



**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**ACİL SERVİSE BAŞVURAN LONG COVID HASTALARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Yılmaz ÖZGÜL

ACİL TIP ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI Doç. Dr. M. Ediz SARIHAN

MALATYA-2023



**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**ACİL SERVİSE BAŞVURAN LONG COVID HASTALARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Yılmaz ÖZGÜL ORCID ID: 0000-0002-88876-1378

ACİL TIP ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI Doç. Dr. M. Ediz SARIHAN

MALATYA-2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT	v
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Covid-19.....	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Covid-19'un Ortaya Çıkışı.....	4
2.1.3. Etkenin Tanımlanması.....	4
2.1.4. İnfektivite ve Bulaş Yolu.....	7
2.1.5. Tanı.....	8
2.1.6. Covid 19 'un İnsan Vücuduna Etkisi ve Klinik Seyir	10
2.1.7. Risk Faktörleri.....	13
2.1.8. Laboratuvar Bulguları	13
2.1.9. Radyolojik Bulgular	15
2.1.10. Hastalığı Önleme	16
2.1.11. Tedavi	17
2.2. Long Covid.....	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	22
3.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	22
3.2. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri	23
3.3. Çalışma Protokolü	23
3.4. İstatiksel Yöntem.....	23
4. BULGULAR.....	24
5. TARTIŞMA	53
6. SONUÇ.....	63
KAYNAKLAR	64
EKLER	Error! Bookmark not defined.

EK-1. Etik Kurul Kararı.....**Error! Bookmark not defined.**



TEŞEKKÜR

Birlikte geçirdiğimiz uzmanlık eğitim sürem boyunca, mesleki deneyimi ile bana her zaman örnek olan, bilgi ve tecrübeleriyle yol gösteren, yeri geldiğinde arkadaş olan, tez çalışmamın yürütülmesi ve bu alanda yetişmemde daima desteğini gördüğüm başta tez danışmanım Doç. Dr. M. Ediz SARIHAN’a,

Uzmanlık eğitimim boyunca aktardıkları bilgi ve deneyimler ile her zaman yanımda olduklarını bildiğim, üzerimde büyük emekleri olan hocalarım Prof. Dr. Neslihan Yücel, Prof. Dr. Muhammed Gökhan Turtay ve Doç. Dr. Şükrü Gürbüz’e,

Eğitimim ve tez çalışma sürecimde her zaman yanımda olan ve tecrübeleriyle bana yol gösteren Prof. Dr. Talat KILIÇ’a

En büyük bilgi kaynaklarımdan biri olan kıdemlilerim ve beraber mesai harcadığım, asistan arkadaşlarıma,

Acil servisin büyük bir aile olduğunu öğrenmem ve hissetmemde rolü olan mesai arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemde sonsuz emeği olan annem ve babama,

Hayatımdaki en güzel ve en anlamlı karar olan, desteğini bir an olsun esirgemeyen, biricik ve dünyalar güzeli eşim Hatun ÖZGÜL’e

sonsuz teşekkürler...

ÖZET

Acil Servise Başvuran Long Covid Hastalarının Değerlendirilmesi

Amaç: Bu çalışma ile Covid-19 hastalarının, hastalık sonrasında, hastaneye başvurmalarına neden olan semptomlarına etki eden faktörlerin (demografik özellikler, ek hastalıklar, tedavi yeri, radyolojik tutulum, laboratuvar parametreleri) araştırılması, devam eden semptom ve kliniğe yönelik etkin bir yol oluşturulması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2020 - Kasım 2022 tarihleri arasında laboratuvar, seroloji, görüntüleme veya klinik olarak Covid-19 tanısı ve tedavisi alıp; devam eden

semptomatik klinik ile acil servislere başvuran 500 hastanın tıbbi dosyaları; demografik özellikler, ek hastalıklar, tedavi yeri, radyolojik tutulum, laboratuvar parametreleri açısından incelenerek, hastalık sonrası başvuru semptomlarına etki edebileceği öngörülen faktörler kaydedilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya dahil ettiğimiz hasta grubunun %55 (n=275)'i kadın ve %45 (n=225)'i erkek, yaş ortalamaları ise $51,28 \pm 14,73$ (18-90) idi. Değerlendirilen hasta grubunun artan yaşı ile Long Covid dönemi ateş yüksekliği arasında anlamlı ilişki bulundu. Cinsiyet ve yaş ile diğer semptom ve laboratuvar bulguları arasında anlamlı ilişki gözlenmedi. Hastaların %71,6'sı en az bir komorbiditeye sahipken; komorbiditeler içerisinde KAH veya malignite varlığı, akut dönemde hastaların daha büyük oranda yatarak takip edilmelerine neden oldu. Değerlendirilen hasta grubumuzda başvurudaki en sık semptomlar, nefes darlığı (%73,6), halsizlik/yorgunluk (%68), myalji (%60,8), efor dispnesi (%53,6), iştahsızlık (%47) şeklinde sıralandı. Nefes darlığı ile AST, ALT, BUN, prokalsitonin arasında; Halsizlik/Yorgunluk ile glukoz değerleri arasında anlamlı ilişki bulundu. Hastalığın akut dönemindeki servis veya yoğun bakım yatışı ile CRP ve prokalsitonin değerleri arasındaki ilişki anlamlı bulundu. Hastalığın akut ve uzamış döneminde yatarak takip edilen hastalar ile hastaların Long Covid döneminde, başvuru günü, vitaller, WBC, nötrofil, glukoz, ALT, BUN, prokalsitonin, CRP, pro-BNP, DDimer ve PAB değerleri arasında anlamlı ilişki bulundu.

Sonuç: Koronavirüs hastalığının yıkım gücü azalmış olsa da hastalığı atlatan birey sayısı her geçen gün artmaktadır. Artan birey sayısı ile Covid-19 sonrası devam eden ve yeni gelişen semptomların toplum sağlığını ne ölçüde etkilediği daha fazla ön plana çıkmaktadır. Bundan dolayı toplum sağlığını ve sağlık sistemini etkileyen bu problemin önüne geçmek ve nedenleri belirleyip daha uygun tedavi metodları geliştirmek için daha fazla sayıda çalışma yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Covid-19, Long Covid, takip, nefes darlığı, ateş, takip, halsizlik

ABSTRACT

Evaluation of Long Covid Patients Applying to the Emergency Department

Objective: It was aimed to investigate the factors (demographic characteristics, additional diseases, treatment site, radiological involvement, laboratory parameters) that cause Covid-19 patients to apply to the hospital after the disease, and to create an effective way for ongoing symptoms and clinics in this study.

Materials and Methods: Medical files of 500 patients presenting to emergency departments with ongoing symptomatic clinic; demographic characteristics, additional diseases, treatment site, radiological involvement, laboratory parameters were examined and the factors that were predicted to affect the symptoms at admission were recorded between January 2020 - November 2022, laboratory, serology, imaging or clinical diagnosis and treatment of Covid-19

Results: Of the patient group included in the study, 55% (n=275) were female and 45% (n=225) were male, and the mean age was 51.28 ± 14.73 (18-90). A significant relationship was found between high age and fever in the Long Covid period. It wasn't observed a significant correlation between gender and age in other symptoms and laboratory findings. While 71.6% of the patients had at least one comorbidity; The presence of CAD or malignancy among the comorbidities caused a higher rate of inpatient follow-up in the acute period. In our evaluated patient group, the most common symptoms at admission were shortness of breath (73.6%), weakness/fatigue (68%), myalgia (60.8%), exertional dyspnea (53.6%), and anorexia (47%). Between shortness of breath and AST, ALT, BUN, procalcitonin; A significant correlation was found between weakness/fatigue and glucose values. The relationship between ward or intensive care hospitalization in the acute phase of the disease and CRP, procalcitonin values was found to be significant. A significant correlation was found between the patients who were hospitalized in the acute and prolonged period of the disease and the patients' vitals, WBC, neutrophil, glucose, ALT, BUN, procalcitonin, CRP, pro-BNP, D-Dimer and PAB values in the Long Covid period, on the day of admission.

Conclusion: Although the destructive power of the coronavirus disease has decreased, the number of individuals who survived the disease is increasing day by day.

With the increasing number of individuals, the extent to which the ongoing and newly developed symptoms after Covid-19 affect public health becomes more prominent. Therefore, we think that more studies should be done to prevent this problem that affects public health and the health system, to identify the causes and to develop more appropriate treatment methods.

Keywords: Covid-19, Long Covid, follow-up, shortness of breath, fever, followup, fatigue



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

2019-nCoV	: 2019 Yeni Koronavirüsü
ABY	: Akut Böbrek Yetmezliği
ACE 2	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim 2
ACE2	: Anjiotensin Converting Enzim-2
AIDS	: Edinsel İmmun Yetmezlik Sendromu
ALT	: Alanin Aminotransferaz
ARDS	: Akut Respiratuar Distres Sendromu
AST	: Aspartat Aminotransferaz
BAL	: Bronkoalveolar Lavaj
Bat-CoV RaTG13	: Beta Koronavirüs RaTG13
BKİ	: Beden Kitle İndeksi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CDC	: Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi
CK-MB	: Kreatinin Kinaz
Covid-19	: Koronavirüs Hastalığı-2019
CRP	: C- Reaktif Protein
CS	: Sitokin Fırtınası
cTn-I	: Kardiyak Troponin I
cTn-T	: Kardiyak Troponin T
DM	: Diabetes Mellitus
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ESR	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
HCoV-229E	: İnsan Koronavirüsü 229E
HCoV-HKU1	: İnsan Koronavirüsü HKU1

HCoV-NL63	: İnsan Koronavirüsü NL63
HCoV-OC43	: İnsan Koronavirüsü OC43
HT	: Hipertansiyon
IgG	: Immunglobulin G
IgM	: Immunglobulin M
İL-18	: İnterlökin-18
İL-1α,β	: İnterlökin-1 α , β
İL-6	: İnterlökin-6
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
KKY	: Konjestif Kalp Yetmezliği
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
LVEF	: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
MAS	: Makrofaj Aktivasyon Sendromu
MERS-CoV	: Orta Doğu Solunum Sendromu ile İlişkili Koronavirüs
mRNA	: Messenger RNA
NAAT	: Nükleik Asit Amplifikasyon Testi
NHC	: Çin Ulusal Sağlık Komisyonu
NO	: Nitrik Oksit
PCT	: Prokalsitonin
RNA	: Ribonükleik Asid
RT-PCR	: Revers Transkripsiyon Polimeraz Zincir Reaksiyonu
SARS-CoV	: Şiddetli Akut Solunum Yetmezliği İle İlişkili Koronavirüs
SARS-CoV-2	: Şiddetli Akut Solunum Yetmezliği İle İlişkili Koronavirüs-2

sHLH	: Sekonder hemofagositik Lenfohistiyositoz
SIRS	: Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu
SVH	: Serebrovasküler Hastalık
TNF- α	: Tümör Nekroz Faktör- α
WBC	: Beyaz Küre
WHO	: World Health Organization



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No	Sayfa No
Şekil 2.1. Koronavirüsün şematik görünümü	6
Şekil 2.2. Virüsün konakçı hücreye giriş mekanizmasının şematik gösterimi	7
Şekil 2.3. Covid-19 pnömonisi ile uyumlu akciğer tomografisi	16
Şekil 2.4. Covid-19 ve devam eden zaman çizelgesi	21



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 4.1. Hastaların sosyo-demografik özellikleri, ek hastalıkları, tanıdaki tetkik ve takipteki tedavilerine ilişkin tanımlayıcı istatistikleri	25
Tablo 4.2. Long Covid döneminde en sık görülen semptomlara ilişkin tanımlayıcı istatistikler	26
Tablo 4.3. Hastaların laboratuvar parametrelerini içeren klinik özelliklerine ilişkin tanımlayıcı istatistikler	27
Tablo 4.4. Hastalarda sık görülen semptomların hasta yaşlarına göre karşılaştırılması	28
Tablo 4.5. Cinsiyet ile semptomların görülme oranlarının karşılaştırılması	29
Tablo 4.6. Hastalığın akut dönemindeki takipleri ile Long Covid dönemi semptom ilişkisi	30
Tablo 4.7. Radyolojik tutulum varlığı ile Long Covid dönemi semptom ilişkisi	31
Tablo 4.8. Hastaların komorbiditeleri ile halsizlik/yorgunluk semptomunun ilişkisi	32
Tablo 4.9. Hastaların komorbiditeleri ile nefes darlığı ilişkisi	33
Tablo 4.10. Hastaların komorbiditeleri ile öksürük ilişkisi	33
Tablo 4.11. Hastaların komorbiditeleri ile myalji ilişkisi	34
Tablo 4.12. Hastaların komorbiditeleri ile sırt/göğüs ağrısı ilişkisi	34
Tablo 4.13. Akut dönemde yatırılarak - ayaktan tedavi edilen hastalarda ek hastalıkların dağılımı	35
Tablo 4.14. Akut dönemde yatırılarak (servis/ yoğun bakım) tedavi edilen hastalarda ek hastalıkların dağılımı.....	36
Tablo 4.15. Long Covid dönemi semptomlar ile – EF ilişkisi	37
Tablo 4.16. Nefes darlığı varlığının vital bulgular ve laboratuvar değerleri ile arasındaki ilişki	38
Tablo 4.17. Öksürük varlığı ile vital bulgular ve laboratuvar değerleri arasındaki ilişki	39

Tablo 4.18. Myalji varlığının vital bulgular ve laboratuvar değerleri ile arasındaki ilişki	40
Tablo 4.19. Göğüs ağrısı varlığının vital bulgular ve laboratuvar değerleri ile arasındaki ilişki	41
Tablo 4.20. Halsizlik/Yorgunluk varlığının vital bulgular ve laboratuvar değerlerinin ilişkisi	42
Tablo 4.21. Akut Covid-19 dönemi takip ile Long Covid dönemi takip karşılaştırılması	43
Tablo 4.22. Long Covid dönemi hastaların takibi ile klinik parametrelerinin karşılaştırılması	44
Tablo 4.23. Akut Covid-19 dönemindeki takip ile klinik parametrelerinin karşılaştırılması	46
Tablo 4.24. Akut Dönemde Servis – Yoğun bakım yatışı ile vital bulgular ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması	47
Tablo 4.25. Ateş Yüksekliği ile vital bulgular ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması	48
Tablo 4.26. Long Covid dönemi ayaktan ve yatarak takip edilen hastaların karşılaştırılması	49

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Aralık 2019'da Çin'in Hubei eyaletine bağlı Wuhan, nedeni bilinmeyen bir pnömoni salgınının merkezi haline geldi ve hastalık sadece Çin ile sınırlı kalmayarak uluslararası alanda büyük ilgi gördü. Ateş, nefes almada zorluk, öksürük ve her iki akciğerde tutulum gibi semptom ve bulguları olan pnömoni benzeri bir hastalık vakası ortaya çıktı. Çinli yetkililer, etken ajanın yeni bir koronavirüs (2019-nCoV) olduğuna dair bir ön belirleme yaptı ve diğer solunum yolu patojenleri neden olarak dışlandı (1, 2). Devam eden haftalar içerisinde bu bilinmeyen salgın yavaş yavaş tüm dünyaya yayıldı. 7 Ocak 2020'de Çin'deki bir bilimsel araştırma merkezi viral pnömoninin yeni bir koronavirüs olduğunu açıkladı, daha sonra Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından Covid-19 olarak tanımlandı (3).

Bildirilen ilk vaka ve hızlı küresel yayılımından bu yana, koronavirus hastalığı (Covid-19) ölümcül sonuçlara yol açtı ve 11 Mart 2020'de DSÖ tarafından küresel bir halk sağlığı acil durumu olarak ilan edildi (4).

Hastaların alt solunum yolu örneklerinden yapılan analizler, hastalığın nedenini yeni bir betakoronavirüs, yani 2019-nCoV olarak ortaya çıkardı. Hastaların bronkoalveolar lavaj (BAL) sıvısından incelenen genomların daha ileri analizi, neden olan ajanın SARS-CoV ve MERS-CoV ile sırasıyla yaklaşık %79 ve %50 benzerlik taşıdığını ortaya koydu (5).

Virüs ilk olarak Çin'in Wuhan kentinde tanımlandı ve ilk vaka kümesinin başlangıçta canlı bir "ıslak" deniz ürünleri ve hayvan pazarıyla bağlantılı olduğuna inanılıyordu, ancak geriye dönük izleme faaliyetlerinin sonuçları şimdi bunu sorguluyor. 2003 yılında Çin'de ortaya çıkan SARS hastalığına neden olan SARS-CoV-1 ile filogenetik olarak ilişkili olan SARS-CoV-2'nin ayrıca rinolophid (at nalı) yarasalarda dolaşan bir betakoronavirüsten ortaya çıktığını savunan görüşler de mevcuttur. Bununla birlikte ara konak olarak yılanlar, kaplumbağalar ve pangolinler dahil olmak üzere çeşitli hayvan türleri önerilmiştir (6, 7).

Yeni koronavirüs, SARS-CoV ile aynı reseptörü (ACE2) kullanır ve esas olarak solunum yoluyla yayılır. İnsandan insana aerosol geçişi esas olarak kontamine damlacıklar, eller veya yüzeyler yoluyla olur (8).

Covid-19 ile ilişkili semptomlar, asemptomatik durumdan ölüme yol açan ciddi hastalığa kadar değişmektedir. Virüse maruz kaldıktan yaklaşık 2 gün ile 2 hafta arasında ortaya çıkan semptomlar, genellikle yüksek dereceli ateş, halsizlik, öksürük ve nefes darlığını içerir (9). Covid-19 enfeksiyonu, genetik, etnik köken, yaş ve coğrafi konuma bağlı olarak çeşitli semptomlar ve morbidite ile sonuçlanabilir. Ağır vakalarda Covid-19 patofizyolojisi, akciğer epitel hücrelerinin yıkımını, trombozu, aşırı pıhtılaşmayı ve sepsise yol açan vasküler sızıntıyı içerir. Bu olaylar hastalarda akut respiratuar distres sendromuna (ARDS) ve ardından pulmoner fibrozise yol açar (10).

Covid-19 hastalarının bazılarında hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, diyabetes mellitus, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), malignite ve kronik böbrek hastalığı gibi altta yatan hastalıklar vardır. Yaşlı ve altta yatan bu gibi tıbbi sorunları olan Covid-19 hastaları arasında ARDS, akut böbrek hasarı, akut kalp hasarı, karaciğer fonksiyon bozukluğu ve ikincil inflamasyon dahil olmak üzere çoklu organ fonksiyon bozuklukları daha sık gelişerek artan morbidite ve mortaliteye neden olur (11).

SARS-CoV-2'nin neden olduğu Covid-19'un klinik görünümü, ARDS ve çoklu organ yetmezliği gibi daha ağır durumlara kadar değişkenlik gösterir. Klinikte ise bu değişkenlik hastalığın doğru teşhisini zor hale getirir. Covid-19'un rutin klinik teşhisi öncelikle epidemiyolojik geçmişe ve klinik belirtilere dayanır. Bilgisayarlı tomografi (BT), nükleik asit amplifikasyon testi (NAAT) ve serolojik teknikler dahil olmak üzere çeşitli laboratuvar tespit yöntemleriyle de tanı doğrulanır. Ters transkriptaz gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-qPCR), SARS-CoV-2 tespiti için altın standart yöntem olarak kabul edilmiştir ve şu anda DSÖ ve CDC tarafından önerilen popülasyonları taramak için birçok ülkede en yaygın kullanılan testlerdir (12, 13).

Covid-19 enfeksiyonları bazı ülkelerde evde karantina, aşılama ve diğer müdahaleler yoluyla kısmen kontrol altına alınmış olsa da; Covid-19'un bulaşması dinamik ve tekrarlayıcıdır. Çoğu ülke hala ithal enfeksiyonların neden olduğu tekrarlanan salgın dalgalarıyla başa çıkmak için mücadele etmektedir (14).

Hastalığın tedavisi ise henüz aydınlatılamamıştır. Uzmanlar, pandeminin başlangıcında hastaneye yatırılan hastaların yaklaşık %20'sinin ARDS geliştirdiği, mekanik ventilasyon ve destekleyici tedavideki son gelişmelere rağmen yoğun bakım ünitesinde can sıkıcı acil durumlarla karşı karşıya kaldıklarını bildirmiştir. Spesifik bir tedavinin olmaması nedeniyle hastalığın yönetimi, hastanede yatan tüm kritik hastalar için gerekli genel destekleyici bakımın (kan pıhtılarının önlenmesi, enfeksiyon kontrolü, erken beslenme yardımı ve stres ülseri profilaksisi) yanı sıra ventilasyon ve oksijen tedavisi kullanımından oluşur (15).

SARS-CoV-2 virüsü sadece akciğerleri değil; kalp, beyin, karaciğer, böbrekler ve gastrointestinal sistem dahil olmak üzere çoklu organ sistemlerini etkiler. Hastaların çoğu ya asemptomatiktir ya da birkaç hafta içinde iyileşen hafif hastalık semptomları ile takip edilir. Ciddi hastalığı olan bazı hastaların hastaneye yatırılması ve takip edilmesi gerekir. Aynı zamanda klinisyenler, viral enfeksiyondan iyileşmelerinden sonra bile devam eden çeşitli hastalık semptomları sergileyen vakaları giderek daha fazla görmektedir (16). Covid-19 hastalarının çoğu sekel olmadan iyileşse de, birçok hasta enfeksiyon geriledikten sonra Covid-19 semptomlarını yaşamaya devam edebilir ve hatta yeni semptomlar dahi geliştirebilir. Akut enfeksiyondan sonra ortaya çıkan bu klinik spektrum, genel olarak Long Covid sendromu olarak adlandırılır (17).

Bu çalışmada, Covid-19 tanısı ile takipleri yapıp evde ya da hastanede tedavileri tamamlanmış; hastalığı atlattıktan dört hafta sonra acil servislere başvuran hastaların semptomları, ek hastalıkları, laboratuvar ve görüntüleme tetkikleri, demografik özellikleri ile acil servisteki nihayi değerlendirme sonucuna göre acil servisten taburcu yada hangi ön tanımlarla hangi servislere yatırıldığının tespiti amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Covid-19

2.1.1. Tanım

Koronavirüsler, Coronaviridae ailesi içinde küresel, zarflı, tek ve pozitif sarmallı RNA virüsleridir. Bu virüsler, viryon yüzeyindeki sivri proteinlerin ultrastrüktürel "taç

benzeri" (korona) görünümünden dolayı böyle adlandırılır. Koronavirüsler insanları ve diğer birçok memeli ve kuş türünü enfekte ederken genellikle değişken şiddetli bağışsak, solunum, nörolojik veya sistemik hastalık sendromlarına neden olur (18).

İnsanlarda hafif soğuk algınlığı benzeri semptomlardan ölümcül solunum yolu enfeksiyonlarına kadar uzanan hastalıklara yol açabilir. Koronavirüs, SARS-CoV, MERS-CoV ve SARS-CoV-2 ile insanları enfekte ederek ciddi hastalıklara; HKU1, NL63, OC43 ve 229E ile enfekte ederek ise daha hafif hastalıklara yol açabilmektedir (19).

2.1.2. Covid-19'un Ortaya Çıkışı

Çin'in Wuhan Şehri, Aralık 2019'un sonunda etyolojisi bilinmeyen pnömoni vakaları olduğunu bildirdi. 7 Ocak 2020'de, etken ajan, şu anda SARS-CoV-2 olarak adlandırılan yeni bir koronavirüs (2019-nCoV) olarak belirlendi ve koronavirüs hastalığı olarak tanımlandı (20). Hızla artan Covid-19 vakaları ve hastalık şiddeti göz önüne alınarak DSÖ tarafından 30 Ocak 2020'de küresel bir acil sağlık durumu ilan edildi (21).

2003 yılındaki şiddetli akut solunum sendromu (SARS) salgınından elde edilen oldukça yeni deneyim sayesinde, Çinli bilim adamları ve klinisyenler birlikte çalışarak hızla yeni bir koronavirüs olan SARS koronavirüsü 2'yi patojen olarak tanımladılar. Tam bir sokağa çıkma yasağı ve diğer karantina önlemleri (örneğin, evde kalma, sosyal mesafe, maske ve eldiven takma, el yıkama vb.) başlangıçta Wuhan şehrinde ve ardından Çin'in büyük bölümünde uygulandı. Virüs hızla dünyaya yayıldı ve başta İtalya, ardından diğer Avrupa ülkeleri, Amerika Birleşik Devletleri (ABD), Brezilya ve dünyanın geri kalanında önemli morbidite ve mortaliteye neden oldu. 11 Mart 2020'de DSÖ Covid-19'u küresel bir salgın ilan etti (22).

2.1.3. Etkenin Tanımlanması

Koronavirüsler (CoV'ler), Orthocoronavirinae ve Letovirinae olmak üzere iki alt aileden oluşan Coronaviridae familyasının Nidovirales düzenine aittir (23). Bu alt aile, filogenetik ilişkileri ve genomik yapıları temelinde dört farklı cinsten (α , β , γ ve δ) oluşur. Genellikle α ve β koronavirüsler memelileri enfekte ederken, γ ve δ koronavirüsler kuşları enfekte eder, ancak bazıları memelileri de enfekte edebilir. α ve β koronavirüsler

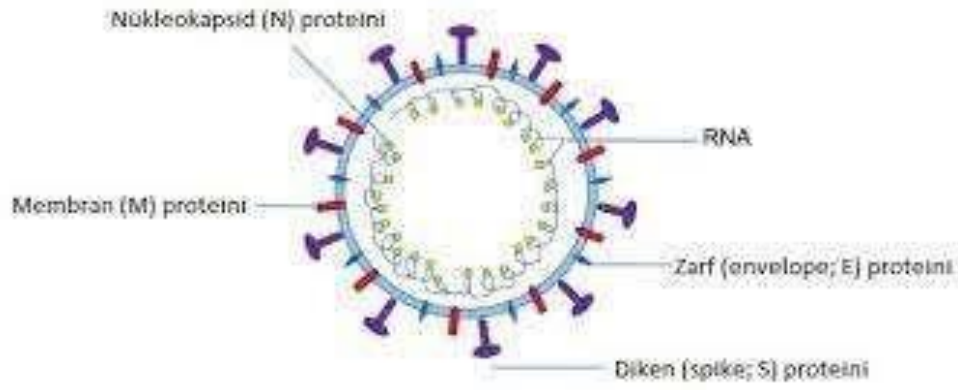
insanlarda solunum yolu hastalıklarına ve hayvanlarda gastroenterite neden olur. Mevcut veri tabanlarına dayanılarak, tüm insan koronavirüslerinin hayvan kaynaklı olduğu kabul edilir. SARS-CoV, MERS-CoV, HCoV-NL63 ve HCoV-229E'nin yarasaya kaynaklı olduğu kabul edilirken; HCoV-OC43 ve HKU1 kemirgenlerden kaynaklandığı düşünülmektedir (24).

CoV'ler, yüzeylerinde bulunan taç şeklindeki sivri uçlarından sonra adlandırılır ve bu CoV'ler, alfa-koronavirüs (α -CoV), beta-koronavirüs (β -CoV), gama-koronavirüs (γ CoV) ve delta-koronavirüs (δ -CoV) olmak üzere dört ana başlıkta sınıflandırılır. Son yirmi yılda, son derece patojenik üç yeni koronavirus ortaya çıktı ve küresel salgınlara neden oldu. Tüm bu üç CoV, yani SARS-CoV, MERS-CoV ve yeni bulunan SARS-CoV2, dikkat çekici bir şekilde β -CoV üyeleridir (25).

