TÜRKİYE CUMHURİYETİ

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE SARS CoV-2 ENFEKSİYONU NEDENİYLE TEDAVİ GÖRÜP TABURCU EDİLEN HASTALARIN POST- COVİD-19 SENDROMU AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMELERİ

Dr. Gökhan BİLİCİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

Uzmanlık Tezi

2025

KOCAELİ

TÜRKİYE CUMHURİYETİ

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE SARS CoV-2 ENFEKSİYONU NEDENİYLE TEDAVİ GÖRÜP TABURCU EDİLEN HASTALARIN POST-COVİD-19 SENDROMU AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMELERİ

Dr. Gökhan BİLİCİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Zehra Nur BAYKARA

Anabilim Dalı Başkanı
Prof. Dr. Arife Dilek İÇLİ

Etik Kurul Onayı: 2023 **GOKAEK:2023/05.01**

2025

KOCAELİ

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimiz boyunca gerek mesleki her konuda gerekse hayatın birçok alanında verdiği tavsiyelerle yolumuzu aydınlatan, sayın dekanımız Prof.Dr.Alparslan Kuş'a

Uzmanlık eğitimimiz sürecinde bilgi, tecrübe ve hoşgörüsünü bizden esirgemeyen, daha iyi olabilmemiz için doğruyu ve iyiyi en güzel şekilde bizlere aktaran kıymetli hocam Prof. Dr.Arife Dilek İÇLİ'ye;

Eğitimimizin en zorlu kısımlarından olan tez hazırlama sürecinin tüm aşamalarında büyük özveri ve sabırla katkıda bulunan, ilgisi, anlayışı ile tecrübelerini aktarak bana çok şey öğreten, birlikte çalıştığım için kendimi her daim şanslı hissettiğim değerli tez danışmanım Prof. Dr. Zehra Nur BAYKARA'ya

Beraber çalışma fırsatı bularak bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım değerli hocam Prof.Dr. Yavuz Gürkan'a;

Asistanlık eğitimim boyunca bilgilerinden ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocalarım; Prof.Dr. Tülay Şahin'e, Prof.Dr. Tülay Çardaközü'ne, Prof.Dr. Zehra İpek Aydın Arslan'a, Prof.Dr. Murat Tekin'e, Prof.Dr. Can Aksu'ya, Doç.Dr. Sevim Cesur Okan'a, Dr.Öğr.Üyesi Volkan Alparslan'a ;

Asistan iken birlikte çalıştığım, sonrasında hocam olmasından gurur duyduğum, her zaman bilgilerinden, arkadaşlığından, rehberliğinden yararlandığım Dr. Öğr. Üyesi Hadi Ufuk Yörükoğlu'a;

Zorlu asistanlık sürecininin üstesinden gelmemde yardımcı olan Uzm. Dr. Neşe Türkyılmaz'a, Uzm. Dr.Maşallah Çakırer'e, Uzm. Dr.Ahmet Düzgün'e ve tüm asistan arkadaşlarıma; beraber çalıştığım anestezi teknisyen ve tekniker arkadaşlarıma, yoğun bakım hemşire ve sağlık personellerine teşekkür ederim.

Bu hayattaki motivasyon kaynağım olan yanlarında olamadığım her anından pişmanlık duyduğum canlarım Ömer, Yusuf ve İpek'e; bu zamana kadar bana gösterdikleri sevgiyi, sabrı, desteği için anne ve babama ve tüm aileme ne kadar teşekkür etsem azdır.

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE AMAÇ ……..…….……..…….....1

2. GENEL BİLGİLER ……....…….....3

2.1 COVİD-19 Tanımı …..…….…..……...…….....….3

2.2 Tarihçe…….…..……..…….……...…3

2.3 Koronavirüs Ailesi ……...……...…….…….……...…….…...3

2.4 Etiyoloji……..……...……..……..…….…….....4

2.5 Virüsün Hücre İçine Girişi ve Konak Yanıtı ….....…….…….…….....5

2.6. Bulaş Yolu …..…….…..…..…….…….....7

2.7.Klinik Bulgular Ve Risk Faktörleri ..…….…...……....7

2.8.Tanı Yöntemler .....…….……...…..……..……..…7

2.9.Laboratuvar Bulguları …….……..……..…….……...8

2.10. Radyolojik Bulgular…...…….……...…….....10

2.11.Aşılar …….……....…...…..…….....12

2.12. Varyantlar ……..…...…..…..……...……...…12

2.13. Tedavi……...……..…..……....13

2.14. Post-COVID-19 Sendromu ……..……...……...14

2.14.1. PCS Semptomları ……..18

2.14.2. PCS Prevalansı ……..20

2.14.3. PCS Risk Faktörleri ……..20

2.14.4. PCS Patogenezi ……21

2.14.5. PCS Nöropsikiyatrik Semptomları ……25

2.14.5.1.Yorgunluk ……27

2.14.5.2. Uyku Bozukluğu ……..28

2.14.5.3. Kognitif Bozukluk ……...……28

2.14.5.4. Montreal Bilişsel Değerlendirme Testi ……..30

2.14.5.5. Depresyon Ve Anksiyete ……30

2.14.5.6. Beck Depresyon Ölçeği ……..31

2.14.5.7. Travma Sonrası Stres Bozukluğu …….. 32

2.14.5.8. Klinisyen Tarafından Uygulanan TSSB Ölçeği (CAPS) ……..33

2.14.6. PCS Nöromusküler Semptomları …… 34

2.14.7. PCS Akciğer Semptomları ……...…… 35

2.14.8. PCS Kardiyovasküler Semptomları ……... 36

2.14.9. PCS Hematolojik Sistem Komplikasyonları ……...… 37

2.14.10. PCS Renal Sistem Semptomları ……... 38

2.14.11. PCS Endokrin Sistem Semptomları ……...… 39

2.14.12. PCS Dermatolojik Sistem Semptomları …….…….. 39

2.14.13. PCS Gastrointestinal Ve Hepatobiliyer Sistem Semptomları ……..... 40

3. GEREÇ VE YÖNTEM ……..…….……41

4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ ……...….....44

5.BULGULAR……..…….…….……...…...45

6.TARTIŞMA……....…….…..……...57

7.SONUÇ VE ÖNERİLER…….…….……...……62

8.ÖZET……..……..……..……..……..…….....63

9.SUMMARY ……..…….……...……65

10.EKLER…….……...……...…67

11.KAYNAKLAR ……...……78

KISALTMALAR DİZİNİ

ABH - Akut Böbrek Hasarı

ACE-2 - Angiotensin Converting Enzyme-2

APACHE II - Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II

ARDS - Akut Respiratuar Distres Sendromu

BCO - Buzlu Cam Opasifikasyonu

BDÖ - Beck Depresyon Ölçeği

BT - Bilgisayarlı Tomografi

CDC - Centers of Disease Control Of Prevention

COVID-19 - Koronavirüs Hastalığı 2019

CRP - C-reaktif Protein

DLCO - Karbon Monoksit Difüzyon Kapasitesi

DM - Diyabetus Mellitus

DSÖ - Dünya Sağlık Örgütü

EMG - Elektromyelografi

HFNO - Yüksek Akımlı Nazal Oksijen

IMV - İnvaziv Mekanik Ventilasyon

IVIG - İntravenöz İmmünoglobulin

KCFT - Karaciğer Fonksiyon Testleri

KOAH - Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

KVH - Kardiyo Vasküler Hastalık

LDH - Laktat Dehidrogenaz

MERS-CoV - Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus

MoCA - Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği

MÜP - Motor Ünit Potansiyel

NICE - National Institute for Health and Care Excellence

NIMV - Non-invaziv Mekanik Ventilasyon

PASC - Post-acute Sequelae Of SARS-CoV-2 Infection

PCS - Post-COVID-19 Sendromu

PET - Pozitron Emisyon Tomografisi

RNA - Ribonükleik Asid

RRT - Renal Replasman Tedavisi

RT-PCR - Revers Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu

SARS-CoV - Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus

SFT - Solunum Fonksiyon Testi

SOFA - Sequential Organ Failure Assessment

TMPRSS2 - Tip 2 Transmembran Serin Proteaz

TNF-α - Tümör Nekroz Faktörü-α

TSSB - Travma Sonrası Stres Bozukluğu

VKİ - Vücut Kitle İndeksi

VTE - Venöz Tromboemboli

YBÜ - Yoğun Bakım Ünitesi

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1: COVID-19 toraks BT görüntülerinin kategorizasyonu

Tablo 2: DSÖ'nün Delphi metodolojisi ile geliştirilen PCS klinik vaka tanımı

Tablo 3: Organ sistemlerine özgü PCS semptomlar ve sekelleri

Tablo 4: Hastaların kontrol toraks BT verileri sınıflandırılması

Tablo 5: Çalışma grubunun demografik ve klinik verileri

Tablo 6: Çalışma grubunun yatış gününe ait toraks BT verileri

Tablo 7: Çalışma grubunun klinik verileri

Tablo 8: Çalışma grubunun oksijen tedavi verileri

Tablo 9: Çalışma grubunun medikal tedavi verileri

Tablo 10: Çalışma grubunda gözlenen PCS semptomlarının sıklığı

Tablo 11: BDÖ toplam puan ortalamaları

Tablo 12: Çalışma grubunun MoCA ve TSSB ölçeği verileri

Tablo 13: Çalışma grubunun kontrol BT ve SFT verileri

Tablo 14. PCS'nin sistemlere göre klinik yansımaları: çalışmamız ve literatürün birlikte değerlendirilmesi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Koronavirüs ailesi

Şekil 2: SARS-CoV-2 yapısı

Şekil 3: Virüsün hücre içine girişi ve çoğalma mekanizması

Şekil 4: PCS süre ve semptomların özeti

Şekil 5: PCS patogenezi

Şekil 6: PCS'nin nöropsikiatrik semptomları

Şekil 7 : Akış diyagram

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Aralık 2019'da Çin'in Wuhan şehrinde nedeni belirlenemeyen akut solunum sıkıntısı ve pnömoni vakalarının hızlı bir artış göstermesi üzerine yapılan kaynak araştırmalarında etkenin bir Ribonükleik Asid (RNA) virüsü olan koronavirüs ailesinden olduğu tespit edilmiştir.[1] Yapılan filogenetik çalışmalarda virüsün, geçmişte insanlarda ciddi salgın hastalıklara sebep olan şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüsü (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus; SARS-CoV) ve orta doğu solunum sendromu koronavirüsü (Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus; MERS-CoV) gibi betakoronavirüs sınıfından olduğu saptanmıştır. Bu filogenetik benzerlikten dolayı virüs şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) olarak isimlendirilmiştir.[2]

SARS-CoV-2 neden olduğu koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) oldukça iyi tanımlanmış bir hastalıktır. Post-COVID-19 Sendromu (PCS) ise, Dünya Sağlık Örgütü(DSÖ) tarafından akut SARS-CoV-2 enfeksiyonu semptomlarının 3 aydan uzun sürmesi ya da 3 aydan sonra COVID-19 ile ilişkili olduğu düşünülen, en az 2 ay süren, yeni semptomların ortaya çıkması şekinde tanımlanmıştır. PCS kapsamında yaşam kalitesi, fiziksel ve kognitif fonksiyonlar üzerine olumsuz bir etkiye sahip 100'den fazla semptom rapor edilmiştir. Semptomların spekturumunun geniş ve değişken oluşu nedeniyle oldukça heterojen bir klinik spekturuma sahiptir. COVID-19 geçirenlerin %10-20 kadarında PCS gelişmektedir. Pandeminin ilk 2 senesinde Avrupa bölgesinde 17 milyon kişiyi etkilediği düşünülmektedir.

Yoğun bakım ünitesi(YBÜ) de tedavi gören şiddetli COVID-19 hastalarında PCS gelişim ve sıklığı (literatürde farklı değerlendirmeler olsa da) evde veya hastanede tedavi gören hastalara oranla yaklaşık iki kat daha yüksektir.[3]

Bu tez çalışmasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesi YBÜ'de SARS CoV-2 enfeksiyonu nedeniyle 1 Kasım 2020 - 1 Haziran 2022 tarihleri arasında tedavi görmüş ve taburcu edilmiş olan hastaların taburculuktan 20 ay(16-24) sonra PCS açısından değerlendirilmeleri amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. COVİD-19 TANIMI

COVID-19, SARS-CoV-2 adlı yeni bir koronavirüsün neden olduğu, öncelikle solunum sistemini etkileyen, ancak farklı sistemleri de tutabilen, bulaşıcı ve potansiyel olarak ölümcül bir enfeksiyon hastalığıdır.

Hastalık, Aralık 2019'da Çin'in Wuhan şehrinde tanımlanmış; damlacık ve aerosol yoluyla insandan insana bulaşmakta olup klinik spektrumu asemptomatik enfeksiyondan akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), sepsis, çoklu organ yetmezliğine kadar geniş bir yelpazede seyretmektedir[4].

2.2. TARİHÇE

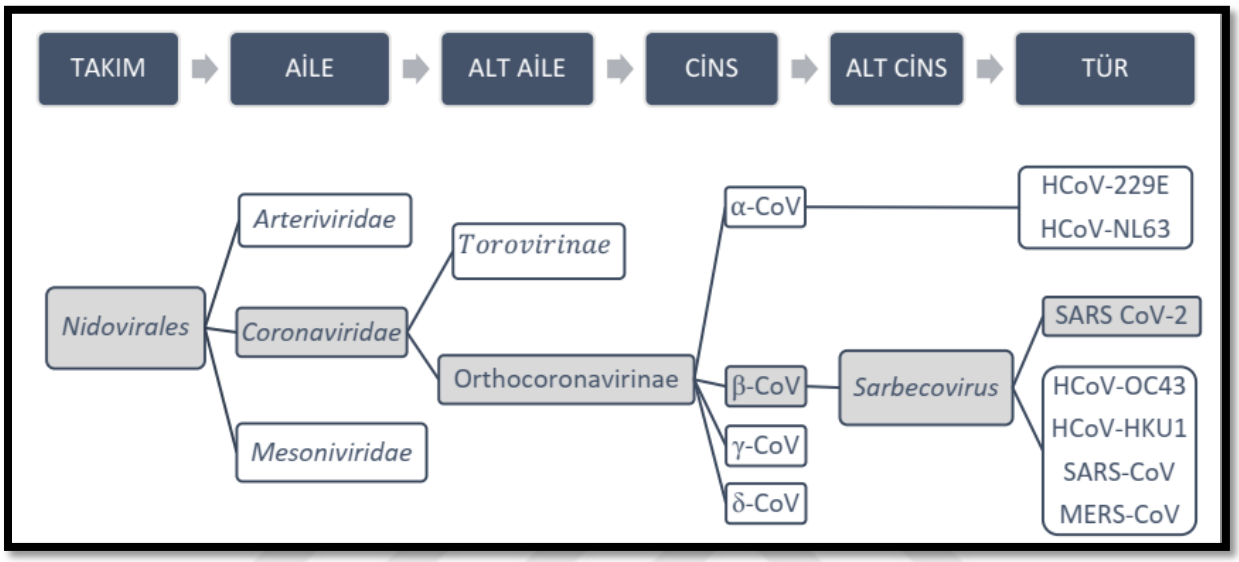
Aralık 2019'da ortaya çıkan ve Ocak 2020'de SARS CoV-2 olarak adlandırılan virüs, kısa zaman sonrasında The New England Journal of Medicine dergisinde yayınlanan bir makalede insanları enfekte edebilen koronavirüs ailesinin yedinci üyesi olarak tanımlanmıştır. DSÖ tarafından 30 Ocak 2020'de küresel boyutta acil bir halk sağlığı sorunu olduğuna karar verilmiştir. 11 Mart 2020 tarihinde DSÖ tarafından pandemi olarak bütün dünyaya ilan edilmiştir.[5] Türkiye'de ise ilk vaka 10 Mart 2020'de tespit edildi.

2.3. KORONAVİRÜS AİLESİ

Koronavirüsler, Nidovirales takımı, Coronaviridae ailesi, Orthocoronavirinae alt ailesinde yer alırlar. Coronaviridae ailesi genotipik ve serolojik olarak Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Deltacoronavirus ve Gammacoronavirus olmak üzere dört cinse ayrılırlar. İnsanda enfeksiyon yapan koronavirüsler, Alphacoronavirus cinsinde yer alan HCoV-229E, HCoV-NL63 ile Betacoronavirus cinsinin HCoV-OC43, HCoV-HKU1'dir. Günümüzde,

HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43, HCoV-HKU1, MERS-CoV ve SARS-CoV'dan sonra insanları enfekte edebilen yedinci koronavirüs olan SARS-CoV-2 Betacoronavirus cinsi içinde yer almaktadır.[6]

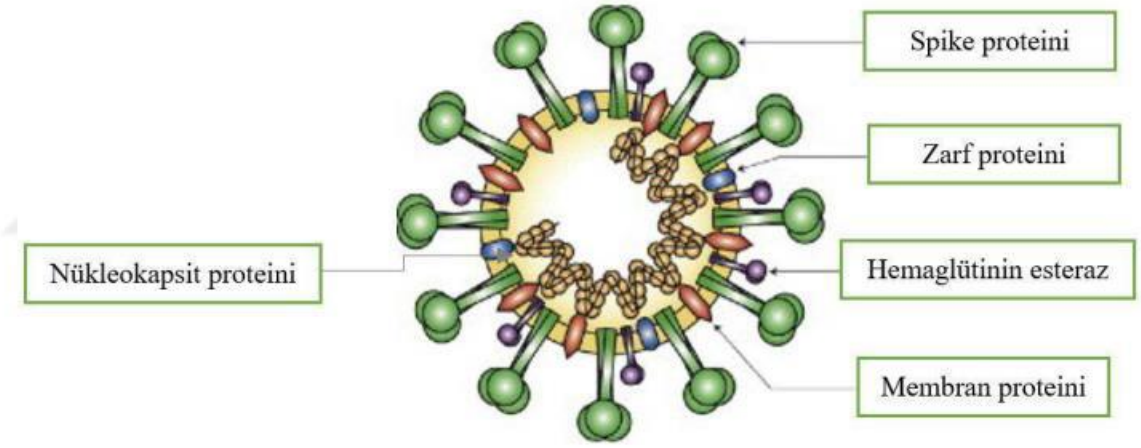
Şekil 1: Koronavirüs ailesi[6]



2.4. ETİYOLOJİ

SARS-CoV-2 pozitif polariteli, 120-160 nm çapında, 9860 aminoasidi kodlayabilen 29.891 nükleotid içeren tek iplikçikli, zarflı bir RNA (ssRNA) virüsüdür. SARS-CoV-2'nin yüzeyinde bulunan sivri uçlu glikoproteinler taç şeklini oluşturur. SARS-CoV-2 genomu, SARS-CoV'a %79,5 genetik benzerlik gösterir ve dört anahtar proteinden oluşur.[7]

Şekil 2: SARS-CoV-2 yapısı[7]

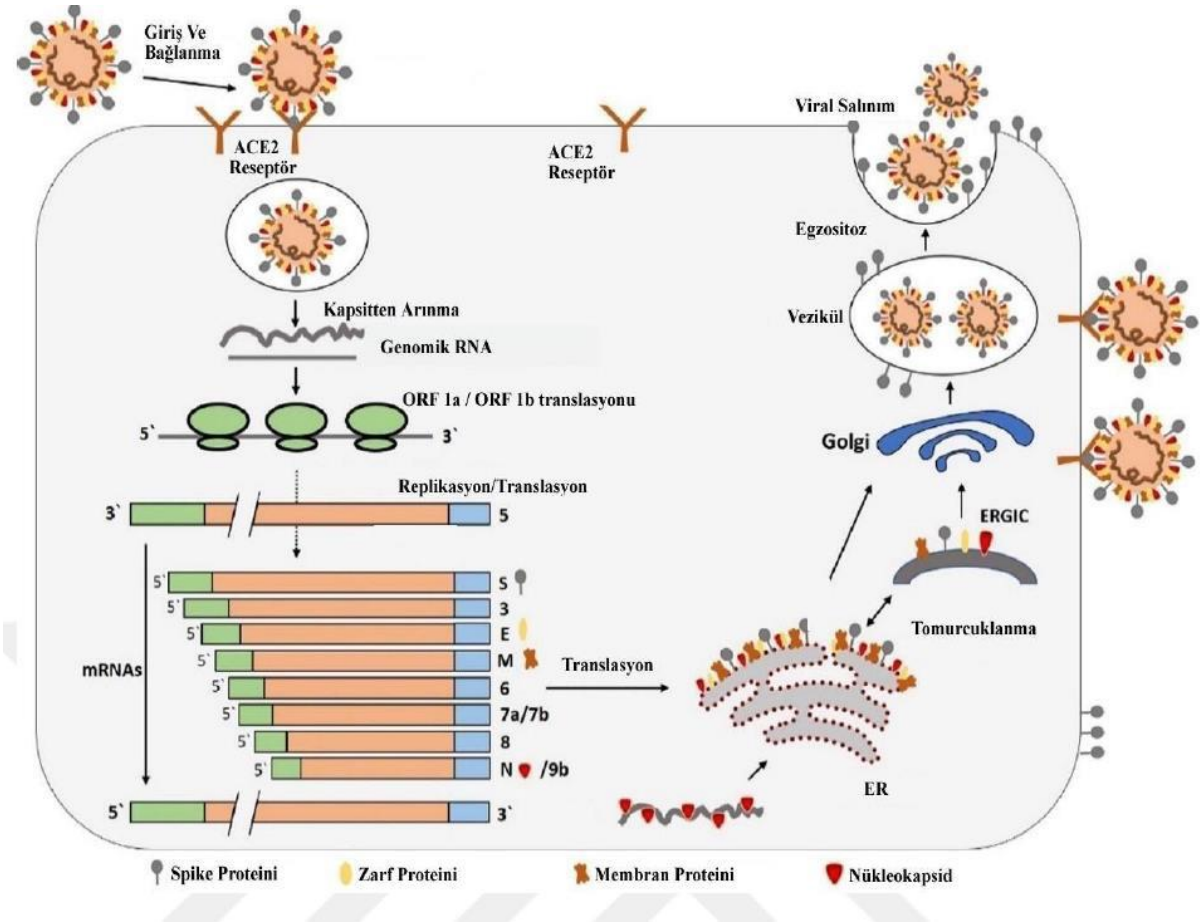


Spike proteini, SARS-CoV-2'nin hücre içine girmesine ve konakçı hücrelere bağlanmasına aracılık eder. Membran proteini, virüs membranının bütünlüğünün korunmasına aracılık eder. Nükleokapsid(N) proteini; viral RNA'ya bağlanır, nükleokapsidi destekler, virüsün tomurcuklanmasına ve mRNA replikasyonuna yardımcı olur.[8] Zarf proteini, etki mekanizması ve yapısı bakımından en karmaşık proteindir. Viral füzyonda, salınımda ve patogenezde rol oynadığı düşünülmektedir.[9]

