARS CoV'e yakın benzerliğinden dolayı SARS-CoV-2 olarak isimlendirilmiştir(8). Bu virüslerin ölüm oranlarına bakıldığında yeni tip SARS CoV-2'nin ölüm oranı MERS-CoV ve SARS-CoV dan daha yüksek olduğu saptanmıştır.

2.2 Bulaş Yolları

Hastalığın ilk ortaya çıkış noktası olarak Wuhan'da yer alan canlı hayvan pazarının işaret edilmesi ve ilk vakaların burayla olan doğrudan teması, hastalığın ana bulaş yolunun hayvandan insana olduğu yönündedir. Temel üreme sayısının 2'nin üzerinde olan SARS CoV-2 oldukça bulaştıcıdır. Hayvandan insana, insandan insana bulaşan SARS CoV-2 ya da diğer adıyla COVID-19 esas olarak damlacık yolu ile bulaşmaktadır. Enfekte olmuş bireylerin öksürme, hapşıрма, tıksırma yolu ile ortaya saçtıkları damlacıklardan kirlenen zeminlere el ile temas edilmesi sonrasında ellerin ağız, göz veya burun mukozasına götürülmesi sonucu bulaşmaktadır. Hastalık semptomları ortaya çıkmadan bulaşma olasılığının nadir olmakla birlikte asemptomatik vakaların da bulaş kaynağı olduğu bilinmektedir. Çocuklara ilişkin yapılan çalışmalarda, çocukların da inkübasyon döneminde bulaş kaynaklarından biri olduğu ortaya konulmuştur.

Bir diğer bulaş yolu olarak havada asılı kalan partiküller (5 mikrondan küçük olanların) aracılığı ile bulaşın gerçekleşmesidir. Aerosol üreten prosedürler hava yoluyla bulaşma da ve hastalığın yayılmasında rol oynamaktadır. Dış ortamlarda dayanıklı olmadığı bilinen koronaviruslar, ortamın sıcaklığına, nem oranına, kontamine ettiği yüzeyin dokusuna (gözenekli olması yada olmaması gibi) gibi etkenlere bağlı olarak farklı dayanma süreleri söz konusudur. Bu bağlamda virüsün nesneler ve yüzeyler üzerindeki canlılık süresini değerlendiren bir çalışmada SARS-CoV-2'nin plastik ve paslanmaz çelik üzerinde 2-3 güne kadar, kartonda 1 güne kadar, bakırda 4 güne kadar bulunabileceğini gösterdi. Ayrıca, yoğun bakım ünitelerinde genel koşullara göre kontaminasyonun daha yüksek olduğu ve SARS-CoV-2'nin zeminlerde, bilgisayar farelerinde, çöp kutularında ve hasta yatağı trabzanlarında ve havada bulunabileceğine(9) yöneliktir.

COVID-19'un sadece solunum sekresyonlarında değil, kan, semen, gaita gibi diğer vücut sıvılarında rastlanmakla birlikte bu sıvıların bulaştaki rolü tam olarak saptanamamıştır(10).

Diğer bir taraftan yapılan çalışmalarda aile içi bulaş oranının toplumsal bulaş-tan daha yüksek olduğunu sonucuna varılmıştır. ABD'deki veriler de ev içi temas ve enfekte kişiyle uzun süre seyahat ve aynı ortamda bulunmanın bulaş riskini arttırdığını göstermektedir(11). Bulaştırıcılık süresi tam bilinmemekle birlikte, taşıyıcının/enfekte olmuş vakanın semptomları ortaya çıkmadan önceki 1-2 de başlayıp vakanın negatife dönmesi ile sonlandığı varsayılmaktadır. Pozitif bir vakanın hastalığı ortalama üç kişiye bulaştırdığı hesaplanmakla birlikte yayılım dinamiklerinin anlaşılmasında viral yük kadar saptanan virüsün canlı olup olmadığı da önem taşımaktadır. Yakın dönemde çıkan bir derlemede SARS-CoV, MERS-CoV ve SARS-CoV-2'nin viral yük ve yayılım karakteristikleri değerlendirilmiş, SARS-CoV-2'nin viral yayılım ortalama süresi üst solunum yollarında 17,0 gün, alt solunum yollarında 14,6 gün, gaitada 17,2 gün ve serum örneklerinde 16,6 gün olarak bulunmuştur. Maksimum saçılım süresinin üst solunum yollarında 83, dışkıda ise 126 güne kadar ulaştığı gözlenmiştir. Fakat döngü eşik değerleri (cycle threshold: Ct) incelendiğinde immunsupresif hastalar dışında, hastalığın 9. gününden itibaren canlı virüs salınımının durduğu belirtilmiştir(10). Hastalığın ortaya çıkan yeni varyantlarında bulaşıcılığın daha hızlı ve yüksek olduğuna dair çalışmalarla ortaya konulmuştur.

2.3 Klinik Özellikler

Klinik özelliklerin hastandan hastaya değişmekle birlikte, asıl olarak nezle, soğuk algınlığı gibi sıkça karşılattığımız üst solunum yolu enfeksiyon tablosuna benzer bir tablo çizmektedir. Ortalama kuluçka süresi 4-6 gün arasında olan COVID-19'un asemptomatik seyri bilinmekle birlikte yaygın olarak yorgunluk, ateş, öksürük gibi semptomları ile kendini göstermektedir. Daha seyrek görülmekle birlikte ishal, baş- boğaz ağrısı, burun akıntısı, burun tıkanıklığı gibi semptomlar da izlenmektedir. Hastalığı ağır geçiren hastalarda ise solunum güçlüğü, konuşma /hareket kaybı, göğüs ağrısı veya bilinç kaybı gibi daha ciddi semptomlar gözlenmiş, hastalığın ilk haftası ile birlikte dispne, hipoksemi, ve septik şokun ardından akut solunum sıkıntısı (ARDS) takip etmiştir.

Huang ve arkadaşlarının 13'ü yoğun bakım olmak üzere toplam 41 hasta üzerinde yaptığı çalışmada hastaların klinik özelliklerinde, %66'sının bilgisayarlı tomografi görüntülemesinde bilateral akciğer buzlu cam opasitesi tespit edilmiştir. Hastalığın ilk semptomları arasında ateş (%98), öksürük (%76), nefes darlığı (%55), kas ağrısı veya

yorgunluk (%44), balgam çıkarma (%28), baş ağrısı (%8), hemoptizi (%5) ve ishal (% 3) yer almaktadır. Aynı araştırmada, Olguların 12'si (%29) akut solunum sıkıntısı sendromuna (ARDS), 5'i (%12) akut kalp hasarı, 3'ü (%7) akut böbrek hasarı (AKI) ve 3'ü (%7) şok geçirdiği belirtilmiştir(12). Wang ve arkadaşlarının yaptığı ortalama yaşın 56 olduğu ve 18 vakanın değerlendirildiği bir başka çalışmada hastaların %99 da ateş, %59'unda kuru öksürük %70'inde yorgunluk saptanmıştır(13). COVID-19'un klinik özelliklerini saptamak adına yapılan birçok çalışmada, hastalığın ana klinik özelliklerinin, ateş, öksürük ve nefes darlığı olduğunu göstermiştir. Bu belirtilerin yanı sıra, kas ağrısı, aşırı halsizlik, boğaz ağrısı ve kimi vakalarda görülen tat ve koku alma kaybı da görülen belirtiler arasındadır.

2.4 Tanı

COVID-19 enfeksiyonunda kesin tanı moleküler testler ile konulmaktadır. Testler solunum yollarından, boğaz ve/veya burun sürüntüsünde virüsün genetik materyalinin aranması prensibine dayanır(14). Gerçek zamanlı ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) testleri başta olmak üzere, serolojik antikor kan testleri ve bilgisayarlı tomografi (BT) gibi tanısal görüntüleme yöntemleri hastalığın kesin teşhisinde kullanılan başlıca yöntemlerdir. Son dönemde gelişen teknolojilerle birlikte hastalığın teşhisinde yapay zekânın da (AI) kullanılabileceği ön görülmektedir.

Çin hükümeti tarafından yayınlanan COVID-19 teşhisine yönelik kılavuzlara göre, gerçek zamanlı ters transkripsiyon-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) testi, COVID-19 tanısında ilk araç olarak kabul edilmiştir(15). Bu yöntemde, klinik numuneden tespit edilen viral RNA, daha sonra amplifikasyona tabi tutulan cDNA'ya dönüştürülür, DNA amplifikasyonu, bir floresan boya veya bir söndürücü molekül ve bir floresan molekülü ile etiketlenmiş diziye özgü bir DNA probu kombinasyonu kullanılarak gerçek zamanlı olarak izlenir(16). RT-PCR testlerinin doğru sonucu vermesi için örnekleme zamanlamasının ve hastalık gelişimi önemli bir rol oynamaktadır. Hastalığın çok erken veya çok geç aşamasında alınmış örneklerdeki düşük viral yüke bağlı olarak negatif sonuçlar alınabilir. Bunun yanı sıra virüs genomundaki primer hedef bölgelerdeki mutasyonlar ve numune kontaminasyonunda negatif sonuçlara neden olabilmektedir. Bu türden yanlış sonuçları en aza indirmek amacıyla Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC), SARS-CoV-2 Gerçek Zamanlı RT-PCR Tanı Paneli tasarlamıştır(17).

RT-PCR gibi Covid-19 tanısında SARS-CoV-2 RNA'sını saptamaya yönelik moleküler testler kullanılmakla birlikte moleküler testlerin donanımlı laboratuvarlar, deneyimli çalışanlar gibi özel durum gereksinimleri nedeniyle testin yaygınlaştırılması

noktasında zorluklar ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle olası vakanın SARS-CoV-2'ye karşı geliştirdiği antikorları belirlenebilmesi için serolojik tabanlı, hızlı testlere ihtiyaç duyulmaktadır. Hızlı antijen ve antikor testleri, virüs yayılımının izlenmesi ve kontrol altına alınabilmesi için oldukça önemlidir. Serolojik testler, enfeksiyon kontrol stratejilerini desteklemekle birlikte semptom gösteren ve daha da önemlisi virüsü yayma potansiyeline sahip asemptomatik vakaların da tanımlanabilmesini sağlar(18). Testler aynı zamanda temas takibi ve iyileşmiş hastalarda ve aşı adaylarının alıcılarında humoral koruyucu bağışıklığı kontrol etmek için de önemlidir(16). Serolojik testler rekombinant nükleokapsid proteini ve spike proteinini hedefleyen ELISA tabanlı metotlar kullanılmaktadır.

COVID-19 teşhisinde kullanılan bir diğer yöntem ise radyolojik inlemelerdir. Özellikle viral yükün düşük olduğu dönemde uygulanan ve negatif sonuçlanan RT-PC'leri sonrasında BT ve akciğer grafisi COVID-19 tanısında önemli bir rol oynamaktadır. Bu bağlamda yürütülen çalışmalarda COVID-19 erken dönem tanısında BT'nin duyarlılığı %98 olarak saptanırken RT-PC'lerinin erken dönem duyarlılığı %71 olarak saptanmıştır(19). Yapılan çalışmalarda COVID-19'da çok çeşitli BT bulguları bildirilmiştir: buzlu cam opaklaşması (%88.0), bilateral tutulum (%87.5), periferik dağılım (%76.0) ve multilobar (birden fazla lob) tutulum (%78.8) BT bulgularından bazılarıdır. Diğer BT bulguları, çalışmalarda çeşitli oranlarda interlobüler septal kalınlaşma, bronşektazi, plevral kalınlaşma ve subplevral tutulumu içermektedir(20). Hastaların çekilen akciğer grafilerinde konsolidasyon ve buzlu cam görünümü izlenmiştir. Wong ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada akciğer grafisinin duyarlılığı %69 olarak saptanırken, göğüs radyografisindeki bulguların şiddeti, semptomların başladığı tarihten itibaren 10-12 günde üst seviye ulaştığı tespit edilmiştir(21).

2.5 Tedavi

COVID-19 tedavisi için henüz etkinliği ve güvenilirliği kanıtlanmış spesifik bir tedavi söz konusu olmamakla birlikte; hastalığın şiddetine, vakanın tıbbi geçmişi, klinik durumu gibi faktörler göz önünde bulundurularak; izolasyon, oksijen tedavisi, sıvı yönetimi ve sekonder bakteriyel enfeksiyonlar için antibiyotik kullanımı gibi tedavi yöntemleri kullanılmaktadır. Viral kaynaklı bir hastalık olmasına rağmen COVID-19 için hala spesifik bir antiviral tedavi olmamakla(22) birlikte SARS'tan ve influenzadan elde edilen verilere bağlı olarak, antiviral tedavinin hastalığın erken döneminde kullanılmasının daha yararlı olduğu yönündedir(23). Hastalığa karşı antiviral tedavi olarak, daha önce başka hastalıkların tedavisi için ruhsatlandırılmış, güvenli olduğu gösterilmiş ve in vitro olarak SARS-CoV-2'ye etkili olduğu belirlenmiş ya da küçük gruplarda yapılan gözlemsel çalışmalarda klinik etkililiğin

olabileceğini düşündüren, hidroksiklorokin, favipiravir, remdesivir, lopinavir-ritonavir gibi antiviraller öne çıkmaktadır(23). Bu antiviraller, virüsün vücutta çoğalmasını durdurmak için virüsün belirli kısımlarını hedef alarak ciddi hastalık ve ölümün önlenmesine yardımcı olur.

İlaç Adı	Günlük Erişkin Dozu, Verilme Yolu	Tedavi Süresi (gün)
Hastalığın Klinik Şiddetine Bakılmaksızın Birincil Tedavi		
Ateşi Olan Kesin Tanılı COVID 19 Olgularında Tedavi		
Oseltamivir tb 75 mg	2x75 mg, oral	5 gün
* Hidroksiklorokin, 200 mg tablet	2x400 mg yüklem dozunu takiben, 2x200 mg tablet, oral	5 gün
Pnömonisi olan Olası /Kesin COVID 19 Olgularında Tedavi		
Oseltamivir tb 75 mg	2x75 mg, oral	5 gün
* Hidroksiklorokin, 200 mg tablet	2x400 mg yüklem dozunu takiben 2x200mg tablet, oral	5 gün
Hekimin kararına göre;		
Yukarıdakilere ilaveten ± Azitromisin ¹	Birinci Gün 500 mg tablet, oral Takip eden 4 gün 250 mg / gün	5 gün
İlk Tedaviye Yanıt Vermeyen Ağır Seyirli² Olgularda Tedavi		
Favipiravir ³ 200 mg tablet	2 x 1600 mg yüklem, 2 x 600 mg idame	5-7 gün
VEYA		
Lopinavir 200 mg/ ritonavir 50 mg tablet	2x2 tablet, oral	10-14 gün
Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan, Destek Tedavilerine Rağmen Organ Fonksiyonları Bozulmaya Devam Eden Kesin COVID-19 Tanısı Konulmuş Hastalarda Antiviral Tedaviye Ek Öneriler; Makrofaj Aktivasyon Sendromu (MAS) ya da hemofagositöz sendromu gelişen hastalarda yoğun bakım tedavi rehberine başvurunuz.		

Resim 1 Olası/Kesin COVID-19 Olgularında Antiviral Tedavi Önerileri

Anti-şok ve Anti-hipoksemi Tedavide, ciddi şekilde hastalık evresinin şiddetli ilerlemesi sırasında, hastalar şoka, doku perfüzyon bozukluklarına ve hatta çoklu organ yetmezliğine gelişebilen, ciddi enfeksiyonlar, şiddetli hipoksemi ve sitokin kaskadına ilerleyebilirler. Tedavide, yer değiştirmeyi teşvik etme ve sıvı yerine koyma amaçlanmaktadır. Yapay karaciğer destek sistemi (ALSS)ve kanın arındırılması sitokin kaskadını ve inflamatuvar mediatörleri etkili bir şekilde azaltır ve şok, hipoksemi ve respiratuvar distress sendromu insidansını önler(24).

Behring ve Kitasato, 1891'de difteri antitoksin plazmasının terapötik etkilerini bildirdiklerinden, plazma tedavisi akut bulaşıcı hastalıklar için önemli bir patojen immünoterapisi haline getirmiştir(24). Temel prensip, iyileşmiş hastalarından halihazırda enfekte olmuş hastalara plazma transferi yapılması üzerinedir. Çin' de yapılan bir araştırmada COVID-19 teşhisi konan, tamamen iyileşen ve 2 haftadan fazla hastaneden taburcu olan hastalardan alınan plazmalar, transfer edildiği toplam 103 hasta verisi analiz edilmiş, plazma grubuna 72. saatte nazofaringeal RNA klirensi standart tedavi koluna göre daha hızlanmış (%87 vs. %38) olmakla birlikte klinik iyileşme (HR: 1,5; %95 CI 0,79-2,49) ve 28. gün mortalite oranlarında (HR: 0,59; %95 CI 0,22-1,59) anlamlı iyileşme gözlenmemiştir(25). Türkiye'de de İmmün (Konvalesan) Plazma Tedarik ve Klinik Kullanım Rehberi'nin

yayınlanarak tedaviye alabilecek hasta gurubuna ait ayrıtlı bilgiler ve donör kriterleri belirlenmiştir.

Kullanımına ilişkin tartışmalar olmasına rağmen ARDS gelişen hastalarda mortalite riskinde azalma gözlenmesinden dolayı kortikosteroidler (metilprednizolon) tedavisinin yaralı olabileceğine dair görüşler mevcuttur(26). Çin COVID-19 tanı ve tedavi kılavuzlarına göre, bir kortikosteroid olan metilprednizolon (1 ila 2 mg kg- 1 gün- 1) ARDS gelişen hastaların tedavisinde 3-5 gün süreyle kullanılmasına izin verilirken, kortikosteroidin yüksek dozunun viral klirensin gecikmesine yol açabileceğini öne sürülmektedir(26).

Yukarda da belirtildiği üzere hastalığın kesin bir tedavisinin olmaması, hastanın ihtiyaçlarına göre tedavi planlarının oluşturulması prensibine dayanmaktadır. Bu bağlamda hastalığın şiddeti ve sınıflandırılması hasta yönetimi açısından oldukça önemlidir. Temelde; Hafif-orta seyirli, pnömoni, ağır pnömoni ve yoğun bakım ihtiyacı açısından değerlendirilmesi gereken hastalar olarak üç guruba ayrılmakta ve her gurup için tedavi hastanın ihtiyaçlarına göre şekillenmektedir.

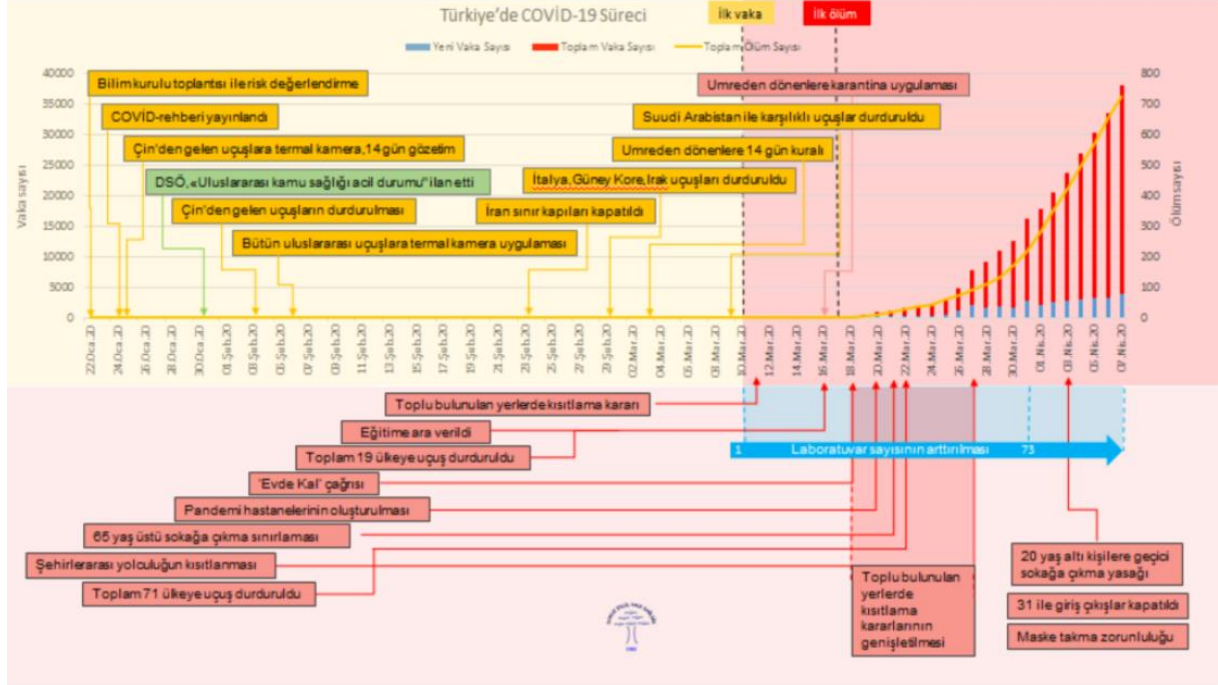
2.6 Korunma ve Kontrol

Salgın anında korunma ve kontrol önlemleri üç boyutta yapılabilir. 1.Kaynağa yönelik alınabilecek önlemler; kaynağın bulunması, hastalığın bildirilmesi, kesin tanı, hastaların tedavisi, izolasyon, taşıyıcı araması, şüphelilerin sürveyansı, sağlık eğitimi, zoonotik bir hastalıkta hayvanların yok edilmesidir. 2.Bulaşma yoluna yönelik alınabilecek önlemler; Çevre koşullarının düzeltilmesi (sanitasyon, dezenfeksiyon), yiyecek ve içecek maddelerinin denetimi, sağlık eğitimi, kişisel temizlik ve koruyucu ekipman kullanımı, konut koşullarının düzeltilmesi, nüfus hareketlerini kısıtlamaktır. 3.Sağlam kişiye yönelik alınabilecek önlemler; aşılama, seroproflaksi, kemoproflaksi, karantina gözlem, sağlıklı beslenmedir(27).