İnsanlarda dolaşımdaki HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43 ve HCoV-HKU1 genellikle hafif üst solunum yolu hastalıklarına neden olur ve toplu olarak soğuk algınlığı vakalarının %10-30'u ile ilişkilidir. Bununla birlikte vahşi yaşamdan kaynaklanan ve ciddi solunum yolu hastalıklarına neden olabilen salgın olaylarının bir sonucu olarak insan popülasyonunda yüksek derecede patojenik üç koronavirus ortaya çıktı (26). Şiddetli akut solunum sendromu koronavirusu (SARS-CoV) olarak ilk CoV salgını Kasım 2002'de Çin'in Foshan kentinde başladı ve daha sonra 2003 yılında dünya çapında ölümcül bir küresel enfeksiyona dönüştü. On yıl sonra, ikinci HCoV pandemisine, Haziran 2012'de Suudi Arabistan'ın Cidde kentinde ortaya çıkan Orta Doğu solunum sendromu koronavirusu (MERS-CoV) neden oldu. Üçüncü büyük HCoV patlaması, Aralık 2019'da Çin'in Wuhan eyaletinde meydana geldi ve SARS-CoV-2 olarak sınıflandırılan son derece homolog yeni SARS-CoV suşunun neden olduğu; Covid-19 (Koronavirüs Hastalığı 2019) salgını olarak belirlendi (27).

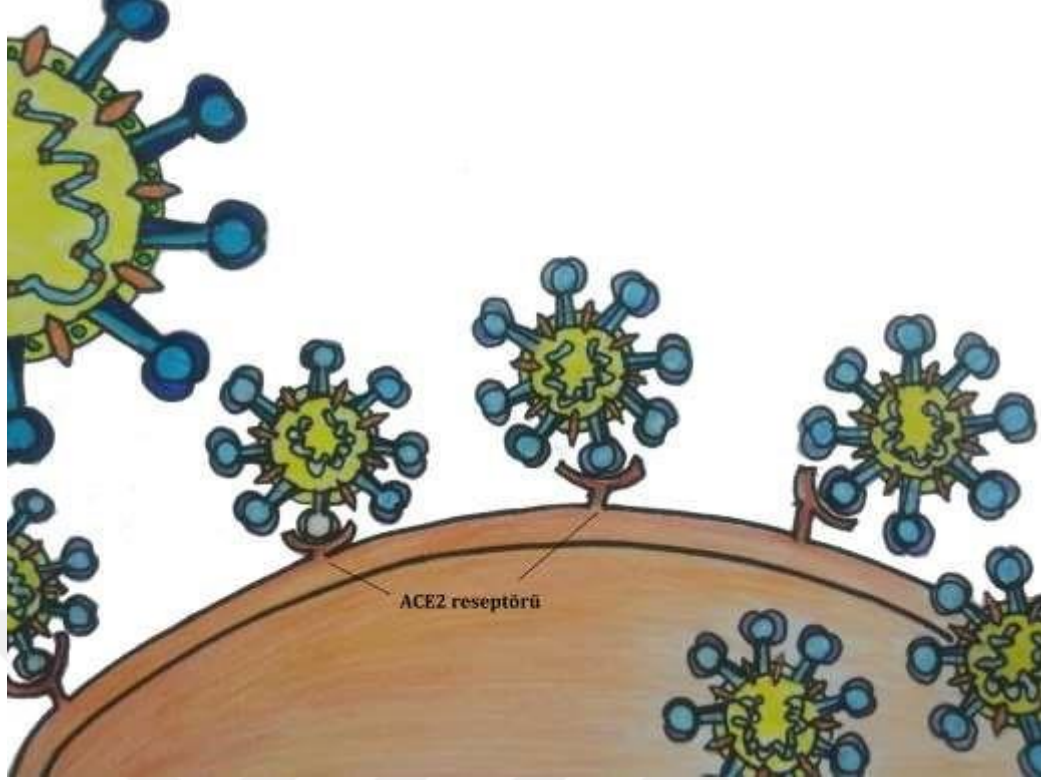
Covid-19'un virüs genom dizisi analizi Bat CoV RaTG13 ile %96,2 benzerlik gösterdi, bu da yarasaya koronavirüslerinin SARS-CoV-2 ile ortak bir ataya sahip olabileceğini düşündürdü. Bu benzerlik yarasaların SARS CoV-2'nin kaynağı olarak tahmin edilmesine yol açtı. Bununla birlikte yarasalar ve insanlar arasında bir ara konak bulunması da olası idi (23).

Koronavirüsler, uzunluğu 26 ila 32 kb arasında değişen en büyük RNA viral genomuna sahiptir. Yapısal olarak, SARS-CoV-2, spike (S), zarf (E), zar (M) ve nükleokapsid (N) proteinlerini içeren dört yapısal protein içerir. Bu proteinler, karşılık gelen SARS-CoV ve MERS-CoV proteininin dizisine yüksek dizi benzerliği paylaşır (28).



Şekil 2.1. Koronavirüsün şematik görünümü (28)

S proteini, viral yüzeyde çıkıntı yapan homotrimerler oluşturur ve alt solunum yolu hücrelerinde eksprese edilen anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) ile çekim yaparak zarf virüslerinin konak hücrelere bağlanmasını kolaylaştırır. N proteini, yoğun şekilde fosforile edilmiş ve viral RNA için afiniteyi artıran yapısal değişikliklere yol açtığı öne sürülmüştür. M proteini, diğer tüm yapısal proteinlere bağlanabilir. M proteini ile bağlanma, nükleokapsidleri veya N proteinlerini stabilize etmeye yardımcı olur ve virion içinde N protein-RNA kompleksini stabilize ederek viral birleşmenin tamamlanmasını destekler. Son bileşen ise bu virüsün üretilmesinde ve olgunlaşmasında rol oynayan E proteindir (29).



Şekil 2.2. Virüsün konakçı hücreye giriş mekanizmasının şematik gösterimi (29)

2.1.4. İnfektivite ve Bulaş Yolu

Dünya genelinde 19 Eylül 2022 itibariyle, DSÖ'ye bildirilen 6.503.894 ölüm dahil 609.247.113 onaylanmış Covid-19 vakası olmuştur (30).

Birincil Covid-19 vakaları, hastanelerde Covid-19 hastalarıyla yoğun teması olan hemşireler ve doktorlar arasında meydana gelen ikincil vakalarla birlikte Huanan deniz ürünleri pazarına kadar uzanmaktadır. Ayrıca, Huanan deniz ürünleri pazarıyla doğrudan teması olmayan birkaç kişiye de hastalık teşhisi konmuştur. Böylece hastalığın insandan insana hızlı yayılımı tanımlanmıştır (31).

SARS-CoV-2 için ortalama kuluçka süresinin 2 ila 14 gün arasında olduğu ve ortalama 5 gün olduğu tahmin edilmektedir. Damlacıklar veya doğrudan temas yoluyla insandan insana bulaştığına dair kanıtlar vardır (32).

2019-nCoV'nin daha fazla yayılmasını iki temel özellik belirler. İlk olarak, temel üreme sayısı R_0 , yani tamamen duyarlı bir popülasyonda bulaşıcı indeks vakası tarafından oluşturulan ikincil vakaların ortalama sayısını tanımlar. R_0 değerinin kritik eşik olan 1'in üzerinde oluşu, sürekli iletim zincirleri ile sürekli bulaşma anlamına gelecektir. İkinci

olarak ise ikincil vakaların sayısındaki bireysel varyasyon; beklenen salgın dinamikleri ve yayılma olaylarının potansiyelini artıracaktır (33). Seri aralık ve kuluçka süresi, bulaşıcı hastalıkların bulaşma dinamiklerini belirleyen iki ana epidemiyolojik parametredir. Seri aralık, birincil vakada hastalığın başlangıcından ikincil vakada hastalığın başlangıcına kadar geçen süre olarak tanımlanırken; kuluçka süresi, enfeksiyonun ortaya çıkmasından belirti ve semptomların başlangıcına kadar geçen süredir (34). Enfeksiyonun bulaşıcılığı temel olarak R_0 tarafından belirlenir ve bu değerin 1 eşliğinin üzerinde olması, sürekli insandan insana bulaşma, yani salgının kontrol altında olmadığı anlamına gelir. Yapılan çalışmalarda, 2.24 ile 3.58 arasında bir ortalama R_0 aralığı belirlendi (35, 36). Covid-19 erken salgınındaki hastaların klinik verilerine göre, ortalama R_0 2,20 ile 3,58 arasında değişirken, bu durum her hastanın iki veya üç kişiye enfeksiyon yaydığı anlamına geliyordu (37).

Covid-19'un hızlı yayılmasının önemli bir nedeni, asemptomatik ve presemptomatik bulaşmanın varlığıdır. Asemptomatik veya hafif semptomatik vakalar, SARS-CoV-2 ile enfekte olan tüm hastaların %30-60'ını oluşturur (38).

Covid-19 enfeksiyonunun klinik belirtileri, esas olarak kişinin yaşı ve bağışıklık sisteminden bağımsız olarak 5-6 günlük kuluçkadan sonra görülebilir. Erkek ve 60 yaş üzeri kişiler SARS-CoV-2'ye daha duyarlıdır (39). DSÖ kuluçka süresi için 0-14 gün gibi geniş bir aralıkla çalışıyor. Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (CDCDC) 2-14 gün aralığında görüş bildirirken bir dizi çalışma kuluçka süresinin MERS ve SARS koronavirüsleri ile benzer olduğunu varsayımını yapmıştır (40).

SARS-CoV-2'nin neden olduğu doku hasarı, proinflatuar sitokinlerin aşırı salgılanmasına, granülositler ve makrofajlar gibi diğer proinflatuar hücrelerin içeri alınmasına yol açar. Bu, bir makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) veya yaygın olarak sitokin fırtınası (CS) olarak adlandırılan sekonder hemofagositik lenfositik lenfositik (SHLH) olarak adlandırılan sistemik bir inflammatuar yanıt ile sonuçlanır (41).

2.1.5. Tanı

Covid-19 tanısı, öncelikle başvuran hastanın klinik özellikleri, akciğer görüntülemesi, bakteriyel ve viral pnömoninin ekarte edilmesi ile değerlendirilerek yapılmıştır (31).

Covid-19'u teşhis etmek için mevcut altın standart, nazofaringeal sürüntü veya bronşiyal aspirat gibi solunum örneklerinde virüsün RNA'sını tespit etmeyi amaçlayan ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonunun (RT-PCR) moleküler bir testine dayanmaktadır. Viral enfeksiyona yanıt olarak IgM ve IgG üretiminin serolojik testi gibi diğer daha basit ve hızlı yöntemler de mevcuttur. Hastalar ateş ve öksürük, göğüste rahatsızlık, nefes almada zorluk şikayetleri ile başvurur. Gelişen pnömoni göğüs röntgeni veya akciğer BT gibi görüntüleme testleri ile klinik olarak teşhis edilebilir (42). RT-PCR, hasta örneklerinde SARS-CoV-2 RNA'sını saptamak için kullanılan ilk moleküler tanı testidir. RT-PCR, akut enfeksiyon sırasında tanısız altın standarttır. Yapılan PCR testinin tahmini özgüllüğü >%99'dur. PCR testinin klinik duyarlılığı, semptom başlangıcından sonraki günlerde azalır (43, 44).

RT-PCR, %50-80 hassasiyete, %99 özgüllüğe sahiptir. Bu nedenle potansiyel olarak %50'ye kadar Covid-19 vakası PCR tarafından kaçırılabilir (45). RNA testinin duyarlılığı tatmin edici değildir ve örnek toplama, örnek taşıma, RNA ekstraksiyonu, enzim inhibitörleri ve RT-PCR yöntemi ile ilgili sorunlar nedeniyle yanlış negatif vakalar da bildirilmiştir. Nükleik asit amplifikasyon testleri (NAAT) ve serolojik testlerin birlikte kullanımının tanısız duyarlılığı ve pozitif saptama oranını önemli ölçüde artırabileceğini öne süren çalışmalar vardır. Tek bir RT-PCR testi kullanılarak yalnızca %51,9'a yakın doğru tanıya ulaşılrken, NAAT ile kombine IgM testi kullanıldığında %98,6'lık pozitif saptama oranı bildirilmiştir (46).

Salgının başlangıcından beri, tanıyı doğrulamak için RT-PCR rutin olarak kullanılmıştır. Ancak bazı yazarlar, özellikle duyarlılık açısından, bu tekniğin zayıf performansına dikkat çekmiştir. Gerçekten de bazı yazarlara göre duyarlılık %38 kadar düşük olabilir. Bu, SARS-CoV-2'nin bulaşıcılığı göz önüne alındığında daha hassas bir test bulmayı gerekli kıldı. Bu nedenle RT-PCR'ye tamamlayıcı bir yaklaşım olarak seroloji (immünoglobulin M/ immünoglobulin G) ile Covid-19 teşhisi de ele alındı (47).

Akciğer BT taramasının Covid-19 enfeksiyonunda akciğer lezyonlarını belirlemede yüksek bir duyarlılığa ve özgüllüğe sahip olduğu gösterilmiştir. PCR testine sınırlı erişim ve sonuçların alınmasındaki gecikme nedeniyle, triyajda akciğer görüntüleme taramasının kullanılması tartışılmıştır (45).

Covid-19'un rutin klinik teşhisi öncelikle epidemiyolojik öyküye, klinik belirtilere

dayanır ve BT taraması, NAAT ve serolojik teknikler dahil olmak üzere çeşitli laboratuvar tespit yöntemleriyle doğrulanır (12). Negatif bir PCR ve normal göğüs BT bulguları, bir SARS-CoV-2 enfeksiyonunu mutlaka dışlamaz. Bununla beraber SARSCoV-2 enfeksiyonunun erken evresinde lenfositopeni gibi laboratuvar bulguları da olmayabilir. Bu nedenle tetkiklerle birlikte hastaların kliniği de tanıdan tedaviye gidişte yol gösterici olmuştur (48).

Nükleik asit bazlı tespit artık SARS-CoV-2 enfeksiyonunun klinik olarak tanımlanması için yaygın olarak kullanılmaktadır. Ayrıca viral RNA yükü, semptom sonrası enfeksiyonun 0 ile 4. günleri arasında (%89) genellikle en yüksektir. 10 ila 14. günlerde yaklaşık %54'e düşer. Gerçek zamanlı PCR teknolojisi, spesifik viral RNA'nın varlığının saptanmasına dayanır. İmmüno floresan testler, immünokromatografik testler ve Enzim Bağlantılı İmmünosorbent Testleri (ELISA) gibi antijen bazlı immüno testler de SARS-CoV-2 enfeksiyonlarının saptanması için güvenilir yöntemlerdir. Bu kitler genellikle nazofaringeal sürüntüler, nazal sürüntüler ve tükürük gibi çeşitli klinik örneklerle uyumludur ve esas olarak iki ana SARS-CoV-2 antijeninin (S ve N proteinleri) varlığını tespit eder. Antikor bazlı teknikler SARS-CoV-2 enfeksiyonunun erken tespiti için uygun görülmemektedir. Çünkü antikor yanıtları genellikle enfeksiyondan yaklaşık iki hafta sonra ortaya çıkmaktadır (49).

2.1.6. Covid 19 ‘un İnsan Vücuduna Etkisi ve Klinik Seyir

SARS-CoV-2 enfeksiyonunun klinik spektrumu, asemptomatik enfeksiyondan Covid-19'un yaşamı tehdit eden komplikasyonlarına kadar değişebilir. Semptomatik vakaların çoğunda Covid-19, diğer solunum yolu virüsleri ile uyumlu belirti ve semptomlarla hafif bir üst solunum yolu hastalığı olarak ortaya çıkar (50). Semptomlar spesifik değildir ve hastalığın kliniği asemptomatikten durumdaki şiddetli pnömونيye ve ölüme kadar ilerleyebilir. Ateş, kuru öksürük, yorgunluk, balgam ve nefes darlığı en sık görülen semptomlar olarak bildirilmiştir. Akciğer dokusundaki ciddi hasar, özellikle 60 yaşından büyük, sigara öyküsü ve altta yatan hastalıklara sahip olan bireylerde yoğun bakım ünitesi bakımına ve ARDS gelişimine neden olabilir (51, 52).

Virüs hedefli reseptör proteini olan ACE2 doku dağılımı, hangi organların SARSCoV-2 tarafından saldırıya uğrayacağını belirler. Akciğer, bağışıklık sistemi, kalp,

böbrek, yemek borusu ve ince bağırsağın tümü yüksek ACE2 ekspresyonuna sahiptir. Bu durum hastalığa yakalanan bireylerin çok farklı semptomlar ve bulgular ile karşımıza çıkabileceğinin kanıtıdır (53).

Koronavirüs hastalığı temelde pulmoner sistemi tutar, ancak yapılan çalışmalar, ekstrapulmoner sistemlerdeki vasküler yatağı da direk (virüs enfeksiyonu yoluyla) veya dolaylı olarak (sitokin fırtınası yoluyla) etkileyerek endotel disfonksiyonuna (endotelit, endotelialit) neden olduğunu ortaya koymuştur. Artan kanıtlar, hastalığın, nitrik oksit (NO) biyoyararlanımı azalttığı; oksidatif stres, endotel harabiyeti, glikokaliks/bariyer bozulması, aşırı geçirgenlik, iltihaplanma/lökosit yapışması, yaşlanma ve endotel disfonksiyonu dahil olmak üzere birden fazla probleme neden olduğunu göstermiştir. Direk ve indirek yolla meydana gelen hasarlar; inme, myokard enfarktüsü, derin ven trombozu, karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği, ürogenital sistem hastalıkları gibi daha ileri uç organ problemlerine neden olabilmektedir (54).

Covid-19 hastalığının klinik belirtileri yaklaşık 5 günlük kuluçka dönemi sonrası ortaya çıkar. Hastanın yaşına ve bağışıklık durumuna bağlı olarak semptomlar ve kliniğin ağırlığı değişkenlik gösterir. Ateş baskın semptom olarak kabul edilir, ancak her zaman enfeksiyonun ilk belirtisi değildir (55). Covid-19'un en yaygın semptomları ateş (%87.9), öksürük (%67.7) ve yorgunluk (%38.1) iken ishal (%3.7) ve kusma (%5.0) diğer koronavirüs enfeksiyonlarına benzer şekilde nadir izlenir (56). Klinik uzamış ateş, öksürük, hemoptizi, hipoksi, göğüs ağrısı, solunum yetmezliği ve hatta çoklu organ yetmezliğine kadar ilerleyebilir (38). Yapılan bir çalışmada akut hastalık sırasında üç semptom kümesi tanımlamıştır. Bunlar:

- Solunum: öksürük, balgam, nefes darlığı ve ateş □ Kas-iskelet: miyalji, eklem ağrısı, baş ağrısı ve yorgunluk
- Enterik: karın ağrısı, kusma ve ishal olarak sıralanabilir (57).

Çin, Wuhan'da 191 hastayı içeren bir başka çalışma, en yaygın komplikasyonun sepsis (%59), ardından solunum yetmezliği (%54), ARDS (%31), kalp yetmezliği (%23) ve septik şok (%20) olduğunu göstermiştir. Daha az sıklıkta görülen diğer komplikasyonlar arasında aktive parsiyel tromboplastin süresinin 5 saniyelik uzaması

veya protrombin süresinin 3 saniyelik uzaması olarak tanımlanan koagülopati (%19) ve kardiyak troponin I'in artması olarak tanımlanan akut kalp hasarı (%17) yer almıştır (58).

Çin Hastalık Kontrol Merkezlerinden yapılan bir çalışmada, SARS-CoV-2 ile enfekte olan kişilerin %80,9'u asemptomatik veya sadece hafif pnömoni geliştirmiştir. Ancak bu asemptomatik grup hastalığın erken evresinde büyük miktarlarda virüs saçmış ve semptomatik hale gelenlerde, Covid-19'un klinik belirtileri gripten neredeyse ayırt edilememiştir. Başlangıçta %90'a varan oranda ateş ve yaklaşık %50'sinde öksürük ile karakterize olmuştur (59).

Dünya Sağlık Örgütü, semptomları gelişen hastaların çoğunun (yaklaşık %80) enfeksiyondan kurtulduğunu ve hastane tedavisine ihtiyaç duymadığını, %15'inin oksijene ve ek medikale ihtiyaç duyduğunu, %5'inin ise yoğun bakım gerektiren ciddi şekilde hastalandığını açıkladı (60). Şiddetli Covid-19 hastalarının %30 kadarında pulmoner emboli, derin ven trombozu, mikrovasküler tromboz ve bunun sonucunda ekstremitelerde iskemisi, serebral inme veya miyokard enfarktüsü ile sonuçlanan arteriyel emboli gibi komplikasyonlar görüldü (61). SARS-CoV-2, doğrudan akciğer hasarına ve sistemik inflamasyona ve ayrıca pıhtılaşmanın artmasına neden olabilir. Bu faktörler çoklu organ disfonksiyonuna neden olabilir (62). SARS-CoV-2'nin neden olduğu doku hasarı, proinflamatuvar sitokinlerin aşırı salgılanarak hücrelerin içeri alınmasına yol açar. Makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) veya yaygın olarak sitokin fırtınası (CS) olarak adlandırılan sekonder hemofagositik lenfositik lenfositik (sHLH) olarak adlandırılan sistemik bir inflamatuvar yanıt ile sonuçlanır (41).

Vakaların çoğunda virüsler vücuda yayılır ve diğer organların yanı sıra akciğerleri, kalbi, gastrointestinal sistemi ve dolaşım sistemini etkiler. Hastalık başladıktan ortalama 7-14 gün sonra, birincil problemler önemli ölçüde kötüleşir, hem T hem de B hücreleri önemli ölçüde azalmaya başlar. Sistemik inflamatuvar yanıtta bu harabiyet morbidite ve mortalitenin artmasına neden olacak şekilde ön plandadır. Covid-19 araştırmasının bulgularına göre, semptomların başlangıcı ile ölüm arasındaki süre, medyan 14 gün olmak üzere 6 ila 41 gün arasında değişebilir. Bu süre, hastanın yaşı ve bağışıklık fonksiyonu olmak üzere iki önemli faktöre bağlı olsa da, genellikle makul bir süre olarak kabul edilir. İleri yaş grubunda vaka sayısının daha fazla olduğunu belirtmekte fayda var (63).

SARS-COV-2'nin bağlandığı ACE2 reseptörü, akciğer alveolar epitel hücreleri, ince bağırsağın enterositleri, arteriyel ve venöz endotelyal hücreler ile arteriyel düz kas hücreleri dahil olmak üzere tüm vücutta yaygın olarak bulunduğundan, Covid-19'un akciğer tutulumundan daha fazla bir hastalık olması şaşırtıcı değildir. Akciğerlerden sonra en sık tutulan organ ise kalptir. Çeşitli patolojiler, hem birincil (yani miyokardit) hem de ikincil (miyokard enfarktüsü, aritmi, sitokin kaynaklı baskılama, vb.) kalp fonksiyonunu bozabilir (64).

2.1.7. Risk Faktörleri

Covid-19'un seyri hipertansiyon, kötü kontrol edilen diyabetes mellitus, kardiyovasküler hastalık, KOAH gibi altta yatan rahatsızlıklara sahip olanlarda daha şiddetlidir. Bunun nedeni ise bu hastalarda monosit ve makrofajlarda CD32a'nın artan ekspresyonuna bağlanabilir. Bununla birlikte, bağışıklığı baskılanmış hastaların ciddi Covid-19 geliştirme riskinin yüksek olduğu yaygın bir varsayımdır (65).

Covid-19, yaşlanan popülasyonda yüksek mortalite, morbidite ve bulaşıcılık ile koreledir. Yaşlanan nüfus heterojendir ancak çoğu çoklu komorbiditeye sahiptir. Bu komorbiditeler (örneğin, HT, KAH, obezite, DM) Covid-19'un ciddi komplikasyonları ile ilişkilidir (66). Yüksek tansiyon, diyabet, kalp hastalıkları, solunum hastalıkları, serebrovasküler hastalıklar, endokrin sistem bozuklukları, sindirim sistemi bozuklukları ve kanserler gibi kronik hastalık öyküsü olan 80 yaşından büyük hastalarda Vaka Ölüm Oranı (CFR) artmıştır (23). Çin Ulusal Sağlık Komisyonu (NHC), öncelikle altta yatan tıbbi durumları, kardiyovasküler hastalık ve diyabet gibi sağlık sorunları olan hastaların Covid-19'dan kaynaklanan ölüm vakalarının neredeyse %80'ini oluşturduğunu tahmin ediyor (60).

2.1.8. Laboratuvar Bulguları

Covid-19 enfeksiyonunda meydana gelen sitokin fırtınası ciddi bağışıklık tepkisinin tetiklenmesine yol açar. Bu süreç, bağışıklık hücrelerinde, özellikle lenfositlerde bazı değişikliklere neden olur ve ardından bağışıklık sistemi işlev bozukluğuna yol açar (23).

Rutin laboratuvar tetkikleri, hastalığın ciddiyetini tespit etmek, uygun tedaviyi belirlemek ve tedavi yanıtını izlemek için kritik öneme sahiptir (67).

Laboratuvar parametreleri deęerlendirildięinde, lenfosit sayısında anlamlı bir dūşūş gözlemlenmiřtir. Bu durum lenfositlerin (özellikle T lenfositlerin) SARS-CoV-2'nin muhtemel hedefi olduęunu dūřündürmüř ve bu nedenle dolařımdaki lenfositlerin sayısının azalmasının, SARS-CoV-2 enfeksiyonunun řiddeti ile hastalıęın tanısal bir belirteci olarak dūřünölmesini saęlamıřtır (23).

Covid-19 hastalarında trombotik komplikasyonlar önemli bir konu olarak ortaya çıkmaktadır. Covid-19 pandemi sonuçlarına ilişkin ön raporlar, enfekte hastalarda yaygın olarak trombositopeni (%36.2) geliştiğini ve D-dimer yüksekliğinin (%46.4) olabileceğini göstermiştir, ancak bu oranlar ciddi Covid-19 hastalığı olan hastalarda daha da yüksek seyretmiştir (sırasıyla %57,7 ve %59,6). Artan D-dimer ve fibrin yıkım ürünleri ile uzamış protrombin zamanı, yeni koronavirüsten etkilenen hastalarda kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (68).

Yapılan bir çalışmada hastaların %82.1'inin lenfopenik ve %36.2'sinin trombositopenik olduğu saptanmıştır. Hastaların çoğunda lökositler normal aralıktaki iken, yaklaşık %33.7'sinde lökopeni gözlenmiştir. Ek olarak, hastaların çoğunda yüksek Creaktif protein, laktat dehidrojenaz ve kreatinin kinaz seviyeleri görölmüş, Az bir kısmında ise yüksek transaminaz, anormal miyokardiyal enzim spektrumu veya yüksek serum kreatinin seviyeleri varlığı izlenmiştir (56).

C-reaktif protein, D-dimer, ferritin, IL-6 ve laktat dehidrojenaz (LDH) gibi artan inflamatuvar belirteç seviyeleri, muhtemelen sitokin fırtınası veya ikincil hemofagositik lenfohistiyositoz nedeniyle Covid-19 hastalarında daha yüksek mortalite ile ilişkilendirilmiştir (69). CRP'nin klinik yararlılığını ele alan çalışmalar, çoğunlukla hastalık şiddeti ile başlangıç değerleri arasında pozitif bir ilişki olduğunu bildirmiştir. CRP seviyesinin ayrıca Covid-19 hastalarında tedavi yanıtları için güvenilir bir biyobelirteç olduğu da bildirilmiştir. PCT seviyesinin, ciddi hastalığı olan hastalarda, bakteriyel süperenfeksiyonu yansıtan bir değer olduğunu bildirilmiş. Komplike olmayan Covid-19 hastalarında PCT seviyeleri normal aralığın üzerine çıkmaz ve bu nedenle ciddi hastalık progresyonu için aday bir belirteç olmuştur (70).