2.5. VİRÜSÜN HÜCRE İÇİNE GİRİŞİ VE KONAK YANITI

SARS-CoV-2'nin solunum yolu aracılığı ile vücuda giriş yaptıktan sonra öncelikli hedefleri; alveoler epitel hücreleri, vasküler endotelyal hücreler ve alveoler makrofajlarda bulunan Angiotensin Converting Enzyme-2 (ACE-2) reseptörleridir.[10] ACE-2 reseptörleri öncelikle akciğer dokusunda tanımlanmış olsa da, bu reseptörlerin; endotel hücreleri, nöronlar, immun sistem hücreleri, renal tübüler epitel hücreleri, bağırsak mukoza hücreleri gibi birçok sisteme ait hücrelerde de bulunmuştur.[11] ACE-2 ekspresyonunun daha az olduğu akciğer dışı organlardaki Tip 2 Transmembran Serin Proteaz (TMPRSS2) ekspresyonunun da hücrelere virüs girişine yardımcı olduğu düşünülmektedir.[12]

Şekil: 3 Virüsün hücre içine girişi ve çoğalma mekanizması[13]



Virüs hücre içine girdikten sonra, virüs ile enfekte olan hücreler; makrofajlar ve dendritik hücreler tarafından fagositoza uğrar ve gerçekleştirilen antijen sunumu sonrası T-hücre yanıtı oluşur. CD4 ve CD8 T lenfositler virüs ile enfekte hücrelerin öldürülmesinde kritik rol oynarken CD8 T hücreleri aynı zamanda B hücrelerini uyararak virüs-spesifik antikor oluşumuna aracılık eder.[14] Yapılan immünolojik çalışmalarda T lenfositlerin tüketimine bağlı olarak lenfopeni geliştiği ve virüsün indüklediği inflamatuar hücre ölümü aracılığı ile dolaşımdaki pro-inflamatuar sitokin miktarında artış olduğu gösterilmiştir.[15]

Buna karşılık, ACE-2 yolunun adaptasyon bozukluğu, immün sistemin disregülasyonu, interlökin-1β, IL-2, IL-6, IL-10 ve tümör nekroz faktörü-α düzeylerinde belirgin artışla karakterize hiperinflamatuar yanıtlar, doğrudan viral toksisite, endotel ve mikrovasküler hasar

ile sonuçta mikro ve makrotromboz gelişimine yol açan hiperkoagulabilite, yaşamı tehdit eden ciddi COVID-19 tablosunun patogenezinden sorumludur.[16]

2.6. BULAŞ YOLU

SARS-CoV-2'nin esas bulaş yolu, virüs ile enfekte asemptomatik veya semptomatik kişilerle yakın temasa bağlı solunum damlacıklarının solunmasıdır. Asemptomatik kişilerin, semptomatik kişiler ile benzer viral yüke sahip olabildiği gösterilmiştir.[17]

2.7. KLİNİK BULGULAR VE RİSK FAKTÖRLERİ

Klinik semptomların en sık bulaştan sonraki 4 ile 5. günlerde ortaya çıktığı görülse de çalışmalar inkubasyon sürecinin 14 güne kadar uzayabildiğini göstermiştir. Klinik şikayetler ve hastalık şiddeti enfekte kişiler arasında farklılık göstermekle birlikte en sık görülen semptomlar ateş, halsizlik, kuru öksürük, iştahsızlık, nefes darlığı ve yaygın kas ağrısı şeklinde sıralanabilir.[18]

İleri yaş, erkek cinsiyet, siyah ırk, Diyabetes Mellitus(DM), hipertansiyon, Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH), interstisyel akciğer hastalığı ve vucüt kitle indeksi (VKİ) 40 ve üzeri olan kişilerde YBÜ yatış oranları, komplikasyon, mortalite ve morbidite daha yüksektir.[19]

2.8. TANI YÖNTEMLERİ

COVID-19 için en iyi tanı yöntemi gerçek zamanlı revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) yöntemi ile viral RNA'nın saptanmasıdır. Her ne kadar altın standart tanı yöntemi de olsa RT-PCR tekniğinin sensitivitesi %50-62 arasında değişmektedir.[20] Olası vaka tanımına uyan ve enfeksiyon bulguları ağırlaşarak devam eden kişilerden alınan ilk numunenin üst solunum yolu numunesi olması ve test sonucunun negatif olması; COVID-19

şüphesini dışlamaz. Çin'de 1014 hasta ile yapılan bir çalışmada, 601 hasta (%59) PCR pozitif, 888 hasta (%88) Bilgisayarlı tomografi (BT) pozitif sonuçlanmıştır. Hastalarda PCR referans olarak alındığında BT bulgularına bakılarak sensitivitesinin %97 olduğu görülmüştür.[21]

COVID-19'u asemptomatik veya semtomatik geçirenlerde genellikle belirli bir süre sonra antikor cevabı (IgM, IgA ve IgG) gelişmektedir. Bu nedenle, serolojik testler hastalığın erken döneminde tanı amacıyla kullanılamaz. İlk antikor yanıtı (IgM) 6-7 günden sonra başlamakla birlikte hastaların çoğunda antikor pozitifliği semptomların başlamasından 10 gün sonra gelişmektedir. Serolojik cevabı belirlemek için, ELISA ya da IgM/IgG saptayan hızlı antikor testleri kullanılmaktadır.[22]

2.9. LABORATUVAR BULGULARI:

COVID-19 ile enfekte olmuş kişilerde laboratuvar bulguları olarak; en sık lenfopeni ve laktat dehidrogenaz(LDH), aminotransaminaz(AST, ALT), C-reaktif protein(CRP), eritrosit sedimentasyon hızı, prokalsitonin, ferritin, IL-6 ve D-dimer düzeylerinde artış görülür.[23] En sık rastlanılan laboratuvar bulguları lenfositopeni (%83,2), trombositopeni (%36,2) ve lökopeni (%33,7) olarak sıralanabilir.[24]

Lenfopeni ve inflamatuar yanıtın aşırı aktivasyonu COVID-19 hastalığının önemli özellikleridir ve yüksek prognostik değere sahiptir.[25] İlk tanı esnasında ve devam eden hastalık sürecinde görülen ciddi lenfositopeninin kötü prognoz ve mortaliyetle ilişkili olduğu bilinmektedir.[26] COVID-19 enfeksiyonunda akciğerlere nötrofil migrasyonu olmaktadır. Kanda nötrofil sayısının artması ve lenfopeninin olması sonucunda COVID-19 ile enfekte kişilerde nötrofil-lenfosit oranı (NLO) artmaktadır. Birçok çalışmada, NLO artışının yüksek mortalite ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu yönünde ortak kanıya varılmıştır.[27]

Prokalsitonin COVID-19 tanısı almış hastaların takibinde ve sekonder bakteriyel enfeksiyonların saptanmasında kullanılan önemli bir parametredir. COVID-19 tanısı almış

hastaların prokalsitonin seviyelerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada hastalığı şiddetli geçiren hastaların ortalama serum prokalsitonin düzeylerinin, hastalığı orta şiddette geçiren hastalara göre yaklaşık dört kat daha yüksek olduğu ve kritik hastalarda ise bu değerin yaklaşık sekiz kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir.[28]

Birçok bakteriyel ve viral enfeksiyonda LDH artışı görülmekle birlikte, LDH artışı genellikle doku hasarının bir göstergesi olarak kabul edilir. COVID-19'u şiddetli geçiren hastalarda LDH değerlerinin 6 kat artmış olduğu gösterilmiş ve yüksek LDH değerlerinin COVID-19 hastalarında mortaliteyi 16 kat artırdığı bulunmuştur.[29]

Ferritin, enfeksiyon veya inflamasyon durumunda IL-6, IL-18, IL-1, TNF- α ve interferonların artmasıyla serum seviyesi yükselen bir akut faz reaktanıdır. COVID-19'u ağır şiddette geçiren hastalarda serum ferritin düzeylerinin diğer hastalara göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulunmuştur.[29]

D-dimer sepsis, derin ven trombozu, travma, pulmoner emboli ve malignite gibi bir çok nedene bağlı olarak serum seviyesi yükselebilir.[30] COVID–19'u ağır geçiren hastalarda D-dimer'i en çok yükselten neden olarak pulmoner emboli olduğu gösterilmiş ve yüksek D-dimer seviyeleri ile kötü prognoz arasında anlamlı bir ilişki olduğu bulunmuştur.[31]

IL-6; bağışıklık hücrelerini düzenleyen ve hücre içi sinyallerde görevli bir proinflamatuvar sitokindir. Yapılan çalışmalarda SARS-CoV-2 ile enfekte bireylerin serum IL-6 düzeylerinin 80 pg/ml üzerindeki değerlerde hastalarda mortalitenin arttığı gösterilmiştir.[32]

COVID-19 tanı anında yüksek olan veya hastalık takip sürecinde artış eğilimi gösteren D-dimer, serum ferritin, LDH, troponin I, IL-6 düzeylerinin, lenfopeni ve Pa02 <90 mm-Hg olmasının ağır hastalık ve mortaliteyle ilişkili olduğu gösterilmiş ve"kötü prognostik faktörler"olarak tanımlanmıştır.[33] Özellikle ağır pnömonili olguların takibinde; klinik

tablonun aşırı uyarılmış immun sistem nedeniyle sitokin fırtınası ve ARDS gelişimini öngörme de bu parametrelerin yararlı olduğu gösterilmiştir.[34]

2.10. RADYOLOJİK BULGULAR

SARS-CoV-2 ile enfekte olmuş kişiyi tespit etmekte kullanılan RT-PCR testinin hem yanlış negatif olarak sonuçlanabilmesi hem de daha geç sonuç vermesi hastanın erken izolasyon şansını geciktirmektedir. Bu nedenle görüntüleme yöntemleri klinik olarak şüphe duyulan vakalarda hem erken tanı koymak hem de pnömoni ciddiyetini saptamak için kullanılmaktadır. COVID-19 tanısında toraks BT görüntülemenin duyarlılığı %98 olarak bildirilmiştir.[35] COVID-19 tanısında direk akciğer grafisi, toraks BT' ye göre daha az duyarlı bir yöntem olarak bulunmuştur. Direk akciğer grafisinin tanısal etkinliğinin değerlendirildiği bir çalışmada duyarlılık %57 olarak bulunmuştur.[36] Çin Ulusal Sağlık Komisyonu tarafından belirlenen resmi tanı ve tedavi protokolünde, toraks BT incelemesinin hem tanıda hem de hastalığın derecesinin belirlenmesi, hastalık seyirinin takibi ve tedavi etkinliğin değerlendirilmesinde önemli olduğu bildirilmiştir.[37]

SARS-CoV-2 ile enfekte kişilerin toraks BT bulguları incelendiğinde radyolojik tutulumun anatomik olarak genellikle bilateral ve periferal yerleşimli olduğu hastaların önemli bir kısmında da üç veya daha fazla lobun etkilendiği görülmüştür. En yaygın bulgunun buzlu cam opasifikasyonu(BCO) olduğu gösterilmiştir. Diğer radyolojik bulgular arasında konsolidasyon, interlobüler septal kalınlaşmalar, komşu plevra kalınlaşmaları ve hava bronkogramları görülürken; kaldırım taşı paterni, plevral efüzyon, bronşektazi, perikardiyal efüzyon daha az görülen radyolojik bulgular olarak belirlenmiştir.[38,39]

Sağlık Bakanlığı tarafından hazırlanan COVID-19 rehberinde; sonuçları standardize edebilmek ve Toraks BT görüntülerini kategorize etmek amacı ile radyolojik görüntüleme bulguları 4 kategoriye ayrılmıştır.[22]

Tablo 1: **COVID-19 toraks BT görüntülerinin kategorizasyonu** [22]

Sınıflandırma	Gerekçe	BT Bulgusu	Önerilen raporlama şekli
Tipik	COVID-19 pnömonisi için sıklıkla bildirilen görüntüleme bulguları	•Periferal, bilateral BCO*(konsolidasyon ve kaldırım taşı görünümü de eşlik edebilir. •Multifokal yuvarlak BCO (konsolidasyon ve kaldırım taşı görünümü de eşlik edebilir.) •Ters halo veya organize pnömoninin diğer bulguları	Covid-19 pnömonisinin sık olarak bildirilen görüntüleme bulguları mevcuttur, ama influenza pnömonisi ve organize pnömonide benzer görünüm oluşturabilir.
Belirsiz	COVID-19 pnömonisi için spesifik olmayan görüntüleme bulguları	Tipik bulguların yokluğu ve aşağıdakilerin varlığı: •Yuvarlak veya periferik olmayan multifokal, diffüz, perihiler veya tek taraflı BCO • Yuvarlak ve periferik olmayan az sayıda küçük BCO	Bulgular COVID-19 pnömonisinde görülebilir ama nonspesifiktir ve bir dizi enfeksiyonda ve enfeksiyon dışı hastalıkta izlenebilir.
Atipik	COVID-19 pnömonisi için nadir bildirilmiş ya da daha önce raporlanmamış bulgular	Tipik veya belirsiz bulguların yokluğu ve aşağıdakilerin varlığı: •BCO' nun olmadığı lober veya segmental konsolidasyon •Ayrık küçük nodüller (tomurcuklanmış ağaç görünümü)	Görüntüleme bulguları COVID-19 pnömonisi için atipiktir. Alternatif tanılar göz önünde bulundurulmalıdır.

		•Kavitasyon •İnterlobüler septal kalınlaşmanın eşlik ettiği plevral efüzyon	
Negatif	Pnömoni bulguları mevcut değil	• Pnömoniyi düşündürecek BT bulguları yok	Pnömoni lehine BT bulgusu yoktur (BT COVID-19 hastalığının erken aşamalarında negatif olabilir.)

2.11.AŞILAR

Pandeminin başlangıcından bu yana hastalığın önlenmesi amacıyla birçok aşı çalışması yapılmıştır. ABD'de BNT162b2 (Pfizer-BioNTech), mRNA-1273 (Moderna), Ad26.COV2.S (Janssen) aşıları kullanılmakta olup ülkemizde Sinovac (Coronavac), (Pfizer-BioNTech) ve ERUCOV-VAC (Turkovac) aşıları aşılama programı dahilinde uygulanmaktadır.[40]

2.12. VARYANTLAR

Diğer virüslerde olduğu gibi SARS-CoV-2 de zamanla yapısal değişikliklere uğramakta ve çeşitli mutasyonlar geliştirmektedir. Yeni gelişen varyantlar dünyanın çeşitli bölgelerinde ortaya çıkmış ve bulaş hızları ve hastalık şiddeti üzerine etkileri ile endişe uyandırmıştır. Mevcut varyantlar DSÖ tarafından yunan alfabesindeki harfler ile tanımlanmış olup ortaya çıkış sırasına göre; Alpha, Beta, Gamma, Delta, Omicron olarak isimlendirilmişlerdir.[41]

2.13. TEDAVİ

Bilimsel verilerin kısıtlılığı ve içinde bulunulan durumun aciliyeti göz önüne alınarak, önceki pandemilerden elde edilen deneyimler doğrultusunda etkili olabileceği öngörülen tedavi seçenekleri, yaygın bir şekilde tüm dünyada kullanılmıştır.[42]

COVID-19 pandemisinin başlangıcında, etkili bir antiviral ilaç bulunamaması ve hastalığın mortal seyri nedeniyle daha önce başka hastalıkların tedavisi için ruhsatlandırılmış ve in vitro olarak SARS-CoV-2'ye etkili olduğu belirlenmiş ya da küçük gruplarda yapılan gözlemsel çalışmalarda klinik etkililiğin olabileceğini düşündüren veriler elde edilen hidroksiklorokin, favipiravir, remdesivir, lopinavir-ritonavir gibi ilaçların kullanılması önerilmiş ve özel izinlerle çok sayıda hastada kullanılmıştır. İlerleyen süreçte bu ilaçların yaygın olarak kullanılması sırasında elde edilen, daha geniş hasta gruplarını içeren gözlemsel klinik araştırma sonuçlarının ortaya çıkması ve COVID-19'daki etkinliğini değerlendiren randomize kontrollü klinik çalışmaların yayınlanmasıyla tedavi önerileri gözden geçirilerek güncellenmiştir.[22]

COVID-19 tedavisinde önerilen ilaçlar incelendiğinde temel olarak 4 amaca yönelik olduğu gözlenmektedir. Bu amaçlar;

• Virüsün hücre içine girişini engellemek,

• Virüsün replikasyonunu inhibe etmek,

• COVID-19'un neden olduğu artmış ve kontrolsüz inflamatuar yanıtı baskılamak,

• COVID-19'u geçirip hayatta kalan hastalardan elde edilen virüse karşı antikor barındıran immün plazma tedavileri ile virüsün nötralizasyonunu sağlamak.[43]

COVID-19'a yönelik tedavi yaklaşımlarını virüsü hedef alan ve konakçıyı hedef alan tedaviler olarak iki ana grup içerisinde incelemek mümkündür. Virüsü hedef alan tedaviler; RNA polimeraz inhibitörleri (favipiravir, remdesivir), proteaz inhibitörleri (lopinavir/ritonavir, nilmatrevlir), nükleosid ve nüklotid revers transkriptaz inhibitörleri (molnupiravir), virüs girişini ve kapsidin soyulmasını inhibe edenler (amantadin, klorokin/hidroksiklorokin) ve viral salınımı inhibe edenler (oseltamivir) olarak sınıflandırılmaktadır. Konakçı hedefli tedaviler ise immünomodülatörler (Kortikosteroidler, immün plazma tedavisi), Janus Kinaz inhibitörleri (Baricitinib, Ruksolitinib, Tofacitinib), IL-1 inhibitörleri(Anakirna), IL-6 inhibitörleri (Tocilizumab, Sarilumab) olarak gruplandırılabilmektedir.[44]

2.14. POST-COVİD-19 SENDROMU(PCS)

PCS, DSÖ tarafından akut COVID-19 semptomlarının 3 aydan uzun sürmesi ya da 3 aydan sonra COVID-19 ile ilişkili olduğu düşünülen, en az 2 ay süren, yeni semptomların ortaya çıkması şekinde tanımlanmıştır. PCS kapsamında yaşam kalitesi, fiziksel ve kognitif fonksiyonlar üzerine olumsuz bir etkiye sahip 100'den fazla semptom rapor edilmiştir. Semptomların spekturumunun geniş ve değişken oluşu nedeniyle oldukça heterojen bir klinik spekturuma sahiptir. COVID-19 geçirenlerin % 10-20 kadarında PCS gelişmektedir.[3]

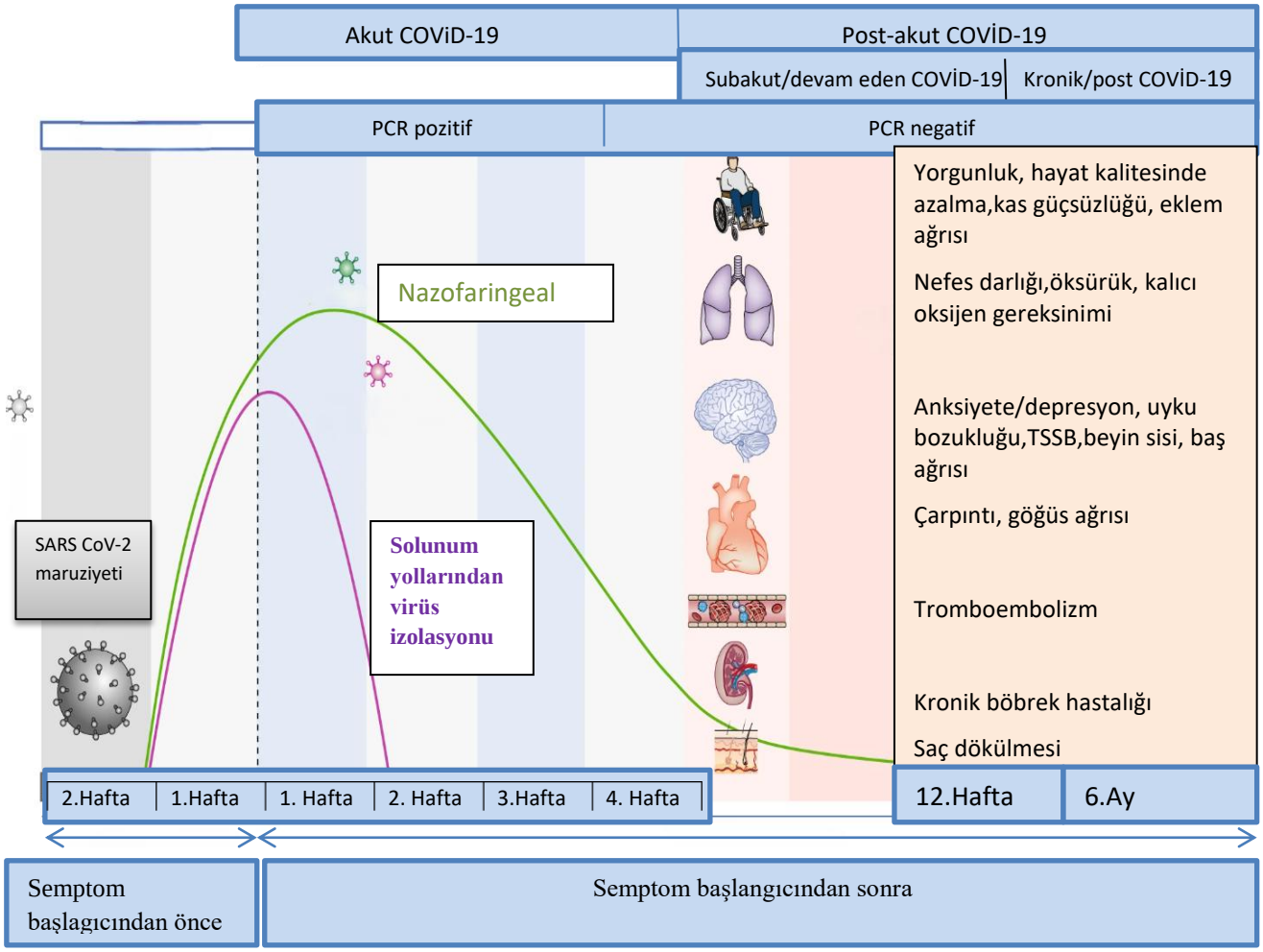
COVID-19 pandemisinden önce ortaya çıkan; şiddetli SARS-CoV ve MERS-CoV'un neden olduğu pandemilerde edinilen tecrübelerde hastalık süreci tamamlandıktan sonra en çok yorgunluk, kalıcı nefes darlığı, düşük yaşam kalitesi, psikolojik sorunlar ve özellikle kardiyopulmoner sekeller görülmüştür. Hastalığı geçiren kişilerin yaşam standartlarını önemli ölçüde olumsuz etkilediği ve en çok kardiyopulmoner sekeller üzerinde yoğunlaşılması gerektiği belirtilmiştir.[15]

PCS, SARS-CoV-2 enfeksiyonunu takiben ortaya çıkan şikayetleri, semptomları ve sekelleri içerir. Bu bireylerde 100'den fazla semptom rapor edilmiş olup; bunların hepsinin ortak noktası etkilenen kişilerin yaşam kalitesi, fiziksel ve/veya zihinsel aktivitesi üzerinde olumsuz bir etkiye sebep olabilmesidir. Semptomların heterojenliği nedeniyle tek tip bir terminoloji mevcut değildir ve COVID-19 sonrası durum için bir dizi klinik tanım yapılmıştır.[45]