COVID-19 ortaya çıkmasıyla birlikte hastalığı kontrol altına almak ve yayılmasını engellemek adına dünya genelinde özellikle sosyal mesafenin korunmasına ve izolasyona dayalı belı başlı tedbirler alınmıştır. Sokağa çıkma yasakları, seyahat yasakları, zorunlu maske kullanımı, iş yerlerinin ve okulların kapatılması global ölçekte alınan önlemlerin sadece birkaçı olarak sıralanabilir.

Hastalığın spesifik bir tedavisinin olmayışı bu bağlamda alınacak korunma ve kontrol önlemlerini daha da önemli kılmaktadır. SARS-CoV-2'nin temelde insandan insana damlacık, temas ve bazı durumlarda aerosol yoluyla bulaşması alınacak temas izolasyonu önlemlerinin önemi daha artırmaktadır. Bu nedenle, COVID-19 şüphesi bulunan ve teşhisi konulmuş vakaların hızlı izolasyonu ve temas takibinin yapılmasına ilişkin önlemler alınmalıdır.

Türkiye’ de bu bağlamda hastaların takibine ilişkin Hayat Eve Sığar uygulaması üzerinden vakaların izolasyon ve temas süreci izlenmiş, HES kod uygulaması ile de bu kişilerin fiziksel temasın yoğun olduğu AVM, hastane, toplu taşıma ve şehirler arası ulaşım alanlarına girişleri denetlenmiştir.



Resim 2 Pandemi sürecinde Türkiye’de alınan koruma ve kontrol önlemlerinin kronolojik akışı Kaynak; Halk Sağlığı Uzmanları Derneği, Pandeminin 28. Gün Değerlendirmesi, Erişim Tarihi: 10.04.2022 <https://korona.hasuder.org.tr/pandeminin-28-gun-degerlendirmesi/>

Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan, halka yönelik bilgilendirme afişlerinde hastalıktan korunmaya ve bulaş riskini azaltmayı hedefleyen Korona Virüs Riskine Karşı 14 Kural da;

1. Ellerinizi sık sık su ve sabun ile en az 20 saniye boyunca ovalayarak yıkayın.
2. Soğuk algınlığı belirtileri gösteren kişilerle aranızda en az 3-4 adım mesafe koyun.
3. Öksürme veya hapsirme sırasında ağız ve burnu tek kullanımlık mendille kapatın. Mendil yoksa dirseğin iç kısmını kullanın.
4. Tokalaşma, sarılma gibi yakın temaslardan kaçının.
5. Ellerinizle gözlerinize, ağızınıza ve burnunuza dokunmayın.
6. Yurt dışı seyahatlerinizi iptal edin ya da erteleyin.
7. Yurt dışından dönüşte ilk 14 günü evinizde geçirin.
8. Bulunduğunuz ortamları sık sık havalandırın.
9. Kıyafetlerinizi 60-90°C’de normal deterjanla yıkayın.
10. Kapı kolları, armatürler, lavabolar gibi sık kullandığınız yüzeyleri su ve deterjanla her gün temizleyin.

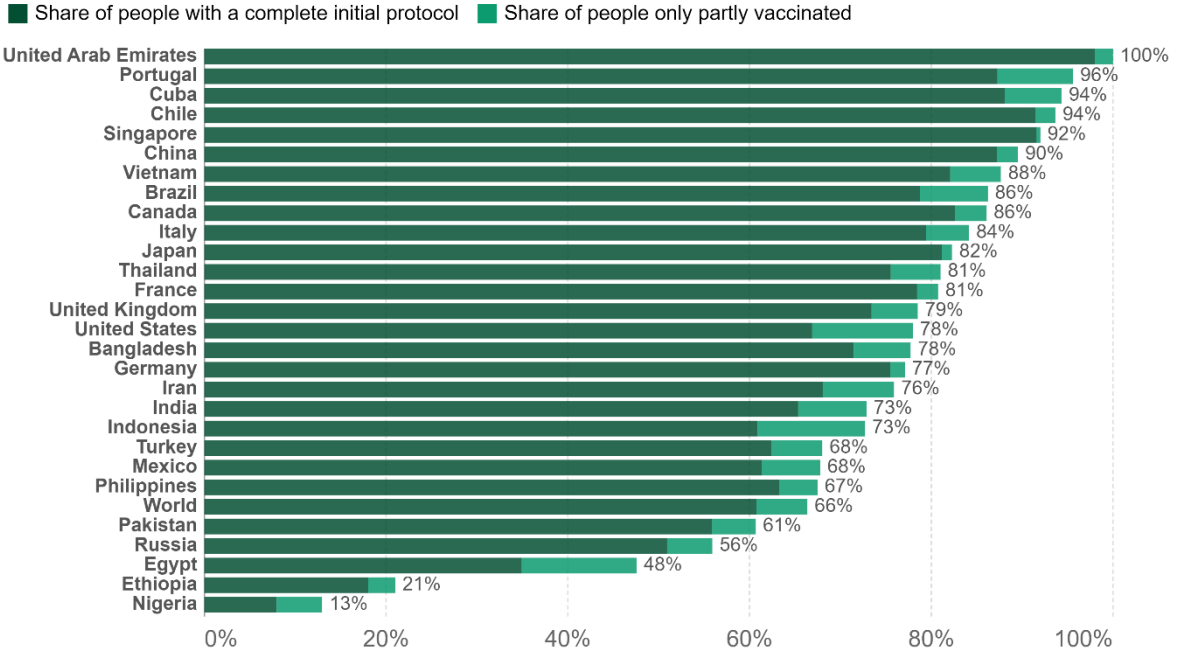
11. Soğuk algınlığı belirtileriniz varsa yaşlılar ve kronik hastalığı olanlarla temas etmeyin, maske takmadan dışarı çıkmayın.
12. Havlu gibi kişisel eşyalarınızı ortak kullanmayın.
13. Bol sıvı tüketin, dengeli beslenin, uyku düzeninize dikkat edin.
14. Düşmeyen ateş, öksürük ve nefes darlığınız varsa, maske takarak bir sağlık kuruluşuna başvurun(28). denilerek hastalıktan korunmaya ilişkin halka yönelik bilinçlendirme çalışmaları yürütülmüştür.

2.6.1 Aşılar

Hastalığın ortaya çıkması ile tüm dünya genelinde yürütülen aşı çalışmaları hastalıktan korunmasının en etkin yolu olarak görülmüş ve bu nedenler dünyanın birçok ülkesinde aşı çalışmaları desteklenmiştir. COVID-19 aşıları için dört ana aşı mekanizması araştırılmıştır: Genetik materyal olan deoksiribo nükleik asit (DNA) bazlı, ve messenger ribo nükleik (mRNA) bazlı, protein bazlı aşılar, viral vektör aracılı ve inaktif aşılar(29). DNA bazlı aşılar, viral vektörler kullanarak şiddetli akut solunum sendromu-koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) başak proteini için DNA kodlamasını hücrelere sokar ve hücreleri sivri proteinler üretmeye teşvik eder. Benzer şekilde mRNA aşıları, mRNA'yı hücrelere, bir lipid nanoparçacığı yoluyla sokar. Protein bazlı aşılar, Spike proteinine veya onun fragmanlarına dayanır. Son olarak, inaktive edilmiş olanlar ise SARS-CoV-2 virüsüne dayanmaktadır(29).

Share of people vaccinated against COVID-19, Jun 25, 2022

Our World
in Data



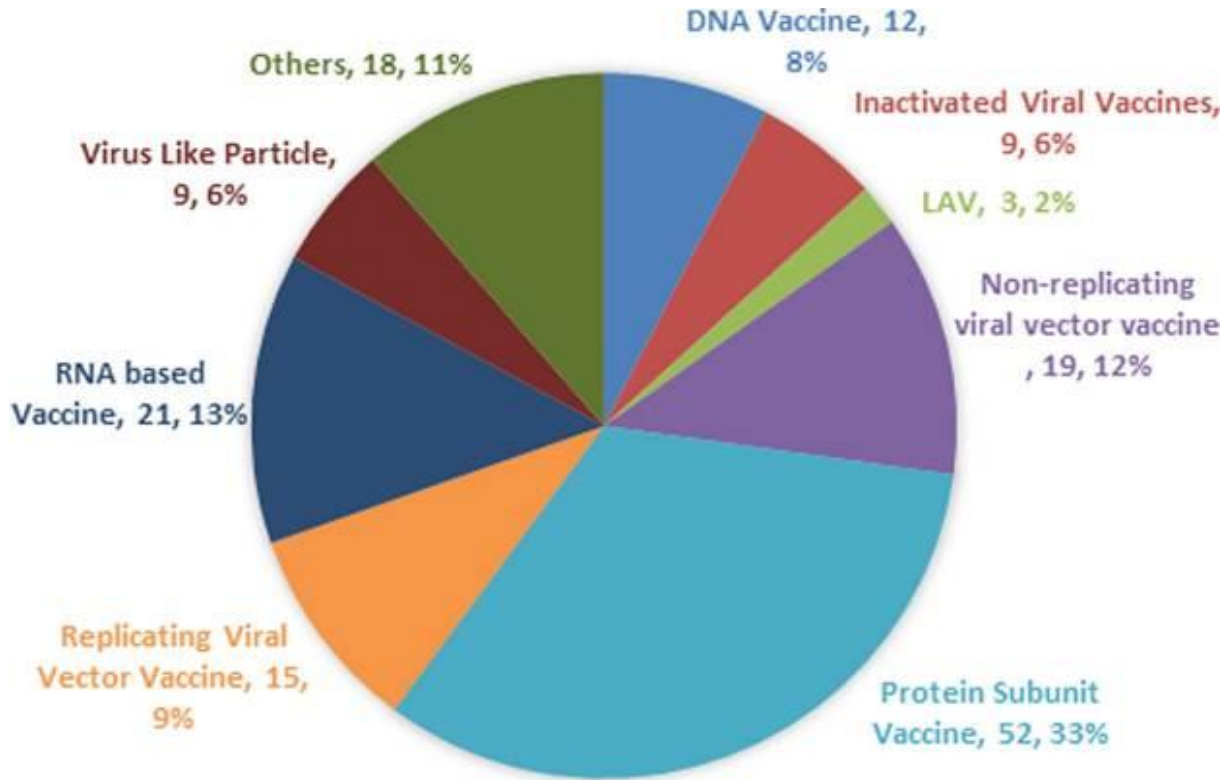
Source: Official data collated by Our World in Data

Note: Alternative definitions of a full vaccination, e.g. having been infected with SARS-CoV-2 and having 1 dose of a 2-dose protocol, are ignored to maximize comparability between countries.

CC BY

Resim 3 COVID-19'a karşı aşılanan kişi sayısı, 23 Mayıs 2022 Kaynak, <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations>

WHO'nun Mayıs 2022 tarihli verilerine göre 157 aşı klinik geliştirme aşamasında iken 198 adet aşı pre-klinik aşamasında olmak üzere toplamda 355 adet aşı çalışması bulunmaktadır. Yapılan aşı çalışmalarında etkinlik gösteren ilk iki aşı, Pfizer-BioNTech ve Moderna tarafından geliştirilen mRNA bazlı aşılar(30). Aşıların etkinliğine ve güvenliğine yönelik yapılan çalışmalarda, Moderna Therapeutics, adenovirüs vektörlü ChAdOx1 Oxford-AstraZeneca ve Johnson & Johnson aşılarının etkinlik ve güvenilirliğinin %70 ile %95 aralığında değiştiği bildirilmiştir(30). Türkiye'de aşılama süreci aşılaması, Sağlık Bakanlığı tarafından Çin menşeli Sinovac aşısı olan CoronaVac aşısına "Acil Kullanım Onayı" verilmesinin ardından 14 Ocak 2021'de başlamıştır. Bunun yanı sıra Pfizer-BioNTech inaktif aşısı aktif olarak uygulanmaktadır. Türkiye'de Erciyes Üniversitesinin geliştirdiği ve inaktif aşı grubuna dahil olan TURKOVAC aşısı için 22 Aralık 2021'de Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından acil kullanım onayı verildiğini duyurdu. 20 Haziran 2022 tarihi itibarıyla DSÖ'nün verilerine göre 147.625.535 dozu Türkiye'de olmak üzere küresel olarak toplam 20 Haziran 2022 tarihi itibarıyla toplam 11.912.594.538 doz aşı yapılmıştır(1). 5.201.056.369 kişi en az bir doz aşılanmış iken, 4.737.750.308 kişi tam aşıdır(1).



Resim 4 Araştırma kapsamındaki farklı SARS-CoV-2 aşı kategorilerini gösteren grafik, Anon . 2020. Vaxart Announces Positive Pre-Clinical Data for its Oral COVID-19 Vaccine Program. <https://investors.vaxart.com/>. [Online] Vaxart Inc., <https://investor>

2.6.1.1 DNA Aşılar

Antijeni kodlayan DNA aşısının ve adaptif bağışıklık tepkisini indükleyen bir adjuvanın eklenmesidir. Transfekte edilmiş hücreler, canlı virüse oldukça benzeyen transgene spesifik proteinlerin sabit bir tedarikini sağlayan transgeni eksprese eder(31). DNA aşıları, bir enfeksiyonla ilgili etiyolojik etkenin tek bir antijenini kodlayan geni içerebildiği gibi, bir etkenin birden fazla sayıdaki antijenik birimini ya da farklı patojenle ilgili hedef genleri içerecek şekilde hazırlanabilme potansiyeline sahiptir(32). Inovio Pharmaceuticals (ClinicalTrials.gov: NCT04447781) tarafından geliştirilen INO-4800, Osaka University ve AnGes, Inc (ClinicalTrials.gov: NCT04463472) tarafından ortaklaşa geliştirilen AG0301-COVI19 ve Genexine, Inc. tarafından geliştirilen GX-19 (ClinicalTrials.gov: NCT04445389) faz I/II klinik araştırmaya girmiştir(33).

2.6.1.2 Messenger ribo nükleik asit (mRNA) Aşıları

mRNA bazlı aşılar da lipit nano parçacıkları (LNP) ile mR-NA'yı hücre içine yerleştirilir(29). Hücredeki lipazlar LNP'yi parçalar ve mRNA'lar serbest kalır ve bu sayede spike proteinleri sentezlenir. Spike proteinleri hem hu-moral hem de hücrel immüniteyi uyarak bağışıklığı sağlar(34).

mRNA aşısı olan Pfizer-BioNTech aşısı 11 Aralık 2022 de onay almış ve tüm dünya genelinde kullanılmaya başlanmıştır. Yapılan araştırmalar doğrultusunda BNT162b2 Pfizer-BioNTech aşısının koruyuculuk oranı %95 olarak saptanmış ve 16 Mayıs 2021 itibariyle 85 ülkede onaylanmıştır(35).

Bir diğer mRNA aşısı 18 Aralık 2020'den itibaren ABD'de ilaç ve gıda dairesi FDA tarafından onaylanan Moderna The-rapeutics' in aşısıdır. %94,1 etkinliğe sahip olan Moderna 16 Mayıs 2021 itibariyle 46 ülkede onaylanmış ve dağıtılmıştır(35).

Yapılan bir çalışmada Moderna mRNA1273 ve Pfizer-BioNTech BNT162b2 ile iki doz aşılanmış olmasına rağmen SARS-CoV-2 ile enfekte olan hastalarda aşı olmayanlara göre viral RNA yükü, ateşli semptom riski ve hastalık süresi daha düşük bulunmuştur(36).

2.6.1.3 Protein Bazlı Aşılar

Protein bazlı aşılar uzun süreli koruyucu ve/veya terapötik bağışıklık tepkisini canlandırmak için gerekli olan sentetik peptitlere veya rekombinant antijenik proteinlere dayanan aşılardır(31). NVX-CoV2373 (Novavax)NVX-CoV2373, stabil ön füzyon, koronavirüs S-Protein'in rekombinant ekspresyonuna dayanan nano partikül bazlı immünojenik bir aşıdır. Yine Pittsburgh Üniversitesi tarafından geliştirilen PittCoVacc da rSARS-CoV-2 S1 ve rSARS-CoV-2-S1fRS09'un (rekombinant immünojenler) uygulanmasını içeren Mikro İğne Dizisi (MNA) bazlı rekombinant SARS-CoV-2 aşısıdır. Premas Biotech, Hindistan tarafından üretilen Üçlü Antijen Aşısı ARS-CoV-2 için üretilen bir multi-antijenik bir VLP aşı prototipidir(31).

2.6.1.4 Vektör Aracılı Aşı

SARS-CoV-2'nin spike proteinini kodlayan genlerinin genellikle adenovirüs gibi viral bir vektör aracılığıyla konağa verilmesi temeline dayanmaktadır(37). Bu aşılar, genlerin hedef hücrelere verilmesi noktasında oldukça spesifiktir, gen transdüksiyonunda oldukça etkilidir ve bağışıklık tepkisini verimli bir şekilde indükler(38). Uzun süreli ve yüksek düzeyde antijenik protein ekspresyonu sunarlar ve bu nedenle, bu aşılar sitotoksik T hücrelerini (CTL) tetikleyip hazırladığından ve sonuçta virüs bulaşmış hücrelerin ortadan kaldırılmasına yol açtığından, profilaktik kullanım için büyük bir potansiyele sahiptirler(39). Bu doğrultuda üretilmiş ve onay almış olan Oxford/Astra Zeneca Aşısı, Sputnik V (Gam-COVID-Vac), ve Johnson & Johnson (Ad26.COV2.S) aşılarında çoğalmayan vektörler kullanılarak üretilmiştir.

2.7. Varyantlar

Genom yapılarında değişiklik ve çeşitlilik oluşturabilme özeliğine sahip olan virüsler, yeni konakçılara ve ortama uyum sağlama yetileri ile kısa süre içersin de mutasyona uğrayabilmektedir. COVID-19'a neden olan SARS-CoV-2 olmak üzere birçok virüs çoğalma rotasyonu esnasında genom yapısında değişimler izlenebilir. Genetik koda meydana gelen bu değişimler mutasyon olarak adlandırılmaktadır. COVID-19'a neden olan SARS-CoV-2 virüsünün bilinen ilk mutasyonu ilk olarak Eylül 2020 de İngiltere’de saptanmış, ilk örnekleri ise Aralık 2020 de tespit edilmiştir(1). İlerleyen zaman içerisinde mutasyonların devam etmesi üzerine Dünya Sağlık Örgütü tarafından 15 Haziran 2021 tarihinde SARS-CoV2 varyantları, Endişe verici varyantlar (Variant of Concern: VOC) ve dikkate alınması gereken varyantlar (Variant of Interest : VOI) olmak üzere iki temel grupta incelenmiştir(40). Bu sınıflandırma doğrultusunda, Alfa, Beta, Gama, Delta ve Omikron varyantları Endişe verici varyantlar (Variant of Concern: VOC) olarak tanımlanırken, Epsilon, Zeta, Eta, Kappa, Lambda ve Mü... dikkate alınması gereken varyantlar (Variant of Interest : VOI) olarak sınıflandırılmıştır(40). İlk saptandığı Eylül 2020 den bu yana toplamda SARS-CoV-2'nin sekiz dikkate değer varyantı bulunmuştur.

DSÖ	Pango	GISAID/Nextstrain	İlk Saptama	İlk Örnekler
Alpha	B.1.1.7	GRY (formerly GR/501Y.V1) 20I (V1)	İngiltere, Eylül-2020	18-Aralık-2020
Beta	B.1.351	GH/501Y.V220H(V2)	Güney Afrika, Mayıs-2020	18-Aralık-2020
Gamma	P.1	GR/501Y.V320J(V3)	Brezilya, Kasım-2020	11-Ocak-2021
Delta	B.1.617.2	G/478K.V121A	Hindistan, Ekim-2020	VOI: 4-Nisan-2021 VOC: 11 Mayıs 2021
Omicron	B.1.1.529	GR/484A 21K, 21L, 21M, 22A, 22B, 22C	Birden çok ülkede, Kasım -2021	VUM: 24-Kasım-2021 VOC: 26-Kasım-2021

Tablo 1 Endişe verici varyantlar (Variant of Concern: VOC), Kaynak:<https://www.who.int/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/tracking-SARS-CoV-2-variants>

Alpha varyantı ilk olarak Eylül 2020 de İngiltere’de görülen Alpha varyantı, Türkiye dahil olmak üzere 80 ülkede tespit edilmiştir. Wuhan’da ortaya çıkan virüsten %30-40 daha

bulaşıcı olmakla birlikte klinik seyri daha ağır ve ölüm oranları daha yüksektir. Yapılan araştırmalar, alfa varyantına karşı aşı etkinliğinin (iki doz) Oxford-AstraZeneca aşısı ile %74,5, Pfizer-BioNTech aşısı ile %93,7, Novavax aşısı ile %85,6 , Moderna aşısı ile %3 ve %100 olduğunu göstermiştir(41).

Beta varyantı İlk olarak Mayıs 2020 de Güney Afrika'da ortaya çıkan Beta varyantı, DSÖ tarafından 18 Aralık 2020'de endişe verici varyant olarak tanımlanmıştır. ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC), Beta varyantının bulaş oranının daha yüksek olmakla birlikte virüsün bazı mevcut aşılarda bu varyant üzerinde bir etkinliğinin olmadığını dile getirmiştir. İlk çalışmalar, Pfizer aşısının betaya ve orijinal SARS-CoV-2'ye göre biraz daha düşük (%72-75) etkinliğe sahip olduğunu, Novavax %60, ve Johnson ve Johnson %57 oranında koruyuculuğu olduğu saptanmıştır(42).

Gama varyantı Brezilya'da tanımlanıp hızla yayılan Gama varyantının orijinal SARS-CoV-2'den 1.7-2.4 kat daha fazla bulaşıcıdır(43). Mevcut aşılarda Gamaya karşı aşılarda etkinliği ve önceden geçirilmiş enfeksiyona bağlı bağışıklığın koruyuculuk düzeyi ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır.

