

T.C.

ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI



**COVID-19 SEBEBİYLE YOĞUN BAKIMDA TAKİP EDİLEN HASTALARIN
POST-COVID DÖNEMDEKİ YAŞAM KALİTESİ, UYKU KALİTESİ,
FONKSİYONEL STATÜ, SOLUNUM FONKSİYONLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. GAMZE GÜLER

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. MESUT ERBAŞ

Çanakkale/2022

T.C.

ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**COVID-19 SEBEBİYLE YOĞUN BAKIMDA TAKİP EDİLEN HASTALARIN
POST-COVID DÖNEMDEKİ YAŞAM KALİTESİ, UYKU KALİTESİ,
FONKSİYONEL STATÜ, SOLUNUM FONKSİYONLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. GAMZE GÜLER

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. MESUT ERBAŞ

Çanakkale/2022

TEŞEKKÜR

Anesteziyoloji ve Reanimasyon uzmanlık eğitimimin son iki yıllık süreci içerisinde karşı karşıya kaldığımız COVID-19 pandemisi güncel ve merak ettiğimiz bir konu üzerinde çalışma yapmamıza vesile oldu. Çok severek tamamladığım tezimin her aşamasında yanımda olan, bilgi ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen çok kıymetli tez danışmanım Prof. Dr. Mesut ERBAŞ'a,

Kliniğimizde birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'ndaki tüm saygıdeğer öğretim üyelerine,

Tezimin istatistiksel analizlerini yapmamda büyük bir özveriyle yardımını benden esirgemeyen değerli Halk Sağlığı öğretim üyesi Prof. Dr. Coşkun BAKAR'a,

Asistanlık eğitimimin zor süreçlerinde beraber çalışmaktan her daim keyif aldığım, güler yüzlerini ve desteklerini benden esirgemeyen, zor olanı birlikte kolaylaştırdığımız her biri birbirinden kıymetli tüm asistan arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemde fedakarlığı ve emekleri sonsuz olan, hayat yolculuğunda her zaman elimden tutan, beni sonsuz ve karşılıksız sevgiyle yetiştiren en büyük hazinelerim canım annem ve canım babama, hayattaki en kıymetli varlığım canımın içi kardeşime,

EN İÇTEN TEŞEKKÜRLERLE...

Dr. Gamze GÜLER

2022

ÖZET

Giriş: COVID-19 hastalığını atlatalarda post-COVID durum gelişmesi küresel anlamda sağlık sistemine yük bindiren ciddi bir sorundur. Bu hastaların uygun klinik takip ve analizlerinin yapılması, etiyoloji ve risk faktörlerinin belirlenmesi aynı zamanda tedavinin özelleştirilebilmesi açısından yardımcı olacaktır.

Amaç: Bu çalışma kesin COVID-19 tanısıyla yoğun bakım ünitemizde tedavi edip sağlıklı taburcu ettiğimiz hastaların post-COVID dönemdeki kalıcı ve yeni başlayan semptomları ile hastalığın solunum fonksiyonları, fonksiyonellik ve bağımsızlık düzeyi, yaşam kalitesi ve uyku kalitesi üzerindeki etkilerini değerlendirmeyi ve risk faktörlerinin araştırılmasını hedeflemektedir.

Materyal ve Metod: Çalışmamıza 01.01.2021 ve 31.10.2021 tarihleri arasında kesin COVID-19 tanısı alıp hastanemiz Anesteziyoloji ve Reanimasyon COVID-19 Yoğun Bakım Ünitesi'ne yatırılarak tedavi edilen ve taburcu olan 18-75 yaş aralığındaki 60 hasta dahil edilmiştir. Çalışmamıza dahil edilen hastaların demografik verileri hastane bilgi yönetim sisteminden elde edilmiştir. Çalışmamız kesitsel tipte bir epidemiyolojik araştırma olup dahil edilme kriterlerini karşılayan hastalarla taburculuklarından altı ay sonra telefon aracılığıyla iletişime geçilip anket yapılmıştır. Hastaların taburculuktan altı ay sonraki post-COVID süreçte solunum fonksiyonlarını değerlendirmek için Modifiye Borg Skalası (MBS), yaşam kalitelerini değerlendirmek için SF-36 yaşam kalitesi ölçeği, uyku kalitelerini değerlendirmek için Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ), fonksiyonellik ve bağımsızlık durumlarını değerlendirmek için Post-COVID-19 Fonksiyonel Statü Skalası (PCFS) kullanıldı.

Bulgular: Hastaların %66,7 (40)'si erkek, %33,3 (20)'ü kadındı. Hastaların yatış süresi ortalama $17,72 \pm 11,46$, hastalık başlangıcındaki ortalama COVID semptom sayısı $4,35 \pm 1,51$, komorbid hastalık sayısı ortalama $2,05 \pm 1,75$ tespit edildi. Hastaların %76,7 (46)'sinin en az bir tane ek komorbid hastalığı mevcuttu. Taburcu olan hastaların Post-COVID altıncı ayda en sık yaşadığı semptom %71,7(43) sıklıkla nefes darlığıydı. Kadın hastaların %40 (8)'inde, erkek hastaların %7,5 (3)'ünde Post-COVID süreçte saç dökülmesi mevcuttu ve

cinsiyete göre her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p<0,05$). Kadın hastalarda, 65 yaş ve üstü hastalarda, ek hastalık sayısı ≥ 3 olanlarda, COVID semptom sayısı ≥ 5 olanlarda ve entübe takip edilen hastalarda yaşam kalitesi, fonksiyonel statü, solunum fonksiyonu ve uyku kalitesinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha kötü etkilendiği saptandı ($p<0,05$).

Sonuç: Yaptığımız bu çalışma ile COVID-19 hastalığını en ağır klinikle geçiren ve yoğun bakım ünitesinde tedavileri gerçekleştirilen hastaların post-COVID süreçte de pek çok kalıcı semptom yaşadığını ve yaşam kalitelerinin, işlevsellik durumlarının, uyku kalitelerinin, solunum fonksiyonlarının olumsuz anlamda ciddi olarak etkilendiğini tespit ettik.

Anahtar kelimeler: COVID-19, SF-36, PUKİ, fonksiyonel statü, solunum fonksiyonu

ABSTRACT

Introduction: The development of post-COVID status in survivors of COVID-19 is a serious problem that puts a burden on the global health system. Appropriate clinical follow-up and analysis of these patients, determination of etiology and risk factors will also help in customizing the treatment.

Aim: This study aims to evaluate the persistent and new-onset symptoms in the Post-COVID period and the effects of the disease on respiratory functions, functionality and independence level, quality of life and sleep quality, and to investigate the risk factors of the patients we treated in our intensive care unit with a definite diagnosis of COVID-19 and discharged with health.

Materials and Methods: Our study included 60 patients between the ages of 18-75 who were diagnosed with COVID-19 and were treated and discharged from the Anesthesiology and Reanimation COVID-19 Intensive Care Unit of our hospital between 01.01.2021 and 31.10.2021. The demographic data of the patients included in our study were obtained from the hospital information management system. Our study is a cross-sectional epidemiological study, and patients who met the inclusion criteria were contacted and surveyed over phone-calls, six months after their discharge. The Modified Borg Scale was used to evaluate the respiratory functions of the patients in the post-COVID period six months after discharge, the SF-36 quality of life scale to evaluate their quality of life, the Pittsburgh Sleep Quality Index to evaluate their sleep quality, and the Post-COVID-19 Functional Status Scale to evaluate their functionality and independence.

Results: 66.7% (40) of the patients were male and 33.3% (20) were female. The mean hospitalization period of the patients was 17.72 ± 11.46 , the mean number of COVID symptoms at the onset of the disease was 4.35 ± 1.51 , and the mean number of comorbid diseases was 2.05 ± 1.75 . 76.7% (46) of the patients had at least one additional comorbid disease. The most common symptom experienced by the discharged patients in the 6th month of Post-COVID was shortness of breath with a frequency of 71.7% (43). Post-COVID hair loss was present in 40% (8) of female patients and 7.5% (3) of male patients, and a statistically significant

difference was found between the two groups according to gender ($p < 0.05$). It was found that quality of life, functional status, respiratory function and sleep quality were statistically significantly worse in female patients, patients aged 65 and over, number of additional diseases ≥ 3 , number of COVID symptoms ≥ 5 , and patients who were intubated ($p < 0.05$).

Conclusion: In this study, we found that patients who had the most severe clinical illness with COVID-19 and were treated in the intensive care unit experienced many persistent symptoms in the post-COVID period, and their quality of life, functionality, sleep quality and respiratory functions were seriously affected in a negative way.

Keywords: COVID-19, SF-36, PSQI, functional status, respiratory function

İÇİNDEKİLER	
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
ŞEKİLLER LİSTESİ	xii
TABLolar LİSTESİ	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. COVID-19	5
2.1.1. Tanım	5
2.1.2. Tarihçe	5
2.1.3. Epidemiyoloji	6
2.1.4. Etken	7
2.1.5. Risk Faktörleri	8
2.1.6. Klinik Belirtiler	10
2.1.7. Radyolojik Bulgular	12
2.1.8. Laboratuvar Bulguları	15
2.1.9. Sitokin Fırtınası	16
2.1.10. Tedavi	17
2.2. Post-COVID Süreç	23
2.2.1. COVID-19 Hastalığının Organ Sistemlerine Etkisi	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM	35
3.1. ÇALIŞMANIN DİZAYNI VE POPÜLASYONU	35
3.2. HASTALARI DEĞERLENDİRMEDE KULLANILAN ÖLÇEKLER	36
3.2.1. Solunum Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi	36
3.2.2. Fonksiyonel Statü ve Bağımsızlık Düzeylerinin Değerlendirilmesi	37
3.2.3. Uyku Kalitelerinin Değerlendirilmesi	38

3.2.4. Yaşam Kalitelerinin Değerlendirilmesi.....	38
3.3. İSTATİKSEL YÖNTEM.....	39
4. BULGULAR.....	40
5. TARTIŞMA.....	70
6. SONUÇLAR.....	88
7. KAYNAKLAR.....	91
EKLER:.....	112
EK 1: DEMOGRAFİK VERİLERİ İÇEREN ANKET FORMU.....	112
EK 2: MODİFİYE BORG SKALASI.....	113
EK 3: POST-COVID-19 FONKSİYONEL STATÜ(PCFS) SKALASI.....	114
EK 4: PİTTSBURGH UYKU KALİTE İNDEKSİ(PUKİ) ÖLÇEĞİ.....	115
EK 5: KISA FORM (SF)-36 YAŞAM KALİTESİ ÖLÇEĞİ.....	119

SİMGELER VE KISALTMALAR

- 2019-nCoV:** 2019 Yeni Koronavirüs
- ACE-2:** Anjiotensin Dönüştürücü Enzim-2
- ALT:** Alanin Aminotransferaz
- AST:** Aspartat Aminotransferaz
- ARDS:** Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu
- BT:** Bilgisayarlı tomografi
- BUN:** Kan Üre Nitrojeni
- CAR:** Kimerik Antijen Reseptör
- COVID-19:** Coronavirus Hastalığı 2019
- CRP:** C-Reaktif Protein
- CTnl:** Kardiyak Troponin I
- DIC:** Yaygın Damar İçi Pıhtılaşması
- DLCO:** Karbonmonoksit Difüzyon Kapasitesi
- DM:** Diyabetes Mellitus
- DSÖ:** Dünya Sağlık Örgütü
- Gİ:** Gastrointestinal
- HFNC:** Yüksek Akışlı Nazal Kanül
- HT:** Hipertansiyon
- IL:** İnterlökin
- İMV:** İnvaziv Mekanik Ventilasyon
- KCFT:** Karaciğer Fonksiyon Testleri
- KVH:** Kardiyovasküler Hastalık
- KOAH:** Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı

LDH: Laktat Dehidrogenaz

MAS: Makrofaj Aktivasyon Sendromu

MBS: Modifiye Borg Skalası

MERS-CoV: Ortadoğu Solunum Yetmezliği Sendromu ile ilgili Koronavirüs

MODS: Çoklu Organ Disfonksiyonu Sendromu

MSS: Merkezi Sinir Sistemi

NLO: Nötrofil-lenfosit oranı

NPPV: Noninvaziv Pozitif Basınçlı Ventilasyon

PaO₂: Parsiyel Arteryal Oksijen Satürasyonu

PCFS: Post-COVID-19 Fonksiyonel Statü

PUKİ: Pİttsburgh Uyku Kalite İndeksi

RdRp: RNA Bağımlı RNA Polimeraz

RT-PCR: Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PCR)

SARS-CoV: Şiddetli Akut Solunum Yolu Yetmezliği Sendromu ile ilgili

Koronavirüs

SF-36: Kısa Form-36

SpO₂: Kan Oksijen Satürasyonu

TNF: Tümör Nekroz Faktör

TSSB: Travma Sonrası Stres Bozukluğu

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

VTE: Venöz Tromboemboli

YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

6DYT: 6 Dakika Yürüme Testi

ŞEKİLLER LİSTESİ

- Şekil 2.1.**SARS-CoV-2'nin tüm hücresel bileşenlerinin şematik görünümü 8
- Şekil 2.2.**Semptomların ilk olarak başlamasından itibaren toraks BT görüntülemelerinde akciğer tutulumundaki değişiklikler.13
- Şekil 2.3.**Üç gündür devam eden inatçı ateş (38.8°C) ile başvuran 47 yaş kadın hastadaki toraks BT görüntülerinin karakteristik gelişimi14



TABLolar LİSTESİ

Tablo 2.1. COVID-19 hastalığının ciddiyeti ile ilişkili semptom, sitokin salınımı ve T hücre ilişkili lenfopeni durumu (82)	17
Tablo 4.1. İncelenenlerin yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi ve sigara tüketimi durumlarının dağılımı, Çanakkale, 2022	40
Tablo 4.2. İncelenenlerin COVID semptom sayısı, ek komorbid hastalık durumu, entübasyon öyküsü, yoğun bakım yatış süresi ve makrofaj aktivasyon sendromu(MAS) geçirme öyküsü durumlarının dağılımı, Çanakkale, 2022.....	41
Tablo 4.3. İncelenenlerin komorbidite durumlarının dağılımı, Çanakkale, 2022.....	42
Tablo 4.4. İncelenenlerin post-COVID süreçte yeni gelişen sistemik hastalık durumlarının dağılımı, Çanakkale, 2022	43
Tablo 4.5. İncelenenlerin post-COVID dönemde yaşadıkları semptomların dağılımı, Çanakkale, 2022.....	44
Tablo 4.6. İncelenenlerin post-COVID dönemde iştahsızlık, kilo kaybı, antidepresan kullanımı, uyku ilacı kullanımı ve yutma güçlüğü yaşama durumlarının dağılımı, Çanakkale, 2022.....	45
Tablo 4.7. İncelenenlerde cinsiyete göre taburculuk sonrası devam eden şikayetlerin karşılaştırması, Çanakkale, 2022	47
Tablo 4.8. İncelenenlerde yaşa göre taburculuk sonrası devam eden şikayetlerin karşılaştırması, Çanakkale, 2022	48
Tablo 4.9. İncelenenlerde cinsiyete, yaşa, ek hastalık durumuna, ek hastalık sayısına, VKİ' ne göre MAS gelişme öyküsünün karşılaştırması, Çanakkale, 2022.....	49
Tablo 4.10. İncelenenlerin entübasyon öyküsü, cinsiyet, yaş, ek hastalık durumu, ek hastalık sayısı, COVID semptom sayısı, VKİ, sigara tüketimi ve MAS geçirme öykülerine göre yatış sürelerinin karşılaştırması, Çanakkale, 2022	50
Tablo 4.11. İncelenenlerin Post-COVID-19 Fonksiyonel Statü (PCFS) skorlarının dağılımı, Çanakkale, 2022	51
Tablo 4.12. İncelenenlerin Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKİ) global skorlarının dağılımı, Çanakkale, 2022	52
Tablo 4.13. İncelenenlerin MBS, PCFS, PUKİ, SF-36 puanlarının dağılımı, Çanakkale, 2022	52
Tablo 4.14. İncelenenlerin cinsiyete göre MBS, PUKİ, PCFS, SF-36 puanlarının dağılımı, Çanakkale, 2022	54

Tablo 4.15. İncelenenlerin yaş grubuna göre MBS, PUKİ, PCFS, SF-36 puanlarının dağılımı, Çanakkale, 2022	55
Tablo 4.16. İncelenenlerin ek hastalık durumuna göre MBS, PUKİ, PCFS, SF-36 puanlarının dağılımı, Çanakkale, 2022.....	56
Tablo 4.17. İncelenenlerin ek hastalık sayılarına göre MBS, PCFS, PUKİ, SF-36 puanlarının dağılımı, Çanakkale, 2022.....	58
Tablo 4.18. İncelenenlerin COVID semptom sayılarına göre MBS, PCFS, PUKİ, SF-36 puanlarının dağılımı, Çanakkale, 2022.....	59
Tablo 4.19. İncelenenlerin entübasyon öyküsüne göre MBS, PCFS, PUKİ, SF-36 puanlarının dağılımı, Çanakkale, 2022.....	61
Tablo 4.20. İncelenenlerin yatış süresine göre MBS, PCFS, PUKİ, SF-36 puanlarının dağılımı, Çanakkale, 2022	62
Tablo 4.21. İncelenenlerin sigara tüketim durumlarına göre MBS, PCFS, PUKİ, SF-36 puanlarının dağılımı, Çanakkale, 2022.....	63
Tablo 4.22. İncelenenlerin MAS geçirme öykülerine göre MBS, PCFS, PUKİ, SF-36 puanlarının dağılımı, Çanakkale, 2022.....	65
Tablo 4.23. İncelenenlerin VKİ gruplarına göre MBS, PCFS, PUKİ, SF-36 puanlarının dağılımı, Çanakkale, 2022	66
Tablo 4.24. İncelenenlerde PCFS skoruna göre yatış süresi, MBS, PUKİ, SF-36 puanlarının dağılımı, Çanakkale, 2022.....	68
Tablo 4.25. İncelenenlerde MBS skoruna göre yatış süresi, PCFS, PUKİ, SF-36 puanlarının dağılımı, Çanakkale, 2022.....	69

1. GİRİŞ VE AMAÇ

2019 yılı aralık ayı sonlarında Çin'in Hubei eyaletine bağlı Wuhan kentinde bir dizi solunum yolu enfeksiyonuna yol açan yeni bir virüs bildirildi ve kaynak araştırıldığında Wuhan şehrinin güneyinde farklı tür canlı balık ve canlı yabani hayvanların satıldığı Huanan şehir pazarı çalışanlarında kümelenme olduğu görülmüştür. Viral pnömoni semptomları sergileyen bu hastalardan alınan balgam ve bronkoalveolar lavaj gibi alt solunum yolu testlerinden yeni bir koronavirüs türü (2019-nCoV) tespit edilmiştir. Bilim insanları 7 Ocak 2020 tarihinde etken virüsü izole edebildiler ve hastalığın yarasalardan kaynaklandığını gösteren yarasalardaki RaTG13 suşuna %96 oranında benzer olduğu gösterildi (1). Yeni izole edilen bu virüsün genomik dizilimi 2002 yılında salgına sebep olan Şiddetli Akut Solunum Yolu Yetmezliği Sendromu ile ilgili Koronavirüs (SARS-CoV) ile %79,6 ve 2013 yılındaki Ortadoğu Solunum Yetmezliği Sendromu ile ilgili Koronavirüs (MERS-CoV) ile %50 benzerlik gösteriyordu (2). 2019 yeni koronavirüsü (2019-nCoV) hem genomik dizilim olarak benzediği hem de klinik olarak SARS-CoV benzeri tablo oluşturduğu için daha sonraları SARS-CoV-2 olarak isimlendirilmiştir. 11 Şubat 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) yaptığı basın toplantısında bu yeni koronavirüsün sebep olduğu hastalık tablosunu Koronavirüs Hastalığı-2019 (COVID-19) olarak beyan etmiştir (3).

SARS-CoV-2, temel olarak insandan insana doğrudan damlacık yoluyla bulaşırken dolaylı olarak kontamine nesne, yiyecek, yüzeylerle temas ve hava yoluyla da bulaşabilir (4). Nüfus, genel anlamda cinsiyet ve yaş farkı olmaksızın virüse karşı duyarlıdır. Bildirilen vakaların %53,6'sını 50 yaş üstündeki insanlar oluşturmaktayken, 10 yaş altı çocuklar bildirilen vakaların sadece %0,9'unu oluşturmaktadır ve %51,4 sıklıkla erkeklerin hastalığa yakalanma oranları daha yüksektir. SARS-CoV-2 ile enfekte olanların yaklaşık %26'sı altta yatan ek komorbid hastalığa sahiptir (5). Hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık (KVH), diyabet, önceden var olan solunum yolu hastalıkları, malignitesi olanların SARS-CoV-2 ile enfekte olma ve hastalığı şiddetli geçirme olasılıkları daha yüksektir. SARS-CoV-2 ile enfekte 29909 ve ölen 1445 hastanın incelendiği 14 çalışmayı kapsayan bir meta-analizde ileri yaş (≥ 65 yaş), erkek cinsiyet, hipertansiyon,

KVH, diyabet, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) gibi altta yatan komorbid durumlar ve maligniteler yüksek mortalite oranları ve entübasyon gereksinimi ile ilişkili bulundu (6).

Hastaların %81'i hastalığı hafif-orta şiddetle, %14'ü ciddi şiddetle geçirirken %5'i yoğun bakım ünitesi (YBÜ) yatışı gerektiren kritik hastalığa sahiptir (7). En yaygın semptom ve belirtiler ateş, kuru öksürük, halsizlik-yorgunluk, nefes darlığı, nazal konjesyon, balgam üretimi, tat-koku kaybı, gece terlemeleri ve titremedir. Baş ağrısı, boğaz ağrısı, bulantı-kusma, diyare, burun akıntısı, göğüs ağrısı, hemoptizi daha nadir görülen semptomlardır. Hastalığı şiddetli geçirenlerde akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), septik şok, sekonder enfeksiyonlar, akut kardiyak ve böbrek hasarı, ventilasyon ilişkili pnömoni, hipoksemi gibi komplikasyonlar gelişebilir (8). SARS-CoV-2, sitokin fırtınası sendromu ve ARDS' yol açan sekonder hemofagositik lenfositik lenfositik olarak da bilinen makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) gibi immünolojik komplikasyonlara yol açabilir.

COVID-19 hastalığı için tedavi protokolleri ve hastalığın yönetimi ile ilgili rehberler, SARS-CoV ve MERS-CoV gibi diğer koronavirüs cinsleriyle olan tecrübeler, retrospektif bilgilere ve COVID-19 hastalarını takip eden doktorların klinik deneyimlere dayanarak önerilmiştir ve etkili spesifik bir tedavi ve aşılama kampanyaları konusundaki çalışmalar tüm dünya genelinde devam etmektedir.

SARS-CoV-2 enfeksiyonundan iyileşenlerin bir kısmında semptomlar haftalar veya aylar boyunca kalıcılık gösterebilmektedir, bazılarındaysa akut dönem sonrasında yeni semptomlar gelişebilmektedir. Bu kronik dönem etkilerinin bazı yönleri COVID-19'a özgü olmakla birlikte, çoğu özellikleri diğer viral hastalıklar, ağır enfeksiyonlar, ARDS ve sepsis tablosundan iyileşmeye benzerdir ve uzun süre immobil olarak yoğun bakım yatışıyla alakalı yoğun bakım sonrası sendromuyla ilişkili gözükmektedir. Akut hastalık sürecinin tedavi edilmesine odaklanılırken, kronik dönem etkileri için de değerlendirme ve yönetim gerekmektedir. COVID-19 hastalığını atlatalarda çeşitli semptom ve şikayetlerin devam etmesi küresel anlamda ciddi bir sağlık sorunudur. Uygun klinik takip ve

analizler, etiyolojinin ve risk faktörlerinin belirlenmesi aynı zamanda tedavinin özelleştirmesi açısından yardımcı olacaktır.

SARS-CoV-2 ile enfeksiyonun başlangıcından itibaren 4 haftaya kadar COVID-19 semptomlarının devam ettiği süreç Akut-COVID, 4 ile 12 hafta arasındaki COVID-19 hastalığı semptomlarının devam ettiği süreç Subakut-COVID, 12 hafta sonraki süreçte şikayetlerin devam etmesi ya da COVID-19 hastalığıyla ilişkili yeni semptomlar ve bulguların tabloya eklenmesi de Post-COVID olarak tanımlanmaktadır (9). Uzamış COVID ya da diğer adıyla Long-COVID tanımı ise hem devam eden semptomatik COVID-19 hastalığı süreci (4 ile 12 hafta); hem de post-COVID (12 hafta ve sonrası) süreci içeriyordur. Long-COVID, kalıcı bir immünsupresyon, kardiyak, pulmoner ve vasküler etkilenimleri içeren COVID-19 hastalığını takiben kalıcı fiziksel, tıbbi ve nörobilişsel sekelleri kapsayan patolojik bir süreç olmakla beraber, yaşanan semptomlar sürekli veya tekrarlayıcı karakterde olabilir (10).

Geçtiğimiz süreçte yapılan hasta takipleri ile birlikte Long-COVID gelişimi için risk faktörleri tanımlanmıştır. Kadın cinsiyet ve ileri yaş, hastalığın akut döneminde beşten fazla semptomun varlığının Long-COVID gelişme riskini arttırdığı tespit edilmiştir (10). Komorbiditelerin varlığı da 'Post-COVID' semptom gelişme riskini artırmaktadır. Post-COVID durum yaşayanların üçte birinden fazlasında ek komorbiditeleri mevcuttur ve en sık görülen komorbiditeler sırasıyla hipertansiyon, diyabet, KVH, kronik akciğer hastalığı ve obezitedir (11). Komorbid hastalığı olanların hastalığın başlangıç döneminde hafif semptomları olsa bile Long-COVID gelişme riskinin yüksek olduğu raporlanmıştır (12). Kesin COVID tanısı almış 4182 hastanın incelendiği bir çalışmada hastaların %13,3 (558)'ü 28 günden uzun süren, %4,5 (189)'i sekiz haftadan uzun süren, %2,3 (95)'ü ise 12 haftadan uzun süren kalıcı semptom ve şikayetler tariflemiştir ve hastalığın ilk haftasında beşten fazla semptom tarifleyenlerde Long-COVID gelişme riski arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (12). Long-COVID yaşayan bireylerde en sık gözlemlenen semptomlar arasında halsizlik-yorgunluk, nefes darlığı, öksürük, eklem ve kas ağrıları, göğüs ağrısı, çarpıntı, baş ağrısı, uykusuzluk, hafıza ve konsantrasyon problemleri, iğnelenme hissi gibi nöropatik şikayetler, ishal, saç

dökülmesi ve denge bozukluğu yer almakla birlikte hastalar bir veya daha fazla semptomdan yakınıyor olabilirler.

COVID-19 hastalığını atlatanlarda kronik dönemde yaşanan semptom ve şikayetler, 2002'deki SARS-CoV ve 2013'deki MERS-CoV ile benzerlik göstermektedir. Yapılan bir meta-analiz çalışmasında, hospitalize olan SARS ve MERS hastalarından hayatta kalan hastalarda taburculuktan 6 ay sonra hastaların %25'inde egzersiz kapasitesi ve akciğer fonksiyonunun azaldığı ve bir yılın sonunda ise hastalığı atlatanlarda anksiyetik bozukluk, depresyon, travma sonrası stres bozukluğu (TSSB), uyku bozukluğu ve düşük yaşam kalitesinin mevcut olduğu tespit edilmiştir (13). Şiddetli COVID-19 hastalığı geçirip, ARDS gelişen ve yoğun bakım yatışı olan risk teşkil eden hastaların da Post-COVID süreçte benzer tablo yaşamaları muhtemeldir.

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, COVID-19 salgını sürecinde Türkiye'de pandemi hastanesi olarak ilan edilen ilk ve tek üniversite hastanesidir. Çalışmamızın amacı, SARS-CoV-2 Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PCR) testi pozitif gelip kesin COVID-19 hastalığı sebebiyle yoğun bakım ünitemizde tedavi edip sağlıklı taburcu ettiğimiz hastaların Post-COVID dönemdeki kalıcı ve yeni başlayan semptomları ile hastalığın solunum fonksiyonları, fonksiyonellik ve bağımsızlık düzeyi, uyku kalitesi ve yaşam kalitesi üzerindeki etkilerini değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. COVID-19

2.1.1. Tanım

2019 yılı Aralık ayı sonlarına yaklaşırken Çin'in Hubei eyaletindeki Wuhan'da etiyojisi bilinmeyen üst solunum yolu enfeksiyonu vakaları ortaya çıktı (14). Salgına sebep olan bu ajanın yeni bir beta koronavirüs olduğu saptandı. Virüsün insandan insana bulaştığı, ana bulaş yolunun solunum ve damlacık enfeksiyonu ile olduğu ancak yapılan çalışmalarda aktif dışkı pozitifliğinin olduğu ve fekal-oral yolla bulaşın da mümkün olabileceği gösterildi (15,16). Bu virüs insanlarda basit bir üst solunum yolu enfeksiyonundan şiddetli ve bazen de ölümcül olan pnömoni ile ARDS tablolarına yol açtı. Çok kısa bir zaman zarfında pandemiye yol açan bu etken sonrasında SARS-CoV-2 olarak isimlendirildi, yol açtığı hastalık tablosuna ise DSÖ tarafından COVID-19 hastalığı denildi.

2.1.2. Tarihçe

Yakın zamana kadar altı koronavirüs türünün insanlarda hastalığa sebep olduğu bilinmekteydi. 229E, OC43, HKU1 ve NL63 isimlerindeki dört virüs yaygındır ve bu virüsler bağışıklık sistemi sağlam olan bireylerde basit soğuk algınlığı benzeri tablo oluşturmaktadır (17). Diğer iki suş olan SARS-CoV ve MERS-CoV, zoonotik kökenlidir ve bazen ölümcül olan ağır hastalıklara sebep olmuştur (18). SARS-CoV, 2002 ve 2003 yıllarında Çin'in Guangdong eyaletinde ortaya çıkan şiddetli akut solunum sendromu (SARS) salgınına; MERS-CoV ise 2012'de Orta Doğu şiddetli solunum yetmezliği sendromu (MERS) salgınlarına sebep olmuştur (19,20,21). SARS-CoV, 8096 kişinin etkilenmesine ve 774 ölüme yol açmış, mortalite oranı %9,6 iken, MERS-CoV, 2494 doğrulanmış vaka ve 858 ölüme yol açmıştır, mortalitesi %34' idi (22). 2019 yılında keşfedilen global bir etki yaratan yedinci koronavirüs olan SARS-CoV-2'nin sebep olduğu COVID-19 hastalığı ise DSÖ tarafından uluslararası önem teşkil eden altıncı halk sağlığı acil durumu olarak beyan edilmiştir (23).

2.1.3. Epidemiyoloji

Etiyolojisi bilinmeyen pnömoni vakalarının ilk tespit edildiği dünyanın en kalabalık ülkesinde, Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'nden 44672 hastanın değerlendirildiği ilk rapora göre ortalama mortalite oranı %2,3 iken, ≥80 yaş grupta %14,8'lere yükseliyordu. Erkeklerde mortalite %2,8 iken kadınlarda %1,7 olarak tespit edildi. Komorbiditesi olmayanlarda mortalite oranı %0,9 iken komorbiditesi olanlarda çok daha yüksekti ve sırasıyla KVH %10,5, diyabet %7,3, kronik solunum hastalığı %6,3, hipertansiyon %6,3 ve malignitesi olanlar %5,6 mortaliteye sahipti. Ağır vakalar hastaların %13,8'ini ve kritik vakalar %4,7'sini oluşturuyordu ve kritik hastalarda mortalite oranı %49'lara yükseliyordu (24).

DSÖ 9 Ağustos 2021 tarihine kadar 4300000 ölüm ve 4 milyar doz aşı ile birlikte yaklaşık olarak 202 milyon onaylanmış vakayı bildirmiştir (25). COVID-19 hastalığının spektrumu geniştir. Hastaların çoğu enfeksiyonu asemptomatik, hafif ve orta düzeyde geçirirken %5 ile %10 oranında ciddi ve hayatı tehdit eden düzeyde geçirilmektedir. Çoklu organ disfonksiyonlarının gelişmesi, özellikle ARDS, kalp ve renal hasarın gelişmesi mortaliteyi artırır. Pediatrik hastalar tanı konulan COVID-19 vakalarının küçük bir yüzdesini oluşturmaktadır. Amerika'da yapılan bir çalışmaya göre vakaların sadece %1,7'si 18 yaş altındaydı (26).

Salgının çıktığı ilk günlerde Çin Ortak Komisyonu'ndan açıklanan rapora göre mortalite oranı %3,4 ve asemptomatik vaka sayısı nadir olarak bildirildi (27). Yine Nisan 2020 itibariyle diğer ülkelere kıyasla salgının erken vurduğu Avrupa'nın en yaşlı, Dünya'da ise Japonya'dan sonra en yaşlı nüfusa sahip İtalya'da 110574 vaka, 13555 belgelenmiş ölüm bildirildi ve mortal hastaların ortalama yaşı 80, kritik bakıma ihtiyaç duyan hastaların sa 67 bulundu (28).

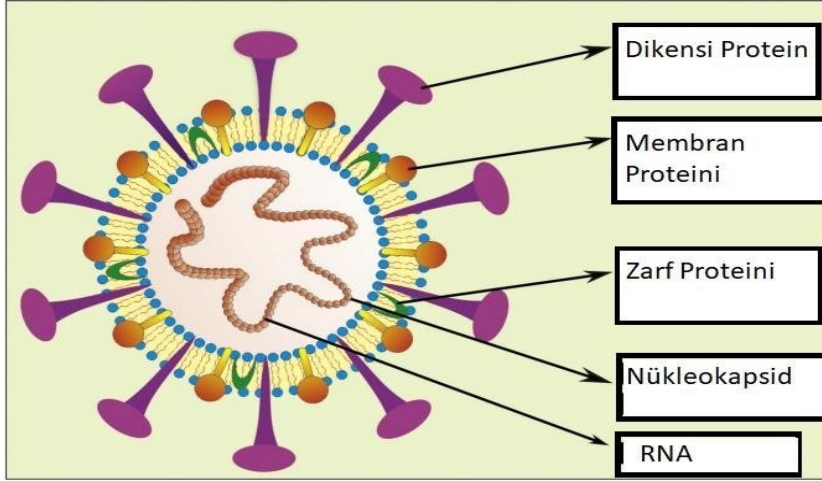
Son güncellenen verilere göre salgından yaklaşık 196 ülke etkilenmiştir ve mortalite oranları ABD'de %1,21, Almanya'da %0,53, Fransa'da %0,50, Güney Kore'de %0,13, İspanya'da %0,87, Çin'de %0,61 iken İtalya'da %0,96 ve dünyada global mortalite oranı %1,19 olarak bildirilmiştir (29). Ülkemizde 19 Mayıs 2022 tarihi itibariyle güncel verilere göre toplamda 15060112 doğrulanmış

vaka ve 98918 ölüm meydana gelmiş ve mortalite oranı %0,66 tespit edilmiştir (29). Bu çalışmanın yapıldığı tarihlerde dünyada 518 milyondan fazla doğrulanmış vaka ve altı milyondan fazla ölüm bildirilmiştir ve küresel olarak 2022 Mart sonundan itibaren vaka sayılarında düşüş gözlenmektedir (30).

2.1.4. Etken

Koronavirüsler insanlar, kuşlar ve diğer memeliler içerisinde yaygın olarak dağılabilen solunum, gastroenterik, karaciğer ve nörolojik sistem hastalıklarına sebep olan, pozitif zincirli, tek sarmallı RNA genomuna sahip zarflı virüslerdir (31,32). SARS-CoV-2 partikülünün çapı yaklaşık 60-140 nm arasındadır. Koronavirüsler, genotip ve serolojik olarak alfa, beta, gamma ve delta olmak üzere dört gruba ayrılıyor. İnsanlarda koronavirüs enfeksiyonlarına alfa ve beta-CoV' ler sebep olmuştur. SARS-CoV ve MERS-CoV, beta grubunun üyeleridir. Yapılan filogenetik çalışmalarla SARS-CoV-2'nin beta koronavirüslerin Sarbecovirus alt soyuna ait olduğu gösterilmiştir (33). Yine yapılan filogenetik araştırmalar sonucu SARS-CoV-2, SARS-CoV ile %79,5 oranında ve MERS-CoV ile %50 oranında sekans benzerliği gösteriyordu (2,34,35). Etken, aynı zamanda yarasalardaki BatCoV RaTG13 suşuna %96 oranında genomik sekans benzerliği gösteriyordu bu sebeple SARS-CoV-2'nin yarasaya kaynaklı zoonotik bir virüs olması kuvvetle muhtemeldir.

SARS-CoV-2 virüsü genomik RNA, fosfolipid membran ve proteinlerden oluşmaktadır. Viral genomik RNA tarafından, dördü major yapısal olmak kaydıyla 12 tane protein kodlanır. Bu majör yapısal proteinler içten dışarıya doğru sırasıyla fosforillenmiş nükleokapsid (N) proteini, transmembran (M) proteini, zarf (E) proteini ve virüse ismini veren dikensi Spike (S) proteindir. Virüsün konak hücreye bağlanması Spike proteinin S1 alt birimi aracılığıyla gerçekleşir. S1 subbirimi hücre yüzey reseptörünün tanınması ve bağlanmasından sorumlu olan bir reseptör bağlama bölgesi içerir ve bu sayede virüs, anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE-2) reseptörüne konak hücre üzerindeki TMPRSS2 isimli proteaz enzimi aracılığıyla bağlanır, insan akciğerlerindeki tip 2 pnömositlere böylece viral giriş gerçekleşir.



Şekil 2.1.SARS-CoV-2'nin tüm hücresel bileşenlerinin şematik görünümü (36)

Hem SARS-CoV hem de SARS-CoV-2, ACE-2 reseptörleri ile etkileşerek insanları enfekte ederler ve biyofiziksel araştırmalar SARS-CoV-2'nin ACE-2 reseptörüne 10-20 kat daha yüksek afinite ile bağlandığını ve bu yüzden insanları enfekte etme potansiyelinin daha yüksek olduğunu göstermiştir (37). ACE-2, esasında kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olup pnömositler dışında kalp, renal endotel, nöron ve bağırsak epitel hücrelerinden de eksprese edilebilen bir tip 1 membran proteindir, bu durum diğer organlarda oluşan hasarı açıklayabilir (38).

2.1.5. Risk Faktörleri

İleri yaş, erkek cinsiyet, ek komorbid hastalıklar, hipertansiyon, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, kronik akciğer hastalıkları, şiddetli obezite, immunsupresyon COVID-19 hastalık riskini ve şiddetini arttıran durumlardır.