Bu çalışmada kullanılacak ismiyle PCS, COVID-19 enfeksiyonu sonrasındaki (12 hafta ve sonrası) süreçte kişide mevcut olabilen fiziksel, kognitif ve psikolojik bazı sağlık sorunlarını tanımlamakta olup literatürde birçok farklı isimlendirme kullanılmaktadır. Bu terimler uzamış COVID-19(Long COVID), akut sonrası COVID-19 (Post-acute COVID-19), COVID'in uzun vadeli etkileri (Long-term effects of COVID), Kronik COVID (Chronic COVID), uzun mesafeli COVID (Long-haul COVID), geç sekel (Late sequelae) ve SARS-CoV-2 enfeksiyonunun akut sonrası sekelleri (Post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection, PASC) olarak sıralanmaktadır. Hastalık kontrol ve önleme merkezleri (Centers of Disease Control of Prevention,CDC), COVID-19 sonrası durumlar anlamına gelen "Post-COVID Conditions" şemsiye terimini kullanmaktadır.[46]

İngiltere Ulusal Sağlık ve Bakım Mükemmelliği Enstitüsü (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) COVID-19'un uzun vadeli etkilerini yönetme kılavuzuna göre 4 haftaya kadar süren COVID-19 belirti ve semptomları akut COVID-19; 4. haftadan 12. haftaya kadar süren belirti ve semptomları ise devam eden semptomatik COVID-19; 12 haftadan fazla süredir gözlemleniyor ise Post-COVID-19 sendromu olarak adlandırmaktadır. Aynı kılavuzda uzamış COVID-19 teriminin hem devam eden semptomatik COVID-19(4-12 hafta arası) hem de Post-COVID-19 (12 hafta veya fazla)'u kapsadığı belirtilmiştir. COVID-19'un uzun süreli etkilerinin belirlenmesi, değerlendirilmesi ve yönetilmesini kapsayan bu kılavuz sürekli güncellenmektedir.[47]

Şekil 4: PCS süre ve semptomların özeti[47]



DSÖ' ye göre PCS ise, ''muhtemel ya da doğrulanmış SARS-CoV-2 enfeksiyonu sonrası, hastalık başlangıcından 3 ay geçmesine rağmen en az 2 ay süreyle devam eden ve alternatif bir sebeple açıklanamayan en az 1 tipik COVİD-19 semptomunun varlığı'' tanımını yapmıştır.[48]

Tablo 2: DSÖ'nün Delphi metodolojisi ile geliştirilen PCS klinik vaka tanımı[48]

• Olası veya doğrulanmış SARS-CoV-2 enfeksiyonu geçmişi olan hastalarda ortaya çıkar.
• Semptomların başlangıcından 3 ay sonra gelişir ve sonrasında en az 2 ay devam eder.
• Alternatif tanılarla açıklanamaz.
• Akut SARS-CoV-2 enfeksiyonunun ilk iyileşmesinden sonra gelişir veya hastalık sürecinde olup devam eder. Zamanla dalgalanabilir veya tekrarlayabilir. Günlük işleyişi etkiler. • **Ana belirtiler(%50 üzerinde olanlar)** ➢ Yorgunluk (%78) ➢ Nefes darlığı (%78) ➢ Bilişsel bozukluk / beyin bulanıklığı (%74) ➢ Efor sonrası halsizlik (%67) ➢ Bellek sorunları (%65) ➢ Kas ağrısı/spazmları (%64) ➢ Öksürük (%63) ➢ Uyku bozuklukları (%62) ➢ Taşikardi / çarpıntı (%60) ➢ Koku/tat değişikliği (%57) ➢ Baş ağrısı (%56)

- Göğüs ağrısı (%55)
- Eklem ağrısı (%52)
- Depresyon(%50)

2.14.1. PCS SEMPTOMLARI

PCS hastalarının takibi ile ilgili en büyük zorluk, PCS'nin tek bir klinik antite olarak kabul edilememesi ve bu nedenle semptomların tipine ve şiddetine göre özel olarak tasarlanmış multidisipliner bir yönetime ihtiyaç duyulmasıdır.

PCS'nin organ sistemlerine göre belirtileri incelendiğinde halsizlik, ateş, ağrı gibi genel belirtiler; nefes darlığı, öksürük gibi pulmoner sistem; tromboembolik olaylar gibi hematolojik sistem; göğüs sıkışması, göğüs ağrısı, ritm bozukluğu gibi kardiyovasküler sistem; bilişsel bozukluk ("beyin sisi", konsantrasyon kaybı ve hafıza sorunları), baş ağırısı, uyku bozukluğu, periferik nöropatik semptomlar, baş dönmesi, hareket bozukluğu, görme bozukluğu gibi nörolojik sistem; depresyon, anksiyete, deliryum ve tramva sonrası stres bozukluğu(TSSB) semptomları gibi psikiyatrik belirtiler; kas ve eklem ağrısı, yürüme güçlüğü, yorgunluk gibi kas-iskelet sistemi; kulak ağrısı, kulak çınlaması, boğaz ağrısı, baş dönmesi, burun tıkanıklığı, tat ve koku kaybı gibi kulak burun boğaz semptomları; yeni veya kötüleşen DM, subakut tiroid gibi endokrin sistem sekelleri; kaşıntı, deri dökütüsü ve saç dökülmeleri gibi dermatolojik semptomlar; karın ağrısı, bulantı ve kusma, diyare, kilo kaybı ve iştah azalması gibi gastrointestinal sistem semptomları gözlenebileceği belirtilmektedir.[47,48]

PCS literatüründe bildirilen yaygın semptomlar ve sisteme özgü sekeller tabloda özetlenmektedir. (Tablo: 3)[49]

Tablo 3: Organ sistemlerine özgü PCS semptomlar ve sekelleri[49]

Sistemler	Semptomlar ve Sekeller
Endokrin sistem	anoreksia, tiroidit, hipotiroidizm, hipertiroidizim, DM
Kardiyovasküler sistem	taşikardi, göğüs ağrısı, göğüste sıkışma hissi, çarpıntı, egzersiz intoleransı, kardiyak rezervde azalma, nefes darlığı, otonom fonksiyon bozukluğu, aritmiler, miyokardiyal fibrozis, miyokardit, kardiyometabolik talepte artış
Solunum sistem	nefes darlığı, kuru öksürük, egzersiz kapasitesinde azalma, toraks BT'de fibrotik değişiklikler
Nörolojik sistem	baş ağrısı, baş dönmesi, ataksi, vertigo, koku ve tat bozukluğu, bulanık görme, nöbet benzeri aktivite, uykusuzluk, aşırı uyku isteği, denge bozukluğu, yürüyüş değişiklikleri
Gastrointestinal ve hepatobiliyer sistem	karın ağrısı, bulantı, kusma, ishal, kabızlık, şişkinlik, bağırsak mikrobiyatasında değişiklik
Kas-iskelet sistemi	yorgunluk, halsizlik, eklem ağrısı, kas ağrısı, ekstremitelerde uyuşma ve karıncalanma
Nöropsikiyatrik sistem	anksiyete, depresyon, TSSB belirtileri
Dermatolojik sistem	saç dökülmesi, ciltte döküntü
Otonom sinir sistemi	ağız kuruluğu, titreme, otonom fonksiyon bozukluğu, presenkop, hipotansiyon, hipertansiyon, postural ortostatik taşikardi sendromu(POTS)
Nörobilişsel sistem	bilişsel bozukluk, dikkat ve hafıza bozuklukları, kişilik değişiklikleri
Hematolojik ve Hemostatik sistem	hiperinflamasyon, pıhtılaşma bozuklukları, venöz tromboembolizm
Renal sistem	böbrek fonsiyon bozukluğu, GFR azalması

2.14.2. PCS PREVALANSI

Son küresel analizlere göre, PCS'nin kümülatif prevalansı %9 ila %63 arasında değişmektedir. Benzer postviral enfeksiyon durumlarına göre 6 kat kadar daha fazla görünmektedir.[45]

PCS'nin epidemiyolojik yükünün ve risk faktörlerinin doğru tahmini hâlâ zordur. Bu doğal olarak farklı tanımların ve değişken takip sürelerinin kullanılmasının yanısıra çeşitli demografik (örn. yaş, cinsiyet, etnik köken) ve klinik (hastalık şiddeti, komorbiditeler, aşılanma durumu) özelliklere sahip heterojen popülasyonların çalışmalara dahil edilmesine bağlanabilir.[49]

PCS'in uzun vadeli sonuçları 2023 yılı ilk aylarında O'Mahoney ve ark. tarafından yapılan sistematik bir literatür incelemesi ve meta-analizde özetlenmiştir. Bu çalışmada yazarlar Ocak 2022'ye kadar yayınlanan ve toplam 700.000'den fazla katılımcıya sahip toplam 194 çalışmayı incelediler. Bu kapsamlı meta-analizin ana sonuçları şu şekildedir: (1) iyileştikten 4 ay sonra en az 1 semptom bildiren PCS hastalarının kümülatif prevalansı, hastaneye kaldırılma durumuna bakılmaksızın %45 kadar yüksekti. (2) En sık görülen şikayetler yorgunluk ve halsizlik olup bunu nefes darlığı, olağan aktivitede bozulma, tat ve/veya koku bozuklukları, depresyon, kas ve/veya eklem ağrısı, uyku bozuklukları, anksiyete, öksürük ve baş ağrısı takip etmektedir; (3) ortalama 126 gün takip süresinden sonra tüm semptomların prevalansı hastaneye yatırılanlarda hastaneye yatırılmayan hastalara göre daha yüksekti (%53'e karşı %35).[49]

2.14.3. PCS RİSK FAKTÖRLERİ

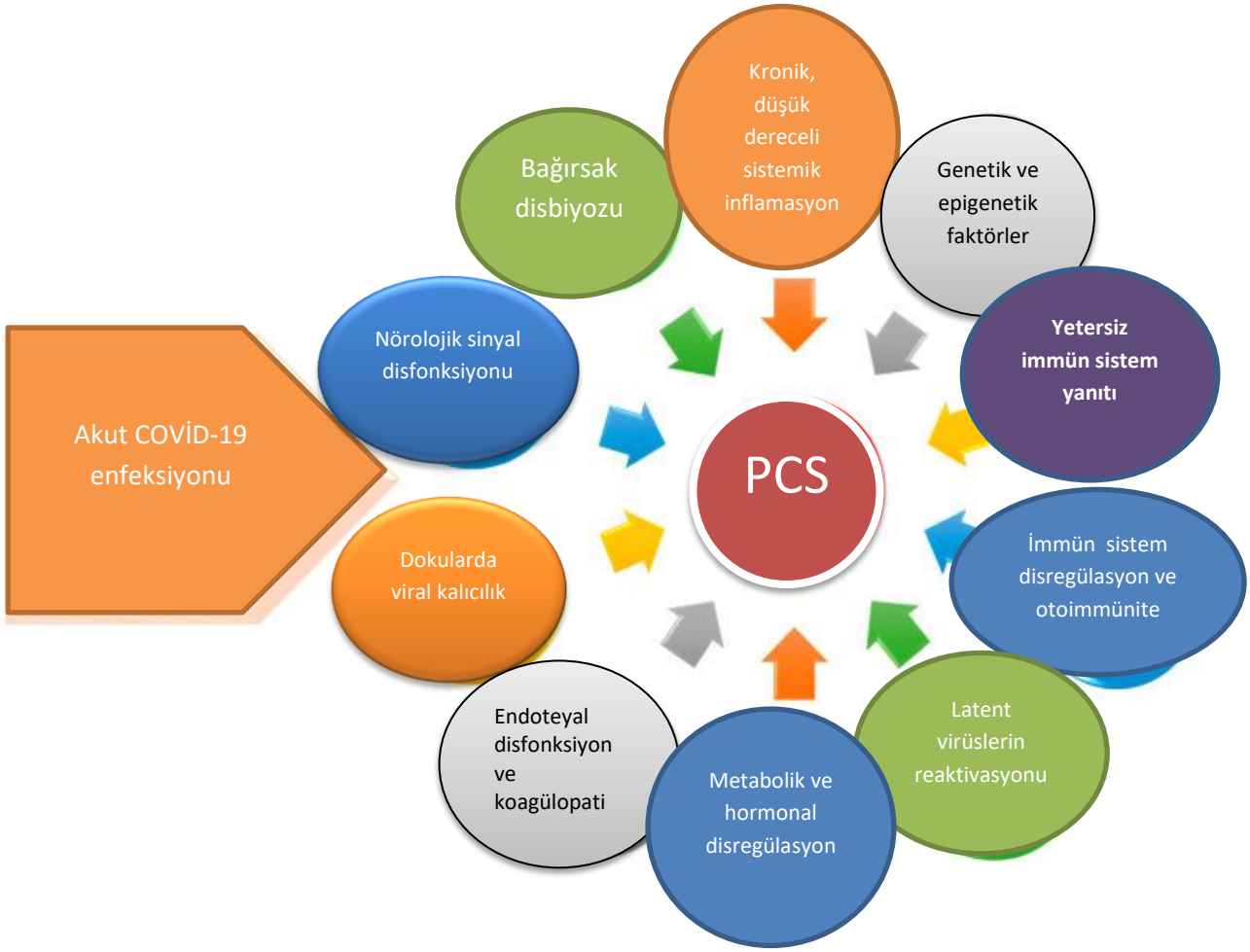
Tsampasian ve arkadaşlarının toplam 860783 hastayı içeren 41 çalışmanın meta-analizi, daha yüksek PCS gelişme riski ile ilişkili belirli epidemiyolojik ve klinik risk faktörlerinin bulunduğunu göstermektedir. Özellikle kadın cinsiyeti, ileri yaş, yüksek VKİ ve sigara

kullanımı PCS ile anlamlı düzeyde ilişkili bulunmuştur. Ek olarak, anksiyete ve/veya depresyon, astım, KOAH, DM, KVH ve immünsüpresyon gibi önceden var olan ek hastalıkların PCS riskiyle önemli ölçüde ilişkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca, COVID-19 enfeksiyonunun akut evresinde hastaneye yatırılmaya veya YBÜ'ye ihtiyaç duyan hastaların, olmayanlara kıyasla PCS geliştirme riskinin iki kattan fazla olduğu bulundu. Aşılanmanın (2 doz) PCS'ye karşı koruyucu bir etkiye sahip olduğu anlaşıldı ve aşılanan hastalarda, PCS'nin kalıcı semptomlarının gelişme riski önemli ölçüde daha düşük bulunmuştur.[50]

2.14.4. PCS PATOGENEZİ

Akut COVID-19'un patogenezinde birçok farklı mekanizma rol oynamaktadır. Temel olarak, hepsi olmasa da bazılarının PCS'ye neden olduğuna veya en azından çeşitli klinik fenotiplerde PCS'nin ortaya çıkmasına katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Ancak bu tartışmaya rağmen, patogenez ve ilgili çeşitli mekanizmalar arasındaki etkileşimler büyük ölçüde hala tam olarak anlaşılamamıştır. Genel olarak, son kanıtlar hem viral hem de konakçı faktörlerin bir arada PCS'ye sebep olduğu, dolayısıyla birbirleriyle etkileşime girerek ortak bir patolojiye yol açtığını göstermektedir. Böyle bir kavramsal yaklaşım, SARS-CoV-2 enfeksiyonunun doğrudan hücresel hasar, doku hasarı, yapısal organ hasarı ve işlev bozukluğu ile PCS gelişimi arasında bağlantı kurulmasına olanak tanır. Bu kavrama uygun olarak, viral bağımlı ve viral bağımsız mekanizmalar, aşağıda özetlenen farklı mekanizmaları tanımlamak üzere kategorize edilebilir.[49]

Şekil 5: PCS patogenezi[51]



PCS patogenezini açıklamak için viral kalıcılık hipotezi öne sürülmüştür. Buna göre virüsün kendisinin veya moleküler bileşenlerinden birinin kalıcılığından kaynaklanan artan proinflamatuar sitokin üretimi söz konusudur. COVİD-19 enfeksiyonunun akut fazında SARS-CoV-2'ye karşı yetersiz immün yanıt ve antikor üretimi viral kalıcılık ile ilişkili olabilir.[52] Yakın zamanda 44 hasta üzerinde yapılan bir otopsi çalışmasında, solunum yolu dışında, beyin de dahil olmak üzere birçok anatomik bölgede COVID-19 semptomlarının başlamasından 230 gün sonrasına kadar SARS-CoV-2 RNA'sı tespit edildi.[53]

Viral kalıcılık ayrıca bağışıklık sisteminin uzun süreli uyarılmasını tetikler ve böylece antijen sunan hücreler aracılığıyla otoreaktif T lenfositleri aktive eder. Benzer şekilde, PCS olan hastaların %50'sinden fazlasında tespit edilen kalıcı B hücresi aktivasyonu ve bunu takip

eden otoantikor üretimi, çeşitli otoimmün bozuklukları (örn. antifosfolipid sendromu, lupus eritematozus, tiroid hastalığı) tetikleyebilir.[54]

Çeşitli çalışmalarda kronik ve düşük dereceli bir inflamatuar yanıt, özellikle hastanede yatarak tedavi gören hastalarda devam eden semptomların ciddiyeti ile ilişkili bulunmuştur.[55] Bu hiperinflamatuar yanıt, virüsün mast hücrelerinin genetik disregülasyonuna sebep olması neticesinde mast hücre aktivasyonuyla kısmen açıklanabilir.[56]

EBV, VZV, HSV ve HHV-6 gibi latent virüslerin çeşitli organlarda akut COVİD-19 enfeksiyonu sırasında ve sonrasında yeniden aktivasyonu, çok sayıda kronik semptomlara (örn. yorgunluk, miyalji, bilişsel bozukluklar) yol açabilir.[57] Bu virüsler, romatoid artrit, multipl skleroz, lenfoma ve malignite gibi çeşitli hastalıklar ile ilişkilendirilmiştir.[58,59]

İmmün sistem disregülasyonu, azalmış B ve T hücresi sayısı, azalmış $CD4^+$ ve $CD8^+$ efektör hafıza hücre sayıları ve merkezi hafıza hücrelerinde yüksek PD1 ekspresyonu SARS-CoV-2 enfeksiyonu kalıcı olması ile bağlantılıdır.[59]

PCS'de kan hücrelerinin yapısında değişiklikler bulunmuştur ve bu değişiklikler oksijen dağılımını etkileme potansiyeline sahiptir.[60] PCS'de kan biyobelirteçlerini araştıran bir çalışma; anjiyogenez belirteçleri olan anjiotensin-1 ve P-selektin'in PCS gelişimini tahmin etmede yüksek duyarlılığa ve özgüllüğe sahip olduğunu göstermiştir.[61]

SARS-CoV-2'nin ana virülans faktörlerinden biri olan spike proteini, virüsün ACE-2 yüzey reseptörlerini taşıyan hedef hücrelere bağlanması için önemli bir viral proteindir. Ayrıca spike proteini, ekstrasellüler veziküller aracılığı ile konak hücre tarafından salınabilir ve dolaşım yoluyla uzak dokulara ve organlara ulaşabilir.[62]

Çok sayıda çalışma, COVID-19 ile ilişkili birden çok organ hasarını ortaya çıkardı. Düşük riskli bireyler üzerinde kalp, akciğerler, karaciğer, böbrekler, pankreas ve dalağın incelendiği prospektif bir çalışmada, 201 hastanın %70'inde en az bir organda hasar olduğunu ve %29'unda birden fazla organ hasarı olduğunu kaydetti.[63] Aynı araştırma grubu tarafından 536 katılımcıyla yürütülen 1 yıllık bir takip çalışmasında, çalışmanın yazarları katılımcıların %59'unda tek organ hasarı ve %27'sinde birden fazla organ hasarı olduğunu buldular.[64]

SARS-CoV-2 enfeksiyonu, bağırsak mikrobiyotasının dengesini değiştirerek bağırsak disbiyozuna neden olabilir, aynı zamanda bakteriyofaj gibi davranarak epitelyal geçirgenliğe ve patojenlerin dolaşıma sistemine geçişine neden olabilir. Bağırsak disbiyozu ayrıca viral kalıcılığa, kronik inflamasyona, immün düzensizliğe ve endotel disfonksiyonuna da neden olabilir.[65]

PCS kalıcı bir endotel disfonksiyonu ve hiperkoagülasyon bir durumla karakterize edilir.[100] SARS-CoV-2 ayrıca çok sayıda dokudaki endotel hücrelerini de etkileyerek hücre morfolojisini değiştirebilir ve endotel hücrelerinin apopitozuna yol açabilir. Örneğin, beyinde, subkortikal beyaz cevherdeki mikrovasküler endotel enfeksiyonu hemorajik ve iskemik lezyonların varlığıyla belgelenirken, kalpte ise miyositlerin nekrozu ile birlikte arteriyoller, venüller ve kapiller damarlardaki endotelyal hücrelerde ödem oluşur.[66]

PCS aynı zamanda hipotalamus-hipofiz-adrenal aksın disfonksiyonu ile karakterize edilen hormonal ve metabolik düzensizlik ile de ilişkilidir. Bu düzensizliğe hipofizit, hipotalamik hasar, nöroinflamasyon neden olabilir.[67]

Mitokondriyal disfonksiyon, PCS hastalarında egzersiz intoleransı ve yorgunluk semptomlarına önemli bir katkıda bulunabilir. PCS'li hastaların kardiyo pulmoner egzersiz

testi ile değerlendirildiği bir çalışmada, başlangıçtaki komorbiditelerden bağımsız olarak egzersiz sırasında bozulmuş yağ asidi oksidasyonu ve artan laktat birikimi seviyeleri bulundu. Bu sonuçlar, PCS hastalarında bildirilen yorgunluk ve egzersiz intoleransı ile ilişkili olabilir.[68]

2.14.5. PCS NÖROPSİKİYATRİK SEMPTOMLARI

COVID-19 enfeksiyonunu takiben bazı semptomlar kalıcı hale gelse veya yeni semptomlar gelişse de, PCS'nin nöropsikiyatrik yönleri iyi bilinmemektedir. Nöropsikiyatrik belirtileri genellikle yorgunluk, bilişsel bozukluk, uyku bozuklukları, depresyon, anksiyete ve TSSB'yi içerir. Pozitron emisyon tomografisinde(PET) hipometabolizma gibi bazı karakteristik bulgular rapor edilmiştir. Akut COVİD-19 enfeksiyonunun şiddeti, komplikasyonları ve bazı hasta özellikleri, artan nöropsikiyatrik semptom riski ile ilişkili olabilir. PCS de bulunan nöropsikiyatrik semptomlar türüne bağlı olarak kendiliğinden düzelebilir veya devam edebilir.[69]

Kritik COVID-19 ile ilişkili psikolojik morbidite için üç farklı risk faktörü etrafında düzenlenmiş bir çerçeve kullanarak, COVID-19'un kritik hastalığından sağ kurtulan hastaların deneyimlediği akut ve uzun vadeli psikolojik belirtiler aşağıdaki şekildeki gibi tanımlanabilir.[70]