Delta varyantı, ilk olarak Ekim 2020 Hindistan saptanan delta varyantı başta Portekiz, Rusya Endonezya ve Amerika Birleşik Devletleri olmak üzere 80 ülkede saptanmıştır. Kendinden önceki varyantlara göre daha bulaşıcı olan Delta varyantının, Alpha varyantına göre bulaşıcılık oranının %60 olduğu ve orijinal SARS-CoV-2 ile enfekte olmuş kişilere göre 1260 kat daha fazla viral yüke sahip olduğu saptanmıştır(44). Araştırmalar mevcut aşılarda delta varyantına karşı, Oxford-AstraZeneca'nın %67, Pfizer-BioNTech aşısının %88 etkiliyken, Sputnik V üreticileri tarafından yapılan açıklamalarda aşının etkinliğinin %90 oranında olduğunu iddia edilmiştir(42).

Omicron varyantı, ilk olarak Kasım 2021 de birçok ülkede saptanan Omicron varyantı 26 Kasım 2021 de DSÖ tarafından endişe verici varyant olarak tanımlanmıştır. Omicron'un enfektivitesinin orijinal virüsünkinden 10 kat, Delta'nınkinden ise yaklaşık iki kat daha yüksektir(45). Omicron varyantı Türkiye'de dahil olmak üzere birçok ülkedeki en baskın varyanttır. Omicron varyantının, bronşta orijinal SARS-CoV-2 virüsü ve Delta varyantından daha hızlı ve daha fazla çoğaldığı, akciğer dokusunda ise orijinal SARS-CoV-2 virüsünden daha az çoğaldığı saptanmıştır(46). BioNTech/Pfizer Omicron varyantı için, 18 ila 55 yaş arasındaki sağlıklı yetişkinlerde Omicron özel aşı adayının "güvenliğini, tolere edilebilirliğini ve immünojenitesini" değerlendirmek için klinik çalışmalara başladığını duyurmuştur(47).

2.8 Epidemiyoloji

Aralık 2019 Çin'in Hubei eyaletinde Wuhan'da a Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi ve Wuhan şehir sağlık otoriteleri tarafından nedeni bilinmeyen bir pnömoni salgını bildirdi. Hastaların alt solunum yollarından alınan örneklerden elde edilen sonuçlar doğrultusunda 7 Ocak 2020 Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi tarafından yapılan açıklamalarda yeni bir tip koronavirüs tespit edildiği bildirilmiştir(5). Hastalık ilk olarak Wuhan da canlı hayvan pazarı Güney Çin Deniz Ürünleri Şehir Pazarı çalışanlarında kümelenme olduğu ve vakalarda ateş, nefes darlığı ve radyolojik olarak bilateral akciğer pnömonik infiltrasyonu ile uyumlu bulgular tespit edilmiştir(8). Yapılan çalışmalar doğrultusunda hastalığın ana konakçısının kesin rezervuar yaradığı ortaya konulmuştur.

SARS-CoV-2 enfeksiyonu Dünya Sağlık Örgütü-DSÖ (World Health Organization-WHO) tarafından 11 Şubat 2020 tarihinde COVID-19 olarak adlandırılmış, hastalığın hızla yayılması ve binlerce insanın ölümüne sebep olmasından dolayı gerekli önlemler ve tedbirlerin alınmasını gerekçe gösterilerek COVID-19 11 Mart 2020 de pandemik bir hastalık olarak ilan edilmiştir. İlan edildiği tarihte 114 ülkede 118.000 COVID-19 vakası tespit edilmiştir. Dünya çapında büyük bir küresel salgına neden olan COVID-19 pandemisinin de geldiğimiz nokta da bugün, 31 Mayıs 2022 itibarıyla, küresel olarak DSÖ'ye bildirilen 6.286.323 ölüm de dahil olmak üzere toplam 526.382.196 onaylanmış vaka mevcuttur(1). SARS-CoV-2 enfeksiyonunun yol açtığı ilk ölüm 9 Ocak 2020 de meydana gelmiştir. Hastalık seyrinin %81 hafif %14 şiddetli ve %5 kritik düzeyde olduğu ve ölüm oranının ise %2,3 olduğu raporlanmıştır.

Avrupa'da ilk vaka Ocak ayının sonunda Fransa'da görülmesine karşın salgının en ağır seyrettiği ülkeler İtalya ve İspanya olmuştur(48). Yine Amerika Birleşik Devletleri de seyrin ağır olduğu ülkelere olmuştur. Salgının ilk ortaya çıktığı dönemde ABD de izlenimsel politikalar ve nüfus yoğunluğunun fazla olması dünya genelinde vaka sayısı bakımından ABD birinci sırada yer alırken onu İspanya, İtalya, Fransa ve Almanya takip etmiştir. Salgının ilerleyen zamanlarında Brezilya, Hindistan, Rusya, Güney Afrika, Meksika, Peru, Şili gibi ülkeleri sıralama da üst sıralara yerleşmiştir.

Name	Cases - cumulative total	Cases - newly reported in last 7 days	Deaths - cumulative total	Deaths - newly reported in last 7 days	Total vaccine doses administered per 100 population	Persons fully vaccinated with last dose of primary series per 100 population	Persons Boosted per 100 population
Global	539,893,858	3,902,021	6,324,112	8,156	152.83	60.78	24.35
+ By WHO Region							
+ By World Bank Income Group							
United States of America	85,673,420	665,800	1,005,025	1,881	176.54	66.26	31.15
India	43,362,294	91,717	524,954	137	141.78	65.5	3.93
Brazil	31,890,733	278,964	669,530	837	207.67	77.28	44.22
France	29,416,740	302,540	145,917	255	219.9	78.45	59.31
Germany	27,681,775	514,331	140,650	73	216.4	77.56	59.68
The United Kingdom	22,576,806	102,384	179,859	284	218.8	73.47	
Russian Federation	18,412,805	21,008	380,776	443	114.6	50.71	
Republic of Korea	18,312,993	49,350	24,498	82	246.41	86.81	66.89
Italy	18,071,634	297,870	167,967	350	228.4	79.57	66.81
Turkey	15,085,742		98,996		175.2	63.82	

Resim 5 DSÖ Coronavirüs (COVID-19) Panosu, Kaynak <https://covid19.who.int/table>

Bugün geldiğimiz noktada 85.673.420 vaka ile Amerika Birleşik Devletleri dünyada en çok vakanın olduğu ülke olmakla birlikte 1.005.025 ölüm ile dünyada COVID-19 bağlı en çok ölümün gerçekleştiği ülke konumundadır. Amerika Birleşik Devletleri'ni Hindistan, Brezilya, Fransa, Almanya takip etmektedir. Son 7 gün içerisinde en çok vaka bildiren ülkeler ise sırasıyla Amerika Birleşik Devletleri, Almanya, İtalya ve Fransa'dır. Dünya Sağlık Örgütü tarafından haftalık değerlendirmeye göre;

13- 19 Haziran'ı kapsayan bir haftalık periyota küresel olarak, yeni haftalık vaka sayısında Ocak ayındaki zirveden bu yana devam eden düşüş eğilimi devam etmekle birlikte haftalık ölüm vakalarında düşmeye devam etmektedir. Ülke düzeyinde, en yüksek haftalık yeni vaka sayısı Amerika Birleşik Devletleri (652 217 yeni vaka; -%12), Çin (406 401 yeni vaka; -%19), Almanya (356 414 yeni vaka; +%10), Brezilya (256 034 yeni vaka; -%9) ve Fransa (253 322 yeni vaka; +%33). Haftalık yeni ölümlerin en yüksek sayısı Amerika Birleşik Devletleri (1.858 yeni ölüm; -%13), Çin (1 044 yeni ölüm; -%13), Brezilya (956 yeni ölüm; -%3), ABD'den bildirildi. Rusya Federasyonu (443 yeni ölüm; -%11) ve İtalya (338 yeni ölüm; -%24).(49)

Türkiye'nin Durumu

15.085.742

onaylanmış vakalar

98.996

ölümler

Kaynak: Dünya Sağlık Örgütü

Geçerli gün veya hafta için Dec 31
veriler eksik olabilir.

Resim 6 Resim 6 Türkiye’de aylara göre COVID-19 vaka ve ölüm sayıları,

Türkiye de ilk COVID-19 vakasının bildirildiği 11 Mart 2020’den 23 Haziran 2022’ye kadar olan süreçte DSÖ’ye bildirilen 98.996 ölümler birlikte toplam 15.085.742 onaylanmış COVID-19 vakası olmuştur. 30 Mayıs 2022 tarihi itibarıyla ise toplam da 147.678.580 doz aşı yapılmıştır(50). Türkiye’de ilk ölüm vakası 17 Mart 2020 gerçekleşmiştir. Türkiye de hastalığın kontrol altına alınmasına ilişkin yapılan müdahaleler arasında, bulaş riskinin azaltılması adına okulların fiziki olarak kapatılması ve çevrimiçi eğitime geçilmesi, 65 yaş üstü için çıkarılan sokağa çıkma yasakları, vaka sayısının yoğun olduğu illere seyahat kısıtlamasının getirilmesi, kafe, restoran gibi mekanların kapatılması, maske zorunluluğu, yolculuk esnasında PCR testi veya aşı zorunluluğu gibi bir dizi önlem alınmıştır. Hastalık seyrine bağlı olarak önlemler ve kısıtlamalar zaman içinde esnetilmiş veya kaldırılmıştır.

3. BÖLÜM COVID-19 SONRASI GELİŞEN KOMPLİKASYONLAR

Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2- SARS-CoV-2 bilinen adıyla COVID-19'un yeni varyantlarının da ortaya çıkmasıyla birlikte zaman zaman vaka sayılarında artışlar izleyerek dünya çapında yayılmaya devam etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre küresel olarak 6 milyondan fazla ölüm dahil olmak üzere 500 milyondan fazla onaylanmış COVID-19 vakası bildirilmiştir. İki yıla aşkındır süren pandemi sürecin de COVID-19'a ilişkin tanı ve tedavi çalışmaları bir yandan devam ederken bir yanda hastalığa ilişkin her geçen gün yeni bilgiler ortaya çıkmaktadır. Yapılan bu çalışmalar kapsamında hastalığın etkilerinin sadece kişiyi enfekte ettiği dönem ile sınırlı kalmadığı daha sonrasındaki süreçte de yakınmaların, hastalığa bağlı disfonksiyonların, komplikasyonların ve seklerin meydana geldiği gözlemlenmiştir. Bunun yanı sıra kimi olgularda PCR testlerinin negatif sonuçlanmasının rağmen şikayetlerinin uzun süre devam ettiği de izlenmiştir. Hastaların devam eden bu şikâyet süreci “post-COVID” ve/ veya “uzamış COVID” gibi kavramlar ile tanımlanmıştır. Bu bağlamda, COVID-19 enfeksiyonunu atlatan hastalarda, hastalık süreci bitmesine rağmen, nefes darlığı, kalp problemleri, kas ağrıları, yorgunluk ve halsizlik gibi şikayetler ile tekrardan bir sağlık kuruluşuna başvurmuşlardır. Bu semptomlara ek olarak beyni içeren spesifik organ disfonksiyonu da bildirilmiştir. Hastaların öyküleri dinlendikten sonra yapılan ayrıntılı tetkiklerin ardından hastalığın üst solunum yolu enfeksiyonundan şiddetli pnömoniye, kardiyovasküler sistem, sindirim sistemi, sinir sistemi ve böbrekler dahil olmak üzere birçok organda işlev bozukluğu(3) gibi sekellere neden olduğu ve hastaneye başvuru sırasında en sık görülen komplikasyonlar %79,1 ile pnömoni, ardından %3,37 ARDS ve %1 şok olmuştur. Nadir olarak da akut böbrek hasarı, rabdomiyoliz, dissemine intravasküler koagülasyon gözlenmiştir(51).

7 Ocak 2020 ile 29 Mayıs 2020 tarihleri arasında Jin Yin-tan Hastanesi'nden (Wuhan, Çin) taburcu edilen COVID-19'u doğrulanmış 1733 hastayı kapsayan hastasının taburculuk sonrası 6 aylık durumlarının incelendiği bir çalışmada, hastaların %66'sında yorgunluk ve kas güçsüzlüğü, %26'sında uyku problemleri, %23'ünde ise anksiyete ve depresyon izlenmiş olmakla birlikte hastaların %76'sı COVID-19'a semptomlarından birinin uzun dönemde devam ettiği kaydedilmiştir. Yine Wuhan'daki 305 COVID-19 hastası arasında gastrointestinal semptomların insidansının %79.1 kadar yüksek olduğunu ve diyare insidansının %49.5, bulantı ve kusma insidansı sırasıyla %29.4 ve %15.9, karın ağrısı insidansı %6.0 tespit edilmiştir(52). Hastanede yatan 138 COVID-19 hastasıyla yapılan bir çalışmada, aritmiler, yoğun bakım hastalarının %44,4'ünde meydana gelen akut distres

solunum sendromundan sonra %19,6 önde gelen komplikasyonlardandı. Troponin düzeyleri yüksek olan COVID-19 hastalarında, normal troponin düzeyleri olanlara göre daha yüksek aritmi insidansı vardır. (%11,5'e karşı %5,2, $P < 0,001$) Bu çalışmalar, aritminin COVID-19 hastalarında da önemli bir kardiyak komplikasyon olabileceğini düşündürmüştür(53). Yapılan çalışmalar ve ortaya çıkan veriler ışığında virüsün etki alanının solunum yolu ile sınırlı kalmadığı, birçok organ sistemini birden etkilediği klinik olarak saptanmıştır.

SARS-CoV-2'nin bu denli hasara yol açmasındaki temel etken hücre giriş reseptörü ACE2'yi (anjiyotensin dönüştürücü enzim II) kullanması olarak gösterilir. SARS-COV-2'nin enfekte edeceği hücrelere girmek için ACE2 (Angiotensin Converting Enzyme 2) adını verdiğimiz özel hücre yüzeyi reseptörlerine tutunduğu ve bağışıklık sistemi hücrelerinden kaçarak hücre içine giriş yaptığı hastalığa ilişkin ortaya çıkan ilk veriler arasındaydı. Bu bağlamda, ACE2 yalnızca solunum organlarının yanı sıra ince bağırsak, on iki parmak bağırsağı gibi gastrointestinal organlarda, böbrek, kalp, damarlar, nöral korteks ve beyin sapında da bulunması hem tutulum açısından hem de SARS-CoV-2'ye karşı gelişecek komplikasyonlar açısından riskli grupta yer almaktadır(54). Başka bir deyişle ACE2'nin eksprese edildiği organ sistemlerinin tamamı SARS-CoV-2 için bir hedef oluşturmaktadır. Bu bağlamda, ACE2 reseptörlerinin geniş dağılımı, COVID-19'un geniş klinik yelpazesini kısmen açıklayabilir(55).

COVID-19 ve sonrasına ilişkin yapılan birçok çalışmanın açık bir şekilde ortaya koyduğu üzere hastalığın etkilerinin sadece solunum sistemini ve enfekte ettiği dönemi kapsamadığını ortaya koymaktadır. Geçmişteki salgınlarda SARS-CoV-2 tipi virüslerin konak üzerindeki etkilerinin 10 yıldan fazla sürebilme ihtimali göz önünde bulundurulduğunda, hastalığı atlatanların uzun süreli klinik takibinin önemi artmaktadır(56).

3.1 SARS-CoV-2 ile İlişkili Akciğer Komplikasyonları

Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 SARS CoV-2'nin enfekte edeceği hücrelere girmek için ACE2 (Angiotensin Converting Enzyme 2) adını verdiğimiz özel hücre yüzeyi reseptörlerine tutunduğu ve bağışıklık sistemi hücrelerinden kaçarak hücre içine giriş yaptığı hastalığa ilişkin ortaya çıkan ilk veriler arasındaydı. Bununla birlikte virüsün ilk konağının solunum yoluyla olduğu da ortaya çıkan ilk veriler arasındaydı. Virüsün akciğer tutulumu hastaların %50 izlenmektedir. Akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) ve akciğer yetmezliği, SARS CoV-2'ye bağlı gelişen başlıca akciğer komplikasyonları olarak karşımıza çıkmaktadır.

Virüsün akciğerlerde komplikasyonlara yol açarak zarar veren mekanizmalar diffüz alveoler hasarlı (DAD) akut respiratuar distres sendromu (ARDS), diffüz trombotik alveolar mikrovasküler oklüzyon ve inflamatuvar mediatör ile ilişkili hava yolu inflamasyonu olarak sıralabilir(57).

Akciğerlerde iltihaplanma ve sıvı toplanmasını engelleyen ACE-2 portenin SARS CoV-2 tarafından tutulması sonucunda akciğerlere hava yerine sıvı dolması ve sıvı dolan ciğerlerin oksijensiz kalması sonucunda hem akciğer dokusuna hem diğer organlarda hücre hasarına neden olmaktadır. Hücre hasarının derecesi sadece viral replikasyonun etkilerine değil, aynı zamanda tip 2 pnömositlerin işlevinin bozulmasına neden olan proinflamatuvar sitokinlerin salınımına da bağlı olabilmektedir. Bu 2 etki sonucunda, hücre fonksiyonunun bozulmasına, ardından hücre ölümü (nekroz) veya apoptoz, eksüdalar, pnömositlerin pul pul dökülmesi ve yaygın alveoler hasarın (DAD) özelliği olan hiyalin membranların oluşumaktadır(57).

ARDS, COVID-19 pnömonisi ile başvuran hastaların %42'sinde ve yoğun bakıma ihtiyaç duyanların %61-81'inde gelişir(4). ARDS'deki SARS-CoV-2'nin kesin mekanizması henüz tam olarak anlaşılmassa da sitokin fırtınasının indüklenmesinin önde gelen faktörlerden biri olduğu öngörülmektedir(58). ARDS, akciğerde yaygın alveoler hasara neden olur ve akut dönemde alveollerde hiyalin membran oluşumu oluşur, bunu interstisyel genişleme ve organizasyon aşamasında ödem ve ardından fibroblast proliferasyonu izlemektedir. COVID-19 ARDS, akciğerde yaygın alveolar hasarın tipik ARDS patolojik değişikliklerine neden olur(59). ARDS CoV-2 sadece alveolar gaz difüzyon fonksiyonlarına zarar vermekle kalmaz, aynı zamanda hava yolunun ventilasyon fonksiyonunu azaltmak için hava yolu iltihabına da neden olmaktadır(57).

3.2 SARS- CoV-2 ile İlişkili Nörolojik Komplikasyonlar

SARS- CoV-2 virüslerinin öncelikle konağı solunum epitelidir ve sıklıkla görülen en önemli prezentasyon solunum yolu hastalıklarıdır. Bununla birlikte her ne kadar SARS-CoV-2'ye bağlı nörolojik komplikasyonların insidansı bilinmesinde yapılan çalışmalarda SARS-Cov-2'nin nörolojik tutulumlarına ilişkin semptomlar ve virüse bağlı gelişen komplikasyonların varlığını ortaya koymuştur. Nörolojik tutulumun sistemik hastalığın komplikasyonları, direk viral enfeksiyonun etkileri, para veya post enfeksiyöz sinir sistemi ve vasküler yapıların inflamasyonunun kombinasyonuna bağlı olarak görülebilmektedir(60). Yapılan klinik çalışmalarda SARS- Cov-2'nin enfekte ettiği hastalarda en yaygın görülen görülen nörolojik komplikasyonlar tat ve duyu bozukluğu, sersemlik, baş ağrısı olmakla

birlikte inme, miyalji ve miyozit, ensefalopat, serebrovasküler komplikasyonlar da gözlemlenmiş olmakla birlikte tüm olguların %36,4'ünde eşlik eden bir nörolojik bulgu tespit edilmiştir (61). Jennifer A. Frontera ve arkadaşları tarafından yapılan bir araştırmada, nörolojik bozukluğu olan 419/606 (%69) hastanın hastaneye başvurmadan önce nörolojik semptomlar geliştirdiğini ve bunlardan sadece 10 (%2) hastanın COVID-19 ile ilişkili geleneksel viral semptomlardan (öksürük, nefes darlığı, ateş, boğaz ağrısı, gastrointestinal anormallikler) önce nörolojik semptomlar gelişirken 263 (%43) hastada nörolojik ve geleneksel COVID-19 semptomları geliştiğini bildirmiştir. Aynı zamanda, 326 (%54) hastanın ortalama 12 günde (IQR 5-22) geleneksel COVID-19 semptomlarından sonra nörolojik semptomlar saptanmıştır(62).

Nörolojik semptom /bulgu	%
Baş ağrısı	52,1
Şuur bozukluğu	11,2
Tat duyusunda azalma	3,2
Hiposmi	2,9
Akut serebrovasküler hastalık	1,6
Ensefalit	0,8
Miyelit	0,3
Ataksi	0,3
Okülomotor sinir felci	0,3
Dizziness	18,7
İskelet kası semptomları	6,1
Nöropatik ağrı	1,3
Epilepsi	0,5
Guillain-Barre Sendromu	0,3
Refleks solunum kaybı	0,3

Resim 7 COVID-19 hastalarında bildirilmiş nörolojik semptom ve bunların kendi içlerinde ki dağılımı

SARS-CoV-2'ye bağlı olarak gelişen nörolojik sistem hasarına ilişkin olası mekanizmalardan biri merkezi sinir sisteminde bulunan ACE2'nin varlığıdır. Nöral hücre zarı üzerinde bulunan ACE2 yoluyla SARS-CoV-2 invazyonunu indükleyerek nörolojik semptomlara neden olması mümkündür. Kan damarlarının endotelial hücrelerin de yüksek oranda ACE2 ekspresyonuna sahip olması SARS-CoV-2'nin ACE2 reseptörü yoluyla serebral kan damarlarındaki endotelial hücrelere saldırarak kan beyin bariyerinin geçirgenliğini bozmak suretiyle serebral ödem ve intrakraniyal hipertansiyona neden olabilir. Kan damarlarının istilasına ek olarak virüsler, koku alma sinirinin terminalleri yoluyla merkezi siner sistemine girebilir(63).