İleri yaşın diğer tüm gribal virüslerde olduğu gibi COVID-19 hastalığı için de bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. COVID-19 hastalığının ortalama mortalitesi %2 iken, 80 yaş üstünde mortalite %21,9'a kadar çıkabilir (39). İtalya'da yapılan bir çalışmada 60 yaş altında vaka ölüm oranı %3'ün altında, 80 yaş ve üstündeki hastalarda %30'un üzerinde tespit edilmiştir (40). Başka bir araştırmada 30 yaş altı hastaların mortalite oranı %0,6, 59 yaş üstü hastaların mortalite oranı %5,1 tespit edilmiştir (41). İleri yaş ile birlikte daha fazla sayıda komorbid hastalıkların eşlik etmesi, daha zayıf vücut savunması, proinflatuar

sitokinlerin daha yüksek seviyelerde seyretmesiyle hastalık daha kötü progresyon gösterir.

COVID-19 kliniği cinsiyete göre de değişiklik gösterir. Kadınlarda premenopozal menstrüasyon siklusunun ve östrojen gibi kadınlık hormonlarının klinik şiddeti hafiflettiği, bu dönemde kadınların erkeklere göre daha hafif klinik geçirdiği fakat postmenopozal dönem için bu farkın olmadığı gösterilmiştir.

Amerika'daki bir araştırmaya göre ileri yaş, erkek cinsiyet ve obezite şiddetinin artması, vücutkitle indeksinin (VKİ) $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ yüksek mortalite ile ilişkili ve yine artan yaş, erkek cinsiyet ve sigara tüketiminin hastane yatışı sırasında oksijen gereksinimini arttırdığı tespit edildi. Sigara tüketiminin ciddi hastalık semptomları riskini 1,4 kat, yoğun bakım ünitesine yatış ve mekanik ventilasyon ihtiyacını 2,4 kat arttırdığı gösterilmiştir (42). Sigaranın vasküler endotelial hasara yol açması, mukosilyer aktiviteyi bozması ve tüketen kişilerde ellerin sürekli ağza gitmesiyle kontaminasyon oranının artması bu durumla ilişkili değerlendirilmiştir.

New York'ta 3615 COVID-19 hastası üzerinde yapılan bir çalışmaya göre VKİ $< 30 \text{ kg/m}^2$ olanlara göre YBÜ'ne yatış sıklığı VKİ $30-34 \text{ kg/m}^2$ olan hastaların 1,8 kat, VKİ $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ olan hastalarda 3,6 kat artmıştı (43). VKİ $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ olmasının invaziv mekanik ventilasyon (İMV) ihtiyacını 7 kat arttırabildiği raporlanmıştır (44). Obezite havayolu direncinin artmasına, solunum kaslarının zayıflamasına, akciğer hacminin azalmasına, gaz alışverişinin bozulmasına, yüksek leptin ve düşük adiponetin seviyeleri ile bağışıklık yanıtının azalmasına yol açar (45). Obezlerde TNF- α , IL-6, CRP seviyeleri daha yüksektir, proinflamatuvar yanıt fazladır, sitokin fırtınası riski yüksektir (46). Yapılan bir araştırmaya göre SARS-CoV-2 için reseptör rolü üstlenen ACE-2 reseptörleri, adipositlerden akciğerdekinden daha yüksek oranda salgılanıyordu ve bu mekanizma obezleri enfeksiyona daha duyarlı hale getiriyordu (47).

Diyabet ve COVID-19 mortalitesini inceleyen ilk meta-analiz çalışmasında diyabetin mortaliteyi 1,7 kat arttırdığı gösterilmiştir (48). İnsülin direnci glikozilasyon sonu ürünlerin sentezini uyarır, aynı zamanda proinflamatuvar

sitokinlerin, oksidatif stresin, adezyon moleküllerinin üretimini indükler ve bu durum daha yüksek enfeksiyon oranına, daha kötü prognoza sebep olur (49). Aynı zamanda, COVID-19 hastalığında olduğu gibi virüslerin sebep olduğu enfeksiyonlar, pankreatik beta hücrelerinin yıkımına ve insülin salınımının azalmasına, glukoz toleransının bozulmasına yol açar (50).

Yaş ve cinsiyet uyumlu 125 COVID-19 hastasının incelendiği retrospektif bir kohort çalışmasında hipertansiyonu olan grubun mortalitesi %10,3, olmayanların mortalitesi %6,4' idi. HT olanların %21,3'ü şiddetli enfeksiyon ve ölüm oranına sahipti. HT olanlarda daha yüksek düzeyde CRP, IL-6 ve prokalsitonin düzeyleri vardır, inflamasyon yanıtı daha ciddidir (51).

Çocuklarda COVID-19 asemptomatik ve hafif düzeyde seyreder, ağır hastalık tablosu nadirdir. 0-17 yaş arası çocuklarda yapılan çalışmalar <1 yaş, ek hastalık varlığı ağır hastalık tablosuyla ilişkilendirdi ve hastalıkların kronik akciğer hastalığı, KVH, immunsupresyon, maligniteler, trombositopeni, anemi, epileptik ensefalopati, otizm, CHARGE ve DiGeorge sendromu olduğu gösterildi (52,53). Çocukların hastalığı hafif geçirmelerinin ve SARS-CoV-2'ye daha az duyarlı olmalarının muhtemel sebebi çocukların nazal epitellerindeki virüs için reseptör rolü olan ACE-2'nin ekspresyonunun yetişkinlere göre daha az olmasıdır (54,55).

2.1.6. Klinik Belirtiler

COVID-19 hastalığının spektrumu geniştir, asemptomatik enfeksiyondan ciddi solunum yetmezliğine uzanan geniş bir semptom yelpazesi mevcuttur. En sık görülen semptomlar ateş (%88,7), öksürük (%67,8), halsizlik-yorgunluk-tükenmişlik (%38,1), balgam üretimi (%33,7), nefes darlığı (%18,7), miyalji ve artralji (%14,9), boğaz ağrısı (%13,9), baş ağrısı (%13,6)'dır. Mide bulantısı ve kusma (%5), burun tıkanıklığı (%4,8), ishal (%3,8), hemoptizi (%0,9) daha nadir görülen semptomlardır (15). Semptomlar temastan sonra en sık beş ve yedinci günler arasında görülür ancak kuluçka süresi 0-24 gün arasında değişebilir (56).

Hastalığın şiddeti temel olarak 3 gruba ayrılabilir:

- Hafif hastalık (%81), pnömoninin eşlik etmediği veya hafif düzeyde pnömoninin olduğu durumdur.
- Şiddetli hastalık (%14); nefes darlığı, taşipne (solunum sayısı \geq 30/dk), kan oksijen satürasyonu (SpO₂) \leq 93 ve parsiyel arteryal oksijen basıncının inspire edilen fraksiyone oksijene oranı (PaO₂/FiO₂) <300 ile karakterize olan hipoksemi, akciğer infiltrasyonlarının 24 ile 48 saat içinde %50'den daha fazla olduğu,
- Kritik hastalık (%5); solunum yetmezliği (ARDS), septik şok ve çoklu organ disfonksiyonu sendromunun (MODS) eşlik ettiği klinik tablodur (57).

Hastalığın ilk fazı olan hafif hastalık, genellikle temastan sonraki ilk 7 gün içerisinde ortaya çıkar. Tat-koku kaybı, ishal ve kusma gibi gastrointestinal belirtiler de yaşanabilir. Hastalık progrese olup şiddetlenirse yaklaşık 10. günde ikinci faz başlar. Öksürük, nefes darlığı, SpO₂'de düşüşlerle karakterize orta dereceli pnömoni tablosu gelişir. Laboratuvar parametrelerinde CRP, D-dimer, ferritin gibi inflamasyon belirteçlerinin artışı aşırı inflamasyon yanıtını ve protrombotik süreci yansıtır. Hastalığın 3. Fazında hipoksemi, ateş ve dispnenin kötüleşmesiyle şiddetli pnömoni görülür. Bu evre özellikle IL-2, IL-6, TNF- α hipersitokinemisi ile karakterize inflamatuvar immun yanıt hiperreaksiyonu ile karakterizedir. Hipersitokinemi, damar endotel hasarına ve doku faktörü maruziyetine sebep olarak tromboembolik olaylar ve yaygın damar içi pıhtılaşması (DIC) ile artan kanama riskine sebep olur, sitopeniler ve artmış D-dimer ile karakterizedir. Solunum yetmezliği ARDS'ye dönüşür ve toraks bilgisayarlı tomografisi (BT)'deki konsolidasyon, buzlu cam opasitelerinde alevlenme gelişir. Diğer ciddi komplikasyon, viral yayılma ve inflamatuvar hiperaktiviteye bağlı sepsistir ve MODS'a ilerler. Sistemik inflamasyon, troponin ve N-terminal prohormon beyin natriüretik peptid (NT-proBNP)'in artmasına, böylece miyokard hasarı ve kardiyovasküler komplikasyonlara yol açar (58).

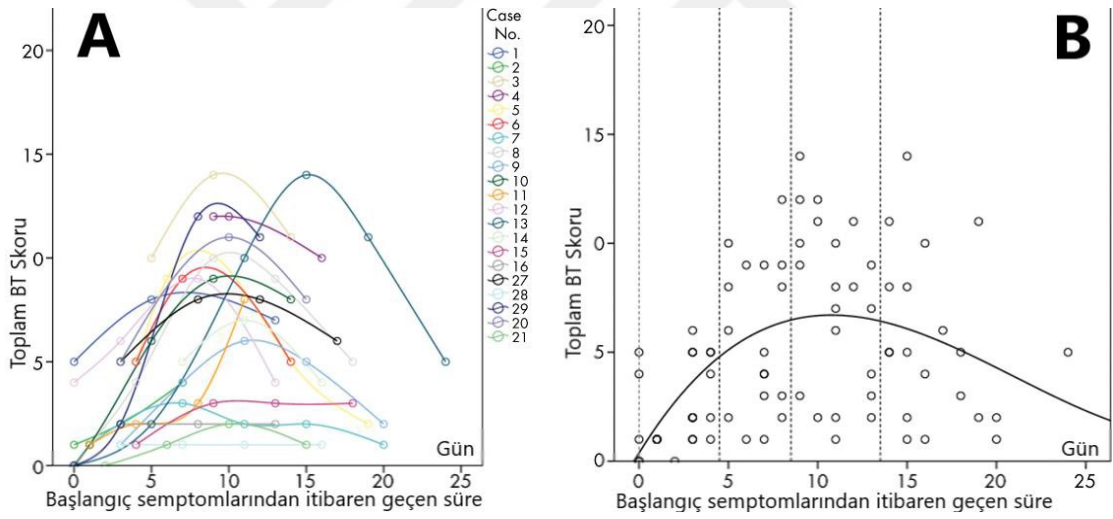
2.1.7. Radyolojik Bulgular

COVID-19 pnömonisinin akciğer tutulumunun ciddiyetini belirlemek ve COVID-19'un ilk tanısından tedavi ile hastalığın iyileşmesine kadarki süreçteki değişimleri gözlemlemek için toraks BT kullanılmaktadır. Toraks BT, akciğer radyografisine göre daha üstündür lakin toraks BT'nin COVID-19 hastalığında birinci basamak tanı ve tarama aracı olarak kullanılması önerilmemektedir (59). Tanıda kullanılan altın standart yöntem bronkoalveolar lavaj, balgam, nazofarengeal ve burun sürüntüsü gibi alt ve üst solunum yolu numunelerinde çalışılan Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PCR) ile viral genomun tespit edildiği nükleik asit amplifikasyon testidir.

COVID-19 tanısı almış kişilerde toraks BT duyarlılığı %86-98 arasında olmakla birlikte RT-PCR ile kıyaslandığında daha yüksek duyarlılığa ve daha düşük yanlış negatifliğe sahiptir. COVID-19 teşhisi için BT görüntülemesinin uyarı oluşturduğu durumsa COVID-19 radyolojik özelliklerinin diğer viral pnömonilerle örtüşmesi ve özgüllüğünün düşük (%25) olmasıdır (60). Yapılan bir çalışmaya göre COVID-19 tanısı doğrulanmış hastalığın erken dönemindeki (0-2 gün) hastaların %56'sında toraks BT görüntülemesi normaldi. Bu nedenle toraks BT, semptom başlangıcından hemen sonra sınırlı duyarlılığa ve negatif prediktif değere sahip, COVID-19 ekartasyonu için güvenilir bağımsız bir araç değildir (61).

COVID-19 tanılı hastalarda ana karakteristik toraks BT görüntüsü bilateral periferik buzlu cam alanları ve konsolidatif opasitelerdir (61). Akciğer parankimindeki tutulumlar genellikle bilateral, multilober, periferik, subpleval ve posterior yerleşimlidir. En sık gözlenen bulgu buzlu cam alanları (%57-98), konsolidasyon alanları (%2-64), retiküler patern (%59)'dir. Kaldırım taşı paterni, hava bronkogramları, bronşiektazi, plevral kalınlaşma ve efüzyon, nodüller, halo ve ters halo işareti, mediastinal lenfadenopatiler daha nadir görülür (62). Toraks BT görüntülerinde akciğerlerin bazalinde daha fazla opasite alanlarının görülmesinin sebebi bazallerdeki alveolar epitelyal hücrelerin daha fazla ACE-2 ekspresyonu yapmalarıdır (63).

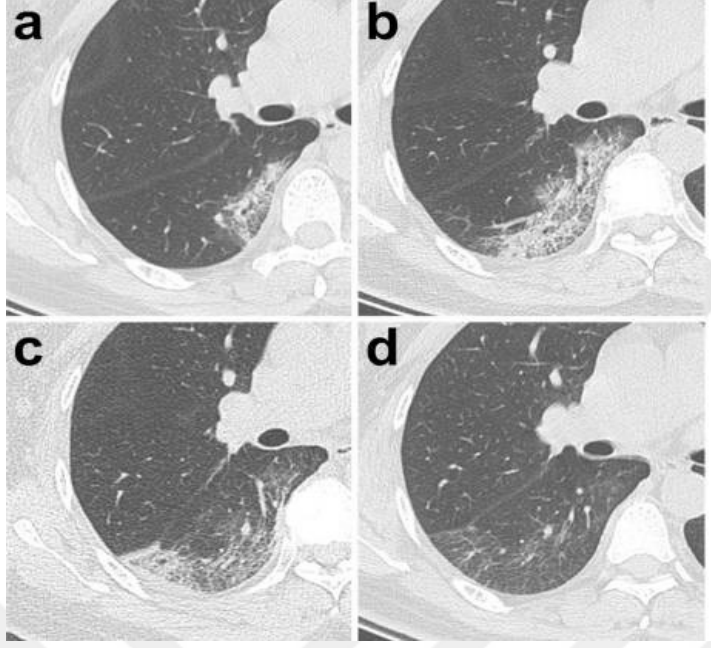
Yapılan bir araştırmaya göre COVID-19 pnömonisinden iyileşenlerin çoğunda, semptom başlangıcından yaklaşık 10 gün sonra BT'de en yüksek akciğer tutulumu mevcuttu. Göğüs BT'de iyileşme belirtileri, semptom başlangıcından yaklaşık 14 gün sonra başladı. İlk semptomun başlamasından hastalığın erken evresinde (0-4 gün) en sık görülen radyolojik bulgu tek taraflı ya da bilateral alt loblarda subplevral buzlu cam alanlarıdır. Progresif evrede (5-8 gün), bilateral ve multilober buzlu cam alanlarının yaygınlaşıp birleşmesi ile kaldırım taşı görünümü ve konsolidasyon alanları mevcuttur. Pik evrede (9-13 gün), yaygın buzlu cam alanları ve konsolide alanlar, kaldırım taşı görüntüleri, parankimal bantlar ile diffüz akciğer tutulumu mevcuttur. Absorbsiyon evresinde (≥ 14 gün), konsolide alanlar regrese olur, kaldırım taşı paterni kaybolur fakat buzlu cam alanları görünebilir ve fibrotik sekel değişiklik gözlemlenir (64).



Şekil 2.2. Semptomların ilk olarak başlamasından itibaren toraks BT görüntülemelerinde akciğer tutulumundaki değişiklikler.

A: Grafik, her hasta için ayrı ayrı toplam BT skorundaki dinamik değişikliğı gösterir.

B: Grafik, 10. günde ortaya çıkan pik seviyedeki akciğer tutulumunun toraks BT değişikliklerini gösterir (64).



Şekil 2.3. Üç gündür devam eden inatçı ateş (38.8°C) ile başvuran 47 yaş kadın hastadaki toraks BT görüntülerinin karakteristik gelişimi

- a: Hastalığın 3. günündeki sağ alt lobda olan minimal konsolidasyonlu küçük bir subplevral buzlu cam alanı
- b: Hastalığın 7. günündeki minimal konsolidasyonlu üst üste binmiş interlobuler ve intralobulerseptal kalınlaşmanın olduğu kaldırım taşı paterni ile yayılmış buzlu cam alanı
- c: Hastalığın 11. gününde yeni gelişen subplevral konsolidasyon alanı ve daha önceki buzlu cam alanının minimal rezolüsyonu
- d: Hastalığın 20. gününde minimal sekelli buzlu cam alanları ve parankimal bantlar, fibrotik değişikliklerle devam eden rezolüsyon (64).

COVID-19 hastalığı, akciğerlerde fibrotik sekel değişikliklerle ilerleyebilir. Fibröz lezyonlar, kronik inflamasyon veya proliferatif hastalıkların iyileşmesi sırasında hücresel bileşenlerin kademeli olarak skar dokularıyla değişmesiyle oluşur. Fibrozis ile hasta prognozu arasındaki ilişki tartışmalıdır. Bazı araştırmalara göre fibrozis, hastalığı stabilize eden iyi bir prognostik göstergyken bazı araştırmaların sonuçlarına göre de fibrozisin, pulmoner interstisyel fibrozis hastalığı ile sonuçlanabileceğini ve kötü prognostik gösterge olduğunu desteklemektedir (62).

2.1.8. Laboratuvar Bulguları

Şiddetli ve kritik COVID-19 hastalığı ile ilişkili laboratuvar bulguları:

- **Hemogram parametreleri:** lökositoz, lenfopeni, artan nötrofil sayısı ve nötrofil-lenfosit oranının (NLO) artışı, eozinofil düşüklüğü
- **Biyokimyasal parametreler:** ALT/AST, kreatinin, kan üre nitrojeni (BUN), LDH, CRP, prokalsitonin, IL-1 β , IL-6, troponin, ferritin yüksekliği
- **Koagülasyon parametreleri:** trombositopeni ve D-dimer, PT, APTT, fibrinojen yüksekliği

Tüm bu laboratuvar değişiklikleri hastalığın kötü prognozda olduğunu gösterir ve mortalite riskinin arttığıyla ilişkilendirilmiştir (65).

Sürekli ilerleyici lökositoz ve lenfopeni şiddetli ve ağır COVID-19 hastalarında mortalite ile ilişkilidir (66). NLO artışı, COVID-19'lularda hastalık şiddetinin bağımsız bir öngörücüsüdür (67). Bu sonuçlar nötrofilik lökositozu gösterir ve artan nötrofil ve lökosit sayısı COVID-19'un kötü prognostik belirteçidir. Serum CRP ve prokalsitonin yüksekliği, hastalığın prognozu, şiddetli COVID-19 hastalarının mortalitesi için risk faktörü olup aynı zamanda sitokin fırtınasının da bir göstergesidir (66,68). COVID-19 hastalığında, IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 ve TNF- α sitokinlerinin salınımı artmıştır. IL-6, IL-8 ve TNF- α yüksekliği mortalite ile ilişkili bulunmuştur (69).

Yüksek D-dimer seviyeleri, COVID-19 tanılı hastalarda yaygındır ve sepsis sebepli koagülopati ve ciddi COVID-19 vakalarında daha yüksek tromboembolik riskle ilişkili bulunmuştur (70,71). Ferritin yüksekliği de COVID-19 hastalığı için kötü prognostik belirteçtir ve mortaliteyle ilişkilidir. Sitokin fırtınası gelişimi, hiperferritinemiye ve çoklu organ yetmezliğine sebep olur (72). Özellikle ağır ve kritik durumdakilerde olmak üzere COVID-19 tanılılarda doğrudan yolla artan trombosit yıkımı ve tüketimi, azalmış trombosit üretimi ve dolaylı olarak hepatik hasara bağlı trombositopeni sıklıkla gözlenir (73).

LDH yüksekliği COVID-19 hastalığı için kötü prognostik belirteçtir ve şiddetli hastalıkta LDH değeri, şiddetli olmayan vakalara göre 1,54 kat yüksek tespit edilmiştir (74). Hastalığın başlangıcındaki yüksek LDH değerleri ARDS

riskini 1,61, mortaliteyi 1,30 kat arttırdığı gösterildi (75). Matematiksel bir modelleme çalışmasında LDH yüksekliği, CRP ve lenfopeninin diğer belirteçlere göre mortaliteyi öngörmeye en değerli prediktif faktör olduğu gösterilmiştir (76).

Akut böbrek hasarı, COVID-19 hastalarında gelişebilir ve kötü prognostik bir faktördür, artmış mortalite riski ile ilişkilidir. Ağır hastalık tablosu olanlarda BUN seviyesi %13,1, serum kreatinin seviyesi %14,4 prevalansla hastalığı hafif atlatanlara göre daha yüksek seviyelerdedir (77). COVID-19 hastalarında kardiyak hasar gelişebilir, kardiyak troponin I (cTnI), gelişen kardiyak hasarın biyobelirtecidir, hastalığın prognozu ve mortalitesi ile ilişkilidir. YBÜ'sine yatan hastalarda yatmayanlara göre daha yüksek cTnI seviyeleri tespit edilmiştir (78).

2.1.9.Sitokin Fırtınası

İmmün sistem hücrelerinin aşırı aktivasyonu sonucu inflamatuvar sitokin ve kimyasal mediatörlerin aşırı üretimi, şiddetli lenfopeni, trombositopeni ve çoğu organ sisteminde masif mononükleer hücre infiltrasyonu ile karakterize olan sitokin fırtınası, COVID-19 hastalığında hastalığın şiddetini alevlendiren ve potansiyel olarak ölümcül bir bağışıklık sistemi hastalığıdır (79).

Çeşitli otoimmün hastalıklara, ilaçlara, kimerik antijen reseptör (CAR)-T hücre tedavisi gibi immün modülatör tedavilere, özellikle viral enfeksiyonlar başta olmak üzere enfeksiyonlara sekonder sitokin fırtınası gelişebilir (80). SARS-CoV-2 enfeksiyonu da hemofagositik lenfositopeni, MAS veya diğer adıyla sitokin fırtınasına neden olabilir. Virüs, ACE-2 reseptörleri aracılığıyla konak hücreye girdiğinde doğal öldürücü ve CD8 pozitif sitotoksik T lenfositler, monosit ve makrofajlar aktive olur, sonrasında aşırı miktarda IL-1, IL-6, TNF- α , IL-8 gibi proinflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin salınımı gerçekleşir, doğal ve kazanılmış bağışıklık yanıtı indüklenir. Bu aşırı hiperinflamatuvar reaksiyon, vasküler permeabiliteyi artırır, plazma proteinlerinin sızıntısına, alveollerde eksüdatif sıvı birikimine ve DIC gelişimine katkıda bulunur, sonunda pulmoner hasar, ARDS ve MODS tabloları gelişir (81). Tedaviye rağmen dirençli ateş, CRP, D-dimer ve ferritin yüksekliği, lenfopeni, hipofibrinojemi ve ALT/AST değerlerinde bozulma olan hastalarda sitokin fırtınasından şüphelenilmelidir. Bu durumu erken

tanımak ve IL-1 reseptör antagonisti (Anakinra), IL-6 reseptör antagonisti (Tocilizumab), hidrksiklorokin, kortikosteroidler, mezenşimal kök hücre modaliteleri ile tedavi etmek mortaliteyi önlemek için esastır.

Tablo 2.1. COVID-19 hastalığının ciddiyeti ile ilişkili semptom, sitokin salınımı ve T hücre ilişkili lenfopeni durumu (82)

COVID-19'un durumu	Enfekte olmayan birey	Hafif ve orta dereceli COVID-19	Şiddetli COVID-19
Belirtiler	Semptom yok	Ateş, kas ağrısı, yorgunluk veya nefes darlığı	Ateş, kas ağrısı, yorgunluk, dispne, ARDS veya MODS
Sitokin kalıpları	Sitokin yok	↑IL-6, IL-10 ve TNF-α	↑↑IL-6, IL-10, TNF-α, IL-2 ve MCP-1*
T hücre lenfopeni	Değişiklik yok	↓Lenfositler (CD4 ⁺ T ve CD8 ⁺ T hücreleri)	↓↓Lenfositler (CD4 ⁺ T hücreleri, özellikle CD8 ⁺ T hücreleri)

*: monositkemoatraktan proteini-1

2.1.10. Tedavi

COVID-19 hastalığında tedavi hastalığın şiddetine göre değişmektedir. Hafif hastalık tablosu olanlarda semptomatik tedavi ve evde izolasyon önerilirken, akciğer radyografisi veya toraks BT'de bilateral infiltrasyonu veya multi-lober tutulumla hafif-orta şiddette pnömoni tablosu olup solunum sayısı ≥ 24 /dk, SpO₂ ≤ 93 , başvuru anındaki kan tetkiklerinde kötü prognostik belirteçleri olan hastaların hastaneye yatırılarak takip edilmesi önerilmektedir.

Yoğun bakım ünitesine yatış endikasyonları:

- Dispne ve solunum distresi bulguları varlığı (solunum sayısı > 30 /dk),

5 lt/dk oksijen tedavisine rağmen SpO₂ <%90 veya PaO₂ <70 mmhg olması, ARDS gelişimi (PaO₂/FiO₂<300),

- Akut böbrek hasarı, karaciğer fonksiyon testleri (KCFT) değerlerinde bozukluk, konfüzyon, akut kanama diyatezi gibi çoklu organ disfonksiyonu gelişimi,
- Sepsis, septik şok gelişimi, laktat >2 mmol, kapiller geri dönüş bozukluğu ve cutis marmoratus gibi cilt bozukluklarının varlığı
- Hipotansiyon (90/60 mmhg veya ortalama arter basıncı<65 mmhg), taşikardi (110/dk),
- Troponin yüksekliği, aritmi varlığı, miyokardit, dekompanse kalp yetmezliği, kardiyojenik şok gelişmesi ve immunsupresif durum varlığıdır.

COVID-19 hastalığının tedavisi için yoğun çalışmalar yapılmıştır, tedavi kılavuzları ülkeler arasında farklılıklar göstermektedir. Fakat şimdiye kadar COVID-19 hastalığı için onaylanmış tam etkili ve spesifik bir ilaç bulunmamıştır. Genel tedavi prensipleri viral replikasyonu engelleyen antiviral ajanlar, koagülopatik komplikasyonlar için antikoagülan ajanlar ve hiperinflamatuvar reaksiyonu engellemek için antiinflamatuvar ve immunmodulator ajanlar, oksijen terapisi, prone pozisyon uygulama, noninvaziv ve invaziv mekanik ventilasyon desteğinden oluşmaktadır.

2.1.10.1.Favipiravir

Çeşitli İnfluenza virüslerinde (H1N1, H5N1, H7N9) etkinliği kanıtlanmış ayrıca Ebola virüsü, Norovirüs, Flavivirüs, Arenavirüs, Flebovirüs, Hantavirüs ve Batı at ensefalit virüsü dahil olmak üzere birçok RNA virüsünün replikasyonunu durdurabilen, ön ilaç formunda RNA bağımlı RNA polimerazı (RdRp) seçici ve güçlü olarak inhibe eden antiviral ilaçtır (83).SARS-CoV-2 enfeksiyonunda hızlı viral klirens sağladığı, klinik belirti ve göğüs tomografisi görüntülerinde daha fazla düzelme sağladığı, geniş teröpatik güvenlik marjının olduğu gösterilmiştir (84).

2.1.10.2.Remdesivir

Viral RdRp' ı inhibe ederek etki gösteren remdesivir, adenozin analogu bir ön ilaç olup ilk olarak Ebola virüs tedavisi için kullanılmıştır. SARS-CoV-2' ye karşı in vitro etkinliği kanıtlanan ilacın plasebo gruplarıyla karşılaştırıldığı bir çalışmada orta ve şiddetli hastalığa sahip olanlarda iyileşmeyi hızlandırdığını, iyileşme oranlarını arttırdığı fakat mortalite üzerine bir etkisinin olmadığı ayrıca mekanik ventilasyona ihtiyacı olmayan şiddetli COVID-19 hastalarında etkinliğin mekanik ventilatöre ihtiyacı olanlara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (85).

2.1.10.3.Klorokin ve Hidroksiklorokin

Klorokin ve hidroksiklorokin sıtma profilaksisi ve tedavisinde kullanılan antimalaryal ilaçlar olmakla birlikte, sistemik lupus eritematozus ve romatoid artrit gibi otoimmün hastalıkların tedavisinde kullanılan antiviral etkinliği de gösterilmiş antiinflamatuvar ilaçlardır. Hidroksiklorokin, in vitro olarak SARS-CoV-2 için potansiyel reseptör olan ACE-2 reseptörünün glikozilasyonuna müdahale ederek virüsün hedef hücreye bağlanmasını engelleyerek ve endozom, lizozom gibi organellerin pH'ını arttırarak virüsün replikasyonu için gerekli olan asidifikasyonu inhibe ederek antiviral etkinlik, IL-1 β , IL-6, TNF- α gibi sitokinlerin salınımını azaltarak immunmodulator etkinlik gösterir (86). Salgının başlarında COVID-19 hastalığı profilaksisi ve tedavisinde önerilmiş olsa da artık literatürde kullanımı önerilmemektedir. Yapılan bir meta-analiz çalışmasında tek başına hidroksiklorokin COVID-19 hastalığında mortalite üzerine etkisinin olmadığı, azitromisin ile kombinasyon tedavisinde ise mortaliteyi arttırdığı tespit edildi (87). Klorokin ve hidroksiklorokin kardiyovasküler toksiktirler, tek başına hidroksiklorokin kullanımı QT uzamasına yol açarken azitromisinle kombinasyon tedavileri QT intervalinde daha da fazla uzamaya sebep olur (88).

2.1.10.4.Tocilizumab

Tocilizumab hem çözünebilir hem de membrana bağlı IL-6 reseptörlerine bağlanıp, bu sinyal yolağını inhibe ederek IL-6'nın proinflamatuvar etkilerini baskılayan, sitokin fırtınasının tedavisinde etkili rekombinant immüno globulin G1

yapısındaki monoklonal antikor ajandır. Yapılan bir meta-analiz çalışmasında tocilizumab'ın COVID-19'da mortaliteyi %12 azalttığı gösterilmiştir (89). Randomize kontrollü çalışmalarda tocilizumab'ın oksijen ve invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacını azalttığı, mortaliteyi azalttığı fakat yoğun bakım ünitesine kabulü etkilemediği gösterilmiştir (90).

2.1.10.5.Anakinra

IL-1 α ve IL-1 β 'yi inhibe ederek inflamatuvar yanıtı baskılayan COVID-19'a bağlı sitokin fırtınasında etkili rekombinant IL-1 reseptör antagonistidir. 1185 hastanın incelendiği bir meta-analizde anakinranın mortaliteyi azalttığı, CRP >100 mg/l olan hastalarda mortaliteyi azaltmada daha etkili olduğu, sekonder enfeksiyon gelişmesinde anlamlı bir artış olmadığı gösterilmiştir (91).

2.1.10.6.Kortikosteroidler

Alerjik hastalıklar, astım, otoimmün hastalıklar ve septik şok tedavisinde kullanılan antiinflamatuvar ve antifibrotik etkisi olan kortikosteroidler, akciğerlerdeki inflamasyonu ve hasarı azaltacağı aynı zamanda proinflamatuvar sitokinlerin salımını engelleyerek hiperimmün reaksiyonu önleyeceği için COVID-19 hastalığında fayda sağlayabilecek ilaçlardır. Yapılan en kapsamlı çalışmalardan birinde deksametazon tedavisinin verildiği 2104 ve standart tedavi verilen 4321 kişinin oluşturduğu iki grubun 28 günlük mortaliteleri karşılaştırılmıştır. İMV ile veya İMV ihtiyacı olmadan oksijen desteği alanlarda mortalite oranı deksametazon alan grupta daha düşük saptandı, oksijen tedavisi ihtiyacı olmayanlarda ise mortalite açısından fark tespit edilmedi (92). Şiddetli hipoksemisi olan hastalarda yapılan son çalışmaya göre deksametazon tedavisinin mortaliteyi azalttığı fakat düşük doz ve yüksek doz tedavi alanlarda belirgin bir fark olmadığı, optimal doz için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu görülmüştür (93).

2.1.10.7. Antikoagülan Tedavi

SARS-CoV-2, damar endotel hasarına yol açarak ve kompleman sistemini aktive ederek inflamatuvar ve mikrotrombotik süreçleri tetikler, COVID-19 hastalığı böylece venöz tromboemboli (VTE), koagülopati, mikrotrombotik komplikasyonlarla seyrederek. COVID-19 hastalarında %20 oranında, şiddetli hastalık geçirenlerde daha yüksek oranda VTE riski olduğu gösterilmiştir (94). Çalışmalar, COVID-19'a sekonder olmayan ARDS hastalarıyla (%2,1) kıyaslandığında COVID-19'a sekonder ARDS hastalarının (%11,7) başta pulmoner emboli olmak üzere daha fazla tromboz yatkınlığını tespit etmiştir (95). COVID-19 hastalarında trombotik komplikasyonları engellemek amacıyla erken zamanda düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) ile profilaksi yapılmalıdır.

2.1.10.8. Oksijen Tedavisi ve Solunum Desteği

COVID-19 hastalığı sebebiyle hospitalize edilen ağır pnömoni olguların ortalama %70'inde oksijen desteğine ihtiyaç duyulmaktadır. Parmak ucu okunan SpO₂ <%92 olduğunda hedef oksijen saturasyonu %92 ile %96 arasında olacak şekilde nazal kanülle veya basit yüz maskesiyle konvelesan oksijen desteği sağlanmalıdır. Şayet 5 lt/dk üzerinde akım ihtiyacı mevcutsa rezervuarlı (torbalı) tekrar solumasız oksijen maskeleri kullanılmalıdır. Bu sayede 10-15 L/dk akımla, >%85 FiO₂ (inspire edilen oksijen fraksiyonu) sağlanabilmektedir fakat 6 saatten uzun süre %60 üstünde oksijen verilmesi oksijen toksisitesine sebep olabilir. Solunum yetmezliği yaşayan bilinci açık hastalarda İMV ihtiyacını engellemek için uygulanan standart oksijen terapilerine ilaveten en fazla 60L/dk akım hızıyla %21-100 oranında oksijen desteği sağlayabilen yüksek akışlı nazal kanülle oksijen tedavisi (HFNC) ve non-invaziv pozitif basınçlı ventilasyon (NPPV) da kullanılmaktadır (96). Yeterli oksijenasyon sağlanamıyorsa gecikmeden İMV desteğine geçilmesi önerilmektedir fakat yine de mümkün mertebede noninvaziv yaklaşımlarla oksijenasyon devam ettirilmeli ve entübasyon olabildiğince ertelenmelidir(97).

COVID-19'a bağlı akut hipoksemik solunum yetmezliği sebebiyle tedavi edilen hastalarda HFNC ile konvansiyonel oksijen tedavisini karşılaştıran iki

Fransız gözlemsel çalışması, HFNC ile entübasyon oranlarının azaldığını fakat mortalite oranları açısından fark olmadığını göstermiştir (98,99). HFNC kullanmanın potansiyel tehlikelerinden biri entübasyonu geciktirmesinden ötürü mortaliteyi artırma ihtimalidir. HFNC, PaO₂/FiO₂ >200 mmHg olan hastalarda daha faydalı bir yöntem olup bu oranın <200 mmHg olması durumunda entübasyon ihtiyacının arttığı gösterilmiştir.

NPPV, kollabe olmuş alveolleri açan, özellikle KOAH ve kalp yetmezliğinde mortaliteyi ve entübasyon ihtiyacını önemli oranlarda azalttığı kanıtlanmış tedavi yöntemidir. Bilinci açık, hemodinamik olarak stabil, havayolu açıklığını koruyabilen hastalarda Helmet veya yüze tam oturan full-face maske ile uygulanmakta olan bu tekniğin hafif ARDS tablosunda entübasyon ihtiyacını azaltırken öte yandan orta ve ağır ARDS tablolarında entübasyonu geciktirip mortaliteyi arttırabildiği bildirilmiştir. COVID-19 hastalığı olanlarda yapılan bir araştırmaya göre Helmet ile NPPV uygulamasının HFNC göre İMV ihtiyacını daha çok azalttığı gösterilmiştir (100).

İlk olarak 1970 yıllarında hipoksik solunum yetmezliğiyle İMV ihtiyacı olan hastalarda uygulanan prone pozisyonun oksijenasyonu iyileştirdiği kanıtlanmıştır (101). Göğüs duvarı kompliyansı ve ekspirum sonu akciğer hacmini değiştirerek alveollar kollapsı ve distansiyonu azaltır ve böylece gaz değişimini, ventilasyon/perfüzyon (V/Q) oranını ve oksijenasyonu artırır. COVID-19 hastalığı sebebiyle ekstübe olarak takip edilen 56 hastanın 47'sine en azından 3 saat prone pozisyon uygulandığı bir çalışmada hastaların supin pozisyonda ortalama PaO₂/FiO₂ değeri 180 mmHg iken, prone pozisyonda 285 mmHg ölçülmüş ve oksijenasyonun iyileştiği gösterilmiştir (102). Koronavirüs ilişkili Kritik Hastalarda Sepsis Sağ Kalım Kampanyası 2019 kılavuzunda orta ve ağır şiddetli hastalığa sahip olup, entübe ve özellikle PaO₂/FiO₂ <150 olanlarda kontrendike durum yoksa 12 ile 16 saat boyunca yüzüstü pozisyon uygulanmasını önermiştir (103). Uzun süreli prone pozisyonda kalan hastalarda özellikle basınca maruz kalan bölgelerde basınç ülserleri gelişebilir ve yüzde ödem oluşumu, burun kanaması, kusma, reflü, solunum devresinin yanlışlıkla ayrılması, göğüs ve sırt ağrıları gibi komplikasyonlar yaşanabilir.