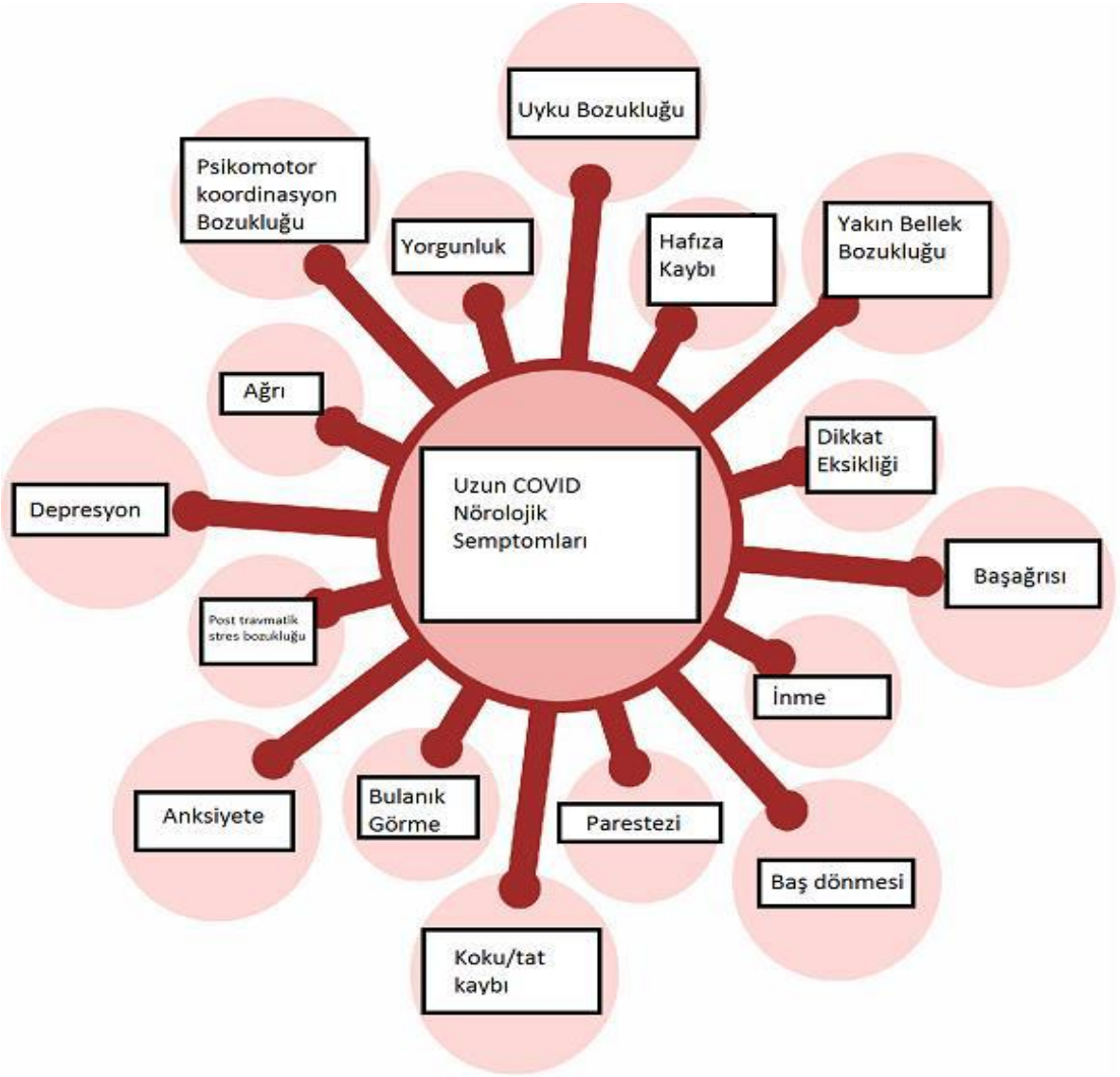
COVID-19'un psikiyatrik sonuçlarının altında yatan mekanizmalar esas olarak, reaktif astrogliosis ve mikroglial aktivasyonun tetiklediği nöronal hasar, mikrovasküler tromboz, sitokinlerin ve lökositlerin beyin parankimine geçişine izin veren kan-beyin bariyerinin hasarı, nörotransmisyon değişikliği, oksidatif stres, mitokondri fonksiyon bozukluğu olduğu

düşünülmektedir. Diğer organ fonksiyon bozuklukları (karaciğer, böbrek, akciğer), COVID-19 salgınıyla ilişkili olumsuz psikolojik ve sosyal faktörlerin tümü önemli rol oynamaktadır.[71,72]

COVİD-19 varyantları nedeniyle PCS semptomlarının farklılığına dikkat etmek önemlidir. Delta varyantındaki PCS riski, Omikron varyantının iki katı kadardır.[73] Öte yandan başka bir araştırmada PCS hastalarında nöropsikiyatrik semptom riskinin delta ve omikron varyantları için benzer olduğu ortaya çıktı. Varyantlar arasındaki farklılıklar göz önüne alındığında, PCS insidasının gelecekte değişmesi muhtemeldir; bu nedenle bu varyantlardaki değişiklikler yakından izlenmelidir.[74]

Nöropsikiyatrik semptomlar PCS hastalarında en sık görülen semptomlar arasındadır. COVID-19'dan sonra kalıcı nöropsikiyatrik semptomlara odaklanan sistematik bir inceleme ve meta-analizde, nöropsikiyatrik semptomların toplu prevalansının şu şekilde olduğunu gösterdi: uyku bozukluğu, %27,4 (%95 GA, %21,4-%34,4); yorgunluk, %24,4 (%95 GA, %17,5–%32,9); nesnel bilişsel bozukluk, %20,2 (%95 GA, %10,3–%35,7); anksiyete, %19,1 (%95 GA, %13,3–%26,8); TSSB, %15,7 (%95 GA, %9,9–%24,1); öznel bilişsel bozukluk, %15,3 (%95 GA, %8,9–%25,0); depresyon, %12,9 (%95 GA, %7,5–%21,5);koku alma bozukluğu, %11,4 (%95 GA, %8,2–%15,6); tat alma duyusu kaybı, %7,4 (%95 GA, %4,7–%11,4); baş ağrısı, %6,6 (%95 GA, %3,6–%12,0); duyu-motor bozukluğu, %5,5 (%95 GA, %2,4–%12,3); ve baş dönmesi, %2,9 (%95 GA, %1,6–%5,1).[75]

Şekil 6: PCS'nin nöropsikiatrik semptomları[76,77]



2.14.5.1.YORGUNLUK

Yorgunluk, %24,4-%58 prevalansı ile PCS hastalarında en sık görülen semptomlardan birisidir.[78] Çin'de 2469 COVID-19 hastası taburcu olduktan 6 ay sonra değerlendirildi. Hastaların %63'ünün yorgunluk / kas ağrısı şikayetleri olduğunu ve günlük işlerini yerine getirmekte zorlandığını gösterdi.[78] Birleşik Krallık'ta yapılan PCS takip çalışmasında; 7 ay sonunda hastaların %45,2'sinin çalışma süresinin hastalık öncesine göre azaldığı, %22,3'ünün ise sağlık sorunları nedeniyle eski iş yerinden ayrıldığı görüldü. [79]

2.14.5.2. UYKU BOZUKLUĞU

Uyku bozukluğu, %27,4 (%95 CI, %21,4-%34,4) prevalansı ile PCS hastalarında en sık görülen nöropsikiyatrik semptomlardan birisidir.[78] İspanya'da taburcu olduktan 7 ay sonra 1142 COVID-19 hastası üzerinde yapılan çok merkezli bir çalışma, hastaların %34,5'inin uyku kalitesinin kötü olduğunu gösterdi (Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi skoru ≥ 8).[80] ARDS nedeniyle YBÜ de tedavi gören 172 hasta üzerinde yapılan bir kohort çalışmasında, hastaların %60,5'inin taburcu olduktan 3 ay sonra kötü uyku kalitesine sahip olduğu gösterilmiştir.[81] PCS'de uyku bozukluğu; immünolojik etkilerden, önceden var olan koşullardan, şiddetli COVİD-19 enfeksiyonundan ve halen devam eden inatçı öksürükten kaynaklanabilir.[82]

COVİD-19 sonrası uyku bozukluğunun ne kadar süre devam ettiği bilinmemekle birlikte yapılan başka bir araştırma, COVİD-19 nedeniyle hastaneye yatırılan hastaların %10'unun taburcu olduktan 12 ay sonra bile uyku kalitesinin kötü olduğunu gösterdi.[83]

2.14.5.3. KOGNİTİF BOZUKLUK

Kognitif kelimesi anlama, idrak etme olarak tanımlanır. Kognitif bozukluklar ise santral sinir sisteminde zihinsel işlevlerin bozulmasıyla karakterize patolojik süreçlerin klinik sonuçlarıdır. Kognitif fonksiyonların göstergesi yeni bilgileri öğrenme ve hatırlama, tekrar edebilme, akıl yürütme, problem çözümleme, karar verme ve dikkat, etrafta olanların farkında olma, zaman-mekân farkındalığı, konuşma ve dil fonksiyonları gibi çoklu kognitif işlevlerden oluşmaktadır. Kişinin etrafında olanları anlaması, idrak etmesine ek olarak ona uygun tepkiler oluşturması gibi tüm zihinsel süreçler kognitif durumun genel bir göstergesidir.[84]

COVID-19 sonrası kalıcı nöropsikiyatrik semptomlara odaklanan bir meta analizde subjektif ve objektif bilişsel bozulma prevalansını sırasıyla %15,3 (%95 GA, %8,9–%25,0) ve %20,2 (%95 GA, %10,3–35,7) olarak rapor edildi.[75]

PCS'de bilinç bulanıklığı, dikkat kaybı ve hafıza bozukluğu gibi bilişsel bozulma belirtileri yaygındır ve hastanın yaşamını olumsuz etkiler.[84] Beyin sisi, tıbbi bir terim olmamasına rağmen sıklıkla zayıf konsantrasyon, düşünce bulanıklığı, kafa karışıklığı, yavaş düşünme ve zihinsel yorgunluk gibi karakteristik semptomları tanımlamak için şemsiye terim olarak kullanılır.[85] İspanya'da, COVİD-19'dan ortalama 187 gün sonra subjektif bilişsel yakınmaları olan 63 hasta üzerinde yapılan bir kohort çalışmasında, en çok dikkatin bozulduğu, bunu yürütücü işlevlerin izlediği görüldü. İlginçtir ki, dikkat yalnızca tek başına etkilenmedi, aynı zamanda yürütücü işlevler, öğrenme ve uzun süreli hafızadaki performans bozulmasıyla birlikte etkilendi.[86]

Son çalışmalar, bilişsel bozuklukların, multimodal beyin görüntülemelerindeki yapısal ve işlevsel değişiklikleriyle ilişkili olduğunu göstermiştir. Ayrıca YBÜ'de yatmayı gerektirecek kadar şiddetli akut COVID-19 hastalığı olan bireylerde daha yüksek düzeyde bilişsel işlev bozukluğu bildirildi. Bu hastalardaki daha ciddi bilişsel eksiklikler nörogörüntüleme değişiklikleri ile tutarlı bulunmuştur.[87]

Büyük ölçekli başka bir çalışma, YBÜ'de tedavi gören ve YBÜ dışında tedavi gören PCS hastalarının beyin anormalliklerini ve uzun vadeli objektif ve subjektif sonuçlarını araştırdı.[92] Amaç, farklı disiplinlerdeki COVID-19 sonuçlarının daha bütünsel bir resmini oluşturmaktı. YBÜ'de ki hastalarda YBÜ de olmayan hastalara göre daha fazla beyin anormalliği görülüyordu. Spesifik olarak, serebral mikro kanamalar korpus kallosumda daha yaygın ve daha yüksek sayıda görüldü.[88]

2.14.5.4. MONTREAL BİLİŞSEL DEĞERLENDİRME TESTİ

MoCA bilişsel bozuklukların değerlendirilmesinde kullanılan önemli bir testtir. Son yıllarda kullanmaya başlayan test, Nasreddine ve ark. tarafından geliştirildi. Bu test hafif bilişsel bozukluk için hızlı bir tarama testi olarak geliştirilmiştir. Hafif bilişsel bozuklukta yürütücü işlevler, yüksek dil işlevleri ve kompleks görsel uzaysal işlevler ılımlı düzeyde etkilenir. MoCA testinin tasarımındaki birçok özellik testin, hafif bilişsel bozukluğu daha yüksek duyarlılıkla belirlemesine olanak sağlar. Kolay uygulanabilirliği nedeni ile erken evrede hızlı bir tarama için bu test oldukça kullanışlıdır. MoCA testi ile dikkat ve konsantrasyon, yürütücü işlevler, bellek, lisan, görsel yapılandırma becerileri, soyut düşünce, hesaplama ve yönelim gibi kognitif fonksiyonlar değerlendirilir. Değerlendirme süresi yaklaşık 10 dakika sürer ve uygulaması pratiktir. Testten alınabilecek en yüksek toplam puan 30'dur.[89]

Selekler ve ark. tarafından Türkçe'ye uyarlama, geçerlik ve güvenirlik çalışması yapılmış ve sağlıklı bireyleri Alzheimer hastalığı ve hafif kognitif bozukluğu olan bireylerden anlamlı olarak ayırt edebildiği gösterilmiştir. Ancak en az ilkokul mezunu hastalar alınmıştır ve ölçeğin Türkçe versiyonun kesme noktası (21 puan) orjinal versiyonundan (26 puan) daha düşük olarak bulunmuştur. Buna göre 21 ve üstünde alınan puanlar normal olarak değerlendirilir.[90]

2.14.5.5. DEPRESYON VE ANKSİYETE

Depresyon ve anksiyete PCS hastalarında ciddi sorunlardır ve sırasıyla %12,9 (%95 GA, %7,5-%21,5) ve %19,1 (%95 GA, %13,3-%26,8) oranında görülmüştür.[75]

İspanya'da yapılan çok merkezli bir kohort çalışması, COVİD-19 nedeniyle hastaneye yatıştan 12 ay sonra anksiyete semptomlarının görülme sıklığının, diğer nedenlerle hastaneye

yatırılan hastalara kıyasla, COVID-19 hastalarında önemli ölçüde daha yüksek olduğunu ortaya çıkardı.[91]

COVİD-19 nedeniyle YBÜ'de tedavi edilip taburcu olan hastaların taburculuk sonrası üçüncü ayda %23 depresyon ve %29 anksiyete bildirmiştir.[92] Hastanede tedavi gören COVİD-19 hastalarını taburculuk sonrası 1 yıl takip eden başka bir araştırma, COVID-19 tedavisi için mekanik ventilasyon kullanılarda kullanılmayan hastalara göre daha yüksek anksiyete yaşadıklarını gösterdi.[93]

2.14.5.6. BECK DEPRESYON ÖLÇEĞİ

Beck ve ark. tarafından 1961 yılında, denekte depresyon riskini ve depresif belirtilerin düzeyini belirlemek amacıyla geliştirilmiş 4"lü likert tipi kendini değerlendirme ölçeğidir. Formun Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği Hisli tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada Türk toplumu için 17 ve üzeri skorların normalin üzerinde bir depresif duyguduruma işaret ettiği belirlenmiştir.[94]

Ölçek duygudurum, kötümserlik, başarısızlık hissi, doyumsuzluk, suçluluk duygusu, cezalandırılma duygusu gibi 21 kategoriden oluşmakta olup, her kategoride verilen 4 farklı cevaba göre 0-3 arası puan verilir. Alınabilecek maksimum puan 63"tür (Ek).

Beck depresyon ölçeği sonucunda, hastalar aldıkları puana göre 4 farklı kategoride değerlendirilir:[95]

0-9 Normal

10-16 Hafif depresyon

17-29 Orta Şiddetli depresyon

30-63 Ağır (Şiddetli) Depresyon

2.14.5.7. TRAVMA SONRASI STRES BOZUKLUĞU

Travma kavramı bireylerin fizyolojik ve psikolojik oluşumunu tehdit eden, sarsıntıya uğratan hayatın normal akışını kesintiye uğratan korku, kaygı, çaresizlik gibi hisler yaratan her türlü yaşanmışlık için kullanılmaktadır. TSSB ise kişiyi aşırı korkutan, dehşet içinde bırakan, çaresizlik yaratan, çoğu kez olağan dışı ve beklenmedik bir şekilde gerçekleşen olayların tetiklediği bir ruhsal travma ya da ruh sağlığı durumu olarak tanımlanır. DSM-V göre, TSSB 4 ana kritere göre teşhis edilebilir. Travmatik olayı yeniden deneyimleme, müdahaleci davranışlar, travmatik olayla ilgili uyaranlardan kaçınma ve travmatik olaydan sonra biliş ve ruh halinin kötüleşmesi gibi semptomlardan oluşur ve bu semptomlar başka bozukluklara atfedilmemelidir.[96]

COVID-19 pandemisi; büyük bir belirsizlik içeren, tüm dünyayı etkisi altına alan, bireysel ve toplumsal düzeyde büyük travma oluşturmuştur. Özellikle yaşlıların ve kronik rahatsızlığı olan kişilerin korunması için alınan karantina tedbirleri toplumun psikososyal yaşantısını bozarak korku, kaygı gibi duyguları artırmakta ve benzeri zihinsel problemleri beraberinde getirmiştir.[97] 2003 SARS ve 2014 Ebola gibi salgın hastalıklar sürecinde ve sonrasında yapılan çalışmalar, toplum arasında yaygın bir endişe yaratan aşırı bir tepki davranışı olduğunu vurgulamıştır. Bununla birlikte, salgın bitiminde sağ kalan bireylerde ve sağlık personellerinde TSSB, depresyon ve anksiyete gibi psikolojik rahatsızlıklara rastlandığı bildirilmiştir.[98]

Bir çok çalışma, şiddetli COVİD-19 hastalığının TSSB için bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. Şiddetli COVİD-19'dan sağ kurtulan 381 kişi üzerinde yapılan bir araştırma, %30,2'sine TSSB tanısı konulduğunu ortaya çıkardı. TSSB belirtileri mekanik ventilasyona maruz kalanlar arasında en yüksek seviyedeydi.[99] Ayrıca, COVID-19 öncesinde yapılan

araştırmalarda, yoğun bakımdan taburcu edilen kişilerin yaklaşık %20-25'inin TSSB belirtileri gösterdikleri bilinmektedir.[100]

Kritik hastalığı olan COVID-19 hastalarının travmatizasyon riskini ve dolayısıyla TSSB riskini artıran önemli faktörler vardır. Enfeksiyon, derin sedasyon, mekanik ventilatör kullanımı ve YBÜ ortamına bağlı olarak COVID-19 hastaları arasında yüksek oranda deliryum rapor edilmiştir.[101] Deliryum sıklıkla halüsinasyonlar ve sanrılar gibi korkunç deneyimlerle ilişkilendirilir ve bu deneyimler psikolojik olarak travmatik olabilir.[102]

Diğer hastaların ölümlerine tanık olmak, sevdikleriyle görüşememek ve sağlık personellerinin normal iletişimi engelleyebilecek kişisel koruyucu ekipman kullanması da dahil olmak üzere, akut hastalıkları sırasında COVID-19'dan kurtulanlarda psikolojik sıkıntıyı daha da kötüleştiren birçok ek faktör vardır. Ayrıca, hastaneden taburcu olduktan sonra, psikolojik açıdan travmatik bir olaydan sonraki normal iyileşme süreci, pandemiyle ilişkili bir dizi faktör nedeniyle bozulabilir. COVID-19'dan kurtulanlar, toplumsal enfeksiyon kontrol önlemleri ve devam eden sosyal kısıtlamalar nedeniyle sevdiklerinden ve diğer olağan destek kaynaklarından sürekli izolasyon yaşayabilir.[103]

2.14.5.8. KLİNİSYEN TARAFINDAN UYGULANAN TSSB ÖLÇEĞİ (CAPS)

CAPS, travmatik yaşantılara bağlı gelişebilen TSSB belirtilerinin değerlendirilmesi ve uygulanan tedavinin etkinliğinin takip edilebilmesi için hazırlanmış, şimdi ve yaşam boyu TSSB tanısı koyulmasına olanak sağlayan, yapılandırılmış bir klinik görüşme formudur.

CAPS, Blake ve ark. tarafından geliştirilmiştir.[104] Ölçeğin Türkçe'ye uyarlanması, geçerlilik ve güvenirlik çalışması Aker ve ark. tarafından yapılmıştır. Klinik görüşme sonucunda puanlama yapılırken, hastanın bahsettiği bilgiler kadar görüşmecinin bu bilgilere güveni ve görüşme esnasında hastanın tutumu da değerlendirilmeye dahil edilir. Ölçekteki ilk 17 soru TSSB belirtilerini değerlendirir, son 8 soru ise TSSB'ye eşlik eden belirtileri

sorgulamaktadır. 1-5. maddeler yeniden yaşantılama, 6-12. maddeler kaçınma ve küntleşme, 13-17. Maddeler ise artmış uyarılabilirlik belirtilerini sorgulamaktadır. CAPS beşli likert tipi bir ölçek olup, sorgulanan belirtinin sıklık ve şiddetine göre her bir soruya 0-4 arası bir puan verilir. Toplam ölçek puanı her bir belirtinin sıklık ve şiddetinin puanının toplanması ile bulunur, "en düşük: 0 ve en yüksek: 136" puan arasında değişmektedir. Herhangi bir TSSB belirtisinin sıklığının en az bir, şiddetinin ise en az iki olduğu durumlarda, yani o belirtiye ait sıklık ve şiddetin toplam puanı en az 3 olduğunda belirti "var" olarak kabul edilmektedir. Travmatik olayın varlığı saptandıktan sonra, en az bir tekrar yaşantılama belirtisi, üç kaçınma veya küntleşme belirtisi ve iki tane de uyarılmışlık belirtisinin mevcut olması ile TSSB tanısı konabilmektedir.[105]

Bu çalışmada CAPS, TSSB belirtilerinin taranması ve TSSB alt ölçek skorları ile nöropsikolojik değerlendirmelerin ilişkisini göstermek için kullanılmıştır.