SARS-CoV-2'nin nörolojik sistemi etkilemesine ilişkin diğer bir hipotez ise virüsün periferik sinir terminallerine invaze olabilme yeteneğine bağlı olarak sinaps bağlantılı yoldan ilerleyerek santral sinir sistemine ulaşmasıdır(64). Ayrıca, gastrointestinal sistemin SARS-CoV-2 tarafından enfekte edildiğine dair yapılan çalışmalarda, virüsün, santral sinir sistemine ulaşmak için enterik sinir sistemini ve sempatik afferent nöronlarını kullanabileceğine ilişkin hipotezler ortaya konulmuştur(64).

SARS-CoV-2 enfeksiyonun bağışıklık sistemi ilgili bir diğer reaksiyonu olan sitokin fırtınası da santral sinir sistemi dokusuna ilişkin komplikasyonlara neden olabilir. Hastalık sırasında ortaya çıkan sitokin fırtınası inflamatuvar sitokinleri arttırarak T lenfosit, makrofaj ve endotelial hücreleri aktive etmekte ve daha sonra artan İnterlökin (IL)-6 salınımı, vasküler sızıntı, kompleman aktivitesi ve koagülasyon kaskadını aktive ederek organ hasarına neden olmaktadır(65).

SARS-CoV-2 ile enfekte olan hastalarında nörolojik semptom ve bulguların geliştiği vakalarda COVID-19 tanısında yapılan rutin tetkiklere paralel olarak uygun nörolojik tetkiklerin yapılması sağlanmalı ve hastanın tedavisi uygun şekilde planlanmalıdır. Bu bağlamda kraniyal görüntüleme, vasküler görüntüleme, elektrokardiyografi, ekokardiyografi ve ritim Holter EKG ve BOS incelemesi hastanın ihtiyacına yönelik olarak uygulanabilecek n tetkiklerdendir.

3.2.1 Koku ve Tat Bozuklukları

Anosmi ve ageusia, (koku ve tat) COVID-19'da tanımlanan ilk fokal nörolojik semptomlar arasında yer almaktadır(66). Olfaktör disfonksiyon ve tat duyusunda değişiklik, %30 ila %80 oranında bildirilen bir insidansla COVID-19'un yaygın olarak kabul edilen semptomlarından biridir. Bu semptomların, SARSCoV-2'nin nörolojik tropizminin sonucu olduğu varsayılmaktadır(67). COVID-19 hastalarında bir veya her iki olfaktör ampulde MRI sinyal anormallikleri tanımlanmıştır(68). SARS-CoV-2 bağlı gelişen anosmi septomu genellikle bir hafta ve 14 gün arasında düzeldiği ancak nadiren koku kaybının bir aya kadar uzayabildiği gözlemlenmiştir(69). SARS-CoV-2'ye bağlı olarak sık görülen koku ve tat kaybının, dilde yoğun olarak bulunan ACE-2 reseptörlerine bağlanan virüsün oluşturduğu lokal enflamasyonun yol açtığı düşünülmektedir.

Koku ve tat kaybına ilişkin Bénézit ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada SARS CoV-2 tespit edilen 259 hastanın 68'inde koku ve tat anormalliği tespit edilirken(70), Lechien ve arkadaşları tarafından 417 COVID-19'lu hastanın 357 (%86)'sinde koku ve 342 (%82)'sinde tat disfonksiyonu olduğu bildirilmiştir. Yine, İran'da 10.069 hastanın kohortun

dan elde edilen verilerle yapılan bir çalışmada anosmi/hiposmi %48.23 oranında gözlemlenirken, olguların %76.24'ünde görülen koku kaybının aniden başladığı bildirilmiş olmakla birlikte bu hastaların 83.38'inde anosmiye bağlı olarak tat duyusunda azalma gözlemlenmiştir(71).

3.2.2 Guillain-Barre Sendromu

Guillain-Barré Sendromu (GBS) SARS CoV-2'ye bağlı gelişen nadir komplikasyonlarından biri olan Guillain-Barre Sendromu (GBS), vücudun bağışıklık sisteminin periferik sinir sisteminin bir kısmına (beyin ve omuriliğin dışında bulunan sinir ağı) saldırdığı nadir bir nörolojik bozukluk olarak tanımlanmaktadır. GBS'ye bağlı ilk vaka bildirimi Çin'den yapılmıştır. Alt ekstremitelerde güçsüzlüğü takiben ateş ve öksürük şikayetlerinin geliştiği 62 yaşındaki hastanın nazofarengeal sürüntüde SARS-CoV-2 virüsü tespit edilmiştir. Çin ardından İtalya ve Türkiye'den de olgu bildirimleri gerçekleşmiştir.

Guillain-Barré Sendromuna bağlı bildirilen vakaların klinik seyirleri hafif motor güçsüzlüklerinden mekanik ventilasyon ihtiyacına kadar değişimdeki bir tablo ile karşımıza çıkmaktadır. Toscano ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği beş olgulu bir sunuda en sık görülen bulgular alt ekstremitelerde güçsüzlük ve parestetik yakınmalar olurken, her üç olgunun elektrofizyolojik incelemelerinde demiyelinizan bulgular tespit edilirken yalnızca iki olguda aksonal polinöropati bulguları izlenmiştir(72).

Hasta No.	Nörolojik Sendromun Başlangıcı	Nörolojik Belirtiler ve Belirtiler	BOS Bulguları †	Antigangliosid Antikorları ‡	MR Sonuçları	4. Haftada Tedavi ve Sonuçlar
1	Ateş, öksürük ve ageusia'dan 7 gün sonra	Yüz zayıflığına, üst ekstremitelerde parastezisine (36 saat) ve solunum yetmezliğine (6. gün) dönüşen flask arefleksik tetrapleji	2. Gün (ilk lomber ponksiyon): normal protein seviyesi; hücre yok; SARS-CoV-2 için negatif PCR testi 10. Gün (ikinci lomber ponksiyon): protein seviyesi, 101 mg/dl; beyaz hücre sayısı, mm ³ başına 4; SARS-CoV-2 için negatif PCR testi	Olumsuz	kafa: normal Omurga: kaudal sinir köklerinin güçlendirilmesi	2. döngü IVIG aldı; şiddetli üst ekstremitelerde zayıflığı, disfaji ve alt ekstremitelerde parastezisinin devam etmesi dahil olmak üzere kötü sonuçlara sahipti
2	Ateş ve farenjitten 10 gün sonra	Ataksi ile birlikte alt ekstremitelerde parastezisine dönüşen yüz diplegisi ve genelleştirilmiş arefleksisi (2. gün)	3. Gün: protein seviyesi, 123 mg/dl; hücre yok; SARS-CoV-2 için negatif PCR testi	Test edilmedi	Kafa: iki taraflı fasyal sinirlerin güçlendirilmesi Omurga: normal	Alınan IVIG; atakside azalma ve yüz zayıflığında hafif azalma dahil olmak üzere iyileşmeler vardı
3	Ateş ve öksürükten 10 gün sonra	Flask tetraparezi ve arefleksisi (2. gün) ve solunum yetmezliğine (5. gün) dönüşen yüz zayıflığı	3. Gün: protein seviyesi, 193 mg/dl; hücre yok; SARS-CoV-2 için negatif PCR testi	Olumsuz	kafa: normal Omurga: kaudal sinir köklerinin güçlendirilmesi	2. döngü IVIG aldı; nöromusküler solunum yetmezliği ve sarkik tetrapleji nedeniyle yoğun bakım ünitesine kabul dahil olmak üzere kötü sonuçlara sahipti
4	Öksürük ve hipozimden 5 gün sonra	Sarkik arefleksik tetraparezi ve ataksi (4. gün)	5. Gün: normal protein seviyesi; hücre yok; SARS-CoV-2 için negatif PCR testi	Test edilmedi	kafa: normal Omurga: normal	Alınan IVIG; hafif düzelleme oldu ama başlangıcından sonra 1 ay dayanmadı
5	Öksürük, ageusia ve anosmia'dan 7 gün sonra	Yüz zayıflığı, sarkik arefleksik parapleji (2-3. günler) ve solunum yetmezliği (4. gün)	3. Gün: protein seviyesi, 40 mg/dl; beyaz hücre sayısı, mm ³ başına 3; BOS:serum albümin oranı, %1,2; SARS-CoV-2 için negatif PCR testi	Olumsuz	kafa: yapılmadı Omurga: normal	Alınan IVIG ve plazma değişimi; IVIG tedavisi sırasında plazma değişimini geciktiren bakteriyel pnömöni vardı

* Covid-19, 2019 koronavirus hastalığı, BOS beyin omurilik sıvısı, YBÜ yoğun bakım ünitesi, IVIG intravenöz immün globulin, MRI manyetik rezonans görüntüleme, PCR polimeraz zincir reaksiyonu ve SARS-CoV-2 şiddetli akut solunum sendromu koronavirus 2'yi ifade eder.

† BOS analizinde tüm hastalarda normal glukoz düzeyi ve IgG indeksi ve elektroforezde poliklonal patern vardı. Protein seviyesi için normal aralık, deslitre başına 15 ila 45 mg'dır.

‡ GM1, GQ1b ve GD1b'ye karşı antikorları test etmek için enzime bağlı bir immünosorbent tahlili kullanıldı.

Resim 8 Covid-19 Başlangıcından Sonra Guillain-Barré Sendromlu Beş Hastanın Özellikleri

Guillain-Barre sendromu bulguları genellikle SARS CoV-2 enfeksiyonu sonrası 5–10 günlük periyotlarda ortaya çıkmakta ve COVID-19 ve Guillain-Barre sendromu birlikteliğinin SARS-CoV-2 ile temas sonrası tetiklenen immünolojik kaskad ile ilişkili olduğu düşünülmektedir(65).

3.2.3 Baş Ağrısı

SARS Cov-2'ye bağı gelişen baş ağrısı, santral siner sistemi ile ilişkili en yaygın görülen komplikasyondur. Görölme sıklığı %40 kadar çıkan baş ağrısının(73) patogenezi tam olarak açıklanamamakla birlikte, üç farklı tetikleme mekanizmasından söz edilebilir. Bu konudaki ilk hipotez, SARS Cov-2'ye bağı olarak salınan proinflamatuvar mediyatörler ve sitokinlerin baş ağrısına neden olduğı üzerinedir. Bir diğr hipotez ise nazal kavitedeki trigeminal sinir sonlanımlarının virüs tarafından etkilenmesinin sonucu baş ağrısının tetiklenebileceğı üzerinedir. ACE2 ekspresyonuna sahip olan endotel hücrelerinin tutulumu ile aktive olan trigeminovasküler yolağın ağrıya sebep olabileceğı yönündeki üçüncü hipotezdir.

3598 vakalık bir metaanalizde baş ağrısı sıklığı %12 olarak saptamıştır(74). Guan ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada 1000'den fazla COVID-19 hastasının %13,6'sının baş ağrısı bildirdiğı kaydedilmiştir(12). Türkiye'de yapılan bir çalışmada Covid-19 enfeksiyonu saptanan ve baş ağrısı olan hastaların IL-6 düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur(75). 239 hasta baz alınarak gerçekleştirilen aynı çalışmada en sık görülen nörolojik bulgu baş ağrısı (%27.6) iken baş ağrısının genellikle iki taraflı olarak daha çok başın ön ve arka bölgelerinde görölmüştür(75).

3.2.4 Ensefalopati

Ensefalopati, bilinç düzeyinin akut veya subakut etkilenmesi olarak ortaya çıkan geçici serebral disfonksiyon sendromu olarak tanımlanabilir. SARS CoV-2 ye bağı gelişen ensefalopati oluşma riski daha çok yaşlı, daha önce bilişsel bozukluğu olan, hipertansiyon veya demans gibi hastalıkları olan kişilerde daha yüksektir. Hastaların uzun zamandır kullandıkları ilaçların kesilmesi, enfeksiyona yönelik verilen tedavinin yan etkileri, SSS tutulumu ve diğr sistemik nedenler kolaylıkla bilinç değışiklikleri yaratabilmektedir(65). Ayrıca sitokin fırtınasına bağı gelişen çoklu organ yetmezliğı de ensefalopatinin nedenleri arasında görölmektedir. Ensefalopati ile başvuran hastaların hemen hepsinde akciğr anormallikleri göröntülenmektedir. Ensefalopati her zaman ateş, öksürük, dispne ve baş ağrısı gibi daha yaygın klinik özelliklerden önce gelmektedir(76). Mao ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, şiddetli COVID-19 hastalarının %14.8'inde bilinç düzeyinde değışiklik gözlemlenmiştir(77).

3.2.5 Serebrovasküler Hastalık/ İnme

SARS CoV-2'ye bağı olarak görülen inme diğr nörolojik komplikasyonlara oranla görece daha az görölmektedir. Küresel olarak farklı ülke ve merkezlerde COVID-19 ile ilişkili

inme insidansı hastaneye yatırılan hastalar arasında %0,4-2,7 arasında seyrederken intrakraniyal kanama insidansı ise %0,3-0,9 arasında bulunmuştur(60). İleri yaşı, şiddetli COVID-19, daha önce hipertansiyon, diyabet veya serebrovasküler hastalık öyküsüne sahip olmak veya belirgin bir inflamatuvar ve prokoagülan yanıtı sahip olmak SARS- CoV-2'ye bağlı inme geçirme risk faktörleri arasında yer almaktadır(78). Ayrıca, SARS CoV-2'ye bağlı gelişen sitokin fırtınası serebrovasküler hastalık için önemli bir risk faktörü oluşturmaktadır.

İskemik inme SARS CoV-2 ye bağlı en çok bildirilen inme türüdür. İnmenin mekanizması SARS-CoV-2 virüsün patofizyolojik özelliğine özgü olmayıp, varolan risk faktörlerinin üzerine binen inflamasyonun spesifik olmayan etkileri ve koagülasyon bozukluğuna bağlı olduğu düşünülmektedir(60). Wuhan'da 214 hastayı kapsayan bir çalışmada Akut serebrovasküler hastalık (esas olarak iskemik inme), şiddetli COVID-19'u olan 88 hasta arasında, ciddi olmayan hastalığı olanlara göre daha yaygın olduğu tespit edilmiştir (%5.7'ye karşı %0.8) (79). Nisan 2020, Ulusal Nöroloji ve Nöroşirürji Hastanesi, Queen Square, tarafından, akut iskemik inme ve COVID-19 doğrulandığı altı hasta üzerinden yapılan bir çalışmada, altı hastanın altısında da belirgin şekilde yükselmiş D-dimer seviyeleri ($\geq 1000\mu\text{g/L}$) ile büyük damar tıkanıklığı gözlenirken üç hastada çok bölgesel enfarktüs, ikisinde eş zamanlı ven trombozu ve ikisinde terapötik antikoagülasyona rağmen iskemik inme meydana gelmiştir(79).

3.2.6 Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonu

Covid-19 santral sinir sistemine (SSS) hematojen yol veya retrograd sinaptik iletim yoluyla girebilir. SARS-CoV-2 virüsünün SSS'ye hematojen yol veya retrograd sinaptik iletim yoluyla girdiği, glial hücre ve nöronları destekleyen endotel hücrelerinde betimlenen ve SARS-CoV-2 için bir reseptör olarak işlev gören ACE2 proteininin de hematojen girişi kolaylaştıran bir faktör olduğu, yine sistemik hiper-enflamasyonun kan-beyin ve kan-BOS bariyerlerinin geçirgenliğini artırarak SSS girişini kolaylaştırabildiği ön görülmektedir(80). Literatürde santral sinir sistemi enfeksiyonuna ilişkin bildirilen şüpheli ensefalit olgular yer almaktadır. Bu olgularda teşhisi, nedeni açıklamayan nörolojik bulgular, epileptik nöbet, bilinç değişikliği gibi klinik bulgular eşlik etmekle birlikte kraniyal manyetik rezonans görüntüleme bulguları ile desteklenmiştir. Nörolojik komplikasyonları olan 82 COVID-19 vakası baz alınarak gerçekleştirilen bir çalışmada, olguların %18,3'ünde enfeksiyon ve veya inflamasyona bağlı SSS komplikasyonları gözlemlenmiştir. 41 yaşında baş ağrısı, ateş, yeni başlayan nöbet, fotofob ve ense sertliğini takip eden halüsinasyonlar ve oryantasyon bozukluğu olan ensefalit tanısı alan kadın hastanın yapılan BOS incelemesinde lenfositik

pleositoz (70 hücre/µl; %100 lenfositler) ve yüksek protein (100 mg/dl) gözlemlenirken yapılan RT-PCR pozitif çıkmıştır(81). Kimi durumlarda ensefalit ile uyumlu inflamatuvar bulgular gözlemlenmiş olsa da bu olgularda santral sinir sistemine ilişkin doğrudan yayılıma ilişkin bulgular saptanamamıştır. Bu bağlamda Bernard-Valnet ve arkadaşları, SARS CoV-2'ye eşlik eden meningoensefaliti olan iki hastayı bildirmişlerdi. Bilinç değişikliği ve ense sertliği ile bildirilen olguların hafif BOS enfositik pleositoz ve hafif yüksek BOS proteini mevcut iken MRG bulguları normal iken hiçbir hastada SARS-CoV-2 için pozitif BOS RT-PCR yoktur(82).

Mevcut çalışmalar, SARS-CoV-2'nin nadiren gerçek bir ensefalit veya meningoensefalit üretebileceğini ve bununla ilişkili olarak santral sinir sisteminin doğrudan viral invazyonunun kanıtlarını ortaya çıkarabileceğini düşündürmektedir(81).

3.2.7 Kas-İskelet Sistemi Komplikasyonları /Miyalji ve Miyozit

SARS CoV ve MERS CoV ile karşılaştırıldığında SARS CoV-2'ye bağlı gelişen kas ve iskelet sistemine ilişkin yakınmaların ve komplikasyonların daha yoğun olduğu gözlemlenmiştir. COVID-19 hastalarının %15'inde artralji, %44'ünde ise miyalji yakınmalarının olduğu izlenmiştir. PCR testlerinin SARS CoV-2 pozitif olduğu 214 olgunun değerlendirildiği bir çalışmada hastaların 23 de (%10,7) iskelet kası yaralanmalarının meydana geldiği belirtilmiş, bu hastalarda iskelet sistemi yaralanmalarının olmadığı hastalara oranla kreatin kinaz düzeylerinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca kas yaralanması olan hastalarda daha yüksek C-reaktif protein (CRP) seviyeleri ve D-dimer seviyelerinin olduğu saptanmıştır. Kas ve iskelet sistemine ilişkin komplikasyonların geliştiği hastalarda, kas yaralanması olmayan hastalara göre daha ciddi karaciğer ve böbrek anormallikleri dahil olmak üzere daha çok çoklu organ hasarı belirtisi gösterdi (77).

SARS Cov-2 ile enfekte olan hastalarda kemik ve eklem dokusu hakkında kas dokusuna nazaran daha az bilgi bulunmakla birlikte artralji, yaygın olarak bildirilmişse de, sıklıkla miyalji ile birleştirildiği için artralji prevalansını spesifik olarak tanımlamayı zorlaştırmıştır(83).

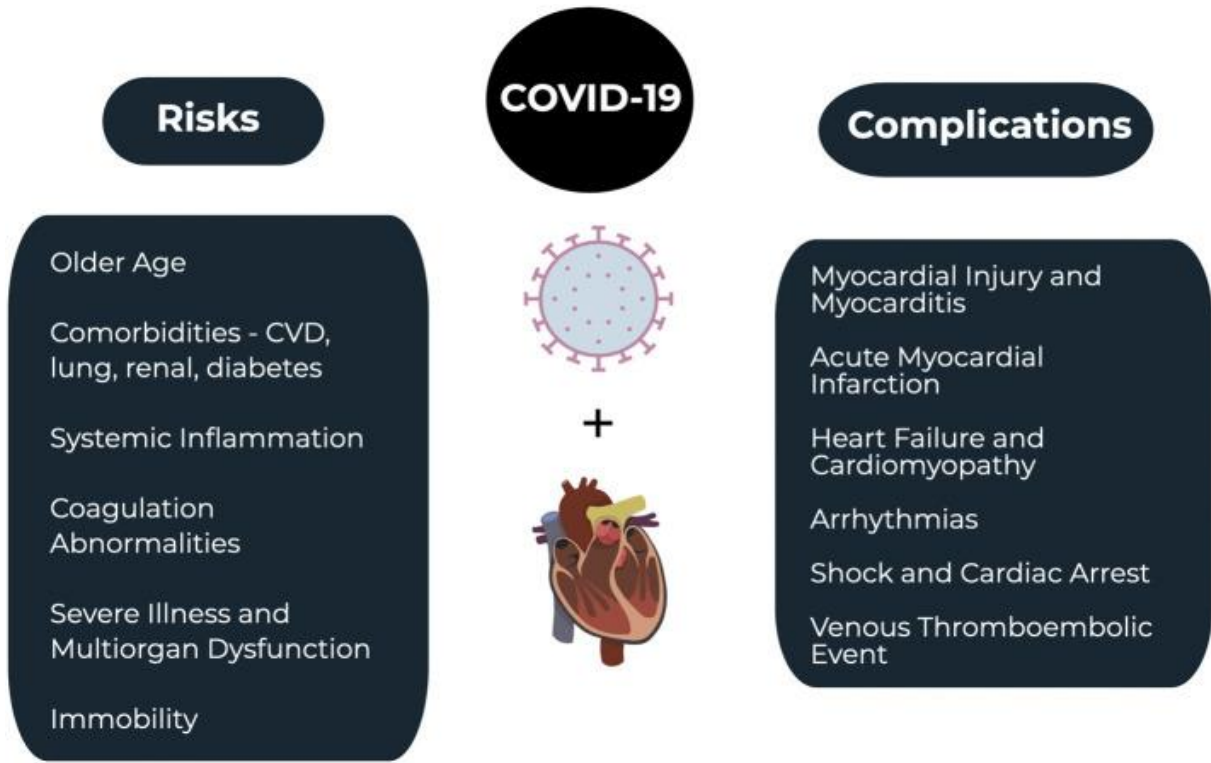
3.2.7 Diğer Nörolojik Komplikasyonlar

Yukarda ayrıntısı verilen nörolojik komplikasyonların yanı sıra, SARS CoV-2 ye bağlı meningoensefalit, akut disemine ensefalomyelit ve akut hemorajik nekrotizan ensefalopati, miyoklonus, posterior reversibl ensefalopati sendromu ve rabdomiyolizın geliştiği olgulara yönelik bildirimler tanımlanmıştır.