IL-6 seviyesi, ağır olmayan vakalara kıyasla ciddi vakalarda başvuru sırasında önemli ölçüde yüksek tespit edilmiştir. şiddetli Covid-19 vakalarında başlangıçtaki

yüksek IL-6, hastanede yatış sırasındaki maksimum vücut ısısı ile pozitif korelasyon göstermiş. Ayrıca yüksek IL-6; CRP, LDH, ferritin ve D-dimer artışı ile pozitif korelasyon gösterdi. Hastanede yatış sırasında yüksek akışlı oksijen inhalasyonu ve mekanik ventilasyon alan şiddetli Covid-19 hastaları, almayanlara göre önemli ölçüde daha yüksek bazal IL-6 seviyesine sahip olmuştur (71).

ARDS gelişimi, yoğun bakım ünitesine kabul ve ölüm olarak tanımlanan daha kötü bir sonucu tahmin etme yeteneklerini belirlemek için Covid-19 hastalarında D-dimer ve PT seviyeleri değerlendirilmiştir. ARDS geliştiren ve ölen hastalarda pıhtılaşma indeksleri, hayatta kalan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek tespit edilmiştir (70).

Troponin C, iskelet ve kalp kasında sentezlenir. Troponin T ve I izoformları kardiyak miyositlere oldukça spesifik ve duyarlıdır ve bu nedenle kardiyak troponinler (cTn) olarak bilinirler. Bu nedenle kan akışında cTn-T veya cTn-I'nin saptanması, kardiyak hasar için oldukça spesifik bir belirteçtir (72). Yüksek troponin seviyeleri Covid-19 hastalarında sık görülür ve ölümcül kardiyak problemlerle önemli ölçüde ilişkilidir (73).

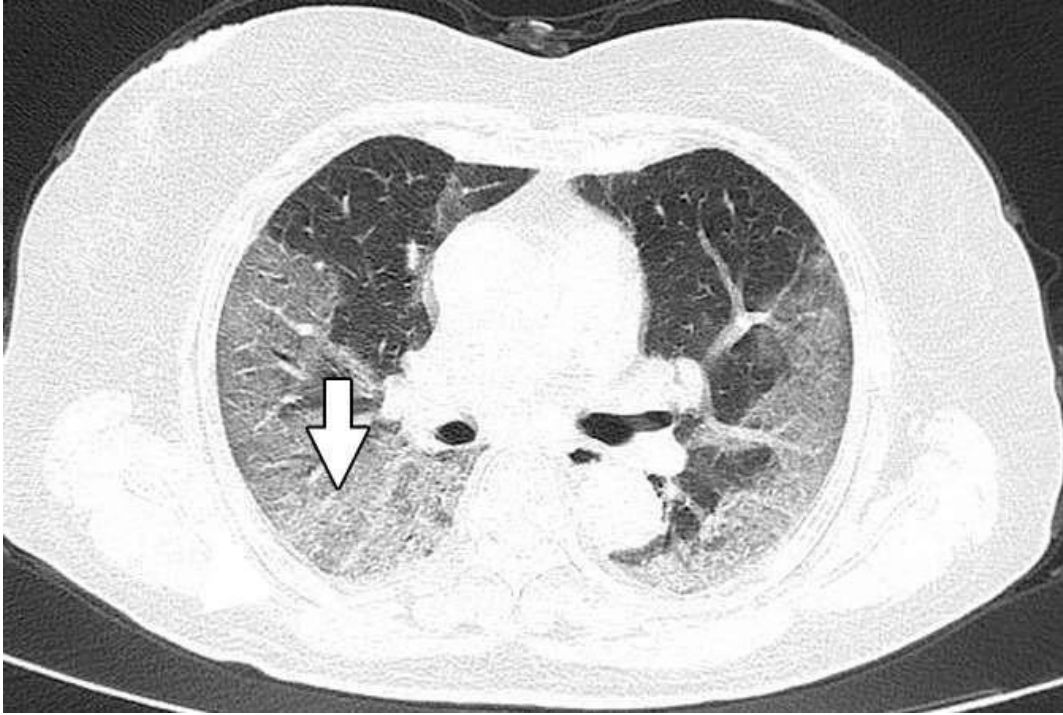
Covid-19 hastalığını ağır geçiren hasta grubunun laboratuvar değerlendirilmesinde; sitokin fırtınası ile ilişkili proinflamatuvar yanıt ve multiorgan yetmezliğine ilerleyiş dikkat çekmektedir. WBC, CRP, prokalsitonin, IL-6, ferritin ve sedimantasyon değerleri artış gösterirken; lenfosit, eozinofil ve platelet değerlerinde anlamlı düşüş proinflamatuvar yanıt ile ilişkili değişiklikler olmuştur. Artan karaciğer, böbrek ve kalp enzimleri ise hasar gören ve yetmezliğe ilerleyen multiorgan yetmezliğine dair değişimleri yansıtmaktadır (74).

2.1.9. Radyolojik Bulgular

Covid-19, hastalığın erken evrelerinde, etken maddenin bilinmediği, hastanın solunum ve solunum dışı semptomlarının incelenmesinin yanı sıra radyolojik görüntüleme yöntemleri kullanılarak klinik olarak teşhis edilmiştir. Göğüs röntgeni (CXR) ve BT, Covid-19 ile ilişkili pnömoniye teşhis etmek için en güçlü radyolojik görüntüleme araçları olmuştur. Bazı durumlarda RT-PCR'den bildirilen yanlış negatif sonuçlar nedeniyle, BT taramasının Covid-19 teşhisi için RT-PCR'den daha duyarlı olduğu kanıtlanmıştır (75). Bilgisayarlı tomografi, Covid-19'u teşhis etmek için en hassas

araç olup, hastalığın farklı evrelerinde çeşitli radyolojik paternler görülmüştür. Kesin tanı RT-PCR dayanmasına rağmen, akciğer BT'si akciğer tutulumunun derecesini ölçmek ve bir tedavi planı önermek için değerli bir modalite olarak kabul edilmiştir (76).

Covid-19'un erken evrelerindeki göğüs BT anormallikleri genellikle hastaların ~%50-75'inde her iki akciğeri etkileyen periferik ve fokal veya multifokal buzlu cam opasiteleri olmuştur (77).



Şekil 2.3. Covid-19 pnömonisi ile uyumlu akciğer tomografisi (78)

Kitlerin azlığı ve RT-PCR'nin yanlış negatif oranı nedeniyle, Covid-19 için klinik bir teşhis olarak BT taramaları kullanılmıştır. Akciğer BT taramaları non-invazivdir ve kesitsel görüntüler içerir. Covid-19'un en yaygın ayırt edici özellikleri arasında iki taraflı ve periferik buzlu cam opasiteleri ile akciğer konsolidasyonları yer almıştır (Şekil 6) (79).

2.1.10. Hastalığı Önleme

Tüm uluslar için temel hedefler, enfeksiyonun bulaşma oranını azaltmak, ilişkili rahatsızlıkları ve ölüm oranlarını öngörerek Covid-19'u yönetmektir. Covid-19 ile mücadele kişiden kişiye bulaşma zincirinin kırılması, kişisel bakım, yeni vakaları izlem ve izolasyon ile sağlanabilir (60). Patojen, belirli bir mesafeden (genellikle 1 m'den az)

mukozal yüzeye girebildiğinden, günlük yüz yüze konuşma, nefes alma, öksürme ve hapşırma ile solunum yollarından damlacık geçişine neden olabildiği bildirilmiştir (80).

Covid-19'un yayılmasını geciktirmek için fiziksel mesafe, maskelerin uygun kullanımı, kişisel temizlik, evden çalışma, izolasyonlar ve karantinalar dahil olmak üzere ilaç dışı önlemler uygulanmıştır. Bununla birlikte, bu davranışsal önlemler olumsuz bir psikolojik etki, majör depresyon ve zihinsel sağlık sorunlarına yol açmıştır. Bundan dolayı güvenli ve etkili bir aşı geliştirmek, Covid-19'a karşı başarılı mücadelede en önemli hedef olmuştur (81).

Hastalığı önlemenin ve kontrol altına almanın diğer bir yolu, enfeksiyon yoluyla doğal bağışıklığın elde edilmesiyle mümkün olan sürü bağışıklığını kullanmaktır. Ancak deneyimler bu yöntemin sonuçlarının yıkıcı olabileceğini göstermiştir. Bu nedenle, uzun süreli bağışıklığın sağlanması için etkili aşılardan üretilmesi, sürü bağışıklığı oluşturma tek ilkeli yolu olarak kabul edilmiştir (82).

Aşılar, enfeksiyonlara karşı dinamik, çok yönlü ve enfeksiyona neden olan mikroorganizmalara benzeyen ajanlar içeren biyolojiklerdir. Enfeksiyona neden olan mikroorganizmaları tanıyacak ve nötralize edecek antikorlar üretmek için bağışıklık sistemini uyarmak amacıyla üretilirler (83). Mevcut klinik kanıtlar, Covid-19 aşısının hastalığın şiddetli semptomlarına karşı koruma sağlamakla beraber virüsün yayılmasını ve enfeksiyon oranını azaltmak için önemli bir araç olduğunu göstermiştir (84).

Covid-19 hastalığı küresel sağlık için ciddi bir tehdit oluşturmıştır. Kesin bir tedavisi olmamakla beraber, dünya çapında yüksek bir ölüm oranıyla ilişkilendirmiştir. Dünyanın dört bir yanındaki araştırmacılar, virüsü önlemek için etkili aşılar geliştirmeye karar verip, yüksek etkinlikle çeşitli aşılar üretmiş ve dünya çapında kullanımı üzerine çalışmalar yapılmışlardır. Kabul edilebilir etkinliğe sahip Pfizer, BioNTech, Novavax, BBIBP-CorV, AstraZeneca ve Sputnik V aşıları, SARS CoV-2'ye karşı en yaygın kullanılan aşı grupları olarak bildirilmiştir (82).

2.1.11. Tedavi

Covid-19 için kesin etkili bir aşı veya ilaç olmamakla beraber; hastalığın takibi semptomatik ve destekleyici tedavi ile mümkün olmuştur. Covid-19 hastalarında

pnömoni tedavi edilirken mevcut komorbiditelere özel terapi gerekliliği de ortaya konmuştur (85).

Covid-19, “sitokin fırtınası” olarak adlandırılan immün efektör hücreler tarafından büyük miktarlarda proinflamatuvar sitokin ve kemokin salınımından kaynaklanan kontrolsüz sistematik inflamatuvar yanıt olarak kabul edilmiştir. Bu sistemik tutulum nedeniyle immünomodülatör ajanlarla (kortikosteroidler, tocilizumab, anakinra, sarilumab, vb.) tedavi, daha fazla laboratuvar ve klinik kanıt gerekmesine rağmen yaygın olarak kullanılmıştır (64).

Aralık 2020'deki ilk aşı onayından bu yana Covid-19 aşılarının kullanımından öğrenilen dersler, Covid-19 aşısının tek başına mevcut pandemiye etkili bir şekilde ele alamayacağını ve bu küresel zorluğu sona erdirmek için aşılarla ilave destek tedavi seçeneklerinin gerekli olduğunu göstermiştir (86).

Farmakolojik müdahaleler açısından, SARS-CoV-2'ye karşı aşılarda geliştirilmesinde büyük ilerleme kaydedilmiş olmasına rağmen, birkaç mutant varyantın ortaya çıkması kalıcı bağışıklık için endişeleri artırmıştır. Salgın öncesindeki mevcut ilaçların çeşitli tedavi modaliteleri ile yeniden kullanılması, Covid-19'a karşı tedavi veya profilaksi için silah arama konusunda başka bir strateji olmuştur. Kortikosteroidler de dahil olmak üzere immünomodülatör ilaçların terapötik etkileri olduğu gösterilmiş olsa da, şimdiye kadar hiçbir anti-viral ilacın koruyucu olduğu gösterilememiştir (87). Covid-19 tedavisinde çok sayıda ilaç tedavisi kullanılmış, kullanımı konusunda üzerinde çalışılmıştır. RNA-Bağımlı RNA polimerazının inhibisyonu (remdesivir, favipiravir, galidesivir, ribavirin, sofosbuvir), viral proteaz inhibisyonu (lopinavir/ritonavir, nelfinavir, atazanavir, darunavir), viral giriş inhibisyonu (hidroksiklorokin, arbidol, APNO1, ivermektin), bağışıklık modülatörleri (İnterferon-alfa (IFN α -2b)), monoklonal antikorlar (sarilumab, tocilizumab), janus kinaz inhibisyonu (fedratinib, barisitinib), besin takviyeleri

(C vitamini, D vitamini, Folik asit) ve çeşitli (telbivudin, emtrisitabin, azitromisin, kolşisin, metilprednizolon, tiloron, kobisistat, omeprazol, pifrenidon, disülfiram, siklosporin) ilaçlar üzerine çalışmalar yapılmıştır (88).

ABD Gıda ve İlaç İdaresi 28 Mart 2020'de hidroksiklorokin kullanımı için acil durum onayı verdi, ancak 15 Haziran 2020'de bunu iptal etti. Remdesivir, SARS-CoV2'ye

karşı antiviral aktivite gösterdikten sonra Covid-19 tedavisi olarak da önerildi. Uluslararası bir plasebo kontrollü randomize kontrollü çalışma, iyileşme süresinde bir azalma olduğunu göstermiştir. Ancak devam eden çalışmalarda remdesivirin ölüm oranı, mekanik ventilasyon ihtiyacı ve hastanede kalış süresi üzerinde hiçbir faydası olmadığı öne sürülmüştür. Ritonavir ile kombine interferon ve lopinavir gibi diğer ilaçların da etkisiz olduğu gösterilmiştir. Covid-19 tedavisi için onaylanmış ancak yapılan çalışmalar ile etkinliğini istenilen seviyede başarılı bulunamayan çok sayıda antiviral ve ek medikal bildirilmiştir. Bu bilgiler ışığında Covid-19 hastalarında yönetimin temel taşı destekleyici bakım olmuştur (89).

Yardımcı tedaviler, antibiyotikler, antikoagülanlar, kortikosteroidler, D vitamini takviyeleri ve daha az derecede antihipertansifler, antasitler, statinler ve metformin dahil olmak üzere Covid-19 komplikasyonlarının önlenmesi veya tedavisi için yaygın olarak kullanılmıştır. Yoğun bakıma ihtiyacı olan hastalarda ek ilaç kullanımı artmıştır (89).

Plazma Tedavisi ile iyileşen hastalardan alınan antiviral antikorlar, belirli bir bulaşıcı hastalığı olan diğer hastaları tedavi etmek için kullanılabileceği ve bu sayede pasif bağışıklık elde edilebileceğini öne sürmüştür. Plazma tedavisi, SARS, MERS, grip ve Ebola virüsü pandemileri sırasında heyecan verici sonuçlar göstermiştir (88). İyileşme için plazma tedavisinin potansiyel mekanizması, viremiyi önleyebilen SARS-CoV-2'ye karşı IgG ve IgM antikorları dahil nötralize edici antikorların varlığını ortaya koymuştur. Bu antikorların seviyesi, Covid-19 semptomlarının başlamasından 2 ila 3 hafta sonra daha yüksek olmuştur. İmmünoterapi, Covid-19 dahil olmak üzere bulaşıcı hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde umut verici bir yaklaşım iken, monoklonal antikorların çoğu, SARS-CoV-2'nin S proteinini ve reseptör bağlayıcı alanını hedef alacak şekilde tasarlanmıştır (90).

Pandeminin başlangıcında yalnızca spesifik olmayan tedaviler mevcut iken, son zamanlarda iki oral antiviral Covid-19 tedavisi için ABD Gıda ve İlaç İdaresi'nden acil kullanım izni almıştır. Molnupiravir viral polimerazı hedefleyip, replikasyon sırasında virüs içinde ölümcül mutasyonlara neden olmuştur. Molnupiravir, potansiyel toksisite endişeleri nedeniyle çocuklarda veya hamile kişilerde kullanılmamalı ve çocuk doğurma potansiyeli olan kişilerde güvenilir doğum kontrolü kullanılmalıdır. Nirmatrelvir, SARS-

CoV-2'nin ana proteazını hedefleyip ve virüsün metabolizmasını geciktirmek üzerine etki gösteren bir diğer antiviral olmuştur. Nirmatrelvir/ritonavir kombininin, belirli sitokrom P450 enzimleri tarafından metabolize edilen ilaçları alan kişilerde kullanımını sınırlayan önemli ilaç-ilaç etkileşimlerine neden olabildiği bildirilmiştir (91).

Her biri 5 gün boyunca günde iki kez ağızdan alınır. Covid-19 nedeniyle komplikasyon riski taşıyan kişilerde hastalığın ilk 5 gününde başladığında, molnupiravir ve nirmatrelvir/ritonavir kombininin, ciddi sonuçları (hastaneye yatışlar ve ölüm) önemli ölçüde azalttığı bildirilmiştir (91).

2.2. Long Covid

Covid-19 pandemisi dünya genelinde milyonlarca insana ulaşmış, birkaç milyon insanın hayattan ayrılması ile sonuçlanmıştır. Hastalığı atlattıktan sonra devam eden semptom ve komplikasyonlar Long Covid olarak tanımlanmaktadır. Bu durum kalp, beyin, böbrek, sindirim sistemi dahil olmak üzere birçok organı etkilemektedir (92, 93). Hastalar, özellikle komorbiditeleri olan yaşlılar, koronavirüs hastalığının akut fazından sonra aylarca kalıcı nefes darlığı, yorgunluk, vücut ağrıları ve beyin sisi tariflemişlerdir (94).

Enfekte olan kişilerin çoğu haftalar içinde iyileşse de, birçok kişi, yaşa ve altta yatan sağlık koşullarına bakılmaksızın 'Long Covid' olarak adlandırılan kalıcı semptomlar yaşamıştır. Şiddet, sıklık ve süre açısından değişen; solunum, nörolojik, kardiyovasküler, gastrointestinal, kas-iskelet sistemi, romatolojik, dermatolojik ve immünolojik semptomlar dizisi ile ilişkili çok sistemli bir hastalık olarak göze çarpmıştır (95, 96).

Long Covid, SARS-CoV-2 testinin en az 1 hafta boyunca negatif olduğu ve hastalığın başlangıcından itibaren 4 haftayı aşan sürelerde semptomların devam etmesi ile tanımlanmıştır (94). Hem post akut Covid-19 (4 ila 12 hafta arası) hem de post Covid19 sendromunu (12 hafta veya daha fazla) içeren "Long Covid" tanımı, üzerinde çalışılan bir sağlık sorunu haline gelmiştir (97). Binlerce hasta hastaneye yatış gerektirmeyen 'hafif Covid-19 semptomları yaşarken, bu hastaların büyük bir kısmı toplu olarak Covid19 sonrası sekellerden muzdarip olmuştur (98). Long Covid genellikle, laboratuvar veya klinik olarak doğrulanmış, teşhisten 28 gün sonra semptomlar geliştiren Covid-19'lu kişileri ifade etmiştir. Semptomlar ise akut Covid-19 hastalığındaki kadar heterojen,

dalgalı ve diğer organ sistemlerinden gelen semptomlarla yer değiştirebilir özelliktedir. Çalışmalar, Long Covid'in hafif ve orta dereceli Covid-19'lu hastalarda, daha genç yetişkinlerde ve solunum desteği, hastane veya yoğun bakım takibi gerektirmeyen hastalarda da olabileceğini açıkça göstermiştir (99).

Long Covid patofizyolojisinde rolü olduğu düşünülen faktörler tanımlanmıştır. Virüse özgü patofizyolojik değişiklikler, akut enfeksiyona yanıt olarak oluşan immünolojik anormallikler ve inflamatuvar hasar, devam eden semptomların altında yatan neden olarak gösterilmiştir (100). Sekellerin patofizyolojisinde hücresel hasarın, artan inflamatuvar sitokin üretiminin ve prokoagülan durumun altta yatan sebep olduğu düşünülmektedir (94).

Covid-19 hastalığı gerisinde yıkıcı bir pulmoner fibroz bırakmıştır. Fibrozis herhangi bir pulmoner enfeksiyona fizyolojik yanıt olsa da, Covid-19 pnömonisinden iyileşip devam eden süreçte ciddi rezidüel akciğer fibrozu ve oksijen bağımlılığı ile baş başa kalan çok sayıda hasta grubu olduğu bildirilmiştir. Covid-19 sonrası fibrozis gelişen hastalar, genellikle hastalık sürecini daha ağır atlatmış; başlangıçta geniş, iki taraflı tutulumu olan ve bu nedenle hastalıklarının akut evresi sırasında genellikle uzun süre boyunca yüksek konsantrasyonlarda oksijene ihtiyaç duyma olasılıkları daha yüksek olan kişilerdir. Yüksek konsantrasyonlarda oksijene uzun süre maruz kalmanın, pulmoner epitele zarar verebilecek oksijen türevli serbest radikallerin üretiminin artmasına neden olduğu bilinmektedir (101).

Birleşik Krallık'ın mevcut Ulusal Sağlık ve Bakım Mükemmelliği Enstitüsü kılavuzu, Long Covid başlığının hastalığın atlatıldığı ve tanısal testlerin negatif olduğu post akut Covid-19 (4 ila 12 hafta) ile post Covid-19 sendromunu (12 hafta sonrası) kapsadığını belirtmiştir (102).



Şekil 2.4. Covid-19 ve devam eden zaman çizelgesi (103)

Post-akut Covid-19 sendromu SARS-CoV-2 enfeksiyonunun teyidi ile 4-12 hafta arasında olarak tanımlanırken, Post-Covid-19 sendromu ilk enfeksiyondan 12 hafta sonra olarak tanımlanmıştır. Kliniğin seyrinde ACE2 ile ilişkili sistem hasarı anlamlı olmuştur (103).

Long Covid görülme sıklığı kadınlarda, yaşlı nüfusta, hastalığın akut döneminde beşten fazla semptomu olanlarda ve komorbiditesi olan kişilerde daha fazla izlenmiştir. En yaygın semptomlar arasında yorgunluk, baş ağrısı, nefes darlığı, ses kısıklığı ve kas ağrısı yer almıştır. Hastaneye ilk başvuruda hafif semptomları olan bireylerin dahi devam eden sürede Long Covid geliştirdiği kaydedilmiştir (57).

Long Covid hastalarının tedavisi multidisipliner bir yaklaşımın parçası olarak değerlendirme, semptomatik tedavi, altta yatan sorunların tedavisi, fizyoterapi, mesleki terapi ve psikolojik desteği içeren çok disiplinli bir yaklaşımı gerektirmiştir (57, 98).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Malatya İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmış (Onay Tarihi: 20/09/2022) ve retrospektif olarak yapılmıştır. Çalışmamız klinik, serolojik ve radyolojik olarak Covid19 tanısı alıp; takip süresi ve tedavisi bittikten sonra 01/01/2020 ile 01/10/2022 tarihleri arasında acil servis kliniklerine başvurmuş; 18 yaş ve daha büyük hastalar üzerinde gerçekleştirilmiştir.

3.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

Çalışmamıza 18 yaş ve üzeri bireyler, cinsiyet farkı gözetilmeden dahil edildi. Daha önce PCR pozitifliği, toraks tutulumu veya klinik olarak Covid-19 tanısı alıp, ayaktan veya hastanede tedavi görüp tedavisi tamamlanan, karantina süresi tamamlandıktan sonra devam eden ya da yeni oluşan herhangi bir semptom veya bulgu ile acil servislere başvuran hastalar dahil edildi.

3.2. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

Çalışmamıza 18 yaş altı bireyler, Covid-19 tanı ve tedavisi almamış bireyler, Covid-19 tanı ve tedavisi ile takip edildikten sonra asemptomatik seyreden hastalar ile Covid-19 bağımsız tanılar (travma, gebelik vs.) ile acil servise başvuran hastalar dahil edilmedi.

3.3. Çalışma Protokolü

Kliniğimize başvuran ve çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan hastalarla ilgili şu bilgi/veriler retrospektif olarak sistemden incelendi:

- 1) Demografik özellikleri (cinsiyet, yaş)
- 2) Komorbiditeleri (DM, HT, KAH, KY, KOAH, astım, SVH, malignite)
- 3) Tedavisi tamamladıktan sonra hastaneye semptomatik olarak başvurduğu gün aralığı
- 4) Covid-19 tedavi sürecini nasıl aldığı (ayaktan, yatan)
- 5) Hastalık evresinde radyolojik tutulum olup olmadığı
- 6) Laboratuvar tetkikleri
- 7) Acil servis başvurusu sırasında var olan semptomları (nefes darlığı, öksürük, halsizlik, yorgunluk, sırt-göğüs ağrısı, tat-koku kaybı, myalji, hemoptizi, baş ağrısı, gis semptomları)
- 8) Hastalık sonrası ekokardiyografik değerlendirilmeleri
- 9) Hastaların acil servis başvurusundaki vitalleri
- 10) Acil servisteki değerlendirme sonrası hangi ön tanı ile hangi yolun izlendiği

3.4. İstatiksel Yöntem

Veri analizi İBM SPSS 25.0 Windows versiyonu kullanılarak yapıldı. Normallik analizi için; Saphiro-Wilk testi, histogram dağılımı, skewness-kurtosis parametreleri kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler dağılımı normal olan değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma, dağılımı normal olmayan değişkenler için median (min-maks), nominal değişkenler ise vaka sayısı ve (%) olarak gösterilmiştir.

Kategorik değişkenler arasındaki ilişkinin analizi için Ki-kare testi ve Fisher Exact testi kullanıldı. Sürekli değişkenler arasındaki ilişki değerlendirmesinde; değişkenlerin non parametrik olması halinde Mann Whitney U testi, parametrik olması halinde Student t'testi kullanıldı. $p<0.05$ için sonuçlar istatistik olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 500 hasta dahil edildi. Hastaların %55 (n=275)'i kadın ve %45 (n=225)'i ise erkek idi. Hastaların yaş ortalaması $51,28 \pm 14,73$ (18-90) idi. Hastaların 391 (%77,7) 'i ayaktan, 76 (%20) 'sı serviste, 33 (%2,3)'ü ise hastalığın akut döneminde yoğun bakımda tedavi alan hastalardan oluşmakta idi. Takip edilen hastaların %71,6'sı en az bir komorbiditeye sahipti. Sahip olunan komorbiditeler, hipertansiyon (%30,4), koroner arter hastalığı (%19), astım/KOAH (%15,6), diyabetes mellitus (%13,6), malignite (%6,8) ve diğer hastalıklar şeklinde sıralandı. Acil servis başvuruları ile değerlendirilen hasta grubumuzda başvurudaki semptomlar, nefes darlığı (%73,6), halsizlik/yorgunluk (%68), myalji (%60,8), efor dispnesi (%53,6), iştahsızlık (%47), öksürük (%33,2), göğüs ağrısı (%32), balgam (%20), beyin sisi (%8) ve diğer semptomlar şeklinde sıralandı. Hastalar serolojik olarak değerlendirildiğinde %92,8 oranında (n=464) PCR pozitifliği, radyolojik olarak değerlendirildiklerinde ise %75,4 oranında (n=377) anlamlı toraks tutulumu göstermişlerdir. Hasta grubumuzun %50,8'i ilaçsız ve ayaktan takip edilirken, %49,2'si ise medikal takip altına alınmıştır.

Long Covid dönemi takiplerinde 30 hasta tarafımızca ilgili kliniklere yatırılarak takiplerine hastanede devam edilmiştir. Yatırılarak takip edilen hastaların 11'i yoğun bakımlarda, 19'u ise servislere takip edilmiştir. Yoğun bakımda takip edilen hastaların 9'u 'Pulmoner Emboli, Pnömoni, Pulmoner Fibrozis' gibi ön tanılar ile göğüs hastalıkları yoğun bakımda; serviste takip edilen 19 hastanın ise 16'sı yine aynı ön tanılar ile göğüs hastalıkları serviste takip edilmiştir. Yoğun bakıma yatırılan diğer iki hasta; akut koroner sendrom ön tanısı ile koroner yoğun bakımda ve gastrointestinal kanama ön tanısı ile gastroenteroloji yoğun bakımda takip edilmiştir. Servise yatırılan diğer üç hasta ise dekompanze kalp yetmezliği ön tanısı ile kardiyoloji servise, karaciğer fonksiyon değerleri artışının takibi için gastroenteroloji servise ve kan şekeri regülasyonu için endokrinoloji servise yatırılıp takip edilmiştir. Hastaların sosyo-demografik özellikleri,

ek hastalıkları, tanıdaki tetkik ve takipteki tedavilerine ilişkin tanımlayıcı istatistiklerine Tablo 4.1’de sunuldu.