2.14.6. PCS NÖROMUSKÜLER SEMPTOMLARI

PCS'de miyopati, nöropati, poliradikülopati (Guillain-Barré Sendromu), inme, serebral perfüzyon anormallikleri ve diğer nöromüsküler belirtiler rapor edilmiştir.[106]

Enfekte nöronlar yoluyla retrograd nörotransmisyon, nervus olfactorius ve vasküler endotel enfeksiyonu yoluyla girişi de dahil olmak üzere, COVİD-19'un merkezi sinir sistemine yakın zamanda keşfedilen giriş yollarıdır.[107]

COVID-19 enfeksiyonunun şiddetinin ve konağın viral enfeksiyona karşı bağışıklık sisteminin hızlı sitokin salınımıyla nörolojik bulgular arasında yüksek oranda ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. Dolayısıyla şimdiye kadar, COVID-19'un neden olduğu nörolojik belirtilerin doğrudan viral enfeksiyondan mı yoksa virüs enfeksiyonuna yanıt olarak dolaylı sistemik inflamasyondan mı kaynaklandığı bilinmemektedir.[108]

Son çalışmalar, COVID-19 ile ilişkili periferik nöropatinin, nöromusküler komplikasyonlar içerisinde yaygın ve sık görülen bir sorun olduğunu belgelemiştir. Özellikle DM gibi eşlik eden hastalıkları olanlarda veya hidroksiklorokin, klindamisin ve kortikosteroidler gibi COVID-19 tedavisi için kullanılan bazı ilaçların yan etkilerinden kaynaklanabileceğini göstermektedir.[108,109]

Ayrıca hastaneye yatış 2 haftadan uzun süren ve şiddetli solunum semptomları nöromüsküler semptomlar ile ilişkili risk faktörü olarak bildirilmiştir. COVID-19 sonrası rehabilitasyona ihtiyaç duyan hastalarda nöromüsküler tutulumun çok yaygın olduğu gösterildi. Sinir iletim çalışmaları ve elektromyelografi (EMG) basit, ucuz ve genellikle iyi tolere edilen teknikler olduğundan, klinik olarak nöromüsküler tutulum şüphesi olan tüm hastalarda rehabilitasyon tedavisinin başlangıcında nörofizyolojik inceleme yapılmalıdır.[110]

2.14.7. PCS AKCİĞER SEMPTOMLARI

Akut COVID-19 pnömoni ve ARDS gibi ciddi pulmoner tutuluma neden olmaktadır. Akut enfeksiyon dönemi sonrasında da birçok pulmoner komplikasyon bildirilmiştir. COVID-19 sonrası pulmoner komplikasyonlar arasında, hem hastanede yatan hem de hastaneye yatırılmayan hastalarda kalıcı nefes darlığı, oksijen desteğine bağımlılık, fibrotik akciğer hastalığı ve solunum fonksiyon testi(SFT) anormallikleri yer alır.[111]

Dispne, öksürük, egzersiz kapasitesinde azalma ve hipoksi en sık görülen kalıcı pulmoner semptomlardır. Ayrıca restriktif akciğer patolojisi, buzlu cam opasiteleri ve fibrozis gibi kalıcı radyolojik değişiklikler de bildirilmiştir.[112] SARS-CoV-2 çeşitli mekanizmalar ile akciğer hasarına neden olmaktadır. Akut enfeksiyonun bir sonucu olarak meydana gelen değişikliklerin çoğu fibrozisi teşvik edebilir ve uzun vadeli semptomlara neden olabilir. Akciğer parankiminde doğrudan hasara ek olarak, pulmoner vasküler sistemde de hasarlar

tanımlanmıştır. Otopsi çalışmalarında, pulmoner vasküler sistemde küçük damarlarda mikrotrombinin varlığı gösterilmiştir.[113]

Çin'de COVID-19 geçiren 55 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, 3 aylık bir takip döneminin ardından SFT ile değerlendirmesinde, hastaların %25'inde anormallik saptandı ve en yaygın patoloji karbon monoksit difüzyon kapasitesinde (DLCO) azalma olarak bildirilmiştir (%16).[114]

Bir meta analizde, 380 hasta değerlendirmeye kabul edilmiş ve hastaların yaklaşık bir ay sonunda sırasıyla %39, %15 ve %7'sinde, difüzyon kapasitesinde azalma, restriktif bozukluk ve obstrüktif bozukluk saptanmıştır.[115] COVID-19 enfeksiyonu sonrasında önemli sayıda hastada radyografik anormallikler de devam etmektedir. Pulmoner fibrozisin radyografik analizi retikülasyon, traksiyon bronşektazisi ve bal peteği oluşumu gibi interstisyel anormallikler gibi çeşitli lezyonları gösterebilir.[116] COVID-19 tanısından 90 ila 150 gün sonra teşhis edilen pulmoner fibrozis için tanımlanan risk faktörleri arasında ileri yaş, yüksek VKİ ve prokalsitonin gibi inflamatuar belirteçler yer almaktadır.[117]

COVID-19 hastalarının taburcu edilmesini takiben yönetimle ilgili hususların çoğu, belirtilen komplikasyonları öngörmeyi ve izlemeyi içerir. Lutchmansigh ve ark. tarafından yayınlanan COVID-19 sonrası hastalık iyileşme takibi için önerilen bir planda, hastaneden taburcu olduktan sonra erken ve kapsamlı bir değerlendirme yapılması önerilir. Klinikte semptomlar için seri değerlendirmelerin yanı sıra laboratuvar belirteçleri, seri SFT'ler, 6 dakikalık yürüme testi ve 3 ay içinde toraks BT çekilmesini içerir.[118,119]

2.14.8. PCS KARDİYOVASKÜLER SEMPTOMLARI

COVID-19; akut miyokard hasarı, kardiyomiyopati, miyokardit ve aritmiler dahil olmak üzere birçok kardiyovasküler komplikasyonla ilişkilendirilmiştir.[119] Bu komplikasyonların olası patofizyolojik mekanizmaları arasında, miyokardın viral invazyonu, ACE-2 reseptör

down-regülasyonu, miyokard, perikard ve ileti sisteminin bütünlüğünü bozan inflamatuvar süreç, hipoksi, hipotansiyon veya ilaç toksisitesi yer almaktadır.[120] Enfeksiyonun akut fazında asemptomatik veya az semptomlu hastalarda da tespit edilen kardiyak hasar, vasküler disfonksiyon ve tromboz sıklığı gibi durumlar uzun vadeli kardiyovasküler etkileri gündeme getirmektedir. Bunlar arasında kalp yetmezliği, yaşamı tehdit eden aritmi, ani kardiyak ölüm, mikrovasküler hasara bağlı miyokardiyal perfüzyon bozukluğu, koroner arterlerde ve aorta da anevrizma oluşumu, fiziksel aktiviteye anormal kan basıncı ya da kalp hızı yanıtı şeklinde otonom disfonksiyon, hızlanmış ateroskleroz ile venöz ve arteriyel tromboembolik komplikasyonlar bulunur.[121] Kronik dönemde en sık görülen kardiyak semptomlar; çarpıntı, taşikardi ve göğüs ağrısıdır.[122]

2.14.9. PCS HEMATOLOJİK SİSTEM KOMPLİKASYONLARI

Hematolojik belirtiler ve trombotik komplikasyonlar SARS-CoV-1, MERS-CoV salgınlarında da görülmüştür. Çok sayıdaki çalışmada, bu patojenler ile lenfopeni, lökopeni, trombositopeni ve uzamış aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) arasında ilişkiler olduğu bildirilmiştir. Benzer ilişkiler, SARS-CoV-2 enfeksiyonu sırasında daha belirgin hale gelmiştir. COVID-19 hastalarında lenfopeni, lökositoz, trombositopeni ve koagülopati (yüksek D-dimer ve fibrinojen) dahil olmak üzere çeşitli hematolojik belirtiler oluşmuş ve negatif prognostik değer olarak gösterilmiştir. Koagülopati, genellikle venöz ve arteriyel tromboz dahil olmak üzere SARS-CoV-2 enfeksiyonunun belirgin bir özelliği haline gelmiştir. COVID-19'da gelişen koagülopati, hiperinflamasyon ve hiperkaogülabilitenin bir sonucudur. Tromboinflamasyonun mekanizmaları arasında, endotel hasarı, kompleman aktivasyonu, platelet aktivasyonu, proinflamatuvar sitokinler, normal koagülasyon yolaklarının inhibisyonu ve hipoksi gösterilmiştir. Akut hastalığın şiddeti ve hiperinflamtuvar durumun süresi, trombotik komplikasyonları arttıran olası risk faktörleridir.[119]

COVID-19 sonrası post akut dönemde venöz tromboembolilerin(VTE) görülme sıklığı %5'ten daha az olarak bildirilmiştir. Hastanede yatan hastalar için VTE profilaksisinin taburculuk sonrası uzatılması önerilmiştir. Genel olarak, uzun süreli tromboprofilaksinin, akut hastalığı olan hastalarda net yararı belirsizdir.[15] Yapılan çalışmalar VTE riskinin azaldığını, ancak kanama riskinin arttığını göstermiştir. American College of Chest Physicians adına bir uzman paneli, taburcu olduktan 35 ile 42 gün sonra semptomatik VTE oranı %1.8'in üzerindeyse, düşük kanama riski olan COVID-19 hastalarında profilaksinin net bir faydası olacağını belirtmiştir.[114]

COVID-19 hastalarında taburculuk sonrası hematolojik sonuçları daha iyi değerlendirmek için tasarlanmış büyük bir prospektif çalışmada riskler VTE için %1,55, arteriyel tromboembolizm için %1,71 ve majör kanamalar için %1,73 bulunmuştur. Aynı çalışmada COVID-19 hastalarında taburculuk sonrası farmakolojik tromboprofilaksinin tüm nedenlere bağlı mortalite, VTE ve arteriyel tromboembolizm bileşimine karşı koruyucu olduğu bulunmuştur.[123]

2.14.10. PCS RENAL SİSTEM SEMPTOMLARI

Akut böbrek hasarı(ABH), COVID-19'un akut döneminde yaygın olarak görülmektedir. Renal replasman tedavisi (RRT) gerektiren şiddetli ABH, COVID-19'un akut döneminde tüm hastanede yatan hastaların %5'inde ve özellikle mekanik ventilatör gerektiren kritik hastaların %20-31'inde görülür.[124] ABH etiyolojisi multifaktöriyeldir, katkıda bulunan mekanizmalar arasında doğrudan viral hasar, sistemik hipoksi, inflamatuar sitokinlerin etkileri ve anormal koagülasyon gibi faktörler mevcuttur. En sık görülen histopatolojik bulgusu akut tübüler nekrozdur. Mikrovasküler trombüs de renal hasarın gelişimine katkıda bulunan mekanizmalar arasında bulunmaktadır. ABH, artan hastane mortalitesi ile ilişkilidir ve hastaneden taburcu olanlarda kalıcı böbrek fonksiyon bozukluğu görülebilmektedir.[125]

Retrospektif bir çalışmada, ABH'li hastaların %35'inin taburculuk sırasında hala anormal böbrek fonksiyonu vardı ve hastane yatışında diyaliz ihtiyacı olanların %30'u taburcu olduktan sonra diyalize ihtiyaç duymaya devam etti.[126]

COVID-19 hastalarında bildirilen diğer böbrek bozuklukları arasında, COVID-19 hastalarının yaklaşık yarısında bildirilen hematüri ve COVID-19'lu kritik hastaların %87 oranında bildirilen proteinüri bulunmaktadır.[124 119]

2.14.11. PCS ENDOKRİN SİSTEM SEMPTOMLARI

COVID-19'dan haftalar veya aylar sonra, önceden bilinen diyabeti olmayan hastalarda diyabetik ketoasidoz gelişebildiği gözlenmiştir.[127] Benzer biçimde COVID-19'un akut dönemi sonrasında yeni gelişen Hashimoto tiroiditi veya Graves hastalığı vakaları da bildirilmiştir.[128,129] Sistemik inflamasyon, immobilizasyon, kortikosteroid kullanımı, D vitamini eksikliği, osteoporoz tedavisinin kesintiye uğraması gibi nedenlerle de kemik mineral kaybı gelişebilir.[130] Akut COVID-19 sonrası dönemde ki endokrin belirtiler; doğrudan viral hasar, immünolojik ve inflamatuar hasarın yanı sıra iyatrojenik komplikasyonlar nedeniyle de gelişebilir. Önceden var olan DM, ilk olarak COVID-19'un akut fazında ortaya çıkabilir. Pankreas β hücrelerinde kalıcı hasar olduğuna dair somut bir kanıt yoktur.[131] Ancak bazı araştırmalar β hücrelerinde ACE2 ve TMPRSS2 ekspresyonunu gösterse de, insülin üretimindeki esas eksiklik muhtemelen insülin direnci ile birlikte inflamasyon veya enfeksiyona stres cevabı gibi faktörlerden kaynaklandığı düşünülmektedir.[132]

2.14.12. PCS DERMATOLOJİK SİSTEM SEMPTOMLARI

COVID-19 akut döneminde deri döküntüleri ile sık karşılaşılsa da kronik dönemde en sık görülen dermatolojik semptom saç dökülmesidir. Akut COVID-19 sonrası dönem için Çin de

yapılan bir çalışmada hastaların sadece %3'ü 6 aylık takipte deri döküntüsü bildirmiştir. Saç dökülmesinin viral enfeksiyondan veya stres yanıttan kaynaklandığı düşünülmektedir.[133]

2.14.13. PCS GASTROİNTESTİNAL VE HEPATOBİLİYER SİSTEM SEMPTOMLARI

Gastrointestinal semptomlar akut COVID-19'da yaygındır ve daha sonra iyileşme döneminde de görülür. Akut COVID-19 sonrası belirtilerin sistematik bir incelemesinde, diyare %6 prevalans ile en yaygın 10 şikayet arasında bulunmuştur. Diğer uzun vadeli semptomlar bulantı, kusma, karın ağrısı ve iştahsızlıktır.[134] SARS-CoV-2'nin solunum örneklerinde negatif olduktan sonra bile uzun süreli gaitada bulunması göz önüne alındığında, bu kalıcı semptomların gastrointestinal sistemde devam eden viral replikasyonla ilişkili olabileceği düşünülmektedir.[135] Uzun vadeli semptomlar üzerindeki etkileri net olmasa da, bağırsak mikrobiyotasını değiştirererek faydalı mikroorganizmaların azalmasına, fırsatçı mikroorganizmaların artmasına yol açabildiği gösterilmiştir.[136]

COVID-19'lu hastalarının %14-54'ü akut faz sırasında bozulmuş karaciğer fonksiyon testleri(KCFT) görülmektedir. Bunun nedenleri için olası mekanizmalar arasında viral toksisite, septik yanıt, mekanik ventilasyona bağlı gelişen hepatik konjesyon, COVID-19'un neden olduğu viral hepatit veya ilaç toksisitesi bulunmaktadır.[120] Otopsi çalışmalarında ortak bulgular hepatik steatoz, hepatik konjesyon, vasküler tromboz, fibrozis, portal inflamasyon ve lobüler inflamasyon olarak gösterilmiştir.[137] Akut karaciğer hasarı olan COVID-19'dan iyileşenlerde, karaciğer fonksiyonundaki anormallikler devam edebilir, ancak haftalar ile aylar içinde kademeli olarak iyileşebileceğide belirtilmiştir.[138]

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.ÇALIŞMA PROTOKOLÜ

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi (KOÜTF) Etik kurul onayı alındıktan sonra) (GOKAEK:2023/05.01), 01.11.2020–01.06.2022 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi (KOÜTF) YBÜ'de SARS-CoV-2 enfeksiyonu nedeniyle en az 24 saat tedavi görerek tabucu edilmiş, 18 yaş ve üstü hastaların PCS açısından değerlendirilmeleri amacıyla kesitsel bir çalışma planlandı. COVID-19 ile uyumlu kliniği olan hastalar SARS-CoV-2 PCR pozitif ve/ve ya COVID-19 ile uyumlu toraks BT bulgusu olması durumunda çalışmaya dahil edildi. Demans hastaları, ileri evre kanser tanısı olanlar, YBÜ'de yatış sebebi SARS-CoV-2 enfeksiyonu olmayıp rastlantısal olarak PCR pozitif çıkan hastalar hariç tutuldu.

SARS-CoV-2 enfeksiyonu nedeniyle YBÜ' de tedavi görüp taburcu olan ve çalışmaya dahil olma kriterlerini karşılayan hastalar hastane bilgi sisteminden telefon numaralarına ulaşılarak hastaneye davet edildi. Çalışma hakkında bilgi verildi. Çalışmaya katılmayı kabul edenlere Aydınlatılmış Onam Formu imzalatıldı. SARS-CoV-2 enfeksiyonu öncesinde olmayıp enfeksiyon esnasında ortaya çıkıp 3 aydan uzun süren ya da 3 aydan sonra ortaya çıkan, 2 aydan uzun devam eden COVID-19 ile ilişkili olduğu düşünülen semptomların varlığı anket formu ile sorgulandı. (Bakınız; Ek 1: anket formu). Polikliniğe gelen tüm hastaların Beck depresyon ölçeği(Bakınız; Ek 2) ile depresyon, Montreal bilişsel değerlendirme ölçeği(Bakınız; Ek 3) ile kognitif fonksiyonları değerlendirildi. TSSB(Bakınız; Ek 4) Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AB de görev yapan bir doktor tarafından uygulandı.

Anket formu ile sorgulanan şikayetler ve fizik muayene bulguları göz önüne alınarak, eğer gerek görülürse ilgili branşlardan (Göğüs hastalıkları, Nöroloji, Psikiyatri, Kardiyoloji, Fizik Tedavi) konsültasyon istendi. İlgili branşların bireyleri değerlendirmek için istediği tetkik ve radyolojik görüntülemeler uygulandı.

Hastaların demografik verileri, komorbid hastalıkları, YBÜ'de kaldıkları süre boyunca gelişen komplikasyonlar, uygulanan tedaviler, YBÜ yatış süresi, invazif mekanik ventilasyon gereksinimi, ve hastalık şiddeti ile PCS gelişme riski arasındaki ilişki araştırılmak istendi.

Bu amaçla; hastaların demografik verileri, komorbid hastalıkları, YBÜ'de kaldıkları süre boyunca gelişen komplikasyonlar, uygulanan tedaviler, YBÜ yatış süresi, invazif mekanik ventilasyon gereksinimi, ve hastalık şiddeti ile PCS gelişme riski arasındaki ilişki araştırılmak istenmiştir.

Hastane bilgi sistemi veri kayıtlarından hastaların YBÜ yatışı sırasındaki APACHE II skorları, maksimum SOFA skorları, aşılanma durumu, en kötü PaO_2/FiO_2 oranları, YBÜ yatışı sırasında gelişen ekstrapulmoner organ hasarı ve diğer komplikasyonlar(pnömotoraks, mediastinal amfizem, atelektazi, DVT, pulmoner emboli, hemoraji, serebrovasküler olay) belirlendi. Uygulanan tedaviler (antiviral ajanlar, kortikosteroid ve diğer immunsupresan ajanlar, antikoagülan ajanlar, konvelesan plazma, nöromüsküler blokörler, sedatif ajanlar) ve maksimum solunum destek yöntemleri (nazal kanül, basit yüz maskesi, rezervuarlı oksijen maskesi, HFNO, NIMV, IMV, Ekstrakorporeal Membran Oksijenasyonu(ECMO) kaydedildi.

Akut böbrek hasarı, serum kreatininde 48 saat içinde >0,3 mg/dL'lik bir artış, ya da 7 gün içinde serum kreatinin düzeyinde bazal değerinin 1,5 katına kadar artış(bazal değer biliniyor yada varsayılan), ya da altı saat boyunca idrar hacminin <0,5 mL/kg/saat olması tanımlandı.

Miyokardiyal hasar, serum kardiyak troponin seviyeleri üst referans sınırının 99. persentilinin üzerinde olması ya da elektrokardiyografi ve ekokardiyografide yeni anormalliklerin varlığı olarak tanımlandı.

Akut karaciğer hasarı, normal ALT ve/veya AST seviyelerinin üst sınırlarından en az 3 kat yükselme olması ya da normal ALP, GGT ve/veya toplam bilirubin seviyelerinin üst sınırlarından en az 2 kat yükselmesi olarak tanımlandı.[139]

Hastaların kontrol toraks BT verileri "British Society of Toracic Imaging" (BSTI)' e göre yorumlandı (Tablo 4). [140]

Tablo 4: Hastaların kontrol toraks BT verileri sınıflandırılması

1-Normal	Normal/ COVID-19 öncesi döneme dönmüş
2-İyileşmekte olan	Önemli fibrozis bulguları ya da ilişkili durumlar olmayan
3-Stabil	Son BT görüntülemesinden bu yana değişmemiş/kalıcı
4-Fibrozis	Fibrozis ± inflamatuar değişiklik
5-Komplikasyon ya da non-COVID hastalık	• Pnömotoraks, pnömomediastinum • Non-COVID-19 enfeksiyonu • COVID-19 ile ilişkili olmadığı düşünülen interstisyel akciğer hastalığı • Akciğer malignitesi

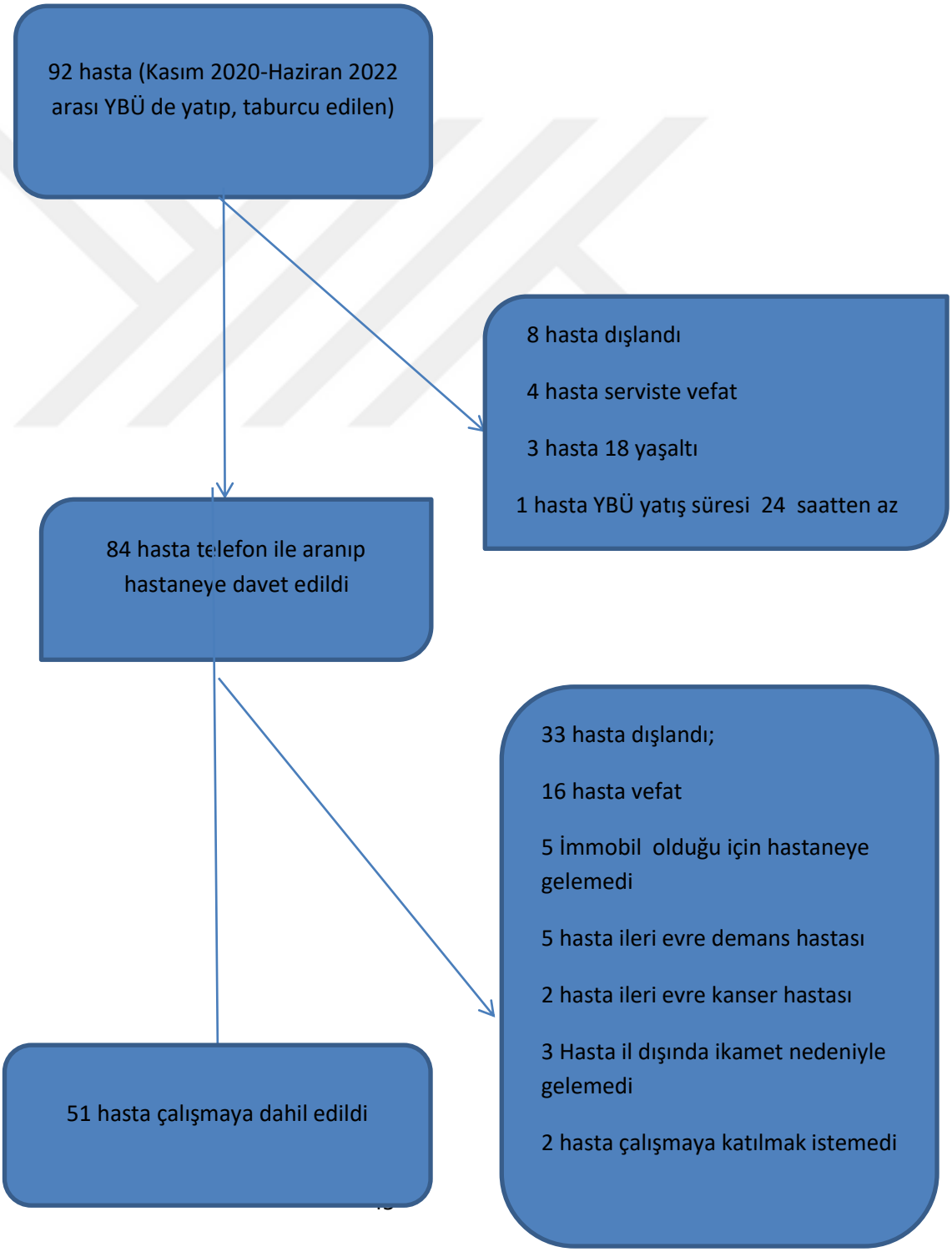
4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizi IBM SPSS Statistics 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) paket programı kullanılarak gerçekleştirildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov–Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma şeklinde, normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler ise medyan (25.–75. persentil) olarak sunuldu. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde (%) olarak ifade edildi.