3.3 Kardiyovasküler Komplikasyonlar

Yapılan çalışmalar SARS CoV-2 virüsünün tek hedefinin solunum yolu olmadığını açıkça ortaya koyarken virüse bağlı hasarın kardiyovasküler sistem üzerinden büyük oranda komplikasyonlara neden olduğu pandeminin erken döneminde ortaya çıkan veriler arasında yer almaktadır. Bu bağlamda Çin Ulusal Sağlık Komisyonu'nun erken dönem raporunda, alta yatan kardiyovasküler hastalığı olmayan hastaların neredeyse %11,8'inde, yüksek T-troponin (TnT) seviyelerinde ve/veya EKG/ekokardiyografiklerinde anormalliklerin ortaya çıktığı ve hastaların hastaneye yatışları sırasında kardiyovasküler komplikasyonların olduğu bildirilmiştir. Ek olarak, doğrulanmış SARS-CoV-2 enfekte vakalar arasında, bazı hastaların öncelikli olarak kardiyovasküler semptomlar nedeniyle doktora gittiği, hastaların ateş ve öksürük gibi solunum semptomları yerine kalp çarpıntısı ve göğüste sıkışma ile başvurduğu ve sonrasında COVID-19 teşhisi konulduğu bildirilmiştir(84). Yine Çin Ulusal Sağlık Komisyonu verilerine göre alta yatan herhangi bir kardiyovasküler hastalığı olmayan, COVID-19'a bağlı gelişen ölümlerde hastaların %11,8'inde ciddi kalp hasarı, yüksek cTnI seviyeleri ve hastaneye yatış esnasında kalp durması tespit edilmiştir. Shi ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada COVID-19 ile hastaneye yatırılan ve 57'si ölen 416 hastada COVID-19 mortalitesinde kalp hasarı bildirilirken, bu hastaların %10,6'sında koroner kalp hastalığı, %4,1'inde kalp yetmezliği kaydedilmiştir(85).

SARS CoV-2'ye bağlı olarak kardiyovasküler sistemde meydana gelebilecek olası komplikasyonlar arasında, akut koroner sendromlar, miyokart hasarı, miyokardit, perikardit, kalp yetmezliği, aritmiler, venöz tromboembolizm (VTE) ve kompleks mikrovasküler patolojiler yer almaktadır.



Resim 9 COVID-19 enfeksiyonunda kardiyovasküler sistemin tutulumundaki mekanizmalar(86)

SARS CoV-2'ye bağlı kardiyovasküler tutulumla örtüşen varsayımsal patofizyolojiler arasında SARS-CoV-2, pnömositlerde, endotel hücrelerinde, perisitlerde ve kardiyak miyositlerde tip 2'deki ACE2 reseptörü aracılığıyla hücrelere girerek doğrudan hasara neden olacağı üzerinedir. Sistemik inflamasyon ve kontrolsüz immün hücre aktivasyonu, aterosklerotik plakların destabilize edilmesine katkıda bulunabilen ve T hücreleri ve makrofaj infiltrasyonları yoluyla miyokardit başlangıcını potansiyel olarak tetikleyecek bir 'sitokin fırtınası' ihtimalide yine kardiyovasküler sistem üzerinde komplikasyonlara neden olabilecek bir diğer mekanizmadır. Bunların yanı sıra, doğrudan viral kardiyak yaralanma, aritmi gelişiminin yanı sıra COVID-19 hastalarında kullanılan bazı ilaçların da kardiyovasküler sistem komplikasyonlarına neden olabilmektedir(87). Görüldüğü üzere, SARS-CoV-2 enfeksiyonunun, hafif bir miyokard hasarından kardiyogenik şoka kadar uzanan geniş çaplı bir komplikasyon şeması bulunmaktadır.

3.3.1 Miyokart Hasarı

Bir meta-analiz çalışmasında, COVID-19'lu hastaların en az %8,0'inin akut miyokard hasarı yaşadığını ve oranın, ağır hastalığı olmayan hastalara kıyasla yoğun bakım ünitesinde tedavi edilen ciddi hastalığı olan hastalarda kabaca 13 kat daha yüksek olduğunu belirtilmiştir(88). Miyokart hasar sıklığı %7 ila %28 arasında değişen bir orana sahipken hastanede yatan hastalarda kardiyak yaralanma prevalansının daha yüksektir. Bu bağlamda

yapılan çalışmalarda yatan hastalarda yapılan seri troponin düzeyi takiplerine istinaden kardiyak hasarın hastalığın başlangıcından sonra ortalama 15 gün sonra çoğunlukla ARDS geliştikten sonra ortaya çıktığı bildirilmiştir (89). Miyokard iltihaplanma asemptomatik veya hafif semptomatik hastalarda görülmesi de olası ihtimaller arasında yer almaktadır.

Miyokart hasarın oluşmasına neden olan olası mekanizmalar arasında doğrudan viral toksisite, sitokin fırtınası ve artmış pıhtılaşma eğilimi nedeniyle var olan plakların yırtılması, stres, artmış sempatik uyarılmaya bağlı miyokardiyal oksijen ihtiyacının artması ve ARDS'ye bağlı oluşan hipoksi nedeniyle meydana gelen azalmış miyokardiyal oksijen sunumu, olarak gösterilmiştir(60).

Futbol, lakros, basketbol ve atletizm sporlarıyla uğraşan toplamda 26 sporcunun baz alınarak gerçekleştirilen bir çalışmanın verilerine göre; 4'ünde (%15) miyokarditi düşündüren CMR bulguları eşlik ederken, miyokard iltihabı kanıtı olan bu 4 sporcudan ikisinde hafif semptomlar (nefes darlığı) varken, diğer 2'sinde asemptomatiktir. Miyokardit şüphesi olanlarda ortalama (SD) T2, CMR miyokardit kanıtı olmayanlarda 51 (2) milisaniye ile karşılaştırıldığında 59 (3) milisaniye idi (90).

Bir COVID-19 test merkezinden yakın zamanda COVID-19'dan iyileşmiş 100 hastayı içeren bu kohort çalışmasında, kardiyak manyetik rezonans görüntüleme de 78 hastada (%78) kardiyak tutulum ve 60 hastada (%60) devam eden miyokard inflamasyonun olduğu saptanmıştır. Bu hastaların %67 sinin ev ortamında iyileşirken %33 hastaneye kaldırılmıştır. 71 hastada (%71) yüksek hassasiyetli troponin T (hsTnT) saptanırken (3 pg/mL'den fazla) ve 5 hastada önemli ölçüde yükselmiştir (91).

3.3.2 Aritmiler

SARS CoV-2 enfeksiyonunda %6 ila %17 arasında değişen oranda çeşitli kardiyak aritmiler bildirilirken, bu oran hastalığa bağlı olarak yoğun bakıma yatışı gerektiren hastalarda aritmi prevelansı %44'e kadar çıkmaktadır (13). SARS CoV-2'ye bağlı gelişen aritmilerin nedeni, enfeksiyonun doğrudan ve dolaylı etkisinden kaynaklanabileceği gibi tedavi amaçlı kullanılan klorokin ve hidroksiklorokin gibi ilaçların kötü etkisine bağlı olarak da gelişebilmektedir. SARS CoV-2 pozitif hastalarda en sık görülen aritmi sinüs taşikardisi olmakla birlikte atriyal fibrilasyon, atriyal flutter ve monomorfik veya polimorfik VT patolojik aritmiler de görülmektedir.

İleti Bozuklukları (Atrioventriküler tam blok, dal blokları)
Atrial Prematür Vuru
Atrial Fibrilasyon ve Flutter
Atrial Taşikardi
Supraventriküler Taşikardiler
Ventriküler Prematür Vuru
Ventriküler Taşikardiler
Ventriküler Polimorfik Taşikardiler
Ventriküler Fibrilasyon
Nabızsız Elektriksel Aktivite
Sinüs Bradikardileri
Sinüs Taşikardileri

Resim 10 COVID-19’da görülen aritmiler

Miyokardit, artmış sempatik uyarılma ve enflamasyon tetikleyici sitokinler aritmi ile ilişkilendirilmekle yoğun sistemik enflamasyon aritmi riskini artırırken, ciddi hastalığın akut fazında sık görülen hipoksemi ve elektrolit anormallikleri kardiyak aritmilerin ortaya çıkmasına yol açabilir(92). Özellikle COVID-19 pandemisinin ilk dönemlerinde tedavide yararlı olabileceği düşünülen hidroksiklorokin etken maddeli ilaç kullanımına bağlı olarak bradikardiye bağlı baş dönmesi ve senkop gibi semptomlara yol açabilmektedir(93). Aritmi oluşmasını etkileyen patofizyolojik mekanizmlar ise enfeksiyona sekonder miyokard hasarı, elektriksel iletim anomalileri, solunum yetmezliği, akut koroner sendromlar, sistemik inflamasyon ve vasküler fonksiyon bozuklukları olarak sıralanabilir. Aritmiler arasında SARS CoV-2 ile enfekte olmuş hastalarda hem uzun hem de kısa dönemde oluşabilecek en önemli aritmi ise klinik sonuçlarıyla ilişkili atriyal fibrilasyondur.

New York’ta yapılan iki ayrı hastaneye kabul edilen 393 hastanın baz alındığı retrospektif vaka serisinde mekanik ventilasyon desteği gereken hastalarda ventriküler aritmi sıklığı %17,7 iken mekanik ventilasyon desteği gerekmeyenlerde bu oran %1,9 olarak saptanmıştır¹.

1

3.3.3 Kalp Yetmezliği

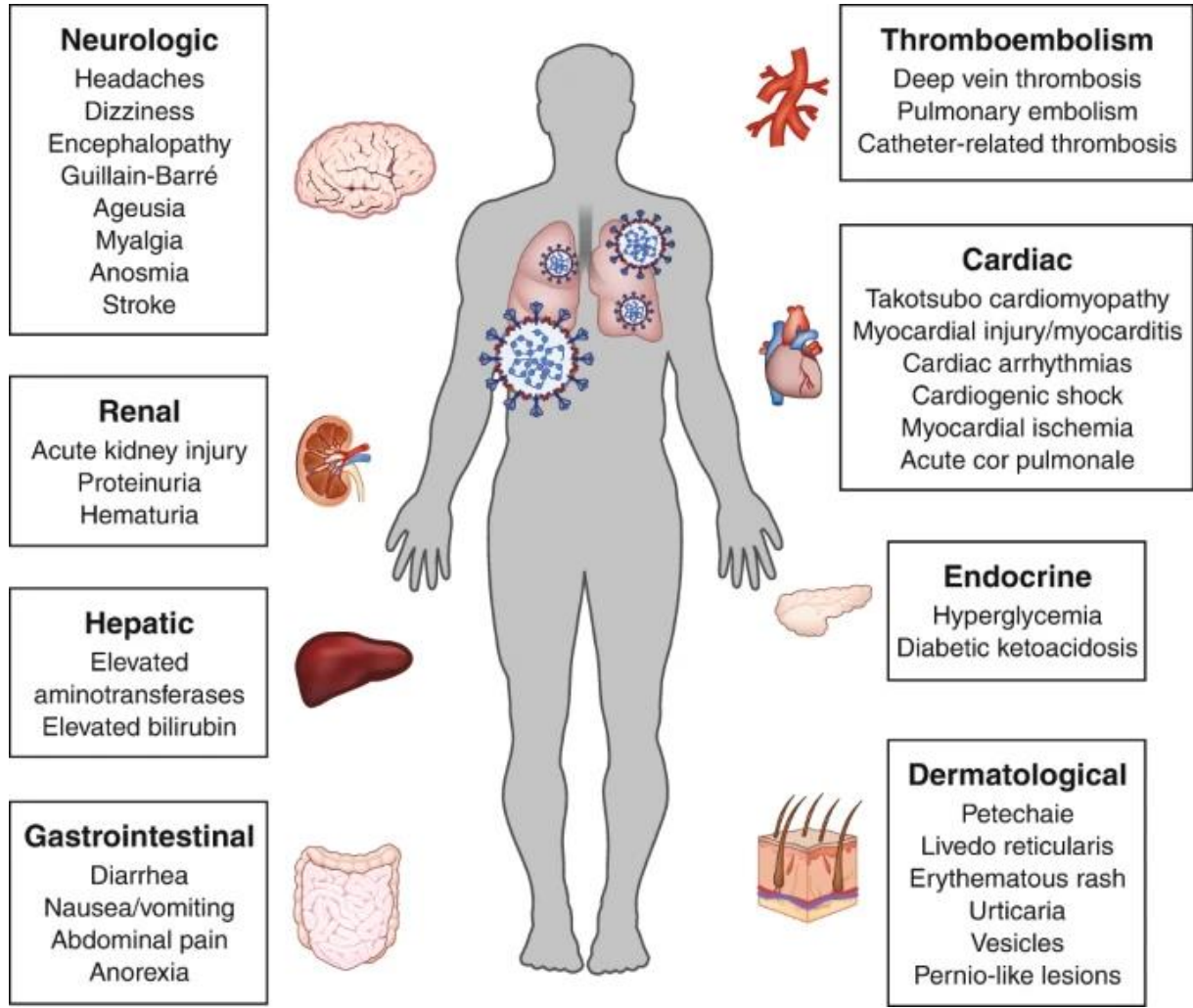
SARS CoV-2 ile enfekte olan hastalarında kalp yetmezliği akut hastalık nedeni ile gelişebileceği gibi daha önceden bilinen veya teşhisi konulmamış kardiyak hastalığın şiddetlenmesi ile ortaya çıkabilir. Ayrıca akut miyokart hasara bağlı olarak da gelişebilmektedir. Tüm bunların yanı sıra hastalığın tedavisinde kullanılan hidroksiklorokin gibi ilaçların kullanımının ve SARS CoV-2'ye bağlı olarak gelişen akut solunum sıkıntısı sendromu ARDS'nin de kalp yetmezliğine neden olan mekanizmalar arasında yer almaktadır. Özellikle ARDS ile ilişkili olarak sağ kalp yetmezliğinin en ciddi formu olan akut kor pulmonale gelişebilir. Hastaneye yatan COVID-19 hastalarının kalp yetmezliği risk faktörü daha yüksektir. Kalp yetmezliği olmayan hastalarla karşılaştırıldığında, kalp yetmezliği olanlarda daha fazla komorbidite ve komplikasyonun yanı sıra daha kötü prognoz vardı (94).

Çin'de yapılan 54 kişinin hastanede öldüğü, 137 taburcu edildiği toplamda 191 COVID -19 pozitif hastanın dahil edildiği çok merkezli bir kohort çalışmasında; hayata kalan hastaların %12 (44) sinde kalp yetmezliği oluşurken, ölüm ile sonuçlananlar arasında bu oran %52'lere (28) kadar yükselmiştir(95).

3.4 Diğer Komplikasyonlar

SARS CoV-2 virüsünün neden olduğu COVID-19 üzerine yapılan bir çok çalışmanın ortaya koyduğu üzere virüsün sadece solunum yolunu etkilemediği, çoklu organ tutulumuna sahip olduğu ve çeşitli komplikasyonlara yol açtığı açıkça ortaya konulmuştur. Bazı tutulumların mekanizmasına ilişkin hala ayrıntılı bilgiler bulunmaması ve her sistemin kendine özgü yapısına bağlı olarak hasara uğramasıyla birlikte temel prensibin ACE2 reseptörlerinin tutulumu ve sitokin fırtınası olarak gösterilebilir.

Bu bağlamda yukarda belirtilen komplikasyonların haricinde, SARS CoV-2'ye bağlı olarak, hematolojik komplikasyonlar, hepatobilier komplikasyonlar, gastrointestinal komplikasyonlar, kütanöz komplikasyonlar, genitoüriner komplikasyonlar ve oküler komplikasyonlar olmak üzere geniş bir yelpazeden söz etmek mümkündür.



Resim 11 COVID-19 Komplikasyonlar Şeması

SARS SoV-2 ile enfekte olan hastaların ortalama %78'inde iştah kaybı ve ishal olmak üzere nadiren de olsa kusma ve karın ağrısı görülmektedir. Sindirim sistemin de yoğun olarak eksprese edilen ACE2 reseptörlerinin temel tutulum mekanizması olduğu öngörülmekle birlikte semptomların mekanizmasına ilişkin kesin bir bilgi, halen mevcut değildir. Bu bağlamda COVID-19 virüsü enterik epitelden ACE2 ve tranmembran serin proteaz 2 üzerinden giriş yapmak suretiyle, gastrointestinal duvar geçirgenliği arttığı ve semptomlara neden olduğu düşünülmektedir (96). Daha önceden dile getirildiği COVID 19 pozitif hastaların gaytaların da canlı virüse rastlandığı ve yaklaşık dört hafta kadar pozitifliğin devam etmesi, gastrointestinal sistemde virüs barındıran hücrelerin çok sayıda dökülmesi ve bu dökülmenin klinik semptomlar bittikten sonra da devam etmesi nedeniyle olduğu düşünülmektedir(60).

Yapılan çalışmaların sayısı ve vaka bildirimlerin artmasıyla SARS CoV-2'ye bağlı gelişen komplikasyonların ve semptomların çeşitliliği de artmakta ve ortaya çıkmaktadır. Bu bağlamda virüsün deri üzerinde çeşitli komplikasyonlara yol açtığı ortaya çıkan veriler

arasında yer almaktadır. COVID-19'un dermatolojik belirtileri, şimdiye kadar herhangi bir viral enfeksiyondan önemli ölçüde daha polimorfik olmakla birlikte makülopapüler, veziküler ve ürtikeryal lezyonlar sırasıyla en sık görülen kutanöz döküntülerdir (97). 9 ülkeden 998 COVID 19 pozitif olan hastanın değerlendirildiği bir çalışmada en sık bildirilen deri bulgusu chilblain benzeri lezyonlardı (402, %40,2), bunu makülopapüler lezyonlar (227, %22,7), ürtiker lezyonları (%89, %8,9), veziküler lezyonlar (%64,6,4), liveoid ve nekrotik lezyonlar (%28, %2,8) ve diğer veya tanımlanamayan döküntüler ve deri lezyonları (192, %19,8) olarak bildirilirken, 85 vakada ağrı ve yanma ve en az 256 vakada kaşıntı bildirilmiştir (98).



4. GEREÇ VE YÖNTEM

4.1 Çalışmanın Şekli

Araştırmamız, prospektif tanımlayıcı gözlemsel bir klinik çalışmadır. Çalışmamız, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaşı Tıp Merkezinde Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmaları Etik Kurulu'nun 29/04/2021/001 no'lu kurul kararı onayı ile izin alınarak gerçekleştirildi

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaşı Tıp Merkezi Acil Tıp Anabilim Dalı Acil Servisine ve Covid Polikliniği'ne 01.05.2021- 01.11.2021 tarihleri arasında başvuran 63 hastanın COVID-19 semptomları ve şüphesi ile başvuran hastalarında daha sonradan gelişen çeşitli komplikasyonları değerlendirilecektir.

4.2 Olgu Seçimi ve Verilerin Toplanması

Çalışmaya, 01.05.2021- 01.11.2021 tarihleri arasında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi (YYÜ) Dursun Odabaşı Tıp Merkezi Acil Servis'ine ve Covid Polikliniği'ne başvuran, COVID-19 semptomları ve şüphesi ile başvuran COVID-19 pozitif hastalar dahil edildi.

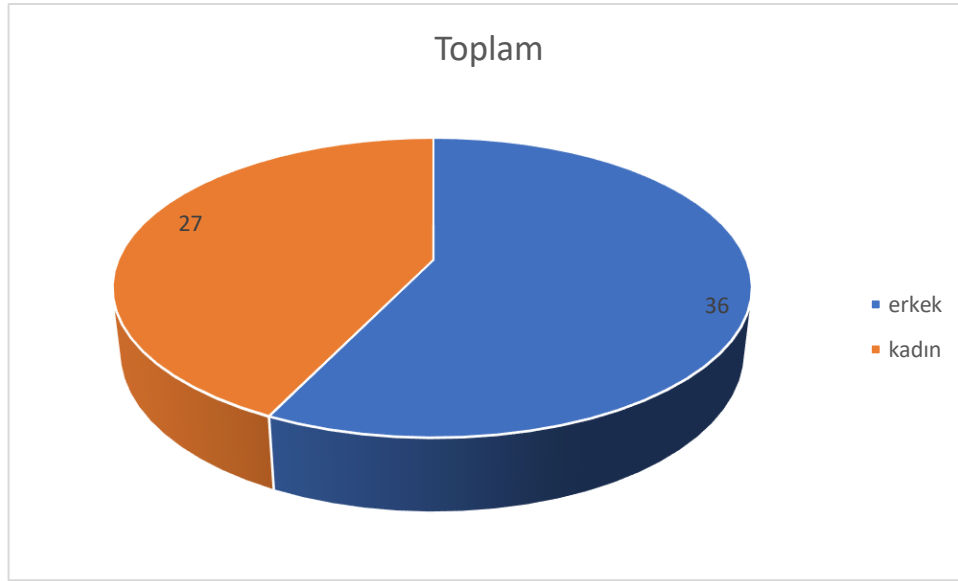
18 yaşından küçük olanlar çalışma dışında bırakıldı. Çalışmamıza Van YYÜ Dursun Odabaşı Tıp Merkezi Hastanesi veri tabanında arşivlenmiş dosyalarda başvuru şikayetleri taranarak, kriterleri sağlayan 63 kişi çalışmaya dahil edildi. Hastalara ait olan veriler; hastane veri tabanından ve dosya arşivinden, epikrizleri, doktor ve hemşire gözlemleri, laboratuvar sonuçları, girişimsel işlem raporları, kan bankası kayıtları taranarak kaydedildi. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara ait protokol numaraları, yaş, cinsiyet, demografik özellikleri, komorbidite durumları, kullandığı ilaçlar, acil servise başvuru şikâyeti (kuvvet kaybı, göğüs ağrısı, dispne, yüzde asimetri döküntü) medikal tedaviler ile ilgili veriler ilk başvuruda oluşturulan doktor anamnez ve fizik muayene dosyaları, doktor yoğun bakım takip formları, hemşire gözlemleri ve epikrizleri taranarak veri kayıt formuna işlendi. Acil servise ilk başvurudaki hastanın laboratuvar tetkik sonuçları, hasta veri kayıt sistemi taranarak bulundu.