Standart oksijen terapisi, NPPV, HFNC ve prone pozisyona rağmen oksijenizasyonu kötüleşen, dispneik ve taşipneik hastalar İMV ihtiyacı açısından değerlendirilmelidir. Entübe edilen hastaların oksijenizasyonu yüksek pozitif ekspiryum sonu basıncı (PEEP) ve eğer hemodinamisi stabilse prone pozisyonla desteklenmelidir ve 24 saat süreyle nöromusküler blokaj infüzyonu, recruitment manevraları, sistemik kortikosteroidler, seçilmiş uygun hastalarda veno-venöz ECMO yapılması açısından hastalar değerlendirilmelidir.

2.2. Post-COVID Süreç

Post-COVID (COVID sonrası durum), asemptomatik hastalıktan şiddetli-kritik hastalığa kadar COVID-19 hastalığının herhangi bir spektrumu sonrasında ortaya çıkabilen ve alternatif bir tanı ve sebeple ile açıklanamayan, hastalığın ilk belirtilerinin başlangıcından 12 hafta sonra görülen yeni başlayan veya kalıcılık gösteren semptom ve anormallikler olarak tanımlanır. Post-COVID durum için muhtemel patofizyolojik sebepler arasında, hastane yatışı sırasında ortaya çıkan hastalığa bağlı sekeller ile direkt viral toksisiteye bağlı hücresel hasar, proinflamatuvar sitokinlerin aşırı salımıyla ortaya çıkan immun sistem tepkileri, mikrovasküler ve damar endotelial hasarı, hiperkoagülabilitateye yatkınlık ve ACE-2 enzim yolağındaki değişiklikler bulunmaktadır (104). Post-COVID süreçte en sık yaşanan klinik belirtiler, nefes darlığından solunum cihazından ayrılmanın zorlaşması ve fibrotik akciğer hasarına kadar uzanan pulmoner sistem semptomları olmakla birlikte diğer sık görülen semptomlar halsizlik-yorgunluk, uykusuzluk, yaşam kalitesinde azalma, unutkanlık ve dikkat eksikliği, baş ağrısı, saç dökülmesi ve akut tromboembolik olaylar yer almaktadır (105). Hastalarda kronik süreçte oluşan bu kalıcı semptomlar zaman içerisinde dalgalanmalar gösterip, remisyon ve relapslarla seyrededilir.

İleri yaş, kadın cinsiyet, altta yatan komorbid durumların mevcudiyeti ve ağır hastalık tablosu kronik süreçte kalıcı semptomlar, yaşam kalitesinde azalma, fonksiyonellik ve aktivitelerde kısıtlanma, uyku bozukluğu gibi Post-COVID durum gelişme riskini artırmaktadır. Post-COVID durum yaşayanların üçte birinden fazlasında altta yatan ek sistemik hastalık mevcuttur ve en sık görülen komorbiditeler sırasıyla HT, DM, KVH, kronik akciğer hastalıkları ve obezitedir.

Hospitalize edilerek tedavi görenlerde Post-COVID durum gelişme sıklığına dair yayınlanan raporlar %32,6 ile %87 arasında değişmektedir (106). Post-COVID durum, şiddetli hastalık tablosu yaşayanlarda daha sık görülmekle birlikte hastalığı asemptomatik veya hafif atlatanlarda da %10 ile 30 sıklıkla yaşanabileceği bildirilmiştir.

107 servis yatışı, 27 yoğun bakım yatışı olan 134 hastanın incelendiği bir çalışmada hastaların %86'sı post-COVID süreçte en az bir semptom yaşadıklarını belirtmiştir. Nefes darlığı hastaların %60'ında post-COVID süreçte en sık bildirilen semptomdu, sonrasında sırasıyla miyalji (%51,5), anksiyete (%47,8), aşırı yorgunluk (%39,6), düşük ruh hali (%37,3), uyku bozuklukları (%35,1) mevcuttu. Kadınların anksiyete, miyalji, halsizlik-yorgunluk, düşük ruh hali, uyku bozuklukları, hafıza problemleri yaşama sıklığı erkeklere kıyasla daha yüksek tespit edilmişti (107).

Şiddetli ve kritik tabloda COVID-19 hastalığı geçiren 565 hastanın değerlendirildiği takip çalışmasında %48,8 hastanın taburculuktan 2 ay sonra en az bir semptom tariflediği ve 1 yıl sonra %31,7 hastanın kalıcı semptom yaşadığı belirtilmiştir. En sık görülen semptomlar sırasıyla %27,1 pulmoner semptomlar (nefes darlığı, öksürük, oksijen gereksinimi), %18,2 nöropsikiyatrik semptomlar (kognitif bozukluk, hafıza kaybı, unutkanlık, baş ağrısı, tat-koku kaybı, uykusuzluk, anksiyete, depresyon), %18,2 muskuler (kas zayıflığı ve miyalji), %4,2 dermatolojik (saç ve deri dökülmesi), %1,5 hematolojik (tromboembolik olaylar) semptomlar olarak bildirilmiştir. Kadın cinsiyet, obezite, hastane yatış süresinin uzaması, YBÜ'sine yatış ve mekanik ventilasyon gereksinimi post-COVID kalıcı semptom gelişme riskiyle ilişkili bulunmuştur (105).

Kanada'da kesin COVID-19 tanısı almış hastaların semptom başlangıcından 3 ay sonra değerlendirildiği prospektif bir kohort çalışmasında hastalar EQ-5D-5L yaşam kalitesi anketi, Pittsburg Uyku Kalitesi İndeksi, California Üniversitesi San Diego Nefes Darlığı Anketi, Kırılganlık İndeksi, Hasta Sağlığı Anketi dahil olmak üzere sonuç ölçütleri ve semptomlar açısından değerlendirilmiş ve hastaların %76'sında bu ölçütlerin en az birinde, %56'sında en az ikisinde bozulma mevcuttu. En fazla yaşanan anormallikler, hastaların

%51'inde görülen en az orta düzeyde olan yaşam kalitesinde azalma ve %50 sıklıkla yaşanan nefes darlığıydı. Öksürük hastaların sadece %23'ünde mevcuttu. Sonuçlar altta yatan komorbid hastalığı olanlarda daha kötüyken ek hastalığı olmayanlarla arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi (108).

COVID-19 hastalığında akciğer hasarlanması en yaygın sıklıkta olmasına rağmen, ekstra pulmoner sistem belirtileri de bol miktarda mevcuttur. COVID-19 hastalığının akut evresinde multiple organ sistemlerindeki etkiler iyi kanıtlanmış olsa da bu belirtilerin potansiyel uzun vadeli sonuçları ortaya çıkarılmayı beklemektedir. SARS-CoV enfeksiyonuna bağlı görülen kronik dönem etkilerine benzer şekilde, post-COVID süreçte de depresyon, uyku kalitesinde kötüleşme, kronik halsizlik ve yaygın miyaljiyi kapsayan bir post-viral sendrom bildirilmiştir. SARS-CoV ve MERS-CoV'in yaptığı hasarların tanımlandığı gibi COVID-19 hastalığının da pulmoner, kardiyovasküler, merkezi sinir sistemi (MSS), renal, gastrointestinal (Gİ) ve hematolojik sistemdeki etkilerini ve psikososyal belirtiler, yoğun bakım sonrası sendromu dahil olmak üzere potansiyel uzun vadeli etkilerini anlamak ve tahmin etmek için COVID-19 hastalarını taburcu olduktan sonra izlemek gerekmektedir.

2.2.1. COVID-19 Hastalığının Organ Sistemlerine Etkisi

2.2.1.1. Pulmoner Sistem Etkileri

Pulmoner hasarın patofizyolojinde SARS-CoV-2'nin alveoler pnömositler, endotelial hücrelerde oluşturduğu hasar, perivasküler inflamasyonu içeren immunolojik hasar, monosit ve nötrofillerin işgali sonucu endotel-epitelial bariyerin hasarlanması ve proteinden zengin sıvının alveolar aralığa sızması yer almaktadır ve bu mekanizmalar diğer ARDS sebepleriyle örtüşmektedir. Diffüz alveolar hasar, miyofibroblastların proliferasyonu, mikrokistik bal peteği alanları ile pulmoner mural fibrozis görülebilir ve inflamatuvar sitokinler bu pulmoner fibrozis tablosunu şiddetlendirmektedir.

Post-COVID süreçte nefes darlığı (kronik oksijen ihtiyacı olsun veya olmasın), mekanik ventilatörden zor ayrılma, solunum fonksiyonlarında kısıtlılık,

azalmış egzersiz kapasitesi, hipoksi ve fibrotik akciğer hasarına kadar uzanan geniş yelpazede pulmoner semptom ve sekeller bildirilmektedir. Diğer etiyolojik sebeplerden kaynaklanan ARDS tablosunu atlatanlarda olduğu gibi nefes darlığı şikayeti post-COVID süreçte en sık görülen kalıcı semptomdur ve farklı çalışmalarda 60-100 günlük hasta takiplerinde %42-66 sıklıkta bildirilmiştir (109).

Post-COVID takiplerde hastalarda azalmış karbonmonoksit difüzyon kapasitesi (DLCO), restriktif pulmoner fizyoloji ve görüntülemelerde buzlu cam opasiteleri ile fibrotik sekel değişikliklerden oluşan pulmoner hasar mevcuttur. Post-COVID 6 aylık bir takip çalışmasında hastaların yaklaşık dörtte birinde, ortalama 6 dakikalık yürüme testi (6DYT) mesafesi normal referans değerlerden daha düşük saptanmıştı ve bu sonuçlar SARS ve MERS'de yapılan 6DYT sonuçlarıyla benzerdi (11). Post-COVID iki aylık hasta takiplerinde sebat eden hipoksemi sebebiyle ek oksijen ihtiyacı %6,6 ve uyku sırasında sürekli pozitif hava yolu basıncı veya solunum desteği ihtiyacı %6,9 olarak raporlanmıştır (110).

SARS, MERS pnömonileri ve ARDS tablolarını atlatanlara benzer şekilde akut COVID-19 hastalığını atlatanlarda en sık bildirilen fizyolojik bozukluk difüzyon kapasitesinde azalma olarak tespit edilmiş olup akut hastalık tablosunun şiddeti ile doğrudan ilişkili bulunmuştur. Daha az yaygın olmakla birlikte hospitalize edilen SARS-CoV-2 enfekte hastalarda post-COVID restriktif pulmoner fizyoloji paterni mevcut olabilir, bu durum da hastalığa bağlı gelişen ARDS tablosuyla yüksek ilişkilidir. Post-COVID 3. ay göğüs tomografisi kontrollerinin yapıldığı bir çalışmada retiküler patern ve bronşiektazik alanlardan oluşan fibrotik sekel değişiklikler HFNC, non invaziv veya invaziv mekanik ventilasyonla yüksek oksijen ihtiyacı olup hastalığı kritik-ağır tabloda atlatanlarda, yatış süresi uzun, ek komorbid hastalığı olanlarda daha yüksek bir sıklıkta saptanmıştır (111). Hafif orta şiddette hastalık geçirenlerin incelendiği bir başka 3.ay post-COVID takip incelemesinde, vakaların %70'inde radyolojik anormallik mevcuttu ve sırasıyla en sık gözlenen değişiklikler buzlu cam opasiteleri, interlobuler septal kalınlaşma ve kaldırım taşı olarak raporlanmıştır (112).

Pulmoner mikro ve makro emboli komplikasyonları, başka kritik hastalıklara bağlı olarak yaklaşık %1-10 sıklıkta görülürken COVID-19

hastalarında %20-30 sıklıkta bildirilmektedir. Yapılan otopsi raporlarında akciğerde görülen mikroanjiyopatik vasküler endotel hasarı şiddeti ve tromboz yaygınlığı influenza sebepli ARDS'de saptanandan daha fazlaydı (113,114). Obezite, ileri yaş, hareketsizlik, sigara kullanımı, daha önce VTE öyküsü, sepsis, hipoksi, komorbid hastalıkların varlığı VTE riskini artırır. Ayrıca YBÜ yatışı olan hastalarda mekanik ventilasyon, vazopressör kullanımı, sepsis tablosu, son dönem böbrek yetmezliği, santral venöz kateterizasyon ve cerrahi girişimler damar endotel hasarına neden olabilir ve VTE gelişme riskini artırır.

2.2.1.2. Nöropsikiyatrik Sistem Etkileri

COVID-19 hastalığında gelişen sepsis, DİK ve çoklu organ yetmezliği gibi ciddi klinik tablolar nörolojik komplikasyonlarla yol açan faktörlerdir ve intrakranial gelişen sitokin fırtınası kan beyin bariyerini bozup virüsün beyin omurilik sıvısına geçmesine, nörotropik etkilere yol açabilir. SARS-CoV-2'nin potansiyel reseptörü ACE-2'nin MSS'deki nöronlar, glial hücreler ve mikrovasküler endotel hücreler tarafından da eksprese edilebilmesi ve virüsün etmoid kemik kribriform laminasından geçip olfaktör sinirin aracılığıyla transnöronal ulaşımın gerçekleşmesi de olası mekanizmalardandır (115). SARS-CoV-2 ile konakçı hücre arasında oluşan otofaji ve apoptoz mücadelesi de COVID-19 hastalığının akut ve kronik nörolojik sekellerinin muhtemel sebebidir (116).

Olfaktör sinir aracılığıyla olan bu yayılım koku duyusunda değişiklik ya da hiposmi (koku kaybı) olan COVID-19 hastalarında MSS tutulumu açısından uyarıcı bir öneme sahiptir.

SARS-CoV-2 hangi yolu kullanırsa kullansın, hedefine ulaştığı zaman hızla çoğalır, hücre ölümü ve işlevsel bozulmaya yol açan benzersiz mekanizmalarını kullanır. Hızlı viral replikasyon, doğrudan hücre hasarı ve sitokinler, kemokinler gibi inflamatuvar araçların aktivasyonu, nöronlarda miyelin kılıf kaybına ve COVID-19'un akut ve kronik nöropatolojik sekellerine sebep olur. Sitokin fırtınası, protrombotik aktivasyonu artırır ve mikrotrombüslere yol açar. Nörolojik tutulumlu COVID-19 hastalarında beyin görüntüleme bulgularında,

serebral beyaz cevherde multifokal lezyonlar, medial temporal lobda nöroradyolojik paternler ve mikrohemorajiler mevcuttu (117).

COVID-19 hastalarında ortaya çıkan nörolojik semptomlar baş ağrısı, baş dönmesi, bilinç bozukluğu, epileptik nöbet gibi MSS semptomları ve hiposmi, hipognuzi, hipoksi, nöralji gibi periferik sinir sistemi (PSS) semptomları ve miyalji gibi kas semptomlarını içerir.

Tat-koku kaybı ve bozuklukları, yapılan 6 aylık takiplerde hastaların yaklaşık %10'unda raporlanmıştır. Hastalarda post-COVID süreçte yüksek sitokin seviyesi kaynaklı, analjeziklere dirençli migren benzeri baş ağrıları yaşanabilir. Altı aylık bir takip çalışmasında hastaların %38'inde baş ağrısı mevcuttu (109).

COVID-19 hastalığının akut döneminde oluşabilecek nörolojik komplikasyonlar iskemik inme ve serebral hemoraji gibi serebrovasküler hastalıklar, akut hemorajik nekrotizan ensefalopati iken, kronik dönemdeki nörolojik sekel olarak Alzheimer hastalığı, Guillan Barre Sendromu ve Parkinson hastalığı gelişebilir. Guillain-Barre sendromu, epileptik nöbetler ve inme gibi serebrovasküler olaylar başta olmak üzere nörolojik defisitler COVID-19 hastalarının yaklaşık %36,4'ünde bildirilmiştir (118).

Özellikle Alzheimer hastaları başta olmak üzere COVID-19 hastalığından iyileşenlerde bilişsel kognitif disfonksiyon gelişebilir. Taburcu edilen hastaların yaklaşık üçte birinde gelişen bilişsel gerileme ve motor kusurların devam etmesi, uzun vadede nörolojik sonuçların gelişme riskini artırır. COVID-19 hastalığı, dolayısıyla uzun vadede Alzheimer ve Parkinson hastalığına yol açma riski ile ilişkilendirilmiştir (119). Sinaptik budama, nöronal kayıplar, nöroinflamatuvar mekanizmalar Alzheimer hastalığının major sebepleridir ve SARS-CoV-2 enfeksiyonu da bu süreçleri hızlandırır (120).

Konsantrasyon, hafıza, konuşma ve yürütücü işlev bozukluğunu içeren beyin sisi tablosu dalgalanmalarla veya dalgalanma olmaksızın daimi bir şekilde post-COVID nörobilişsel sekel değişiklik olarak gelişebilir. Sistemik inflamasyon yanıtı, bilişsel disfonksiyonu ve nörodejeneratif hastalıkları tetiklediğinden

COVID-19'dan kurtulanlarda da nörodejenerasyon gelişme ihtimalini destekler. ARDS hastalarının sıklıkla sonradan gelişen bilişsel disfonksiyon, yürütücü işlev bozukluğu ve taburculuktan sonra aylarca devam eden düşük yaşam kalitesi yaşadıkları biliniyor (121). Nöropsikiyatrik sekeller, SARS, MERS ve grip salgınlarında olduğu gibi COVID-19 hastalarının da kronik dönemde aylarca devam eden bilişsel sağlığını, günlük fonksiyonel durumunu ve genel sağlık ve esenliğini de tehdit edebilir.

COVID-19 hastalığı ciddi psikolojik rahatsızlıklara da yol açabilir. Post-COVID süreçte uzun dönemde hafıza kaybı, deliryum, halüsinasyon, konfüzyon, uyku bozukluğu, depresyon, anksiyete gibi bilişsel ve ruhsal sağlık sorunları izlenmektedir (122). Şiddetli hastalık tablosuyla mekanik ventilasyon tedavisi için YBÜ yatışı yapılanların depresyon, anksiyete ve TSSB, uyku kalitesinin kötüleşmesi gibi YBÜ kaynaklı psikolojik ve nörobilişsel hastalıklara yakalanma riski daha fazladır. YBÜ'sinden taburcu edilen hastalarda %20-40 sıklıkta kritik hastalık sonrası gelişen uzun vadeli kognitif disfonksiyon olduğu raporlanmıştır (123). Daha önceki koronavirüs enfeksiyonlarında olduğu gibi post-COVID depresyon ve anksiyete çeşitli çalışmalarda farklı olmakla birlikte yaklaşık %30-40 sıklıkta saptanmıştır. Bu durumlara yol açan altta yatan patolojiler henüz net olarak aydınlatılamamıştır. Çin'de yapılan taburculuk sonrası 6 aylık kontrolleri içeren kohort çalışmasında hastaların yaklaşık olarak %25'inde uyku bozuklukları, depresyon ve anksiyete mevcuttu (11). Yapılan başka bir çalışmada özellikle hospitalize olan COVID-19 hastalarında akut ya da post-COVID süreçte yaklaşık %30 oranında TSSB bildirilmiştir (124).

COVID-19 hastalığının akut döneminde hastalığın kendisine bağlı olarak veya kritik hastalık sebebiyle mekanik ventilatör ihtiyacı gelişenlere nöromüsküler bloke edici ajanların uzun süre infüzyon olarak verilmesinden kaynaklanan nöropatiler ve akut kritik hastalık miyopatisi, akut ve post-COVID süreçte gelişebilir ve haftalar hatta aylarca süren kalıcı semptomlara yol açabilir (125).

2.2.1.3. Kardiyovasküler Sistem Etkileri

COVID-19 hastalığında mortalite ve YBÜ'ne transferi gerektirecek daha şiddetli hastalık tablosuyla ilişkili olan ek komorbid hastalıklar sırasıyla; KVVH (%10), DM (%7,3), kronik akciğer hastalıkları (%6,3), HT (%6), kronik böbrek hastalığı ve kanser olarak tespit edilmiştir (126). SARS-CoV-2 ile enfekte hospitalize edilen olguların incelendiği bir seride, şiddetli hastalık tablosu ve gelişen komplikasyonlar sebebiyle YBÜ'ne transfer edilen vakalarda hipertansiyonun hastaların %31'inde, KVVH'nın hastaların %14'ünde mevcut olduğu izlenmiştir. Yine retrospektif bir kohort çalışmasında hastaların %30'unda HT, %19'unda DM, %8'inde KVVH mevcuttu (127). Yapılan çoğu çalışmada COVID-19 tanısı almış hastalarda en sık alta yatan komorbid hastalık HT iken, KVVH tanısı olanlarda mortalite oranlarının daha yüksek izlendiği görülmektedir.

Özellikle perisitlerde, koroner arterlerde yüksek ACE-2 ekspresyonu mevcuttur ve virüs bu hücrelerde endotelyal ve mikrovasküler disfonksiyona yol açarak hasara sebep olur (128). COVID-19 hastalığına bağlı gelişen kardiyovasküler komplikasyonlar arasında troponin yüksekliği, ST elevasyonu gibi elektrokardiyografik anormalliklerin olduğu miyokard hasarı, kardiyojenik şok, miyokardit, perikardit, aritmiler ve ölüm yer almaktadır.

COVID-19 hastalığına bağlı gelişen kardiyak olay ve komplikasyonların mekanizmaları net olmamakla beraber çeşitli hipotezler mevcuttur:

- KVVH'ı olanlarda zaten sık görülen semptomlardan dispne, halsizlik-yorgunluk, öksürüğün COVID-19 hastalığının en sık belirtilerinden olması ve KVVH'ı olanlara COVID-19 tanı konulmasının gecikmesi,
- KVVH hastalarının mevcut düşük kardiyak rezervinin viral enfeksiyonla yaklaşık 4 ile 8 kat artan metabolik ihtiyaca yanıt verememesi,
- IL-1, IL-6, TNF- α gibi artan proinflamatuvar sitokinler, metabolik bozukluklar ve respiratuar yetmezliğe bağlı gelişen hipoksinin miyokardiyal hasar, miyokardit ve kardiyak fibrozise yol açarak kalbin elektriksel iletimini bozması sonucu kardiyak aritmilerin gelişmesi,

- ACE-2 ekspresyonunun bu hastalarda fazla olması sebebiyle SARS-CoV-2'nin kardiyak oluşturduğu saldırı ve hasarın artması
- Dopamin gibi vazopressörlerin kullanımı sonucu atriyal fibrilasyon ve kompleks ventriküler aritmilerin tetiklenmesi
- SARS-CoV-2 enfeksiyonu tedavisinde kullanılan ilaçların olası kardiyovasküler yan etkilerine bağlı komplikasyonlar gelişir (129).

Post-COVID kalıcı devam eden semptomlar çarpıntı, göğüs ağrısı ve nefes darlığını, kronik dönemde uzun vadeli yaşanan sekeller taşikardi, aritmiler ve otonomik disfonksiyonu kapsayabilir. Post-COVID süreçte farklı çalışmalarda göğüs ağrısı sıklığı %9-20 sıklıkta, çarpıntı %5 sıklıkta bildirilmiştir (109).

Ventriküler taşikardi ve fibrilasyon gibi malign aritmiler önceden KVH'ı olan ve troponin T değeri yüksek olan hastalarda %17,3 sıklıkla; KVH olmayan, troponin T değeri normal olanlarda %1,5 tespit edilmiştir (130). COVID-19'a bağlı kardiyak aritmiler üzerine yapılan çalışmada hastaların %23'ünde bildirilmiş ve bu hastaların %69,5'inin YBÜ'ne yatırılarak tedavi edilen grupta olduğunu, YBÜ'sine yatırılan hastaların %44,4'ünde aritmi geliştiği bildirilmiştir (126).

COVID-19 hastalığında inflamasyona sekonder aterom plağındaki düz kas ve endotel aktivasyonu, doku faktörü salınımı, makrofaj aktivasyonu ve protrombotik eğilimin artmasına bağlı akut koroner sendromlar gelişebilir (131). Şiddetli pulmoner parankimal hasar ve ARDS sonucunda hastalarda post-COVID süreçte uzun vadede pulmoner hipertansiyon ve sağ kalp yetmezliği gelişebilir.

Yapılan bir araştırmada COVID-19 hastalarının %23'ünde kalp yetmezliği tespit edilmiştir. Yetmezliğin sebebi daha önceden olan sol ventrikül disfonksiyonunun viral enfeksiyonla alevlenmesi, miyokardit veya stres kardiyomiyopatisine bağlı yeni gelişen kardiyomiyopati olması muhtemeldir. COVID-19'a bağlı hastalığın akut evresinde ve post-COVID süreçte anormal koagülasyon parametreleri, protrombotik durum, uzun süre immobilizasyona bağlı VTE, pulmoner emboli gibi hiperkoagülopati tabloları gelişebilir. Artmış D-dimer (1gr/L) seviyelerinin bu tablolara bağlı mortalite ile ilişkisi olduğu

gösterilmiştir (127). Yapılan çalışmalarda post-COVID süreçte VTE sıklığı yaklaşık %5 saptanmıştır.

Parvovirüs-B19 ve influenza virüsü başta olmak üzere viral enfeksiyonlara sekonder miyokardit geliştiği bilinmektedir (132). SARS-CoV-2 ile enfekte olanlarda akut dönemde veya kronik sekel olarak post-COVID miyoperikardit geliştiği sık görülmüştür. Bu tablo laboratuvarında NT-proBNP ve troponin T artışıyla, kardiyak manyetik rezonans görüntülemesinde diffüz biventriküler miyokard ödemi, perikariyal efüzyon ve ekokardiyografik anormalliklerle karakterizedir (133). Hastalarda uzun vadede halsizlik-yorgunluk, dispne gibi kalp yetmezliği belirtilerine sebep olur. Tedavide steroidler, dobutamin, klorokin, antiviral ajanlar, kalp yetmezliği ilaçları kullanılmaktadır.

Yapılan bir prospektif, kohort çalışmasında, COVID-19 hastalığını atlamanın %78'inde anormal kardiyak manyetik rezonans bulguları ve %60'ında miyokardit mevcuttu (134). Çoğunluğu hastalığı asemptomatik geçiren sporcuların uzun vadeli post-COVID süreçte incelendiği bir kohort çalışmasında %15 miyokardit ve %31 sıklıkla miyokard hasarı tespit edilmiştir (135).

Hastalığın akut sürecinde kardiyak komplikasyonları olanlar ve post-COVID kalıcı kardiyak semptom tarifleyenlerin 4. ve 12. haftalarda elektrokardiyogram ve ekokardiyografi ile takibi önerilirken, kardiyak manyetik rezonans rutin takipte önerilmemektedir.

2.2.1.4. Gastrointestinal ve Hepatik Sistem Etkileri

COVID-19 hastalarının birçoğu başta ishal, mide bulantısı ve anoreksi olmak üzere bir dizi gastrointestinal (GI) semptom yaşamaktadır. 18000'den fazla COVID-19 hastasıyla yapılan 43 çalışmayı içeren bir derlemede, hastaların %11,5'inde bildirilen en yaygın GI semptom ishalken, %6,3'ünde bulantı ve kusma, %2,3'ünde karın ağrısı mevcuttu (136). 35 çalışmadan oluşan bir başka meta-analizde, COVID-19 hastalarının %15'inde GI şikayetler mevcuttu, KCFT bozukluğu hastaların %19'unda tespit edilmişti. COVID-19 hastalığının şiddeti,

KCFT bozukluğu ve Gİ Şikayetlerin derecesiyle ilişkili bulundu (137). Yapılan bir çalışmada taburculuktan 90 gün sonra COVID-19 hastalarının %44'ünde gastrointestinal sekel gözlenmiŐtir. En sık bildirilen Gİ semptomlar iştahsızlık (%24), bulantı (%18), reflü (%18) ve ishal (%15)'di (138).

GI semptomları olmayan hastalarda bile, solunum yollarından viral klirens sağlanmasına rağmen SARS-CoV-2 için aktif olan dışkı pozitifliği saptanmıştır. Gİ traktustaki sebat eden viral kalıcılık, aktif ve kronik enterit tablosu için muhtemel bir açıklamadır. Bağırsakta uzun süreli virüs mevcudiyetinin, bağırsak mukozal bariyerinde zonulin kaybı ve hiperinflamasyonun geliştiği, çocuklarda görülen post-COVID süreçteki multi sistem inflamatuvar sendrom (MIS-C)'un patogenezinde yer aldığını gösterilmiştir (139).

Daha nceki çalışmalarda entübe olup İMV'a ihtiyaç duyan ARDS hastalarında yaklaşık %3 ile %62 sıklıkla disfaji geliŐebildiđi bildirilmiştir (140). YB'sinde İMV ihtiyacı sebebiyle entübe olarak takip edilen COVID-19 hastalarında uzamış entübasyona, endotrakeal tüpün artmış kaf basıncı gibi mekanik sebeplere, laringeal hasara, azalmış proprioepsiyon duyusuna, sinir hasarına bağlı olarak disfaji gelişebilir ve bu durum post-COVID süreçte de hastayı etkileyebilir, bu sebeple hastalara ekstübe edildikten sonra rutin disfaji taraması yapılması önerilmektedir.

2.2.1.5. Dermatolojik Belirtiler

Sa dökülmesi post-COVID süreçte baskın olan kalıcı dermatolojik semptomdur ve iyileşenlerin yaklaşık %20'sinde bildirilmiştir, cilt döküntüleri ise yaklaşık %3 sıklıktadır. Yapılan klinik araştırmalar, sa dökülmesinin patofizyolojisinin, viral enfeksiyon veya psikolojik stres cevap neticesinde saçların telogen (dinlenme) fazda kalması neticesinde olduğunu göstermiştir.

2.2.1.6. Kas ve Periferik Sinir Sistemi Etkileri

Uzamış immobilizasyon sebebiyle gelişen kas atrofileri yoğun bakım hastaları başta olmak üzere hospitalize edilen hastalarda sık karşılaşılan önemli bir problemdir. Yapılan bir araştırmada YBÜ'ünde bir haftaya kadar entübe olarak mekanik ventilatörde takip edilen hastaların %25'inde, bir haftadan daha uzun süre takip edilenlerin ise %50'sinde kas zayıflığı ve bilateral kas atrofisi geliştiği belirtilmiştir (141). Kas atrofileri ve güçsüzlüğü yalnızca immobilizasyona bağlı kullanmama sebebiyle değil aynı zamanda miyopati, aksonal polinöropati ya da her ikisinin beraber görüldüğü kritik hastalık nöromiyopatisi sonucu da gelişebilmektedir. Özellikle YBÜ'de uzun yatış süreleri olan COVID-19 hastalarında yine uzamış immobilizasyonun bir komplikasyonu olarak kas liflerindeki kısalmaya bağlı kontraktürler gelişebilir, taburculuktan sonra post-COVID süreçte uzun vadede fiziksel aktivitelerde kısıtlılık, yaşam kalitesinde bozulma görülebilir.

COVID-19 hastalığının akut evresinden iyileşenlerin post-COVID süreçte yaşayabildikleri multisistemik sekellerin sistematik biçimde incelenmesiyle bu hastaların bakımı ve tedavisi için kanıta dayalı multidisipliner bir ekip sistemi geliştirilebilir. Kronik dönemde hasta bakımı ihtiyaçlarının kapsamlıca anlaşılması, ayaktan tedavi ortamında bakım sağlamak üzere donatılacak olan COVID-19 klinikleri için gerekli altyapının oluşturulmasına yardımcı olacaktır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma protokolü T.C. Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 05.01.2022 tarihinde 2022-01 karar numarası ile onaylanmıştır.

Bu çalışma, herhangi bir maddi finansman ile desteklenmemiştir.

3.1. ÇALIŞMANIN DİZAYNI VE POPÜLASYONU

Çalışmamız 01.01.2021 ve 31.10.2021 tarihleri arasında SARS-CoV-2 RT-PCR testi pozitif gelip Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği COVID-19 Yoğun Bakım Ünitesi'ne ağır viral pnömoni ve solunum yetmezliği tablosuyla yatırılıp tedavi gören hastaların taburculuk sonrası altıncı aydaki kalıcı semptomlarını, yaşam kalitelerini, uyku kalitelerini, fonksiyonel statülerini ve solunum fonksiyonlarını değerlendiren kesitsel tipte bir epidemiyolojik araştırmadır.

Çalışmamıza belirlenen tarihler arasında SARS-CoV-2 RT-PCR testi pozitif gelip, yoğun bakım ünitemizde ağır viral pnömoni ve solunum yetmezliği tablosuyla yatırılan şiddetli COVID-19 hastalığı geçirip sağlıklı taburcu olan, 18-75 yaş aralığındaki çalışmaya katılmayı kabul eden, onam veren, sözel iletişim kurulabilen, komutları yerine getirebilen hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

18-75 yaş aralığı dışında kalan, kognitif disfonksiyonu olanlar (Alzheimer hastaları, psikiyatrik hastalığı bulunanlar), malignitesi olanlar, yoğun bakım yatışı öncesinde yatağa bağımlı olan hastalar, serebrovasküler olay geçmişi olanlar, çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Araştırma için örneklem büyüklüğü belirlemeye gidilmemiştir. Yukarıda belirtilen tarihlerde Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği COVID-19 Yoğun Bakım Ünitesi'nde tedavi gören COVID-19 hastaları araştırmanın popülasyonunu oluşturmaktadır. Kliniğimize 01.01.2021-31.10.2021 tarihleri arasında kesin COVID-19 tanısı alan toplamda 172 hasta yatırıldı. Hastaların %39,5 (n:68)'i taburcu edildi. Hastaların %60,5 (n:104)'i yoğun bakım yatışı sırasında hayatını kaybetti. Taburcu olan 68 hastadan 44'ü erkek, 24'ü kadındı. Taburcu olan 6 hasta dahil edilme kriterlerini

karşılıyordu. 2 hasta ise anket yapılmasına onam vermediği için çalışmamıza dahil edilmedi. Çalışmamıza toplamda 60 hasta dahil edildi.

Çalışmaya katılan hastaların demografik verileri, komorbid hastalıkları, MAS değerlendirme laboratuvar parametreleri, yoğun bakım yatış süreleri, entübasyon öyküleri ve telefon numaraları hastanemiz bilgi yönetim sisteminden toplanmıştır. Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan hastalar 16.12.2021 ile 16.02.2022 tarihleri arasında, taburculuklarından altı ay sonra telefonla iletişime geçilerek çalışmamız hakkında bilgilendirildi. Çalışmamıza katılmaya onay veren hastalardan iletişim kanalları (whatsApp, Gmail) aracılığıyla gönüllü bilgilendirme onam formu gönderildi. Hastalara daha sonrasında telefon aracılığıyla anket yapıldı. Yapılan anketle hastaların demografik bilgileri, komorbid hastalıkları, COVID-19 hastalığı başlangıç semptomları, taburculuktan 6 ay sonraki post-COVID süreçteki devam eden semptom ve şikayetleri, sağlıkla ilgili yaşam kaliteleri, uyku kaliteleri, fonksiyonel statüleri, solunum fonksiyon düzeyleri değerlendirilmiştir (Ek 1, Ek 2, Ek 3, Ek 4, Ek 5). Aynı zamanda geriye dönük olarak hastane bilgi yönetim sisteminden yoğun bakım yatış süreleri ve yatışları sırasındaki günlük laboratuvar parametreleri değerlendirildi.

3.2. HASTALARI DEĞERLENDİRMEDE KULLANILAN ÖLÇEKLER

3.2.1. Solunum Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

Hastaların taburculuktan 6 ay sonraki post-COVID süreçte solunum fonksiyonlarını değerlendirmek için Modifiye Borg Skalası (MBS) kullanıldı.

MBS, fiziksel egzersiz sırasında harcanan çabanın ölçülmesi amacıyla ilk olarak 1970 yılında Borg tarafından geliştirilen, sıklıkla eforla oluşan ve istirahatte hissedilen dispnenin şiddetini değerlendirmek amacıyla kullanılan bir ölçektir. Derecelerine göre dispne şiddetini tanımlayabilen 10 maddeden oluşmaktadır. 0: dispne yok, 10: çok şiddetli dispne ve bu iki skor arasında kişilerin dispne durumlarını değerlendirir. Dispne şiddetinin subjektif olarak tanımlanabiliyor olması, uygulama kolaylığı ve hastalar tarafından kolay anlaşıldığından sıkça

kullanılan, Dünya’da geçerlilik ve güvenilirlik kazanmış dispne değerlendirme parametresidir (142). Türkiye’de yapılan çalışmalarda; MBS’nin istirahat ve efor dispnesinin şiddetini belirlemede güvenilir bir ölçek olduğu, solunum sayısı, solunum fonksiyon testleri, akciğer fonksiyon parametreleri ile ilişki gösterdiği belirtilmiştir (143).

3.2.2. Fonksiyonel Statü ve Bağımsızlık Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Hastaların taburculuktan 6 ay sonraki post-COVID süreçte bağımsızlık düzeyleri, işlevsel durumları ve fiziksel fonksiyonlarını değerlendirmek için Post-COVID-19 Fonksiyonel Statü (PCFS) skalası kullanılmıştır.

COVID-19 hastaları için ilk olarak 2020 yılında Klok ve arkadaşları tarafından kullanılan PCFS ölçeği, hastalığa bağlı gelişen semptomların bireylerde oluşturduğu fonksiyonel sonuçların tüm evrelerini kapsıyordu ve sıradan görevlerdeki ve kişinin günlük yaşam aktivitelerindeki kısıtlanmalara odaklanmaktadır. Bu skala bir sıralı ölçek şeklindedir ve hastaların bağımsızlık ve fonksiyonellik düzeylerini 0 ile 4 puan arasında değerlendirmektedir. 0: hiç limitasyon yoktur, 1: çok hafif limitasyon vardır, 2: hafif derecede limitasyon vardır, 3: belirli aktivitelerin gerçekleştirilemediği orta derecede limitasyon vardır, 4: kişinin günlük yaşam aktivitelerinde yardım gerektiren şiddetli derecede limitasyon vardır şeklinde olan bir puanlama sisteminden oluşan uygulanması basit bir işlevsel durum ölçeğidir (144). PCFS, henüz Dünya’da geçerliliği ve güvenilirliği kanıtlanmış bir ölçek değildir fakat DSÖ tarafından COVID-19 hastalığı sebebiyle hastaneye yatırılıp tedavi edilen hastaların fonksiyonel sonuçlarının takibinde bu sıralı ölçeğin kullanımı tavsiye edilmiştir. PCFS ölçeğinin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları da devam etmektedir. Çalık Kütükçü ve arkadaşları, yaptığı çalışmada PCFS’nin Türk hastalarında COVID-19 hastalığının ve kalıcı semptomlarının uzun vadedeki fonksiyonellik ve işlevsel durum üzerine etkilerini analiz etmek için mükemmel ölçüde güvenilir olduğunu raporlamışlardır (145).

3.2.3. Uyku Kalitelerinin Değerlendirilmesi

Hastaların taburculuktan 6 ay sonraki post-COVID süreçte uyku kalitelerini değerlendirmek için Pittsburgh uyku kalite indeksi (PUKİ) kullanıldı.