Tablo

4.1. Hastaların sosyo-demografik özellikleri, ek hastalıkları, tanıdaki tetkik ve takipteki tedavilerine ilişkin tanımlayıcı istatistikleri

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Yaş (ort ± StD)	51,28± 14,73	
Cinsiyet Kadın		
	275	55,0
Erkek	225	45,0
PCR		
Pozitif	464	92,8
Negatif	36	7,2
Tanı Takibi Ayaktan		
	391	78,2
Servis	76	15,2
Yoğun bakım	33	6,6
Toraks Tutulumu Var		
	377	75,4
Yok	123	24,6
Komorbidite	358	71,6
KAH	95	19,0
HT	152	30,4
DM	68	13,6
Malignite	34	6,8
Astım/KOAH	78	15,6
Diğer	103	20,6
Tedavi Takibi Ayaktan		
	470	94,0
Servis	19	3,8
Yoğun bakım	11	2,2
Takip		
İlaçlı	246	49,2
İlaçsız	254	50,8

Hastaların Long Covid dönemi acil servis başvuruları değerlendirildiğinde en sık görülen semptomlar nefes darlığı, halsizlik, efor dispnesi, iştahsızlık, öksürük ve göğüs ağrısı şeklinde sıralandı. Long Covid'in en sık görülen semptomlarına ilişkin tanımlayıcı istatistikleri Tablo 4.2'de sunuldu. Hastaların Long Covid dönemi acil servis başvurularına dair laboratuvar parametreleri ve vital bulgularına ilişkin tanımlayıcı istatistikler Tablo 4.3'de sunuldu. Hastalarda sık görülen semptomların hasta yaşları ile ilişkisi Tablo 4.4'te sunuldu. Değerlendirme sonuçlarına göre ateş ile hasta yaşının yüksek olması arasındaki ilişki anlamlı bulundu ($p=0,030$). Nefes darlığı, göğüs ağrısı, öksürük, efor dispnesi, myalji ve beyin sisi gibi semptomlar ile yaş arasında anlamlı ilişki

Tablo 4.
saptanmadı.

4.2. Long Covid döneminde en sık görülen semptomlara ilişkin tanımlayıcı istatistikler

Semptom	Sayı (n)	Yüzde (%)
Ateş	96	19,2
Nefes Darlığı	368	73,6
Göğüs Ağrısı	160	32,0
Öksürük	166	33,2
Balgam	100	20,0
Myalji	118	23,6
Beyin Sisi	40	8,0
Halsizlik	340	68,0
İştahsızlık	235	47,0
Efor Dispnesi	267	53,4

Tablo

3. Hastaların laboratuvar parametrelerini içeren klinik özelliklerine ilişkin tanımlayıcı istatistikler

	Ortalama ± StD	Median	Min-Max
Akut Covid-19			
sonrası acil servis başvuru gün sayısı	195,91 ± 169,20	141,00	26-767
Vital Bulgular			
Saturasyon	94,53 ± 3,09	95,00	80-99
Sistolik TA	127,84 ± 17,57	126,00	86-196
Nabız	80,31 ± 11,54	81,00	54-130
Ateş	36,70 ± 0,52	36,60	36,00-39,60
Hemogram WBC			
	8,21 ± 2,98	7,64	1,28-27,63
Hb	13,70 ± 2,03	13,80	7,90-18,22
Htc	42,05 ± 5,82	42,65	0,10-55,00
PLT	273,09 ± 75,51	268,00	20-607
Lenfosit	2,25 ± 0,83	2,21	0,09-5,04
Nötrofil	5,09 ± 2,63	4,43	1,04-24,59
Biyokimya Glukoz			
	113,53 ± 49,04	100,00	49-448
AST	23,07 ± 10,91	21,00	9-127
ALT	24,02 ± 17,26	19,00	4-155
BUN	16,57 ± 9,01	14,49	1,08-86,92
Kreatinin	0,93 ± 0,41	0,83	0,50-5,40
CRP	1,27 ± 2,64	0,33	0,33-31,00
Prokalsitonin	0,091 ± 0,261	0,034	0,014-3,221
Kan Gazı pH			
	7,41 ± 0,05	7,41	7,25-7,72
pCO ₂	37,93 ± 6,63	37,90	4,40-63,80
HCO ₃	23,42 ± 2,65	23,10	14,70-38,40
Kardiyak PROBNP			
	362,94 ± 1944,51	66,00	2,00-35000,00
D-dimer	0,87 ± 2,39	0,34	0,15-28,80
EF	57,17 ± 4,91	60,00	25-65
PAB	30,25 ± 5,97	30,00	20-65

Tablo 4.**4. Hastalarda sık görülen semptomların hasta yaşlarına göre karşılaştırılması**

Semptom	Yaş (ort ± StD)	p
Ateş		
Var	54,70 ± 16,28	0,030
Yok	50,46 ± 14,24	
Nefes Darlığı Var		
	51,99 ± 15,09	0,061
Yok	49,29 ± 13,55	
Göğüs Ağrısı Var		
	50,41 ± 14,46	0,309
Yok	51,68 ± 14,86	
Öksürük Var		
	50,64 ± 14,97	0,500
Yok	51,59 ± 14,63	
Balgam		
Var	51,26 ± 15,05	0,956
Yok	51,28 ± 14,67	
Myalji Var		
	52,81 ± 14,94	0,154
Yok	50,80 ± 14,66	
Beyin Sisi		
Var	53,03 ± 16,07	0,434
Yok	51,12 ± 14,62	
Halsizlik		
Var	51,51 ± 14,51	0,695
Yok	50,78 ± 15,23	
İştahsızlık		
Var	51,05 ± 14,86	0,576
Yok	51,48 ± 14,65	

Tablo

Efor Dispnesi Var	51,94 ± 14,57	0,196
Yok	50,52 ± 14,91	

Cinsiyet ile Long Covid hasta semptomlarının arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi Tablo 4.5'te sunuldu. Değerlendirme sonuçlarına göre semptomlar ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki gözlenmedi.

5. Cinsiyet ile semptomların görülme oranlarının karşılaştırılması

Semptom	Kadın n (%)	Erkek n (%)	p
Ateş Var	51 (18,5)	45 (20,0)	0,681
Yok	224 (81,5)	180 (80,0)	
Nefes Darlığı Var	199 (72,4)	169 (75,1)	0,488
Yok	76 (27,6)	56 (24,9)	
Göğüs Ağrısı Var	85 (30,9)	75 (33,3)	0,563
Yok	190 (69,1)	150 (66,7)	
Öksürük Var	84 (30,5)	82 (36,4)	0,163
Yok	191 (69,5)	143 (63,6)	
Balgam Var	55 (20,0)	45 (20,0)	1,000
Yok	220 (80,0)	180 (80,0)	
Myalji Var	66 (24,0)	52 (23,1)	0,816
Yok	209 (76,0)	173 (76,9)	

Tablo 4.

Beyin Sisi				
Var	20 (7,3)	20 (8,9)		0,508
Yok	255 (92,7)	205 (91,1)		
Halsizlik				
Var	190 (69,1)	150 (66,7)		0,563
Yok	85 (30,9)	75 (33,3)		
İştahsızlık				
Var	124 (45,1)	151 (54,9)		0,344
Yok	111 (49,3)	114 (50,7)		
Efor Dispnesi Var				
	142 (51,6)	125 (55,6)		0,382
Yok	133 (48,4)	100 (44,4)		

Covid-19 hastalığının akut döneminde hastaların ayaktan, servis ve yoğun bakımda takip edilmeleri ile Long Covid dönemi semptomlarının değerlendirilmesi Tablo 4.6’da sunuldu. Değerlendirme sonuçları incelendiğinde semptomlar ile akut dönemdeki klinik arasında anlamlı ilişki gözlenmedi.

4.6. Hastalığın akut dönemindeki takipleri ile Long Covid dönemi semptom ilişkisi

Semptom	Akut Dönem Klinik			p
	Ayaktan n (%)	Servis n (%)	Yoğun Bakım n (%)	
Ateş Var				
	67 (17,1)	22 (28,9)	7 (21,2)	0,057
Yok	324 (82,9)	54 (71,1)	26 (78,8)	
Nefes Darlığı Var				
	282 (72,1)	56 (73,7)	30 (90,9)	0,051
Yok	109 (27,9)	20 (26,3)	3 (9,1)	
Göğüs Ağrısı Var				
	128 (32,7)	26 (34,2)	6 (18,2)	0,200

Tablo	Yok	263 (67,39)	50 (65,8)	27 (81,8)	
Öksürük Var					
		124 (31,7)	26 (34,2)	16 (48,5)	0,144
	Yok	267 (68,3)	50 (65,8)	17 (51,5)	
Balgam					
	Var	85 (21,7)	13 (17,1)	2 (6,1)	0,071
	Yok	306 (78,3)	63 (82,9)	31 (93,9)	
Myalji Var					
		88 (22,5)	20 (26,3)	10 (30,3)	0,444
	Yok	303 (77,5)	56 (73,7)	23 (69,7)	
Beyin Sisi					
	Var	28 (7,2)	7 (9,2)	5 (15,2)	0,228
	Yok	363 (92,8)	69 (90,8)	28 (84,8)	
Halsizlik					
	Var	266 (68,0)	48 (63,2)	26 (78,8)	0,276
	Yok	125 (32,0)	28 (36,8)	7 (21,2)	
İştahsızlık					
	Var	190 (48,6)	30 (39,5)	15 (45,5)	0,346
	Yok	201 (51,4)	46 (60,5)%	18 (54,5)	
Efor Dispnesi Var					
		204 (52,2)	45 (59,2)	18 (54,5)	0,540
	Yok	187 (47,8)	31 (40,8)	15 (45,5)	

Hastalığın akut döneminde radyolojik tutulum varlığı ile semptomlar arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi Tablo 4.7’de sunuldu. Değerlendirme sonuçlarına göre hastalardaki semptomlar ile radyolojik tutulum arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Tablo**4.7. Radyolojik tutulum varlığı ile Long Covid dönemi semptom ilişkisi**

Radyolojik Tutulum			
Semptom	Var n (%)	Yok n (%)	p
Ateş Var			
	72 (19,1)	24 (19,5)	0,919
Yok	305 (80,9)	99 (80,5)	
Nefes Darlığı Var			
	280 (74,3)	88 (71,5)	0,551
Yok	97 (25,7)	35 (28,5)	
Göğüs Ağrısı Var			
	123 (32,6)	37 (30,1)	0,599
Yok	254 (67,4)	86 (69,9)	
Öksürük Var			
	126 (33,4)	40 (32,5)	0,854
Yok	251 (66,6)	83 (67,5)	
Balgam Var			
	69 (18,3)	31 (25,2)	0,097
Yok	308 (81,7)	92 (74,8)	
Myalji Var			
	89 (23,6)	29 (23,6)	0,995
Yok	288 (76,4)	94 (76,4)	
Beyin Sisi			
Var	32 (8,5)	8 (6,5)	0,481
Yok	345 (91,5)	115 (93,5)	
Halsizlik			
Var	257 (68,2)	120 (31,8)	0,887
Yok	83 (67,5)	40 (32,59)	
İştahsızlık			
Var	176 (46,7)	59 (48,0)	0,804
Yok	201 (53,3)	64 (52,0)	
Efor Dispnesi Var			
	195 (51,7)	72 (58,5)	0,188
Yok	182 (48,3)	51 (41,5)	

Hasta grubumuzun %71,6'sında en az bir ek hastalık mevcuttu. Komorbiditeler hipertansiyon (%30,4), KAH (%19), Astım/KOAH (%15,6), DM (%13,6) ve malignite

Tablo

(%6,8) şeklinde sıralandı. Hastaların komorbiditeleri ile halsizlik, yorgunluk arasındaki ilişki Tablo 4.8’de sunuldu. Değerlendirme sonuçlarına göre halsizlik, yorgunluk ile komorbiditeler arasında herhangi bir ilişki saptanmadı.

4.8. Hastaların komorbiditeleri ile halsizlik/yorgunluk semptomunun ilişkisi				
Ek Hastalıklar	Halsizlik/Yorgunluk			
	Var	Yok	p n (%)	n (%)
KAH				
Var		66 (19,4)	29 (18,1)	0,732
Yok		274 (80,6)	131 (81,9)	
HT				
Var		99 (29,1)	53 (33,1)	0,363
Yok		241 (70,9)	107 (66,9)	
DM				
Var		51 (15,0)	17 (10,6)	0,183
Yok		289 (85,0)	143 (89,4)	
Malignite Var				
		24 (7,1)	10 (6,3)	0,738
Yok		316 (92,9)	150 (93,8)	
Astım/KOAH Var				
		53 (15,6)	25 (15,6)	0,992
Yok		287 (84,4)	135 (84,4)	
Diğer Var				
		69 (20,3)	34 (21,3)	0,805
Yok		271 (79,7)	126 (78,8)	

Nefes darlığı, öksürük, myalji ve sırt/göğüs ağrısı semptomları ile hastaların komorbiditeleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi sırasında Tablo 4.9, Tablo 4.10, Tablo 4.11 ve Tablo 4.12’de sunuldu. Değerlendirme sonuçlarına göre yeni gelişen bu semptomlar ile hastaların mevcut komorbiditeleri arasında herhangi bir ilişki saptanmadı.

4.9. Hastaların komorbiditeleri ile nefes darlığı ilişkisi				
Ek Hastalıklar	Nefes Darlığı			
	Var	Yok	p n (%)	n (%)
KAH				
Var		73 (19,8)	22 (16,7)	0,426
Yok		295 (80,2)	110 (83,3)	

Tablo

HT	Var	117 (31,8)	35 (26,5)	0,258
	Yok	251 (68,2)	97 (73,5)	
DM	Var	50 (13,6)	18 (13,6)	0,989
	Yok	318 (86,4)	114 (86,4)	
Malignite Var		29 (7,9)	5 (3,8)	0,109
	Yok	339 (92,1)	127 (96,2)	
Astım/KOAH Var		63 (17,1)	15 (11,4)	0,118
	Yok	305 (82,9)	117 (88,6)	
Diğer Var		72 (19,6)	31 (23,5)	0,339
	Yok	296 (80,4)	101 (76,5)	

Tablo 4.10. Hastaların komorbiditeleri ile öksürük ilişkisi

Ek Hastalıklar	Öksürük		
	Var	Yok	p n (%)
KAH	Var	32 (19,3)	63 (18,9)
	Yok	134 (80,7)	271 (81,1)
HT	Var	53 (31,9)	99 (26,9)
	Yok	113 (68,1)	235 (70,4)
DM	Var	21 (12,7)	47 (14,1)
	Yok	145 (87,3)	287 (85,9)
Malignite Var		12 (7,2)	22 (6,6)
	Yok	154 (92,8)	312 (93,4)
Astım/KOAH Var		29 (17,5)	49 (14,7)
	Yok	137 (82,5)	285 (85,3)
Diğer Var		34 (20,5)	69 (20,7)
	Yok	132 (79,5)	265 (79,3)

Tablo

4.11. Hastaların komorbiditeleri ile myalji ilişkisi				
Ek Hastalıklar	Myalji			
	Var	Yok	p n (%)	n (%)
KAH				
Var	25 (21,2)		70 (18,3)	0,489
Yok	93 (78,8)		312 (81,7)	
HT				
Var	32 (27,1)		120 (31,4)	0,375
Yok	86 (72,9)		262 (68,6)	
DM				
Var	15 (12,7)		53 (13,9)	0,747
Yok	103 (87,3)		329 (86,1)	
Malignite Var				
	8 (6,8)		26 (6,8)	0,992
Yok	110 (93,2)		356 (93,2)	
Astım/KOAH Var				
	18 (15,3)		60 (15,7)	0,906
Yok	10 (84,7)		322 (84,3)	
Diğer Var				
	25 (21,2)		78 (20,4)	0,857
Yok	93 (78,8)		304 (79,6)	

Tablo 4.12. Hastaların komorbiditeleri ile sırt/göğüs ağrısı ilişkisi

Ek Hastalıklar	Sırt/Göğüs Ağrısı			
	Var	Yok	p n (%)	n (%)
KAH				
Var	30 (18,8)		65 (19,1)	0,922
Yok	130 (81,3)		275 (80,9)	
HT				
Var	53 (33,1)		99 (29,1)	0,363
Yok	107 (66,9)		241 (70,9)	
DM				
Var	20 (12,5)		48 (14,1)	0,623
Yok	140 (87,5)		292 (85,9)	
Malignite Var				
	10 (6,3)		24 (7,1)	0,738

Tablo

Yok	150 (93,8)	316 (92,9)	
Astım/KOAH Var			
	24 (15,0)	54 (15,9)	0,800
Yok	136 (85,0)	286 (84,1)	
Diğer Var			
	29 (18,1)	74 (21,8)	0,348
Yok	131 (81,9)	266 (78,2)	

Hastaların akut Covid-19 dönemi kliniklerinin ayaktan ve yatarak takip edilmeleri ile mevcut komorbiditelerinin karşılaştırılması Tablo 4.13'te sunuldu. Değerlendirme

Tablo

sonuçlarının analizine göre KAH veya malignitesi olan hastaların akut hastalık dönemi daha yoğun bir tedaviye gereksinim duyduğu ve daha yüksek oranda yatırılarak tedavi edildikleri izlendi (sırasıyla $p=0,039$, $p=0,027$).

Tablo 4.13. Akut dönemde yatırılarak - ayakta tedavi edilen hastalarda ek hastalıkların dağılımı

Ek Hastalıklar	Takip		p
	Ayaktan n (%)	Hastanede Yatış n (%)	
KAH			
Var	85 (18,1)	10 (33,3)	0,039
Yok	385 (81,9)	20 (66,7)	
HT			
Var	140 (29,8)	12 (40,0)	0,238
Yok	330 (70,2)	18 (60,0)	
DM			
Var	64 (13,6)	4 (13,3)	0,965
Yok	406 (86,4)	26 (86,7)	
Malignite Var			
	29 (6,2)	5 (16,7)	0,027
Yok	441 (93,8)	25 (83,3)	
Astım/KOAH Var			
	74 (15,7)	4 (13,3)	0,724
Yok	396 (84,3)	26 (86,7)	
Diğer Var			
	94 (20,0)	9 (30,0)	0,189
Yok	376 (80,0)	21 (70,0)	

Hastaların akut dönemde yatarak tedavi alırken servis veya yoğun bakım yatışları ile komorbiditeleri arasındaki ilişkileri incelenerek Tablo 4.14’de sunuldu. Yatış kliniği ile komorbiditeler arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

4.14. Akut dönemde yatırılarak (servis/ yoğun bakım) tedavi edilen hastalarda ek hastalıkların dağılımı

Ek Hastalıklar	Takip		p
	Servis n (%)	Yoğun Bakım n (%)	
KAH			
Var	5 (26,3)	5 (45,5)	0,284
Yok	14 (73,7)	6 (54,5)	
HT			
Var	8 (42,1)	4 (36,4)	0,757
Yok	11 (57,9)	7 (63,6)	
DM			
Var	3 (15,8)	1 (9,1)	0,603
Yok	16 (84,2)	10 (90,9)	
Malignite Var			
Yok	4 (21,1)	1 (9,1)	0,397
	15 (78,9)	10 (90,9)	
Astım/KOAH Var			
Yok	2 (10,5)	2 (18,2)	0,552
	17 (89,5)	9 (81,8)	
Diğer Var			
Yok	6 (31,6)	3 (27,3)	0,804
	13 (68,4)	8 (72,7)	

Hastaların Long Covid dönemi semptomları ile hastalık sonrası yapılan ekokardiyografi sonuçları arasındaki ilişki değerlendirilerek Tablo 4.15'te sunuldu. Değerlendirme sonuçlarına göre Long Covid dönemi semptomlar ile hastalık sonrası ekokardiyografik olarak değerlendirilen hastaların sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) arasında anlamlı ilişki izlenmedi.

Tablo 4.15. Long Covid dönemi semptomlar ile – EF ilişkisi

Semptom	EF (ort ± StD)	p
Ateş Var		
	57,12 ± 4,45	0,587
Yok	57,18 ± 5,03	
Nefes Darlığı Var		
	57,09 ± 4,96	0,520

Tablo

Yok	57,36 ± 4,81	
Göğüs Ağrısı Var		
Yok	56,99 ± 5,62	0,952
Yok	57,25 ± 4,56	
Öksürük Var		
Yok	57,27 ± 4,63	0,695
Yok	57,11 ± 5,06	
Balgam Var		
Yok	56,30 ± 5,83	0,156
Yok	57,39 ± 4,63	
Myalji Var		
Yok	56,84 ± 6,32	0,994
Yok	57,27 ± 4,39	
Beyin Sisi Var	56,71 ± 4,53	0,433
Yok	57,21 ± 4,95	
Halsizlik Var	57,09 ± 4,93	0,536
Yok	57,33 ± 4,89	
İştahsızlık Var	57,05 ± 4,84	0,407
Yok	57,26 ± 4,99	
Efor Dispnesi Var	56,87 ± 5,19	0,174
Yok	57,49 ± 4,58	

Hasta grubunun semptomları ile başvuru günü, vital bulgular ve laboratuvar parametrelerinin değerlendirilmesi Tablo 4.16'da sunuldu. Değerlendirme sonuçlarına göre başvuru günü ile nefes darlığı arasında anlamlı ilişki izlenmedi. Saturasyon düşüklüğü ve nabız yüksekliği ile nefes darlığı arasında anlamlı ilişki gözlemlendi (sırasıyla p=0,005, p=0,025). Laboratuvar parametreleri içerisinde ise AST, ALT, BUN ve prokalsitonin değerleri ile nefes darlığı arasındaki ilişki anlamlı bulundu (sırasıyla p=0,021, p=0,042, p=0,047, p=0,013).

4.16. Nefes darlığı varlığının vital bulgular ve laboratuvar değerleri ile arasındaki ilişki

	Nefes Darlığı		p
	Var	Yok	
Gün	193,02 ± 168,42	203,98 ± 171,74	0,469
Vital Bulgular			
Saturasyon	94,30 ± 3,23	95,17 ± 2,57	0,005
Sistolik TA	128,76 ± 18,23	125,27 ± 15,35	0,060
Nabız	81,10 ± 11,66	78,11 ± 10,94	0,025
Ateş	36,71 ± 0,53	36,68 ± 0,50	0,755
Hemogram WBC			
	8,27 ± 2,99	8,03 ± 2,97	0,455
Hb	13,72 ± 2,01	13,63 ± 2,06	0,642
Htc	42,06 ± 5,92	42,03 ± 5,56	0,867
PLT	270,94 ± 78,38	279,10 ± 66,79	0,175
Lenfosit	2,27 ± 0,85	2,18 ± 0,76	0,449
Nötrofil	5,14 ± 2,59	4,96 ± 2,71	0,487
Biyokimya Glukoz			
	113,04 ± 44,74	114,88 ± 59,57	0,119
AST	23,75 ± 11,62	21,17 ± 8,33	0,021
ALT	24,93 ± 18,15	21,48 ± 14,26	0,042
BUN	16,85 ± 8,77	15,78 ± 9,63	0,047
Kreatinin	0,92 ± 0,35	0,93 ± 0,52	0,630
CRP	1,40 ± 2,83	0,93 ± 1,97	0,527
Prokalsitonin	0,092 ± 0,258	0,090 ± 0,271	0,013
Kan Gazı pH			
	7,41 ± 0,05	7,41 ± 0,05	0,788
pCO₂	37,97 ± 6,83	37,79 ± 5,99	0,990
HCO₃	23,40 ± 2,78	23,50 ± 2,24	0,819
Kardiyak			
PROBNP	321,29 ± 1322,32	479,03 ± 3079,90	0,259
D-dimer	0,95 ± 2,64	0,64 ± 1,45	0,811
EF	57,09 ± 4,95	57,36 ± 4,80	0,520
PAB	30,39 ± 6,12	29,84 ± 5,55	0,367

Hastalarda öksürük semptomu ile başvuru günü, vital bulgular ve laboratuvar parametrelerinin değerlendirilmesi Tablo 4.17’de sunuldu. Değerlendirme sonuçlarına göre öksürük semptomu ile gün, vital bulgular ve laboratuvar parametreleri arasında anlamlı ilişki izlenmedi.

Tablo 4.17. Öksürük varlığı ile vital bulgular ve laboratuvar değerleri arasındaki ilişki

Tablo

	Öksürük		p
	Var	Yok	
Gün	197,68 ± 164,50	195,04 ± 171,72	0,752
Vital Bulgular			
Saturasyon	94,33 ± 3,57	94,63 ± 2,82	0,645
Sistolik TA	128,94 ± 18,24	127,29 ± 17,22	0,439
Nabız	81,14 ± 12,49	79,90 ± 11,03	0,443
Ateş	36,74 ± 0,56	36,68 ± 0,50	0,297
Hemogram WBC			
	8,24 ± 2,91	8,19 ± 3,02	0,987
Hb	13,73 ± 1,94	13,68 ± 2,06	0,711
Htc	42,18 ± 5,44	41,98 ± 6,01	0,667
PLT	271,38 ± 81,43	273,94 ± 72,50	0,490
Lenfosit	2,25 ± 0,82	2,25 ± 0,83	0,905
Nötrofil	5,09 ± 2,47	5,09 ± 2,70	0,980
Biyokimya Glukoz			
	112,04 ± 50,19	114,26 ± 48,51	0,721
AST	22,02 ± 7,69	23,58 ± 12,15	0,615
ALT	21,96 ± 13,73	25,03 ± 18,69	0,170
BUN	15,92 ± 8,07	16,89 ± 9,44	0,511
Kreatinin	0,89 ± 0,24	0,94 ± 0,46	0,573
CRP	1,43 ± 3,23	1,20 ± 2,29	0,779
Prokalsitonin	0,11 ± 0,30	0,08 ± 0,24	0,250
Kan Gazı pH			
	7,41 ± 0,06	7,41 ± 0,05	0,489
pCO₂	38,02 ± 7,57	37,88 ± 6,09	0,553
HCO₃	23,71 ± 2,94	23,28 ± 2,48	0,190
Kardiyak			
PROBNP	257,22 ± 589,36	415,48 ± 2342,12	0,492
D-dimer	1,07 ± 3,01	0,77 ± 2,01	0,598
EF	57,27 ± 4,63	57,11 ± 5,06	0,695
PAB	30,55 ± 5,95	30,09 ± 5,99	0,386

Hastalarda myalji semptomu ile başvuru günü, vital bulgular ve laboratuvar parametrelerinin değerlendirilmesi Tablo 4.18’de sunuldu. Değerlendirme sonuçlarına göre myalji semptomu ile gün, vital bulgular ve laboratuvar parametreleri arasında anlamlı ilişki izlenmedi.