4.3 İstatistiksel Analiz

Hastalardan toplanan bilgiler ve elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizleri SPSS 20.0 programı ile gerçekleştirildi. Kategorik veriler yüzde (%) olarak verilmiştir.

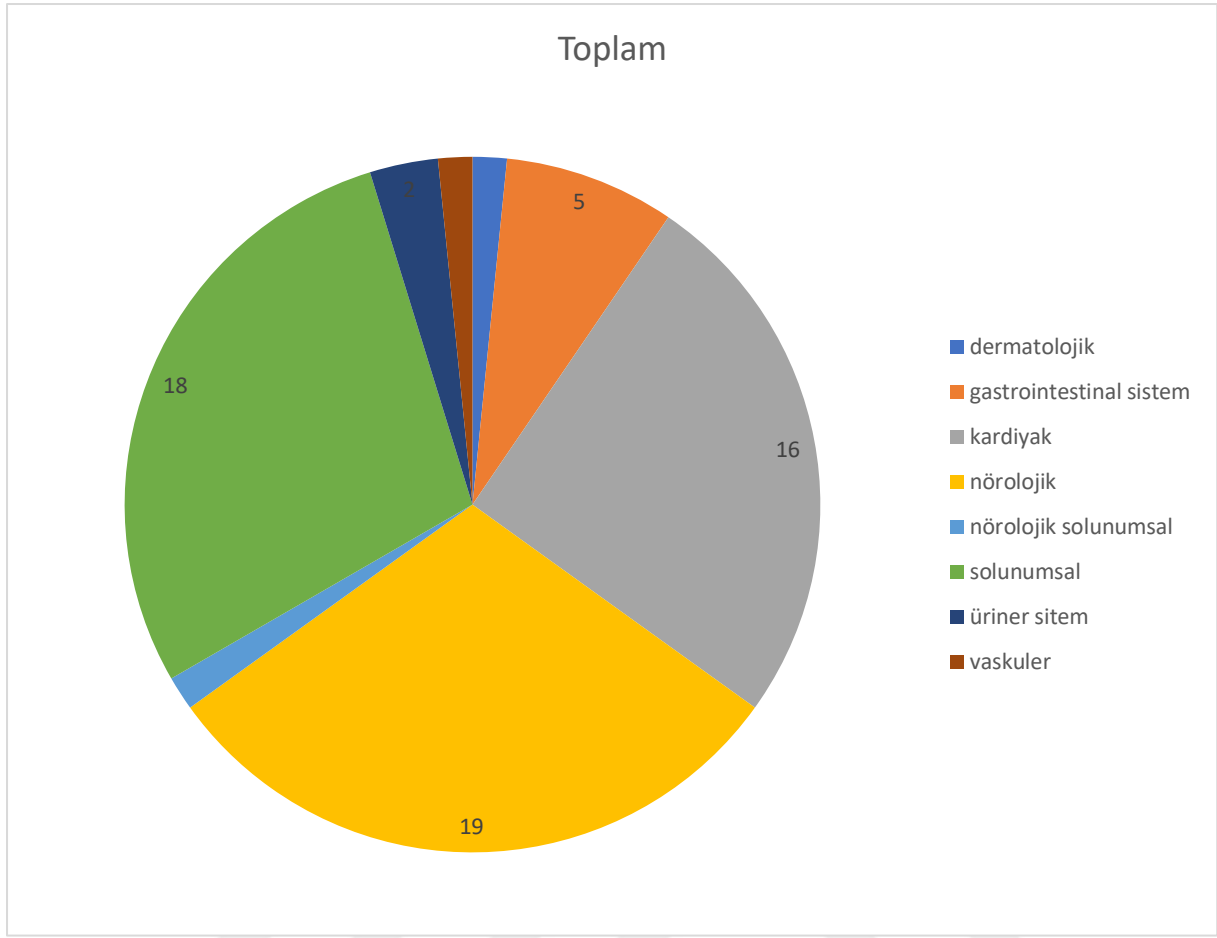
5. BULGULAR

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaşı Tıp Merkezi Acil Tıp Anabilim Dalında çalışma kesitsel düzende tasarlandı ve Acil Servise ve COVID-19 polikliniğine Nisan 2021– Kasım 2021 tarihleri arasında COVID-19 semptomları ve şüphesi ile başvuran yaşları 18-100 arasında değişen COVID-19 pozitif hastalar dahil edildi. Çalışma kriterlerine uyan %43(27)1'ü kadın, %57(36) 'si erkek olmak üzere 63 hasta dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı 58, 25 olarak saptanmıştır.



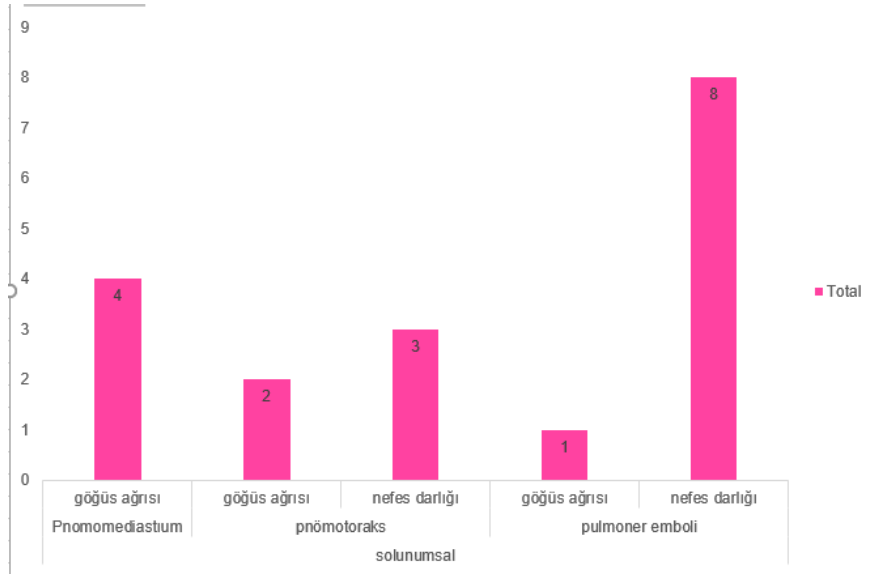
Tablo 2 Cinsiyet dağılımı

Hastaların hastaneye başvuru şikayetleri arasında, anlamsız hareketler, ayak ağrısı, baş ağrısı, baş dönmesi, bel ağrısı, bilinç değişikliği, çarpıntı, solunum sıkıntısı, döküntü, elde motor kuvvet kaybı, göğüs ağrısı, halsizlik, karın ağrısı, idrar yapamama ve ayaklarda uyuşma gibi semptomlar vardı. Başvuran hastalarda en çok bildirilen şikayetler sırasıyla %32'si göğüs ağrısı %17'sinde nefes darlığı, %14'ünde kuvvet kaybı, %5 baş dönmesi ve %3 halsizlik bildirilmiştir. Tüm hastalar içinde yalnızca 2 hasta birden fazla şikâyet ile servise başvurmuştur. Bu hastalardan biri idrar yapamama ve ayaklarda uyuşma diğeri ise nefes darlığı ve bilinç değişikliğini aynı anda bildirmişlerdir. Olgular arasında %2'lik oranda sırasıyla; döküntü, konuşma bozukluğu, bel ağrısı, çarpıntı, baş ağrısı, yüzde asimetri, sağ kolda kuvvet kaybı, melene, ayak ağrısı ve anlamsız hareketler bildirilmiştir.



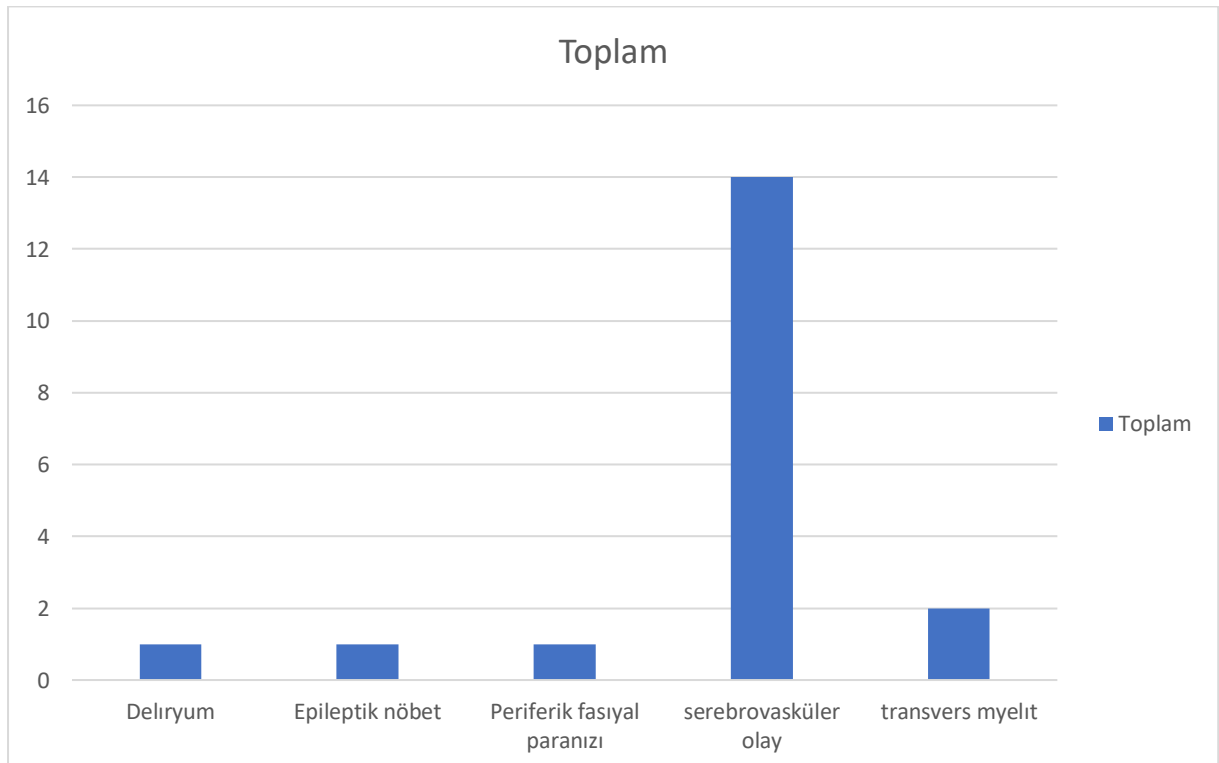
Tablo 4 Komplikasyonların sistematik dağılımı

Solunumsal şikayetler ile başvuran 18 hastanın; 4'üne pnömomediastium tanısı konulmuştur. Pnömomediastium tanısı alan 4 hasta hastaneye göğüs ağrısı şikâyeti ile başvurmuştur. Pnömotoraks tanısı konulan 5 hastanın 2'si hastaneye göğüs ağrısı şikâyeti ile başvururken 3 nefes darlığı ile başvurmuştur. Pulmoner emboli teşhisi alan 9 hastanın 1'i göğüs ağrısı şikâyeti ile diğer 8'ise nefes darlığı hastaneye başvurmuşlardır.



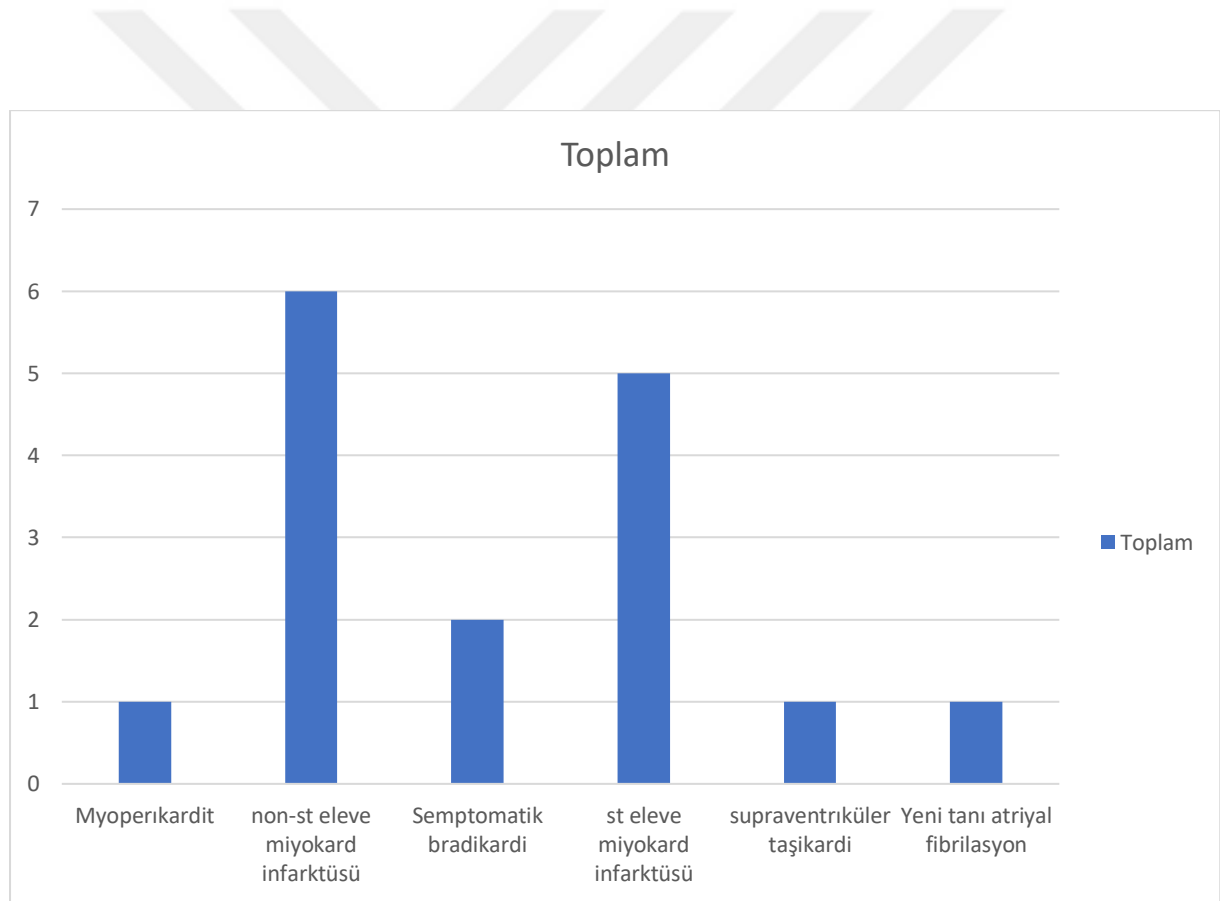
Tablo 5 Solunumsal Komplikasyonlar

Şikâyetlerin toplamda %30'ni oluşturan nörolojik komplikasyonlar ile başvuran 19 hastanın; %72 (14) sine serebrovasküler tanısı konulmuştur. 14 hastanın 10'u kuvvet kaybı şikâyeti ile başvururken diğer hastalar birer birer baş ağrısı, bilinç değişikliği, konuşma bozukluğu ve sağ kolda kuvvet kaybı şikâyeti ile başvurmuşlardır. Transvers myelit tanısı konulan 2 (%11) hastanın başvuru şikâyetleri arasında bel ağrısı, idrar yapamam ve ayaklarda uyuşma yer almıştır. Anlamsız hareketler şikâyeti ile servise başvuran 1 hasta deliryum, nöbet ile başvuran 1 hasta epileptik nöbet tanısı konulurken yüzde asimetri ile gelen bir hasta periferik fasiyal paralizi tanısı almıştır.



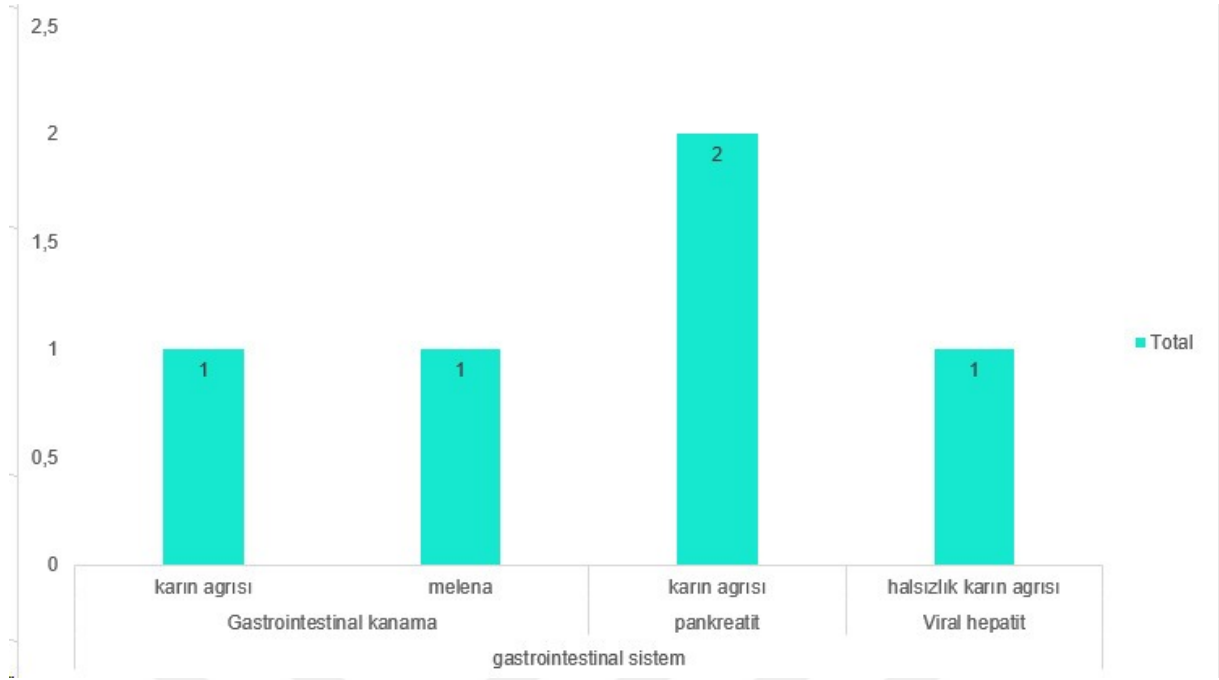
Tablo 6 Nörolojik Komplikasyonlar

Kardiyovasküler komplikasyonlarla başvuran toplamda 16 hastanın %76'sının hastaneye başvuru sırasındaki şikayetleri göğüs ağrısı, %18'ni baş dönmesi ve %6'sının çarpıntı olmuştur. Göğüs ağrısı ile başvuran, 6 hastaya yapılan testler sonucunda non-st eleve miyokard infarktüsü, 5 hastaya st eleve miyokard infarktüsü, 1 hastaya myoperikardit, 1 hastaya atriyal fibrilasyon tanısı konulmuştur. Baş dönmesi şikâyeti ile başvuran toplada 3 hastadan 2'sine semptomatik bradikardi tanısı almıştır. Çarpıntı ile başvuran 1 hasta ise supraventriküler taşikardi teşhisi konularak tedavi edilmiştir.



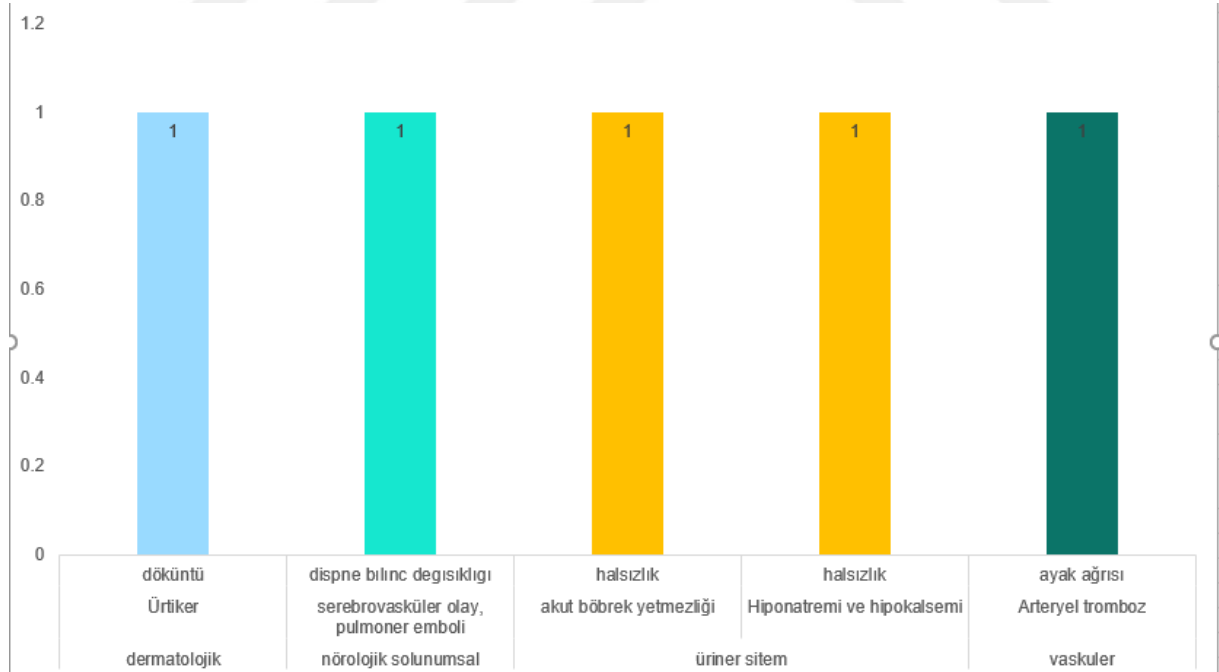
Tablo 7 Kardiyovasküler Komplikasyonlar

Servise başvuran hastaların %8 gastrointestinal sistem tutulumuna ilişkin şikayetlerden oluşmaktadır. Karın ağrısı, melena, halsizlik gibi şikayetler ile başvuran hastalara ilişkin yapılan ayrıntılı incelemeler sonucunda, viral hepatit, pankreatit, gastrointestinal kanama tanıları konulmuştur.