PUKİ, Buysse ve arkadaşları tarafından 1989 yılında geliştirilen toplamda 24 maddeden oluşan ve uyku kalitesinin niceliksel ölçümünü verip uyku kalitesinin iyi veya kötü olarak değerlendirildiği nesnel bir ölçektir. Ölçekteki toplam 24 sorudan 19'u katılımcının kendisi tarafından yanıtlanır ve kendini değerlendirme sorularıdır. Kalan 5 soru ise bireyin eşi, oda arkadaşı veya yakınına cevaplanır ve hesaplamada kullanılmaya dahil edilmez. Kişinin kendisini değerlendirdiği toplam 19 soru yedi alt bileşene ayrılır ve her bir bileşen için puanlama 0-3 arasında olup toplam puan bu yedi alt parametresinin toplanmasıyla hesaplanır, bu yedi alt parametre öznel uyku kalitesi, uyku süresi, uyku bozukluğu, alışılmış uyku etkinliği, uyku ilacı kullanımı, gündüz işlev bozukluğu ve uyku latansından oluşmaktadır. PUKİ ölçeğinden alınan toplam puan 0-21 arasında değişmektedir ve global puanının beşten küçük olması uyku kalitesinin iyi olduğunu, beş ve beşten büyük olması uyku kalitesinin kötü olduğunu ifade etmektedir. PUKİ ölçeğinin Türkçe'ye güvenilirlik ve geçerlilik çalışmasını 1996 yılında Ağargün ve arkadaşları yapmıştır ve klinik uygulamalar için uyku kalitesinin değerlendirilmesinde güvenilir, standart ve geçerli bir yöntem olduğu gösterilmiştir (146).

3.2.4. Yaşam Kalitelerinin Değerlendirilmesi

Hastaların taburculuktan 6 ay sonraki post-COVID süreçte yaşam kalitelerini değerlendirmek için kısa form (SF)-36 yaşam kalitesi ölçeği kullanıldı.

SF-36 yaşam kalitesi ölçeği 36 maddeden oluşmaktadır ve bunlar 8 farklı sağlık kavramı ve fonksiyonun ölçüm ve değerlendirmesini sağlamaktadır. Bu ölçümlerden birincisi fiziksel fonksiyonu değerlendirmektedir (sağlık sorunları sebebiyle tüm fiziksel etkinlikleri yerine getirmede kısıtlılık). İkincisi sosyal fonksiyon (normal sosyal etkinliklerin fiziksel ya da duygusal sorunlar nedeniyle ile

kısıtlanması). Üçüncüsü fiziksel rol güçlüğü (fiziksel sağlık kısıtlamaları ve sorunlarına bağlı olarak işte ya da diğer günlük faaliyetlerde kısıtlama). Dördüncüsü duygusal rol güçlüğü (duygusal sorunlar nedeni ile işte ya da diğer günlük etkinliklerde kısıtlamalar). Beşincisi ruhsal sağlık (sürekli sakin, mutlu hissetme veya depresyon durumu, genel mental sağlık, esenliğin değerlendirilmesi). Altıncısı canlılık (enerji ve yorgunluk düzeyinin belirlenmesi). Yedincisi ağrı (bedensel ağrının şiddeti ve buna bağlı gelişen kısıtlılık). Sekizinci genel sağlık algısı (kendi sağlığı konusundaki hisleri). Bu ölçeğin sekiz alt parametresinin her biri için 0-100 arasında puan alınır ve puan yükseldikçe yaşam kalitesi artar şeklinde değerlendirme yapılır. Esas olarak 14 yaş ve üstündeki bireylerin sağlık durumlarının belirlenmesi, genel nüfus anketleri, sağlık politikalarının değerlendirilmesi, klinik uygulamalar ve araştırmalar için geliştirilen anketin güvenilirliği ve geçerliliği dünya çapında çeşitli popülasyonlarda kanıtlanmış ve global olarak en sık kullanılan yaşam kalitesi değerlendirme aracı haline gelmiştir (147, 148). SF-36 ölçeğinin Türkçe güvenilirlik, geçerlilik çalışması 1999 yılında Koçyiğit ve arkadaşları tarafından yapılmış olup ölçeğin Türkçe için geçerli ve güvenilir olduğu kanıtlanıp kronik fiziksel hasta gruplarında yaşam kalitesini değerlendirmede kullanılabileceği gösterilmiştir (149).

3.3. İSTATİKSEL YÖNTEM

Araştırmanın verileri elektronik ortamda SPSS 26.0 paket programına aktarılmıştır. Veri kontrolü ve analizi bu programda yapılmıştır. Tanımlayıcı verilerde kategorik değişkenler sayı ve yüzde ile, sayısal değişkenler ise ortalama, ortanca, standart sapma, minimum ve maksimum değerler ile sunulmuştur. İstatistiksel değerlendirmelerde Ki-kare testi, Mann Whitney-U testi ve Kruskal Wallis önemlilik testleri kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0,05$ değeri kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamıza kesin COVID-19 tanısı alıp hastanemiz Anesteziyoloji ve Reanimasyon COVID-19 yoğun bakım ünitesine yatırılarak tedavi sonucu sağlıklı taburcu olan 60 hasta dahil edildi. Tablo 4.1.'de incelenen hastaların demografik verileri yer almaktadır. Hastaların %66,7(40)'si erkek, %33,3(20)'ü kadındır. Hastaların %61,7'si 65 yaşın altındadır. Hastaların ortalama yaşı $57,8 \pm 12,2$ ve ortancası 60,5(Min-Maks:27-74)'idi. Hastaların VKİ ortalaması $30,44 \pm 5,29$ tespit edildi. %51,7(31) hasta sigara tüketiyordu (Tablo 4.1.).

Tablo 4.1. İncelenenlerin yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi ve sigara tüketimi durumlarının dağılımı, Çanakkale, 2022

Cinsiyet	Sayı	%
Kadın	20	33,3
Erkek	40	66,7
Yaş (Yıl)		
<65 yaş	37	61,7
≥65 yaş	23	38,3
Vücut kitle indeksi		
VKİ≤25 (normal)	8	13,3
25<VKİ≤30 (kilolu)	27	45,0
VKİ>30 (obez)	25	41,7
Sigara		
İçiyor	31	51,7
İçmiyor	29	48,3
Toplam	60	100,0

Çalışmamıza dahil edilen hastaların hastalık başlangıcındaki ortalama COVID semptom sayısı $4,35 \pm 1,51$ ve ortancası 4,0 (Min-Maks:1-7) tespit edildi. Hastaların %76,7(46)'sinin en az bir tane ek komorbid hastalığı mevcuttu ve %23,3(14) hastanın ise hiç ek komorbid hastalığı yoktu. %33,3(20) hastada ek

hastalık sayısı ≥ 3 tespit edildi. Hastaların komorbid hastalık sayısı ortalama $2,05 \pm 1,75$ ve ortancası 2,0 (Min-Maks:0-6) olarak hesaplandı. %56,7(34) hasta entübe olarak takip edilmişken, hastaların %43,3(26)'ünün İMV ihtiyacı olup entübe olarak takip edilmişti. Hastaların yatış süresi ortalama $17,72 \pm 11,46$ ve ortancası 16,00(Min-Maks:5-70)'idi. %58,3(35) hastanın yatış süresi iki haftanın üstündeydi. Hastaların %45(27)'inde yatışı sırasında MAS gelişmişti (Tablo 4.2.).

Tablo 4.2. İncelenenlerin COVID semptom sayısı, ek komorbid hastalık durumu, entübasyon öyküsü, yoğun bakım yatış süresi ve makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) geçirme öyküsü durumlarının dağılımı, Çanakkale, 2022

COVID semptom sayısı	Sayı	%
Semptom sayısı ≥ 5	29	48,3
Semptom sayısı < 5	31	51,7
Ek Hastalık		
Var	46	76,7
Yok	14	23,3
Ek Hastalık Sayısı		
< 3	40	66,7
≥ 3	20	33,3
Entübasyon		
Var (entübe takip)	26	43,3
Yok (extübe takip)	34	56,7
Yoğun bakım yatış süresi		
< 2 hafta	25	41,7
≥ 2 hafta	35	58,3
Makrofaj aktivasyon sendromu öyküsü		
Var	27	45,0
Yok	33	55,0
Toplam	60	100,0

İncelenen hastalarda en sık mevcut olan komorbid hastalık, hastaların %46,7(28)'sinde izlenen hipertansiyondu. Daha sonra %30(18) ile diyabet ve %25(15) ile kardiyovasküler hastalık yer almaktaydı. Hiperlipidemi %16,7(10) hastada, kronik akciğer hastalığı %13,3(8) hastada mevcuttu (Tablo 4.3.).

Tablo 4.3. İncelenenlerin komorbidite durumlarının dağılımı, Çanakkale, 2022

Hipertansiyon	Sayı	%
Var	28	46,7
Yok	32	53,3
Diyabet		
Var	18	30,0
Yok	42	70,0
Kardiyovasküler Hastalık		
Var	15	25,0
Yok	45	75,0
Hiperlipidemi		
Var	10	16,7
Yok	50	83,3
Akciğer Hastalığı (Astım, KOAH)		
Var	8	13,3
Yok	52	86,7
Sistemik hastalıklar (Endokrinolojik, kemik-eklem ve periferik vasküler hastalıklar)		
Var	31	51,7
Yok	29	48,3
Toplam	60	100

İncelenen hastaların %30(18)'unda post-COVID süreçte yeni gelişen sistemik hastalık olduğu tespit edilmiştir. En sık tanı konulan hastalık %16,6(10) hastada tespit edilen periferik nöropatidir. Post-COVID süreçte %6,6(4) hastada pulmoner emboli gelişmiş, %6,6(4) hasta anksiyetik bozukluk tanısı almış, %5(3) hastaya diyabet tanısı konulmuş, %5(3) hastada perikardit komplikasyonu saptanmıştır. Kalp kapak yetersizliği, mitral kapak prolapsusu, hipotiroidi, hipertiroidi, trakeal stenoz, periferik arter hastalığı, böbrek yetmezliği post-COVID tanı alınan diğer nadir hastalıklardır (her biri %1,6 sıklıkta gelişmiştir). Bazı hastalarda Post-COVID dönemde birden fazla sistemik hastalık gelişmiştir, bu sebeple toplam 18 hastada 32 tane yeni gelişen sistemik hastalık tespit edilmiştir (Tablo 4.4.).

Tablo 4.4. İncelenenlerin post-COVID süreçte yeni gelişen sistemik hastalık durumlarının dağılımı, Çanakkale, 2022

Post-COVID süreçte yeni gelişen sistemik hastalık	Sayı	%
Var	18	30,0
Yok	42	70,0
Toplam	60	100

Tablo 4.5.'de incelenen hastaların Post-COVID süreçte yaşadıkları semptom ve şikayetlerin dağılımı listelenmiştir. Yoğun bakım ünitemizden taburcu olan hastaların Post-COVID süreçte en sık yaşadığı semptom %71,7(43) sıklıkla nefes darlığıydı. İkinci sırada %55(33) sıklıkla halsizlik-yorgunluk, üçüncü sırada %51,6(31) sıklıkla uyku bozukluğu geliyordu. %31,7(19) hasta öksürük, %30(18) hasta unutkanlık, %28,3(17) hasta eklem ağrısı, %18,3(11) hasta saç dökülmesi, %15(9) hasta nöropatik yakınmalar (karıncalanma, iğnelenme) tariflemiştir. Post-COVID dönemde izlenen diğer nadir semptom ve şikayetler ise görülme sıklığına göre sırasıyla %13,3(8) depresyon, %10(6) göğüs ağrısı, %8,3(5) çarpıntı, %5(3) baş dönmesi, %6,6(4) anksiyete, %3,3(2) tat-koku kaybı, %3,3(2) hastada izlenen sakral dekübitis ülseriydi.

Tablo 4.5. İncelenenlerin post-COVID dönemde yaşadıkları semptomların dağılımı, Çanakkale, 2022

Nefes darlığı	Sayı	%
Var	43	71,7
Yok	17	28,3
Halsizlik- Yorgunluk		
Var	33	55,0
Yok	27	45,0
Uyku bozukluğu		
Var	31	51,6
Yok	29	48,4
Öksürük		
Var	19	31,7
Yok	41	68,3
Unutkanlık		
Var	18	30,0
Yok	42	70,0
Eklem ağrısı		
Var	17	28,3
Yok	43	71,7
Saç dökülmesi		
Var	11	18,3
Yok	49	81,7
Nöropatik şikayetler		
Var	9	15
Yok	51	85
Toplam	60	100

İncelenen hastalara baktığımızda, Post-COVID 6 aylık zaman zarfında %10(6) hasta iştahsızlık yaşarken, %3,3(2) hastada kilo kaybı gelişmişti. Altıncı aya gelindiğinde bu şikayetleri gerilemişti. %11,7(7) hasta yutma güçlüğü yaşadığını ifade ederken, yutma güçlüğü olan bu hastaların hepsinin yoğun bakım yatışı sırasında entübasyon öyküsü mevcuttu. Altıncı ayda trakeal stenoz tanısı alan sadece bir hasta yutma güçlüğü'nün devam ettiğini ifade etti. Hastaların %10(6)'u uyku ilacı kullanmaya başlamışken, %13,3(8)'ü antidepresan kullanmaya başlamıştı ve aktif olarak kullanmaya devam ediyorlardı (Tablo 4.6.).

Tablo 4.6. İncelenenlerin post-COVID dönemde iştahsızlık, kilo kaybı, antidepresan kullanımı, uyku ilacı kullanımı ve yutma güçlüğü yaşama durumlarının dağılımı, Çanakkale, 2022

Post-COVID iştahsızlık	Sayı	%
Var	6	10,0
Yok	54	90,0
Post-COVID kilo kaybı		
Var	2	3,3
Yok	58	96,7
Post-COVID uyku ilacı kullanımı		
Var	6	10,0
Yok	54	90,0
Post-COVID antidepresan kullanımı		
Var	8	13,3
Yok	52	86,7
Post-COVID yutma güçlüğü		
Var	7	11,7
Yok	53	88,3
Toplam	60	100

Tablo 4.7.'de incelenen hastalardaki cinsiyete göre taburculuk sonrası devam eden şikayetlerin karşılaştırması listelenmiştir. Buna göre kadınlarda

Post-COVID süreçte en sık yaşanan şikayetler nefes darlığı (%75) ve halsizlik-yorgunluk (%75)'idi, sonrasında uyku bozukluğu (%55) yer alıyordu. Erkeklerde en sık yaşanan şikayetler sırasıyla nefes darlığı (%70), uyku bozukluğu (%50), halsizlik-yorgunluk (%45)'idi. Kadın hastaların %75(15)'inde erkek hastaların %45(18)'inde Post- COVID süreçte halsizlik-yorgunluk mevcuttu. Kadınlarda halsizlik-yorgunluk oranı daha yüksekti ve cinsiyete göre her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç tespit edildi ($p<0,05$). Kadın hastaların %50(10)'sinde, erkek hastaların %22,5(9)'inde Post-COVID süreçte öksürük mevcuttu. Kadınlarda öksürük oranı daha yüksekti ve cinsiyete göre her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç tespit edildi ($p<0,05$). Kadın hastaların %40(8)'inde erkek hastaların %7,5(3)'inde Post-COVID süreçte saç dökülmesi mevcuttu. Kadınlarda saç dökülmesi oranı daha yüksekti ve cinsiyete göre her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p<0,05$). Nefes darlığı, uyku bozukluğu, eklem ağrısı, unutkanlık açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$). Tüm Post-COVID semptomlar oransal olarak kadınlarda daha yüksek iken sadece unutkanlık erkeklerde daha yüksek oranda tespit edilmişti.

Tablo 4.8.'de incelenen hastalardaki yaşa göre taburculuk sonrası devam eden şikayetlerin karşılaştırması listelenmiştir. Buna göre 65 yaş altındaki hastalarda Post-COVID süreçte en sık yaşanan şikayetler sırasıyla nefes darlığı (%78,4), halsizlik-yorgunluk (%54,1), uyku bozukluğu (%45,9)'idi. 65 yaş ve üstündeki hastalarda en sık yaşanan şikayetler sırasıyla nefes darlığı (%60,9), uyku bozukluğu (%60,8) ve halsizlik-yorgunluk (%56,5) idi. Post-COVID süreçte en sık yaşanan şikayetler açısından yaşa göre her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç tespit edilmedi ($p>0,05$).

Tablo 4.7.İncelenenlerde cinsiyete göre taburculuk sonrası devam eden şikayetlerin karşılaştırması, Çanakkale, 2022

	Cinsiyet		P
	Kadın	Erkek	
	n (%)	n (%)	
<i>Nefes Darlığı</i>			
Var	15 (%75)	28 (%70)	0,685
Yok	5 (%25)	12 (%30)	
<i>Halsizlik-yorgunluk</i>			
Var	15 (%75)	18 (%45)	0,028
Yok	5 (%25)	22 (%55)	
<i>Uyku bozukluğu</i>			
Var	11 (%55)	20 (%50)	0,360
Yok	9 (%45)	20 (%50)	
<i>Öksürük</i>			
Var	10 (%50)	9 (%22,5)	0,031
Yok	10 (%50)	31 (%77,5)	
<i>Eklemler ağrısı</i>			
Var	8 (%40)	9 (%22,5)	0,156
Yok	12 (%60)	31 (%77,5)	
<i>Unutkanlık</i>			
Var	5 (%25)	13 (%32,5)	0,550
Yok	15 (%75)	27 (%67,5)	
<i>Saç dökülmesi</i>			
Var	8 (%40)	3 (%7,5)	0,004
Yok	12 (%60)	37 (%92,5)	
TOPLAM	20	40	

p: Ki-Kare testi

Tablo 4.8. İncelenenlerde yaşa göre taburculuk sonrası devam eden şikayetlerin karşılaştırması, Çanakkale, 2022

	<65 yaş	≥65 yaş	P
	n (%)	n (%)	
Nefes Darlığı			
Var	29 (%78,4)	14 (%60,9)	0,143
Yok	8 (%21,6)	9 (%39,1)	
Halsizlik-yorgunluk			
Var	20 (%54,1)	13 (%56,5)	0,852
Yok	17 (%45,9)	10 (%43,5)	
Uyku bozukluğu			
Var	17 (%45,9)	14 (%60,8)	0,138
Yok	20 (%54,1)	9 (%39,2)	
Öksürük			
Var	9 (%24,3)	10 (%43,5)	0,121
Yok	28 (%75,7)	13 (%56,5)	
Eklemler ağrısı			
Var	9 (%24,3)	8 (%34,8)	0,382
Yok	28 (%75,7)	15 (%65,2)	
Unutkanlık			
Var	10 (%27)	8 (%34,8)	0,524
Yok	27 (%73)	15 (%65,2)	
Saç dökülmesi			
Var	7 (%18,9)	4 (%17,4)	1,000
Yok	30 (%81,1)	19 (%82,6)	
TOPLAM	37	23	

p: Ki-Kare testi

Tablo 4.9.'da incelenen hastalarda cinsiyete, yaşa, ek hastalık durumuna, ek hastalık sayısına, VKİ 'ne göre yoğun bakım yatışı sırasında MAS gelişme durumları karşılaştırılmıştır. Buna göre hiçbir grupta istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p>0,05$).

Tablo 4.9.İncelenenlerde cinsiyete, yaşa, ek hastalık durumuna, ek hastalık sayısına, VKİ' ne göre MAS gelişme öyküsünün karşılaştırması, Çanakkale, 2022

	MAS öyküsü var	MAS öyküsü yok	P
	n (%)	n (%)	
Cinsiyet			
Kadın	7 (%35)	13 (%65)	0,271
Erkek	20 (%50)	20 (%50)	
Yaş			
<65 yaş	19 (%51,4)	18 (%48,6)	0,210
≥65 yaş	8 (%34,8)	15 (%65,2)	
Ek hastalık durumu			
Var	19 (%41,3)	27 (%58,7)	0,297
Yok	8 (%57,1)	6 (%42,9)	
Ek hastalık sayısı			
Ek hastalık sayısı<3	17 (%42,5)	23 (%57,5)	0,582
Ek hastalık sayısı≥3	10 (%50)	10 (%50)	
VKİ			
VKİ≤25	4 (%50)	4 (%50)	0,954
25<VKİ≤30	12 (%44,4)	15 (%55,6)	
VKİ>30	11 (%44)	14 (%56)	
TOPLAM	27 (%45)	33 (%55)	

p: Ki-Kare testi

Tablo 4.10.'da hastaların entübasyon öyküsü, cinsiyet, yaş, ek hastalık durumu, ek hastalık sayısı, COVID semptom sayısı, VKİ, sigara tüketimi ve MAS geçirme öykülerine göre yatış süreleri karşılaştırılmıştır. İMV ihtiyacı olup entübasyon öyküsü olan hastaların ortalama yatış süresi $24,65 \pm 13,52$ ' idi. Extübe olarak takip edilen hastaların ortalama yatış süresi $12,41 \pm 5,43$ tespit edildi. Entübasyon durumu yatış süresini uzatmıştı; entübe ve extübe olarak takip edilen hastalarda yatış süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi ($p < 0,05$). MAS geçiren hastaların ortalama yatış süresi $21,85 \pm 12,98$ ' di. MAS geçirmeyen hastaların ortalama yatış süresi $14,33 \pm 8,89$ 'du. MAS geçirme

durumu yatış süresini uzatmıştı; MAS geçiren ve geçirmeyen hastalarda yatış süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi ($p<0,05$). Hastaların cinsiyet, yaş, ek hastalık durumu, ek hastalık sayısı, COVID semptom sayısı, VKİ, sigara tüketim durumlarına göre yatış süreleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0,05$).

Tablo 4.10. İncelenenlerin entübasyon öyküsü, cinsiyet, yaş, ek hastalık durumu, ek hastalık sayısı, COVID semptom sayısı, VKİ, sigara tüketimi ve MAS geçirme öykülerine göre yatış sürelerinin karşılaştırması, Çanakkale, 2022

	Yatış Süresi		P
	Ortalama \pm SS	Ortanca (Min- Maks)	
Entübasyon durumu			
Entübe	24,65 \pm 13,52	21,00 (9-70)	0,0001
Extübe	12,41 \pm 5,43	11,50 (5-28)	
Cinsiyet			
Kadın	17,85 \pm 9,36	18,00 (5-32)	0,525
Erkek	17,65 \pm 12,49	15,00 (5-70)	
Yaş			
<65 yaş	16,22 \pm 11,17	15,00 (5-70)	0,166
\geq 65 yaş	20,13 \pm 11,77	17,00 (5-50)	
Ek hastalık durumu			
Var	17,24 \pm 9,67	16,00 (5-50)	0,916
Yok	19,29 \pm 16,42	15,00 (5-70)	
Ek hastalık sayısı			
Ek hastalık sayısı<3	17,80 \pm 12,77	16,00 (5-70)	0,626
Ek hastalık sayısı \geq 3	17,55 \pm 8,56	15,00 (5-32)	
COVID semptom sayısı			
COVID semptom sayısı<5	17,29 \pm 9,83	17,00 (6-50)	0,871
COVID semptom sayısı \geq 5	18,17 \pm 13,15	15,00 (5-70)	

Tablo 4.10(devamı).

<i>VKI</i>			
VKI≤25	21,88±11,94	20,50 (7-42)	0,384
25<VKI≤30	18,74±13,88	15,00 (5-70)	
VKI>30	15,28±7,72	16,00 (5-32)	
<i>Sigara tüketimi</i>			
İçiyor	18,90±13,42	16,00 (5-70)	0,722
İçmiyor	16,45±8,98	17,00 (5-42)	
<i>MAS geçirme öyküsü</i>			
Var	21,85±12,98	18,00 (7-70)	0,005
Yok	14,33±8,89	13,00 (5-50)	

p: MannWhitney-U testi

Tablo 4.11.'de incelenen hastaların PCFS skorları listelenmiştir. %45(27) hastada işlevsellik durumunda hiç limitasyon yokken; %15(9) hastada çok hafif limitasyon, %16,7(10) hastada hafif derecede limitasyon, %21,7(13) hastada orta derecede limitasyon, %1,7(1) hastada ise şiddetli limitasyon mevcuttu. Hastaların ortalama PCFS skoru 1,20±1,27 saptandı.

Tablo 4.11.İncelenenlerin Post-COVID-19 Fonksiyonel Statü (PCFS) skorlarının dağılımı, Çanakkale, 2022

Post-COVID-19Fonksiyonel Statü (PCFS) Skoru	Sayı	%
0-Limitasyon yok	27	45,0
1-Çok hafif limitasyon	9	15,0
2-Hafif derecede limitasyon	10	16,7
3-Orta derecede limitasyon	13	21,7
4-Şiddetli limitasyon	1	1,7
Toplam	60	100

Tablo 4.12.'de hastaların PUKİ global skorları listelenmiştir. %51,6(31) hastanın PUKİ global skoru ≥ 5 saptanmış olup, uyku kalitelerinin kötü olduğu tespit edildi. %48,4(29) hastanın PUKİ global skoru < 5 olup, uyku kaliteleri iyiydi.

Tablo 4.12.İncelenenlerin Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKİ) global skorlarının dağılımı, Çanakkale, 2022

Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKİ) global skoru	Sayı	%
PUKİ global skor < 5	29	48,4
PUKİ global skor ≥ 5	31	51,6
Toplam	60	100

Tablo 4.13.'de incelenen hastaların MBS, PCFS, PUKİ, SF-36 yaşam kalitesi puanları listelenmiştir. Hastaların ortalama MBS skoru $3,08 \pm 2,87$ ' idi ve hastaların orta derecede nefes darlığı yaşadığı saptandı. Hastaların ortalama PCFS skoru $1,20 \pm 1,27$ ' idi ve hastalarda çok hafif limitasyon olduğu tespit edilmiştir. Hastaların PUKİ global skoru ortalaması $5,55 \pm 4,15$ ve ortancası 5,0 saptanmış olup, kötü uyku kalitesinin mevcut olduğu tespit edilmiştir. Hastaların SF-36 yaşam kalitesi ölçeği skorları tablo 4.13.'de belirtilmiştir.

Tablo 4.13.İncelenenlerin MBS, PCFS, PUKİ, SF-36 puanlarının dağılımı, Çanakkale, 2022

	Ortalama \pm SS	Ortanca (Min- Maks)
Modifiye borg skalası	$3,08 \pm 2,87$	3,0 (0-10)
Post-COVID-19 fonksiyonel statü skoru	$1,20 \pm 1,27$	1,0 (0-4)
PUKİ		
PUKİ global skor	$5,55 \pm 4,15$	5,0 (0-17)
Öznel uyku kalitesi	$0,73 \pm 0,63$	1,0 (0-2)
Uyku latansı	$1,22 \pm 1,16$	1,0 (0-3)
Uyku süresi	$0,60 \pm 0,97$	0,0 (0-3)
Alışılmış uyku etkinliği	$0,58 \pm 1,04$	0,0 (0-3)
Uyku bozukluğu	$1,33 \pm 0,57$	1,0 (0-3)

Tablo 4.13(devamı).

	Uyku ilacı kullanımı	0,37±0,97	0,0 (0-3)
	Gündüz işlev bozukluğu	0,72±1,02	0,0 (0-3)
SF-36	Fiziksel fonksiyon	75,83±22,00	82,5 (20-100)
	Fiziksel rol güçlüğü	60,42±37,19	50,0 (0-100)
	Emosyonel rol güçlüğü	85,00±29,06	100,0 (0-100)
	Enerji /canlılık/vitalite	63,82±22,70	65,0 (20-100)
	Ruhsal sağlık	81,53±14,45	84,0 (44-100)
	Sosyal işlevsellik	80,04±21,39	81,25 (35-100)
	Ağrı	76,08±27,60	90,0 (10-100)
	Genel sağlık algısı	70,67±20,51	75,0 (25-100)

SS: Standart Sapma

Tablo 4.14.'de cinsiyete göre MBS, PUKİ, PCFS, SF-36 puanlarının karşılaştırması listelenmiştir. Kadınlarda MBS skoru erkeklere göre daha yüksek tespit edildi ve aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p<0,05$). Buna göre kadınlar daha fazla düzeyde nefes darlığı yaşıyorlardı. Kadınlarda PCFS skoru erkeklere göre daha yüksek tespit edildi ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). Buna göre kadınlar daha fazla düzeyde limitasyon, fonksiyonel kısıtlılık yaşıyordu. PUKİ global skor ve alt parametreleri açısından her iki cinsiyet arasında gündüz işlev bozukluğu dışında anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$). Kadınlarda gündüz işlev bozukluğu skoru daha yüksekti ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). Kadınlar daha fazla düzeyde gündüz işlev bozukluğu yaşıyordu. SF-36 yaşam kalitesi skorları açısından emosyonel rol güçlüğü ve ruhsal sağlık parametreleri dışındaki tüm alt parametrelerde kadın ve erkekler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi ($p<0,05$). Kadınlarda fiziksel fonksiyon, fiziksel rol güçlüğü, enerji-canlılık-vitalite, sosyal işlevsellik, ağrı, genel sağlık algısı skorları daha düşüktü, bu parametrelerde kadınların daha düşük yaşam kalitesinin olduğu tespit edildi.

Tablo 4.14. İncelenenlerin cinsiyete göre MBS, PUKİ, PCFS, SF-36 puanlarının dağılımı, Çanakkale, 2022

	Kadın		Erkek		P
	Ortalama \pm SS	Ortanca (Min-Maks)	Ortalama \pm SS	Ortanca (Min-Maks)	
MBS	4,88 \pm 3,17	5,0 (0-10)	2,18 \pm 2,24	2,0 (0-10)	0,002
PCFS	1,90 \pm 1,25	2,0 (0-4)	0,85 \pm 1,14	0,0 (0-3)	0,003
PUKİ					
PUKİ global skor	7,35 \pm 5,58	6,0 (1-17)	4,65 \pm 2,89	4,0 (0-16)	0,157
Öznel uyku kalitesi	0,90 \pm 0,78	1,0 (0-2)	0,65 \pm 0,53	1,0 (0-2)	0,247
Uyku latansı	1,55 \pm 1,31	2,0 (0-3)	1,05 \pm 1,06	1,0 (0-3)	0,162
Uyku süresi	0,85 \pm 1,22	0,0 (0-3)	0,48 \pm 0,81	0,0 (0-3)	0,375
Alışılmış uyku etkinliği	0,95 \pm 1,35	0,0 (0-3)	0,40 \pm 0,81	0,0 (0-3)	0,146
Uyku bozukluğu	1,35 \pm 0,58	1,0 (0-2)	1,33 \pm 0,57	1,0 (0-3)	0,734
Uyku ilacı kullanımı	0,60 \pm 1,23	0,0 (0-3)	0,25 \pm 0,80	0,0 (0-3)	0,264
Gündüz işlev bozukluğu	1,15 \pm 1,08	1,0 (0-3)	0,50 \pm 0,93	0,0 (0-3)	0,014
SF-36					
Fiziksel fonksiyon	64,00 \pm 24,03	67,50 (25-100)	81,75 \pm 18,52	85,00 (20-100)	0,005
Fiziksel rol güçlüğü	36,25 \pm 37,58	25,00 (0-100)	72,50 \pm 30,90	87,50 (25-100)	0,0001
Emosyonel rol güçlüğü	81,67 \pm 33,29	100,00 (0-100)	88,67 \pm 27,00	100,00 (0-100)	0,535
Enerji /canlılık/vitalite	54,00 \pm 22,80	52,50 (20-100)	68,73 \pm 21,26	75,00 (20-100)	0,015
Ruhsal sağlık	82,20 \pm 15,81	84,00 (48-100)	81,20 \pm 13,92	84,00 (44-100)	0,729
Sosyal işlevsellik	70,25 \pm 26,04	71,25 (37,5-100)	84,93 \pm 16,97	87,50 (35-100)	0,038
Ağrı	60,75 \pm 29,51	46,25 (10-100)	83,75 \pm 23,39	100,00 (20-100)	0,004
Genel sağlık algısı	62,00 \pm 22,79	62,50 (25-95)	75,00 \pm 18,04	77,50 (40-100)	0,038

p: MannWhitney-U testi, SS: Standart Sapma

Tablo 4.15.'de yaş grubuna göre MBS, PUKİ, PCFS, SF-36 puanlarının karşılaştırması listelenmiştir. 65 yaş ve üstündeki hastalarda MBS skoru daha yüksekti ve daha fazla düzeyde nefes darlığı yaşıyorlardı fakat her iki grup

arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$). 65 yaş ve üstündeki hastalarda PCFS skoru daha yüksek tespit edildi ve her iki yaş grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). Buna göre 65 yaş ve üstündeki hastalar daha fazla düzeyde limitasyon, fonksiyonel kısıtlılık yaşıyordu. PUKİ global skor ve alt parametreleri açısından her iki yaş grubu arasında uyku latansı ve uyku ilacı kullanımı dışında anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$). 65 yaş ve üstündeki hastalarda uyku latansı ve uyku ilacı kullanımı skoru daha yüksekti ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). 65 yaş ve üstündeki hastalar daha geç uykuya dalıyordu ve daha fazla uyku ilacı kullanıyorlardı. SF-36 yaşam kalitesi skorları açısından fiziksel fonksiyon ve genel sağlık algısı parametrelerinin her iki yaş grubunda istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p<0,05$). Buna göre 65 yaş ve üstündeki hastaların fiziksel fonksiyonu ve genel sağlık algıları daha kötüydü.

Tablo 4.15. İncelenenlerin yaş grubuna göre MBS, PUKİ, PCFS, SF-36 puanlarının dağılımı, Çanakkale, 2022

	<65 yaş		≥65 yaş		P
	Ortalama ± SS	Ortanca (Min-Maks)	Ortalama ± SS	Ortanca (Min-Maks)	
MBS	2,46±2,39	2,0 (0-10)	4,07±3,32	3,0 (0-10)	0,087
PCFS	0,89±1,17	0,0 (0-4)	1,70±1,29	2,0 (0-3)	0,02
PUKİ					
PUKİ global skor	4,89±3,47	4,0 (0-16)	6,61±4,95	5,0 (1-17)	0,212
Öznel uyku kalitesi	0,73±0,56	1,0 (0-2)	0,74±0,75	1,0 (0-2)	0,865
Uyku latansı	0,97±1,09	1,0 (0-3)	1,61±1,19	1,0 (0-3)	0,036
Uyku süresi	0,54±0,98	0,0 (0-3)	0,70±0,97	0,0 (0-3)	0,411
Alışılmış uyku etkinliği	0,43±1,01	0,0 (0-3)	0,83±1,07	0,0 (0-3)	0,053
Uyku bozukluğu	1,30±0,57	1,0 (0-3)	1,39±0,58	1,0 (0-2)	0,403
Uyku ilacı kullanımı	0,16±0,68	0,0 (0-3)	0,70±1,25	0,0 (0-3)	0,025
Gündüz işlev bozukluğu	0,76±1,01	0,0 (0-3)	0,65±1,07	0,0 (0-3)	0,507

Tablo 4.15(devamı).

SF-36	Fiziksel fonksiyon	81,35±19,38	85,00 (20-100)	66,96±23,43	70,00 (20-100)	0,01
	Fiziksel rol güçlüğü	64,86±37,48	75,00 (0-100)	53,26±36,38	50,00 (0-100)	0,276
	Emosyonel rol güçlüğü	88,29±25,11	100,00 (0-100)	79,71±34,43	100,00 (0-100)	0,367
	Enerji /canlılık/vitalite	67,95±22,06	70,00 (20-100)	57,17±22,60	55,00 (20-90)	0,086
	Ruhsal sağlık	81,62±13,90	84,00 (48-100)	81,39±15,61	84,00 (44-100)	0,945
	Sosyal işlevsellik	82,50±21,57	87,50 (35-100)	76,08±20,95	75,00 (37,5-100)	0,237
	Ağrı	80,68±24,54	90,00 (20-100)	68,70±31,06	77,50 (10-100)	0,129
	Genel sağlık algısı	75,81±18,54	80,00 (30-100)	62,39±21,20	65,00 (25-90)	0,015

p: MannWhitney-U testi, SS: Standart Sapma

Tablo 4.16.'da incelenen hastaların ek hastalık durumuna göre MBS, PUKİ, PCFS, SF-36 puanlarının karşılaştırması listelenmiştir. Buna göre MBS, PCFS, PUKİ, SF-36 yaşam kalitesi skorları açısından ek hastalığı olan ve olmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$).

Tablo 4.16. İncelenenlerin ek hastalık durumuna göre MBS, PUKİ, PCFS, SF-36 puanlarının dağılımı, Çanakkale, 2022

	Ek hastalık var		Ek hastalık yok		P
	Ortalama ± SS	Ortanca (Min-Maks)	Ortalama ± SS	Ortanca (Min-Maks)	
MBS	3,47±3,11	3,0 (0-10)	1,79±1,25	2,0 (0-4)	0,108
PCFS	1,35±1,32	1,0 (0-4)	0,71±0,99	0,0 (0-3)	0,124
PUKİ global skor	6,02±4,49	5,0 (1-17)	4,00±2,21	4,0 (0-7)	0,245
Öznel uyku kalitesi	0,80±0,65	1,0 (0-2)	0,50±0,51	0,50 (0-1)	0,132
Uyku latansı	1,24±1,21	1,0 (0-3)	1,14±1,02	1,0 (0-3)	0,855
PUKİ Uyku süresi	0,70±1,05	0,0 (0-3)	0,29±0,61	0,0 (0-2)	0,242

Tablo 4.16(devamı).