4.18. Myalji varlığının vital bulgular ve laboratuvar değerleri ile arasındaki ilişki

	Myalji		p
	Var	Yok	
Gün	171,56 ± 160,01	203,44 ± 171,44	0,074

Vital Bulgular			
Saturasyon	94,47 ± 2,83	94,55 ± 3,17	0,461
Sistolik TA	128,94 ± 18,33	127,50 ± 17,34	0,480
Nabız	80,52 ± 10,52	80,25 ± 11,85	0,545
Ateş	36,75 ± 0,58	36,68 ± 0,50	0,435
Hemogram WBC			
	8,49 ± 3,18	8,12 ± 2,91	0,150
Hb	13,59 ± 1,96	13,73 ± 2,04	0,438
Htc	41,54 ± 6,44	42,21 ± 5,61	0,449
PLT	285,47 ± 75,39	269,27 ± 75,23	0,089
Lenfosit	2,24 ± 0,85	2,25 ± 0,82	0,777
Nötrofil	5,37 ± 2,92	5,01 ± 2,52	0,104
Biyokimya Glukoz			
	111,16 ± 35,69	114,26 ± 52,49	0,213
AST	24,90 ± 14,88	22,50 ± 9,30	0,355
ALT	25,97 ± 24,01	23,42 ± 14,56	0,175
BUN	17,08 ± 8,94	16,41 ± 9,04	0,376
Kreatinin	0,92 ± 0,49	0,92 ± 0,37	0,198
CRP	1,44 ± 2,76	1,22 ± 2,60	0,944
Prokalsitonin	0,10 ± 0,26	0,08 ± 0,25	0,781
Kan Gazı pH			
	7,41 ± 0,04	7,41 ± 0,05	0,526
pCO₂	37,46 ± 6,78	38,08 ± 6,58	0,531
HCO₃	22,84 ± 2,48	23,61 ± 2,68	0,111
Kardiyak			
PROBNP	710,72 ± 3829,01	255,51 ± 633,12	0,967
D-dimer	0,92 ± 2,72	0,85 ± 2,27	0,097
EF	56,84 ± 6,31	57,27 ± 4,39	0,994
PAB	30,99 ± 5,944	30,02 ± 5,97	0,237

Hastalarda göğüs ağrısı semptomu ile başvuru günü, vital bulgular ve laboratuvar parametrelerinin değerlendirilmesi Tablo 4.19’da sunuldu. Değerlendirme sonuçlarına göre göğüs ağrısı semptomu ile gün, vital bulgular ve laboratuvar parametreleri arasında anlamlı ilişki izlenmedi.

Tablo**4.19.** Göğüs ağrısı varlığının vital bulgular ve laboratuvar değerleri ile arasındaki ilişki

	Göğüs Ağrısı		p
	Var	Yok	
Gün	199,26 ± 163,67	194,34 ± 171,95	0,547
Vital Bulgular			
Saturasyon	94,24 ± 3,42	94,67 ± 2,91	0,240
Sistolik TA	129,60 ± 18,35	127,01 ± 17,15	0,165
Nabız	80,85 ± 10,49	80,06 ± 12,01	0,267
Ateş	36,68 ± 0,47	36,71 ± 0,54	0,760
Hemogram WBC			
	8,41 ± 3,37	8,11 ± 2,77	0,679
Hb	13,65 ± 2,07	13,72 ± 2,01	0,793
Htc	41,68 ± 6,47	42,22 ± 5,49	0,564
PLT	275,89 ± 75,39	271,77 ± 75,64	0,967
Lenfosit	2,22 ± 0,82	2,26 ± 0,83	0,921
Nötrofil	5,31 ± 3,14	4,99 ± 2,33	0,876
Biyokimya Glukoz			
	113,74 ± 51,94	113,43 ± 47,69	0,517
AST	23,88 ± 10,88	22,69 ± 10,91	0,200
ALT	24,40 ± 17,26	23,84 ± 17,29	0,627
BUN	17,17 ± 10,44	16,28 ± 8,25	0,485
Kreatinin	0,91 ± 0,31	0,93 ± 0,44	0,760
CRP	1,31 ± 3,16	1,26 ± 2,35	0,794
Prokalsitonin	0,09 ± 0,29	0,08 ± 0,24	0,774
Kan Gazı pH			
	7,40 ± 0,04	7,41 ± 0,05	0,107
pCO₂	38,90 ± 6,83	37,47 ± 6,49	0,105
HCO₃	23,38 ± 2,84	23,45 ± 2,56	0,488
Kardiyak			
PROBNP	419,21 ± 1939,13	336,46 ± 1949,32	0,064
D-dimer	1,07 ± 3,45	0,77 ± 1,66	0,296
EF	56,99 ± 5,62	57,25 ± 4,55	0,952
PAB	30,06 ± 6,39	30,33 ± 5,78	0,704

Hastalarda halsizlik/yorgunluk semptomu ile başvuru günü, vital bulgular ve laboratuvar parametrelerinin değerlendirilmesi Tablo 4.20’de sunuldu. Değerlendirme sonuçlarına göre halsizlik/yorgunluk semptomu ile gün ve vital bulgular arasında anlamlı ilişki izlenmedi. Glukoz değeri ile halsizlik/yorgunluk arasında ise anlamlı ilişki izlendi (p=0,004).

4.20. Halsizlik/Yorgunluk varlığının vital bulgular ve laboratuvar değerlerinin

Tablo

ilişkisi		Halsizlik/Yorgunluk		p
		Var	Yok	
Gün		197,81 ± 171,12	191,88 ± 165,50	0,948
Vital Bulgular				
	Saturasyon	94,56 ± 3,04	94,47 ± 3,20	0,750
	Sistolik TA	128,16 ± 16,87	127,16 ± 19,0	0,228
	Nabız	80,15 ± 11,55	80,65 ± 11,53	0,656
	Ateş	36,72 ± 0,54	36,65 ± 0,47	0,113
Hemogram WBC				
		8,13 ± 2,95	8,38 ± 3,04	0,448
	Hb	13,62 ± 2,07	13,85 ± 1,92	0,198
	Htc	41,91 ± 5,67	42,34 ± 6,131	0,257
	PLT	270,57 ± 77,02	278,46 ± 72,14	0,233
	Lenfosit	2,2345 ± 0,81	2,29 ± 0,86	0,487
	Nötrofil	5,04 ± 2,60	5,20 ± 2,68	0,657
Biyokimya Glukoz				
		114,98 ± 48,12	110,44 ± 50,95	0,004
	AST	23,11 ± 11,66	22,97 ± 9,13	0,608
	ALT	23,62 ± 16,96	24,86 ± 7,92	0,292
	BUN	16,38 ± 8,95	16,97 ± 9,15	0,447
	Kreatinin	0,91 ± 0,38	0,94 ± 0,45	0,537
	CRP	1,30 ± 2,79	1,22 ± 2,28	0,956
	Prokalsitonin	0,09 ± 0,27	0,09 ± 0,22	0,537
Kan Gazı pH				
		7,41 ± 0,05	7,41 ± 0,05	0,455
	pCO₂	37,96 ± 6,83	37,87 ± 6,20	0,958
	HCO₃	23,34 ± 2,56	23,60 ± 2,83	0,549
Kardiyak				
	PROBNP	305,75 ± 1350,72	484,46 ± 2820,42	0,625
	D-dimer	0,76 ± 1,98	1,10 ± 3,08	0,549
	EF	57,09 ± 4,93	57,33 ± 4,89	0,536
	PAB	30,02 ± 5,84	30,72 ± 6,24	0,309

Hastaların Covid-19 oldukları dönem takip edilme durumları (ayaktan, servis, yoğun bakım) ile Long Covid oldukları dönem takip edilme durumları arasında bir ilişki olup olmadığına dair yapılan değerlendirme Tablo 4.21’de sunuldu. Long Covid döneminde acil servisten yoğun bakıma yatırılan toplam 11 hastanın 5’inin (%45,4) akut covid döneminde de yoğun bakımda takip edildiği tespit edildi. Long Covid döneminde serviste takip edilen 19 hastanın 12’sinin (%63,1) akut covid döneminde de serviste yatırılarak takip edildiği izlendi. Değerlendirme sonuçlarına göre hastaların tanı zamanı ile Long Covid dönemi takip edilme durumları arasında anlamlı ilişki gözlemlendi ($p < 0,001$).

Tablo

4.21. Akut Covid-19 dönemi takip ile Long Covid dönemi takip karşılaştırılması

		Takip			p
		Ayaktan	Servis	Yoğunbakım	
Tanı Zamanı					
Ayaktan		382 (97,7)	5 (1,3)	4 (1,0)	<0,001
Servis		62 (81,6)	2 (15,8)	2 (2,6)	
Yoğun bakım		26 (78,8)	2 (6,1)	5 (15,2)	

Yoğun

Hastaların Long Covid dönemi ayaktan ve yatan hasta grubu ile başvuru günü, vital bulgular ve laboratuvar parametrelerinin değerlendirilmesi Tablo 4.22’de sunuldu. Çalışmamızda Long Covid dönemi yatırılarak takip tedavileri devam eden hastaların ayaktan takip edilen hastalara kıyasla daha kısa başvuru gününe sahip oldukları saptandı. Değerlendirme sonuçlarına göre başvuru günü ile hastaların Long Covid dönemi yatarak tedavi görmeleri arasında anlamlı ilişki bulundu ($p=0,044$). Hastaların vital bulguları ile yatarak takip edilmeleri arasında anlamlı ilişki saptandı. Vital bulgulardan saturasyon düşüklüğü ($p<0,001$), sistolik tansiyon düşüklüğü veya yüksekliği ($p=0,004$), nabız düşüklüğü veya yüksekliği ($p=0,001$) ve ateş yüksekliği ($p<0,001$) anlamlı parametreler oldu. Laboratuvar bulguları ile değerlendirme yapıldığında ise WBC, nötrofil, glukoz, ALT, BUN, CRP, prokalsitonin, pro-BNP, D-Dimer ve PAB ile Long Covid dönemi yatarak takip arasında anlamlı ilişki bulundu (sırasıyla $p=0,001$, $p=0,002$, $p=0,024$, $p=0,011$, $p=0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,001$).

4.22. Long Covid dönemi hastaların takibi ile klinik parametrelerinin karşılaştırılması

		Takip		p
		Ayaktan	Hastane Yatışı	
Gün		200,37 ± 171,64	126,10 ± 103,92	0,044
Vital Bulgular				
	Saturasyon	94,89 ± 2,66	88,87 ± 3,83	<0,001
	Sistolik TA	128,56 ± 17,04	116,57 ± 21,79	0,004
	Nabız	79,73 ± 10,87	89,50 ± 16,99	0,001
	Ateş	36,67 ± 0,49	37,12 ± 0,75	<0,001
Hemogram WBC				
		8,08 ± 2,86	10,28 ± 3,99	0,001
	Hb	13,74 ± 1,98	12,93 ± 2,53	0,106
	Htc	42,20 ± 5,66	39,60 ± 7,55	0,114

Tablo

PLT	271,20 ± 71,24	302,70 ± 122,76	0,187
Lenfosit	2,26 ± 0,82	2,03 ± 0,88	0,149
Nötrofil	4,96 ± 2,46	7,09 ± 4,01	0,002
Biyokimya Glukoz			
	112,69 ± 49,01	126,57 ± 48,42	0,024
AST	22,72 ± 10,37	28,40 ± 16,45	0,131
ALT	23,60 ± 17,10	30,47 ± 18,68	0,011
BUN	16,17 ± 8,38	22,72 ± 14,81	0,001
Kreatinin	0,91 ± 0,34	1,1640 ± 0,90	0,123
CRP	1,06 ± 2,13	4,61 ± 5,84	<0,001
Prokalsitonin	37,78 ± 6,45	39,77 ± 8,39	<0,001
Kan Gazı pH			
	23,30 ± 2,48	24,91 ± 3,94	0,202
pCO₂	1,06 ± 2,13	4,61 ± 5,84	0,647
HCO₃	0,06 ± 0,15	0,45 ± 0,79	0,136
Kardiyak			
PROBNP	262,16 ± 1162,68	1941,73 ± 6360,48	<0,001
D-dimer	0,61 ± 1,10	4,90 ± 7,77	<0,001
EF	57,31 ± 4,71	55,18 ± 6,86	0,072
PAB	30,08 ± 6,08	32,46 ± 3,73	0,001

Hastaların akut Covid-19 dönemi ayaktan ve yatan hasta grubu ile başvuru günü, vital bulgular ve laboratuvar parametrelerinin değerlendirilmesi Tablo 4.23'te sunuldu. Değerlendirme sonuçlarına göre başvuru günü ile hastaların akut dönemleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Hastaların vital bulguları ile yatarak takip edilmeleri arasında anlamlı ilişki saptandı. Vital bulgulardan saturasyon düşüklüğü ($p=0,017$), sistolik tansiyon düşüklüğü veya yüksekliği ($p=0,001$), nabız düşüklüğü veya yüksekliği ($p=0,032$) ve ateş yüksekliği ($p=0,004$) anlamlı parametreler oldu. Laboratuvar bulguları ile değerlendirme yapıldığında ise WBC, nötrofil, glukoz, ALT, CRP, prokalsitonin, kan pH değeri, pro-BNP, D-Dimer ve PAB ile akut Covid-19 dönemi yatarak takip arasında anlamlı ilişki bulundu (sırasıyla $p=0,023$, $p=0,008$, $p=0,023$, $p=0,004$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$).

Hastaların akut Covid-19 oldukları dönemde yatış verilerek takip edilen grup içerisinde servis veya yoğun bakım yatışı ile başvuru günü, vital bulgular ve laboratuvar parametrelerinin değerlendirilmesi Tablo 4.24'te sunuldu. Değerlendirme sonuçlarına göre akut Covid-19 sonrası başvuru günündeki artış ile hastaların yoğun bakım takibindeki artış korele idi ($p=0,022$). Laboratuvar parametreleri içerisinde CRP ve prokalsitonin değerleri ile yoğun bakım takipleri arasında anlamlı ilişki izlendi (sırasıyla $p=0,012$, $p=0,009$).

Hastaların Long Covid dönemi başvurularındaki ateş yüksekliği ile başvuru günü, vital bulgular ve laboratuvar parametrelerinin değerlendirilmesi Tablo 4.25'te sunuldu. Değerlendirme sonuçlarına göre başvuru günü ile ateş semptomu arasında anlamlı ilişki izlendi ($p=0,014$). Vital bulgular ateş yüksekliği arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Laboratuvar parametreleri ile ateş semptomu karşılaştırıldığında CRP, prokalsitonin ve D-Dimer değerleri ile ateş semptomu arasındaki ilişki anlamlı bulundu (sırasıyla $p<0,001$, $p=0,003$, $p=0,004$).

Tablo

4.23. Akut Covid-19 dönemindeki takip ile klinik parametrelerinin karşılaştırılması

	Akut Dönem		p
	Ayaktan	Hastane Yatışı	
Gün	203,23 ± 173,55	169,66 ± 150,40	0,114
Vital Bulgular			
Saturasyon	94,88 ± 2,52	93,29 ± 4,37	0,017
Sistolik TA	129,10 ± 16,93	123,31 ± 19,10	0,001
Nabız	79,56 ± 10,92	83,02 ± 13,24	0,032
Ateş	36,65 ± 0,46	36,87 ± 0,67	0,004
Hemogram WBC			
	8,05 ± 2,83	8,80 ± 3,42	0,023
Hb	13,74 ± 2,02	13,52 ± 2,04	0,438
Htc	42,16 ± 5,80	41,66 ± 5,89	0,612
PLT	273,61 ± 73,34	271,22 ± 83,18	0,747
Lenfosit	2,25 ± 0,79	2,23 ± 0,93	0,647
Nötrofil	4,93 ± 2,47	5,69 ± 3,03	0,008
Biyokimya Glukoz			
	109,77 ± 42,35	127,01 ± 66,33	0,023
AST	22,64 ± 10,46	24,55 ± 12,27	0,142
ALT	22,74 ± 15,24	28,50 ± 22,53	0,004
BUN	16,23 ± 8,53	17,77 ± 10,52	0,154
Kreatinin	0,91 ± 0,36	0,97 ± 0,52	0,361
CRP	0,81 ± 1,49	2,95 ± 4,53	<0,001
Prokalsitonin	0,06 ± 0,17	0,19 ± 0,43	<0,001
Kan Gazı pH			
	7,40 ± 0,04	7,43 ± 0,05	<0,001
pCO₂	38,11 ± 6,12	37,45 ± 7,84	0,379
HCO₃	23,13 ± 2,29	24,22 ± 3,32	0,201
Kardiyak			
PROBNP	201,24 ± 511,08	942,95 ± 4011,57	<0,001
D-dimer	0,55 ± 0,84	2,01 ± 4,70	<0,001
EF	57,48 ± 4,37	56,19 ± 6,24	0,074
PAB	29,57 ± 5,69	32,39 ± 6,36	<0,001

4.24. Akut Dönemde Servis – Yoğun bakım yatışı ile vital bulgular ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

	Akut Dönem		p
	Servis	Yoğun bakım	
Gün	147,26 ± 132,50	221,24 ± 176,81	0,022

Tablo

Vital Bulgular			
Saturasyon	93,33 ± 4,53	93,21 ± 4,05	0,711
Sistolik TA	121,71 ± 19,78	127,00 ± 17,13	0,134
Nabız	81,01 ± 11,92	87,64 ± 15,07	0,237
Ateş	36,88 ± 0,62	36,84 ± 0,80	0,205
Hemogram WBC			
	9,10 ± 3,59	8,09 ± 2,95	0,098
Hb	13,31 ± 2,13	14,00 ± 1,75	0,285
Htc	41,08 ± 6,20	42,99 ± 4,95	0,269
PLT	275,71 ± 90,64	260,88 ± 62,77	0,448
Lenfosit	2,24 ± 0,97	2,19 ± 0,85	0,644
Nötrofil	5,89 ± 3,18	5,2139 ± 2,65	0,222
Biyokimya Glukoz			
	122,82 ± 61,08	136,67 ± 77,23	0,284
AST	24,80 ± 13,47	23,94 ± 8,93	0,739
ALT	31,12 ± 25,25	22,28 ± 12,39	0,070
BUN	18,02 ± 11,53	17,18 ± 7,71	0,989
Kreatinin	0,99 ± 0,60	0,91 ± 0,24	0,762
CRP	3,41 ± 4,96	1,87 ± 3,11	0,012
Prokalsitonin	0,20 ± 0,39	0,18 ± 0,50	0,009
Kan Gazı pH			
	7,43 ± 0,05	7,41 ± 0,05	0,190
pCO ₂	37,47 ± 7,54	37,40 ± 8,59	0,870
HCO ₃	24,73 ± 3,43	23,08 ± 2,80	0,141
Kardiyak			
PROBNP	912,55 ± 4094,61	1012,98 ± 3874,38	0,113
D-dimer	2,04 ± 5,13	1,95 ± 3,58	0,835
EF	56,52 ± 5,81	55,48 ± 7,11	0,268
PAB	32,85 ± 7,01	31,42 ± 4,62	0,593

4.25. Ateş Yüksekliği ile vital bulgular ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

	Ateş		p
	< 37 C°	≥ 37 C°	
Gün	203,95 ± 170,86	162,08 ± 158,44	0,014
Vital Bulgular			
Saturasyon	94,78 ± 2,77	93,48 ± 4,029	0,073
Sistolik TA	128,23 ± 17,12	126,20 ± 19,35	0,220
Nabız	80,30 ± 11,49	80,34 ± 11,80	0,687
Ateş	36,51 ± 0,28	37,50 ± 0,54	

Tablo

Hemogram WBC			
	8,08 ± 2,77	8,77 ± 3,69	0,147
Hb	13,79 ± 1,95	13,29 ± 2,26	0,033
Htc	42,31 ± 5,64	40,94 ± 6,43	0,126
PLT	271,33 ± 71,56	280,52 ± 90,32	0,597
Lenfosit	2,26 ± 0,81	2,21 ± 0,87	0,953
Nötrofil	4,95 ± 2,36	5,70 ± 3,45	0,142
Biyokimya Glukoz			
	111,55 ± 45,48	121,84 ± 61,38	0,160
AST	22,85 ± 10,67	23,94 ± 11,85	0,855
ALT	23,34 ± 14,89	26,82 ± 24,69	0,703
BUN	16,23 ± 8,16	18,00 ± 11,89	0,486
Kreatinin	0,92 ± 0,42	0,92 ± 0,32	0,836
CRP	0,77 ± 1,10	3,40 ± 5,08	<0,001
Prokalsitonin	0,07 ± 0,20	0,17 ± 0,42	0,003
Kan Gazı pH			
	7,41 ± 0,05	7,40 ± 0,04	0,325
pCO ₂	37,75 ± 6,75	38,67 ± 6,07	0,568
HCO ₃	23,39 ± 2,46	23,56 ± 3,33	0,640
Kardiyak			
PROBNP	359,70 ± 2123,76	376,57 ± 852,68	0,105
D-dimer	0,73 ± 1,92	1,48 ± 3,74	0,004
EF	57,18 ± 5,02	57,12 ± 4,45	0,587
PAB	30,06 ± 5,75	31,00 ± 6,82	0,354

Hastaların %6'sı Long Covid dönemi yatırılarak takip edildi. Yatırılarak ve ayaktan takip edilen hastaların yaş, cinsiyet, komorbidite ve demografik özelliklerine ilişkin değerlendirmeler Tablo 4.26'da sunuldu. Değerlendirme sonuçlarına göre yaş, erkek cinsiyet, KAH veya malignite varlığı, taburculuk sonrası ilaçlı takip yatarak tedavileri süren hastalarda daha anlamlı bulunmuştur (sırasıyla $p<0,001$, $p=0,016$, $p=0,021$, $p=0,041$, $p<0,001$).

4.26. Long Covid dönemi ayaktan ve yatarak takip edilen hastaların

karşılaştırılması

	Ayaktan n (%)	Servis n (%)	Yoğun bakım n (%)	p
Yaş (ort ± StD)	50,62 _{a,b}	61,21 ^a	62,18 ^b	<0,001

Tablo

Cinsiyet Kadın				
	266 (56,6)	6 (31,6)	3 (27,3)	0,016
Erkek	204 (43,4)	13 (68,4)	8 (72,7)	
PCR				
Pozitif	435 (92,6)	19 (100,0)	10 (90,9)	0,399
Negatif	35 (7,4)	0 (0)	1 (9,1)	
Toraks Tutulumu Var				
	353 (75,1)	16 (84,2)	8 (72,7)	0,742
Yok	117 (24,9)	3 (15,8)	3 (27,3)	
Komorbidite	332 (70,6)	17 (89,5)	9 (81,8)	0,177
KAH	85 (18,1)	5 (26,3)	5 (45,5)	0,021
HT	140 (29,8)	8 (42,1)	4 (36,49)	0,328
DM	64 (13,6)	3 (15,8)	1 (9,1)	0,860
Malignite	29 (6,2)	4 (21,1)	1 (9,1)	0,041
Astım/KOAH	74 (15,7)	2 (10,5)	2 (18,2)	0,775
Diğer	94 (20,0)	6 (31,6)	3 (27,3)	0,328
Takip				
İlaçlı	217 (46,2)	19 (100,0)	10 (90,9)	<0,001
İlaçsız	253 (53,8)	0	1 (9,1)	

5. TARTIŞMA

Covid-19 hastalığı için kesin bir tedavi ve önlem politikasının geliştirilememiş olmasının salgının tüm dünyadan eradike edilmesini önlediğini düşünmekteyiz. Hem hastalık sürecinin yıkıcı olması hem de hastalığı atlatan bireylerde yeni veya devam eden şikayetlerin ortaya çıkması sağlık sistemi üzerindeki yükü artırırken, toplumsal psikolojiyi de yıpratmaktadır. Hastalığı hafif şekilde atlatan bireylerde dahi hastalık sonrası semptomların varlığı yeni tedavi ve bakım hizmetlerini zorunlu kılmaktadır. Hastalık, kişinin bağışıklık sistemi ile de ilişkili olarak ilk başta viral solunum yolu semptomlarına neden olmuş, büyük miktarda hasta hafif semptomlarla bu dönemi atlattır. Ateş, nefes darlığı, göğüs ağrısı ve yaygın vücut ağrısı ile başlayan hastalığın; daha ağır kliniklere ilerleyip, mortaliteye varan ağır kayıplar ve yoğun morbiditeye yol açtığını düşünmekteyiz. Hastalığı semptomatik atlatan bireylerde akciğer başta olmak üzere kalp, sindirim, nörolojik, ruhsal ve dahili birçok probleme yol açmıştır. Vakaların büyük kısmı ise akut dönemi asemptomatik atlattır. Literatürde Long Covid dönemin kliniği, laboratuvar değerleri, ek hastalıklar ile ilişkisi, hastalığın başlangıcındaki klinik ve laboratuvar ile Long Covid dönemi kliniğin farklılığı gibi değişkenlik gösteren verileri incelediğimizde; Wang ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, hastanede takip ve tedavileri tamamlanarak taburcu edilen, daha sonra semptomları devam eden 53 hasta değerlendirilmiş. Öksürük (%29,01), yorgunluk (%7,63), balgam (%6,11), göğüste sıkışma (%6,11), nefes darlığı (%3,82), göğüs ağrısı (%3,05) ve çarpıntı (%1,53) hastaların önde gelen şikayetleri olarak bildirilmiş (104). Pinato ve arkadaşlarının 234 hasta üzerinde yapmış olduğu bir çalışmada, nefes darlığı (%49.6), yorgunluk (%41.0), kilo kaybı (%5.5), nörobilişsel semptomlar (%7.3), solunum dışı organ disfonksiyonu (%1.7) dikkat çeken semptomlar olmuş (105). Sykes ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 134 hasta değerlendirilirken; nefes darlığı (%60), miyalji (%51.5), anksiyete (%47.8), yorgunluk (%39.6), düşük ruh hali (%37.3) ve uyku bozukluğu (%35.1) şikayetleri izlenmiş (106). Carfi ve arkadaşlarının 125 hasta ile yaptıkları başka bir çalışmada yorgunluk (%53,1), nefes darlığı (%43,4), eklem ağrısı (%27,3) ve göğüs ağrısı (%21,7) sık gözlemlenmiş (107). Garrigues ve arkadaşları ile 120 hastanın dahil edildiği bir çalışmada en sık karşılaşılan kronik semptomlar yorgunluk (%55), dispne (%42), hafıza kaybı (%34), konsantrasyon ve uyku bozuklukları olmuş (sırasıyla %28 ve %30.8)

(108). Zhao ve arkadaşlarının 55 kişi ile yaptığı çalışmada hastaların hastalık sonrası başvuru şikayetleri arasında gastrointestinal (GI) semptomlar (%30.91), baş ağrısı (%18.18), yorgunluk (%16.36), efor dispnesi (%14.55), öksürük ve balgam (%1.81) önde gelmiş (109). Seeßle ve arkadaşları tarafından yapılan 96 hastanın dahi edildiği bir çalışmada ise en sık görülen semptomlar, egzersiz kapasitesinde azalma (%53,1), yorgunluk (%41,7), uyku sorunları (%32,3), konsantrasyon sorunları (%31,3) ve nefes darlığı (%27,1) olarak tariflenmiş (110). Tendford ve arkadaşlarının 292 katılımcı ile yaptıkları bir çalışmada, öksürük (%43), yorgunluk (%35) veya nefes darlığı (%29) başta gelen semptomlar olmuş (111). Miyazato ve arkadaşlarının 63 hasta ile yaptıkları bir çalışmada, katılımcıların büyük bir kısmının uzamış semptomları, öksürük (%7.9), yorgunluk (%15.9), dispne (%17.5), disguzi (%4.8) ve disozmi (%16.1) olarak bildirilmiş (112). Jacobs ve arkadaşları ile yapılan 183 katılımcının katıldığı bir çalışmada taburculukta ortaya çıkan en sık semptomlar yorgunluk (%56,8), nefes darlığı (%51,4), öksürük (%40,4), tat alamama (%21,9), kas ağrısı (%20.2) iken (113), Morin ve arkadaşları ile 478 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, hastaların %51'i hastalık sonrası en az bir kalıcı semptom tariflemiş ve en sık tariflenen şikayet yorgunluk olmuş (114). Çalışmamızda ise hastalık sonrası acil servise başvuran hastaların başvuru gününden bağımsız en sık görülen semptomları nefes darlığı (%73,6), halsizlik/yorgunluk (%68), myalji (%60,8), efor dispnesi (%53,6), iştahsızlık (%47), öksürük (%33,2), göğüs ağrısı (%32), balgam (%20), beyin sisi (%8) ve diğer semptomlar şeklinde sıralandı.