Tablo 8 Gastrointestinal Komplikasyonlar

63 hastanın değerlendirildiği çalışmamızda, döküntü şikayetleri ile servise baş vuran bir hasta ürtiker, halsizlik ile başvuran iki hastadan biri akut böbrek yetmezliği, diğeri hiponatremi ve hipokalsemi teşhisi alırken ayak ağrısı ile baş vuran bir hasta arteriyel tromboz teşhisi konulmuştur.



Tablo 9 Diğer Komplikasyonlar

Çalışma kapsamında değerlendirilen hastaların %98'sinde COVID-19 sonrasında tek bir sisteme yönelik tutulum gerçekleşirken sadece bir hastada çoklu tutulum gerçekleşmiştir.

Ani gelişen ağızda kayma ve konuşma bozuklukları şikayetleri ile servise başvuran hastada, bilinen herhangi bir akciğer hastalığı olamaması ile birlikte 2 kez arrest gelişmiş, sol akciğerde preferik dansite, CPR sonrasında sağ akciğerde santrale yakın buzlu cam alanları, kot fraktürleri mevcut olup, arter dalında trombüse bağlı tıkanıklık ve sağda subsegment embolileri mevcut olup beyin MR'ında enfarkt tespit edilmiştir. COVID-19 geçirdikten 7 gün sonra servise başvuran 80 yaşındaki kadın hastaya serebrovasküler olay, pulmoner emboli teşhisleri konulmuştur.



6. TARTIŞMA

Aralık 2019'da, Çin'in Hubei eyaletinde Wuhan'daki canlı hayvan pazarı Güney Çin Deniz Ürünleri Şehir Pazarı çalışanlarında kümelenmenin olduğu nedeni bilinmeyen çok sayıda atipik pnömoni hastasının olduğu bildirildi. Hastaların alt solunum yollarından alınan örneklerden elde edilen sonuçlar doğrultusunda Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi tarafından yapılan açıklamalarda insanları enfekte eden yeni bir tip koronavirüs tespit edildiği bildirildi. Dünya Sağlık Örgütü tarafından 12 Ocak 2020'de bu şikayetlerin sebebinin yeni tip bir koronavirüs olduğunu (2019-nCoV) açıkladı ve 11 Şubat 2020'de bu yeni virüs SARS-CoV-2 olarak tanımlandı ve 11 Şubat 2020'de COVID-19 olarak adlandırıldı. Virüsün küresel olarak hızla yayılmaya başlaması ve ölümlere sebebiyet vermesi sonucunda 11 Mart 2020 de pandemik bir hastalık olarak ilan edildi. SARS CoV-2 virüsünün neden olduğu hastalığın klinik seyri erişkin hastalarda soğuk algınlığından, pnömoni, ARDS ve ölümle sonuçlanan değişken bir tablo seyretmektedir. Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2'nin (SARS-CoV-2) neden olduğu COVID-19'un ortaya çıktığı günden bugüne Dünya Sağlık Örgütüne 6 milyonun üzerinde ölüm vakası dahil olmak üzere 500 yüz milyonun üzerinde COVID-19 vakası bildirilmiştir.

Hastalardan edinilen numuneler sonucunda, 7 Ocak 2020'de SARS-CoV2'nin tüm genom dizisi, bilim insanları tarafından kısa sürede haritalandırıldı. Salgının yayılması ve artan vaka çeşitliliğiyle birlikte yapılan birçok çalışmanın ortaya koyduğu veriler hastalığın sadece solunum yolunu enfekte etmediğini çoklu organ tutulumu ile birçok komplikasyona yol açtığı saptanmıştır. Yapılan ayrıntılı tetkiklerin ardından hastalığın üst solunum yolu enfeksiyonundan şiddetli pnömoniye, kardiyovasküler sistem, sindirim sistemi, sinir sistemi ve böbrekler dahil olmak üzere birçok organda işlev bozukluğuna neden olduğu gözlenmiştir. Literatürde kalp fonksiyon bozukluğu, böbrek yetmezliği, dermatolojik ve nörolojik anormallikler gibi solunum dışı komorbiditeler bildirilmiştir. Bu bağlamda hastaneye başvuru sırasında en sık görülen komplikasyonlar %79,1 ile pnömoni, ardından %3,37 ARDS ve %1 şok olarak bildirilmiştir. Yoğun bakım ünitesinden taburcu olan COVID-19 hastalarının taburculuk sonrası 1 yıllık durum değerlendirmesinin yapıldığı kohort çalışmasında vakaların %74,3'ü fiziksel semptomlar, %26,2'si zihinsel semptomlar ve %16,2'si bilişsel semptomlar bildirmiştir(99). Başka bir çalışmada COVID-19'dan iyileşen hastaların %87,4'ünün, özellikle yorgunluk ve nefes darlığı olmak üzere en az 1 semptomun devam ettiğini bildirilirken, %44,1'inde kötüleşen yaşam kalitesi ve yüksek oranının hala yorgunluk (%53,1), nefes darlığı (%43,4), eklem ağrısı (%27,3) ve göğüs ağrısı (%21,7) bildirmiştir (100).

Pnömotorakslı hastaların çoğunluğu erkekti (%88.8; 8/9) ve %55.5'inde (5/9) komorbiditeleri vardı. Ateş, başvuru sırasında en sık görülen semptomdu (%66,6; 6/9). Ayrıca çoğunluk klinik durumları iyi bir gelişme gösterdi , en yüksek sayıda ilişkili komorbiditeye sahip olanlar klinik olarak kötüye gittiler . Bir hastada takip bildirilmedi. Pnömotoraks, COVID-19'un geç komplikasyonu olarak da ortaya çıkabilir.(101) Çoğu vaka spontan pnömotoraks bildirse de, tansiyon pnömotoraks da olası bir komplikasyondur.(102) İki hastada pnömotoraks ile ilişkili bül bildirilmiştir.(103) Bazı yazarlar, spontan pnömotoraksın nedeninin bir bül rüptürünü olduğunu düşünmektedir.(104)

Pnömomediastinum vakalarından en çok etkilenen erkek cinsiyetti (%66.6; 4/6) ve sadece %33.3'ünde (2/6) herhangi eşlik eden hastalık mevcuttu. Ancak vakaların %50'sinde risk faktörleri bildirilmemiştir. %83,3'ünde (5/6) ateş en sık semptom olarak bildirilirken, bir hastada herhangi bir semptom görülmedi. Hastaların durumu vakaların %50'sinde olumluydu(104).

Bizim çalışmamıza dahil ettiğimiz pnömotorakslı hastaların hepsi erkek cinsiyetti. En sık şikâyetleri dispneydi (% 60) 2 hasta göğüs ağrısı ile hastaneye başvurdu. Ortalama yaşları 50 idi. 4 hastanın bilinen ek bir hastalığı yoktu. Komorbitesi olan hasta tanı konulduktan sonra yoğun bakım ünitesinde ex oldu.

Çalışmamızda Pnömomediastinum tanısı olan hastaların 3 (%75)'ü kadın cinsiyetti. Ortalama yaşları 41 idi. Covid sonrası pnömomediastinum olan hastalarımızdan 3 tanesi yoğun bakım ünitesinde ex oldu. Daha önceden bilinen risk faktörleri bilinmiyordu. Hastaneye geliş şikâyetleri 4 hastada da göğüs ağrısı idi.

Solunum yolu enfeksiyonu, hastanede yatan hastalarda pulmoner emboli (PE) gelişiminde bilinen bir risk faktörüdür (105). Yakın zamanda yayınlanan çalışmalarda, pulmoner BT anjiyografi yapılan 2019 koronavirus hastalığı (COVID-19) hastalarında PE insidansı %23-30 arasında bildirilmiş olup bizim çalışmamızda ise %14.2(9/63) idi (106) sistemik bir inflamatuvar yanıt sendromuna ikincil olarak COVID-19 hastalarında kan pıhtılaşmasının daha yüksek aktivasyonu ile veya SARS-CoV-2'nin kendisinin doğrudan bir sonucu ile ilişkili olabilir. Tek bir merkezin retrospektif raporu olmasına rağmen, COVID-19 enfeksiyonu ile ilişkili pulmoner emboli potansiyeline ilişkin sonuçlar, tıp camiasını bu komplikasyona karşı daha dikkatli olmaları konusunda uyarmaya hizmet edebilir(106).

Bizim çalışmamızda pulmoner emboli tanısı konulan hastaların 8 tanesi hastaneye nefes darlığı şikayeti ile başvurdu 1 tanesi ise göğüs ağrısı şikayeti ile başvurdu. Bu hastaların ortalama yaşları 61,5 idi. Bu hastaların 5 tanesinin cinsiyeti erkekti bu hastaların covid-19 geçirdikten sonra hastaneye başvurma süreleri 50 gün idi. 80 yaşında Bir tane hastada covid geçirdikten sonraki 7 günde hastaneye bilinç değişikliği ile başvurdu ve istenen tetkiklerde hem pulmoner emboli hem de serebrovasküler olay tanısı kondu.

Yaptığımız çalışmada ise hastaların hastaneye başvuru şikayetleri arasında, anlamsız hareketler, ayak ağrısı, baş ağrısı, baş dönmesi, bel ağrısı, bilinç değişikliği, çarpıntı, solunum sıkıntısı, döküntü, elde motor kuvvet kaybı, göğüs ağrısı, halsizlik, karın ağrısı, idrar yapamama ve ayaklarda uyuşma gibi semptomlar vardı. Başvuran hastalarda en çok bildirilen şikayetler sırasıyla %32'si göğüs ağrısı %17'sinde nefes darlığı, %14'ünde kuvvet kaybı, %5 baş dönmesi ve %3 halsizlik bildirilmiştir. Tüm hastalar içinde yalnızca 2 hasta birden fazla şikâyet ile servise başvurmuştur. Bu hastalardan biri idrar yapamama ve ayaklarda uyuşma diğeri ise nefes darlığı ve bilinç değişikliğini aynı anda bildirmişlerdir. Olgular arasında %2'lik oranda sırasıyla; döküntü, konuşma bozukluğu, bel ağrısı, çarpıntı, baş ağrısı, yüzde asimetri, sağ kolda kuvvet kaybı, melena, ayak ağrısı ve anlamsız hareketler bildirilmiştir.

SARS-CoV-2'nin bu denli hasara yol açmasındaki, temel etken hücre giriş reseptörü ACE2'yi kullanması olarak gösterilmektedir. Bu bağlamda ACE2'nin solunum organlarının yanı sıra ince bağırsak, on iki parmak bağırsağı gibi gastrointestinal organlarda, böbrek, kalp, damarlar, nöral korteks ve beyin sapında da bulunması hem tutulum açısından hem de SARS-CoV-2'ye karşı gelişecek komplikasyonlar açısından riskli grup içerisinde bulundurmaktadır.(54). Başka bir deyişle ACE2'nin eksprese edildiği organ sistemlerinin tamamı SARS-CoV-2 için bir hedef oluştururken virüse bağlı gelişecek komplikasyonlar içinde geniş bir yelpaze oluşturmaktadır. ACE-2 ekspresiyonun yanı sıra virüse bağlı gelişen sitokin fırtınası da COVID-19 bağlı gelişen tablonun ağırlaşmasına ve çoklu organ hasarına yol açabilmektedir. Proenflamatuar sitokinlerin aşırı üretimi sonucu gerçekleşen sitokin fırtınası hastalığın klinik seyrini ağırlaştırmakla birlikte doku ve organ hasarlarına neden olabileceği varsayılmaktadır.

COVID-19 enfeksiyonu olan hastalarda bir dizi ritim bozukluğu ile karşılaşmıştır. En sık olarak, bu tür hastalarda, aynı anda birden fazla nedene (hipoperfüzyon, ateş, hipoksi,

anksiyete, vb.) bağılı sinüs taşikardisi görülür . Bir çalışma, COVID-19'lu hastaneye yatırılan hastaların %17'sinde ve YBÜ hastalarının %44'ünde aritmilerin mevcut olduğunu bulmuştur(86) Bizim çalışmamızda ise 16 kardiyojik komplikasyonla başvuran hastanın 4 tanesinde aritmi mevcuttu. 2 tanesi sinüs bradikardisi ,1 tanesi supraventriküler taşikardi ve 1 tanesi yeni tanı atriyal fibrilasyonu.

Nedensellik kolayca çıkarılamasa da, akut transvers myelit vakalarının COVID-19'da para- veya enfeksiyon sonrası ortaya çıkması mümkündür. Tanımlanan tüm raporlar anekdot niteliğindedir ve vaka açıklamaları heterojendir. Durumun ve gözlemlenen radyolojik özelliklerin SARS-CoV-2 enfeksiyonuna özgü olup olmadığı netleştirilmelidir.(107)

Bizim yaptığımız çalışmada da 2 tane kadın hastada transvers myelit tanıları ile bize başvurdu. Birinin geliş şikayeti bel ağrısı diğeri ise ayaklarda his kaybı ve karında şişkinlik şikayetleri ile başvurdu. Biri 4 ay önce diğeri ise 5 ay önce covid-19 geçirmişti.

COVID-19 hastalarında deliryum, doğrudan CNS invazyonu, CNS inflamatuvar mediatörlerinin indüksiyonu, diğer organ sistemi yetmezliğinin sekonder etkileri ve hastanın yüzüstü pozisyonlandırılması için yoğun sedatif kullanımı gibi istenmeyen tıbbi ve çevresel faktörlerin bir belirtisi olabilir.(108) bizim çalışmamızda da 1 tane anlamsız hareketleri olan hastanın deliryum tablosuyla hastaneye başvurdu. 83 yaşındaki hasta 4 ay önce covid geçirmişti.

COVID-19 pandemisinin başlangıcından bu yana, aktif COVID-19 enfeksiyonu ortamında çok sayıda nöbet raporu olmuştur(109). Bunun, kraniyal sinirler veya hematojen yayılım yoluyla merkezi sinir sisteminin (CNS) sitokin fırtınası ve viral istilasının sonucu olduğu varsayılmıştır. Bu popülasyon ayrıca hipoksi, elektrolit düzensizlikleri, hipo veya hiperglisemi, akut böbrek hasarı, şok, sistemik enfeksiyonlar, ilaçlar ve felç nedeniyle nöbet geçirme riski altındadır. (110) bizim çalışmamızda da yeni tanı epileptik nöbet geçiren, elektrolitleri normal , 1 ay önce covid geçirmiş kadın bir hasta yer aldı.

Birkaç çalışma serisi, COVID-19 hastalarında inme bildirmiştir. Bir çalışmada, dördü erkek ve 50 yaşın altındaki bir kadın olmak üzere beş COVID-19 hastasının felç geçirdiği bildirildi. Bu gözlemler, COVID-19 patogenezi ile inme arasında potansiyel bir bağlantı önerebilir. COVID-19 hastalarında hemipleji gelişti ve herhangi bir olası komorbidite tıbbi öyküsü yoktu.(111) Başka bir vaka serisinde, İtalya'dan medyan yaşı 69 olan altı hastanın COVID-19 ile birlikte felç geçirdiği bildirildi. Dört hastada iskemik

inme, iki hastada hemorajik inme meydana geldi. Şiddetli COVID 19 hastaları felç geçirdi ve kötü sonuçlar aldı.(112)

Bizim çalışmamızda 14 tane serebrovasküler olay hadisesi mevcuttu. Bunların ortalama yaşı 72 idi. Bunların 7 tanesi erkek , 7 tanesi de kadındı. Bu hastalardan 11 tanesi iskemik svo idi. 3 tanesi de hemorajik svo idi.

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaşı Tıp Merkezi Acil Tıp Anabilim Dalında SARS CoV-2 ye bağlı gelişen komplikasyonları saptamak için yaptığımız prospektif çalışmada; 18 yaşın üstünde klinik bulguları Covid-19 pnömonisi ile uyumlu ve daha önce COVID-19 geçirdiği PCR testi ve/veya BT ile doğrulanmış hastalar değerlendirilmiştir. COVID-19 geçirdikten sonra herhangi bir şikayetle servise başvuru süresi ortalama 59 gün iken, hastaların büyük bir çoğunluğunun ileri yaşıta olduğu gözlemlenmiştir. Olgularda çoğunlukla nörolojik, solunumsal ve kardiyak komplikasyonlar ortaya çıkmıştır. Daha nadir olarak vakalarda dermatolojik, üriner ve vasküler sisteme bağlı komplikasyonlar gözlemlenmiştir. Hastaların %98'inde tutulumu bağlı komplikasyonlar tek bir sistemi etkilerken %2'sinde çoklu organ tutulumuna bağlı komplikasyonlar oluşmuştur. Servise başvuran hastaların en çok bildirdiği semptom göğüs ağrısı olmuştur. Göğüs ağrısıyla başvuran hastaların AC grafilerle takibi yapılmış olup, servisteki tedavileri ve tanıları yapıldıktan sonra uygun ilaç tedavi sağlanmıştır. COVID-19 geçirdikten 14 gün sonra servise tipik göğüs ağrısıyla başvuran 43 yaşındaki kadın hastaya yapılan tetkikler sonucunda kardiyak non-ST elevasyonlu miyokard infarktüsü tanı konularak hastaneye yatırılı sağlanmıştır. Göğüs ağrısını takiben en sık bildirilen semptomlar nefes darlığı, kuvvet kaybı, baş dönmesi ve halsizlik olmuştur. Nefes darlığı ile başvuran hastalara oksijen desteği sağlanırken tanıya yönelik testler istenmiştir. Servise konuşma bozukluğu ile başvuran hastanın, sol kolunda ve yüzünde uyuşmaları olan hastanın ayrıntılı beyin diffüzyon mrında akut karışıklığında enfarktüs saptanmıştır. COVID-19 pozitif geçirdikten 30 gün sonra hastaneye yeniden başvuran 73 yaşındaki erkek hastaya serebrovasküler olay teşhisi almıştır. Hastaların ayrıntılı öyküleri dinledikten sonra yapılan testlerden alınan sonuçlar doğrultusunda hastalara uygun tedavi yöntemi belirlenerek, tedavi edildikten sonra taburcu edilmiştir.

SONUÇ

COVID-19 pandemisi hala devam ederken, COVID-19'un uzun vadeli sekellerinin anlaşılmasının daha ilk evrelerinde olduğumuz bu günlerde,, bir yandan vaka sayılarında zaman zaman artışlar izlenirken bir yandan da Virüsün işleyişine ve oluşturduğu hasarlara ve yıkımlara yönelik yeni bilgiler ortaya konulmaktadır. Her geçen gün yeni bir yönünün ortaya çıkarken hastalığın sadece enfekte ettiği dönem ile kısıtlı kalmadığı, iyileşme sonrasında çeşitli sekelere yol açtığı ve hem psikolojik olarak hem de fiziksel olarak etkilerinin sürdüğü yapılan çalışmalar ile kanıtlanmıştır. Bu bağlamda; geçmişteki SARS CoV ve MERS salgınlarından da öğrenildiği üzere virüslerin konak üzerindeki etkilerinin 10 yıldan fazla sürebilme ihtimali hastalığı atlatanların uzun süreli klinik takibi önem kazanmaktadır. Post-COVID sonrasında oluşan şikayetlerde, hastanın COVID geçmişinin göz ardı edilmemesi gerektiği unutulmamalıdır.