5.BULGULAR

01.11.2020– 01.06.2022 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi YBÜ'de COVID-19 nedeniyle tedavi edilip taburcu edilen toplam 92 hasta değerlendirmeye alınmış, 51 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Şekil 7 : Akış diyagramı



Çalışmaya dahil edilen 51 hastanın 26'sı(%51) kadın, 25'i (%49) erkekti. Hastaların yaş ortanca değeri 58 (42-66) yıl olarak hesaplandı. YBÜ'ye yatış gününe ait APACHE II skoru ortanca 12(9-15), maksimum SOFA skoru ortanca 5(3-7) olarak saptandı. YBÜ'de yatış süresi ortanca 11(6-19) gün, taburculuk sonrası değerlendirme zamanı ortanca 20(16-24) ay sonra olarak belirlendi.

34(%66,6) hastada en az bir komorbid hastalık mevcuttu. En sık izlenen komorbid hastalıklar arasında; 19(%37,3) KVH, 16(%31,4) DM ve 10(%19,6) obezite yer aldı. Ayrıca 8(%15,7) hastada gebelik mevcuttu. Hastaların 19(%37,3)'u hiç COVID-19 aşısı olmamış, 24(%47,1)'ü eksik aşılanmış, 8(%15,7)'i ise tam aşılı idi. (Tablo 5)

Tablo 5: Çalışma grubunun demografik ve klinik verileri

	N=51
Cinsiyet	
• **Kadın**	26 (%51)
• **Erkek**	25 (%49)
Yaş(yıl)	58 (42-66)
APACHE II*	12 (9-15)
Maksimum SOFA[£]	5 (3-7)
Komorbiditeler	
• **Akciğer hastalığı**	6 (%11,8)
• **Kardiyovasküler hastalık**	19 (%37,3)
• **DM**	16 (%31,4)
• **Nörolojik hastalık**	5 (%9,8)
• **Otoimmün hastalık**	6 (%11,8)
• **Kronik böbrek hastalığı**	3 (%5,9)

• **Obezite**	10 (%19,6)
• **Malignite**	3 (%5,9)
Gebelik durumu	8 (%15,7)
Aşı durumu	
• **Aşısız**	19 (%37,3)
• **Eksik aşılı**	24 (%47,1)
• **Tam aşılı**	8 (%15,7)
YBÜ de yatış süresi(gün)	11 (6-19)
Değerlendirme için geçen süre (ay)	20 (16-24)

Değerler N (%) ya da ortanca (25-75 % CI) olarak verilmiştir.
* Yatış günü hesaplanan APACHE II skoru
£ Yatış sürecinde hesaplanan en yüksek SOFA skoru

Hastaların hastaneye yatış günü BT bulguları incelendiğinde, 42(%82,4) hastanın hastane otomasyon siteminde kayıtlı toraks BT'si mevcuttu. 31(%73,8) hastanın BT'si tipik-olası COVID-19, 5(%11,9)'i COVID-19 için belirsiz, 3(%7,1)'ü atipik COVID-19 ve 3(%7,1)'ü normal olarak rapor edilmişti. 35(%83,3) hastanın akciğer tutulumu bilateral, 32(%82,1) hastanın diffüz, 29(%74,3)'u orta-ağır olarak raporlanmıştı.(Tablo 6)

Tablo 6: Çalışma grubunun yatış gününe ait toraks BT verileri(Bakınız genel bilgiler Tablo 1, sayfa 9)

	N=42(100)
Toraks BT kategorisi	
• **Normal**	3 (7,1)
• **Tipik-olası COVID-19**	31 (73,8)
• **COVID-19 için belirsiz**	5 (11,9)
• **Atipik COVID-19**	3 (7,1)
Toraks BT tutulum şekli	

• **Unilateral**	4 (10,2)
• **Bilateral**	35 (89,8)
Toraks BT tutulum şiddeti	
• **Lokal**	7 (17,9)
• **Diffüz**	32 (82,1)
Toraks BT ciddiyet skorlaması	
• **Hafif**	10 (25,7)
• **Orta-ağır**	29 (74,3)

Değerler N (%) olarak verilmiştir.
* Yatış günü hesaplanan APACHE II skoru

Hastaların YBÜ takiplerinde alınan arterial kan gazı analizleri incelendiğinde; 25(%49) hastanın en kötü PaO_2 /FiO_2 oranı <100, 19(%37,3)'u 100-200 arasında, 7(%13,7)'si >200 olduğu tespit edildi.

Sekonder organ hasarı gelişimi incelendiğinde; 14(%27,4) hastada akut karaciğer hasarı, 10(%19,6) akut miyokard hasarı, 5(%9,8) akut böbrek hasarı gelişimi saptandı. Ayrıca 5(%9,8) hastada şok gelişimi nedeniyle vazopressör ajan kullanımı gerekmiştir.

Arterial emboli 3(%5,8), akut koroner sendrom 3(%5,8), pnömotoraks/pnömomediastinum 2(%3,9), pulmoner emboli 2(%3,9), diyabetik ketoasidoz 2(%3,9), Hepatit B aktivasyonu 2(%3,9), perikardiyal efüzyon 1(%1,9), plevral efüzyon 1(%1,9) hastada görülmüştür.(Tablo 7).

Tablo 7: Çalışma grubunun klinik verileri

En kötü PaO_2 /FiO_2 oranı	**N=51 (100)**
• <100	25 (49)
• 100-200	19 (37,3)

• >200	7 (13,7)
Sekonder organ hasarı	
• Akut karaciğer hasarı	14 (27,4)
• Akut miyokard hasarı	10 (19,6)
• Akut böbrek hasarı	5 (9,8)
• Organ hasarı gelişmeyen	22(43,1)
Komplikasyon	
• Arterial emboli	3 (5,8)
• Akut koroner sendrom	3 (5,8)
• Pnömotoraks/pnömomediastinum	2 (3,9)
• Pulmoner emboli	2 (3,9)
• Diyabetik ketoasidoz	2 (3,9)
• Hepatit B aktivasyonu	2 (3,9)
• Perikardiyal efüzyon	1 (1,9)
• Plevral efüzyon	1 (1,9)
Şok	5(9,8)

Değerler N (%) olarak verilmiştir.

Hastaların YBÜ'de uygulanan en yüksek solunum destek tedavileri Tablo 8'de görülmektedir. Hastaların %49'una en yüksek solunum desteği olarak NIMV, %26'sına HFNO, %7,8'ine IMVuygulanmıştır. 1 hastaya ECMO uygulanması gerekmiştir.(Tablo 8)

Tablo 8: Çalışma grubunun oksijen tedavi verileri

Uygulanan en yüksek solunum destek yöntemi	**N=51(100)**
• **Nazal kanül**	4 (7,8)
• **Basit oksijen maskesi**	5 (9,8)
• **Geri solumasız rezervuarlı oksijen maskesi**	1 (1.9)
• **Yüksek akımlı nazal oksijen(HFNO)**	11 (21,6)
• **Non-invaziv mekanik ventilasyon(NIMV)**	25 (49)
• **İnvaziv mekanik ventilasyon(IMV)**	4(7,8)
• **ECMO**	1(1.9)

Değerler N (%) olarak verilmiştir.

Uygulanan medikal tedaviler incelendiğinde; 34(%66,6) hasta favipiravir, 11(%21,5)'i hidroksiklorokin olmak üzere 45(%88.1)'i antiviral ajan almıştır. 2(%3,9) hasta IL-1 reseptör antagonisti (Anakinra), 5(%9,8) hasta IL-6 reseptör antagonisti (Tosilizumab), 2(%3,9) hasta IVIG, 2(%3,9) hasta konvelesan plazma tedavisi almıştır. Ayrıca 2(%3,9) hastada nöromusküler bloker ajan kullanılmış ve 29(%56,9) hasta sedatize edilmiştir.(Tablo 9)

Tablo 9: Çalışma grubunun medikal tedavi verileri

	N=51(100)
Nöromusküler bloker ajan kullanımı	
• **Evet**	2(3,9)
• **Hayır**	49(96,1)
Sedatif ajan kullanımı	
• **Evet**	29(56,9)
• **Hayır**	22(43,1)
Anti-viral ilaçlar	
• **Favipiravir**	34(66,6)
• **Hidroksiklorokin**	11(21,5)
Anti-sitokin ilaçlar	
• **IL-1 reseptör antagonisti**	2(3,9)
• **IL-6 reseptör antagonisti**	5 (9,8)
• **IVIG**	2 (3,9)
Kortikosteroid	
• **Evet**	44(86,3)
• **Hayır**	7(13,7)
Antikoagülan	
• **Evet**	49(96,1)
• **Hayır**	2(3,9)
Konvelesan plazma	
• **Evet**	2(3,9)
• **Hayır**	49(96,1)

Değerler N (%) olarak verilmiştir.

26 kadın hastanın 25(% 96,15)'i , 25 erkek hastanın tamamı(% 100) PCS semptomu bildirmiştir. Sorgulanan semptomlar arasında sırasıyla; 39(%76,4) yorgunluk, 34(%66,6) hafıza kusuru , 28(%54,9) uyku bozukluğu ve 25(%49) nefes darlığı en yaygın semptomlar olarak saptandı.(Tablo 10)

Tablo 10: Çalışma grubunda gözlenen PCS semptomlarının sıklığı

Semptomlar	**N=51(100)**
Yorgunluk	39/51 (76,4)
Hafıza kusuru	34/51 (66,6)
Uyku bozukluğu	28/51 (54,9)
Nefes darlığı	25/51 (49)
Günlük işleri yapmakta zorluk	23/51 (45)
Konsantrasyon eksikliği	19/51 (37,2)
Baş dönmesi veya denge sorunları	18/51 (35,2)
Öksürük	18/51 (35,2)
Yürüme güçlüğü	16/51 (31,3)
İştahsızlık	13/51 (25,4)
Eklem ağrısı	13/51 (25,4)
Başağrısı	12/51 (23,5)
Kas ağrısı	11/51 (21,5)
Kilo kaybı	10/51(19,6)
Cinsel sorunlar	10/51 (19,6)
Uzuvlarda karıncalanma veya uyuşukluk	10/51 (19,6)
Beraber yaşadığınız aile bireyleri ile geçinememe	9/51 (17,6)

Saç dökülmesi	9/51 (17,6)
Düşük derecede ateş	8/51 (15,6)
Ciltte döküntü veya kızarıklık	8/51 (15,6)
Kas güçsüzlüğü	8/51 (15,6)
Görme kusuru	8/51(15,6)
Çarpıntı	7/51 (13,7)
Kabızlık	7/51 (13,7)
İşten ayrılma, iş değişikliği	6/51 (11,7)
Koku alma bozukluğu	6/51(11,7)
Göğüs ağrısı	6/51 (11,7)
Yutma güçlüğü	6/51 (11,7)
Tat alma bozukluğu	6/51(11,7)
Kulak çınlaması veya duyma kusuru	4/51 (7,8)
Karın ağrısı	4/51 (7,8)
Bayılma veya nöbet geçirme	2/51(3,9)
İshal	2/51 (3,9)
Kanama	1/51 (1,9)

Değerler N (%) olarak verilmiştir.

BDÖ'ye göre çalışma grubunun 28(%54,9)'i minimal depresif belirtiler gösterirken, 10(%19,6)'u hafif, 8(%15,6)'i orta, 5(% 9,8)'i şiddetli depresif belirtiler gösteriyordu. (Tablo 11)

Tablo 11: BDÖ toplam puan ortalamaları

		N=51	(%)
0-9	Minimal	28	54,9
10-16	Hafif depresyon	10	19,6
17-29	Orta Şiddetli Depresyon	8	15,6
30-63	Ağır Şiddetli Depresyon	5	9,8
Toplam		51	100

BDÖ; Beck depresyon ölçeği

Çalışma grubunun, MoCA ölçeği toplam puanı değerlendirildiğinde, 23(%45,1) kişinin 21 puan altında aldığı görülmüştür. TSSB ölçeği ile değerlendirmede ise 8(%15,7) kişiye TSSB tanısı konulmuştur. (Tablo 12)

Tablo 12: Çalışma grubunun Montreal bilişsel değerlendirme ölçeği ve travma sonrası stres bozukluğu ölçeği verileri

	N=51(100)
Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği	
≥21	28 (54,9)
<21	23 (45,1)
Travma Sonrası Stres Bozukluğu	
Var	8 (15,7)
Yok	43 (85,3)

Değerler N (%) olarak verilmiştir.

Nefes darlığı, öksürük, göğüs ağrısı gibi göğüs hastalıkları semptomu olan toplam 37 hastanın toraks BT bulguları incelendiğinde; 18(%48,6)'inde fibrozis, 8(%21,6)'i stabil, 6(%16,2)'sı iyileşmekte olan, 2(%5,4)'si normal, 3(%8,1)'ü komplikasyon ya da non-COVID hastalık olarak değerlendirilmiştir. (Tablo 13)

Göğüs hastalıkları semptomu olan toplam 39 hastanın SFT verileri incelendiğinde; 35(%85,4) normal, 3(%7,3) obstrüktif tip bozukluk, 1(%2,4) restriktif tip bozukluk olduğu görülmüştür. Obstrüktif tip bozukluk olan 1 hastanın öncesinde KOAH hastalığı mevcut iken 2 hastanın öncesinde her hangi bir akciğer patolojisi yoktu. Restriktif tip bozukluğu olan bir hastanın öncesinde herhangi bir akciğer patolojisi yoktu. İleri derecede nefes darlığı olan iki hasta SFT'ye uyum sağlayamadı. (Tablo 13)

Tablo 13: Solunum yolları semptomları olan PCS hastalarının kontrol BT ve SFT verileri

Kontrol BT	**N=39(100)**
• **Normal**	2(5,4)
• **İyileşmekte olan**	6(16,2)
• **Stabil**	8(21,6)
• **Fibrozis**	18(48,6)
• **Komplikasyon ya da non-COVID hastalık**	3(8,1)
SFT	
• **Normal**	35 (85,3)
• **Obstrüktif**	3(7,2)
• **Restriktif**	1(2,4)
• **Uyum sağlayamayan**	2(4,8)

Değerler N (%) olarak verilmiştir.

Kas ağrısı ve uzuvlarda karıncalanma veya uyuşukluk şikayeti olan 10 hastadan 5'ine EMG çekildi. YBÜ' de 8 gün tedavi gören ve bu süreçte hiç entübe olmayan ve prone pozisyona alınmayan bir hastada sol medial epikondil seviyesinde ulnar sinir tuzak nöropati saptandı. YBÜ' de 70 gün tedavi gören ve bu süreçte ECMO ve aralıklı prone poziyon uygulanan bir

gebede sağ fibular sinir de ileti bozukluğu ve sağ diz altı kaslarda miyopati ile uyumlu kronik nörojenik motor ünit potansiyel(MÜP) değişiklikler izlendi. 3 hastanın EMG sonuçları normal elektrofizyolojik sınırda saptandı.

6.TARTIŞMA

Pandeminin başlangıcından itibaren en önemli endişe kaynağı yüksek hasta yükü nedeniyle hastalara hastane servislerinde ve YBÜ'de yer bulunamaması, ekipman tedarikinde yetersiz kalınması ve yüksek mortalite oranları iken ilerleyen dönemde aşıların geliştirilmesi, virusun mutasyonu gibi sebeplerle vaka sayısı azalınca başka bir halk sağlığı sorunu ile yüzleşildi; PCS. PCS'nin kümülatif insidansının 400 milyon olduğu tahmin edilmektedir. Bu yüksek insidans nedeniyle yapılan harcamalar, yıllık dünya global ekonomisinin %1'ine tekabül etmektedir.[141]

Küresel COVID-19 pandemisi görünürde akut etkilerinin büyük bir kısmını yitirmiş olsa da, SARS-CoV-2 enfeksiyonunun kalıcı ve uzun dönem sonuçlarının incelenmesine yönelik gereksinim devam etmektedir. Bu çalışma, COVID-19 nedeniyle YBÜ'de tedavi gören hastalarda PCS gelişimini değerlendiren tek merkeze ait ancak YBÜ taburculuğu sonrası geç dönemde (ortanca 20, 16-24 % CI, ay) hastaların değerlendirildiği kıymetli bir çalışmadır. Çalışmamızın ana bulguları, YBÜ'de izlenen COVID-19 hastalarında PCS'nin hem çok yüksek bir prevalansa (%96,1) sahip olduğunu, hem de sıklıkla birden fazla sistemi etkilediğini göstermektedir.

Bu çalışmada YBÜ taburculuğundan 20(16-24) ay sonraki PCS prevalansı (%96,1) mevcut literatürdeki verierden belirgin şekilde yüksektir. YBÜ popülasyonlarında PCS sıklığı genellikle %40–80 arasında bildirilmiştir.[122,142,143] Bu durum, PCS'nin yalnızca akut enfeksiyonun uzamış bir yansıması değil, farklı patofizyolojik mekanizmaların etkisiyle şekillenen uzun süreli bir sendrom olduğu görüşünü desteklemektedir.

Bu yüksek prevalansın ortaya çıkmasında, çalışmamızdaki hasta popülasyonunun klinik özellikleri belirleyici görünmektedir. Hastaların önemli bir bölümünde ileri yaş(median 58 yıl),ağır hipoksemi, yaygın ve bilateral akciğer tutulumu ve yüksek oranlarda sekonder organ

hasarı gibi PCS gelişimi için risk faktörleri mevcuttu. Ayrıca COVID-19 hastalarında sıklıkla uygulanan kortikosteroidler, kas gevşeticiler başta olmak üzere uygulanan tedaviler, sedasyon, immobilizasyon ve uzamış yatış süresi de hem fiziksel hem de bilişsel ve psikolojik sekellerin sıklığına katkıda bulunmuş olabilir. Ayrıca değerlendirmenin YBÜ taburculuğu sonrası uzun bir zaman dilimi sonrası yapılmış olması, akut dönem sonrasında ortaya çıkan ve ya zamanla gerilemeyen semptomların daha net biçimde ortaya konmasını sağlamıştır. Bu bulgular, PCS'nin ağır COVID-19 geçiren hastalarda geçici bir durumdan ziyade kronik bir klinik tablo hâline gelebileceğini düşündürmektedir.

Literatüre baktığımızda; Huang ve ark.'nın 1119 kişilik 6 ve 24 aylık takip çalışmasında PCS prevalansı sırasıyla % 68 ve % 55 olarak rapor edilmiştir.[144] Berentschot ve ark.'nın 650 kişilik çok merkezli prospektif kohort çalışmasında; hastalar taburculuk sonrası 3.,6.,9,12. ve 24. aylarda takip edilmiş ve YBÜ'de tedavi görenler ile YBÜ'de tedavi görmeyenlerdeki PCS prevalansı karşılaştırılmıştır. YBÜ'de tedavi görenlerde sırasıyla; %93, %91, %81, %78 olurken, YBÜ'de tedavi görmeyenlerde PCS prevalansı sırasıyla; %87, %77, %74, %69 olarak bulunmuştur.[145] Neville ve ark., YBÜ'de tedavi edilen ağır COVID-19 hastalarını değerlendirdikleri çalışmalarında, 6 aylık takipte hastaların önemli bir kısmında fiziksel fonksiyonlarda ve yaşam kalitesinde kalıcı bozulmalar saptamış, özellikle ağır solunum yetmezliği ve uzun yoğun bakım yatışı olan hastalarda iyileşmenin daha yavaş seyrettiğini bildirmiştir.[146]

Çalışmamızda en sık görülen semptomlar olan yorgunluk (%76,4), hafıza kusuru (%66,6), uyku bozukluğu (%54,9) ve nefes darlığı (%49) sıklıkları PCS literatürüyle genel olarak uyumludur. Geng ve ark.'nın yaptığı 13.647 hastayı içeren çalışmada; yorgunluk (% 67), bilişsel etkilenme (% 63) ve uyku bozukluğu (% 45) PCS'nin en sık bulguları olarak bildirilmiştir.[147] Ancak çalışmamızdaki oranların daha yüksek olması, hasta

popülasyonumuzun yalnızca YBÜ'de tedavi gören orta-ağır COVID-19 hastalarından oluşmasına bağlanabilir.