Alışılmış uyku etkinliği	0,72±1,12	0,0 (0-3)	0,14±0,53	0,0 (0-2)	0,060
Uyku bozukluğu	1,41±0,58	1,0 (0-3)	1,07±0,47	1,0 (0-2)	0,051
Uyku ilacı kullanımı	0,33±0,94	0,0 (0-3)	0,50±1,09	0,0 (0-3)	0,350
Gündüz işlev bozukluğu	0,83±1,08	0,0 (0-3)	0,36±0,74	0,0 (0-2)	0,130
Fiziksel fonksiyon	72,61±23,72	80,00 (20-100)	86,43±9,49	87,50 (70-100)	0,079
Fiziksel rol güçlüğü	57,61±37,95	50,00 (0-100)	69,64±34,22	87,50 (25-100)	0,284
Emosyonel rol güçlüğü	82,61±31,22	100,00 (0-100)	92,86±19,29	100,00 (33-100)	0,269
SF-36 Enerji /canlılık/vitalite	61,28±23,59	60,00 (20-100)	72,14±17,72	77,50 (30-100)	0,113
Ruhsal sağlık	80,78±14,05	84,00 (44-100)	84,00±16,00	88,00 (48-100)	0,276
Sosyal işlevsellik	79,45±21,04	75,00 (37,5-100)	81,96±23,22	93,75 (35-100)	0,626
Ağrı	72,61±29,35	78,75 (10-100)	87,50±17,06	95,00 (43-100)	0,151
Genel sağlık algısı	67,72±21,46	67,50 (25-100)	80,36±13,51	82,50 (45-100)	0,064

p: MannWhitney-U testi, SS: Standart Sapma

Tablo 4.17.'de incelenen hastaların ek hastalık sayılarına göre MBS, PCFS, PUKİ, SF-36 puanlarının karşılaştırması listelenmiştir. MBS skoru ek hastalık sayısı≥3 olan grupta daha yüksekti ve istatistiksel olarak her iki grup arasında anlamlı bir fark vardı (p<0,05). Ek hastalık sayısı≥3 olan grup daha fazla şiddette nefes darlığı yaşıyordu. PCFS skoru ek hastalık sayısı≥3 olan grupta daha yüksekti ve istatistiksel olarak her iki grup arasında anlamlı bir fark vardı (p<0,05). Ek hastalık sayısı≥3 olan grupta daha fazla düzeyde limitasyon, fonksiyonel kısıtlılık mevcuttu. PUKİ global skor ve PUKİ' nin alışılmış uyku etkinliği, uyku bozukluğu, gündüz işlev bozukluğu alt parametreleri ek hastalık sayısı≥3 olan grupta daha yüksekti ve istatistiksel olarak her iki grup arasında anlamlı bir fark vardı (p<0,05). Uyku kalitesinin diğer alt parametrelerinde her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (p>0,05). SF-36 yaşam kalitesi ölçeğinin tüm alt parametreleri ek hastalık sayısı≥3 olan grupta daha düşük tespit edildi ve her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı

($p < 0,05$). Buna göre ek hastalık sayısı ≥ 3 olan hastaların yaşam kaliteleri her alanda daha kötüydü.

Tablo 4.17. İncelenenlerin ek hastalık sayılarına göre MBS, PCFS, PUKİ, SF-36 puanlarının dağılımı, Çanakkale, 2022

	Ek Hastalık Sayısı				P
	Ek hastalık sayısı <3		Ek hastalık sayısı ≥ 3		
	Ortalama \pm SS	Ortanca (Min-Maks)	Ortalama \pm SS	Ortanca (Min-Maks)	
MBS	1,98 \pm 1,95	2,0 (0-9)	5,28 \pm 3,18	5,5 (0-10)	0,0001
PCFS	0,78 \pm 1,00	0,0 (0-3)	2,05 \pm 1,35	3,0 (0-4)	0,001
PUKİ global skor	4,63 \pm 3,33	4,0 (0-16)	7,40 \pm 5,03	7,0 (1-17)	0,022
Öznel uyku kalitesi	0,65 \pm 0,58	1,0 (0-2)	0,90 \pm 0,71	1,0 (0-2)	0,194
Uyku latansı	1,18 \pm 1,13	1,0 (0-3)	1,30 \pm 1,26	1,0 (0-3)	0,762
PUKİ Uyku süresi	0,48 \pm 0,96	0,0 (0-3)	0,85 \pm 0,98	0,5 (0-3)	0,066
Alışılmış uyku etkinliği	0,40 \pm 0,92	0,0 (0-3)	0,95 \pm 1,19	0,0 (0-3)	0,032
Uyku bozukluğu	1,18 \pm 0,50	1,0 (0-2)	1,65 \pm 0,58	2,0 (1-3)	0,003
Uyku ilacı kullanımı	0,25 \pm 0,80	0,0 (0-3)	0,60 \pm 1,23	0,0 (0-3)	0,264
Gündüz işlev bozukluğu	0,50 \pm 0,90	0,0 (0-3)	1,15 \pm 1,13	1,0 (0-3)	0,015
Fiziksel fonksiyon	83,63 \pm 16,90	90,00 (20-100)	60,25 \pm 23,08	62,50 (20-100)	0,0001
Fiziksel rol güçlüğü	68,75 \pm 35,24	87,50 (0-100)	43,75 \pm 36,16	25,00 (0-100)	0,013
Emosyonel rol güçlüğü	91,67 \pm 19,61	100,00 (33-100)	71,67 \pm 39,40	100,00 (0-100)	0,033
SF-36 Enerji /canlılık/vitalite	70,10 \pm 19,13	75,00 (30-100)	51,25 \pm 24,48	47,50 (20-100)	0,003
Ruhsal sağlık	84,60 \pm 12,98	88,00 (48-100)	75,40 \pm 15,58	80,00 (44-96)	0,024
Sosyal işlevsellik	85,56 \pm 20,47	100,00 (35-100)	69,00 \pm 19,18	75,00 (37,5-100)	0,002
Ağrı	83,88 \pm 22,86	95,00 (10-100)	60,50 \pm 30,16	51,25 (20-100)	0,004
Genel sağlık algısı	78,88 \pm 15,62	85,00 (45-100)	54,25 \pm 19,48	52,50 (25-95)	0,0001

p: MannWhitney-U testi, SS: Standart Sapma

Tablo 4.18.'de incelenen hastaların COVID semptom sayılarına göre göre MBS, PCFS, PUKİ, SF-36 puanlarının karşılaştırması listelenmiştir. MBS skoru COVID semptom sayısı \geq 5 olan grupta daha yüksekti ve istatistiksel olarak her iki grup arasında anlamlı bir fark vardı ($p<0,05$). COVID semptom sayısı \geq 5 olan grup daha fazla şiddette nefes darlığı yaşıyordu. PCFS skoru açısından her iki grup arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0,05$). PUKİ'nin öznel uyku kalitesi ve gündüz işlev bozukluğu alt parametreleri COVID semptom sayısı \geq 5 olan grupta daha yüksekti ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi ($p<0,05$). Uyku kalitesinin diğer alt parametrelerinde her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0,05$). SF-36 yaşam kalitesi ölçeğinin fiziksel rol güçlüğü, enerji-canlılık-vitalite, sosyal işlevsellik alt parametreleri COVID semptom sayısı \geq 5 olan grupta daha düşüktü ve istatistiksel olarak her iki grup arasında anlamlı bir fark tespit edildi ($p<0,05$).

Tablo 4.18. İncelenenlerin COVID semptom sayılarına göre MBS, PCFS, PUKİ, SF-36 puanlarının dağılımı, Çanakkale, 2022

	COVID Semptom Sayısı				P
	COVID semptom sayısı <5		COVID semptom sayısı \geq 5		
	Ortalama \pm SS	Ortanca (Min-Maks)	Ortalama \pm SS	Ortanca (Min-Maks)	
MBS	2,19 \pm 2,19	2,0 (0-8)	4,02 \pm 3,23	3,0 (0-10)	0,030
PCFS	0,90 \pm 1,16	0,0 (0-3)	1,52 \pm 1,32	2,0 (0-4)	0,068
PUKİ global skor	4,65 \pm 3,23	4,0 (0-16)	6,52 \pm 4,82	5,0 (1-17)	0,166
Öznel uyku kalitesi	0,55 \pm 0,56	1,0 (0-2)	0,93 \pm 0,65	1,0 (0-2)	0,022
Uyku latansı	1,19 \pm 1,22	1,0 (0-3)	1,24 \pm 1,12	1,0 (0-3)	0,811
PUKİ Uyku süresi	0,48 \pm 0,92	0,0 (0-3)	0,72 \pm 1,03	0,0 (0-3)	0,314
Alışılmış uyku etkinliği	0,58 \pm 0,99	0,0 (0-3)	0,59 \pm 1,11	0,0 (0-3)	0,827
Uyku bozukluğu	1,29 \pm 0,64	1,0 (0-3)	1,38 \pm 0,49	1,0 (1-2)	0,510
Uyku ilacı kullanımı	0,23 \pm 0,76	0,0 (0-3)	0,52 \pm 1,15	0,0 (0-3)	0,360

Tablo 4.18(devamı).

	Gündüz işlev bozukluğu	0,32±0,70	0,0 (0-3)	1,14±1,15	1,0 (0-3)	0,003
	Fiziksel fonksiyon	79,84±1,31	85,00 (20-100)	71,55±22,28	75,00 (25-100)	0,118
	Fiziksel rol güçlüğü	70,16±31,23	75,00 (25-100)	50,00±40,64	25,00 (0-100)	0,039
	Emosyonel rol güçlüğü	91,40±22,71	100,00 (0-100)	78,16±33,66	100,00 (0-100)	0,085
SF-36	Enerji /canlılık/vitalite	70,13±20,75	75,00 (20-100)	57,07±23,08	60,00 (20-100)	0,027
	Ruhsal sağlık	83,74±13,62	88,00 (52-100)	79,17±15,17	84,00 (44-100)	0,203
	Sosyal işlevsellik	87,25±15,06	100,00 (50-100)	72,32±24,53	75,00 (35-100)	0,018
	Ağrı	80,24±24,95	90,00 (20-100)	71,64±29,98	80,00 (10-100)	0,236
	Genel sağlık algısı	73,87±18,15	75,00 (40-100)	67,24±22,58	75,00 (25-100)	0,285

p: MannWhitney-U testi, SS: Standart Sapma

Tablo 4.19.'da incelenen hastaların entübasyon öykülerine göre MBS, PCFS, PUKİ, SF-36 puanlarının karşılaştırması listelenmiştir. MBS skoru , entübe olarak takip edilen hastalarda daha yüksekti fakat istatikselsel olarak her iki grup arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0,05$). PCFS skoru için iki grup arasında anlamlı bir fark tespit edildi ($p<0,05$). Buna göre PCFS skoru İMV ihtiyacı gelişip entübe olarak takip edilen hastalarda daha yüksekti ve bu hastalar daha fazla düzeyde limitasyon, fonksiyonel kısıtlılık yaşıyordu. PUKİ global skor ve PUKİ' nin tüm alt parametreleri için iki grup arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0,05$). SF-36 yaşam kalitesi ölçeğinin emosyonel rol güçlüğü ve ruhsal sağlık alt parametreleri dışındaki diğer tüm parametrelerinde entübe olarak takip edilenlerin skorları daha düşüktü ve her iki grup arasında istatikselsel olarak anlamlı bir fark tespit edildi ($p<0,05$).

Tablo 4.19. İncelenenlerin entübasyon öyküsüne göre MBS, PCFS, PUKİ, SF-36 puanlarının dağılımı, Çanakkale, 2022

	Entübe		Extübe		P
	Ortalama \pm SS	Ortanca (Min-Maks)	Ortalama \pm SS	Ortanca (Min-Maks)	
MBS	3,75 \pm 3,34	3,0 (0-10)	2,56 \pm 2,37	2,0 (0-9)	0,249
PCFS	1,69 \pm 1,37	2,0 (0-4)	0,82 \pm 1,05	0,0 (0-3)	0,017
PUKİ global skor	6,50 \pm 5,27	4,5 (1-17)	4,82 \pm 2,91	5,0 (0-16)	0,604
Öznel uyku kalitesi	0,81 \pm 0,74	1,0 (0-2)	0,68 \pm 0,53	1,0 (0-2)	0,582
Uyku latansı	1,31 \pm 1,12	1,0 (0-3)	1,15 \pm 1,20	1,0 (0-3)	0,528
PUKİ Uyku süresi	0,73 \pm 1,04	0,0 (0-3)	0,50 \pm 0,92	0,0 (0-3)	0,332
Alışılmış uyku etkinliği	0,85 \pm 1,19	0,0 (0-3)	0,38 \pm 0,88	0,0 (0-3)	0,074
Uyku bozukluğu	1,46 \pm 0,64	1,0 (0-3)	1,24 \pm 0,49	1,0 (0-2)	0,133
Uyku ilacı kullanımı	0,58 \pm 1,20	0,0 (0-3)	0,21 \pm 0,72	0,0 (0-3)	0,220
Gündüz işlev bozukluğu	0,77 \pm 0,95	0,0 (0-3)	0,68 \pm 1,09	0,0 (0-3)	0,477
Fiziksel fonksiyon	69,23 \pm 22,65	75,00 (20-100)	80,88 \pm 20,39	85,00 (20-100)	0,027
Fiziksel rol güçlüğü	48,08 \pm 36,00	50,00 (0-100)	69,85 \pm 35,77	87,50 (0-100)	0,036
Emosyonel rol güçlüğü	78,20 \pm 36,44	100,00 (0-100)	90,20 \pm 20,97	100,00 (33-100)	0,250
SF-36 Enerji /canlılık/vitalite	56,92 \pm 23,79	55,00 (20-100)	69,09 \pm 20,65	75,00 (30-100)	0,045
Ruhsal sağlık	81,23 \pm 15,46	84,00 (44-100)	81,76 \pm 13,86	84,00 (48-100)	0,904
Sosyal işlevsellik	72,59 \pm 22,64	75,00 (37,5-100)	85,73 \pm 18,78	100,00 (35-100)	0,022
Ağrı	67,50 \pm 29,95	77,50 (20-100)	82,65 \pm 24,08	95,00 (10-100)	0,045
Genel sağlık algısı	63,27 \pm 21,95	65,00 (25-100)	76,32 \pm 17,63	80,00 (40-100)	0,022

p: MannWhitney-U testi, SS: Standart Sapma

Tablo 4.20.'de incelenen hastaların yoğun bakım yatış sürelerine göre MBS, PCFS, PUKİ, SF-36 puanlarının karşılaştırması listelenmiştir. Buna göre MBS ve PCFS skorları açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$). PUKİ'nin uyku bozukluğu alt parametresi hariç diğer alt

parametreleri ve PUKİ global skoru için her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p>0,05$). SF-36 yaşam kalitesi ölçeğinin tüm alt parametreleri için heriki grup arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0,05$).

Tablo 4.20. İncelenenlerin yatış süresine göre MBS, PCFS, PUKİ, SF-36 puanlarının dağılımı, Çanakkale, 2022

	<2 hafta		≥2 hafta		P
	Ortalama ± SS	Ortanca (Min-Maks)	Ortalama ± SS	Ortanca (Min-Maks)	
MBS	2,88±2,43	3,0 (0-10)	3,21±3,17	3,0 (0-10)	0,940
PCFS	1,00±1,11	1,0 (0-3)	1,34±1,37	1,0 (0-4)	0,353
PUKİ					
PUKİ global skor	4,56±2,93	4,0 (1-14)	6,26±4,75	5,0 (0-17)	0,184
Öznel uyku kalitesi	0,64±0,56	1,0 (0-2)	0,80±0,67	1,0 (0-2)	0,392
Uyku latansı	1,00±1,25	0,0 (0-3)	1,37±1,08	1,0 (0-3)	0,150
Uyku süresi	0,44±0,87	0,0 (0-3)	0,71±1,04	0,0 (0-3)	0,274
Alışılmış uyku etkinliği	0,48±0,96	0,0 (0-3)	0,66±1,11	0,0 (0-3)	0,616
Uyku bozukluğu	1,16±0,37	1,0 (1-2)	1,46±0,65	1,0 (0-3)	0,030
Uyku ilacı kullanımı	0,28±0,84	0,0 (0-3)	0,43±1,06	0,0 (0-3)	0,751
Gündüz işlev bozukluğu	0,56±0,96	0,0 (0-3)	0,83±1,07	0,0 (0-3)	0,238
SF-36					
Fiziksel fonksiyon	80,40±15,87	85,00 (40-100)	72,57±25,21	80,00 (20-100)	0,483
Fiziksel rol güçlüğü	64,00±38,91	75,00 (0-100)	57,86±36,26	50,00 (0-100)	0,621
Emosyonel rol güçlüğü	92,00±19,90	100,00 (33-100)	80,00±33,53	100,00 (0-100)	0,147
Enerji /canlılık/vitalite	64,20±25,07	70,00 (20-100)	63,54±21,22	65,00 (20-95)	0,845
Ruhsal sağlık	79,84±17,02	88,00 (44-100)	82,74±12,41	84,00 (56-100)	0,792
Sosyal işlevsellik	84,00±21,80	100,00 (37,5-100)	77,21±20,94	75,00 (35-100)	0,161
Ağrı	82,30±24,53	100,00 (20-100)	71,64±29,12	80,00 (10-100)	0,154
Genel sağlık algısı	72,60±18,65	80,00 (30-100)	69,29±21,90	70,00 (25-100)	0,735

p: MannWhitney-U testi, SS: Standart Sapma

Tablo 4.21.'de incelenen hastaların sigara tüketim durumlarına göre MBS, PCFS, PUKİ, SF-36 puanlarının karşılaştırması listelenmiştir. Buna göre MBS ve PCFS skorları sigara içen grupta daha yüksekti fakat her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$). PUKİ'nin uyku bozukluğu alt parametresi hariç diğer alt parametreleri ve PUKİ global skoru için her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p>0,05$). SF-36 yaşam kalitesi ölçeğinin ruhsal sağlık parametresi dışındaki diğer parametrelerde her iki grup arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0,05$). Sigara içen hastaların ruhsal sağlığı daha kötüydü ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttu ($p<0,05$).

Tablo 4.21. İncelenenlerin sigara tüketim durumlarına göre MBS, PCFS, PUKİ, SF-36 puanlarının dağılımı, Çanakkale, 2022.

		Sigara				P
		İçiyor		İçmiyor		
		Ortalama \pm SS	Ortanca (Min-Maks)	Ortalama \pm SS	Ortanca (Min-Maks)	
MBS		3,27 \pm 2,76	3,0 (0-10)	2,86 \pm 3,01	2,0 (0-10)	0,424
PCFS		1,42 \pm 1,25	1,0 (0-3)	0,97 \pm 1,26	0,0 (0-4)	0,139
PUKİ	PUKİ global skor	5,77 \pm 3,91	5,0 (1-17)	5,31 \pm 4,44	4,0 (0-16)	0,340
	Öznel uyku kalitesi	0,77 \pm 0,61	1,0 (0-2)	0,69 \pm 0,66	1,0 (0-2)	0,562
	Uyku latansı	1,16 \pm 1,06	1,0 (0-3)	1,28 \pm 1,27	1,0 (0-3)	0,811
	Uyku süresi	0,58 \pm 0,88	0,0 (0-3)	0,62 \pm 1,08	0,0 (0-3)	0,780
	Alışılmış uyku etkinliği	0,48 \pm 0,92	0,0 (0-3)	0,69 \pm 1,16	0,0 (0-3)	0,675
	Uyku bozukluğu	1,48 \pm 0,57	1,0 (1-3)	1,17 \pm 0,53	1,0 (0-2)	0,046
	Uyku ilacı kullanımı	0,48 \pm 1,12	0,0 (0-3)	0,24 \pm 0,78	0,0 (0-3)	0,475
	Gündüz işlev bozukluğu	0,81 \pm 1,07	0,0 (0-3)	0,62 \pm 0,97	0,0 (0-3)	0,502

Tablo 4.21 (devamı).

SF-36	Fiziksel fonksiyon	74,35±21,00	80,00 (20-100)	77,41±23,28	85,00 (25-100)	0,301
	Fiziksel rol güçlüğü	55,65±30,76	50,00 (0-100)	65,52±42,99	100,00 (0-100)	0,268
	Emosyonel rol güçlüğü	78,49±33,93	100,00 (0-100)	91,95±21,18	100,00 (33-100)	0,057
	Enerji /canlılık/vitalite	60,81±21,68	60,00 (20-100)	67,03±23,69	75,00 (20-100)	0,260
	Ruhsal sağlık	77,29±14,58	80,00 (44-96)	86,07±13,07	88,00 (56-100)	0,015
	Sosyal işlevsellik	77,01±19,39	75,00 (37,5-100)	83,27±23,25	100,00 (35-100)	0,124
	Ağrı	73,63±26,77	77,50 (20-100)	78,71±28,69	100,00 (10-100)	0,239
	Genel sağlık algısı	71,45±18,98	75,00 (30-100)	69,83±22,34	70,00 (25-100)	0,929

p: MannWhitney-U testi, SS: Standart Sapma

Tablo 4.22.'de incelenen hastaların MAS geçirme öykülerine göre MBS, PCFS, PUKİ, SF-36 puanlarının karşılaştırması listelenmiştir. Buna göre MBS, PCFS ve SF-36 yaşam kalitesi ölçeğinin tüm alt skorları için her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$). PUKİ'nin uyku süresi parametresi hariç diğer alt parametreler ve PUKİ global skoru için her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 4.23.'de incelenen hastaların VKİ gruplarına göre MBS, PCFS, PUKİ, SF-36 puanlarının karşılaştırması listelenmiştir. MBS skoru, PCFS skoru ve SF-36 yaşam kalitesi ölçeğinin tüm alt parametreleri için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0,05$). PUKİ'nin alışılmış uyku etkinliği ve gündüz işlev bozukluğu alt parametreleri için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi ($p<0,05$). PUKİ'nin diğer alt parametreleri ve PUKİ global skoru açısından gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$).

Tablo 4.22. İncelenenlerin MAS geçirme öykülerine göre MBS, PCFS, PUKİ, SF-36 puanlarının dağılımı, Çanakkale, 2022

		Makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) öyküsü				
		Var		Yok		
		Ortalama ± SS	Ortanca (Min-Maks)	Ortalama ± SS	Ortanca (Min-Maks)	P
MBS		3,09±2,88	3,0 (0-10)	3,06±2,90	3,0 (0-10)	0,904
PCFS		1,33±1,33	1,0 (0-4)	1,09±1,23	1,0 (0-3)	0,489
	PUKİ global skor	6,22±4,49	5,0 (0-17)	5,00±3,83	4,0 (1-16)	0,231
	Öznel uyku kalitesi	0,81±0,62	1,0 (0-2)	0,67±0,64	1,0 (0-2)	0,343
	Uyku latansı	1,19±1,07	1,0 (0-3)	1,24±1,25	1,0 (0-3)	0,969
PUKİ	Uyku süresi	0,81±0,96	0,0 (0-3)	0,42±0,96	0,0 (0-3)	0,037
	Alışılmış uyku etkinliği	0,67±1,10	0,0 (0-3)	0,52±1,00	0,0 (0-3)	0,612
	Uyku bozukluğu	1,33±0,55	1,0 (0-2)	1,33±0,59	1,0 (0-3)	0,876
	Uyku ilacı kullanımı	0,67±1,27	0,0 (0-3)	0,12±0,54	0,0 (0-3)	0,059
	Gündüz işlev bozukluğu	0,74±0,94	0,0 (0-3)	0,70±1,10	0,0 (0-3)	0,609
	Fiziksel fonksiyon	77,78±20,53	85,00 (30-100)	74,24±23,32	80,00 (20-100)	0,501
	Fiziksel rol güçlüğü	61,11±34,89	50,00 (0-100)	59,85±39,49	75,00 (0-100)	0,846
	Emosyonel rol güçlüğü	82,71±29,77	100,00 (0-100)	86,87±28,79	100,00 (0-100)	0,481
SF-36	Enerji /canlılık/vitalite	63,52±21,74	65,00 (20-100)	64,06±23,79	70,00 (20-100)	0,841
	Ruhsal sağlık	81,78±11,75	84,00 (60-100)	81,33±16,51	88,00 (44-100)	0,665
	Sosyal işlevsellik	80,00±21,07	75,00 (35-100)	80,07±21,97	87,50 (37,5-100)	0,944
	Ağrı	77,69±25,24	90,00 (30-100)	74,77±29,71	90,00 (10-100)	0,817
	Genel sağlık algısı	67,22±22,41	70,00 (25-100)	73,48±18,68	75,00 (40-100)	0,314

p: MannWhitney-U testi, SS: Standart Sapma

Tablo 4.23. İncelenenlerin VKİ gruplarına göre MBS, PCFS, PUKİ, SF-36 puanlarının dağılımı, Çanakkale, 2022

Vücut kitle indeksi							
	VKİ≤25		25<VKİ≤30		VKİ>30		p
	Ortalama ± SS	Ortanca (Min- Maks)	Ortalama ± SS	Ortanca (Min- Maks)	Ortalama ± SS	Ortanca (Min- Maks)	
MBS	2,81±3,22	2,0 (0-9)	2,78±2,73	2,0 (0-10)	3,48±2,97	3,0 (0-9)	0,623
PCFS	0,88±1,24	0,0 (0-3)	1,30±1,26	1,0 (0-4)	1,20±1,32	1,0 (0-3)	0,639
PUKİ global skor	5,88±5,22	4,5(1-16)	4,11±2,48	4,0 (0-11)	7,00±4,81	5,0 (1-17)	0,087
Öznel uyku kalitesi	0,63±0,74	0,5 (0-2)	0,56±0,50	1,0 (0-1)	0,96±0,67	1,0 (0-2)	0,082
Uyku latansı	1,75±1,16	1,5 (0-3)	1,04±1,09	1,0 (0-3)	1,24±1,23	1,0 (0-3)	0,293
PUKİ Uyku süresi	0,75±1,16	0,0 (0-3)	0,37±0,74	0,0 (0-2)	0,80±1,11	0,0 (0-3)	0,301
Alışılmış uyku etkinliği	0,75±1,16	0,0 (0-3)	0,22±0,69	0,0 (0-3)	0,92±1,22	0,0 (0-3)	0,046
Uyku bozukluğu	1,25±0,70	1,0 (0-2)	1,26±0,52	1,0 (0-2)	1,44±0,58	1,0 (1-3)	0,593
Uyku ilacı kullanımı	0,38±1,06	0,0 (0-3)	0,26±0,81	0,0 (0-3)	0,48±1,12	0,0 (0-3)	0,847
Gündüz işlev bozukluğu	0,38±1,06	0,0 (0-3)	0,41±0,84	0,0 (0-3)	1,16±1,06	1,0 (0-3)	0,006
Fiziksel fonksiyon	78,13±24,77	87,50 (25-100)	77,78±19,62	80,00 (20-100)	73,00±24,06	80,00 (20-100)	0,768
Fiziksel rol güçlüğü	65,63±39,95	75,00 (0-100)	58,33±36,69	50,00 (0-100)	61,00±38,24	75,00 (0-100)	0,860
Emosyonel rol güçlüğü	100,0*	100,0*	88,89±22,64	100,00 (33-100)	76,00±36,66	100,00 (0-100)	0,097
SF-36 Enerji /canlılık/vitalite	66,88±23,44	77,50 (30-90)	63,70±22,60	70,00 (20-100)	62,96±23,44	60,00 (20-100)	0,883
Ruhsal sağlık	86,50±10,01	86,00 (68-100)	81,04±16,21	88,00 (44-100)	80,48±13,77	84,00 (56-100)	0,672
Sosyal işlevsellik	85,93±18,22	93,75 (50-100)	77,22±21,56	75,00 (35-100)	81,20±22,42	87,50 (37,5-100)	0,565
Ağrı	84,69±31,23	100,00 (10-100)	81,02±23,25	90,00 (20-100)	68,00±29,70	77,50 (20-100)	0,184
Genel sağlık algısı	68,75±19,95	75,00 (40-90)	73,89±17,99	75,00 (30-100)	67,80±23,36	70,00 (25-100)	0,674

p: Kruskal-Wallis testi

SS: Standart Sapma

*: Bu grupta bulunan 8 hastanın tüm ölçümleri 100 puan almıştır.

Tablo 4.24.'de İncelenen hastaların PCFS skorlarına göre yatış süresi ve MBS, PUKİ, SF-36 puanları karşılaştırılmıştır. Yatış süresi açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). PCFS ≥ 2 olan hastaların MBS skoru daha yüksekti her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). PCFS ≥ 2 olan hastalar daha fazla şiddette nefes darlığı yaşıyordu. PUKİ global skor, alışılmış uyku etkinliği ve uyku bozukluğu alt parametreleri açısından her iki grup arasında istatistiksel anlamlı bir fark vardı ($p<0,05$). PCFS ≥ 2 olan hastaların uyku kalitesi daha kötüydü. SF-36 yaşam kalitesi ölçeğinin tüm alt parametrelerinde her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). PCFS ≥ 2 olan hastaların yaşam kalitesi her alanda daha kötüydü.

Tablo 4.25.'de incelenen hastalarda MBS skoruna göre yatış süresi ve PCFS, PUKİ, SF-36 puanları karşılaştırılmıştır. Yatış süresi açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$). MBS >3 olan grupta PCFS skorları daha yüksek tespit edildi ve her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). MBS >3 olan hastalar daha fazla düzeyde fonksiyonel kısıtlılık yaşıyorlardı. PUKİ'nin uyku latansı ve uyku ilacı kullanımı dışındaki tüm alt parametreleri ve PUKİ global skoru için her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). MBS >3 olan hastaların uyku kalitesi daha kötüydü. SF-36 yaşam kalitesi ölçeğinin emosyonel rol güçlüğü ve ruhsal sağlık parametreleri dışındaki tüm alt parametrelerinde her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). MBS >3 olan hastaların yaşam kalitesi daha kötüydü.

Tablo 4.24. İncelenenlerde PCFS skoruna göre yatış süresi, MBS, PUKİ, SF-36 puanlarının dağılımı, Çanakkale, 2022

		PCFS SKORU					
		PCFS≤2		PCFS>2			
		Ortalama ± SS	Ortanca (Min-Maks)	Ortalama ± SS	Ortanca (Min-Maks)	P	
Yatış süresi		16,15±9,63	14,50 (5-50)	22,86±15,43	18,50 (9-70)	0,053	
MBS		1,99±1,84	2,0 (0-6)	6,64±2,79	7,5 (2-10)	0,0001	
PUKİ	PUKİ global skor	4,48±2,69	4,0 (0-14)	9,07±5,96	7,5 (1-17)	0,011	
	Öznel uyku kalitesi	0,65±0,52	1,0 (0-2)	1,00±0,87	1,0 (0-2)	0,159	
	Uyku latansı	1,04±1,07	1,0 (0-3)	1,79±1,31	2,0 (0-3)	0,054	
	Uyku süresi	0,46±0,86	0,0 (0-3)	1,07±1,20	0,5 (0-3)	0,057	
	Alışılmış uyku etkinliği	0,35±0,82	0,0 (0-3)	1,36±1,33	1,5 (0-3)	0,002	
	Uyku bozukluğu	1,17±0,48	1,0 (0-2)	1,86±0,53	2,0 (1-3)	0,0001	
	Uyku ilacı kullanımı	0,22±0,75	0,0 (0-3)	0,86±1,40	0,0 (0-3)	0,050	
	Gündüz işlev bozukluğu	0,59±0,95	0,0 (0-3)	1,14±1,16	1,0 (0-3)	0,077	
	SF-36	Fiziksel fonksiyon	85,33±10,82	85,00 (60-100)	44,64±20,61	42,50 (20-90)	0,0001
		Fiziksel rol güçlüğü	70,11±34,00	87,50 (0-100)	28,57±29,18	25,00 (0-100)	0,0001
Emosyonel rol güçlüğü		92,75±18,47	100,00 (33-100)	59,52±41,71	66,66 (0-100)	0,001	
Enerji /canlılık/vitalite		68,78±21,16	72,50 (20-100)	47,50±20,35	45,00 (20-80)	0,003	
Ruhsal sağlık		84,00±13,83	88,00 (48-100)	73,43±13,91	78,00 (44-88)	0,008	
Sosyal işlevsellik		86,35±19,11	100,00 (35-100)	59,28±14,39	56,25 (37,5-75)	0,0001	
Ağrı		85,60±19,28	95,00 (30-100)	44,82±28,25	33,75 (10-100)	0,0001	
Genel sağlık algısı		76,63±17,16	80,00 (40-100)	51,07±18,72	47,5 (25-85)	0,0001	

p: MannWhitney-U testi, SS: Standart Sapma

Tablo 4.25. İncelenenlerde MBS skoruna göre yatış süresi, PCFS, PUKİ, SF-36 puanlarının dağılımı, Çanakkale, 2022

		MBS SKORU				P
		MBS≤3		MBS>3		
		Ortalama ± SS	Ortanca (Min-Maks)	Ortalama ± SS	Ortanca (Min-Maks)	
Yatış süresi		17,93±12,76	15,00 (5-70)	17,26±8,28	17,00 (5-32)	0,662
PCFS		0,66±0,96	0,0 (0-3)	2,37±1,06	3,0 (0-4)	0,0001
PUKİ	PUKİ global skor	4,17±2,25	4,0 (0-10)	8,53±5,61	7,0 (1-17)	0,005
	Öznel uyku kalitesi	0,56±0,50	1,0 (0-1)	1,11±0,73	1,0 (0-2)	0,005
	Uyku latansı	1,07±1,08	1,0 (0-3)	1,53±1,30	2,0 (0-3)	0,220
	Uyku süresi	0,37±0,69	0,0 (0-2)	1,11±1,28	0,0 (0-3)	0,024
	Alışılmış uyku etkinliği	0,27±0,67	0,0 (0-2)	1,26±1,36	1,0 (0-3)	0,001
	Uyku bozukluğu	1,17±0,49	1,0 (0-2)	1,68±0,58	2,0 (1-3)	0,001
	Uyku ilacı kullanımı	0,32±0,90	0,0 (0-3)	0,47±1,12	0,0 (0-3)	0,676
	Gündüz işlev bozukluğu	0,41±0,77	0,0 (0-3)	1,37±1,21	2,0 (0-3)	0,002
	SF-36	Fiziksel fonksiyon	85,98±14,01	90,00 (20-100)	53,95±20,24	50,00 (20-90)
Fiziksel rol güçlüğü		75,00±30,10	100,00 (25-100)	28,95±31,47	25,00 (0-100)	0,0001
Emosyonel rol güçlüğü		90,24±21,40	100,00 (33-100)	73,68±39,40	100,00 (0-100)	0,096
Enerji /canlılık/vitalite		71,80±20,67	75,00 (20-100)	46,58±16,75	45,00 (20-70)	0,0001
Ruhsal sağlık		83,32±13,67	88,00 (48-100)	77,68±15,68	84,00 (44-100)	0,150
Sosyal işlevsellik		87,43±17,63	100,00 (35-100)	64,07±20,38	62,50 (37,5-100)	0,0001
Ağrı		87,32±19,32	100,00 (30-100)	51,84±27,57	45,00 (10-100)	0,0001
Genel sağlık algısı		79,15±14,99	85,00 (45-100)	52,37±19,03	50,00 (25-90)	0,0001

p: MannWhitney-U testi, SS:Standart Sapma

5. TARTIŞMA

COVID-19 hastalığının organ sistemlerine olan etkileri akut faz için iyi belgelenmiş olmasına rağmen uzun vadedeki etki, sonuç ve komplikasyonlarını daha iyi öngörebilmek için hastalar taburcu edildikten sonra post-COVID süreçte belirli aralıklarla izlenmelidir. Kritik hastalık geçirip YBÜ' sine yatırılanlarda kalıcı semptom gelişme oranları daha yüksek olmasına rağmen akut dönemde asemptomatik olanlarda bile post-COVID süreçte yaşam kalitelerinin azaldığı, önceki sağlık durumlarının bozulduğu dünya genelinde yapılan pek çok çalışmayla gösterilmiştir. Bu gerçek doğrultusunda post-COVID sendrom yaşayan popülasyonun geçen süreç zarfında giderek artmasıyla bu tabloya yol açan muhtemel patofizyolojik mekanizmaları daha iyi kavrayabilmek, risk faktörlerini belirlemek, sağlık sistemine yük bindirmesini önlemek ve fayda görebilecek erken koruyucu tedavi önlemlerini geliştirmek için hastalar kronik dönemde takip edilmelidir. Kesin COVID-19 tanısı alıp ağır viral pnömoni ve solunum yetmezliğiyle YBÜ' ne yatırılan şiddetli COVID-19 hastalığı geçirip sağlıklı taburcu olan hastaların incelendiği bu çalışmada, hastalar post-COVID süreçte 6. ayda devam eden kalıcı semptomlar ve solunum fonksiyonları, fonksiyonel statüleri, uyku kaliteleri, sağlıkla ilgili yaşam kaliteleri açısından değerlendirilmiş ve hastalığın potansiyel kronik vadedeki etkileri araştırılmıştır. YBÜ'mizde takip ettiğimiz hastaların %76,7'sinde en az bir komorbid hastalık olduğu ve en sık görülen komorbid hastalığın hipertansiyon (%46,7) olduğu tespit edildi. Hastalarda nefes darlığı, halsizlik-yorgunluk, uyku bozuklukları, öksürük, unutkanlık, saç dökülmesi ve çeşitli nöropatik semptomların kronik vadede ilk kez ortaya çıktığı veya akut ve subakut dönem semptomlarının kronik dönemde de devam ettiği gözlemlendi. Post-COVID süreçte hastaların en sık yaşadığı semptom %71,7 sıklıkla nefes darlığıydı. Kadınlarda halsizlik-yorgunluk, saç dökülmesi ve öksürük şikayetlerinin erkeklere oranlara istatistiksel olarak daha yüksek olduğu saptandı. YBÜ'sinde yatışı sırasında İMV ihtiyacı gelişip entübe edilenlerde ve hipersitokineminin eşlik ettiği MAS tablosu geçirenlerde yatış sürelerinin anlamlı ölçüde uzadığı saptandı. Kadın cinsiyetin post-COVID süreçte MBS skoru artışıyla algılanan dispne düzeyini ve PCFS skoru artışıyla fonksiyonel kısıtlılığı anlamlı ölçüde arttırdığı; SF-36 yaşam kalitesi ölçeğinde fiziksel ve sağlık algısı

parametrelerini anlamlı düzeyde azalttığı saptandı. İleri yaşın, PCFS skoru artışıyla fonksiyonel kısıtlılığı anlamlı ölçüde arttırdığı, SF-36 yaşam kalitesi ölçeğinde fiziksel fonksiyonu ve sağlık algısını anlamlı ölçüde azalttığı tespit edildi. Ek hastalık sayısı ≥ 3 olan hastalarda MBS skorunun artışıyla dispne düzeylerinin anlamlı ölçüde fazla, PCFS skorlarının artışıyla fonksiyonel kısıtlılığın anlamlı ölçüde fazla, PUKİ global skorlarının artışıyla uyku kalitelerinin anlamlı ölçüde daha kötü ve SF-36 yaşam kalitesi ölçeğindeki tüm skorların daha düşük olmasıyla yaşam kalitelerinin anlamlı ölçüde daha kötü olduğu tespit edildi. Hastalık başlangıcındaki COVID semptom sayısı ≥ 5 olanlarda post-COVID 6. ayda MBS skoru artışıyla dispne düzeylerinin anlamlı ölçüde fazla, SF-36 yaşam kalitesinde fiziksel parametrelerin ve sosyal işlevselliğin anlamlı olarak daha kötü olduğu saptandı. YBÜ yatışı sırasında entübasyon öyküsü olanlarda PCFS skoru artışıyla fonksiyonel kısıtlılıklarının anlamlı düzeyde fazla, SF-36 yaşam kalitesi ölçeğinde ruhsal parametreler dışındaki diğer tüm parametrelerin daha düşük olmasıyla yaşam kalitelerinin anlamlı ölçüde daha kötü olduğu saptandı. Sigara içen hastalarda SF-36 yaşam kalitesi ölçeğinde ruhsal sağlık skorunun anlamlı ölçüde düşük olduğu saptandı. Hastaların PCFS skorlarının >2 olmasının, MBS skoru ve PUKİ global skorunun artışıyla ve SF-36 yaşam kalitesi ölçeğindeki tüm skorların azalmasıyla anlamlı düzeyde ilişkili olduğu tespit edildi. Hastaların MBS skorunun >3 olmasının, PCFS skoru ve PUKİ global skorunun artışıyla ve SF-36 yaşam kalitesi ölçeğindeki ruhsal ve emosyonel sağlık parametreleri dışındaki tüm skorların azalmasıyla anlamlı ölçüde ilişkili olduğu saptanmıştır.