KAYNAKÇA

1. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data [Internet]. [cited 2022 Jun 29]. Available from: <https://covid19.who.int/>
2. Çınar G, Birengel MS. Genel Klinik Özellikler. In: COVID-19. 2020. p. 43–8.
3. SÖZEL H, YILMAZ Ü. COVID-19 EPİDEMİYOLOJİSİ. books.akademisyen.net.
4. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. JAMA Internal Medicine. 2020 Jul 1;180(7):934–43.
5. Çöl ProfDrM, Güneş ProfDrG. COVID-19 Salgınına Genel Bir Bakış. In: MEMİKOĞLU Prof. Dr. Osman GProfDrV, editor. COVID-19. Ankara. 2020. p. 1–8.
6. İnal Seza. Middle East Respiratory Syndrome-Coronavirus (MERS-CoV) Enfeksiyonu: Ortadoğu Solunum Yetmezliği Sendromu-Koronavirüs Enfeksiyonu. Okmeydanı Tıp Dergisi. 2016;(32):37–45.
7. Gürlevik SL, Üniversitesi H, Fakültesi T, Sağlığı Ç, Dalı HA, Hastalıkları E, et al. Koronavirüsler ve Yeni Koronavirüs SARS-CoV-2 Coronaviruses and New Coronavirus SARS-CoV-2. J Pediatr Inf. 2020;14(1):46–8.
8. Bilimsel Danışma Kurulu Çalışması. COVID-19 (SARS-CoV-2 ENFEKSİYONU) GENEL BİLGİLER, EPİDEMİYOLOJİ VE TANI . Ankara. Ankara: T.C Sağlık Bakanlığı; 2020.
9. Cascella Marco RM. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19) - PubMed. StatPearls Publishing; 2022.
10. Er AG. Covid-19 Pandemi Raporu. Ankara ; 2020.
11. Türken M, Köse Ş. COVID-19 Bulaş Yolları ve Önleme. Tepecik Eğitim ve Araştır Hast Dergisi 2. 2020;(30):36–42.
12. 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.
13. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA. 2020 Mar 17;323(11):1061–9.
14. 3. COVID-19'un tanısı nasıl konulur? [Internet]. [cited 2022 Jun 29]. Available from: <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66137/3-covid-19un-tanisi-nasil-konulur.html>
15. Alsharif W, Qurashi A. Effectiveness of COVID-19 diagnosis and management tools: A review. Radiography. 2021 May 1;27(2):682–7.
16. Buğdaycı M, Gültekin EO, Çoşun A. COVID 19 Epidemiyoloji ve Tanısı. In: Bilgili ProfDrA, editor. Contemporary Trends in Human and Health Sciences Researc. REPRO BİR. İzmir: Duvar Kitapevi; 2022. p. 471–90.
17. Tahamtan A, Ardebili A. Real-time RT-PCR in COVID-19 detection: issues affecting the results. <https://doi.org/10.1080/1473715920201757437>. 2020 May 3;20(5):453–4.
18. Health BSoP. Serology testing for COVID-19' Johns Hopkins Center for Health Security.
19. Fang Y, Zhang H, Xie J, Lin M, Ying L, Pang P, et al. Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. Radiology. 2020 Aug 1;296(2):E115–7.
20. Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezaezhad A. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Imaging Findings in 919 Patients. AJR Am J Roentgenol. 2020 Jul 1;215(1):87–93.

21. Wong HYF, Lam HYS, Fong AHT, Leung ST, Chin TWY, Lo CSY, et al. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19. *Radiology*. 2020 Aug 1;296(2):E72–8.
22. Harapan H, Itoh N, Yufika A, Winardi W, Keam S, Te H, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A literature review. *Journal of Infection and Public Health*. 2020 May 1;13(5):667–73.
23. Danışma B, Çalışması K. ERİŞKİN HASTA TEDAVİSİ.
24. Üniversitesi Tıp Fakültesi Z, Tingbo LIANG Üyeler CAI Hongliu E, Yu C, Zuobing C, Qiang F, Wei Li H, et al. ÖNLEME VE TEDAVİ EL KİTABI (Handbook of COVID-19 Prevention and Treatment).
25. GÜÇLÜ ÖA, DİLEKTAŞLI AG. Güncel Bilgiler Işığında COVID-19 Tedavisi. *Türkiye Klinikleri Archives of Lung*. 2021;20(2):48–56.
26. Rauf A, Abu-Izneid T, Olatunde A, Khalil AA, Alhumaydhi FA, Tufail T, et al. COVID-19 Pandemic: Epidemiology, Etiology, Conventional and Non-Conventional Therapies. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2020, Vol 17, Page 8155. 2020 Nov 4;17(21):8155.
27. Üniversitesi H, Dergisi HF, Ünlü H, Çiçek E. Salgın ve COVID-19 Pandemic and COVID-19 Salgın Hastalıklardan Koruma ve Kontrol Önlemleri, COVID-19 Pandemisi ile Mücadele ve Yaşanan Güçlükler. 2021;8(1):101–7.
28. Halka Yönelik [Internet]. [cited 2022 Jun 30]. Available from: <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66259/halka-yonelik.html>
29. Goss AL, Samudralwar RD, Das RR, Nath A. ANA Investigates: Neurological Complications of COVID-19 Vaccines. *Annals of Neurology*. 2021 May 1;89(5):856–7.
30. Tuyls S, Van Der Brempt X, Faber M, Gadisseur R, Dezfoulan B, Schrijvers R, et al. Allergic reactions to COVID-19 vaccines: statement of the Belgian Society for Allergy and Clinical Immunology (BelSACI). <https://doi.org/101080/1784328620211909447>. 2021;
31. Kaur SP, Gupta V. COVID-19 Vaccine: A comprehensive status report. *Virus Research*. 2020 Oct 15;288:198114.
32. Üniv A, Karayel İ, Alkan F. Corresponding author: İlke KARAYEL DNA Vaccines and Their Using in Veterinary Medicine. 2015;26(3):177–82.
33. Tsang HF, Wing L, Chan C, Chi W, Cho S, Chi A, et al. An update on COVID-19 pandemic: the epidemiology, pathogenesis, prevention and treatment strategies. <https://doi.org/101080/1478721020211863146>. 2020;19(7):877–88.
34. ŞEKER E, ÖZDEMİR Ö. COVID-19 VACCINES AND HYPERSENSITIVITY REACTIONS. 2022 Mar 20;
35. Francis AI, Ghany S, Gilkes T, Umakanthan S. Review of COVID-19 vaccine subtypes, efficacy and geographical distributions. *Postgraduate Medical Journal*. 2022 May 1;98(1159):389–94.
36. Thompson MG, Burgess JL, Naleway AL, Tyner H, Yoon SK, Meece J, et al. Prevention and Attenuation of Covid-19 with the BNT162b2 and mRNA-1273 Vaccines. *New England Journal of Medicine*. 2021 Jul 22;385(4):320–9.
37. Kaya O. Covid-19 Aşıları. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*. 2021 May 1;28(Özel Sayı 1 (COVID-19 Özel Sayısı)):31–5.
38. Ura T, Okuda K, Shimada M. Developments in Viral Vector-Based Vaccines. *Vaccines* 2014, Vol 2, Pages 624-641. 2014 Jul 29;2(3):624–41.
39. Thanh Le T, Andreadakis Z, Kumar A, Gómez Román R, Tollefsen S, Saville M, et al. The COVID-19 vaccine development landscape. *Nat Rev Drug Discov*. 2020 May 1;19(5):305–6.

40. Tracking SARS-CoV-2 variants [Internet]. [cited 2022 Jun 30]. Available from: <https://www.who.int/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/tracking-SARS-CoV-2-variants>
41. Chemaitelly H, Yassine HM, Benslimane FM, Al Khatib HA, Tang P, Hasan MR, et al. mRNA-1273 COVID-19 vaccine effectiveness against the B.1.1.7 and B.1.351 variants and severe COVID-19 disease in Qatar. *Nat Med*. 2021 Sep 1;27(9):1614–21.
42. Mahase E. Covid-19: How many variants are there, and what do we know about them? *BMJ*. 2021 Aug 19;374.
43. Faria NR, Mellan TA, Whittaker C, Claro IM, Candido DDS, Mishra S, et al. Genomics and epidemiology of the P.1 SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil. *Science*. 2021 May 21;372(6544).
44. Li B, Deng A, Li K, Hu Y, Li Z, Xiong Q, et al. Viral infection and transmission in a large, well-traced outbreak caused by the SARS-CoV-2 Delta variant. *medRxiv*. 2021 Jul 23;2021.07.07.21260122.
45. Tian D, Sun Y, Xu H, Ye Q. The emergence and epidemic characteristics of the highly mutated SARS-CoV-2 Omicron variant. *Journal of Medical Virology*. 2022 Jun 1;94(6):2376–83.
46. Birliği TT. PANDEMİNİN İKİNCİ YILI DEĞERLENDİRME RAPORU.
47. BioNTech/Pfizer: Omicron varyantına özel aşı için denemelere başladık [Internet]. [cited 2022 Jun 30]. Available from: <https://www.aa.com.tr/tr/koronavirus/biontech-pfizer-omicron-varyantina-ozel-asi-icin-denemelere-basladik/2485041>
48. Stoecklin SB, Rolland P, Silue Y, Mailles A, Campese C, Simondon A, et al. First cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in France: Surveillance, investigations and control measures, January 2020. *Eurosurveillance*. 2020 Feb 13;25(6):2000094.
49. Weekly epidemiological update on COVID-19 - 25 May 2022 [Internet]. [cited 2022 Jun 30]. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---25-may-2022>
50. Türkiye: WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data | WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data [Internet]. [cited 2022 Jun 30]. Available from: <https://covid19.who.int/region/euro/country/tr>
51. Çelik D, Köse Ş. COVID-19 in Adults: Clinical Findings. *The journal of Tepecik Education and Research Hospital*. 2020;
52. Ye Q, Wang B, Zhang T, Xu J, Shang S. The mechanism and treatment of gastrointestinal symptoms in patients with COVID-19. *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2020 Aug 1;319(2):G245–52.
53. Ye Q, Lu D, Shang S, Fu J, Gong F, Shu Q, et al. Crosstalk between coronavirus disease 2019 and cardiovascular disease and its treatment. *ESC Heart Failure*. 2020 Dec 1;7(6):3464–72.
54. COVID-19 tedavisi için EN İYİ YARDIMCI OYUNCUYU hedef almak | Prof. Dr. Mustafa ÖZDOĞAN [Internet]. [cited 2022 Jun 30]. Available from: <https://www.drozdogan.com/covid-19-tedavisi-tmprss2-camostat-mesylate/>
55. Fei Y, Tang N, Liu H, Cao W. Coagulation Dysfunction A Hallmark in COVID-19. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2020 Oct 1;144(10):1223–9.
56. Lütfiye ÖZPAK, COVID-19' UN GENETİK VE EPİGENETİK... - Google Akademik [Internet]. [cited 2022 Jun 29]. Available from: https://scholar.google.com.tr/scholar?q=Lütfiye+ÖZPAK,+COVID-19'+UN+GENETİK+VE+EPİGENETİK+YANSIMALARI&hl=tr&as_sdt=0&as_vis=1&oi=scholar
57. Wang F, Kream RM, Stefano GB. Long-Term Respiratory and Neurological Sequelae of COVID-19. *Medical Science Monitor*. 2020 Nov 1;26.

58. Aslan A, Aslan C, Zolbanin NM, Jafari R. Acute respiratory distress syndrome in COVID-19: possible mechanisms and therapeutic management. *Pneumonia* 2021 13:1. 2021 Dec 6;13(1):1–15.
59. Gibson PG, Qin L, Puah SH. COVID-19 acute respiratory distress syndrome (ARDS): clinical features and differences from typical pre-COVID-19 ARDS. *Medical Journal of Australia*. 2020 Jul 1;213(2):54-56.e1.
60. Ulaşlı SS. BÖLÜM 8 COVID-19'UN SİSTEMİK ETKİLERİ. In.
61. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurology*. 2020 Jun 1;77(6):683–90.
62. Frontera JA, Sabadia S, Lalchan R, Fang T, Flusty B, Millar-Verneti P, et al. A Prospective Study of Neurologic Disorders in Hospitalized Patients With COVID-19 in New York City. *Neurology*. 2021 Jan 1;96(4):e575.
63. Li H, Xue Q, Xu X. Involvement of the Nervous System in SARS-CoV-2 Infection. *Neurotox Res*. 2020 Jun 1;38(1).
64. Das G, Mukherjee N, Ghosh S. Neurological Insights of COVID-19 Pandemic. *ACS Chemical Neuroscience*. 2020 May 6;11(9):1206–9.
65. BARUT BO. Neurological Complications Related With COVID-19. *Southern Clinics of Istanbul Eurasia*. 2020;
66. Balcom EF, Nath A, Power C. Acute and chronic neurological disorders in COVID-19: potential mechanisms of disease. *Brain*. 2021 Dec 31;144(12):3576–88.
67. Poyraz N, Korkmaz C, Alper H, Orhan M, Dundar MA, Yilmaz PD, et al. Covid-19 Hastalarında Pnömoni Şiddeti İle Koku Ve T At Kaybı Varlığı Arasındaki İlişki. *Selçuk Tıp Dergisi*. 2021 Dec 10;37(4):339–44.
68. COVID-19: Neurologic complications and management of neurologic conditions - UpToDate [Internet]. [cited 2022 Jun 30]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-neurologic-complications-and-management-of-neurologic-conditions>
69. Klopfenstein T, Kadiane-Oussou NJ, Toko L, Royer PY, Lepiller Q, Gendrin V, et al. Features of anosmia in COVID-19. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 2020 Aug 1;50(5):436–9.
70. Bénézit F, Le Turnier P, Declerck C, Paillé C, Revest M, Dubée V, et al. Utility of hyposmia and hypogeusia for the diagnosis of COVID-19. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020 Sep 1;20(9):1014–5.
71. Bagheri SH, Asghari A, Farhadi M, Shamshiri AR, Kabir A, Kamrava SK, et al. Coincidence of COVID-19 epidemic and olfactory dysfunction outbreak. *medRxiv*. 2020 Mar 27;2020.03.23.20041889.
72. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, Ruiz L, Invernizzi P, Cuzzoni MG, et al. Guillain–Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2. *New England Journal of Medicine*. 2020 Jun 25;382(26):2574–6.
73. Ding Q, Lu P, Fan Y, Xia Y, Liu M. The clinical characteristics of pneumonia patients coinfecting with 2019 novel coronavirus and influenza virus in Wuhan, China. *Journal of Medical Virology*. 2020 Sep 1;92(9):1549–55.
74. Do Nascimento IJB, Cacic N, Abdulazeem HM, von Groote TC, Jayarajah U, Weerasekara I, et al. Novel Coronavirus Infection (COVID-19) in Humans: A Scoping Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Medicine* 2020, Vol 9, Page 941. 2020 Mar 30;9(4):941.
75. Karadaş Ö, Öztürk B, Sonkaya AR. A prospective clinical study of detailed neurological manifestations in patients with COVID-19. *Neurological Sciences*. 2020 Aug 1;41(8):1991–5.

76. Kumar Garg R, Vimal |, Paliwal K, Gupta A, Ravindra C, Garg K. Encephalopathy in patients with COVID-19: A review. *Journal of Medical Virology*. 2021 Jan 1;93(1):206–22.
77. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurology*. 2020 Jun 1;77(6):683–90.
78. Li Y, Li M, Wang M, Zhou Y, Chang J, Xian Y, et al. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. *Stroke and Vascular Neurology*. 2020 Sep 1;5(3):279–84.
79. Beyrouti R, Adams ME, Benjamin L, Cohen H, Farmer SF, Goh YY, et al. Characteristics of ischaemic stroke associated with COVID-19. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2020 Aug 1;91(8):889–91.
80. Şişman AB, Bayar DM, Baştan B, Çokar ÖA. COVID-19 Pandemi Seyrinde Nörolojik Semptom ve Bulgular. *COVID-19: Moleküler ve Klinik Yaklaşım*. 2020;193–206.
81. Korálník IJ, Tyler KL. COVID-19: A Global Threat to the Nervous System. *Annals of Neurology*. 2020 Jul 1;88(1):1–11.
82. Bernard-Valnet R, Pizzarotti B, Anichini A, Demars Y, Russo E, Schmidhauser M, et al. Two patients with acute meningoencephalitis concomitant with SARS-CoV-2 infection. *European Journal of Neurology*. 2020 Sep 1;27(9):e43–4.
83. Öztürk O, Özer Kaya D. COVID-19 ve Kas İskelet Sistemi COVID-19'un Kas İskelet Sistemine Etkisi . *İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*. 2020;5(2):179–82.
84. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol*. 2020 May 1;17(5):259–60.
85. Shi S, QM, SB, CY, LT, YF, ZQ. Cardiac injury in patients with corona virus disease 2019. . *JAMA Cardiol*. 2020;802–10.
86. Long B, Brady WJ, Koyfman A, Gottlieb M. Cardiovascular complications in COVID-19. *The American Journal of Emergency Medicine* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2022 Jul 4];38(7):1504. Available from: /pmc/articles/PMC7165109/
87. Catapano F, Marchitelli L, Cundari G, Cilia F, Mancuso G, Pambianchi G, et al. Role of advanced imaging in COVID-19 cardiovascular complications. *Insights into Imaging*. 2021 Dec 1;12(1):1–13.
88. Yang B, Shi S, Qin M, Yang B. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Cardiac Injury—Reply. *JAMA Cardiology*. 2020 Oct 1;5(10):1199–200.
89. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020 Jul 1;5(7):802–10.
90. Rajpal S, Tong MS, Borchers J, Zareba KM, Obarski TP, Simonetti OP, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance Findings in Competitive Athletes Recovering From COVID-19 Infection. *JAMA Cardiology*. 2021 Jan 1;6(1):116–8.
91. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, Fahim M, Arendt C, Hoffmann J, et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology*. 2020 Nov 1;5(11):1265–73.
92. Aktoz M, Altay H. Türk Kardiyoloji Derneği Uzlaş Raporu: COVID-19 Pandemisi ve Kardiyovasküler Hastalıklar Konusunda Bilinmesi Gerekenler (13 Mayıs 2020). *Türk Kardiyol Dern Ars*. 2020;48:1–87.
93. Küçük U, Kirilmaz B. COVID-19 pandemisinin kardiyovasküler sistem üzerine etkileri. *Troia Med J*. 2021;2(1):33–6.

94. Li Y, Li H, Li M, Zhang L, Xie M. The prevalence, risk factors and outcome of cardiac dysfunction in hospitalized patients with COVID-19. *Intensive Care Medicine*. 2020 Nov 1;46(11):2096–8.
95. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1054–62.
96. Gu J, Han B, Wang J. COVID-19: Gastrointestinal Manifestations and Potential Fecal-Oral Transmission. *Gastroenterology*. 2020 May 1;158(6):1518–9.
97. Mohseni Afshar Z, Babazadeh A, Hasanpour A, Barary M, Sayad B, Janbakhsh A, et al. Dermatological manifestations associated with COVID-19: A comprehensive review of the current knowledge. *Journal of Medical Virology*. 2021 Oct 1;93(10):5756–67.
98. Jia JL, Kamceva M, Rao SA, Linos E. Cutaneous manifestations of COVID-19: A preliminary review. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Aug 1;83(2):687–90.
99. Heesakkers H, Van Der Hoeven JG, Corsten S, Janssen I, Ewalds E, Simons KS, et al. Clinical Outcomes Among Patients With 1-Year Survival Following Intensive Care Unit Treatment for COVID-19. *JAMA*. 2022 Feb 8;327(6):559–65.
100. Saloner B, Parish K, Julie Ward MA, Grace DiLaura R, Sharon Dolovich J. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA*. 2020 Aug 11;324(6):603–5.
101. Hollingshead C, Hanrahan J. Spontaneous Pneumothorax Following COVID-19 Pneumonia. *IDCases* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2022 Jul 5];21:e00868. Available from: [/pmc/articles/PMC7306487/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3306487/)
102. Spiro JE, Sisovic S, Ockert B, Böcker W, Siebenbürger G. Secondary tension pneumothorax in a COVID-19 pneumonia patient: a case report. *Infection* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2022 Jul 5];48(6):941. Available from: [/pmc/articles/PMC7301769/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3301769/)
103. Sun R, Liu H, Wang X. Mediastinal Emphysema, Giant Bulla, and Pneumothorax Developed during the Course of COVID-19 Pneumonia. *Korean Journal of Radiology* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2022 Jul 5];21(5):541. Available from: [/pmc/articles/PMC7183834/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33183834/)
104. Noppen M. Spontaneous pneumothorax: epidemiology, pathophysiology and cause. *Eur Respir Rev* [Internet]. 2010 Sep 1 [cited 2022 Jul 5];19(117):217–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20956196/>
105. Grimnes G, Isaksen T, Tichelaar YIGV, Brækkan SK, Hansen JB. Acute infection as a trigger for incident venous thromboembolism: Results from a population-based case-crossover study. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2022 Jul 5];2(1):85. Available from: [/pmc/articles/PMC6055491/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3055491/)
106. Léonard-Lorant I, Delabranche X, Séverac F, Helms J, Pautet C, Collange O, et al. Acute Pulmonary Embolism in COVID-19 Patients on CT Angiography and Relationship to D-Dimer Levels. *Radiology* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2022 Jul 5];296(3):E189–91. Available from: [/pmc/articles/PMC7233397/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3333397/)
107. Schulte EC, Hauer L, Kunz AB, Sellner J. Systematic Review of Cases of Acute Myelitis in Individuals with COVID-19. *European Journal of Neurology* [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2022 Jul 4];28(10):3230–44. Available from: [/pmc/articles/PMC8239542/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34239542/)
108. Kotfis K, Williams Roberson S, Wilson JE, Dabrowski W, Pun BT, Ely EW. COVID-19: ICU delirium management during SARS-CoV-2 pandemic. *Critical Care* [Internet]. 2020 Apr 28 [cited 2022 Jul 4];24(1). Available from: [/pmc/articles/PMC7186945/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3186945/)
109. Sohal S, Mansur M. COVID-19 Presenting with Seizures. *IDCases* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2022 Jul 4];20:e00782. Available from: [/pmc/articles/PMC7194035/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3194035/)

110. Lu L, Xiong W, Liu D, Liu J, Yang D, Li N, et al. New onset acute symptomatic seizure and risk factors in coronavirus disease 2019: A retrospective multicenter study. *Epilepsia* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2022 Jul 4];61(6):e49–53. Available from: [/pmc/articles/PMC7264627/](#)
111. Al-Ramadan A, Rabab'h O, Shah J, Gharaibeh A. Acute and Post-Acute Neurological Complications of COVID-19. *Neurology International* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2022 Jul 4];13(1):102. Available from: [/pmc/articles/PMC8006051/](#)
112. Morassi M, Bagatto D, Cobelli M, D'Agostini S, Gigli GL, Bnà C, et al. Stroke in patients with SARS-CoV-2 infection: case series. *Journal of Neurology* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2022 Jul 4];267(8):2185. Available from: [/pmc/articles/PMC7238403/](#)