Bulgularımızın literatürdeki diğer çalışmalar ile olan benzerlik ve farklılıklarının hasta grubumuzun sadece vital ve klinik bulguları ile acil servis içerisinde değerlendirilmeye uygun başvuruları içermesinden kaynaklandığını, geniş hasta popülasyonları ve daha fazla çalışma ile daha doğru bir yol çizilebileceğini düşünmekteyiz.

Covid-19 sonrası devam eden kliniğin oluşmasındaki etkili olduğu düşünülen demografik özellikler ve mevcut komorbiditeler hem hastalığın akut döneminde, hem de devam eden Long Covid döneminde ön planda olmuştur. Yaşlılık, kadın cinsiyet, sigara kullanımı gibi bireysel faktörlerin yanısıra diyabet, hipertansiyon, obezite, malignite gibi altta yatan hastalıkların varlığının Long Covid gelişiminde ve bu kliniğin daha ağır seyretmesinde rol oynadığını düşünmekteyiz. Pinato ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Long Covid kliniği ile akut Covid-19 dönemi hastanede takip, artan yaş, ikiden fazla komorbidite, sigara ve kadın cinsiyet arasında doğrusal bir eğilim oluşmuştur (105).

Jacobs ve arkadaşları ile yapılan çalışmada kadınların hem hastalığı hem de hastalık sonrası kalıcı semptomları yaşama sıklığı daha yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada yaygın komorbiditelerin (hipertansiyon, obezite, diyabet ve kardiyovasküler hastalık) Covid-19 sonrası yaşam kalitesi üzerinde büyük bir etkisi olmadığı ancak hipertansiyon ve diyabet öyküsü olan hastaların diğer komorbiditelere sahip bireylere göre daha fazla uzun dönem semptom bildirdikleri saptanmıştır (113). Sykes ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kadınların; anksiyete, düşük ruh hali, miyalji, yorgunluk, uyku ve hafıza bozukluğu şikayetlerinin erkeklere kıyasla önemli miktarda yüksek olduğu gözlenmiştir (106). Huang ve arkadaşlarının yaptığı 1733 taburcu edilmiş birey ile yapılan bir çalışmada, 1265 hasta taburculuk sonrası en az bir semptom bildirirken, hastalık sonrası kadınlar erkeklere oranla daha fazla semptom bildirmişler. En sık komorbidite hipertansiyon (%29), diyabet (%12) ve kardiyovasküler hastalık (%7) olarak izlenmiştir (115). Dennis ve arkadaşlarının yaptığı 201 kişiyi içeren bir çalışmada ortalama yaş 44 iken, bireylerin %71'i kadın ve hasta grubunun %19'u hasta oldukları dönem hastaneye yatırılarak tedavi edilmiş. Ek hastalık olarak astım (%19), obezite (%20), hipertansiyon (%7), diyabet (%2) ve koroner arter hastalığı (%5) önde gelmiştir (116). Mo ve arkadaşlarının 110 Long Covid vakasını değerlendirildiği olguda yaş ortalaması 49,1 yıl olup hastaların 55'i kadın (%50) ve hasta grubunun %40'ında altta yatan en az bir komorbidite gözlenmiştir. Hipertansiyon (%23.6) ve diyabet (%8.2) ek hastalıklarda önde gelmiştir (117). Yakın tarihli literatür taramalarında, hastaneden taburcu olduktan birkaç ay sonra kadınlarda erkeklerden daha uzun süreli Covid-19 sekel semptomları olduğu gözlemlenmiştir (115, 118, 119). Raveendran ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, uzun süredir diyabeti olan hastalarda taşikardi ve postural hipotansiyona yol açan otonom nöropati ve disfonksiyon meydana gelebileceği düşünülmüş. Bu ortaklığın yorgunluk, taşikardi ve baş dönmesine neden olarak Covid-19 sonrası semptomlara katkıda bulunduğu varsayılmış. DM, yaşlılık ve kadın cinsiyet ile hastalık sonrası yorgunluk, halsizlik semptomlarının korele olduğu göze çarpmıştır (120). Peghin ve arkadaşlarının 599 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada en sık bildirilen semptom yorgunluk (%13.1) iken; kadın cinsiyet, başlangıçtaki semptom sayısı ve yoğun bakım takibi Long Covid için birer risk faktörü olarak gözlenmiştir (121). Antoniou ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, kadın cinsiyet ve ileri yaşın, Long Covid dönemi yorgunluk ve halsizlik ile ilişkili olduğu gözlenmiştir (122). Tenforde ve arkadaşlarının 274 uzun dönem Covid-19 hastası ile yaptıkları bir çalışmada hasta grubunun, %26'sı 18-34 yaşları arasında, %32'si

35-49 yaş arasında ve %47'si ≥ 50 yaş üzerinde izlenmiştir. Bu bulgular, Covid-19'un genç yetişkinler de dahil olmak üzere her yaştan popülasyonda hastalığa neden olabileceğini göstermiştir (111). Evans ve arkadaşlarının 1077 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada, hastalık sonrası devam eden şikayetlerin kadın cinsiyet, orta yaş (40-59 yaş), iki veya daha fazla komorbidite ve akut dönemin ağır geçirilmesi ile ilişkili olduğu gözlenmiştir (123). Yoğun bakım ünitesinden taburcu olduktan üç ay sonra kritik Covid-19 hastalarının %55'inde akciğer fonksiyon bozukluğu devam ederken, egzersiz kapasitesinde azalma ve radyolojik bozulmanın başvuru sırasındaki akciğer tutulumu ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Sahip olunan komorbiditelerin hastalık sonrası devam eden semptomlarda artışa yol açtığı gözlenmiştir (124). Sudre ve arkadaşlarının 4000'den fazla Covid-19 mağduru hasta ile yaptığı bir çalışmada, yorgunluk, baş ağrısı, nefes darlığı ve anosmi sık rastlanan şikayetler olmuştur. Artan yaş (70 yaş üzeri), artan BMI, kadın cinsiyet semptom sıklığını artırırken, hastalığın akut döneminin şiddeti hastalık sonrası hayat kalitesi ve semptomlar ile korele izlenmiştir (125). Ayoubkhani ve arkadaşları ile taburcu edilen 40.000'den fazla Covid-19 hastası üzerinde yapılan bir çalışmada, takip eden 140 gün içerisinde yeni meydana gelen solunum, diyabet ve kardiyovasküler hastalık risklerinin arttığı bulunmuştur. Artan hastalık riskinin mevcut komorbiditeler ve 70 yaş üzeri ile korele olduğu izlenmiştir (126). Kamal ve arkadaşlarının yaptığı 287 kişilik kesitsel bir çalışmada, akut Covid-19 enfeksiyonunun şiddeti ile iyileşme sonrası belirtiler arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiş. Yoğun bakım ve serviste akut dönem tedavilerinin alan bireylerin daha fazla sayıda uzun dönem semptom tarifledikleri görülmüştür. Devam eden belirtilerin şiddetinin, mevcut komorbidite varlığıyla da ilişkili olduğu kanısına varılmıştır (13). Bizim çalışmamızda ise hasta grubumuzun %55'i kadın cinsiyetten oluşurken, semptomlar ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki izlenmedi. Hasta yaşları ile semptomların analizinde ise ateş ve ileri yaş arasında korelasyon izlendi. Nefes darlığı, göğüs ağrısı, öksürük, balgam, iştahsızlık gibi semptomların hasta grubumuzdaki bireylerin yaşları ve cinsiyetleri ile ilişkili olmadığı görüldü. Hasta grubumuzun ek hastalıkları incelendiğinde ise çalışma grubumuzun %71,6'sının en az bir ek hastalığa sahip olduğu gözlemlendi. Hipertansiyon (%30,4), KAH (%19), Astım/KOAH (%15,6), DM (%13,6) ve malignite (%6,8) en sık görülen ek hastalıklardı. Çalışmamızda hastalığın akut dönemindeki takip (yatarak veya ayakta) ile mevcut komorbiditelerin ilişkisi incelendiğinde, KAH veya malignite öyküsü olan hastaların akut Covid-19 dönemdeki kliniklerinin daha ağır olduğu göze çarptı. Akut dönemde yatarak tedavileri verilen hasta

grubumuzun servis veya yoğun bakım yatışları ile komorbiditeleri incelendiğinde ise anlamlı ilişki görülmedi. Çalışmamız ve literatür taramaları ışığında akut Covid-19 ve Long Covid dönemi klinik ve takiplerde yaş, cinsiyet ve komorbid durumların etkin rol oynadığı izlenmiştir. Ancak çelişkili sonuçların varlığının acil servisimize başvuran hastaların sıklıkla hematoloji, onkoloji ve diğer kliniklerimize başvuran ileri yaş ve takipli hasta grubu olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Covid-19 hastalığının akut döneminin ne ölçüde ağır atlatıldığının, devam eden semptomlar ve klinik ile ilişkili olabileceğini düşünen çalışmalar mevcuttur (119, 120). Servis ve yoğun bakımda takibi yapılan hastaların, hastalığı ayakta geçiren bireylere göre daha sık kalıcı semptomlara sahip olabileceği ve bu semptomların hastalığı ayaktan ve hafif atlatan bireylere göre daha ağır olduğu izlenmiştir (128). Taboada ve arkadaşlarının 183 hasta ile yaptıkları bir çalışmada kadın cinsiyet, ileri yaş, hastanede kalış süresinin uzaması, mekanik ventilasyon ve yoğun bakım ünitesinde takip ile hastalık sonrası fonksiyonel durumdaki kısıtlılıklar ve rezidü semptomların ilişkili olduğu tespit edilmiş (127). Halpin ve arkadaşlarının 100 hasta ile yaptıkları bir çalışmada, orta veya şiddetli nefes darlığı, yoğun bakım ünitesi grubunda takip edilen erkeklere göre kadınlarda daha sık bildirilmiştir (%21,1'e kıyasla %53,8). Hastalığa bağlı yorgunluk, yoğun bakım grubundaki %72 katılımcı ve servis grubundaki %60,3 katılımcı tarafından en sık bildirilen semptom olmuştur (119). Raman ve arkadaşlarının 58 hasta ile yaptıkları çalışmada, invaziv mekanik ventilasyon, yoğun bakım ünitesi (YBÜ) veya uzun süreli hastanede kalış ihtiyacı olan şiddetli Covid-19'a maruz kalan hastaların, kalıcı semptomlarla ilişkili uzun vadeli doku hasarına maruz kalma olasılığının daha yüksek olduğunu bildirmiştir. Buna bağlı olarak karaciğer ve böbrek fonksiyon parametrelerinde anlamlı artış gözlemlenmiş. Hastaların efor kapasitesi ise azalmıştır (128). Valent ve arkadaşlarının yoğun bakım ünitelerinde yaptıkları bir ön çalışmada, tüm ciddi Covid-19 mağdurlarında 3 aylık takipte yaşam kalitesi bozulmuştur. Bununla birlikte hastalığı atlatanların %80 kadarı günlük hayatlarında ağrı, halsizlik ve yorgunluk tarif etmişler (124). Huang ve arkadaşlarının 1733 hasta ile yaptıkları bir çalışmada, akut enfeksiyondan 6 ay sonra hastalar değerlendirilmiş. Hastalık sürecini servis ve yoğun bakımlarda daha ağır atlatan grubun hastalık sonrası daha fazla efor dispnesi ve daha yüksek oranda akciğer sekeli ile hayatlarına devam ettikleri gözlenmiş (115). MorenoPerez ve arkadaşları tarafından 141 hasta ile yapılan çalışmada yaş, cinsiyet,

komorbidite, akut Covid-19 enfeksiyonunun şiddeti, inflamatuvar belirteçler, yoğun bakıma yatış, hastanede/YBÜ'de kalış süresi veya tedavi gibi temel klinik özellikler hastalık sonrası dönemin öngörücüleri olarak değerlendirilmiş (129). Literatürde bazı çalışmalarda ise hastalığın akut seyri ile Long Covid dönemi kliniğinin ilişkili olmadığını varsayan çalışmalar gözlenmiştir. Lu, Townsend ve Borst ile arkadaşlarının yapmış olduğu farklı çalışmalarda, uzun süreli Covid-19 ile hastalığın akut dönemindeki kliniği arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır (130, 131, 132). Lerum ve arkadaşlarının 103 hasta ile yaptığı bir çalışmada dispnenin kalıcılığı, Covid-19'un başlangıçtaki ciddiyeti ile yakından ilişkili gözlenmemiş. Başlangıçta yoğun bakım ünitesine kabul edilmesi gereken hastalardaki dispnenin, başlangıçta servislerde yatan hastalardaki kadar sık olduğu bildirilmiş. Ayrıca, hastaneye yatış sırasında yoğun bakım ünitesine kabul edilen hastalarda, yoğun bakım ünitesine kabul edilmeyenlere kıyasla akciğer fonksiyonlarında, 6 dakikalık yürüme mesafesinde veya oksijen saturasyonunda anlamlı azalma olmadığı tespit edilmiştir (133). Çalışma grubumuz değerlendirildiğinde, akut dönemdeki takip (servis, ayaktan veya yoğun bakım) ile Long Covid dönemi takip (servis, ayaktan veya yoğun bakım) arasındaki ilişki anlamlı bulundu ($p<0,001$). Hastaların akut dönemdeki takipleri (servis, ayaktan veya yoğun bakım) ile Long Covid dönemi semptomları arasındaki ilişki incelendiğinde ise anlamlı ilişki bulunamadı. Literatür çalışmaları ile kıyaslandığında çalışmamızın akut Covid-19 ve Long Covid dönemi takip ve klinik korelasyonun büyük oranda benzer olduğu bulunmuştur.

Covid-19 hastalığının akut ve devam eden dönemlerinde laboratuvar parametrelerinin, hastalığın gidişatı konusunda anlamlı sonuçlar verdiğini düşünmekteyiz. Mandal ve arkadaşları taburcu olduktan sonra en az bir semptom tarifleyen 384 hastayı takip ettikleri bir çalışmada, hastaların büyük kısmı erkeklerden (%62) oluşurken, nefes darlığı (%53), öksürük (%34) ve yorgunluk (%69) önde gelen semptomlar olmuş. 247 hastanın devam eden semptomatik dönemde laboratuvar tetkikleri değerlendirilmiş, lenfopeni (%7,3), D-dimer yüksekliği (%30,1) ve CRP yüksekliği (%9,5) dikkat çekmiştir. Artmış WBC değerleri ile nefes darlığı ve halsizlikyorgunluk semptomlarının ilişkili olabileceği gözlenmiştir (134). Townsend ve arkadaşlarının 128 hasta ile yaptıkları bir çalışmada, Covid-19 enfeksiyonunu takiben yorgunluk ile periferik immün aktivasyon belirteçleri ve dolaşımdaki proinflamatuvar sitokinler değerlendirilmiş. Yorgunluk ile inflamasyonun rutin laboratuvar belirteçleri

(lökosit, nötrofil veya lenfosit sayıları, nötrofil-lenfosit oranı, laktat dehidrojenaz, Creaktif protein) veya proinflamatuvar moleküller (IL-6 veya sCD25) arasında bir ilişki saptanmamış (131). Raman ve arkadaşlarının çalışmasında akut dönemde servis ve yoğun bakımda yatarak takip edilen hastaların, hastalığı ayaktan atlatan bireyler ile kıyaslandığında organ hasarı daha fazla saptanmış. Karaciğer hasarı (%31), trombositopeni ve lenfopeni daha fazla gözlenirken, böbrek fonksiyon değerlerinde ise anlamlı farklılık izlenmemiş. Hastaların klinik takibinde istirahatte bir miktar artan kalp hızı ve oksijen saturasyonunda düşüklük gözlenmiş. CRP ve prokalsitonin değerlerindeki artış devam eden semptomatik vakaların ağırlığı ile korele olduğu bildirilmiş (128).

Mandal ve arkadaşlarının 384 hasta ile yaptığı bir çalışmada anormal göğüs radyografileri (%38) olan hasta grubunun takiplerde daha yüksek CRP ve D-dimer seviyelerine sahip olduğu tespit edilmiş. Hastaların büyük çoğunluğu (%66) en az bir komorbidite tariflerken, CRP yüksekliği ile solunum semptomları ve yorgunluk-halsizlik arasında anlamlı bir ilişki olduğu gözlenmiştir (134). Moreno-Perez ve arkadaşları tarafından Long Covid hastaları üzerine yapılan çalışmada en anlamlı laboratuvar bulguları lenfopeni, yüksek ferritin ve D-dimer seviyeleri olmuştur (129). Liang ve arkadaşlarının 76 hasta ile yaptıkları bir çalışmada akut dönem ve devamında gözlenen lenfopeni ile göğüs ağrısı, çarpıntı, AST ve ALT yüksekliği ile taburculuk sonrası ateş yüksekliği arasında ilişki olduğu bildirilmiş (135). Zhao ve arkadaşlarının elli beş uzun dönem hasta ile yaptıkları bir çalışmada hastaların üre nitrojen konsantrasyonu ile BT anormallikleri arasında ilişki saptanmış. Bu hastalarda pulmoner disfonksiyon da gözlenirken, hastalığın akut fazında toraks tutulumu olan hastalarda devam eden süreçte glukoz, CRP ve D-dimer değerlerinin anlamlı miktarda yüksek olduğu saptanmış (109). Zhou ve arkadaşlarının 191 hastanın takibi ile yaptıkları bir çalışmada yaş, lenfopeni, lökositoz ve yüksek ALT, laktat dehidrojenaz, HsTn I, kreatin kinaz, D-dimer, ferritin, IL-6, protrombin zamanı, kreatinin ve prokalsitonin değerlerinin yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğu saptanmış (58). Mo ve arkadaşlarının 110 hasta ile yaptıkları bir çalışmada artmış inflamasyon belirteçleri (CRP, procalcitonin, ESR) ve yüksek D-dimer seviyeleri ile taburculuk sonrası nefes darlığı gelişiminin yakın ilişkili olduğu gözlenmiş (117). Kerget ve arkadaşlarının 151 hasta ile yaptıkları bir çalışmada devam eden dispnesi olan hastalarda, WBC, nötrofil, LDH, D-dimer, pro-BNP seviyeleri ve kalp hızı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş (136). Yong ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada artan proinflamatuvar belirteçler (örn. CRP, IL-6 ve D-dimer) ve lenfopeni, Long Covid ile

ilişkilendirilmiştir (137). Zhou ve arkadaşlarının 72 hasta ile yaptıkları bir çalışmada üç ay önce taburcu edilen Covid-19 hastaları içerisinde bozulmuş akciğer tomografisine sahip bireylerde proinflamatuvar belirteçlerin daha yüksek olduğu gözlenmiştir (138). Bazı çalışmalarda kalıcı semptomları olan ve olmayan Covid-19 kontrol vakaları arasında proinflamatuvar biyobelirteçlerde (CRP, D-dimer, IL-6, CD25, nötrofil ve lenfosit sayıları) anlamlı bir değişiklik veya ilişki bulunamamıştır (109, 129, 131, 132, 139).

Çalışmamızda ise Long Covid dönemi semptomlar ile hastaların başvurduğu gün, laboratuvar parametreleri ve vital bulgular değerlendirildi. Ateş ile CRP, prokalsitonin ve D-Dimer düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulundu. Diğer semptomlar ile inflamatuvar ve proinflamatuvar belirteçler dahil olmak üzere laboratuvar parametreleri arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Hastalığın akut veya Long Covid döneminde ayaktan veya yatarak takip edilen hastalar ile laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması yapıldığında, WBC, nötrofil, CRP, prokalsitonin, pro-BNP, D-Dimer, ALT, BUN ve glukoz gibi laboratuvar parametrelerinin hem akut Covid-19 hem de Long Covid dönemi yatarak takip edilen hastalarda anlamlı yüksek olduğu gözlemlendi. Hasta grubumuzun akut dönemdeki takipleri ile Long Covid dönemi takipleri kendi içerisinde değerlendirildiğinde ise laboratuvar parametreleri arasında anlamlı farklılık olmadığı gözlenmiştir. Hastaların Covid-19 oldukları dönemde servis ve yoğun bakım yatışları ile laboratuvar parametreleri arasındaki ilişkide ise CRP ve prokalsitonin değerleri arasında anlamlı ilişki olduğu saptandı. Yoğun bakımda takip edilen hasta grubunda inflamatuvar ve proinflamatuvar belirteçler daha yüksekti. Elde edilen verilere dayanılarak laboratuvar bulgularının akut Covid-19 ve Long Covid dönemi klinik ve takip ile korele olduğu izlendi. Ancak fazla sayıda çalışma ve geniş hasta popülasyonları ile daha doğru ve efektif sonuçlar elde edilebileceğini düşünmekteyiz.

Covid-19 hastalarının hastalık dönemi ve sonrasında, yaşam kalitesinde azalma, efor dispnesi ve yorgunluk gibi kardiyak bir patolojiyi düşündüren semptomlar tariflediği gözlenmiştir (140, 141, 142). Truffaut ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada yoğun bakımdan taburcu olduktan 3 ay sonra hastaların bir kısmı (%55) bozulmuş akciğer fonksiyonları nedeniyle efor dispnesi ve yaşam kalitesinde azalma yaşamışlar. Radyolojik bozulma düzelirken, klinik normalleşme hastaların sadece küçük bir kısmında gözlenmiştir (140). Dweck ve arkadaşlarının 1216 hasta ile yaptıkları bir çalışmada kalp hastalığı

öyküsü olmayan hastaların %13'ünde ekokardiyografik değerlendirmelerinde yeni gelişen kalp hastalığı gözlenmiş (141). Erdem ve arkadaşlarının 91 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada, pulmoner hipertansiyon için risk faktörü olmayan uzun dönem hastalarda pulmoner arter basıncı ve sağ kalp boyutları önemli ölçüde artmıştır. Hastaların %16.4'ünde pulmoner hipertansiyon gelişimi izlenirken, LVEF ise hasta grupları arasında değişkenlik göstermemiştir (142). Fayol ve arkadaşları tarafından 48 hasta üzerinde yapılan ileriye dönük bir çalışmada, akut Covid19 döneminde myokard yaralanması olmayan hastaların, dinlenme dönemleri ile benzer ekokardiyografi sonuçlarına sahip olduğu gözlenmiş (143). Tudoran ve arkadaşları tarafından 150 hasta ile yapılan bir çalışmada hastaların yaklaşık %25'inde kardiyak anormallikler saptanırken, hasta grubunun Covid-19 öncesi herhangi kardiyak patolojisi bulunmadığı belirtilmiş. Pulmoner hipertansiyon (%9.33), bozulmuş sol ventrikül performansı (%8.66), diyastolik disfonksiyon (%14) ve/veya perikardit (%10) gibi kardiyak patolojiler hasta grubunda Covid-19 sonrası saptanmış. Hastalık sonrası tariflenen yorgunluk, nefes darlığı, çarpıntı, göğüs ağrısı ve efor dispnesi gibi semptomların hastaların ekokardiyografileri ile korele olabileceği düşünülmüştür (144). COMEBAC hasta kohortu ile 478 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada hastaların %51'i hastalık sonrası gelişen en az bir yeni semptom belirtmiş. Göğüs radyolojik değerlendirilmeleri yapılan 171 hastanın %19'unda pulmoner fibrozis gelişimi izlenirken, ekokardiyografi ile değerlendirilen 83 hastanın %9.6'sında EF<50 olarak gözlenmiş. EF<50 olan hastaların tümü akut dönemde yoğun bakım tedavisi almış (114). Puntmann ve arkadaşlarının 100 hasta ile yaptıkları çalışmada Covid-19'dan yakın zamanda iyileşen hastalarda sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu daha düşük tespit edilmiş (145). Daher ve arkadaşlarının 33 hasta ile yaptıkları bir çalışmada, hastaların servis ve yoğun bakıma kabul günü alınan tetkikleri, görüntüleme ve ekokardiyografileri ile takip ve taburculuklarındaki değerleri izlenmiş. Gözlem sonuçlarında hastaların laboratuvar parametrelerinin düzeldiği, hiçbirinin antikoagulan tedavi ile taburculuğuna gerek olmadığı ve hiçbir hastanın ekokardiyografik anormallik göstermediği saptanmış (146). Çalışmamızda ise Long Covid dönemi semptomlar ile hastaların Covid-19'u atlattıktan sonra yapılan ekokardiyografik sonuçları ve laboratuvar parametreleri değerlendirildiğinde, semptomlar ile ekokardiyografik sonuçlar arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Hastaların akut Covid-19 ve Long Covid dönemi yatış ve ayaktan takip durumları ile ekokardiyografik sonuçlar değerlendirildiğinde ise yatan hastaların proBNP

ve PAB değerleri anlamlı yüksek bulundu ($p<0,001$, $p<0,001$). Literatür alışmaları ile olan benzerlik ve farklılıklarımızın; çalışmamıza sadece acil servis başvurusu olan hastaları almamız ve aynı zamanda Covid-19 izolasyon önlemleri gereğince tetkik ve görüntüleme yapma konusunda yaşanılan sıkıntılardan kaynaklandığını düşünmekteyiz. Bu konuda daha fazla hasta kardiyak açıdan değerlendirilip, fazla sayıda çalışma yapılarak daha etkin sonuçlar elde edilebileceğini düşünmekteyiz.