Pandeminin ilk zamanlarından bu yana COVID-19 hastalığında yaş, cinsiyet ve komorbid hastalık durumlarının incelendiği çalışma raporlarına baktığımızda; dünyanın her bir köşesinden gelen tüm raporlar ileri yaşın COVID-19' a yakalanma riskini arttırdığını, hastalık şiddeti ve mortaliteyi arttıran en önemli risk faktörü olduğunu göstermiştir (150). ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC), 65 yaş ve üstü bireylerin hastaneye ve YBÜ'sine yatış ve mortalite oranlarının genç yaştaakilere göre daha yüksek olduğunu bildirmiştir (151). COVID-19 hastalığının cinsiyete göre görülme sıklığının incelendiği araştırmalara baktığımızda hastalığın kadın ve erkeklerde benzer sıklıkta görülmesine rağmen, hastaneye yatış gereksinimi, hastalık şiddeti ve mortalite

oranlarının yaştan bağımsız olarak erkeklerde kadınlardan daha fazla olduğu raporlanmıştır (152). Peckham ve arkadaşlarının 3111714 kesin COVID-19 tanısı almış hastayı içeren 47 ülkedeki 90 adet yayını inceledikleri meta-analize göre kadın ve erkeklerin SARS-CoV-2 ile enfekte olma riskleri benzer olmasına rağmen, erkek cinsiyetin YBÜ'ne yatma riskini 2,84 kat ve mortalite riskini 1,39 kat arttırdığı raporlanmıştır (153). Beş kıtadaki 32 makaleden toplam 69093 YBÜ yatışı olan hastaların incelendiği bir sistematik derlemede YBÜ'si yatışı olan hastaların %59'u erkek, ortanca yaşı 56, %58'i entübe olup İMV desteği almış ve YBÜ yatış süresi ortalama 9 gün olarak raporlanmıştır (154). 20 Şubat-18 Mart 2020 tarihleri arasında İtalya'nın Lombardiya bölgesinde 72 hastanenin YBÜ'sine yatırılan 1591 hastanın incelendiği çalışmada YBÜ'lerine yatırılan hastaların ortanca yaşı 63, %82'sinin erkek olduğu tespit edilmiştir. Hastaların %68'inde en az bir ek komorbid hastalık mevcuttu. En sık görülen komorbid hastalıklar sırasıyla hipertansiyon (%49), KVH (%21), hiperkolesterolemi (%18), diyabet (%17) idi. 64 yaş ve üstünde olanların mortalite oranları ≤63 yaş olan hastalardan daha yüksek tespit edilmişti (155). KVH, HT, DM, kronik akciğer hastalıkları, obezite, sigara içiciliği, immünsüpresyonun ve malignitelerin COVID-19 hastalık şiddetini ve mortalite riskini arttırdığı kanıtlanmıştır (75). Çin' de 191 hastanın incelendiği bir retrospektif kohort çalışmasında hastaların %48'inde en az bir komorbid hastalık mevcuttu ve en sık izlenen hastalıklar sırasıyla hipertansiyon (%30), diyabet (%19), KVH (%8) olarak tespit edilmiştir (128).

Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak yaş median değeri 60,5 olarak tespit edilmiştir. 65 yaş altı olanların ortalama yaşı $50,43 \pm 9,65$ (median:51,00, min-max:27-64) olup ≥ 40 yaş üstünde tespit edilmişken; 65 yaş ve üstü olanların ortalama yaşı $69,70 \pm 2,54$ (median:70, min-max:65-74) saptandı. Yine literatürle uyumlu olarak hastalarımızın %66,7'si erkekti ve erkek cinsiyetin şiddetli hastalık gelişimi, YBÜ'sine transfer açısından risk teşkil ettiği gözlemlendi. YBÜ'mize COVID-19 tanısıyla yatırılan hastaların literatürle uyumlu olarak %76,7'sinde en az bir komorbid hastalık mevcuttu ve en sık görülen kronik hastalıklar sırasıyla hipertansiyon (%46,7), diyabet (%30), KVH (%25), hiperlipidemi (%16,7) olarak saptanmıştır. Hastalarımızın VKİ ortalaması $30,44 \pm 5,29$ saptanmış olup, %45 hastanın kilolu, %41,7 hastanın obez olduğu

tespit edildi ve obezitenin şiddetli hastalık için risk teşkil ettiği kanısına varıldı. Olguların %51,7'si sigara içicisiydi. Yapılan bir çalışmaya göre yaş, cinsiyet, ek komorbid hastalıkların varlığı gibi demografik özellikler açısından gruplar arasında hastane yatış süresi açısından anlamlı bir fark yokken, şiddetli pnömoni geçiriyor olmak, lenfopeni varlığı ve glukokortikoid kullanımı yatış süresini anlamlı olarak uzatmıştı (156). Bizim çalışmamızda hastaların ortalama yatış süresi 17,72±11,46 saptanmış olup bu çalışmaya benzer şekilde cinsiyet, yaş, ek komorbid hastalık mevcudiyeti ve ek hastalık sayısı, akut evredeki COVID-19 semptom sayısı, VKİ, sigara tüketim durumlarına göre yatış süreleri açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark tespit edilmezken, İMV ihtiyacı olup entübe takip edilenlerde ve MAS geçirenlerde yatış süreleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde uzamıştı. Tedavide glukokortikoidlerin de yüksek dozda kullanıldığı sitokin fırtınasının eşlik ettiği oldukça mortal seyreden MAS tablosunda şiddetli lenfopeni gelişebilmesi ve entübasyon oranlarının yüksek olmasının bu durumla ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. Diğer taraftan entübe takip edilen hastaların önemli bir kısmında ARDS tablosunun mevcut olması, akciğerlerdeki gaz alışverişinin bozulmasına yol açıp organların oksijenizasyonunu olumsuz etkilediğinden yatış sürelerinin uzamasına neden olduğu kanaatindeyiz.

15 gün ile 7 ay arasında farklı takip süreli ve farklı popülasyonların incelendiği çalışmalarla post-COVID sendrom gelişme sıklığı %35 ile %94 arasında raporlanmıştır. Peghin ve arkadaşlarının, asemptomatikten şiddetli ve kritik seviyeye uzanan farklı hastalık şiddetine sahip COVID-19 hastalarında yaptığı 6 aylık takip çalışmasına göre post-COVID sendrom gelişme sıklığı %40,3' idi ve hastaların %17,3'ü ≥ 2 semptom tarifliyordu. Hastalarda en sık bildirilen kalıcı semptomlar sırasıyla yorgunluk, tat-koku kaybı ve bozuklukları ve nörolojik semptomlardı. Dispne, yorgunluk, nörolojik semptomlar şiddetli hastalık grubuyla anlamlı ölçüde ilişkili olan rezidual belirtilerken, tat-koku kaybı ve bozuklukları hafif hastalık atlatanlarla anlamlı olarak ilişkiliydi (157). Garrigues ve arkadaşlarının 96 servis yatışı, 24 YBÜ yatışı olan 120 COVID-19 hastasıyla taburculuktan yaklaşık 110 gün sonra persistan semptomlar üzerine yaptıkları çalışmaya göre hastalardaki en sık bildirilen semptomlar sırasıyla halsizlik-

yorgunluk (%55), nefes darlığı (%42), unutkanlık (%34), kötü uyku kalitesi (%30,8), konsantrasyon kaybı (%28), saç dökülmesi (%20) olarak raporlanmıştır. Servis ve yoğun bakım grupları arasında semptomlar arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmemişti fakat yoğun bakım takibi yapılan hastalarının yeterince kritik durumdaki hastaları kapsamadığı ve çalışmalarının daha şiddetli hasta grubunda yapılacak kohortlarla doğrulanması sonucuna varılmıştı (158). Bunun yanında şiddetli ve kritik hastalık tablosuyla YBÜ yatışı gerektiren hastaların %65'inde taburculuk sonrası kalıcı nefes darlığı yaşanabildiği bildirilmiştir (159). Toplam 63 çalışmadan 257348 COVID-19 hastalığını atlatmış kişinin değerlendirildiği çok kapsamlı bir meta-analiz raporuna göre post-COVID 3-6 ay arasında en sık bildirilen semptomlar yorgunluk (%32), nefes darlığı (%25), uyku bozukluğu (%24), konsantrasyon kaybı (%22); 6-9 ay arasında en sık bildirilen semptomlar efor güçlüğü (%45), yorgunluk (%36), uyku bozukluğu (%29), dispne (%25); 9-12. aylarda yorgunluk (%37), dispne (%21); 12 aydan daha uzun süren takip çalışmalarında yorgunluk (%41), dispne (%31), uyku bozukluğu (%30), miyalji (%22) olarak raporlanmıştır (160).

Bizim çalışmamızda hastaların post-COVID süreçte en sık yaşadıkları semptomlar sırasıyla nefes darlığı (%71,7), halsizlik-yorgunluk (%55), uyku bozukluğu (%51,6), öksürük (%31,7), unutkanlık (%30), eklem ağrısı (%28,3), saç dökülmesi (%18,3), karıncalanma-iğnelenme tarzında nöropatik yakınmalar (%15) olarak tespit edilmiştir. Nefes darlığı şikayetinin, halsizlik-yorgunluk oranlarına göre nispeten yüksek olmasının sebebinin hastaların üçüncü basamak YBÜ yatışı gerektirecek şiddetli ve kritik hastalık tablosuna sahip olmalarından kaynaklandığı kanaatindeyiz. Ayrıca takip ettiğimiz hasta grubunun yoğun bakıma yatış endikasyonlarının önemli bir bölümünü hipoksik hastalar oluşturmakta ve yoğun bir oksijen tedavisi uygulanmaktadır ve muhtemel ki bu hastalarda akciğerlerde alveol hasarı ve parankimal fibrozis alanları zaman içerisinde oluşmaktadır, bu durumda kronik süreçte rezidüel bir nefes darlığına sebep olmaları muhtemeldir.

Post-COVID süreçte yaşanan kalıcı semptomları yaşa göre kıyasladığımızda <65 yaş ve ≥65 yaş hastalarda nefes darlığı, halsizlik-yorgunluk, uyku problemleri, öksürük, eklem ağrısı, unutkanlık, saç dökülmesi

sıklığı açısından her iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu. Yapılan çalışmalar ileri yaşın post-COVID semptom devamlılığı için muhtemel risk faktörü oluşturduğunu göstermektedir. Bizim çalışmamızda post-COVID semptom devamlılığı açısından yaş grupları arasında istatistiksel anlamlı fark olmasının sebebinin 65 yaş altındaki hastalarımızın ortalama yaşının $50,43 \pm 9,65$ (median:51) olmasına, bu yaş grubundaki olguların da kalıcı semptom oranlarının daha genç yaştaakilere göre yüksek olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Yaş grupları arasındaki karşılaştırmamızı <40 yaş ve ≥ 40 yaş tasarlasaydık sonuçlarımız değişebilirdi. Peghin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da kadın cinsiyet, başlangıçtaki COVID semptom sayısının fazla olması, YBÜ yatışı gerektirmek ve SARS-CoV-2'ye karşı kalıcı IgG yüksekliğinin olması post-COVID sendrom gelişimi ve kalıcı semptomlarla ilişkili bulunmuş olup, ileri yaş ve ek komorbid hastalıkların varlığı post-COVID sendrom gelişme riskiyle ilişkili bulunamamıştır (157). Bu da hastalığın genç nüfusta ve sağlıklı bireylerde bile kalıcı etkiler yaratabileceğini düşündürmektedir.

Post-COVID süreçle ilgili yapılan çalışmalarda kadınların halsizlik-yorgunluk, miyalji, anksiyete, düşük ruh hali, uyku bozuklukları, hafıza problemleri yaşama sıklığı erkeklere kıyasla daha yüksek tespit edilmişti (107). Garrigues ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %20 sıklıkla 24 hastada saç dökülmesi bildirilmiş olup bu hastaların 20'si kadın, 4'ü erkekti (158). COVID-19 hastalığının sebep olduğu otoimmün yanıt ile stres faktörünün, telogen effluviumla karakterize saç dökülmesini arttırdığı ve kadınlarda bu riskin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (161). Çalışmamızda Post-COVID süreçte yaşanan kalıcı semptomları cinsiyete göre kıyasladığımızda kadın ve erkek hastalarda nefes darlığı, uyku bozukluğu, unutkanlık, eklem ağrısı açısından her iki grup arasında anlamlı bir fark tespit edilmemişken; literatürle uyumlu olarak halsizlik-yorgunluk, öksürük ve saç dökülmesi şikayetleri kadınlarda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazlaydı. Bu bulgular kadınlarda daha yüksek oranlarda izlenen kronik yorgunluk sendromuyla benzer gözükmektedir. Post-COVID süreçte hastalarda saç dökülmesi öngörülmeleyen bir semptom olarak düşünülebilir ancak bu hastaların yoğun bakım gibi stres oranı yüksek bir yerde tedavi olması, sürekli

bir ölüm korkusu hissetmesi ve kullanılan pek çok ilaç bu beklenmedik duruma sebep olmuş olabilir.

COVID-19 hastalığı ile ilişkili ilk epidemiyolojik raporlar, olguların %8,2'sinde başvuru anında ARDS tablosuna benzer şekilde hızlı ve ilerleyici ciddi solunum yetmezliği olduğunu göstermiştir (162). Yaygın alveolar epitelyal hasarlanma, vasküler endotelyal hasar, alveolar septumlarda fibrotik proliferasyon, hiyalen membran oluşumu ve konsolidasyonlar sonucu pulmoner sistem, SARS-CoV-2 enfeksiyonundan en çok etkilen organdır ve sonuçta post-COVID süreçte pulmoner fibrozis ve pulmoner hipertansiyon gibi sekel değişiklikler gelişebilir. Hastaların fonksiyonel solunum düzeyini değerlendirmek için en sık kullanılan testler difüzyon kapasitesi, spirometri ve akciğer hacimlerini değerlendiren solunum fonksiyon testleridir (SFT).

Torres-Castro ve arkadaşlarının, COVID-19 hastalığını atlattığı 380 kişiyi ve toplam 7 çalışmayı içeren meta-analiz raporuna göre difüzyon kapasitesinde azalma %39, restriktif patern %15, obstrüktif değişiklikler %7 hastada tespit edilmiştir (163). Yapılan otopsi raporları COVID-19 hastalarında interstisyel fibrozis geliştiğini göstermiştir ve bu değişiklik DLCO'daki azalmayla ilişkilidir. Pulmoner fibrozis gelişme riskinin arttığı, inflamasyon parametrelerinin yüksek olduğu şiddetli hastalık tablosu geçirenlerde %66 sıklıkla DLCO 'da azalma gelişebilmektedir (164). Çalışmamızdaki hastaların post-COVID süreçte devam eden öksürük, nefes darlığı gibi pulmoner semptomları COVID-19 hastalığına bağlı kronik dönemdeki yukarıda belirtilen akciğer hasarları ile ilişkili olabilir.

1733 COVID-19 hastalığını atlattığı ve bu hastaların taburculuktan altı ay sonra değerlendirildiği bir kohort çalışmasında hastalık şiddeti ölçeği arttıkça difüzyon bozukluğunun arttığı, 6DYT mesafesinin azaldığı, toraks BT tutulum skorlarının arttığı tespit edilmiştir. Normal aralık limitlerine göre 6DYT mesafesi oranları hastalık şiddeti ölçeği 3 (hastaneye yatırıldı fakat oksijen ihtiyacı gelişmedi) olanlarda %24, şiddet ölçeği 4 (oksijen gereksinimi mevcut) olanlarda %22, şiddet ölçeği 5-6 (noninvaziv veya invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı var) olanlarda %56 azalmıştı. Difüzyon kapasitesi bozukluğu insidansı hastalık ölçeği 3 olanlarda %22,4 olanlarda %29,5 olanlarda %56 olarak tespit edilmiştir. Toraks

BT tutulum skoru hastalık şiddeti 3 olanlarda ortalama 3 olarak tespit edilmişken, hastalık şiddeti 4 olanlarda 4, hastalık şiddeti 5-6 olanlarda ise 5 olarak tespit edilmiştir (11).

28 orta şiddette pnömoni, 73 şiddetli pnömoni geçiren toplam 101 hastanın dahil edildiği, taburculuktan 6 hafta sonra hastaların değerlendirildiği prospektif bir kohort çalışmasında difüzyon kapasitesinde azalma %71,2, obstrüktif patern %25,7, restriktif patern %21,2 sıklıkta rapor edilmiştir. Ciddi pnömoni geçiren olgularda DLCO' daki azalma insidansı %78,5; orta derecede pnömoni geçirenlerde %55,6 tespit edildi ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. FEV1 düzeyindeki azalma ile difüzyon kısıtlılığı özellikle fiziksel fonksiyon başta olmak üzere SF-36 yaşam kalitesinin tüm alt parametreleri ve Modifiye Tıbbi Araştırma Konseyi Anketi (mMRC) dispne skalası ile yüksek derecede korele bulunmuştur (165). Çalışmalar arasındaki değişen sonuçlar hastaların solunum değerlendirilmesinin zamanlamasının önemini göstermektedir. Hastaları erken dönemde değerlendirmek ortaya çıkan solunum fonksiyon bozukluklarının hastalığın akut dönemindeki bir inflamasyon sonucu mu yoksa hastalığa bağlı bir sekel değişikliği mi olduğu sonucunda hatalı sonuçlara sebep verebilir. Son yayınlanan kılavuzlar, şiddetli pnömonisi olanların taburculuktan 12 hafta sonra, hafif-orta pnömonisi olanların ise anormal toraks radyografisi bulgusu varsa SFT ile değerlendirilmesini önermekle beraber SFT ve görüntüleme bulgularında anormallik olan hastalar interstisyel akciğer hastalığı uzmanına sevk edilmelidir.

Çalışmamızda hastaların solunum fonksiyonları MBS skoruna göre değerlendirilmiş olup hastaların ortalama MBS skoru $3,08 \pm 2,87$ tespit edildi. Kadınlarda MBS skoru erkeklere göre daha yüksek tespit edildi ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Buna göre kadınlar biraz ciddi düzeyde nefes darlığı yaşarken, erkekler hafif düzeyde nefes darlığı yaşıyorlardı. MBS skoru ek hastalık sayısı ≥ 3 olan grupta, ek hastalık sayısı < 3 gruba göre daha yüksekti ve istatistiksel olarak her iki grup arasında anlamlı bir fark vardı. Ek hastalık sayısı ≥ 3 olan grup ciddi düzeyde nefes darlığı yaşarken, < 3 olan grup hafif düzeyde dispne yaşamaktaydı. MBS skoru, hastalık başlangıcındaki COVID semptom sayısı ≥ 5 olan grupta, semptom sayısı < 5 olan gruba göre daha yüksekti ve aralarındaki fark anlamlıydı. COVID semptom sayısı ≥ 5 olan grup biraz ciddi

düzyeyde dispne yaşarken, <5 olan grup hafif düzeyde dispne yaşıyordu. Çalışmamızda yaş (65 yaş altı ile 65 yaş ve üstü), ek komorbid hastalık varlığı, YBÜ yatış süresi (<2 hafta ile ≥2 hafta), MAS geçirme öyküleri, VKİ gruplarının (normal, kilolu, obez), sigara tüketim durumlarının ve entübasyon öyküsünün post-COVID 6. aydaki MBS değerleri üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığı görülmüş olup gruplar arasında solunum fonksiyonları açısından fark tespit edilmedi. PCFS≤2 olanlar hafif düzeyde dispne yaşarlarken, PCFS>2 olan grubun (orta ve şiddetli fonksiyonel limitasyonu olanlar) MBS skoru daha yüksekti, çok ciddi düzeyde dispne yaşıyorlardı ve her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı.

Yaptığımız çalışmada ve COVID-19 pnömonisi nedeniyle yoğun bakımda takip ettiğimiz hastalardaki klinik deneyimimize göre hastalığın şiddeti, ARDS tablosu ile doğru orantılı olarak ilerlemektedir. Diğer taraftan hastaların ARDS tablosuna gidiş sürecinde özellikle ek hastalık sayılarının fazla oluşu ve hastaların hastalık başlangıcındaki COVID semptomlarının fazlalığı da ARDS tablosuna ilerleyişi hızlandırmaktadır. Sonuç olarak uzun süre ARDS tablosunda kalan, oksijen ihtiyacı fazla olan hastalarda post-COVID süreçteki kalıcı semptomların sayısı ile algılanan dispne düzeyi artmakta ve bunun sonucunda yaşam kalitesinin de olumsuz etkilendiğini gözlemledik. Yine kadınlarda algılanan dispne düzeyinin daha yüksek olduğunu gözlemledik. Kadınlarda, erkeklere oranla vücuttaki yağ doku oranlarının daha fazla, kas kütesinin ise daha düşük olmasının solunuma yardımcı kasların zayıflığı ile sonuçlandığı ve post-COVID süreçte kadınların dispne algısının daha kötü etkilendiği kanaatindeyiz.

COVID-19 hastalığını hastane yatışı gerektirecek, şiddetli klinik tabloyla atlatanlar, ARDS tablosundan iyileşenlere benzer şekilde taburculuktan sonraki aylarda belki de yıllarca sürebilecek günlük yaşamsal aktivitelerini sürdürmekte yetersizlikle sonuçlanan kısıtlanmış fonksiyonel durum gelişmesine ve sağlıkla ilgili yaşam kalitelerinin kötüleşmesine, egzersiz kapasitelerinin kötüleşmesine ve psikososyal, bilişsel problemlere yatkındırlar (166).

Yaşam kalitesinin de etkilendiği Post-COVID sendrom gelişmesine yol açan patofizyoloji, etki mekanizmaları belirsizliğini korumakla birlikte destekleyici

muhtemel hipotezler ve risk faktörleri bulunmaktadır. Doikov ve arkadaşları sitokin, kemokin gibi inflamatuvar parametrelerin ve karbamoil fostat sentaz gibi çeşitli mitokondriyal enzimlerin aşırı artışının COVID-19 hastalığını geçirenlerde enfeksiyondan 40 ile 60 gün sonra mitokondriyal stresi desteklediğini göstermiştir (167). TNF- α , IL-6, IL-8 gibi sitokinlerin aşırı salınımı, proinflamatuvar mekanizmayla immun hiperreaksiyona ve sonuçta hipersitokinemiye yol açabilir. Yapılan otopsi çalışmalarında kranyal sinirler ve beyin sapında virüse ait kalıcı proteinler saptanmıştır. Direkt nöronal invazyon, artmış sitokin yanıtı ve vasküler endotelial hasarlanma sonucu gelişen nöroinflamatuvar mekanizmalar post-COVID süreçte hastaların yaygın nöropsikiyatrik semptomlar sergilemesine ve bunun sonucunda yaşam kalitelerinin kötüleşmesine yol açabilir. Yüksek mortalite riskiyle ilişkili komorbid hastalığı bulunanlarda, ziyaretçi yaşağına bağılı sevdiklerinden ayrılan anksiyete ve stres faktörleri yoğunlaşan hospitalize edilen hastalarda TSSB gelişme riski daha yüksektir. Kalıcı semptomları olan hastalar, iş yerlerinde çalıştıkları saatleri azaltmak zorunda kalabilir ve sonuçta finansal sıkıntılar yaşayabilir. Yine taburculuk sonrası şikayetleri devam eden hastalar uzun müddet sosyal izolasyona maruz kalıp ruhsal sağlıkları kötü etkilenebilir ve genel sağlığın algılandığı yaşam kaliteleri kötüleşir. Bu muhtemel mekanizmalardan herhangi biri yaşam kalitesini kötü etkilerken birkaç faktörün bir araya gelmesi sağlıkla ilgili yaşam kalitesi üzerinde ciddi etkilere sebep olabilir (168). Yaptığımız çalışmada inflamatuvar sitokinlerin yoğun olarak salgılandığı MAS tablosunun post-COVID 6. ayda yaşam kalitesini, geri kalan hasta grubuna göre olumsuz etkilemediğini gözlemledik.

Malik ve arkadaşları, ortalama yaşı 58,75 (44-65) olan 4828 iyileşmiş COVID-19 hastasını kapsayan, hastaların taburculuktan 30-180 gün aralığında değerlendirildiği toplam 12 ayrı çalışmanın kapsamlı bir meta-analiz raporunu sunmuştur. Çalışmalar arasında %42 ile %75 arasında değişmekle birlikte taburculuk sonrası hastaların ortalama %59'unda yaşam kalitesinin kötüleştiği bildirilmiştir. EQ-5D-5L yaşam kalitesi anketine göre hastaların %8'inin öz bakımı, %28'inin günlük sosyal işlevleri, %36'sının hareketlilik-mobilitesi, %37,5'inin depresyon-anksiyete ile sonuçlanan psikolojik durumu, %41,5'inin vücut ağrısı skorları kötü etkilenmişti. Regresyon analizi sonuçlarına göre yoğun bakım

ünitesine yatırılmış olmak, ileri yaş ve post-COVID halsizlik-yorgunluk şikayetinin olması düşük yaşam kalitesi ile ileri derecede korele bulunmuşken; dispne, anosmi gibi semptomların varlığı ile yaşam kalitesinin kötüleşmesi korele değildi (169).

Çalışmamızda hastaların sağlıkla ilgili yaşam kaliteleri SF-36 yaşam kalitesi ölçeğiyle değerlendirildi. Kadın ve erkekler arasında SF-36 puanları açısından emosyonel rol güçlüğü ve ruhsal sağlık parametreleri dışında tüm alt parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı. Kadınlarda fiziksel fonksiyon, fiziksel rol güçlüğü, enerji-canlılık-vitalite, sosyal işlevsellik, ağrı, genel sağlık algısı skorları daha düşüktü ve kadınların yaşam kalitesinin daha kötü olduğu tespit edildi. Yaş gruplarına göre baktığımızda fiziksel fonksiyon ve genel sağlık algısı parametrelerinde, 65 yaş altı ile 65 yaş ve üzeri hasta gruplarında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edildi. 65 yaş ve üstündeki hastaların daha kötü fiziksel fonksiyonu ve genel sağlık algıları mevcuttu. Ek komorbid hastalık varlığının, yoğun bakım yatış süresinin (2 hasta altı ile 2 hafta ve üstü grupları), MAS geçirme öyküsünün, VKİ gruplarının SF-36 yaşam kalitesi puanlarını istatistiksel olarak anlamlı etkilemediği saptandı. Ek komorbid hastalık sayısı ≥ 3 olan grupta SF-36 yaşam kalitesi ölçeğinin tüm alt parametreleri ek komorbid hastalık sayısı < 3 olan gruba göre daha düşüktü ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Ek hastalık sayısı ≥ 3 olan grubun yaşam kalitesi her alanda daha kötüydü. Hastalık başlangıcındaki COVID semptom sayısı ≥ 5 olan grupta, semptom sayısı < 5 olan gruba göre SF-36 yaşam kalitesi ölçeğinin fiziksel rol güçlüğü, enerji-canlılık-vitalite, sosyal işlevsellik alt parametreleri daha düşüktü ve gruplar arasındaki fark istatistiksel anlamlıydı. COVID semptom sayısı ≥ 5 olanlar fiziksel rol güçlüğü, enerji-canlılık-vitalite, sosyal işlevsellik alanlarında daha kötü yaşam kalitesine sahiptiler. Entübe olarak takip edilenlerin, ekstübe olanlara göre SF-36 yaşam kalitesi ölçeğinin emosyonel rol güçlüğü ve ruhsal sağlık alt parametreleri dışındaki diğer tüm skorları daha düşüktü ve gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. İMV ihtiyacı olup entübe olanlar fiziksel fonksiyon, fiziksel rol güçlüğü, enerji-canlılık, sosyal işlevsellik, ağrı, genel sağlık algısı alanlarında daha kötü yaşam kalitesine sahipti. Sigara içen hastaların, içmeyenlere göre ruhsal sağlık skoru daha düşüktü ve gruplar

arasındaki fark istatistiksel anlamlıydı. Sigara içenlerin ruhsal sağlık alanındaki yaşam kalitesi daha kötüydü. PCFS >2 olan grupta (orta ve şiddetli limitasyonu olanlar) SF-36 yaşam kalitesinin tüm parametre skorları PCFS ≤2 olan gruba göre daha düşüktü ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Buna göre PCFS >2 olanlar, heralanda kötü yaşam kalitesi yaşıyorlardı. MBS >3 olan grupta SF-36 yaşam kalitesi ölçeğinin emosyonel rol güçlüğü ve ruhsal sağlık parametreleri dışındaki tüm alt parametrelerindeki skorlar MBS ≤3 olan gruba göre düşük saptandı ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. MBS>3 olanların fiziksel fonksiyon, fiziksel rol güçlüğü, enerji-canlılık, sosyal işlevsellik, ağrı, genel sağlık algısı alanlarında yaşam kalitesi daha kötüydü.

Taboada ve arkadaşlarının hastane yatışı gerektirecek 151 servis yatışı, 32 YBÜ yatışı olan toplam 183 hasta üzerinde yaptıkları prospektif kohort çalışmasında hastalar taburculuklarından 6 ay sonra PCFS skalası ile işlevsellik durumları ve fonksiyonel statüleri açısından değerlendirilmiş. Hastaların %47,5'inde PCFS skorlarında azalma ile fonksiyonel kısıtlanmanın arttığı tespit edilmiş. YBÜ yatışı olanların %81,3'ünde, servis yatışı olanların %40,4'ünde PCFS skorlarında azalma tespit edilmiş. Yine PCFS skorlarında iki birimlik azalma YBÜ grubunda %56,3, servis grubunda %6 sıklıkta olup aralarındaki farkın anlamlı olduğu tespit edilmiş. PCFS skorlarına göre hafif, orta, şiddetli kısıtlılık yaşayanlar YBÜ' sinde %56,4, servis grubunda %17,9 sıklıkta tespit edilip aralarındaki fark anlamlıydı. Bu çalışmada ileri yaşın ve hastane yatış süresinin uzamasının fonksiyonel statüyü azalttığı, bağımsızlık düzeyini kısıtladığı raporlanmıştır (170).

Taboada ve arkadaşları, bu sefer Kuzeybatı İspanya' da 7 farklı YBÜ' sinde şiddetli klinikte ARDS tablosuyla yatırılıp taburcu olan SARS-CoV-2 ile enfekte 91 hastanın taburculuklarından 6 ay sonra yaşam kalitelerini ve fonksiyonel statülerini değerlendirmişlerdir. Hastaların %67'sinde COVID-19 öncesi durumlarına göre yaşam kalitesinde azalma tespit edilmiş. EQ-5D-3L yaşam kalitesi ölçeğiyle değerlendirilen hastalar mobilite, hareketlilikte %56, vücut ağrısında %48, anksiyete ve depresyon gibi ruhsal problemlerde %46, sosyal işlevsellikte %37, öz bakımda %13 sıklıkta orta ve şiddetli problemler yaşamaktaydı. COVID-19 öncesi durumlarına göre hastaların %63'ünde

fonksiyonel kısıtlanmayla birlikte PCFS skorlarında azalma tespit edilmişken, %38 hastanın PCFS skorları iki birim düşmüştü. İleri yaş, erkek cinsiyet, İMV ihtiyacı, entübe olarak takip süresi ve YBÜ ile hastane yatış süreleri hastaların post-COVID 6. Ayda yaşam kalitelerinin kötüleşmesi ve fonksiyonel statülerinin azalmasıyla ilişkili bulunmuştur (171).

Mısır'da ayaktan tedavi, servis ve YBÜ yatışı olan 444 COVID-19 hastasının post-COVID süreçte PCFS skorlarıyla değerlendirildiği bir çalışmada hastaların %20'sinin hiç fonksiyonel kısıtlanması yok iken, %63'ü ihmal edilebilir, %14'ü hafif, %2'si orta ve %0,5'i ise şiddetli fonksiyonel kısıtlılık yaşıyordu. Kadın cinsiyet, ileri yaş, komorbid hastalıkların varlığı, YBÜ yatışı gerektirmek, oksijen tedavisi ihtiyacı, mevsimsel grip aşısı yaptırmamış olmak ve sigara içme durumu yüksek PCFS skorları ile ilişkili bulunmuştur (172). Çalışmada ayrıca YBÜ yatışı olanların sadece %3'ünde hiç fonksiyonel kısıtlılık yaşamadığı raporlanmıştır. Bu durum, özellikle İMV desteğiyle yoğun bakım yatışı olan, çeşitli yaş gruplarında izlenebilen, taburculuk sonrası uzun süreli kas disfonksiyonu, nefes darlığı, yaygın vücut ağrısı ve letarjik durumla karakterize olan yoğun bakım sonrası sendromuyla ilişkili görünmektedir.

Benkalfate ve arkadaşları, Fransa'da şiddetli hipoksemik solunum yetmezliği tablosu gelişen 121 COVID-19 hastasında taburculuktan 2-9 ay sonra PCFS skorlarının, kalıcı semptomlar sonucu yaşanan fonksiyonel kısıtlanma ile ilişkisini ve yaşam kalitesi, hissedilen dispne derecesi ve ruhsal sağlık ile olan korelasyonunu çeşitli anketlerle araştırmışlardır. Hastaların %88'inde PCFS skorlarının 0, 1, 2 olduğu tespit edilmiş. PCFS skorlarının SF-36 yaşam kalitesi ölçeğinin tüm alt parametreleri, Hastane Anksiyete ve Depresyon ölçeği, 6DYT sonucu MBS ve diğer dispne anketleriyle yüksek derece korele olduğunu göstermişlerdir (173).

Çalışmamızda hastaların fonksiyonellik ve bağımsızlık düzeyleri PCFS skoruna göre değerlendirilmiş olup ortalama PCFS skoru $1,20 \pm 1,27$ saptanmıştır. Post-COVID 6. ayda %45 (27) hastada hiç limitasyon yoktu; %15 (9) hasta çok hafif limitasyon, %16,7 (10) hasta hafif derecede limitasyon, %21,7 (13) hasta orta derecede limitasyon, %1,7 (1) hasta ise şiddetli limitasyon yaşamaktaydı.

Kadınlarda PCFS skoru erkeklere göre daha yüksek tespit edildi ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ve kadınlarda ortalama hafif düzeyde fonksiyonel kısıtlılık varken erkeklerde fonksiyonel kısıtlanma yoktu. PCFS skoru 65 yaş ve üstündeki hastalarda daha yüksek tespit edildi ve her iki yaş grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ve post-COVID 6. ayda 65 yaş ve üstündeki hastalar hafif düzeyde limitasyon, fonksiyonel kısıtlılık yaşamaktayken, 65 yaş altındaki hastalarda fonksiyonel kısıtlanma yoktu. PCFS skoru ek hastalık sayısı ≥ 3 olan grupta, ek hastalık sayısı < 3 gruba göre daha yüksekti ve istatistiksel olarak her iki grup arasında anlamlı bir fark vardı. Post-COVID 6. ayda ek hastalık sayısı ≥ 3 olan grup orta düzeyde fonksiyonel kısıtlılık yaşarken, < 3 olan grupta fonksiyonel kısıtlanma yoktu. YBÜ yatışı sırasında entübasyon öyküsü olanların PCFS skoru, extübe takip edilenlere göre daha yüksekti. Entübe olanlar post-COVID 6. Ayda hafif düzeyde fonksiyonel kısıtlılık yaşarken, extübe takip edilenlerin bu süreçte fonksiyonel kısıtlılığı yoktu. Çalışmamızda ek komorbid hastalık varlığı, YBÜ yatış süresi, hastalık başlangıcındaki COVID semptom sayısı, VKİ grupları, sigara tüketim durumları ve yatışı sırasında MAS geçirme öyküsünün post-COVID 6. aydaki PCFS skorları üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığı görülmüş olup gruplar arasında fonksiyonellik durumları ve bağımsızlık statüleri açısından fark tespit edilmedi. MBS ≤ 3 olanlar fonksiyonel kısıtlılık yaşamazlarken, MBS > 3 olan grupta (biraz ciddi ve daha fazla şiddette dispne yaşayanlar) PCFS skoru daha yüksekti, orta düzeyde fonksiyonel kısıtlılık yaşıyorlardı ve her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı.

Çalışmamızda hastaların post-COVID altıncı aydaki SF-36 yaşam kalitesi puanlarını incelediğimizde kadınlarda ruhsal sağlık alt parametresi ve erkeklerde ruhsal sağlık ve genel sağlık algısı hariç diğer tüm parametrelerin Demiral ve arkadaşlarının Türk popülasyonundaki norm değerleri belirlemek için yaptığı çalışmada Türk toplumu için SF-36'nın norm değerlerinden daha düşük olduğu tespit edilmiştir (174). Çalışmamızda kadın cinsiyet ve ileri yaşın yaşam kalitesini ve fonksiyonel statüyü olumsuz etkilediğini tespit ettik. Çalışmamızda nefes darlığı, halsizlik-yorgunluk, öksürük, uyku problemleri, saç dökülmesi gibi post-COVID semptomlar erkeklere oranlara kadınlarda daha yüksek saptandı ve bu kalıcı şikayetler kadın hastaların post-COVID sendromdan iyileşmesini kötü

etkilemektedir. Çalışmamızla uyumlu olarak daha önceki yapılan çalışmalar da COVID-19 hastalığına bağlı kadınların daha yüksek düzeyde psikolojik stres geliştirdiğini, TSSB gelişme riskinin ve depresyon, anksiyete gibi psikolojik problemlere kadınların daha duyarlı olduğunu göstermiştir. Tüm bu faktörler ve fiziksel sağlığın daha kötü iyileşmesi, çalışmamızdaki kadın hastalardaki yaşam kalitesi ile fonksiyonellik ve işlevsellik durumlarını olumsuz yönde etkilediğini göstermektedir. Yine ileri yaş ile birlikte kırılabilirlik düzeyinin artması ve eşlik eden komorbid hastalık sayısının artışı yaşam kalitesinde fiziksel fonksiyon, genel sağlık algısı başta olmak üzere tüm alt parametrelerde bozukluğa ve fiziksel aktivitelerdeki sosyal işlevsellikte kısıtlılığa sebep olmaktadır. Çalışmamızda aynı zamanda ileri yaş hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da post-COVID süreçte semptom yükünün daha fazla tespit edilmesinin de bu durumu etkilediğini düşünmekteyiz. Hastalık başlangıcındaki COVID-19 semptom sayısının fazla olduğu, şiddetli klinikte hastalık geçirip yoğun bakım endikasyonu olan ve artan oksijen ihtiyacına bağlı İMV ihtiyacı gelişip entübe edilenlerde semptomların gerilemesi yavaşlamakta, post-COVID süreçten iyileşme kötüleşmekte ve sonuçta yaşam kalitesi düşmekte, fonksiyonel durumda artmış düzeyde kısıtlılık yaşanmaktadır. Çalışmamızdan edindiğimiz deneyim, MBS skorlarının artışıyla karakterize algılanan dispne düzeyinin yüksek olduğu hastalarda günlük yaşamsal aktiviteleri yerine getirmede fonksiyonel kısıtlılık yaşandığını ve sonuçta yaşam kalitesinin fiziksel, mental ve genel sağlık algısı düzeylerinin olumsuz etkilendiğini, yine PCFS düzeyinin artışıyla işlevsel kısıtlılığı olan hastalarda algılanan dispne düzeyinin yüksek olduğu, yaşam kalitesinin her alanda kötü etkilendiği ve tüm bu faktörlerin birbiriyle korele olduğunu göstermektedir.