Bu çalışmada nörokognitif fonksiyonlarda etkilenme etkilenme sıklığı %45,1 olarak bulunmuştur ve bu oran birçok uluslararası çalışmadan yüksektir. COVID-19 sonrası nörokognitif fonksiyon bozukluğu sıklığı genellikle %20–40 aralığında bildirilmiştir.[148–151] Hipoksemi, yoğun inflamatuar süreç, deliryum, uzun yatış süresi ve sedasyon nörokognitif fonksiyonlardaki bozulmada etkili faktörlerdir. SARS-CoV-2'nin nörotropik bir virüs oluşu, mikrotrombotik süreçler ve endotel disfonksiyonu da bilişsel fonksiyonlardaki bozulmaya katkıda bulunmaktadır .[152,153]

Çalışmada saptanan depresyon sıklığı, literatürdeki verilerle benzerdir. Çalışmamızda orta-ağır depresyon %25,4 olup, daha önce yapılan bir meta-analizle %23 oranıyla uyumludur.[154] qqqqqqYBÜ deneyiminin kendisi depresyon, anksiyete ve TSSB gelişimi için bilinen bir risk faktörüdür.[155,] YBÜ'de tedavi olduktan sonraki bir yıl içinde hastaların yaklaşık %33'ünde anksiyete ve depresyon, %20'sinde ise klinik olarak önemli TSSB semptomları gözlenmektedir. [156] Çalışmamızda TSSB oranı %15,7 olarak kaydedilmiş olup, önceki çalışmaların sonuçları ile uyumludur. Uluslararası çalışmalarda TSSB oranı %10-%30 arasında bildirilmiştir.[157]

Akciğer bulguları radyolojik açıdan dikkat çekicidir. Fibrotik değişiklik ve diğer akciğer bulgularının görülme sıklığı % 48,6 olup, YBÜ popülasyonlarında bildirilen %30–50 aralığının üst sınırında yer almaktadır.[158–160] Akut dönemdeki diffüz tutulum (% 82,1), ağır hipoksemi ve mekanik ventilasyon gereksinimi potansiyeli fibrozis gelişimi için başlıca risk faktörleridir. Spirometri sonuçlarının %85,4 oranında normal bulunması, fibrozisin SFT'yi etkilecek kadar yaygın olmaması nedeniyle açıklanabilir.[161]

Tablo 14. PCS'nin Sistemlere Göre Klinik Yansımaları: Çalışmamız ve Literatürün Birlikte Değerlendirilmesi

Sistem	Çalışma Bulgusu	Literatür Aralığı	Olası Mekanizma
Solunum	%48,6 fibrozis	%30–50 ([165-167])	ARDS sonrası remodeling, fibroblast aktivasyonu
Nörokognitif	%45,1 MoCA <21	%20–40 ([155])	Nöroinflamasyon, mikrotromboz, hipoksi
Psikiyatrik	%25,4 orta-ağır depresyon	%20–30 ([161])	Sitokin aracılı nöromodülasyon, HPA aksı bozulması
Nöromüsküler	%19,6 CIP/CIM bulguları	%10–30 ([115,169])	İmmobilizasyon, steroidler, kas katabolizması

Nöromüsküler semptomu olan 10 hastanın 5 tanesine EMG uygulandı. Bunlardan iki tanesinde nöropati saptandı. Yoğun bakım kaynaklı nöromüsküler semptomlarda Critical Illness Polyneuropathy/Critical Illness Myopathy(CIP/CIM) özellikle uzun yatış süresi, kortikosteroidler ve nöromusküler bloker kullanımı, sedasyon, çoklu organ yetmezliği, hiperglisemi, direkt viral invazyon ve sistemik inflamasyon ile ilişkilendirilmiştir.[162] COVID-19 a bağlı nöropatide; otoimmün nöropati, küçük lif nöropatisi(SFN), endotelit ile birlikte mikrotrombüsün rol oynadığı öne sürülmektedir. Mikroglia aktivasyonu ve sitokin aracılı nöroinflamasyonun da COVID-19 a bağlı nöropatide rol oynadığı gösterilmiştir. Bunu yanında kompresyon (pron pozisyonda ulnar sinir kompresyonu gibi), hipoksemi, elektolit bozuklukları, B12, folat eksikliği gibi faktörler nöropati patogenezinde rol oynayabilir.[163]

Çalışmamızda aşılanma oranının düşük olması (%15,7 tam aşılı), PCS'nin bu kadar yüksek görülmesine katkıda bulunmuş olabilir. Aşılamanın PCS riskini %25–50 azalttığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır.[164]

Bu çalışmanın en önemli limitasyonu tek merkezli olması ve örneklem büyüklüğünün yeterince geniş olmamasıdır. Hastaların YBÜ yatışı sonrası 20 (16-24) ay gibi uzunca bir süre sonra PCS'nin multisistem semptomları açısından sorgulanması, gerekli laboratuar ve radyolojik tetkiklerinin yapılması ise çalışmanın güçlü yanıdır.

Genel olarak, çalışmamız PCS'nin YBÜ hastalarında uzun süre devam eden, sıklıkla birden fazla sistemi tutan ve çok yüksek insidansa sahip bir klinik tablo olduğunu güçlü biçimde göstermektedir. Ağır hipoksemi, yüksek inflamasyon, organ hasarı, kortikosteroidler, kas gevşeticiler başta olmak üzere uygulanan tedaviler, uzun yatış ve psikososyal streslerin birleşimi PCS'nin fizyopatolojisini şekillendirmektedir. Literatürde de önerildiği gibi, YBÜ sonrası PCS açısından uzun dönem takip, tarama ve multidisipliner yaklaşımın zorunlu olduğu açıktır.

7.SONUÇ

Bu çalışma, COVID-19 nedeniyle YBÜ'de tedavi edilen hastalarda PCS'nin yüksek sıklıkla görüldüğünü ve genellikle birden fazla sistemi etkilediğini ve uzun süreli klinik bir tablo olduğunu düşündürmektedir. Çalışma YBÜ taburculuğundan 20(16-24) ay sonra yapılmasına rağmen hastaların büyük çoğunluğunda yorgunluk, nörokognitif fonksiyonlarda bozukluk, uyku düzensizliği, nefes darlığı ve psikolojik semptomların devam ettiği belirlenmiştir. Akciğerlerde fibrotik değişikliklerin yüksek oranda izlenmesi, nörokognitif performansın hastaların yaklaşık yarısında anlamlı düzeyde bozulmuş olması ve psikiyatrik semptomların belirgin şekilde devam etmesi, PCS'nin yalnızca akut hastalığın bir uzantısı değil, kalıcı bir sağlık sorunu olma potansiyeli olduğunu göstermektedir.

Bu bulgular, YBÜ'den taburcu olan COVID-19 hastalarının fiziksel, psikolojik ve kognitif fonksiyonları açısından uzun süreli izlem gerektirdiğini ortaya koymaktadır. YBÜ sonrası hastaların takibinde; özellikle göğüs hastalıkları, nöroloji, psikiyatri, fizik tedavi ve kardiyoloji gibi branşların birlikte yer aldığı multidisipliner bir yaklaşım gerekmektedir. Çalışmamız, bu hasta grubunda, düzenli kontrol randevularının, psikiyatrik taramaların, bilişsel değerlendirmelerin ve erken rehabilitasyonun önemini açıkça göstermektedir.

.

8.ÖZET

Amaç:

Bu çalışma, COVID-19 nedeniyle YBÜ'de tedavi edilen yetişkin hastalarda PCS gelişim sıklığını, semptomların dağılımını ve uzun dönem klinik sonuçları değerlendirmek amacıyla yapılmıştır.

Gereç ve Yöntem:

1.11.2020 ile 1.06.2022 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi YBÜ'de COVID-19 nedeniyle en az 24 saat tedavi gören, 18 yaş üstü ve taburcu edilmiş 51 hasta çalışmaya dâhil edilmiştir. Hastalara telefon ile ulaşılarak poliklinik kontrolüne çağrılmış, PCS semptomları standart anket formu kullanılarak sorgulanmıştır. Ayrıca Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ), Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği (MoCA) ve Travma Sonrası Stres Bozukluğu ölçeği uygulanmıştır. Gerektiğinde ilgili branşlarca ileri tetkikler (toraks BT, SFT, kardiyak değerlendirme, EMG vb.) yapılmıştır. YBÜ dönemine ait klinik bulgular, uygulanan tedaviler ve gelişen komplikasyonlar hastane kayıtlarından elde edilmiştir.

Bulgular:

Çalışmaya alınan hastaların ortanca yaşı 58 (42–66) olup, %51'i kadın ve %49'u erkekti. Hastaların %96,1'i en az bir PCS semptomu bildirmiştir. En yaygın semptomlar yorgunluk (%76,4), hafıza kusuru (%66,6), uyku bozukluğu (%54,9) ve nefes darlığı (%49) olarak saptanmıştır. Hastaların %45,1'inde MoCA puanı 21'in altında bulunarak belirgin nörokognitif bozukluk tespit edilmiştir. BDÖ sonuçlarına göre, %19,6 hastada hafif depresyon, %25,4 hastada orta–ağır depresyon izlenmiş; %15,7 hastada TSSB tanısı konulmuştur. Toraks BT'si çekilen hastaların %48,6'sında fibrotik değişiklik mevcuttur.

Sonuç:

COVID-19 nedeniyle YBÜ'de tedavi edilen hastalarda PCS'nin prevalansı son derece yüksek olup, semptomlar fiziksel, psikolojik ve kognitif alanlarda geniş bir yelpazeye yayılmaktadır. Orta-ağır COVID-19 geçiren hastalarda PCS semptomlarının uzun sürdüğü görülmektedir. Çalışma sonuçları YBÜ sonrası COVID-19 hastalarının PCS açısından taranmalarının multidisipliner yaklaşım gerektirdiğini ortaya koymaktadır.

9. ABSTRACT

Objective:

This study aimed to evaluate the prevalence of post-COVID syndrome (PCS), the distribution of symptoms, and long-term clinical outcomes in adult patients treated in the intensive care unit (ICU) due to COVID-19.

Materials and Methods:

Between November 1, 2020, and June 1, 2022, a total of 51 patients aged 18 years or older who were treated for at least 24 hours in the Intensive Care Unit (ICU) of Kocaeli University Faculty of Medicine due to COVID-19 and subsequently discharged were included in the study. Patients were contacted by telephone and invited for outpatient follow-up visits, during which PCS symptoms were assessed using a standardized questionnaire. In addition, the Beck Depression Inventory (BDI), Montreal Cognitive Assessment (MoCA), and Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD) scale were administered. When clinically indicated, further diagnostic evaluations were performed by relevant specialties, including thoracic computed tomography (CT), pulmonary function tests (PFTs), cardiac evaluation, electromyography (EMG), and others. Clinical findings during the ICU stay, administered treatments, and developed complications were obtained from hospital records.

Results:

The median age of the patients was 58 years (42–66); 51% were female and 49% were male. At least one PCS symptom was reported by 96.1% of the patients. The most common symptoms were fatigue (76.4%), memory impairment (66.6%), sleep disturbances (54.9%), and dyspnea (49%). A MoCA score below 21, indicating significant neurocognitive impairment, was observed in 45.1% of the patients. According to BDI results, 19.6% of patients had mild depression and 25.4% had moderate-to-severe depression; PTSD was

diagnosed in 15.7% of patients. Fibrotic changes were detected in 48.6% of patients who underwent thoracic CT.

Conclusion:

The prevalence of PCS is extremely high among patients treated in the ICU due to COVID-19, with symptoms spanning a wide range of physical, psychological, and cognitive domains. PCS symptoms tend to persist for a prolonged period in patients who experienced moderate-to-severe COVID-19. These findings highlight the need for systematic PCS screening and a multidisciplinary follow-up approach in post-ICU COVID-19 patients.

10. EKLER

10.1: PCS semptom sorgulama anket formu

COVİD-19 enfeksiyonu öncesinde olmayıp, tedavi süresinde veya sonrasında ortaya çıkan ve halen devam eden şikayetiniz var mı?	EVET	HAYIR
Başağrısı		
Baş dönmesi veya denge sorunları		
Bayılma veya nöbet geçirme		
Koku alma bozukluğu		
Görme kusuru		
Tat alma bozukluğu		
Kulak çınlaması veya duyma kusuru		
Uyku bozukluğu		
Hafıza kusuru		
Konsantrasyon eksikliği		
Saç dökülmesi		
Nefes darlığı		
Öksürük		
Göğüs ağrısı		
Çarpıntı		
Karın ağrısı		
Kabızlık		
İshal		
Kilo kaybı		

Yutma güçlüğü		
İştahsızlık		
Uzuvlarda karıncalanma veya uyuşukluk		
Kas ağrısı		
Eklem ağrısı		
Kas güçsüzlüğü		
Yorgunluk		
Yürüme güçlüğü		
Kanama		
Cinsel sorunlar		
Düşük derecede ateş		
Ciltte döküntü veya kızarıklık		
Günlük işleri yapmakta zorluk		
Beraber yaşadığınız aile bireyleri ile geçimsizlik		
İşten ayrılma, iş değişikliği		
Arkadaşlarla ilişkilerde bozulma		

10.2: Beck depresyon ölçeği

Aşağıda, kişilerin ruh durumlarını ifade ederken kullandıkları bazı cümleler verilmiştir. Her madde, bir çeşit ruh durumunu anlatmaktadır. Her maddede o ruh durumunun derecesini belirleyen 4 seçenek verdır. Lütfen bu seçenekleri dikkatle okuyunuz. Son bir hafta içindeki (şu an dahil) kendi ruh durumunuzu göz önünde bulundurarak, size en uygun olan ifadeyi

bulunuz. Daha sonra, o madde numarasının karşısında, size uygun ifadeye karşılık gelen seçeneği bulup işaretleyiniz.

1- **a)** Kendimi üzgün hissetmiyorum.

b) Kendimi üzgün hissediyorum.

c) Her zaman için üzgünüm ve kendimi bu duygudan kurtaramıyorum.

d) Öylesine üzgün ve mutsuzum ki dayanamıyorum.

2- **a)** Gelecekten umutsuz değilim.

b) Geleceğe biraz umutsuz bakıyorum.

c) Gelecekten beklediğim hiçbir şey yok.

d) Benim için bir gelecek yok ve bu durum düzelmeyecek.

3- **a)** Kendimi başarısız görmüyorum.

b) Çevremdeki birçok kişiden daha fazla başarısızlıklarım oldu sayılır.

c) Geriye dönüp baktığımda, çok fazla başarısızlığımın olduğunu görüyorum.

d) Kendimi tümüyle başarısız bir insan olarak görüyorum.

4- **a)** Herşeyden eskisi kadar zevk alabiliyorum.

b) Herşeyden eskisi kadar zevk alamıyorum.

c) Artık hiçbirşeyden gerçek bir zevk alamıyorum.

d) Bana zevk veren hiçbirşey yok. Her şey çok sıkıcı.

5- **a)** Kendimi suçlu hissetmiyorum.

b) Arada bir kendimi suçlu hissettiğim oluyor.

c) Kendimi çoğunlukla suçlu hissediyorum.

d) Kendimi her an için suçlu hissediyorum.

6- **a)** Cezalandırıldığımı düşünmüyorum.

b) Bazı şeyler için cezalandırılabileceğimi hissediyorum.

c) Cezalandırılmayı bekliyorum.

d) Cezalandırıldığımı hissediyorum.

7- **a)** Kendimden hoşnutum.

b) Kendimden pek hoşnut değilim.

c) Kendimden hiç hoşlanmıyorum.

d) Kendimden nefret ediyorum.

8- **a)** Kendimi diğer insanlardan daha kötü görmüyorum.

b) Kendimi zayıflıklarım ve hatalarım için eleştiriyorum.

c) Kendimi hatalarım için çoğu zaman suçluyorum.

d) Her kötü olayda kendimi suçluyorum.

9- **a)** Kendimi öldürmek gibi düşüncelerim yok.

b) Bazen kendimi öldürmeyi düşünüyorum fakat bunu yapamam.

c) Kendimi öldürebilmeyi isterdim.

d) Bir fırsatını bulsam kendimi öldürürüm.

10- **a)** Her zamankinden daha fazla ağladığımı sanmıyorum.

b) Eskisine göre şu sıralarda daha fazla ağlıyorum.

c) Şu sıralarda her an ağlıyorum.

d) Eskiden ağlayabilirdim, ama şu sıralarda istesem de ağlayamıyorum.

11- **a)** Her zamankinden daha sinirli değilim.

b) Her zamankinden daha kolayca sinirleniyor ve kızıyorum.

c) Çoğu zaman sinirliyim.

d) Eskiden sinirlendiğim şeylere bile artık sinirlenmiyorum.

12- **a)** Diğer insanlara karşı ilgimi kaybetmedim.

b) Eskisine göre insanlarla daha az ilgiliyim.

c) Diğer insanlara karşı ilgimin çoğunu kaybettim.

d) Diğer insanlara karşı hiç ilgim kalmadı.

13- **a)** Kararlarımı eskisi kadar kolay ve rahat verebiliyorum.

b) Şu sıralar kararlarımı vermeyi erteliyorum.

c) Kararlarımı vermekte oldukça güçlük çekiyorum.

d) Artık hiç karar veremiyorum.

14- **a)** Dış görünüşümün eskisinden daha kötü olduğunu sanmıyorum.

b) Yaşlandığımı ve çekiciliğimi kaybettiğimi düşünüyor ve üzülüyorum.

c) Dış görünüşümde artık değiştirilmesi mümkün olmayan olumsuz değişiklikler olduğunu hissediyorum.

d) Çok çirkin olduğumu düşünüyorum.

15- **a)** Eskisi kadar iyi çalışabiliyorum.

b) Bir işe başlayabilmek için eskisine göre kendimi daha fazla zorlamam gerekiyor.

c) Hangi iş olursa olsun, yapabilmek için kendimi çok zorluyorum.

d) Hiçbir iş yapamıyorum.

16- **a)** Eskisi kadar rahat uyuyabiliyorum.

b) Şu sıralarda eskisi kadar rahat uyuyamıyorum.

c) Eskisine göre 1 veya 2 saat erken uyanıyor ve tekrar uyumakta zorluk çekiyorum.

d) Eskisine göre çok erken uyanıyor ve tekrar uyuyamıyorum.

17- **a)** Eskisine kıyasla daha çabuk yorulduğumu sanmıyorum.

b) Eskisinden daha çabuk yoruluyorum.

c) Şu sıralarda neredeyse her şey beni yoruyor.

d) Öyle yorgunum ki hiç bir şey yapamıyorum.

18- **a)** İştahım eskisinden pek farklı değil.

b) İştahım eskisi kadar iyi değil.

c) Şu sıralarda iştahım epey kötü.

d) Artık hiç iştahım yok.

19- **a)** Son zamanlarda pek fazla kilo kaybettiğimi sanmıyorum.

b) Son zamanlarda istemediğim halde üç kilodan fazla kaybettim.

c) Son zamanlarda istemediğim halde beş kilodan fazla kaybettim.

d) Son zamanlarda istemediğim halde yedi kilodan fazla kaybettim.

20- **a)** Sağlığım beni pek endişelendirmiyor.

b) Son zamanlarda ağrı, sızı, mide bozukluğu, kabızlık gibi sorunlarım var.

c) Ağrı, sızı gibi sıkıntılarım beni epey endişelendirdiği için başka şeyleri düşünmek zor geliyor.

d) Bu tür sıkıntılar beni öylesine endişelendiriyor ki, artık başka birşey düşünemiyorum.

21- **a)** Son zamanlarda cinsel yaşantımda dikkatimi çeken bir şey yok.

b) Eskisine oranla cinsel konularla daha az ilgileniyorum.

c) Şu sıralarda cinsellikle pek ilgili değilim.

d) Artık cinsellikle hiç bir ilgim kalmadı.

10.3 : MoCA Testi

Montreal Bilişsel Değerlendirme

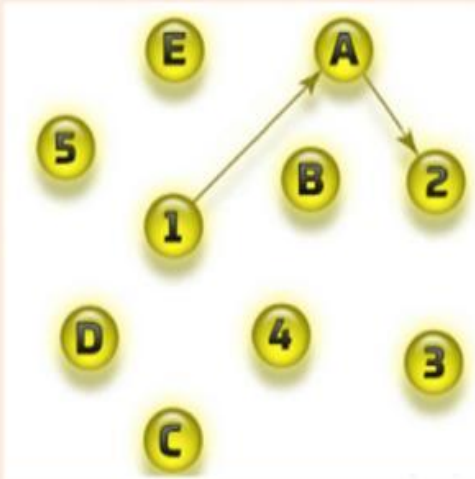
Montreal Cognitive Assessment (MoCA)

Hastanın Adı Soyadı: ..... Tarih: ..../..../.....

Montreal Bilişsel Değerlendirme (MoCA), hafif bilişsel bozukluk için hızlı bir tarama testi olarak geliştirilmiştir. Bu test ile dikkat ve konsantrasyon, yürütücü işlevler, bellek, lisan, görsel yapılandırma becerileri, soyut düşünce, hesaplama ve yönelim olmak üzere 8 farklı bilişsel işlev değerlendirilmektedir. MoCA'nın uygulaması yaklaşık 10 dakika sürer. Testten alınabilecek en yüksek toplam puan 30'dur. Buna göre 21 puan ve üstünde alınan puan normal olarak değerlendirilir.

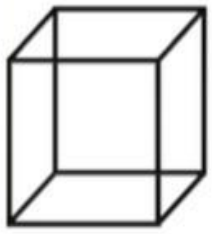
1 ❑₁

Lütfen '1'den başlayarak bir sayı bir harf sırası ile birbirini izleyen sayı ve harfleri bir çizgi ile birleştirin.



2 ❑₁

Bu şekli olabildiğince hızlı bir şekilde yandaki boşluğa çizin (Çizim üç boyutlu olmalı, Tüm çizgiler çizilmiş (tamam) olmalı, fazladan çizgi eklenmemiş olmalı, çizgiler görece paralel ve benzer uzunlukta olmalı; dikdörtgenler prizması kabul edilir.)

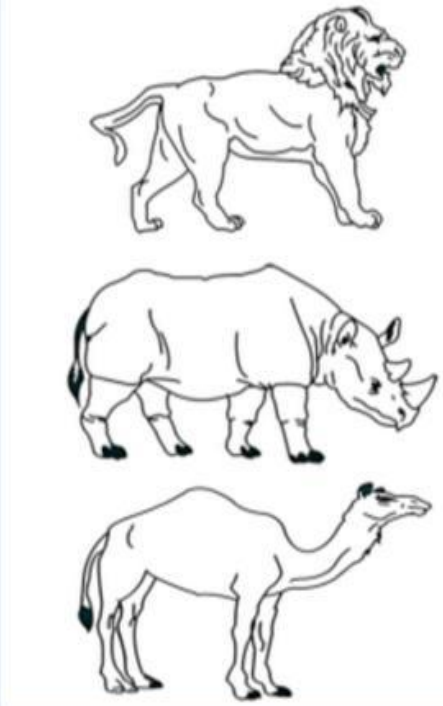


3 ❑₁ ❑₂ ❑₃

Bir saat çizin. Saatin tüm rakamlarını yazın ve saat 11' i 10 geçeyi göstersin (çerçeve 1 puan, rakamlar 1 puan, akrep ve yelkovan1 puan).

4 ❑₁ ❑₂ ❑₃

Soldan başlayarak bu hayvanların ismini söyleyin (doğru bilinen her hayvan ismi için 1 puan).



5

Bu bir bellek (hafıza) testidir. Size bir kelime listesi okuyacağım ve bu listedeki kelimeleri şimdi ve daha sonra hatırlamanızı isteyeceğim. Dikkatle dinleyin. Okumayı bitirdiğimde hatırlayabildiğiniz kadar çok kelimeyi bana söyleyin. Kelimeleri hangi sırada söylediğiniz önemli değildir'. (Katılımcının söylediği herbir kelime için ilgili kutuya bir işaret (x) koyun.) Size aynı listeyi ikinci kez okuyacağım. Hatırlamaya çalışın ve ilk denemede söylediğiniz kelimeleri de kapsayacak şekilde, bana hatırlayabildiğiniz kadar çok kelime söyleyin'. (Katılımcının söylediği herbir kelime için ilgili kutuya ilave bir işaret (x) koyun.)

'Testin sonunda sizden bu kelimeleri hatırlamanızı isteyeceğim' deyin.

Burun ❑ ❑	Kadife ❑ ❑	Cami ❑ ❑
Papatya ❑ ❑	Mor ❑ ❑	

Montreal Bilişsel Değerlendirme Sayfa-2

6

❑₁ Size bazı rakamlar söyleyeceğim, ben bitirdikten sonra, söylemiş olduğum rakamları sıra ile tekrar edin

2	1	8	5	4

\+ Şimdi başka sayılar söyleyeceğim, ancak bu kez ben bitirdikten sonra sayıları ters sırada tekrar edin

❑₁

7	4	2

\+ Size bir dizi harf okuyacağım. A harfini her söylediğimde, elinizi masaya vurun. Eğer farklı bir harf söylersem, elinizi masaya vurmayın. (1 hata yapabilir)

❑₁ F B A C M N A A J K L B A F A K D E A A A J A M O F A A B

\+ Şimdi sizden ben durun diyene kadar 100'den 7 çıkartarak saymanızı istiyorum. (2-3 doğru yanıt için 2 puan ve 4-5 doğru yanıt için 3 puan; yanlış saydıktan sonra doğru devam etmişse de doğrular toplanır.)