Covid-19 sonrası fibrozisin prevalansı zamanla ortaya çıkacaktır, ancak hastaneden taburcu olan Covid-19 hastalarından yapılan erken analizler, iyileşen hastaların önemli bir kısmında fibrotik anormallikler geliştiğini göstermiştir (147, 148). Rai ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ARDS kliniği uzun süre (>3 hafta) takip edilen vakaların daha sık (%61) pulmoner fibrozis gelişimine neden olduğu saptanmıştır (147). Wu ve arkadaşlarının 201 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada hastaların %40'ının ARDS geliştirdiği ve ARDS vakalarının %20'sinin şiddetli olduğu bulunmuştur (148). Goertz ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, Covid-19 sonrası pulmoner fibroz, geri dönüşü olmayan ana lezyon olarak değerlendirilmiştir. Lezyonlar, serilere ve değerlendirmedeki gecikmeye bağlı olarak hastaların %13-27'sinde saptanmıştır. Pulmoner fibroz gelişiminde ana risk faktörleri olarak ileri yaş, artan vücut kitle indeksi ve yüksek inflamatuvar belirteçler (prokalsitonin) tanımlanmıştır (149). Borst ve arkadaşlarının 124 hasta ile yaptıkları bir çalışmada pulmoner fibrozu düşündüren rezidü belirtiler daha sık (%50) Covid-19 hastalığını ağır geçiren ve sıklıkla yoğun bakım takibi gereken bireylerde bulunmuş. İleri yaş ve saturasyon düşüklüğü yaşayan hastalarda pulmoner fibrozis ile daha sıkı takip gerekli olduğu belirtilmiş (132). Sykes ve arkadaşlarının 134 hasta ile yaptıkları çalışmada hastaların tümünde Covid-19 pnömonisinin radyolojik kanıtının olduğu ve %87'sinin oksijen ve/veya solunum desteği aldığını tespit edilmiş. Nefes darlığı, Covid-19 ncesi durumlarına kıyasla hastaların %60'ında en sık bildirilen semptom iken, tetkikleri ile takip edilen 76 hastanın CRP ve beyaz küre sayısı sırasıyla %84 ($n = 64$) ve %92 ($n = 70$) normal aralıktaki bulunmuş (106). Marvisi ve arkadaşlarının 90 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada sigara, hipertansiyon ve diyabet öyküsü ile pulmoner fibrozis gelişimi arasında korelasyon gözlenmiş. Pulmoner fibrozis gelişen hastalarda (%36) daha yüksek inflamasyon yanıtı (CRP ve ESR) oluşurken, trombosit, lökosit ve hemoglobin miktarlarında anlamlı düşüş gözlenmiş (135, 150). Çalışmamızda ise hasta grubumuzun %75,4'nde akut hastalık

döneminde toraks tutulumu gözlemlendi. Toraks tutulumu olan hastalar ile bu hastaların semptom ve laboratuvar parametreleri değerlendirildiğinde ise anlamlı farklılık gözlemlenmedi. Hasta grubumuzun yaklaşık %23,4'ünde hastalığı atlattıktan sonra akciğerde rezidü semptom ve bulgular izlendi. Pulmoner fibrozis ön tanısıyla takip ve tedavilerine, ayaktan veya yatarak başlanan hasta grubumuzun, 11'i yoğun bakımda, 19'u servislerde, kalanı ise ayaktan medikal tedavi ve takip ile kontrol altına alındı. Çalışmamız ve literatür taramalarının değerlendirilmesi ışığında Long Covid dönemi hasta grubunun hastalık sonrası akciğer tutulumunun hayat kalitesi ve toplumsal sağlık üzerine etkisinin büyük olduğu ve bu konuda daha fazla çalışma yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Long Covid hastalarının semptomlarının ne süre devam ettiği, hangi günlerde hangi semptomlarda başvurdukları, başvuru kliniğini değiştiren etmenler üzerine Seeßle ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada hastalık sonrası 12 ay gözlenen vakalarda, semptomların zamanı ile planlanan klinikler arasında ilişki saptanmadığı belirtilmiş (110). Søråas ve arkadaşlarının Long Covid çalışmasında 8786 hasta takip edilirken, incelenen hastaların başvuru günü ile başvuru gününde sahip oldukları semptomlar arasında ilişki gözlemlenmemiş (151). Munblit ve arkadaşlarının 864 hasta ile yaptıkları bir çalışmada hastaların 285'i (%10,8) bu semptomları 3 ila 6 ay arasında, 179'u (%6,8) 2 ila 3 ay arasında, 157'si (%5,9) 1 ila 2 ay arasında, 103'ü (%3,9) 2 ila 4 hafta arasında ve 140 (%5,3) sırasıyla 1 ve 2 hafta arasında tariflemiş (152). Çalışmamızda ise hasta grubumuzun başvuru günü ile başvurudaki laboratuvar bulguları ve semptomlar arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Hastalığın akut döneminde servis veya yoğun bakımda takip edilme durumu ve Long Covid dönemi ayaktan veya yatarak takip edilme durumu ile hastalığı atlattıktan sonraki başvuru günü arasında korelasyon izlendi (sırasıyla $p=0,022$, $p=0,044$). Çalışmamız ve literatür taramalarının benzerlik ve farklılıkları değerlendirildiğinde akut dönemde yatarak tedavi görmüş hastaların hastalığı daha ağır geçirdiği tahmin edildiğinden çalışmalardaki farklı sonuçların, hasta grupları ve Long Covid dönemindeki değerlendirme kriterlerinin standardizasyon farklılığından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇ

Hastalığın akut süreci yıkıcı olduğu gibi, devam eden komplikasyonları ve yeni ortaya çıkan semptomları da oldukça yıkıcıdır. Hastalığın ve hastalık sonrası dönemin kesin bir tedavisinin olmaması, yeni gelişen mutasyonlarla birlikte etkin tedavilere ulaşılmasının daha zor hale gelmesi, reenfekte vaka sayısının artıyor oluşu ve virüsün uzamış etkilerinin henüz tam aydınlatılmış olmaması sağlık sistemini yeni çözümler bulmaya zorlamaktadır. Bununla birlikte hastalığın akut ve kronik dönem etkilerinin sağlık sisteminin yanında toplumsal sağlığı da olumsuz yönde etkilediğini düşünmekteyiz. Long Covid dönemi hastaların semptomları, klinikleri, tanısı ve tedavi yaklaşımlarının farklılığı üzerine katkı sağlamak amacıyla yaptığımız çalışma ile acil servislere Covid-19 hastalığını atlattıktan sonra devam eden veya yeni gelişen semptomlar ile başvuran hastaları değerlendirdik. Hastaları klinik, laboratuvar ve radyolojik açıdan doğru değerlendirip etkin destek tedavilerini başlatarak takiplerinde doğru ve etkin bir şablon oluşturup, hem toplumsal sağlığı hem de acil servisler ve diğer klinikler üzerindeki yükü azaltmayı amaçladık. Long Covid kliniğinin oluşmasında birçok etmenin rol oynadığı ve virüsün uzun dönem etkilerinin tam olarak anlaşılamamış olmasından dolayı fazla sayıda çalışma ve geniş hasta popülasyonun değerlendirilmesi ile daha başarılı bir takip süreci oluşacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Wang, C., Horby, P. W., Hayden, F. G., & Gao, G. F. (2020). A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet (London, England)*, 395(10223), 470–473. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30185-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30185-9)
2. Du Toit A. (2020). Outbreak of a novel coronavirus. *Nature reviews. Microbiology*, 18(3), 123. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-0332-0>
3. Alsharif, W., & Qurashi, A. (2021). Effectiveness of COVID-19 diagnosis and management tools: A review. *Radiography (London, England : 1995)*, 27(2), 682–687. <https://doi.org/10.1016/j.radi.2020.09.010>
4. Khanijahani, A., Iezadi, S., Gholipour, K., Azami-Aghdash, S., & Naghibi, D. (2021). A systematic review of racial/ethnic and socioeconomic disparities in COVID-19. *International journal for equity in health*, 20(1), 248. <https://doi.org/10.1186/s12939-021-01582-4>

5. Chakraborty, S., & Basu, A. (2020). The COVID-19 pandemic: catching up with the cataclysm. *F1000Research*, 9, F1000 Faculty Rev-638. <https://doi.org/10.12688/f1000research.24963.1>
6. Hobbs, E. C., & Reid, T. J. (2021). Animals and SARS-CoV-2: Species susceptibility and viral transmission in experimental and natural conditions, and the potential implications for community transmission. *Transboundary and emerging diseases*, 68(4), 1850–1867. <https://doi.org/10.1111/tbed.13885>
7. Holshue, M. L., DeBolt, C., Lindquist, S., Lofy, K. H., Wiesman, J., Bruce, H., Spitters, C., Ericson, K., Wilkerson, S., Tural, A., Diaz, G., Cohn, A., Fox, L., Patel, A., Gerber, S. I., Kim, L., Tong, S., Lu, X., Lindstrom, S., Pallansch, M. A., ... Washington State 2019-nCoV Case Investigation Team (2020). First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *The New England journal of medicine*, 382(10), 929–936. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001191>
8. Pascarella, G., Strumia, A., Piliego, C., Bruno, F., Del Buono, R., Costa, F., Scarlata, S., & Agrò, F. E. (2020). COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *Journal of internal medicine*, 288(2), 192–206. <https://doi.org/10.1111/joim.13091>
9. Shah, S., Rasheed, T., Rizwan, K., Bilal, M., Iqbal, H., Rasool, N., Toma, S., Marceanu, L. G., & Bobescu, E. (2021). Risk management strategies and therapeutic modalities to tackle COVID-19/SARS-CoV-2. *Journal of infection and public health*, 14(3), 331–346. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.12.023>
10. Pollard, C. A., Morran, M. P., & Nestor-Kalinowski, A. L. (2020). The COVID-19 pandemic: a global health crisis. *Physiological genomics*, 52(11), 549–557. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00089.2020>
11. Babaei, F, Mirzababaei, M, Nassiri-Asl, M, Hosseinzadeh, H. Review of registered clinical trials for the treatment of COVID-19. *Drug Dev Res*. 2021; 82: 474– 493. <https://doi.org/10.1002/ddr.21762>
12. Rai, P., Kumar, B. K., Deekshit, V. K., Karunasagar, I., & Karunasagar, I. (2021). Detection technologies and recent developments in the diagnosis of COVID-19 infection. *Applied microbiology and biotechnology*, 105(2), 441–455. <https://doi.org/10.1007/s00253-020-11061-5>

13. Kamal, M., Abo Omirah, M., Hussein, A., & Saeed, H. (2021). Assessment and characterisation of post-COVID-19 manifestations. *International journal of clinical practice*, 75(3), e13746. <https://doi.org/10.1111/ijcp.13746>
14. Xiang, L., Ma, S., Yu, L., Wang, W., & Yin, Z. (2022). Modeling the Global Dynamic Contagion of COVID-19. *Frontiers in public health*, 9, 809987. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.809987>
15. Alcala-Diaz, J. F., Limia-Perez, L., Gomez-Huelgas, R., Martin-Escalante, M. D., Cortes-Rodriguez, B., Zambrana-Garcia, J. L., Entrenas-Castillo, M., Perez-Caballero, A. I., López-Carmona, M. D., Garcia-Alegria, J., Lozano RodríguezMancheño, A., Arenas-de Larriva, M., Pérez-Belmonte, L. M., Jungreis, I., Bouillon, R., Quesada-Gomez, J. M., & Lopez-Miranda, J. (2021). Calcifediol Treatment and Hospital Mortality Due to COVID-19: A Cohort Study. *Nutrients*, 13(6), 1760. <https://doi.org/10.3390/nu13061760>
16. Ramakrishnan, R. K., Kashour, T., Hamid, Q., Halwani, R., & Tleyjeh, I. M. (2021). Unraveling the Mystery Surrounding Post-Acute Sequelae of COVID-19. *Frontiers in immunology*, 12, 686029. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.686029>
17. Anaya, J. M., Rojas, M., Salinas, M. L., Rodríguez, Y., Roa, G., Lozano, M., Rodríguez-Jiménez, M., Montoya, N., Zapata, E., Post-COVID study group, Monsalve, D. M., Acosta-Ampudia, Y., & Ramírez-Santana, C. (2021). Post-COVID syndrome. A case series and comprehensive review. *Autoimmunity reviews*, 20(11), 102947. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102947>
18. Haake, C., Cook, S., Pusterla, N., & Murphy, B. (2020). Coronavirus Infections in Companion Animals: Virology, Epidemiology, Clinical and Pathologic Features. *Viruses*, 12(9), 1023. <https://doi.org/10.3390/v12091023>
19. Wardeh, M., Baylis, M., & Blagrove, M. (2021). Predicting mammalian hosts in which novel coronaviruses can be generated. *Nature communications*, 12(1), 780. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-21034-5>
20. Ejaz, H., Alsrhani, A., Zafar, A., Javed, H., Junaid, K., Abdalla, A. E., Abosalif, K., Ahmed, Z., & Younas, S. (2020). COVID-19 and comorbidities: Deleterious impact

- on infected patients. *Journal of infection and public health*, 13(12), 1833–1839. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.07.014>
21. Kumar, M., & Al Khodor, S. (2020). Pathophysiology and treatment strategies for COVID-19. *Journal of translational medicine*, 18(1), 353. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02520-8>
 22. Chen, Y., Klein, S. L., Garibaldi, B. T., Li, H., Wu, C., Osevala, N. M., Li, T., Margolick, J. B., Pawelec, G., & Leng, S. X. (2021). Aging in COVID-19: Vulnerability, immunity and intervention. *Ageing research reviews*, 65, 101205. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101205>
 23. Seyed Hosseini, E., Riahi Kashani, N., Nikzad, H., Azadbakht, J., Hassani Bafrani, H., & Haddad Kashani, H. (2020). The novel coronavirus Disease-2019 (COVID19): Mechanism of action, detection and recent therapeutic strategies. *Virology*, 551, 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2020.08.011>
 24. Cui, J., Li, F., & Shi, Z. L. (2019). Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nature reviews. Microbiology*, 17(3), 181–192. <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0118-9>
 25. Muralidar, S., Ambi, S. V., Sekaran, S., & Krishnan, U. M. (2020). The emergence of COVID-19 as a global pandemic: Understanding the epidemiology, immune response and potential therapeutic targets of SARS-CoV-2. *Biochimie*, 179, 85–100. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2020.09.018>
 26. Hartenian, E., Nandakumar, D., Lari, A., Ly, M., Tucker, J. M., & Glaunsinger, B. A. (2020). The molecular virology of coronaviruses. *The Journal of biological chemistry*, 295(37), 12910–12934. <https://doi.org/10.1074/jbc.REV120.013930>
 27. Kirtipal, N., Bharadwaj, S., & Kang, S. G. (2020). From SARS to SARS-CoV-2, insights on structure, pathogenicity and immunity aspects of pandemic human coronaviruses. *Infection, genetics and evolution : journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in infectious diseases*, 85, 104502. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104502>
 28. Zhou, Y., Yang, Y., Huang, J., Jiang, S., & Du, L. (2019). Advances in MERS-CoV Vaccines and Therapeutics Based on the Receptor-Binding Domain. *Viruses*, 11(1), 60. <https://doi.org/10.3390/v11010060>
 29. Naqvi, A., Fatima, K., Mohammad, T., Fatima, U., Singh, I. K., Singh, A., Atif, S.

- M., Hariprasad, G., Hasan, G. M., & Hassan, M. I. (2020). Insights into SARS-CoV2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: Structural genomics approach. *Biochimica et biophysica acta. Molecular basis of disease*, 1866(10), 165878. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2020.165878>
30. DSÖ. <https://Covid19.DSÖ.int/> sitesinden 19 Eylül 2022 tarihinde erişilmiştir
 31. Peeri, N. C., Shrestha, N., Rahman, M. S., Zaki, R., Tan, Z., Bibi, S., Baghbanzadeh, M., Aghamohammadi, N., Zhang, W., & Haque, U. (2020). The SARS, MERS and novel coronavirus (COVID-19) epidemics, the newest and biggest global health threats: what lessons have we learned?. *International journal of epidemiology*, 49(3), 717–726. <https://doi.org/10.1093/ije/dyaa033>
 32. Hon, KL, Leung, KKY, Leung, AKC, et al. Overview: The history and pediatric perspectives of severe acute respiratory syndromes: Novel or just like SARS. *Pediatric Pulmonology*. 2020; 55: 1584– 1591. <https://doi.org/10.1002/ppul.24810>
 33. Riou, J., & Althaus, C. L. (2020). Pattern of early human-to-human transmission of Wuhan 2019 novel coronavirus (2019-nCoV), December 2019 to January 2020. *Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*, 25(4), 2000058. <https://doi.org/10.2807/15607917.ES.2020.25.4.2000058>
 34. Alene, M., Yismaw, L., Assemie, M. A., Ketema, D. B., Gietaneh, W., & Birhan, T. Y. (2021). Serial interval and incubation period of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMC infectious diseases*, 21(1), 257. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-05950-x>
 35. Rahman, S., Montero, M., Rowe, K., Kirton, R., & Kunik, F., Jr (2021). Epidemiology, pathogenesis, clinical presentations, diagnosis and treatment of COVID-19: a review of current evidence. *Expert review of clinical pharmacology*, 14(5), 601–621. <https://doi.org/10.1080/17512433.2021.1902303>
 36. Lai, C. C., Shih, T. P., Ko, W. C., Tang, H. J., & Hsueh, P. R. (2020). Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *International journal of antimicrobial agents*, 55(3), 105924. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105924>

37. He, F., Deng, Y., & Li, W. (2020). Coronavirus disease 2019: What we know?. *Journal of medical virology*, 92(7), 719–725. <https://doi.org/10.1002/jmv.25766>
38. To, K. K., Sridhar, S., Chiu, K. H., Hung, D. L., Li, X., Hung, I. F., Tam, A. R., Chung, T. W., Chan, J. F., Zhang, A. J., Cheng, V. C., & Yuen, K. Y. (2021). Lessons learned 1 year after SARS-CoV-2 emergence leading to COVID-19 pandemic. *Emerging microbes & infections*, 10(1), 507–535. <https://doi.org/10.1080/22221751.2021.1898291>
39. Samudrala, P. K., Kumar, P., Choudhary, K., Thakur, N., Wadekar, G. S., Dayaramani, R., Agrawal, M., & Alexander, A. (2020). Virology, pathogenesis, diagnosis and in-line treatment of COVID-19. *European journal of pharmacology*, 883, 173375. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173375>
40. Zaki, N., & Mohamed, E. A. (2021). The estimations of the COVID-19 incubation period: A scoping reviews of the literature. *Journal of infection and public health*, 14(5), 638–646. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2021.01.019>
41. Anka, A. U., Tahir, M. I., Abubakar, S. D., Alsabbagh, M., Zian, Z., Hamedifar, H., Sabzevari, A., & Azizi, G. (2021). Coronavirus disease 2019 (COVID-19): An overview of the immunopathology, serological diagnosis and management. *Scandinavian journal of immunology*, 93(4), e12998. <https://doi.org/10.1111/sji.12998>
42. Böger, B., Fachi, M. M., Vilhena, R. O., Cobre, A. F., Tonin, F. S., & Pontarolo, R. (2021). Systematic review with meta-analysis of the accuracy of diagnostic tests for COVID-19. *American journal of infection control*, 49(1), 21–29. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2020.07.011>
43. Miller, T. E., Garcia Beltran, W. F., Bard, A. Z., Gogakos, T., Anahtar, M. N., Astudillo, M. G., Yang, D., Thierauf, J., Fisch, A. S., Mahowald, G. K., Fitzpatrick, M. J., Nardi, V., Feldman, J., Hauser, B. M., Caradonna, T. M., Marble, H. D., Ritterhouse, L. L., Turbett, S. E., Batten, J., Georgantas, N. Z., ... Lennerz, J. K. (2020). Clinical sensitivity and interpretation of PCR and serological COVID-19 diagnostics for patients presenting to the hospital. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 34(10), 13877–13884. <https://doi.org/10.1096/fj.202001700RR>

44. Gupta, N., Augustine, S., Narayan, T., O'Riordan, A., Das, A., Kumar, D., Luong, J.,
& Malhotra, B. D. (2021). Point-of-Care PCR Assays for COVID-19 Detection. *Biosensors*, 11(5), 141. <https://doi.org/10.3390/bios11050141>
45. Sarkodie, B. D., & Mensah, Y. B. (2020). CT scan chest findings in symptomatic COVID-19 patients: a reliable alternative for diagnosis. *Ghana medical journal*, 54(4 Suppl), 97–99. <https://doi.org/10.4314/gmj.v54i4s.14>
46. Sidiq, Z., Hanif, M., Dwivedi, K. K., & Chopra, K. K. (2020). Benefits and limitations of serological assays in COVID-19 infection. *The Indian journal of tuberculosis*, 67(4S), S163–S166. <https://doi.org/10.1016/j.ijtb.2020.07.034>
47. Dramé, M., Tabue Tegu, M., Proye, E., Hequet, F., Hentzien, M., Kanagaratnam, L., & Godaert, L. (2020). Should RT-PCR be considered a gold standard in the diagnosis of COVID-19?. *Journal of medical virology*, 92(11), 2312–2313. <https://doi.org/10.1002/jmv.25996>
48. Schiller, M., Wydra, S., Kerl, H. U., & Kick, W. (2020). Diagnosis of COVID-19 pneumonia despite missing detection of viral nucleic acid and initially inconspicuous radiologic findings. *Journal of medical virology*, 92(11), 2863–2865. <https://doi.org/10.1002/jmv.26153>
49. Fernandes, Q., Inchakalody, V. P., Merhi, M., Mestiri, S., Taib, N., Moustafa Abo El-Ella, D., Bedhiafi, T., Raza, A., Al-Zaidan, L., Mohsen, M. O., Yousuf Al-Nesf, M. A., Hssain, A. A., Yassine, H. M., Bachmann, M. F., Uddin, S., & Dermime, S. (2022). Emerging COVID-19 variants and their impact on SARS-CoV-2 diagnosis, therapeutics and vaccines. *Annals of medicine*, 54(1), 524–540. <https://doi.org/10.1080/07853890.2022.2031274>
50. Safiabadi Tali, S. H., LeBlanc, J. J., Sadiq, Z., Oyewunmi, O. D., Camargo, C., Nikpour, B., Armanfard, N., Sagan, S. M., & Jahanshahi-Anbuhi, S. (2021). Tools and Techniques for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV2)/COVID-19 Detection. *Clinical microbiology reviews*, 34(3), e00228-20. <https://doi.org/10.1128/CMR.00228-20>

51. Sheleme, T., Bekele, F., & Ayela, T. (2020). Clinical Presentation of Patients Infected with Coronavirus Disease 19: A Systematic Review. *Infectious diseases*, 13, 1178633720952076. <https://doi.org/10.1177/1178633720952076>
52. Majumder, J., & Minko, T. (2021). Recent Developments on Therapeutic and Diagnostic Approaches for COVID-19. *The AAPS journal*, 23(1), 14. <https://doi.org/10.1208/s12248-020-00532-2>
53. Hwang, Y. C., Lu, R. M., Su, S. C., Chiang, P. Y., Ko, S. H., Ke, F. Y., Liang, K. H., Hsieh, T. Y., & Wu, H. C. (2022). Monoclonal antibodies for COVID-19 therapy and SARS-CoV-2 detection. *Journal of biomedical science*, 29(1), 1. <https://doi.org/10.1186/s12929-021-00784-w>
54. Xu, Sw., İlyas, I. & Weng, Jp. Endothelial dysfunction in COVID-19: an overview of evidence, biomarkers, mechanisms and potential therapies. *Açta Pharmacol Sin* (2022). doi.org/10.1038/s41401-022-00998-0
55. Sadeghi Dousari, A., Taati Moghadam, M., & Satarzadeh, N. (2020). COVID-19 (Coronavirus Disease 2019): A New Coronavirus Disease. *Infection and drug resistance*, 13, 2819–2828. <https://doi.org/10.2147/IDR.S259279>
56. Wang, L., Wang, Y., Ye, D., & Liu, Q. (2020). Review of the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) based on current evidence. *International journal of antimicrobial agents*, 55(6), 105948. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105948>
57. Raveendran, A. V., Jayadevan, R., & Sashidharan, S. (2021). Long COVID: An overview. *Diabetes & metabolic syndrome*, 15(3), 869–875. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.04.007>
58. Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., Xiang, J., Wang, Y., Song, B., Gu, X., Guan, L., Wei, Y., Li, H., Wu, X., Xu, J., Tu, S., Zhang, Y., Chen, H., & Cao, B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet (London, England)*, 395(10229), 1054–1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
59. Berger J. R. (2020). COVID-19 and the nervous system. *Journal of neurovirology*, 26(2), 143–148. <https://doi.org/10.1007/s13365-020-00840-5>

60. Pouresmaieli, M., Ekrami, E., Akbari, A., Noorbakhsh, N., Moghadam, N. B., & Mamoudifard, M. (2021). A comprehensive review on efficient approaches for combating coronaviruses. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 144, 112353. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112353>
61. Tandara, L., Filipi, P., Supe Domic, D., Kresic, B., Ivcic, I., Stojanovic Stipic, S., Rubic, Z., & Tandara, M. (2022). Laboratory medicine in pandemic of COVID-19. *Biochemia medica*, 32(2), 020501. <https://doi.org/10.11613/BM.2022.020501>
62. Gottlieb, M., & Long, B. (2020). Dermatologic manifestations and complications of COVID-19. *The American journal of emergency medicine*, 38(9), 1715–1721. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.06.011>
63. Maniruzzaman, M., Islam, M. M., Ali, M. H., Mukerjee, N., Maitra, S., Kamal, M. A., Ghosh, A., Castrosanto, M. A., Alexiou, A., Ashraf, G. M., Tagde, P., & Rahman, M. H. (2022). COVID-19 diagnostic methods in developing countries. *Environmental science and pollution research international*, 29(34), 51384–51397. <https://doi.org/10.1007/s11356-022-21041-z>
64. Rello, J., Belliato, M., Dimopoulos, M. A., Giamarellos-Bourboulis, E. J., Jaksic, V., Martin-Loeches, I., Mporas, I., Pelosi, P., Poulakou, G., Pournaras, S., TamaeKakazu, M., Timsit, J. F., Waterer, G., Tejada, S., & Dimopoulos, G. (2020). Update in COVID-19 in the intensive care unit from the 2020 HELLENIC Athens International symposium. *Anaesthesia, critical care & pain medicine*, 39(6), 723–730. <https://doi.org/10.1016/j.accpm.2020.10.008>
65. Kadkhoda K. (2020). COVID-19: an Immunopathological View. *mSphere*, 5(2), e00344-20. <https://doi.org/10.1128/mSphere.00344-20>
66. Vellas, C., Delobel, P., de Souto Barreto, P., & Izopet, J. (2020). COVID-19, Virology and Geroscience: A Perspective. *The journal of nutrition, health & aging*, 24(7), 685–691. <https://doi.org/10.1007/s12603-020-1416-2>
67. Rasool, G., Riaz, M., Abbas, M., Fatima, H., Qamar, M. M., Zafar, F., & Mahmood, Z. (2022). COVID-19: Clinical laboratory diagnosis and monitoring of novel coronavirus infected patients using molecular, serological and biochemical markers: A review. *International journal of immunopathology and pharmacology*, 36, 3946320221115316. <https://doi.org/10.1177/03946320221115316>

68. Giannis, D., Ziogas, I. A., & Gianni, P. (2020). Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*, 127, 104362. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104362>
69. Dhakal, B. P., Sweitzer, N. K., Indik, J. H., Acharya, D., & William, P. (2020). SARS-CoV-2 Infection and Cardiovascular Disease: COVID-19 Heart. *Heart, lung & circulation*, 29(7), 973–987. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2020.05.101>
70. Bivona, G., Agnello, L., & Ciaccio, M. (2021). Biomarkers for Prognosis and Treatment Response in COVID-19 Patients. *Annals of laboratory medicine*, 41(6), 540–548. <https://doi.org/10.3343/alm.2021.41.6.540>
71. Liu, T., Zhang, J., Yang, Y., Ma, H., Li, Z., Zhang, J., Cheng, J., Zhang, X., Zhao, Y., Xia, Z., Zhang, L., Wu, G., & Yi, J. (2020). The role of interleukin-6 in monitoring severe case of coronavirus disease 2019. *EMBO molecular medicine*, 12(7), e12421. <https://doi.org/10.15252/emmm.202012421>
72. Garg, P., Morris, P., Fazlanie, A. L., Vijayan, S., Dancso, B., Dastidar, A. G., Plein, S., Mueller, C., & Haaf, P. (2017). Cardiac biomarkers of acute coronary syndrome: from history to high-sensitivity cardiac troponin. *Internal and emergency medicine*, 12(2), 147–155. <https://doi.org/10.1007/s11739-017-1612-1>
73. Tersalvi, G., Vicenzi, M., Calabretta, D., Biasco, L., Pedrazzini, G., & Winterton, D. (2020). Elevated Troponin in Patients With Coronavirus Disease 2019: Possible Mechanisms. *Journal of cardiac failure*, 26(6), 470–475. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2020.04.009>
74. Rasool, G., Riaz, M., Abbas, M., Fatima, H., Qamar, M. M., Zafar, F., & Mahmood, Z. (2022). COVID-19: Clinical laboratory diagnosis and monitoring of novel coronavirus infected patients using molecular, serological and biochemical markers: A review. *International journal of immunopathology and pharmacology*, 36, 3946320221115316. <https://doi.org/10.1177/03946320221115316>
75. Sharma A, Balda S, Apreja M ve ark. COVID-19 Diagnosis: Current and Future Techniques. *Int J Biol Macromol*. 2021 Dec 15;193(Pt B):1835-1844. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2021.11.016

76. Yazdi, N. A., Ghadery, A. H., SeyedAlinaghi, S., Jafari, F., Jafari, S., Hasannezad, M., Koochak, H. E., Salehi, M., Manshadi, S., Meidani, M., Hajiabdolbaghi, M., Ahmadinejad, Z., Khalili, H., Mehrabi Nejad, M. M., & Abbasian, L. (2021). Predictors of the chest CT score in COVID-19 patients: a cross-sectional study. *Virology journal*, 18(1), 225. <https://doi.org/10.1186/s12985-021-01699-6>
77. Chams, N., Chams, S., Badran, R., Shams, A., Araj, A., Raad, M., Mukhopadhyay, S., Stroberg, E., Duval, E. J., Barton, L. M., & Hajj Hussein, I. (2020). COVID-19: A Multidisciplinary Review. *Frontiers in public health*, 8, 383. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00383>
78. Brun, A. L., Gence-Breney, A., Trichereau, J., Ballester, M. C., Vasse, M., Chabi, M. L., Mellot, F., & Grenier, P. A. (2021). COVID-19 pneumonia: high diagnostic accuracy of chest CT in patients with intermediate clinical probability. *European radiology*, 31(4), 1969–1977. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-07346-y>
79. Udugama, B., Kadhiresan, P., Kozlowski, H. N., Malekjahani, A., Osborne, M., Li, V., Chen, H., Mubareka, S., Gubbay, J. B., & Chan, W. (2020). Diagnosing COVID19: The Disease and Tools for Detection. *ACS nano*, 14(4), 3822–3835. <https://doi.org/10.1021/acsnano.0c02624>
80. Wang, J., Pan, L., Tang, S., Ji, J. S., & Shi, X. (2020). Mask use during COVID-19: A risk adjusted strategy. *Environmental pollution (Barking, Essex : 1987)*, 266(Pt 1), 115099. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.115099>
81. Hadj Hassine I. (2022). Covid-19 vaccines and variants of concern: A review. *Reviews in medical virology*, 32(4), e2313. <https://doi.org/10.1002/rmv.2313>
82. Fathizadeh, H., Afshar, S., Masoudi, M. R., Gholizadeh, P., Asgharzadeh, M., Ganbarov, K., Köse, Ş., Yousefi, M., & Kafil, H. S. (2021). SARS-CoV-2 (Covid19) vaccines structure, mechanisms and effectiveness: A review. *International journal of biological macromolecules*, 188, 740–750. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.08.076>
83. Alshrari, A. S., Hudu, S. A., Imran, M., Asdaq, S., Ali, A. M., & Rabbani, S. I. (2022). Innovations and development of Covid-19 vaccines: A patent review.