Yakın zamanda SARS-CoV-2 pandemisiyle beraber kötü uyku kalitesi, uykusuzluk, uyku süresinin kısalması, uyku ve uyanıklık problemlerini içeren COVID-19 ile ilişkili uyku bozukluklarını tanımlayan 'coronasomnia' fenomeni tanımlanmıştır. Kötü uyku kalitesi, uyku apnesi, yeteri kadar uyuyamama gibi uyku bozukluklarının sitokin, kemokin, akut faz reaktanlarının salınımını indükleyerek nöroinflamasyonu arttırdığı ve sonuçta kan beyin bariyeri bütünlüğünün bozularak SARS-CoV-2'nin beyni infiltre ettiği, MSS' de şiddetli

inflamasyona sebep olduğu gösterilmiştir (175). Yine SARS-CoV-2 virüsünün direkt olarak kan beyin bariyerini aşındırarak uyku problemlerini indüklemesi de muhtemel mekanizmadır. SARS salgınında yapılan çalışmalar, hastalığa yakalananlarda sıkıntı, anksiyete sonucu uyku kalitesinin bozulduğunu ve tüm bunların TSSB ile sonuçlanan ruhsal sağlık üzerine olumsuz etkilerini göstermiştir.

İtalya'da Casagrande ve arkadaşlarının COVID-19 pandemisi sırasında 2291 kişi üzerine yaptığı bir çalışmada kötü uyku kalitesi %57,1, anksiyetik bozukluk %32,1, stres bozukluğu %41,8 sıklıkta saptanmış olup; kadınlar ve genç yaşta kişilerde uyku bozukluğu, anksiyete ve stres bozukluğu gelişme oranlarının anlamlı derecede daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (176).

Nasserie ve arkadaşlarının 9751 hastayı içeren 45 çalışmanın incelendiği sistematik derlemesinde hastaların %72,5'i post-COVID süreçte en az bir kalıcı semptom yaşıyordu ve en sık izlenen semptomlar halsizlik-yorgunluk (%31-57), nefes darlığı (%27,6-50), uyku problemleri (%24,4-33) olarak bildirilmiştir (177).

Uyku, vücudun homeostaz sistemini koruyan, fiziksel ve ruhsal sağlığı iyileştiren ve yaşam kalitesini arttıran etkilere sahiptir. Uyku bozuklukları sirkadiyen ritmini bozarak bağışıklık yanıtını kötüleştirir ve yapılan çalışmalar kötü uyku kalitesinin SARS-CoV-2 ile enfekte olma, klinik şiddeti artırma ve YBÜ yatışı gereksinimini, yatış süresini arttırdığını göstermiştir. Post-COVID süreçte 500 hastanın Uykusuzluk Şiddeti İndeksi, PUKİ ve SF-36 yaşam kalitesi ölçeğiyle değerlendirildiği bir çalışmada kadın cinsiyet, ileri yaş, bekar olmak, COVID-19 enfeksiyonundan sonra belli bir süre geçmesinin PUKİ global skorunun artması ile orta ve şiddetli uykusuzluk gelişimine yol açtığı tespit edilmiştir. Aynı zamanda kötü uyku kalitesine sahip olanlar SF-36 yaşam kalitesi ölçeğinin fiziksel fonksiyon, fiziksel ve duygusal rol güçlüğü ve genel sağlık algısı alanlarında daha düşük skorlara, daha kötü yaşam kalitelerine sahiptiler (178).

Çin' de 7236 kişi üzerinde yapılan bir çalışmada yaygın anksiyete bozukluğu %35, depresif bozukluk %20, kötü uyku kalitesi %18,2 sıklıkta tespit edilmiştir ve genç yaşta olmak anksiyetik bozukluk ve depresif belirtilerle ilişkili bulunurken, sağlık çalışanı olmak kötü uyku kalitesiyle ilişkiliydi (179). Bizim

çalışmamıza göre bu çalışmada kötü uyku kalitesi prevalansının düşük çıkma sebebi PUKİ global skoru >7 olan olguların kötü uyku kalitesine sahip olarak değerlendirilmiş olmalarıdır.

Çalışmamızda hastaların uyku kaliteleri PUKİ ölçeği kullanılarak değerlendirilmiştir ve hastaların ortalama PUKİ global skoru $5,55 \pm 4,15$ tespit edilmiştir. Hastaların %51,6 (31)'sının PUKİ global skoru 5 ve 5'in üstündeydi, kötü uyku kalitesine sahiptiler. İstatiksel olarak anlamlı olmasa da literatürle uyumlu olarak çalışmamızda kadınların, erkeklere göre daha kötü uyku kalitesinde sahip olduğu tespit edildi. PUKİ global skor ve alt parametreleri açısından her iki cinsiyet arasında gündüz işlev bozukluğu dışında anlamlı bir fark yoktu. Kadınlarda gündüz işlev bozukluğu skoru daha yüksekti ve aralarındaki fark istatiksel olarak anlamlıydı. Buna göre kadınlar daha fazla gündüz işlev bozukluğu yaşıyordu. Çalışmamızda PUKİ global skor ve alt parametreleri açısından her iki yaş grubu arasında (65 yaş altı ile 65 yaş ve üstü) uyku latansı ve uyku ilacı kullanımı haricinde anlamlı bir fark yoktu. 65 yaş ve üstündeki hastalarda uyku latansı ve uyku ilacı kullanımı skoru daha yüksekti ve aralarındaki fark istatiksel olarak anlamlıydı. Buna göre 65 yaş ve üstündeki hastaların uykuya dalmaları daha çok zaman alıyordu ve daha fazla düzeyde uyku ilacı kullanıyorlardı. Ek komorbid hastalık varlığının, post-COVID 6. Ayda PUKİ global skor ve alt parametreleri üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığı görüldü, gruplar arasında uyku kalitesi açısından fark yoktu. PUKİ global skoru ek hastalık sayısı ≥ 3 olan grupta, ek hastalık sayısı < 3 gruba göre daha yüksek saptandı ve istatiksel olarak her iki grup arasındaki fark anlamlıydı. Post-COVID 6. ayda ek hastalık sayısı ≥ 3 olan grup kötü uyku kalitesi yaşarken, < 3 olan grubun uyku kalitesinin iyi olduğu tespit edildi. PUKİ'nin etkilenen alt parametreleri ise alışılmış uyku etkinliği, uyku bozukluğu, gündüz işlev bozukluğuydu. PUKİ global skor ve alt parametreleri açısından hastalık başlangıcındaki COVID semptom sayısı açısından gruplar arasında öznel uyku kalitesi ve gündüz işlev bozukluğu dışında anlamlı bir fark yoktu. COVID semptom sayısı ≥ 5 grubun öznel uyku kaliteleri daha kötü ve daha fazla düzeyde gündüz işlev bozukluğu yaşıyorlardı. Entübasyon öyküsü PUKİ global skor ve alt parametrelerini anlamlı düzeyde etkilemedi. YBÜ yatış süresi, PUKİ global

skorunu ve uyku bozukluğu dışındaki diğer alt parametreleri anlamlı düzeyde etkilememişti. Sigara tüketime, PUKİ global skorunu ve uyku bozukluğu dışındaki diğer alt parametreleri anlamlı düzeyde etkilememişti. MAS geçirme öyküsü, PUKİ global skorunu ve uyku süresi dışındaki diğer alt parametreleri anlamlı düzeyde etkilememişti. VKİ' ne göre ayrılan gruplar arasında, PUKİ global skoru ve alışılmış uyku etkinliği ile gündüz işlev bozukluğu parametreleri dışındaki tüm alt parametrelerde gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir. PCFS gruplarına baktığımızda PCFS >2 olan grup (orta ve şiddetli fonksiyonel limitasyonu olanlar) kötü uyku kalitesi yaşırken, PCFS ≤2 olan grubun uyku kalitesi iyiydi. PCFS >2 olması PUKİ global skorunu ve uykunun alışılmış uyku etkinliği ve uyku bozukluğu parametrelerini anlamlı ölçüde etkilemişti. MBS >3 olan grup (biraz ciddi ve daha fazla şiddette dispne yaşayanlar) kötü uyku kalitesi yaşırken, MBS ≤3 olan grubun uyku kalitesi iyiydi. MBS >3 olması PUKİ global skorunu ve uykunun öznel uyku kalitesi, uyku süresi, alışılmış uyku etkinliği ve uyku bozukluğu, gündüz işlev bozukluğu parametrelerini anlamlı ölçüde etkilemişti.

Çalışmamızda global skorda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da kadınlarda ve yaşlılarda uyku kalitesinin daha kötü olduğu tespit edildi. Genç kadınlarda artmış stres düzeyi ve ileri yaş kadınlarda ise postmenopozal hormon düzeyi değişikliklerinin insomnia ile karakterize uykuya dalma, uykuyu idame ettirme ve istenilenden önce uyanma problemlerini tetikleyebilmektedir. Çalışmamızdan edindiğimiz deneyimle ileri yaşla birlikte artan ek komorbid hastalık sayıları uyku kalitesini anlamlı düzeyde olumsuz etkilemektedir. Kalp yetmezliği gibi hastalıklarda gece yatınca semptomlar daha çok alevlenebilir, yine geriatrik popölasyondaki hastalarda prostat hipertrofisine bağlı nokturi ve gece uykularının bölünmesi tetiklenebilir. Kas ve eklem hastalıkları da yine dejenerasyonla birlikte gelişen ağrı sonucu uykuya dalma (uyku latansı) ve uykuyu idame ettirmede problemlere yol açmaktadır. Yaptığımız çalışmada ve şiddetli COVID-19 pnömonisi sebebiyle YBÜ'mizde takip ettiğimiz hastalarda edindiğimiz klinik tecrübelerle göre mortalite riskinin ve komorbid hastalık sayısının görece fazla olduğu bu kritik hasta grubunda, hastalığa ve izole ortamdaki YBÜ yatışına bağlı gelişen anksiyete, depresyon varlığı ve çoklu ilaç kullanımı sonucu gelişen yan

etkiler uykuya dalma süresini, uyku sürecince uyanma epizodlarını arttırıp; uyku süresini kısaltıp, alışılmış uyku etkinliğini ve uyku kalitesini kötü etkilemektedir. Obezitenin, uyku sırasında üst solunum yolunun tam veya parsiyel tıkanmasıyla karakterize obstrüktif uyku apne sendromu için yüksek risk teşkil etmesiyle, bu hastalarda geceki desatürasyon ve uyanmazma periyodlarına bağlı uyku kalitesinin ve alışılmış uyku etkinliğinin etkilenmesi sonucu gündüz uyuklamalarıyla karakterize gündüz işlev bozukluğu gelişebilmektedir. Aynı zamanda post-COVID süreçte algılanan dispne düzeyinin arttığı ve günlük sıradan aktivitelerin yerine getirildiği işlevsellik durumunda kısıtlanma yaşayan hastalarda uzamış hareketsizlik, sosyal izolasyon, yatağa bağımlı kalma gibi faktörlerle uyku ihtiyacında azalma ve ağrı, anksiyete, depresyon gibi faktörler sonucu uyku problemleri yaşanmaktadır.

Sonuç olarak, dünya çapında milyonlarca hastanın kaybına neden olan COVID-19 hastalığı sadece bir viral enfeksiyon olmayıp bu hastalığı geçirenlerde pek çok organ ve sistemleri etkilemiş, çeşitli organ hasarlarına neden olmuştur. Yaptığımız bu çalışma ile COVID-19 hastalığını en ağır klinik şiddette geçiren ve yoğun bakım ünitesinde takip ve tedavileri gerçekleştirilen hastaların post-COVID süreçte de pek çok kalıcı semptom yaşadığını ve yaşam kalitelerinin, işlevsellik durumlarının, uyku kalitelerinin, solunum fonksiyonlarının olumsuz anlamda ciddi olarak etkilendiğini gözlemledik. Bu nedenle COVID-19 hastalığını atlatanların takibi için post-COVID polikliniklerin açılarak bu hastaların uzun dönemde takiplerinin faydalı olacağını düşünmekteyiz.

6. SONUÇLAR

1. Hastaların %76,7'sinde en az bir komorbid hastalık olduğu ve en sık görülen komorbid hastalığın hipertansiyon (%46,7) olduğu tespit edildi.
2. Post-COVID altıncı ayda hastaların en sık yaşadığı semptom %71,7 sıklıkla nefes darlığıydı. Kadınlarda halsizlik-yorgunluk, saç dökülmesi ve öksürük şikayetleri, erkeklere oranlara anlamlı ölçüde daha fazla tespit edildi.
3. Entübasyon ihtiyacı gelişenlerde ve MAS tablosu geçirenlerde yoğun bakım yatış sürelerinin anlamlı ölçüde uzadığı saptandı.

4. Kadın cinsiyetin post-COVID altıncı ayda MBS skoru ve PCFS skorunu anlamlı ölçüde arttırdığı; SF-36 yaşam kalitesi ölçeğinde fiziksel ve sağlık algısı parametrelerini anlamlı düzeyde azalttığı saptandı.
5. İleri yaşın, post-COVID altıncı ayda PCFS skorunu anlamlı ölçüde arttırdığı, SF-36 yaşam kalitesi ölçeğinde fiziksel fonksiyonu ve sağlık algısını anlamlı ölçüde azalttığı tespit edildi.
6. Ek hastalık sayısı ≥ 3 olmasının; MBS, PCFS ve PUKİ global skorlarını anlamlı ölçüde arttırdığı ve SF-36 yaşam kalitesi ölçeğindeki tüm skorları anlamlı ölçüde azalttığı tespit edildi.
7. Hastalık başlangıcındaki COVID semptom sayısı ≥ 5 olmasının post-COVID 6. ayda MBS skorunu anlamlı ölçüde arttırdığı, SF-36 yaşam kalitesinde fiziksel parametrelerin ve sosyal işlevsellik skorlarını anlamlı ölçüde azalttığı saptandı.
8. YBÜ yatışı sırasında İMV ihtiyacı gelişip entübe edilenlerde, PCFS skorunun anlamlı düzeyde fazla, SF-36 yaşam kalitesi ölçeğinde ruhsal parametreler dışındaki diğer tüm parametre skorlarının anlamlı ölçüde düşük olduğu saptandı.
9. Sigara içen hastalarda, post-COVID 6. Ayda, SF-36 yaşam kalitesi ölçeğinde ruhsal sağlık skorunun anlamlı ölçüde düşük olduğu tespit edildi.
10. Hastaların PCFS skorlarının >2 olmasının, MBS skoru ve PUKİ global skorunun artışıyla ve SF-36 yaşam kalitesi ölçeğindeki tüm parametrelerin skorlarının azalmasıyla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişkili olduğu tespit edildi.
11. Hastaların MBS skorunun >3 olmasının, PCFS skoru ve PUKİ global skorunun artışıyla ve SF-36 yaşam kalitesi ölçeğindeki ruhsal ve emosyonel sağlık parametreleri dışındaki tüm skorların azalmasıyla istatistiksel olarak anlamlı ölçüde ilişkili olduğu tespit edilmiştir.

Çalışmamız, COVID-19 hastalığını atlatanlarda kronik dönemde yaşanan kalıcı ve kısıtlayıcı semptomlar ile hastalığın yaşam kalitesi, uyku kalitesi, fonksiyonellik ve bağımsızlık düzeyi, solunum fonksiyonları üzerindeki etkilerinin açıklanmasına literatüre katkı sağlamaktadır. Sonuç olarak COVID-19 hastalığını geçirenlerin kısa ve uzun dönem durumlarını takip etmek amacıyla farklı anabilim dalları

bünyesinde multidisipliner bir yaklaşımla post-COVID polikliniklerin açılarak bu hastaların takiplerinin faydalı olacağını düşünmekteyiz.



7. KAYNAKLAR

- 1) Francis AI, Ghany S, Gilkes T, Umakanthan S. Review of COVID-19 vaccine subtypes, efficacy and geographical distributions. *PostgradMed J.* 2022 May;98(1159):389-394.
- 2) Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, Si HR, Zhu Y, Li B, Huang CL, Chen HD, Chen J, Luo Y, Guo H, Jiang RD, Liu MQ, Chen Y, Shen XR, Wang X, Zheng XS, Zhao K, Chen QJ, Deng F, Liu LL, Yan B, Zhan FX, Wang YY, Xiao GF, Shi ZL. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020 Mar;579(7798):270-273.
- 3) Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, Duan G. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses.* 2020 Mar 27;12(4):372.
- 4) Lotfi M, Hamblin MR, Rezaei N. COVID-19: Transmission, prevention, and potential therapeutic opportunities. *ClinChimActa.* 2020 Sep; 508:254-266.
- 5) Special Expert Group for Control of the Epidemic of Novel Coronavirus Pneumonia of the Chinese Preventive Medicine Association. [An update on the epidemiological characteristics of novel coronavirus pneumonia (COVID-19)].
- 6) Parohan M, Yaghoubi S, Seraji A, Javanbakht MH, Sarraf P, Djalali M. Risk factors for mortality in patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Aging Male.* 2020 Dec;23(5):1416-1424.
- 7) Wu, Zunyou, and Jennifer M. McGoogan. "Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention." *Jama* 323.13 (2020): 1239-1242.
- 8) Hussain A, Kaler J, Tabrez E, Tabrez S, Tabrez SSM. Novel COVID-19: A Comprehensive Review of Transmission, Manifestation, and Pathogenesis. *Cureus.* 2020;12(5): e8184. Published 2020 May 18.
- 9) Shah W, Hillman T, Playford ED, Hishmeh L. Managing the long term effects of covid-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline [published correction appears in *BMJ.* 2022 Jan 19; 376: o126]. *BMJ.* 2021;372:n136.

- 10) Nabavi N. Longcovid: How to define it and how to manage it. *BMJ*. 2020;370:m3489. Published 2020 Sep 7.
- 11) 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, Xie W, Cui D, Shang L, Fan G, Xu J, Wang G, Wang Y, Zhong J, Wang C, Wang J, Zhang D, Cao B. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021 Jan 16;397(10270):220-232.
- 12) Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, et al. Attributes and predictors of long COVID [published correction appears in *NatMed*. 2021 Jun;27(6):1116]. *NatMed*. 2021;27(4):626-631.
- 13) Ahmed H, Patel K, Greenwood DC, et al. Long-term clinical outcomes in survivors of severe acute respiratory syndrome and Middle East respiratory syndrome coronavirus outbreaks after hospitalisation or ICU admission: A systematic review and meta-analysis. *J RehabilMed*. 2020;52(5):jrm00063. Published 2020 May 31
- 14) Atzrodt CL, Maknojia I, McCarthy RDP, Oldfield TM, Po J, Ta KTL, Stepp HE, Clements TP. A Guide to COVID-19: a global pandemic caused by the novel coronavirus SARS-CoV-2. *FEBS J*. 2020 Sep;287(17):3633-3650.
- 15) Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J et al(2020). Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *The New England journal of medicine*, 382(18), 1708–1720.
- 16) Zhang H, Kang Z, Gong H, Xu D, Wang J, Li Z, et al. Digestive system is a potential route of COVID-19: An analysis of single-cell coexpression pattern of key proteins in viral entry process. *Gut*. 2020;
- 17) Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J, Liu W, Bi Y, Gao GF. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. *Trends Microbiol*. 2016 Jun;24(6):490-502.
- 18) Cui J, Li F, Shi ZL. Origin an devolution of pathogenic coronaviruses. *NatRev Microbiol*. 2019 Mar;17(3):181-192.

- 19) Zhong NS, Zheng BJ, Li YM, et al. Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China, in February, 2003. *Lancet*. 2003;362(9393):1353-1358.
- 20) Drosten C, Günther S, Preiser W, et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med*. 2003;348(20):1967-1976.
- 21) Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus AD, Fouchier RA. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med*. 2012 Nov 8;367(19):1814-20.
- 22) World Health Organization [(accessed on 24 March 2020)]; Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) Available online: <https://www.who.int/csr/sars/en/>
World Health Organization [(accessed on 23 March 2020)]; Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) Available online: <https://www.who.int/emergencies/mers-cov/en/>
- 23) Statement on the second meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV) [Internet]. [cited 2020 Jun 11].
- 24) Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. [The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2020 Feb 10;41(2):145-151.
- 25) Sotoodeh Ghorbani S, Taherpour N, Bayat S, Ghajari H, Mohseni P, Hashemi Nazari SS. Epidemiologic characteristics of cases with reinfection, recurrence, and hospital readmission due to COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2022;94(1):44-53.
- 26) CDC COVID-19 Response Team. Coronavirus Disease 2019 in Children-United States, February 12-April 2, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Apr 10;69(14):422-42
- 27) Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) 16–24 February 2020. Geneva: World Health Organization; 2020. Available from: [https://www.who.int/publications-detail/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications-detail/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-(covid-19)) [cited 2020 May 10]

- 28) Boccia S, Ricciardi W, Ioannidis JPA. What Other Countries Can Learn From Italy During the COVID-19 Pandemic. *JAMA InternMed*. 2020;180(7):927–928.
- 29) <https://corona.cbddo.gov.tr/Home/DeathConfirmedRatio>[cited 2022 May 19]
- 30) <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>[cited 2022 May 19]
- 31) Weiss SR, Leibowitz JL. Coronavirus pathogenesis. *AdvVirusRes*. 2011; 81:85-164.
- 32) Masters PS, Perlman S. Coronaviridae. In: Knipe DM, Howley PM, eds. *Fields virology*. 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2013:825-58.
- 33) Wu, F., Zhao, S., Yu, B., Chen, Y. M., Wang, W., Hu, Y., ... & Zhang, Y. Z. (2020). Complete genome characterisation of a novel coronavirus associated with severe human respiratory disease in Wuhan, China. *BioRxiv*.
- 34) Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, Zhao X, Huang B, Shi W, Lu R, Niu P, Zhan F, Ma X, Wang D, Xu W, Wu G, Gao GF, Tan W; China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020 Feb 20;382(8):727-733.
- 35) Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395(10224):565-574.
- 36) Samudrala PK, Kumar P, Choudhary K, Thakur N, Wadekar GS, Dayaramani R, Agrawal M, Alexander A. Virology, pathogenesis, diagnosis and in-line treatment of COVID-19. *Eur J Pharmacol*. 2020 Sep 15;883:173375.
- 37) Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O, Graham BS, McLellan JS. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*. 2020 Mar 13;367(6483):1260-1263
- 38) Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, Godbout K, Gosselin M, Stagliano N, Donovan M, Woolf B, Robison K, Jeyaseelan R, Breitbart RE, Acton S. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxy peptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *CircRes*. 2000 Sep 1;87(5):E1-9.
- 39) To KK, Sridhar S, Chiu KH, Hung DL, Li X, Hung IF, Tam AR, Chung TW, Chan JF, Zhang AJ, Cheng VC, Yuen KY. Lessons learned 1 year after SARS-

- CoV-2 emergence leading to COVID-19 pandemic. *Emerg Microbes Infect.* 2021 Dec;10(1):507-535.
- 40) Signorelli C, Odone A. Age-specific COVID-19 case-fatality rate: no evidence of changes over time. *International journal of public health.* 2020 Nov;65(8):1435-6.
- 41) Wu JT, Leung K, Bushman M, Kishore N, Niehus R, de Salazar PM, Cowling BJ, Lipsitch M, Leung GM. Estimating clinical severity of COVID-19 from the transmission dynamics in Wuhan, China. *Nature medicine.* 2020 Apr;26(4):506-10.
- 42) Vardavas CI, Nikitara K. COVID-19 and smoking: A systematic review of the evidence. *TobInduc Dis.* 2020 Mar 20;18:20.
- 43) Caussy, C., Wallet, F., Laville, M., & Disse, E. (2020). Obesity is associated with severe forms of COVID-19. *Obesity (Silver Spring, Md.).*
- 44) Simonnet, A., Chetboun, M., Poissy, J., Raverdy, V., Noulette, J., Duhamel, A., ... & Verkindt, H. (2020). High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity*, 28(7), 1195-1199.
- 45) Yu W, Rohli KE, Yang S, Jia P. Impact of obesity on COVID-19 patients. *J Diabetes Complications.* 2021 Mar;35(3):107817
- 46) Sattar, Naveed, Iain B. McInnes, and John JV McMurray. "Obesity is a risk factor for severe COVID-19 infection: multiple potential mechanisms." *Circulation* 142.1 (2020): 4-6.
- 47) Jia, Xiaodong, et al. "Two things about COVID-19 might need attention." (2020).
- 48) Wu ZH, Tang Y, Cheng Q. Diabetes increases the mortality of patients with COVID-19: a meta-analysis. *Acta Diabetol.* 2021 Feb;58(2):139-144.
- 49) Knapp S. Diabetes and infection: is there a link? A mini-review. *Gerontology.* 2013;59(2):99-104.

- 50) Onodera, Takashi, et al. "Virus-induced diabetes mellitus: Reovirus infection of pancreatic β cells in mice." *Science* 201.4355 (1978): 529-531.
- 51) Yang G, Tan Z, Zhou L, Yang M, Peng L, Liu J, Cai J, Yang R, Han J, Huang Y, He S. Effects of Angiotensin II Receptor Blockers and ACE (Angiotensin-Converting Enzyme) Inhibitors on Virus Infection, Inflammatory Status, and Clinical Outcomes in Patients With COVID-19 and Hypertension: A Single-Center Retrospective Study. *Hypertension*. 2020 Jul;76(1):51-58.
- 52) CDC COVID-19 Response Team. Coronavirus Disease 2019 in Children-United States, February 12-April 2, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Apr 10;69(14):422-426.
- 53) Parri N, Lenge M, Buonsenso D; Coronavirus Infection in Pediatric Emergency Departments (CONFIDENCE) Research Group. Children with Covid-19 in Pediatric Emergency Departments in Italy. *N Engl J Med*. 2020 Jul 9;383(2):187-190.
- 54) Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, Somasundaran M, Sullivan JL, Luzuriaga K, Greenough TC, Choe H, Farzan M. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. 2003 Nov 27;426(6965):450-4.
- 55) Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med*. 2020 Apr;46(4):586-590.
- 56) Shi Y, Wang G, Cai XP, Deng JW, Zheng L, Zhu HH, Zheng M, Yang B, Chen Z. An overview of COVID-19. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2020 May;21(5):343-360.
- 57) The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) -China, 2020. *China CDC Wkly*. 2020 Feb 21;2(8):113-122.

- 58) Azevedo RB, Botelho BG, Hollanda JVG, Ferreira LVL, Junqueira de Andrade LZ, Oei SSML, Mello TS, Muxfeldt ES. Covid-19 and the cardiovascular system: a comprehensive review. *J Hum Hypertens*. 2021 Jan;35(1):4-11.
- 59) Sun Z, Zhang N, Li Y, Xu X. A systematic review of chest imaging findings in COVID-19. *Quant Imaging Med Surg*. 2020 May;10(5):1058-1079.
- 60) Ai, T., Yang, Z., Hou, H., Zhan, C., Chen, C., Lv, W., ... & Xia, L. (2020). Correlation of chest CT and RT-PCR testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases. *Radiology*, 296(2), E32-E40.
- 61) Bernheim A, Mei X, Huang M, Yang Y, Fayad ZA, Zhang N, Diao K, Lin B, Zhu X, Li K, Li S, Shan H, Jacobi A, Chung M. Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection. *Radiology*. 2020 Jun;295(3):200463.
- 62) Ye Z, Zhang Y, Wang Y, Huang Z, Song B. Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. *Eur Radiol*. 2020 Aug;30(8):4381-4389.
- 63) Hamming, I., Timens, W., Bulthuis, M. L. C., Lely, A. T., Navis, G. V., & van Goor, H. (2004). Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*, 203(2), 631-637.
- 64) Pan F, Ye T, Sun P, Gui S, Liang B, Li L, Zheng D, Wang J, Hesketh RL, Yang L, Zheng C. Time Course of Lung Changes at Chest CT during Recovery from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Radiology*. 2020 Jun;295(3):715-721.
- 65) Gao YD, Ding M, Dong X, Zhang JJ, Kursat Azkur A, Azkur D, Gan H, Sun YL, Fu W, Li W, Liang HL, Cao YY, Yan Q, Cao C, Gao HY, Brüggem MC, van de Veen W, Sokolowska M, Akdis M, Akdis CA. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy*. 2021 Feb;76(2):428-455.

- 66) Zhang JJ, Cao YY, Tan G, Dong X, Wang BC, Lin J, Yan YQ, Liu GH, Akdis M, Akdis CA, Gao YD. Clinical, radiological, and laboratory characteristics and risk factors for severity and mortality of 289 hospitalized COVID-19 patients. *Allergy*. 2021 Feb;76(2):533-50.
- 67) Chen R, Sang L, Jiang M, Yang Z, Jia N, Fu W, Xie J, Guan W, Liang W, Ni Z, Hu Y. Longitudinal hematologic and immunologic variations associated with the progression of COVID-19 patients in China. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020 Jul 1;146(1):89-100.
- 68) Azkur AK, Akdis M, Azkur D, Sokolowska M, van de Veen W, Brüggem MC, O'Mahony L, Gao Y, Nadeau K, Akdis CA. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy*. 2020 Jul;75(7):1564-81.
- 69) Zafer MM, El-Mahallawy HA, Ashour HM. Severe COVID-19 and Sepsis: Immune Pathogenesis and Laboratory Markers. *Microorganisms*. 2021 Jan 12;9(1):159.
- 70) Danwang C, Endomba FT, Nkeck JR, Wouna DL, Robert A, Noubiap JJ. A meta-analysis of potential biomarkers associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Biomarker research*. 2020 Dec;8(1):1-3.
- 71) Bompard F, Monnier H, Saab I, Tordjman M, Abdoul H, Fournier L, Sanchez O, Lorut C, Chassagnon G, Revel MP. Pulmonary embolism in patients with COVID-19 pneumonia. *European Respiratory Journal*. 2020 Jul 1;56(1).
- 72) Altın S, Sokucu N, Barça T, Bolat E, Toptaş M. Could ferritin level be an indicator of COVID-19 disease mortality? *Journal of Medical Virology*. 2020 Sep 23
- 73) Xu P, Zhou Q, Xu J. Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients. *Annals of hematology*. 2020 Jun;99(6):1205-8.
- 74) Bao J, Li C, Zhang K, Kang H, Chen W, Gu B. Comparative analysis of laboratory indexes of severe and non-severe patients infected with COVID-19. *Clinica chimica acta*.

- 75) Wu C, Chen X, Cai Y, Zhou X, Xu S, Huang H, Zhang L, Zhou X, Du C, Zhang Y, Song J. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA internal medicine*. 2020 Jul 1;180(7):934-43.
- 76) Yan L, Zhang HT, Goncalves J, Xiao Y, Wang M, Guo Y, Sun C, Tang X, Jing L, Zhang M, Huang X. An interpretable mortality prediction model for COVID-19 patients. *Nature machine intelligence*. 2020 May;2(5):283-8.
- 77) Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, Li J, Yao Y, Ge S, Xu G. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney international*. 2020 May 1;97(5):829-38.
- 78) Zeng JH, Wu WB, Qu JX, Wang Y, Dong CF, Luo YF, Zhou D, Feng WX, Feng C. Cardiac manifestations of COVID-19 in Shenzhen, China. *Infection*. 2020 Dec;48(6):861-70.
- 79) Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1033-4
- 80) Tisoncik JR, Korth MJ, Simmons CP, Farrar J, Martin TR, Katze MG. Into the eye of the cytokine storm. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2012 Mar;76(1):16-32.
- 81) Soy M, Keser G, Atagündüz P, Tabak F, Atagündüz I, Kayhan S. Cytokine storm in COVID-19: pathogenesis and overview of anti-inflammatory agents used in treatment. *Clin Rheumatol*. 2020 Jul;39(7):2085-2094.
- 82) Hu B, Huang S, Yin L. The cytokine storm and COVID-19. *J Med Virol*. 2021 Jan;93(1):250-256.
- 83) Furuta, Y., Gowen, B. B., Takahashi, K., Shiraki, K., Smee, D. F., & Barnard, D. L. (2013). Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor. *Anti viral research*, 100(2), 446-454.
- 84) Joshi S, Parkar J, Ansari A, Vora A, Talwar D, Tiwaskar M, Patil S, Barkate H. Role of favipiravir in the treatment of COVID-19. *Int J Infect Dis*. 2021 Jan;102:501-508.

- 85) ElSawah HK, ElSokary MA, Abdallah MS, ElShafie AH. Efficacy and safety of remdesivir in hospitalized Covid-19 patients: Systematic review and meta-analysis including network meta-analysis. *Rev Med Virol*. 2021 Jul;31(4):e2187.
- 86) Ibáñez S, Martínez O, Valenzuela F, Silva F, Valenzuela O. Hydroxychloroquine and chloroquine in COVID-19: should they be used as standard therapy? *Clin Rheumatol*. 2020 Aug;39(8):2461-2465.
- 87) Fiolet T, Guihur A, Rebeaud ME, Mulot M, Peiffer-Smadja N, Mahamat-Saleh Y. Effect of hydroxychloroquine with or without azithromycin on the mortality of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2021 Jan;27(1):19-27.
- 88) Egeli BH, Sparks JA, Kim AHJ, Liew JW. Hydroxychloroquine for the treatment of COVID-19 and its potential cardiovascular toxicity: Hero or villain? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2021 Mar;35(1):101658.
- 89) Malgouyres J, Jishnu J, Jan W, Schoones, and Bart G. Pijls. "Decreased mortality in coronavirus disease 2019 patients treated with tocilizumab: a rapid systematic review and meta-analysis of observational studies." *Clinical Infectious Diseases* 72.11 (2021): e742-e749.
- 90) Snow, T. A. C., Saleem, N., Ambler, G., Nastouli, E., Singer, M., & Arulkumaran, N. (2021). Tocilizumab in COVID-19: a meta-analysis, trial sequential analysis, and meta-regression of randomized-controlled trials. *Intensive care medicine*, 47(6), 641-652.
- 91) Kyriazopoulou E, Huet T, Cavalli G, Gori A, Kyprianou M, Pickkers P, Eugen-Olsen J, Clerici M, Veas F, Chatellier G, Kaplanski G, Netea MG, Pontali E, Gattorno M, Cauchois R, Kooistra E, Kox M, Bandera A, Beaussier H, Mangioni D, Dagna L, van der Meer JWM, Giamarellos-Bourboulis EJ, Hayem G; International Collaborative Group for Anakinra in COVID-19. Effect of anakinra on mortality in patients with COVID-19: a systematic review and patient-level meta-analysis. *Lancet Rheumatol*. 2021 Oct;3(10):e690-e697.

- 92) Group, The RECOVERY Collaborative. "Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19—preliminary report." *The New England journal of medicine* (2020).
- 93) Drożdżal S, Rosik J, Lechowicz K, Machaj F, Szostak B, Przybyciński J, Lorzadeh S, Kotfis K, Ghavami S, Łos MJ. An update on drugs with therapeutic potential for SARS-CoV-2 (COVID-19) treatment. *Drug Resist Updat.* 2021 Dec ;59: 100794.
- 94) Schulman S, Hu Y, Konstantinides S. Venous Thromboembolism in COVID-19. *Thromb Haemost.* 2020 Dec;120(12):1642-1653.
- 95) Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Fagot Gandet F, Fafi-Kremer S, Castelain V, Schneider F, Grunebaum L, Anglés-Cano E, Sattler L, Mertes PM, Meziani F; CRICS TRIGGERSEP Group (Clinical Research in Intensive Care and Sepsis Trial Group for Global Evaluation and Research in Sepsis). High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multi center prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2020 Jun;46(6):1089-1098.
- 96) Ferreyro, Bruno L., et al. "Association of noninvasive oxygenation strategies with all-cause mortality in adults with acute hypoxemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis." *Jama* 324.1 (2020): 57-67.
- 97) Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L, Camporota L. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med.* 2020 Jun;46(6):1099-1102.
- 98) Bonnet, Nicolas, et al. "High flow nasal oxygen therapy to avoid invasive mechanical ventilation in SARS-CoV-2 pneumonia: a retrospective study." *Annals of intensive care* 11.1 (2021): 1-9.
- 99) Demoule, A., et al. "High flow nasal canula in critically ill severe COVID-19 patients." *American journal of respiratory and critical care medicine* (2020).

- 100) Munshi, Laveena, and Jesse B. Hall. "Respiratory support during the COVID-19 pandemic: is it time to consider using a helmet?." *JAMA* 325.17 (2021): 1723-1725.
- 101) Douglas, W. W., Rehder, K., Beynen, F. M., Sessler, A. D., & Marsh, H. M. (1977). Improved oxygenation in patients with acute respiratory failure: the prone position. *American Review of Respiratory Disease*, 115(4), 559-566.
- 102) Coppo, A., Bellani, G., Winterton, D., DiPierro, M., Soria, A., Faverio, P., ... & Foti, G. (2020). Feasibility and physiological effects of prone positioning in non-intubated patients with acute respiratory failure due to COVID-19 (PRON-COVID): a prospective cohort study. *The Lancet Respiratory Medicine*, 8(8), 765-774
- 103) Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong M N, Fan E, & Du B. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID19). *Intensive care medicine* .2020; 1-34
- 104) McElvaney OJ, McEvoy NL, McElvaney OF, Carroll TP, Murphy MP, Dunlea DM, NíChoileáin O, Clarke J, O'Connor E, Hogan G, Ryan D, Sulaiman I, Gunaratnam C, Branagan P, O'Brien ME, Morgan RK, Costello RW, Hurley K, Walsh S, de Barra E, McNally C, McConkey S, Boland F, Galvin S, Kiernan F, O'Rourke J, Dwyer R, Power M, Geoghegan P, Larkin C, O'Leary RA, Freeman J, Gaffney A, Marsh B, Curley GF, McElvaney NG. Characterization of the Inflammatory Response to Severe COVID-19 Illness. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Sep 15;202(6):812-821.
- 105) Nakayama LF, Urias MG, Gonçalves AS, Ribeiro RA, Macruz TA, Pardo RB. Post-discharge follow-up of patients with COVID-19: A Brazilian experience. *SAGE Open Med*. 2022 May 12;10: 20503121221096602.
- 106) Lechner-Scott J, Levy M, Hawkes C, Yeh A, Giovannoni G. Long COVID or post COVID-19 syndrome. *Mult Scler Relat Disord*. 2021 Oct;55: 103268.
- 107) Sykes DL, Holdsworth L, Jawad N, Gunasekera P, Morice AH, Crooks MG. Post-COVID-19 Symptom Burden: What is Long-COVID and How Should We Manage It? *Lung*. 2021 Apr;199(2):113-119.

- 108) Wong AW, Shah AS, Johnston JC, Carlsten C, Ryerson CJ. Patient-reported outcome measures after COVID-19: a prospective cohort study. *Eur Respir J*. 2020 Nov 26;56(5):2003276.
- 109) Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, Cook JR, Nordvig AS, Shalev D, Sehwat TS, Ahluwalia N, Bikdeli B, Dietz D, Der-Nigoghossian C, Liyanage-Don N, Rosner GF, Bernstein EJ, Mohan S, Beckley AA, Seres DS, Choueiri TK, Uriel N, Ausiello JC, Accili D, Freedberg DE, Baldwin M, Schwartz A, Brodie D, Garcia CK, Elkind MSV, Connors JM, Bilezikian JP, Landry DW, Wan EY. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*. 2021 Apr;27(4):601-615.
- 110) Chopra, V., Flanders, S. A., O'Malley, M., Malani, A. N., & Prescott, H. C. (2021). Sixty-day outcomes among patients hospitalized with COVID-19. *Annals of Internal Medicine*, 174(4), 576-578.
- 111) Tabatabaei SMH, Rajebi H, Moghaddas F, Ghasemiadi M, Talari H. Chest CT in COVID-19 pneumonia: what are the findings in mid-term follow-up? *Emerg Radiol*. 2020 Dec;27(6):711-719.
- 112) Zhao YM, Shang YM, Song WB, Li QQ, Xie H, Xu QF, Jia JL, Li LM, Mao HL, Zhou XM, Luo H, Gao YF, Xu AG. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *EClinicalMedicine*. 2020 Aug;25: 100463.
- 113) Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020 Jun;18(6):1421-1424.
- 114) Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, Vanstapel A, Werlein C, Stark H, Tzankov A, Li WW, Li VW, Mentzer SJ, Jonigk D. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Jul 9;383(2):120-128.
- 115) Barrantes, Francisco J. "Central nervous system targets and routes for SARS-CoV-2: current views and new hypotheses." *ACS chemical neuroscience* 11.18 (2020): 2793-2803.

- 116) Vallamkondu, J., John, A., Wani, W. Y., Ramadevi, S. P., Jella, K. K., Reddy, P. H., & Kandimalla, R. (2020). SARS-CoV-2 pathophysiology and assessment of coronaviruses in CNS diseases with a focus on therapeutic targets. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1866(10), 165889.
- 117) Kremer S, Lersy F, de Sèze J, et al. Brain MRI Findings in Severe COVID-19: A Retrospective Observational Study. *Radiology*. 2020;297(2):E242-E251.
- 118) Mao, L., Jin, H., Wang, M., Hu, Y., Chen, S., He, Q., ... & Hu, B. (2020). Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA neurology*, 77(6), 683-690.
- 119) Ferini-Strambi, Luigi, and Maria Salsone. "COVID-19 and neurological disorders: are neuro degenerative or neuroimmunological diseases more vulnerable?" *Journal of neurology* 268.2 (2021): 409-419.
- 120) Heneka, Michael T., et al. "Neuroinflammation in Alzheimer's disease." *The Lancet Neurology* 14.4 (2015): 388-405.
- 121) Sasannejad, Cina, E. Ely, and Shouri Lahiri. "Long-term cognitive impairment after acute respiratory distress syndrome: a review of clinical impact and pathophysiological mechanisms." *Critical care* 23.1 (2019): 1-12.
- 122) Rubin, Rita. "As their numbers grow, COVID-19 "longhauers" stump experts." *Jama* 324.14 (2020): 1381-1383
- 123) Sakusic, Amra, and Alejandro A. Rabinstein. "Cognitive outcomes after critical illness." *Current opinion in critical care* 24.5 (2018): 410-414.
- 124) Rogers, J. P., Chesney, E., Oliver, D., Pollak, T. A., McGuire, P., Fusar-Poli, P., ... & David, A. S. (2020). Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *The Lancet Psychiatry*, 7(7), 611-627.
- 125) Tankisi, H., Tankisi, A., Harbo, T., Markvardsen, L. K., Andersen, H., & Pedersen, T. H. (2020). Critical illness myopathy as a consequence of Covid-19 infection. *Clinical Neurophysiology*, 131(8), 1931.

- 126) Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-9.
- 127) 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. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1054-1062.
- 128) Chen L, Li X, Chen M, Feng Y, Xiong C. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovasc Res*. 2020;116(6):1097-100
- 129) Aras Júnior R, Durães A, Roever L, Macedo C, Aras MG, Nascimento L, Improtá-Caria AC, De Sousa RAL, Mansueto GN. The Impact of COVID-19 on the Cardiovascular System. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2021 Jul 9;67 Suppl 1(Suppl 1):163-167.
- 130) Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):811-8.
- 131) Libby P, Simon DI. Inflammation and thrombosis: the clot thickens. *Circulation*. 2001 Apr 3;103(13):1718-20.
- 132) Fung, G., Luo, H., Qiu, Y., Yang, D., & McManus, B. (2016). Myocarditis. *Circulation research*, 118(3), 496-514.
- 133) Inciardi RM, Lupi L, Zacccone G, et al. Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):819-824.
- 134) PUNTMANN, Valentina O., et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA cardiology*, 2020, 5.11: 1265-1273.
- 135) Rajpal, Saurabh, et al. "Cardiovascular magnetic resonance findings in competitive athletes recovering from COVID-19 infection." *JAMA cardiology* 6.1 (2021): 116-118.

- 136) Silva, Filipe Antônio França, et al. "COVID-19 gastrointestinal manifestations: a systematic review." *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 53 (2020).
- 137) Mao, Ren, et al. "Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis." *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* 5.7 (2020): 667-678.
- 138) Weng, Jingrong, et al. "Gastrointestinal sequelae 90 days after discharge for COVID-19." *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* 6.5 (2021): 344-346.
- 139) Yonker, Lael M., et al. "Multisystem inflammatory syndrome in children is driven by zonulin-dependent loss of gut mucosal barrier." *The Journal of clinical investigation* 131.14 (2021).
- 140) Sommers J, Engelbert RH, Dettling-Ihnenfeldt D, Gosselink R, Spronk PE, Nollet F, van der Schaaf M. Physiotherapy in the intensive care unit: an evidence-based, expert driven, practical statement and rehabilitation recommendations. *Clin Rehabil.* 2015 Nov;29(11):1051-63.
- 141) De Jonghe B, Sharshar T, Lefaucheur JP, Authier FJ, Durand-Zaleski I, Boussarsar M, Cerf C, Renaud E, Mesrati F, Carlet J, Raphaël JC, Outin H, Bastuji-Garin S; Groupe de Réflexion et d'Etudes des Neuromyopathies en Réanimation. Paresis acquired in the intensive care unit: a prospective multi center study. *JAMA.* 2002 Dec 11;288(22):2859-67.
- 142) Kendrick KR, Baxi SC, Smith RM. Usefulness of the modified 0-10 Borg scale in assessing the degree of dyspnea in patients with COPD and asthma. *J Emerg Nurs.* 2000 Jun;26(3):216-22.
- 143) Akkoca, Ö., Öner, F., Saryal, S., Karabıyıköğlü, G., & Gürkan, Ö. (2001). The relationship between dyspnea and pulmonary functions, arterial blood gases and exercise capacity in patients with COPD. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*, 49(4), 431-8.
- 144) Klok FA, Boon GJAM, Barco S, Endres M, Geelhoed JJM, Knauss S, Rezek SA, Spruit MA, Vehreschild J, Siegerink B. The Post-COVID-19 Functional Status

scale: a tool to measure functional status over time after COVID-19. *Eur Respir J*. 2020 Jul 2;56(1):2001494.

145) Çalik Kütükcü E, Çakmak A, Kinaci E, Uyaroğlu OA, Vardar Yağlı N, Sain Güven G, Sağlam M, Özişik L, Çalik Başaran N, Inallıncı D. Reliability and validity of the Turkish version of Post-COVID-19 Functional Status Scale. *Turk J Med Sci*. 2021 Oct 21;51(5):2304-2310.

146) Ağargün, Mehmet Y., H. Kara, and O. Anlar. "Pittsburgh uyku kalitesi indeksinin geçerliliği ve güvenirliliği." *Türk Psikiyatri Dergisi* 7.2 (1996): 107-115.

147) Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual frame work and item selection. *Med Care*. 1992 Jun;30(6):473-83. PMID: 1593914.

148) Zhang Y, Qu B, Lun SS, Guo Y, Liu J. The 36-item short form health survey: reliability and validity in Chinese medical students. *Int J Med Sci*. 2012;9(7):521-526.

149) Koçyiğit H, Aydemir Ö, Fişek G, Ölmez N, Memiş AK. Form-36 (KF-36)'nın Türkçe versiyonunun güvenilirliği ve geçerliliği. *İlaç ve tedavi dergisi*. 1999;12(2):102-6.

150) Chen Y, Klein SL, Garibaldi BT, Li H, Wu C, Osevala NM, Li T, Margolick JB, Pawelec G, Leng SX. Aging in COVID-19: Vulnerability, immunity and intervention. *Ageing Res Rev*. 2021 Jan; 65:101205.

151) Covid, C. D. C., et al. "Severe outcomes among patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19)—United States, February 12–March 16, 2020." *Morbidity and mortality weekly report* 69.12 (2020): 343. 0; PMID: PMC7604159.

152) Jin JM, Bai P, He W, Wu F, Liu XF, Han DM, Liu S, Yang JK. Gender Differences in Patients With COVID-19: Focus on Severity and Mortality. *Front Public Health*. 2020 Apr 29;8: 152.

153) Peckham H, de Gruijter NM, Raine C, Radziszewska A, Ciurtin C, Wedderburn LR, Rosser EC, Webb K, Deakin CT. Male sex identified by global COVID-19 meta-analysis as a risk factor for death and ITU admission. *Nat Commun*. 2020 Dec 9;11(1):6317.

- 154) Serafim RB, Póvoa P, Souza-Dantas V, Kalil AC, Salluh JIF. Clinical course and outcomes of critically ill patients with COVID-19 infection: a systematic review. *Clin Microbiol Infect.* 2021 Jan;27(1):47-54.
- 155) Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, Cereda D, Coluccello A, Foti G, Fumagalli R, Iotti G, Latronico N, Lorini L, Merler S, Natalini G, Piatti A, Ranieri MV, Scandroglio AM, Storti E, Cecconi M, Pesenti A; COVID-19 Lombardy ICU Network. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA.* 2020 Apr 28;323(16):1574-1581.
- 156) Liu X, Zhou H, Zhou Y, Wu X, Zhao Y, Lu Y, Tan W, Yuan M, Ding X, Zou J, Li R, Liu H, Ewing RM, Hu Y, Nie H, Wang Y. Risk factors associated with disease severity and length of hospital stay in COVID-19 patients. *J Infect.* 2020 Jul;81(1):e95-e97.
- 157) 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.
- 158) Garrigues, E., Janvier, P., Kherabi, Y., Le Bot, A., Hamon, A., Gouze, H., Doucet, L., Berkani, S., Olios, 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.
- 159) Halpin, S. J., McIvor, C., Whyatt, G., Adams, A., Harvey, O., McLean, L., Walshaw, C., Kemp, S., Corrado, J., Singh, R., Collins, T., O'Connor, R. J., & Sivan, M. (2021). Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *Journal of medical virology*, 93(2), 1013–1022.
- 160) Alkodaymi MS, Omrani OA, Fawzy NA, Shaar BA, Almamlouk R, Riaz M, Obeidat M, Obeidat Y, Gerberi D, Taha RM, Kashour Z, Kashour T, Berbari EF, Alkattan K, Tleyjeh IM. Prevalence of post-acute COVID-19 syndrome symptoms

at different follow-up periods: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2022 May;28(5):657-666.

161) Turkmen, D., Altunisik, N., Sener, S., & Colak, C. (2020). Evaluation of the effects of COVID-19 pandemic on hair diseases through a web-based questionnaire. *Dermatologic therapy*, 33(6), e13923.

162) Namendys-Silva, Silvio A. "ECMO for ARDS due to COVID-19." *Heart & Lung: The Journal of Cardiopulmonary and Acute Care* 49.4 (2020): 348-349.

163) Torres-Castro R, Vasconcello-Castillo L, Alsina-Restoy X, Solis-Navarro L, Burgos F, Puppo H, Vilaró J. Respiratory function in patients post-infection by COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Pulmonology.* 2021 Jul-Aug;27(4):328-337.

164) Yu, M., Liu, Y., Xu, D., Zhang, R., Lan, L., & Xu, H. (2020). Prediction of the development of pulmonary fibrosis using serial thin-section CT and clinical features in patients discharged after treatment for COVID-19 pneumonia. *Korean journal of radiology*, 21(6), 746.

165) van der Sar-van der Brugge S, Talman S, Boonman-de Winter L, de Mol M, Hoefman E, van Etten RW, De Backer IC. Pulmonary function and health-related quality of life after COVID-19 pneumonia. *Respir Med.* 2021 Jan;176:106272.

166) Herridge, M. S., Cheung, A. M., Tansey, C. M., Matte-Martyn, A., Diaz-Granados, N., Al-Saidi, F., ... & Slutsky, A. S. (2003). One-year outcomes in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *New England Journal of Medicine*, 348(8), 683-693.

167) Doykov I, Hällqvist J, Gilmour KC, Grandjean L, Mills K, Heywood WE. 'The long tail of Covid-19'-The detection of a prolonged inflammatory response after a SARS-CoV-2 infection in asymptomatic and mildly affected patients [version 2; peer-reviewed].

168) Arab-Zozani M, Hashemi F, Safari H, Yousefi M, Ameri H. Health-Related Quality of Life and its Associated Factors in COVID-19 Patients. *Osong Public Health Res Perspect.* 2020 Oct;11(5):296-302.

- 169) Malik P, Patel K, Pinto C, Jaiswal R, Tirupathi R, Pillai S, Patel U. Post-acute COVID-19 syndrome (PCS) and health-related quality of life (HRQoL)-A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2022 Jan;94(1):253-262.
- 170) 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.
- 171) Taboada, M., Moreno, E., Cariñena, A., Rey, T., Pita-Romero, R., Leal, S., Sanduende, Y., Rodríguez, A., Nieto, C., Vilas, E., Ochoa, M., Cid, M., & Seoane-Pillado, T. (2021). Quality of life, functional status, and persistent symptoms after intensive care of COVID-19 patients. *British journal of anaesthesia*, 126(3), e110–e113.
- 172) Mohamed Hussein, A. A., Saad, M., Zayan, H. E., Abdelsayed, M., Moustafa, M., Ezzat, A. R., Helmy, R., Abd-Elaal, H., Aly, K., Abdelrheem, S., & Sayed, I. (2021). Post-COVID-19 functional status: Relation to age, smoking, hospitalization, and previous comorbidities. *Annals of thoracic medicine*, 16(3), 260–265.
- 173) Benkalfate, N., Eschapasse, E., Georges, T., Leblanc, C., Dirou, S., Melscoet, L., Chéné, A. L., Horeau-Langlard, D., Bry, C., Chambellan, A., Nicolas, A., Claire, D., Liberge, R., Karakachoff, M., Hardouin, J. B., Blanc, F. X., & Lemarchand, P. (2022). Evaluation of the Post-COVID-19 Functional Status (PCFS) Scale in a cohort of patients recovering from hypoxemic SARS-CoV-2 pneumonia. *BMJ open respiratory research*, 9(1), e001136.
- 174) Demiral, Y., Ergor, G., Unal, B., Semin, S., Akvardar, Y., Kivircik, B., & Alptekin, K. (2006). Normative data and discriminative properties of short form 36 (SF-36) in Turkish urban population. *BMC public health*, 6(1), 1-8.
- 175) Semyachkina-Glushkovskaya O, Mamedova A, Vinnik V, et al. Brain Mechanisms of COVID-19-Sleep Disorders. *Int J Mol Sci.* 2021;22(13):6917. Published 2021 Jun 28.

- 176) Casagrande, Maria, et al. "The enemy who sealed the world: effects quarantine due to the COVID-19 on sleep quality, anxiety, and psychological distress in the Italian population." *Sleep medicine* 75 (2020): 12-20.
- 177) Nasserie T, Hittle M, Goodman SN. Assessment of the Frequency and Variety of Persistent Symptoms Among Patients With COVID-19: A Systematic Review. *JAMA Netw Open*. 2021;4(5):e2111417. Published 2021 May 3.
- 178) El Sayed S, Gomaa S, Shokry D, Kabil A, Eissa A. Sleep in post-COVID-19 recovery period and its impact on different domains of quality of life. *Egypt J Neurol Psychiatr Neurosurg*. 2021;57(1):172.
- 179) Huang Y, Zhao N. Generalized anxiety disorder, depressive symptoms and sleep quality during COVID-19 outbreak in China: a web-based cross-sectional survey. *Psychiatry Res*. 2020 Jun;288:112954.

EKLER:

EK 1: DEMOGRAFİK VERİLERİ İÇEREN ANKET FORMU

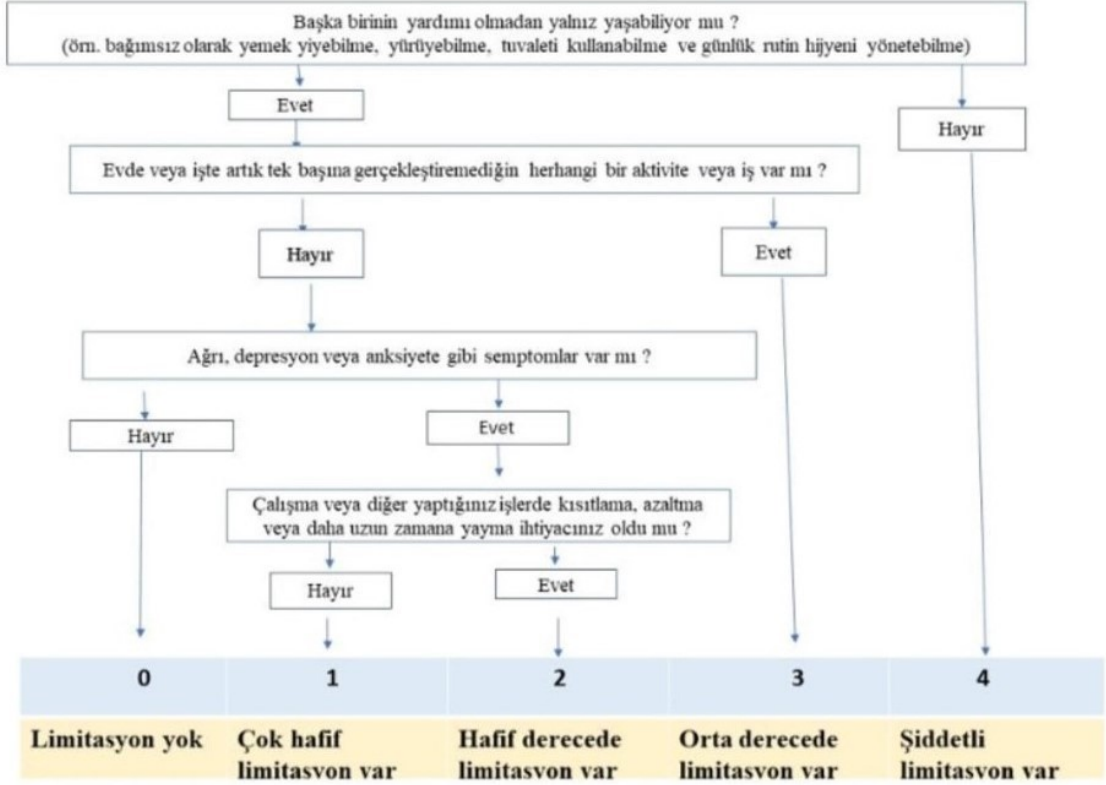
COVID-19 SEBEBİYLE YOĞUN BAKIMDA TAKİP EDİLEN HASTALARIN POST-COVID DÖNEMDEKİ YAŞAM KALİTESİ, UYKU KALİTESİ, FONKSİYONEL STATÜ, SOLUNUM FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİNE DAİR ANKET ÇALIŞMASI

1. Yaşınız?
2. Cinsiyetiniz?
3. Kilo ve boyunuz?
4. Aktif olarak sigara tüketiyor musunuz?
5. Taburcu olduktan sonra yeni gelişen ve tanı konulan kronik hastalığınız oldu mu? Olduysa belirtiniz.
6. Taburculuk sonrası devam eden semptomlarınız, şikayetleriniz oldu mu? Olduysa sizi en çok rahatsız eden semptomları, şikayetleri sırasıyla belirtiniz.
7. Taburcu olduktan sonraki süreçte iştah kaybınız oldu mu? Olduysa ne kadar süre devam etti?
8. Taburcu olduktan sonraki süreçte kilo kaybınız oldu mu? Olduysa kaç kilo verdiniz?
9. Taburcu olduktan sonraki süreçte uyku ilacı kullanım ihtiyacınız oldu mu?
10. Taburcu olduktan sonraki süreçte antidepresan ilaç kullanım ihtiyacınız oldu mu?
11. Taburculuk sonrası yutma güçlüğü yaşadınız mı? Olduysa ne kadar süre devam etti?
12. COVID-19 hastalığınızın başlangıcındaki semptom ve şikayetleriniz nelerdi?

EK 2: MODİFİYE BORG SKALASI

0	Yok
0.5	Zorlukla fark edilebilir düzeyde
1	Çok hafif
2	Hafif
3	Orta
4	Biraz ciddi
5	Ciddi
6	5 ile 7 arası
7	Çok ciddi
8	7 ile 9 arası
9	Çok çok ciddi
10	En şiddetli

EK 3: POST-COVID-19 FONKSİYONEL STATÜ(PCFS) SKALASI



0- Günlük hayatımda herhangi bir limitasyon yok ve herhangi bir semptom, ağrı, depresyon, anksiyete veya enfeksiyon yok.

1- Günlük iş ve aktivitelerimi kendim yapabileceğim şekilde ihmal edilebilir limitasyonlarım olmasına rağmen hala geçmeyen semptomlar, ağrı, depresyon veya anksiyete var.

2- Günlük iş ve aktivitelerimde ara sıra limitasyonlarım var. Ağrı, depresyon, anksiyete vb. semptomlar nedeniyle günlük iş ve aktivitelerimde azaltma/kaçınma veya daha uzun zamana yaymam gerekiyor. Yine de tüm işlerimi herhangi bir yardım almadan yapabiliyorum.

3- Günlük hayatımda kısıtlamalar yaşıyorum. Ağrı, depresyon, anksiyete gibi semptomlar nedeniyle günlük işlerimi yapamıyorum. Fakat kişisel bakım işlerimi yardımsız yapabiliyorum.

4- Günlük hayatımda ciddi sınırlamalarım var. Ağrı, depresyon, anksiyete gibi semptomlar nedeniyle kişisel bakımımı bile kendim yapamıyorum. Bu nedenle hemşirelik bakımına veya başka bir kişinin yardımına bağımlıyım.

EK 4: PİTTSBURGH UYKU KALİTE İNDEKSİ(PUKİ) ÖLÇEĞİ

1. Geçen ay geceleri genellikle saat kaçta yattınız?

.....ortalama yatış saati

2. Geçen ay geceleri yatağa yattıktan sonra uykuya dalmanız ortalama ne kadar zaman (dakika) aldı?

.....dakika

3. Geçen ay sabahları genellikle saat kaçta kalktınız?

.....ortalama kalkış saati

4. Geçen ay geceleri genellikle kaç saat uyudunuz? (Bu süre yatakta geçirilen süre değil, uyku süresidir)

.....saat (bir gecede ortalama uyku süresi)

5. Geçen ay aşağıda belirtilmiş olan uyku problemlerini bir hafta içerisinde ne kadar sıklıkla yaşadınız?

(a) 30 dakika içerisinde uykuya dalamadım

a) Geçen hafta boyunca hiç

b) Haftada 1'den az

c) Haftada 1 veya 2 kez

d) Haftada 3'ten fazla

(b) Gece yarısı veya sabah erkenden uyandım

a) Geçen hafta boyunca hiç

b) Haftada 1'den az

c) Haftada 1 veya 2 kez

d) Haftada 3'ten fazla

(c) Tuvalete gitmek için kalkmak durumunda kaldım

a) Geçen hafta boyunca hiç

b) Haftada 1'den az

c) Haftada 1 veya 2 kez

d) Haftada 3'ten fazla

(d) Rahat bir şekilde nefes alıp veremedim

a) Geçen hafta boyunca hiç

b) Haftada 1'den az

c) Haftada 1 veya 2 kez

d) Haftada 3'ten fazla

(e) Aşırı derecede üşüdüğümü hissettim

a) Geçen hafta boyunca hiç

b) Haftada 1'den az

c) Haftada 1 veya 2 kez

d) Haftada 3'ten fazla

(f) Aşırı derecede sıcakladığımı hissettim

a) Geçen hafta boyunca hiç

b) Haftada 1'den az

c) Haftada 1 veya 2 kez

d) Haftada 3'ten fazla

(g) Kötü rüyalar gördüm

a) Geçen hafta boyunca hiç

b) Haftada 1'den az

c) Haftada 1 veya 2 kez

d) Haftada 3'ten fazla

(h) Ağrı duydum

a) Geçen hafta boyunca hiç

b) Haftada 1'den az

c) Haftada 1 veya 2 kez

d) Haftada 3'ten fazla

(i) Öksürdüm veya gürültülü bir şekilde horladım

a) Geçen hafta boyunca hiç

b) Haftada 1'den az

c) Haftada 1 veya 2 kez

d) Haftada 3'ten fazla

(j) Diğer nedenler varsa lütfen belirtiniz

Geçen ay diğer nedenlerden dolayı ne kadar sıklıkla bu uyku problemini yaşadınız?

a) Geçen hafta boyunca hiç

b) Haftada 1'den az

c) Haftada 1 veya 2 kez

d) Haftada 3'ten fazla

6. Geçen ayki uyku kalitenizi bütünü ile nasıl değerlendirirsiniz?

a) Çok iyi

b) Oldukça iyi

c) Oldukça kötü

d) Çok kötü

7. Geçen ay uyumanıza yardımcı olması amacıyla ne kadar sıklıkla uyku ilacı (reçeteli veya reçetesiz) aldınız?

a) Hiç

b) Haftada 1'den az

c) Haftada 1 veya 2 kez

d) Haftada 3'ten fazla

8. Geçen ay boyunca araba sürerken, yemek yerken veya sosyal aktiviteleriniz esnasında ne kadar sıklıkla uyanık kalmak için zorlandınız?

a) Hiç

b) Haftada 1'den az

c) Haftada 1 veya 2 kez

d) Haftada 3'ten fazla

9. Geçen ay bu durumunuz işlerinizi yeteri kadar istekle yapabilmenizde ne derecede problem oluşturdu?

a) Hiçbir problem oluşturmadı

b) Yalnızca çok az bir problem oluşturdu

c) Bir dereceye kadar problem oluşturdu

d) Çok büyük bir problem oluşturdu

10. Bir yatak partneriniz mevcut mu?

a) Bir yatak partnerim veya oda arkadaşım yok

b) Diğer odada bir partnerim veya oda arkadaşım var

c) Partnerim aynı odada fakat aynı yatakta değil

d) Partnerim aynı yatakta

11. Eğer bir oda arkadaşınız veya yatak partneriniz varsa ona aşağıdaki durumları son bir ay içerisinde sizin ne kadar sıklıkta yaşadığınızı sorunuz.

(a) Gürültülü horlama

- a) Geçen hafta boyunca hiç
- b) Haftada 1'den az
- c) Haftada 1 veya 2 kez
- d) Haftada 3'ten fazla

(b) Uykuda iken nefes alıp verme esnasında uzun aralıklar

- a) Geçen hafta boyunca hiç
- b) Haftada 1'den az
- c) Haftada 1 veya 2 kez
- d) Haftada 3'ten fazla

(c) Uykunuz esnasında bacaklarınızda seğirme veya sıçrama tarzında hareketler

- a) Geçen hafta boyunca hiç
- b) Haftada 1'den az
- c) Haftada 1 veya 2 kez
- d) Haftada 3'ten fazla

(d) Uykunuz esnasında uyumsuzluk veya şaşkınlık tutumları

- a) Geçen hafta boyunca hiç
- b) Haftada 1'den az
- c) Haftada 1 veya 2 kez
- d) Haftada 3'ten fazla

(e) Uykunuz esnasında olan diğer huzursuzluklarınız; lütfen belirtiniz.....

- a) Geçen hafta boyunca hiç
- b) Haftada 1'den az
- c) Haftada 1 veya 2 kez
- d) Haftada 3'ten fazla

EK5: KISA FORM (SF)-36 YAŞAM KALİTESİ ÖLÇEĞİ

Aşağıdaki sorular sizin kendi sağlığınız hakkındaki düşüncelerinizi, kendinizi nasıl hissettiğinizi ve günlük rutin aktivitelerinizi ne kadar yerine getirebildiğinizi değerlendirmek amacıyla. Herhangi bir sorunun yanıtı hakkında emin değilseniz bile lütfen sizin için en uygun yanıtı veriniz.

1-Genel sağlık durumunuz hakkında aşağıdaki tanımlamalardan hangisi sizin için doğrudur? Lütfen sadece tek bir yanıt veriniz.

- Mükemmel
- Çok iyi
- İyi
- Orta (fena değil)
- Kötü

2-Bir yıl öncesi ile karşılaştırdığınız zaman şu andaki genel sağlık durumunuzu nasıl değerlendirirsiniz?

- Bir yıl öncesinden çok daha iyi
- Bir yıl öncesinden biraz iyi
- Hemen hemen aynı
- Bir yıl öncesinden biraz daha kötü
- Bir yıl öncesinden çok daha kötü

SAĞLIK VE GÜNLÜK AKTİVİTELER

3-Aşağıdaki sorular bir gün içerisinde yapabileceğiniz günlük işlerle (aktivitelerle) ilgilidir. Sağlığınız bu aktivitelerinizi kısıtlıyor mu? Eğer kısıtlıyorsa, ne kadar?

a) Zorlu aktiviteler; örneğin koşmak, ağır eşyaları kaldırmak, zor sporlara katılmak gibi.

- Evet, çok kısıtlı
- Evet, biraz kısıtlı
- Hayır, hiç kısıtlı değil

b) Orta derecedeki aktiviteler; örneğin bir masayı kaldırmak, elektrikli süpürgeyi itmek, ağır olmayan hafif sporlara katılmak gibi.

- Evet, çok kısıtlı
- Evet, biraz kısıtlı
- Hayır, hiç kısıtlı değil

c) Ağır kaldırmak ve yük taşımak (market poşetlerini taşımak gibi)

- Evet, çok kısıtlı
- Evet, biraz kısıtlı
- Hayır, hiç kısıtlı değil

d) Birkaç kat merdiven basamağını çıkmak

- Evet, çok kısıtlı

- Evet, biraz kısıtlı
- Hayır, hiç kısıtlı değil
- e) Sadece bir kat merdiven çıkmak
- Evet, çok kısıtlı
- Evet, biraz kısıtlı
- Hayır, hiç kısıtlı değil
- f) Öne doğru eğilme, diz çökme ya da çömelme
- Evet, çok kısıtlı
- Evet, biraz kısıtlı
- Hayır, hiç kısıtlı değil
- g) Bir kilometreden daha çok mesafe yürüme
- Evet, çok kısıtlı
- Evet, biraz kısıtlı
- Hayır, hiç kısıtlı değil
- h) Birkaç yüz metre kadar mesafe yürüme
- Evet, çok kısıtlı
- Evet, biraz kısıtlı
- Hayır, hiç kısıtlı değil
- i) Yüz metre kadar mesafe yürüme
- Evet, çok kısıtlı
- Evet, biraz kısıtlı
- Hayır, hiç kısıtlı değil
- j) Kendi başınıza giyinme ve banyo yapma
- Evet, çok kısıtlı
- Evet, biraz kısıtlı
- Hayır, hiç kısıtlı değil

4-Son 4 hafta içerisinde fiziksel sağlığınız sebebiyle çalışma sırasında veya günlük rutin faaliyetleriniz esnasında aşağıdaki sıkıntılardan herhangi birini yaşadınız mı?

- a) Çalışma yaşamınızdakiya da diğer faaliyetlerinizdeki geçirdiğiniz zamanı kısalttınız mı?
- Evet Hayır
- b) Arzu ettiğinizden daha az şey mi yapabildiniz?
- Evet Hayır
- c) Çalışma şartlarınızda veya başka yaptığınız işlerin çeşidinde kısıtlama yaptınız mı?
- Evet Hayır
- d) Çalışma yaşamınızda veya diğer faaliyetlerinizi yapmaktaki zorluk çektiniz mi? (çok fazla çaba ve efor harcadınız mı?)
- Evet Hayır

5-Son 4 hafta içerisinde çalışma yaşantınız sırasında veya günlük faaliyetleriniz esnasında duygusal sorunlar sebebiyle (depresyon ya da sıkıntı gibi sebeplerle) aşağıdaki durumlardan herhangi birisini yaşadınız mı?

a) Çalışma hayatınızda ya da diğer günlük aktivitelerinizde geçirdiğiniz zamanı kısalttınız mı?

Evet Hayır

b) Arzu ettiğinizden daha az şey mi yapabildiniz?

Evet Hayır

c) Çalışma hayatınızda veya diğer günlük rutin aktivitelerinizi her zamanki gibi dikkatlice yapamadınız mı?

Evet Hayır

6-Son 4 hafta içerisinde fiziksel sağlığınız ya da duygusal problemleriniz sizin ailenizle, komşularınızla ve arkadaşlarınızla olan sosyal ilişkilerinizi ne ölçüde etkiledi?

Hiç etkilemedi

Çok az

Orta derecede

Epeyce

Çok fazla

7-Son 4 hafta içerisinde ne ölçüde ağrınız oldu?

Hiç olmadı

Çok az

Az

Orta derecede

Çok

Pek çok

8-Son 4 hafta içerisinde vücudunuzdaki ağrınız sizin normal çalışmanızı ne ölçüde etkiledi? (hem ev dışında hem de ev işleri olarak)

Hiç etkilemedi

Biraz etkiledi

Orta derecede etkiledi

Epey etkiledi

Çok etkiledi

GENEL SAĞLIK

9-Aşağıda belirtilen cümlelerin sizin için ne ölçüde doğru veya yanlış olduğunu belirtiniz.

a) Ben diğer insanlara göre daha kolay hastalanıyorum.

Kesinlikle doğru

Çoğunlukla doğru

Emin değilim

Çoğunlukla yanlış

Kesinlikle yanlış

b) Tanıdığım kişiler kadar sağlıklıyım.

Kesinlikle doğru

- Çoğunlukla doğru
- Emin değilim
- Çoğunlukla yanlış
- Kesinlikle yanlış
- c)Sağlığımın kötüleşmekte olduğunu hissediyorum.
- Kesinlikle doğru
- Çoğunlukla doğru
- Emin değilim
- Çoğunlukla yanlış
- Kesinlikle yanlış
- d)Sağlığım mükemmel.
- Kesinlikle doğru
- Çoğunlukla doğru
- Emin değilim
- Çoğunlukla yanlış
- Kesinlikle yanlış

DUYGULARINIZ

10-Aşağıdaki sorular duygularınızı ve son bir ay içerisinde nasıl bir ruh halinde olduğunuzu anlamak için düzenlenmiştir. Her soru için lütfen sizin için en uygun olan cevabı belirtiniz.

- a) Kendinizi hayat dolu olarak mı hissediyorsunuz?
- Sürekli
- Çoğu zaman
- Epey zaman
- Bazen
- Ara sıra
- Hiçbir zaman
- b) Çok agresif biri mi oldunuz?
- Sürekli
- Çoğu zaman
- Epey zaman
- Bazen
- Ara sıra
- Hiçbir zaman
- c) Hiçbir şeyin sizi mutlu edemeyeceğini düşünecek kadar moralinizi kötü hissettiniz mi?
- Sürekli
- Çoğu zaman
- Epey zaman
- Bazen
- Ara sıra
- Hiçbir zaman
- d) Kendinizi sakin ve huzurlu olduğunuzu hissettiniz mi?
- Sürekli
- Çoğu zaman

- Epey zaman
- Bazen
- Ara sıra
- Hiçbir zaman
- e) Çok enerji dolu oldunuz mu?
- Sürekli
- Çoğu zaman
- Epey zaman
- Bazen
- Ara sıra
- Hiçbir zaman
- f) Kendinizi kalbi kırılmış ve üzgün hissettiniz mi?
- Sürekli
- Çoğu zaman
- Epey zaman
- Bazen
- Ara sıra
- Hiçbir zaman
- g) Kendinizi yıpranmış, tükenmiş hissettiniz mi?
- Sürekli
- Çoğu zaman
- Epey zaman
- Bazen
- Ara sıra
- Hiçbir zaman
- h) Mutlu ve neşe dolu bir insan oldunuz mu?
- Sürekli
- Çoğu zaman
- Epey zaman
- Bazen
- Ara sıra
- Hiçbir zaman
- i) Yorgun olduğunuzu hissettiniz mi?
- Sürekli
- Çoğu zaman
- Epey zaman
- Bazen
- Ara sıra
- Hiçbir zaman
- j) Fiziksel ve duygusal problemlerinizi sosyal aktivitelerinizi ne ölçüde kısıtladı?
(akrabalarınızı ya da arkadaşlarınızı ziyaret etmeniz gibi)
- Sürekli
- Çoğu zaman
- Epey zaman
- Bazen
- Ara sıra
- Hiçbir zaman