- Journal of infection and public health*, 15(1), 123–131. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2021.10.021>
84. Vitiello, A., Ferrara, F., Troiano, V., & La Porta, R. (2021). COVID-19 vaccines and decreased transmission of SARS-CoV-2. *Inflammopharmacology*, 29(5), 1357–1360. <https://doi.org/10.1007/s10787-021-00847-2>
 85. Ma, L., Song, K., & Huang, Y. (2021). Coronavirus Disease-2019 (COVID-19) and Cardiovascular Complications. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*, 35(6), 1860–1865. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2020.04.041>
 86. Ng, T. I., Correia, I., Seagal, J., DeGoey, D. A., Schrimpf, M. R., Hardee, D. J., Noey, E. L., & Kati, W. M. (2022). Antiviral Drug Discovery for the Treatment of COVID-19. *Infections*, 14(5), 961. <https://doi.org/10.3390/v14050961>
 87. Xu, J., & Cao, B. (2022). Lessons learnt from hydroxychloroquine/azithromycin in treatment of COVID-19. *The European respiratory journal*, 59(1), 2102002. <https://doi.org/10.1183/13993003.02002-2021>
 88. Chilamakuri, R., & Agarwal, S. (2021). COVID-19: Characteristics and Therapeutics. *Cells*, 10(2), 206. <https://doi.org/10.3390/cells10020206>
 89. Prats-Urbe, A., Sena, A. G., Lai, L., Ahmed, W. U., Alghoul, H., Alser, O., Alshammari, T. M., Areia, C., Carter, W., Casajust, P., Dawoud, D., Golozar, A., Jonnagaddala, J., Mehta, P. P., Gong, M., Morales, D. R., Nyberg, F., Posada, J. D., Recalde, M., Roel, E., ... Prieto-Alhambra, D. (2021). Use of repurposed and adjuvant drugs in hospital patients with covid-19: multinational network cohort study. *BMJ (Clinical research ed.)*, 373, n1038. <https://doi.org/10.1136/bmj.n1038>
 90. Ghasemiyeh, P., Mohammadi-Samani, S., Firouzabadi, N., Dehshahri, A., & Vazin, A. (2021). A focused review on technologies, mechanisms, safety, and efficacy of available COVID-19 vaccines. *International immunopharmacology*, 100, 108162. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.108162>
 91. Atmar, R. L., & Finch, N. (2022). New Perspectives on Antimicrobial Agents: Molnupiravir and Nirmatrelvir/Ritonavir for Treatment of COVID-19.

- Antimicrobial agents and chemotherapy*, 66(8), e0240421. <https://doi.org/10.1128/aac.02404-21>
92. Hugon, J., Msika, E. F., Queneau, M., Farid, K., & Paquet, C. (2022). Long COVID: cognitive complaints (brain fog) and dysfunction of the cingulate cortex. *Journal of neurology*, 269(1), 44–46. <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10655-x>
 93. Del Rio, C., Collins, L. F., & Malani, P. (2020). Long-term Health Consequences of COVID-19. *JAMA*, 324(17), 1723–1724. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.19719>
 94. Naeije, R., & Caravita, S. (2021). Phenotyping long COVID. *The European respiratory journal*, 58(2), 2101763. <https://doi.org/10.1183/13993003.01763-2021>
 95. Humphreys, H., Kilby, L., Kudiersky, N., & Copeland, R. (2021). Long COVID and the role of physical activity: a qualitative study. *BMJ open*, 11(3), e047632. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-047632>
 96. Rawal, G., Yadav, S., & Kumar, R. (2017). Post-intensive Care Syndrome: an Overview. *Journal of translational internal medicine*, 5(2), 90–92. <https://doi.org/10.1515/jtim-2016-0016>
 97. Raj, S. R., Arnold, A. C., Barboi, A., Claydon, V. E., Limberg, J. K., Lucci, V. M., Numan, M., Peltier, A., Snapper, H., Vernino, S., & American Autonomic Society (2021). Long-COVID postural tachycardia syndrome: an American Autonomic Society statement. *Clinical autonomic research : official journal of the Clinical Autonomic Research Society*, 31(3), 365–368. <https://doi.org/10.1007/s10286-02100798-2>
 98. Taribagil, P., Creer, D., & Tahir, H. (2021). 'Long COVID' syndrome. *BMJ case reports*, 14(4), e241485. <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-241485>
 99. Thurnher, M. M., Reith, W., Thurnher, A. P., & Rommer, P. (2021). Long-COVID: Langzeitsymptome und morphologische/radiologische Korrelate [Long COVID: long-term symptoms and morphological/radiological correlates]. *Der Radiologe*, 61(10), 915–922. <https://doi.org/10.1007/s00117-021-00910-7>

100. Nalbandian, A., Sehgal, K., Gupta, A., Madhavan, M. V., McGroder, C., Stevens, J., Cook, J. R., Nordvig, A. S., Shalev, D., Sehwat, T. S., Ahluwalia, N., Bikdeli, B., Dietz, D., Der-Nigoghossian, C., Liyanage-Don, N., Rosner, G. F., Bernstein, E. J., Mohan, S., Beckley, A. A., Seres, D. S., Wan, E. Y. (2021). Post-acute COVID-19 syndrome. *Nature medicine*, 27(4), 601–615. <https://doi.org/10.1038/s41591021-01283-z>
101. Udwadia, Z. F., Koul, P. A., & Richeldi, L. (2021). Post-COVID lung fibrosis: The tsunami that will follow the earthquake. *Lung India : official organ of Indian Chest Society*, 38(Supplement), S41–S47. https://doi.org/10.4103/lungindia.lungindia_818_20
102. Aiyegbusi, O. L., Hughes, S. E., Turner, G., Rivera, S. C., McMullan, C., Chandan, J. S., Haroon, S., Price, G., Davies, E. H., Nirantharakumar, K., Sapey, E., Calvert, M. J., & TLC Study Group (2021). Symptoms, complications and management of long COVID: a review. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 114(9), 428–442. <https://doi.org/10.1177/01410768211032850>
103. Yan, Z., Yang, M., & Lai, C. L. (2021). Long COVID-19 Syndrome: A Comprehensive Review of Its Effect on Various Organ Systems and Recommendation on Rehabilitation Plans. *Biomedicines*, 9(8), 966. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9080966>
104. Wang, X., Xu, H., Jiang, H., Wang, L., Lu, C., Wei, X., Liu, J., & Xu, S. (2020). Clinical features and outcomes of discharged coronavirus disease 2019 patients: a prospective cohort study. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*, 113(9), 657–665. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcaa178>
105. Pinato, D. J., Tabernero, J., Bower, M., Scotti, L., Patel, M., Colomba, E., Dolly, S., Loizidou, A., Chester, J., Mukherjee, U., Zambelli, A., Dalla Pria, A., AguilarCompany, J., Ottaviani, D., Chowdhury, A., Merry, E., Salazar, R., Bertuzzi, A., Brunet, J., Lambertini, M., ... OnCovid study group (2021). Prevalence and impact of COVID-19 sequelae on treatment and survival of patients with cancer DSÖ recovered from SARS-CoV-2 infection: evidence from the OnCovid retrospective,

- multicentre registry study. *The Lancet. Oncology*, 22(12), 1669–1680. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00573-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00573-8)
106. Sykes, D. L., Holdsworth, L., Jawad, N., Gunasekera, P., Morice, A. H., & Crooks, M. G. (2021). Post-COVID-19 Symptom Burden: What is Long-COVID and How Should We Manage It?. *Lung*, 199(2), 113–119. <https://doi.org/10.1007/s00408021-00423-z>
 107. Carfi, A., Bernabei, R., Landi, F., & Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group (2020). Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA*, 324(6), 603–605. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12603>
 108. Garrigues, E., Janvier, P., Kherabi, Y., Le Bot, A., Hamon, A., Gouze, H., Doucet, L., Berkani, S., Oliosi, E., Mallart, E., Corre, F., Zarrouk, V., Moyer, J. D., Galy, A., Honsel, V., Fantin, B., & Nguyen, Y. (2020). Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *The Journal of infection*, 81(6), e4–e6. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.08.029>
 109. Zhao, Y. M., Shang, Y. M., Song, W. B., Li, Q. Q., Xie, H., Xu, Q. F., Jia, J. L., Li, L. M., Mao, H. L., Zhou, X. M., Luo, H., Gao, Y. F., & Xu, A. G. (2020). Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *EClinicalMedicine*, 25, 100463. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100463>
 110. Seeßle, J., Waterboer, T., Hippchen, T., Simon, J., Kirchner, M., Lim, A., Müller, B., & Merle, U. (2022). Persistent Symptoms in Adult Patients 1 Year After Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Prospective Cohort Study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 74(7), 1191–1198. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab611>
 111. Tenforde, M. W., Kim, S. S., Lindsell, C. J., Billig Rose, E., Shapiro, N. I., Files, D. C., Gibbs, K. W., Erickson, H. L., Steingrub, J. S., Smithline, H. A., Gong, M.

- N., Aboodi, M. S., Exline, M. C., Henning, D. J., Wilson, J. G., Khan, A., Qadir, N.,
Brown, S. M., Peltan, I. D., Rice, T. W., ... IVY Network Investigators (2020). Symptom Duration and Risk Factors for Delayed Return to Usual Health Among Outpatients with COVID-19 in a Multistate Health Care Systems Network - United States, March-June 2020. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 69(30), 993–998. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6930e1>
112. Miyazato, Y., Morioka, S., Tsuzuki, S., Akashi, M., Osanai, Y., Tanaka, K., Terada, M., Suzuki, M., Kutsuna, S., Saito, S., Hayakawa, K., & Ohmagari, N. (2020). Prolonged and Late-Onset Symptoms of Coronavirus Disease 2019. *Open forum infectious diseases*, 7(11), ofaa507. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa507>
113. Jacobs, L. G., Gourni Paleoudis, E., Lesky-Di Bari, D., Nyirenda, T., Friedman, T., Gupta, A., Rasouli, L., Zetkovic, M., Balani, B., Ogedegbe, C., Bawa, H., Berrol, L., Qureshi, N., & Aschner, J. L. (2020). Persistence of symptoms and quality of life at 35 days after hospitalization for COVID-19 infection. *PloS one*, 15(12), e0243882. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243882>
114. Writing Committee for the COMEBAC Study Group, Morin, L., Savale, L., Pham, T., Colle, R., Figueiredo, S., Harrois, A., Gasnier, M., Lecoq, A. L., Meyrignac, O., Noel, N., Baudry, E., Bellin, M. F., Beurnier, A., Choucha, W., Corruble, E., Dortet, L., Hardy-Leger, I., Radiguer, F., Sportouch, S., ... Monnet, X. (2021). Four-Month Clinical Status of a Cohort of Patients After Hospitalization for COVID19. *JAMA*, 325(15), 1525–1534. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.3331>
115. Huang, C., Huang, L., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Gu, X., Kang, L., Guo, L., Liu, M., Zhou, X., Luo, J., Huang, Z., Tu, S., Zhao, Y., Chen, L., Xu, D., Li, Y., Li, C., Peng, L., Li, Y., ... Cao, B. (2021). 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet (London, England)*, 397(10270), 220–232. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32656-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32656-8)

116. Dennis, A., Wamil, M., Alberts, J., Oben, J., Cuthbertson, D. J., Wootton, D., Crooks, M., Gabbay, M., Brady, M., Hishmeh, L., Attree, E., Heightman, M., Banerjee, R., Banerjee, A., & COVERSCAN study investigators (2021). Multiorgan impairment in low-risk individuals with post-COVID-19 syndrome: a prospective, communitybased study. *BMJ open*, 11(3), e048391. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020048391>
117. Mo, X., Jian, W., Su, Z., Chen, M., Peng, H., Peng, P., Lei, C., Chen, R., Zhong, N., & Li, S. (2020). Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge. *The European respiratory journal*, 55(6), 2001217. <https://doi.org/10.1183/13993003.01217-2020>
118. Simani, L., Ramezani, M., Darazam, I. A., Sagharichi, M., Aalipour, M. A., Ghorbani, F., & Pakdaman, H. (2021). Prevalence and correlates of chronic fatigue syndrome and post-traumatic stress disorder after the outbreak of the COVID19. *Journal of neurovirology*, 27(1), 154–159. <https://doi.org/10.1007/s13365-02100949-1>
119. Halpin, SJ, McIvor, C, Whyatt, G, et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *J Med Virol*. 2021; 93: 1013– 1022. <https://doi.org/10.1002/jmv.26368>
120. Raveendran, A. V., & Misra, A. (2021). Post COVID-19 Syndrome ("Long COVID") and Diabetes: Challenges in Diagnosis and Management. *Diabetes & metabolic syndrome*, 15(5), 102235. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.102235>
121. Peghin, M., Palese, A., Venturini, M., De Martino, M., Gerussi, V., Graziano, E., Bontempo, G., Marrella, F., Tommasini, A., Fabris, M., Curcio, F., Isola, M., & Tascini, C. (2021). Post-COVID-19 symptoms 6 months after acute infection among hospitalized and non-hospitalized patients. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 27(10), 1507–1513. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.05.033>
122. Antoniou, K. M., Vasarmidi, E., Russell, A. M., Andrejak, C., Crestani, B., Delcroix, M., Dinh-Xuan, A. T., Poletti, V., Sverzellati, N., Vitacca, M., Witzentrath, M.,

- Tonia, T., & Spanevello, A. (2022). European Respiratory Society statement on long COVID follow-up. *The European respiratory journal*, 60(2), 2102174. <https://doi.org/10.1183/13993003.02174-2021>
123. Evans, R. A., McAuley, H., Harrison, E. M., Shikotra, A., Singapuri, A., Sereno, M., Elneima, O., Docherty, A. B., Lone, N. I., Leavy, O. C., Daines, L., Baillie, J. K., Brown, J. S., Chalder, T., De Soyza, A., Diar Bakerly, N., Easom, N., Geddes, J. R., Greening, N. J., Hart, N., ... PHOSP-COVID Collaborative Group (2021). Physical, cognitive, and mental health impacts of COVID-19 after hospitalisation (PHOSPCOVID): a UK multicentre, prospective cohort study. *The Lancet. Respiratory medicine*, 9(11), 1275–1287. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00383-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00383-0)
 124. Valent, A., Dudoignon, E., Ressaire, Q., Dépret, F., & Plaud, B. (2020). Three-month quality of life in survivors of ARDS due to COVID-19: A preliminary report from a French academic centre. *Anaesthesia, critical care & pain medicine*, 39(6), 740–741. <https://doi.org/10.1016/j.accpm.2020.10.001>
 125. Sudre, C. H., Murray, B., Varsavsky, T., Graham, M. S., Penfold, R. S., Bowyer, R. C., Pujol, J. C., Klaser, K., Antonelli, M., Canas, L. S., Molteni, E., Modat, M., Jorge Cardoso, M., May, A., Ganesh, S., Davies, R., Nguyen, L. H., Drew, D. A., Astley, C. M., Joshi, A. D., ... Steves, C. J. (2021). Attributes and predictors of long COVID. *Nature medicine*, 27(4), 626–631. <https://doi.org/10.1038/s41591-02101292-y>
 126. Ayoubkhani, D., Khunti, K., Nafilyan, V., Maddox, T., Humberstone, B., Diamond, I., & Banerjee, A. (2021). Post-covid syndrome in individuals admitted to hospital with covid-19: retrospective cohort study. *BMJ (Clinical research ed.)*, 372, n693. <https://doi.org/10.1136/bmj.n693>
 127. Taboada, M., Cariñena, A., Moreno, E., Rodríguez, N., Domínguez, M. J., Casal, A., Riveiro, V., Diaz-Vieito, M., Valdés, L., Álvarez, J., & Seoane-Pillado, T. (2021). Post-COVID-19 functional status six-months after hospitalization. *The Journal of infection*, 82(4), e31–e33. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.12.022>

128. Raman, B., Cassar, M. P., Tunnicliffe, E. M., Filippini, N., Griffanti, L., Alfaro-Almagro, F., Okell, T., Sheerin, F., Xie, C., Mahmood, M., Mózes, F. E., Lewandowski, A. J., Ohuma, E. O., Holdsworth, D., Lamlum, H., Woodman, M. J., Krasopoulos, C., Mills, R., McConnell, F., Wang, C., ... Neubauer, S. (2021). Medium-term effects of SARS-CoV-2 infection on multiple vital organs, exercise capacity, cognition, quality of life and mental health, post-hospital discharge. *EClinicalMedicine*, 31, 100683. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100683>
129. Moreno-Pérez, O., Merino, E., Leon-Ramirez, J. M., Andres, M., Ramos, J. M., Arenas-Jiménez, J., Asensio, S., Sanchez, R., Ruiz-Torregrosa, P., Galan, I., Scholz, A., Amo, A., González-de-laAleja, P., Boix, V., Gil, J., & COVID19-ALC research group (2021). Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: A Mediterranean cohort study. *The Journal of infection*, 82(3), 378–383. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.01.004>
130. Lu, Y., Li, X., Geng, D., Mei, N., Wu, P. Y., Huang, C. C., Jia, T., Zhao, Y., Wang, D., Xiao, A., & Yin, B. (2020). Cerebral Micro-Structural Changes in COVID-19 Patients - An MRI-based 3-month Follow-up Study. *EClinicalMedicine*, 25, 100484. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100484>
131. Townsend, L., Dyer, A. H., Jones, K., Dunne, J., Mooney, A., Gaffney, F., O'Connor, L., Leavy, D., O'Brien, K., Dowds, J., Sugrue, J. A., Hopkins, D., Martin-Loeches, I., Ni Cheallaigh, C., Nadarajan, P., McLaughlin, A. M., Bourke, N. M., Bergin, C., O'Farrelly, C., Bannan, C., ... Conlon, N. (2020). Persistent fatigue following SARSCoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection. *PloS one*, 15(11), e0240784. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240784>
132. van den Borst, B., Peters, J. B., Brink, M., Schoon, Y., Bleeker-Rovers, C. P., Schers, H., van Hees, H., van Helvoort, H., van den Boogaard, M., van der Hoeven, H., Reijers, M. H., Prokop, M., Vercoulen, J., & van den Heuvel, M. (2021). Comprehensive Health Assessment 3 Months After Recovery From Acute Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 73(5), e1089–e1098. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1750>

133. Lerum, T. V., Aaløkken, T. M., Brønstad, E., Aarli, B., Ikdahl, E., Lund, K., Durheim, M. T., Rodriguez, J. R., Meltzer, C., Tonby, K., Stavem, K., Skjønberg, O. H., Ashraf, H., & Einvik, G. (2021). Dyspnoea, lung function and CT findings 3 months after hospital admission for COVID-19. *The European respiratory journal*, 57(4), 2003448. <https://doi.org/10.1183/13993003.03448-2020>
134. Mandal, S., Barnett, J., Brill, S. E., Brown, J. S., Denny, E. K., Hare, S. S., Heightman, M., Hillman, T. E., Jacob, J., Jarvis, H. C., Lipman, M., Naidu, S. B., Nair, A., Porter, J. C., Tomlinson, G. S., Hurst, J. R., & ARC Study Group (2021). 'Long-COVID': a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalisation for COVID-19. *Thorax*, 76(4), 396–398. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-215818>
135. Liang, L., Yang, B., Jiang, N., Fu, W., He, X., Zhou, Y., Ma, W. L., & Wang, X. (2020). Three-month Follow-up Study of Survivors of Coronavirus Disease 2019 after Discharge. *Journal of Korean medical science*, 35(47), e418. <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e418>
136. Kerget, B., Çelik, E., Kerget, F., Aksakal, A., Uçar, E. Y., Araz, Ö., & Akgün, M. (2022). Evaluation of 3-month follow-up of patients with postacute COVID-19 syndrome. *Journal of medical virology*, 94(5), 2026–2034. <https://doi.org/10.1002/jmv.27579>
137. Yong S. J. (2021). Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infectious diseases (London, England)*, 53(10), 737–754. <https://doi.org/10.1080/23744235.2021.1924397>
138. Zhou, M., Yin, Z., Xu, J., Wang, S., Liao, T., Wang, K., Li, Y., Yang, F., Wang, Z., Yang, G., Zhang, J., & Jin, Y. (2021). Inflammatory Profiles and Clinical Features of Coronavirus 2019 Survivors 3 Months After Discharge in Wuhan, China. *The Journal of infectious diseases*, 224(9), 1473–1488. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiab181>

139. Salmon-Ceron, D., Slama, D., De Broucker, T., Karmochkine, M., Pavie, J., Sorbets, E., Etienne, N., Batisse, D., Spiridon, G., Baut, V. L., Meritet, J. F., Pichard, E., Canoui-Poitaine, F., & APHP COVID-19 research collaboration (2021). Clinical, virological and imaging profile in patients with prolonged forms of COVID-19: A cross-sectional study. *The Journal of infection*, 82(2), e1–e4. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.12.002>
140. Truffaut, L., Demey, L., Bruyneel, A. V., Roman, A., Alard, S., De Vos, N., & Bruyneel, M. (2021). Post-discharge critical COVID-19 lung function related to severity of radiologic lung involvement at admission. *Respiratory research*, 22(1), 29. <https://doi.org/10.1186/s12931-021-01625-y>
141. Dweck, M. R., Bularga, A., Hahn, R. T., Bing, R., Lee, K. K., Chapman, A. R., White, A., Salvo, G. D., Sade, L. E., Pearce, K., Newby, D. E., Popescu, B. A., Donal, E., Cosyns, B., Edvardsen, T., Mills, N. L., & Haugaa, K. (2020). Global evaluation of echocardiography in patients with COVID-19. *European heart journal. Cardiovascular Imaging*, 21(9), 949–958. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeaa178>
142. Kenan E, Ates D. Heart & Lung: Pulmonary artery pressures and right ventricular dimensions of postCOVID-19 patients without previous significant cardiovascular pathology. doi: 10.1016/j.hrtlng.2022.08.023
143. Fayol, A., Livrozet, M., Boutouyrie, P., Khettab, H., Betton, M., Tea, V., Blanchard, A., Bruno, R. M., Hulot, J. S., & French COVID cohort study group (2021). Cardiac performance in patients hospitalized with COVID-19: a 6 month follow-up study. *ESC heart failure*, 8(3), 2232–2239. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13315>
144. Tudoran, C., Tudoran, M., Pop, G. N., Giurgi-Onacu, C., Cut, T. G., Lazureanu, V. E., Oancea, C., Parv, F., Ciocarlie, T., & Bende, F. (2021). Associations between the Severity of the Post-Acute COVID-19 Syndrome and Echocardiographic Abnormalities in Previously Healthy Outpatients Following Infection with SARSCoV-2. *Biology*, 10(6), 469. <https://doi.org/10.3390/biology10060469>
145. Puntmann, V. O., Carerj, M. L., Wieters, I., Fahim, M., Arendt, C., Hoffmann, J., Shchendrygina, A., Escher, F., Vasa-Nicotera, M., Zeiher, A. M., Vehreschild, M.,

- & Nagel, E. (2020). Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA cardiology*, 5(11), 1265–1273. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.3557>
146. Daher, A., Balfanz, P., Cornelissen, C., Müller, A., Bergs, I., Marx, N., Müller-Wieland, D., Hartmann, B., Dreher, M., & Müller, T. (2020). Follow up of patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): Pulmonary and extrapulmonary disease sequelae. *Respiratory medicine*, 174, 106197. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106197>
 147. Rai, D. K., Sharma, P., & Kumar, R. (2021). Post covid 19 pulmonary fibrosis. Is it real threat?. *The Indian journal of tuberculosis*, 68(3), 330–333. <https://doi.org/10.1016/j.ijtb.2020.11.003>
 148. Wu, C., Chen, X., Cai, Y., Xia, J., Zhou, X., Xu, S., Huang, H., Zhang, L., Zhou, X., Du, C., Zhang, Y., Song, J., Wang, S., Chao, Y., Yang, Z., Xu, J., Zhou, X., Chen, D., Xiong, W., Xu, L., ... Song, Y. (2020). Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA internal medicine*, 180(7), 934–943. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>
 149. Goërtz, Y., Van Herck, M., Delbressine, J. M., Vaes, A. W., Meys, R., Machado, F., Houben-Wilke, S., Burtin, C., Posthuma, R., Franssen, F., van Loon, N., Hajian, B., Spies, Y., Vijlbrief, H., van 't Hul, A. J., Janssen, D., & Spruit, M. A. (2020). Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome?. *ERJ open research*, 6(4), 00542-2020. <https://doi.org/10.1183/23120541.00542-2020>
 150. Marvisi, M., Ferrozzi, F., Balzarini, L., Mancini, C., Ramponi, S., & Uccelli, M. (2020). First report on clinical and radiological features of COVID-19 pneumonitis in a Caucasian population: Factors predicting fibrotic evolution. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*, 99, 485–488. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.08.054>
 151. Søråas, A., Kalleberg, K. T., Dahl, J. A., Søråas, C. L., Myklebust, T. Å., Axelsen,

- E., Lind, A., Bævre-Jensen, R., Jørgensen, S. B., Istre, M. S., Kjetland, E. F., & Ursin, G. (2021). Persisting symptoms three to eight months after non-hospitalized COVID19, a prospective cohort study. *PloS one*, 16(8), e0256142. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0256142>
152. Munblit, D., Bobkova, P., Spiridonova, E., Shikhaleva, A., Gamirova, A., Blyuss, O., Nekliudov, N., Bugaeva, P., Andreeva, M., DunnGalvin, A., Comberiati, P., Apfelbacher, C., Genuneit, J., Avdeev, S., Kapustina, V., Guekht, A., Fomin, V., Svistunov, A. A., Timashev, P., Subbot, V. S., ... Sechenov StopCOVID Research Team (2021). Incidence and risk factors for persistent symptoms in adults previously hospitalized for COVID-19. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*, 51(9), 1107–1120. <https://doi.org/10.1111/cea.13997>