❑₂
❑₃

100	93	86	79	72

7

❑₁ Size bir cümle okuyacağım. Ben cümleyi okuduktan sonra aynen tekrarlayın. Şimdi söyleyin *'Tek bildiğim bugün yardıma ihtiyacı olan kişinin Ahmet olduğudur.'* (Yanıtın ardından); Şimdi size bir başka cümle okuyacağım, ben cümleyi okuduktan sonra aynen tekrarlayın. *'Köpekler odadayken, kedi hep kanepenin altına saklanırdı'.*

❑₂ Tekrar tam ve doğru olmalıdır. İhmal edilerek atlanmış, yerine kullanılmış, eklenmiş kelimelerden kaynaklanan hatalara dikkat edin (Örn., ihmal edilebilecek kelimeler: 'tek', 'hep' , yerine geçebilecek kelimeler: 'gizlenirdi', 'gizlenmek' ve eklenen kelimeler: Köpekler odadayken, kedi hep kanepenin altına 'korkuyla' saklanırdı).

8

❑₁ Sizden bir dakika içinde biraz sonra vereceğim harfle başlayan, olabildiğince çok sayıda kelime söylemenizi istiyorum. Ahmet, İzmir gibi özel isimlerle, rakamlar veya aynı kökten türetilmiş isimler dışında istediğiniz her türlü kelimeyi söyleyebilirsiniz. Bir dakika dolduğunda size dur diyeceğim. Hazır mısınız? Şimdi bana K harfi ile başlayan olabildiğince çok sayıda kelime söyleyin (60 saniye süre tutulur). Durun'.

60 saniye içinde 11 veya daha fazla sayıda kelime üretildi ise 1 puan verin. Katılımcının yanıtlarını test formunun altındaki boşluğa kaydedin.

9

❑₁ Bana portakal ve muz arasındaki benzerliği söyleyin' denir. Eğer katılımcının yanıtı istendiği gibi olmazsa, ek süre vererek, 'Bana bu maddelerin başka bir benzerliğini söyleyin' denir. Eğer katılımcı istenen yanıtı (meyve) vermiyorsa, 'Evet bunların ikisi de meyve' deyin. Daha fazla açıklama yapmayın. Her madde çiftine verilen doğru yanıt:1 puan

❑₂

Tren	Bisiklet	ulaşım aracı, seyahat edilir, her ikisine de binilip gezilir benzeri (tekerlekleri var yanlış)
Saat	Cetvel	ölçü araçları, ölçmek için benzeri (sayılar var yanlış)

10

❑₁
❑₂
❑₃
❑₄
❑₅

Gecikmeli hatırlama; Size daha önce bazı kelimeler okumuştum. Sizden o kelimeleri hatırlamanızı ve söylemenizi istiyorum. Hatırlayabildiğiniz kelimeleri söyleyin'. (Hiçbir ipucu olmaksızın spontan olarak doğru hatırlanmış herbir kelime için ilgili bölüme işaret konur.)

Burun ❑₁	Kadife ❑₁	Cami ❑₁
Papatya ❑₁	Mor ❑₁	

Seçmeli; Size daha önce bazı kelimeler okumuştum. Sizden o kelimeleri hatırlamanızı ve söylemenizi istiyorum. Hatırlayabildiğiniz kelimeleri söyleyin'. (Hiçbir ipucu olmaksızın spontan olarak doğru hatırlanmış herbir kelime için ilgili bölüme işaret konur.)

BURUN ipucu: vücut bölümü	KADİFE ipucu: kumaş türü
CAMİ ipucu: bina türü	PAPATYA ipucu: çiçek türü
MOR ipucu: bir renk	

ipuçlarına rağmen hala hatırlamıyorsa, izleyen yönerge verilir. 'Biraz sonra sayacağım kelimelerden hangisi daha önce sunulmuştu hatırlıyor musunuz? burun-yüz-el | ipek-pamuklu-kadife | cami-okul-hastane | gül-papatya-lale | mor-mavi-yeşil

İpucu yardımıyla hatırlanan kelimelere puan verilmez. İpuçları sadece klinik olarak bilgi edinmek ve klinisyene bellek bozukluğunun türü hakkında ek bilgi sağlamak amacıyla kullanılır. Katılımcı ipucuyla hatırlayabiliyorsa, geri getirmeye bağlı, ipucuna rağmen hatırlayamıyorsa, kodlamaya bağlı bir bellek bozukluğu düşünülür.

11

❑₁
❑₂
❑₃
❑₄
❑₅
❑₆

Bana bugünün tarihini söyleyin.' Eğer katılımcı tam bir yanıt veremezse, ek olarak 'Bana (gün, ay, yıl ve haftanın hangi günü) söyleyin' denir. Ardından, 'Şimdi bana bulunduğumuz yerin ve bulunduğumuz şehrin adını söyleyin'. (Doğru herbir yanıt için 1 puan verin. Katılımcı tarih ve yeri net ve açık (hastanenin, klinliğin, ofisin, kurumun adı) olarak söylemelidir. Katılımcı tarihin herhangi bir biriminde hata yaparsa puan vermeyin.)

Gün ❑₁	Ay ❑₁	Yıl ❑₁
Günlerden ne ❑₁	Buranın adı ❑₁	Şehrin adı ❑₁

Nasreddine ZS, Phillips NA (2005) J Am Geriatr Soc. 2005 Apr;53(4):695-9

Toplam Puan (0-30): _____(>21 normal)

10.4: TSSB ölçeği

Hastanın Adı, Soyadı:	Tarih:
Hastanın Yaşı ve Cinsiyeti:	Değerlendirici:

KLİNİSYEN TARAFINDAN UYGULANAN TRAVMA SONRASI STRES BOZUKLUĞU ÖLÇEĞİ (CAPS)

A. Travmatik Olay:

B. Yeniden yaşama belirtileri	ŞİMDİKİ			HAYATBOYU		
	Sıklık	Şiddet	S+Ş	Sıklık	Şiddet	S+Ş
1. Elde olmayan sıkıntı verici anılar						
2. Sıkıntı verici rüyalar						
3. Olay tekrarlanıyormuş gibi davranma veya hissetme						
4. Olayı anımsatan şeylerle karşılaşıldığında psikolojik zorlanma						
5. Olayı anımsatan şeylerle karşılaşıldığında fizyolojik tepkisellik						
B alttoplamı						
B kriteri belirtilerinin sayısı (istenen 1)						

C. Kaçınma ve küntleşme belirtileri	ŞİMDİKİ			HAYATBOYU		
	Sıklık	Şiddet	S+Ş	Sıklık	Şiddet	S+Ş
6. Düşünce, duygu veya konuşmalardan kaçınma						
7. Etkinlikler, yerler veya insanlardan kaçınma						
8. Travmanın önemli bölümlerini hatırlayamama						
9. Etkinliklere ilgi veya katılımda azalma						
10. Kopukluk veya yabancılaşma						
11. Kısıtlı duygulanım						
12. Bir geleceği kalmadığı duygusu						
C alttoplamı						
C kriteri belirtilerinin sayısı (istenen 3)						

D. Artmış uyarılmışlık belirtileri	ŞİMDİKİ			HAYATBOYU		
	Sıklık	Şiddet	S+Ş	Sıklık	Şiddet	S+Ş
13. Uykuya dalmada veya uykuyu sürdürmede güçlük						
14. İrritabilite veya öfke patlamaları						
15. Yoğunlaşmada güçlük						
16. Artmış tetikte olma hali						
17. Abartılı irkilme yanıtı						
D alttoplamı						
D kriteri belirtilerinin sayısı (istenen 2)						

E. Bozukluğun süresi	ŞİMDİKİ		HAYATBOYU	
19. Bozukluğun süresi en az bir ay	☐ HAYIR	☐ EVET	☐ HAYIR	☐ EVET

F. Önemli derecede sıkıntı veya işlevsellikte bozulma			HAYATBOYU	
20. Öznel sıkıntı				
21. Sosyal işlevsellikte bozulma				
22. Mesleki işlevsellikte bozulma				
EN AZ BİRİSİ ≥ 2 ?	☐ HAYIR	☐ EVET	☐ HAYIR	☐ EVET

TSSB TANISI	ŞİMDİKİ		HAYATBOYU	
TSSB MEVCUT – TÜM KRİTERLER KARŞILANIYOR MU?	☐ HAYIR	☐ EVET	☐ HAYIR	☐ EVET
18. Geç başlangıçlı (≥6 ay sonra)	☐ HAYIR	☐ EVET	☐ HAYIR	☐ EVET
19. Akut (<3 ay) veya kronik (≥3 ay)	☐ akut	☐ kronik	☐ akut	☐ kronik

Hastanın Adı, Soyadı:	Tarih:
Hastanın Yaşı ve Cinsiyeti:	Değerlendirici:

23. Genel geçerlilik		
24. Genel şiddet	**ŞIMDIKI**	**HAYATBOYU**
25. Genel düzelme		

D. İlişkili özellikler	**ŞİMDİKİ**			**HAYATBOYU**		
	Sıklık	**Şiddet**	**S+Ş**	**Sıklık**	**Şiddet**	**S+Ş**
26. Yapılan veya yapılmayan şeyler hakkında suçluluk						
27. Hayatta kalmaktan / kurtulmaktan suçluluk duyma						
28. Çevrenin farkında olma durumunda azalma						
29. Derealizasyon						
30. Depersonalizasyon						

11.KAYNAKLAR

[1] Phelan AL, Katz R, Gostin LO. The Novel Coronavirus Originating in Wuhan, China: Challenges for Global Health Governance. JAMA 2020;323:709–10. https://doi.org/10.1001/jama.2020.1097.

[2] Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. Nat Microbiol 2020;5:536–44. https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z.

[3] Rao S, Lee GM, Razzaghi H, Lorman V, Mejias A, Pajor NM, et al. Clinical Features and Burden of Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection in Children and Adolescents. JAMA Pediatr 2022;176:1000–9. https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2022.2800.

[4] Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. N Engl J Med 2020;382:727–33. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017.

[5] Malik JA, Ahmed S, Mir A, Shinde M, Bender O, Alshammari F, et al. The SARS-CoV-2 mutations versus vaccine effectiveness: New opportunities to new challenges. J Infect Public Health 2022;15:228–40. https://doi.org/10.1016/j.jiph.2021.12.014.

[6] Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. J Med Virol 2020;92:418–23. https://doi.org/10.1002/jmv.25681.

[7] Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. J Adv Res 2020;24:91–8. https://doi.org/10.1016/j.jare.2020.03.005.

[8] Jia HP, Look DC, Shi L, Hickey M, Pewe L, Netland J, et al. ACE2 receptor expression and severe acute respiratory syndrome coronavirus infection depend on differentiation of human airway epithelia. J Virol 2005;79:14614–21. https://doi.org/10.1128/JVI.79.23.14614-14621.2005.

[9] Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. J Med Virol 2020;92:418–23. https://doi.org/10.1002/jmv.25681.

[10] Khalili M, Karamouzian M, Nasiri N, Javadi S, Mirzazadeh A, Sharifi H. Epidemiological characteristics of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Epidemiol Infect 2020;148:e130. https://doi.org/10.1017/S0950268820001430.

[11] Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. Nat Med 2005;11:875–9. https://doi.org/10.1038/nm1267.

[12] Zhao Y, Zhao Z, Wang Y, Zhou Y, Ma Y, Zuo W. Single-Cell RNA Expression Profiling of ACE2, the Receptor of SARS-CoV-2. Am J Respir Crit Care Med 2020;202:756–9. https://doi.org/10.1164/rccm.202001-0179LE.

[13] Khan S, Siddique R, Shereen MA, Ali A, Liu J, Bai Q, et al. Emergence of a Novel Coronavirus, Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2: Biology and Therapeutic Options. J Clin Microbiol 2020;58. https://doi.org/10.1128/JCM.00187-20.

[14] Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. Clin Immunol 2020;215:108427. https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108427.

[15] Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan M V, McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. Nat Med 2021;27:601–15. https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z.

[16] Maltezou HC, Pavli A, Tsakris A. Post-COVID Syndrome: An Insight on Its Pathogenesis. Vaccines (Basel) 2021;9. https://doi.org/10.3390/vaccines9050497.

[17] BURUK K, OZLU T. New Coronavirus: SARS-COV-2. Mucosa 2020;3:1–4. https://doi.org/10.33204/mucosa.706906.

[18] Chams N, Chams S, Badran R, Shams A, Araji A, Raad M, et al. COVID-19: A Multidisciplinary Review. Front Public Health 2020;8:383. https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00383.

[19] Hu B, Guo H, Zhou P, Shi Z-L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. Nat Rev Microbiol 2021;19:141–54. https://doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7.

[20] He J-L, Luo L, Luo Z-D, Lyu J-X, Ng M-Y, Shen X-P, et al. Diagnostic performance between CT and initial real-time RT-PCR for clinically suspected 2019 coronavirus disease (COVID-19) patients outside Wuhan, China. Respir Med 2020;168:105980. https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.105980.

[21] Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. Radiology 2020;296:E32–40. https://doi.org/10.1148/radiol.2020200642.

[22] T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Rehberi Şubat 2022 (https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/42578/0/Covid-19 rehberi eriskin hasta yonetimi ve tedavi-12022022pdf.pdf) adresinden 22.03.2022 tarihinde erişilmiştir.

[23] Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet 2020;395:507–13. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7.

[24] Fu L, Wang B, Yuan T, Chen X, Ao Y, Fitzpatrick T, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: A systematic review and meta-analysis. J Infect 2020;80:656–65. https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.041.

[25] Tan L, Wang Q, Zhang D, Ding J, Huang Q, Tang Y-Q, et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. Signal Transduct Target Ther 2020;5:33. https://doi.org/10.1038/s41392-020-0148-4.

[26] Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet 2020;395:1054–62. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3.

[27] Wang Y, Ju M, Chen C, Yang D, Hou D, Tang X, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic marker in acute respiratory distress syndrome patients: a retrospective study. J Thorac Dis 2018;10:273–82. https://doi.org/10.21037/jtd.2017.12.131.

[28] Hu R, Han C, Pei S, Yin M, Chen X. Procalcitonin levels in COVID-19 patients. Int J Antimicrob Agents 2020;56:106051. https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106051.

[29] Henry BM, Aggarwal G, Wong J, Benoit S, Vikse J, Plebani M, et al. Lactate dehydrogenase levels predict coronavirus disease 2019 (COVID-19) severity and mortality: A pooled analysis. Am J Emerg Med 2020;38:1722–6. https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.05.073.

[30] Schutte T, Thijs A, Smulders YM. Never ignore extremely elevated D-dimer levels: they are specific for serious illness. Neth J Med 2016;74:443–8.

[31] Li Y, Zhao K, Wei H, Chen W, Wang W, Jia L, et al. Dynamic relationship between D-dimer and COVID-19 severity. Br J Haematol 2020;190:e24–7. https://doi.org/10.1111/bjh.16811.

[32] Hsu R-J, Yu W-C, Peng G-R, Ye C-H, Hu S, Chong PCT, et al. The Role of Cytokines and Chemokines in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infections. Front Immunol 2022;13. https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.832394.

[33] Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet 2020;395:1054–62. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3.

[34] Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. JAMA Intern Med 2020;180:934–43. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994.

[35] Fang Y, Zhang H, Xie J, Lin M, Ying L, Pang P, et al. Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. Radiology 2020;296:E115–7. https://doi.org/10.1148/radiol.2020200432.

[36] Ippolito D, Pecorelli A, Maino C, Capodaglio C, Mariani I, Giandola T, et al. Diagnostic impact of bedside chest X-ray features of 2019 novel coronavirus in the routine admission at the emergency department: case series from Lombardy region. Eur J Radiol 2020;129:109092. https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2020.109092.

[37] Zhou X, Ding G, Fang Q, Guo J, Yang L, Wang P, et al. Clinical features of 162 fatal cases of COVID-19: a multi-center retrospective study. Emergency and Critical Care Medicine 2022;2:109–15. https://doi.org/10.1097/EC9.0000000000000026.

[38] Ojha V, Mani A, Pandey NN, Sharma S, Kumar S. CT in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review of chest CT findings in 4410 adult patients. Eur Radiol 2020;30:6129–38. https://doi.org/10.1007/s00330-020-06975-7.

[39] Zhao W, Zhong Z, Xie X, Yu Q, Liu J. Relation Between Chest CT Findings and Clinical Conditions of Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Multicenter Study. AJR Am J Roentgenol 2020;214:1072–7. https://doi.org/10.2214/AJR.20.22976.

[40] Padda IS, Parmar M. COVID (SARS-CoV-2) Vaccine. 2025.

[41] Sharma A, Ahirwar AK, Sorte SR, Rathod SB. COVID-19: Origin, epidemiology, virology, pathogenesis, and treatment. Lessons from COVID-19, Elsevier; 2022, p. 1–17. https://doi.org/10.1016/B978-0-323-99878-9.00012-1.

[42] Jean S-S, Lee P-I, Hsueh P-R. Treatment options for COVID-19: The reality and challenges. J Microbiol Immunol Infect 2020;53:436–43. https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.03.034.

[43] Yuan Y, Jiao B, Qu L, Yang D, Liu R. The development of COVID-19 treatment. Front Immunol 2023;14:1125246. https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1125246.

[44] Basu D, Chavda VP, Mehta AA. Therapeutics for COVID-19 and post COVID-19 complications: An update. Current Research in Pharmacology and Drug Discovery 2022;3:100086. https://doi.org/10.1016/j.crphar.2022.100086.

[45] Lippi G, Sanchis-Gomar F, Henry BM. COVID-19 and its long-term sequelae: what do we know in 2023? Pol Arch Intern Med 2023;133. https://doi.org/10.20452/pamw.16402.

[46] Nunn S. Centers for Disease Control and Prevention Science Clips. Med Ref Serv Q 2024;43:268–76. https://doi.org/10.1080/02763869.2024.2369469.

[47] Chalkidou K. About the National Institute for Health and Care Excellence - NICE. Acta Med Port 2013;26:483–4.

[48] Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, Relan P, Diaz J V, WHO Clinical Case Definition Working Group on Post-COVID-19 Condition. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. Lancet Infect Dis 2022;22:e102–7. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00703-9.

[49] O'Mahoney LL, Routen A, Gillies C, Ekezie W, Welford A, Zhang A, et al. The prevalence and long-term health effects of Long Covid among hospitalised and non-hospitalised populations: A systematic review and meta-analysis. EClinicalMedicine 2023;55:101762. https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101762.

[50] Tsampasian V, Elghazaly H, Chattopadhyay R, Debski M, Naing TKP, Garg P, et al. Risk Factors Associated With Post-COVID-19 Condition: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Intern Med 2023;183:566–80. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2023.0750.

[51] Ziauddeen N, Gurdasani D, O'Hara ME, Hastie C, Roderick P, Yao G, et al. Characteristics and impact of Long Covid: Findings from an online survey. PLoS One 2022;17:e0264331. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0264331.

[52] García-Abellán J, Padilla S, Fernández-González M, García JA, Agulló V, Andreo M, et al. Antibody Response to SARS-CoV-2 is Associated with Long-term Clinical Outcome in Patients with COVID-19: a Longitudinal Study. J Clin Immunol 2021;41:1490–501. https://doi.org/10.1007/s10875-021-01083-7.

[53] Stein SR, Ramelli SC, Grazioli A, Chung J-Y, Singh M, Yinda CK, et al. SARS-CoV-2 infection and persistence in the human body and brain at autopsy. Nature 2022;612:758–63. https://doi.org/10.1038/s41586-022-05542-y.

[54] Buonsenso D, Piazza M, Boner AL, Bellanti JA. Long COVID: A proposed hypothesis-driven model of viral persistence for the pathophysiology of the syndrome. Allergy Asthma Proc 2022;43:187–93. https://doi.org/10.2500/aap.2022.43.220018.

[55] PHOSP-COVID Collaborative Group. Clinical characteristics with inflammation profiling of long COVID and association with 1-year recovery following hospitalisation in the UK: a prospective observational study. Lancet Respir Med 2022;10:761–75. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00127-8.

[56] Turner S, Khan MA, Putrino D, Woodcock A, Kell DB, Pretorius E. Long COVID: pathophysiological factors and abnormalities of coagulation. Trends Endocrinol Metab 2023;34:321–44. https://doi.org/10.1016/j.tem.2023.03.002.

[57] Proal AD, VanElzakker MB, Aleman S, Bach K, Boribong BP, Buggert M, et al. SARS-CoV-2 reservoir in post-acute sequelae of COVID-19 (PASC). Nat Immunol 2023;24:1616–27. https://doi.org/10.1038/s41590-023-01601-2.

[58] Sausen DG, Basith A, Muqeemuddin S. EBV and Lymphomagenesis. Cancers (Basel) 2023;15. https://doi.org/10.3390/cancers15072133.

[59] Hu F, Chen F, Ou Z, Fan Q, Tan X, Wang Y, et al. A compromised specific humoral immune response against the SARS-CoV-2 receptor-binding domain is related to viral persistence and periodic shedding in the gastrointestinal tract. Cell Mol Immunol 2020;17:1119–25. https://doi.org/10.1038/s41423-020-00550-2.

[60] Lechuga GC, Morel CM, De-Simone SG. Hematological alterations associated with long COVID-19. Front Physiol 2023;14:1203472. https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1203472.

[61] Komaroff AL, Lipkin WI. ME/CFS and Long COVID share similar symptoms and biological abnormalities: road map to the literature. Front Med (Lausanne) 2023;10:1187163. https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1187163.

[62] Karn V, Ahmed S, Tsai L-W, Dubey R, Ojha S, Singh HN, et al. Extracellular Vesicle-Based Therapy for COVID-19: Promises, Challenges and Future Prospects. Biomedicines 2021;9. https://doi.org/10.3390/biomedicines9101373.

[63] Theoharides TC. Could SARS-CoV-2 Spike Protein Be Responsible for Long-COVID Syndrome? Mol Neurobiol 2022;59:1850–61. https://doi.org/10.1007/s12035-021-02696-0.

[64] Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. Nat Rev Microbiol 2023;21:133–46. https://doi.org/10.1038/s41579-022-00846-2.

[65] Zuo T, Zhang F, Lui GCY, Yeoh YK, Li AYL, Zhan H, et al. Alterations in Gut Microbiota of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization. Gastroenterology 2020;159:944-955.e8. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.048.

[66] Paniz-Mondolfi A, Bryce C, Grimes Z, Gordon RE, Reidy J, Lednicky J, et al. Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). J Med Virol 2020;92:699–702. https://doi.org/10.1002/jmv.25915.

[67] Bansal R, Gubbi S, Koch CA. COVID-19 and chronic fatigue syndrome: An endocrine perspective. J Clin Transl Endocrinol 2022;27:100284. https://doi.org/10.1016/j.jcte.2021.100284.

[68] de Boer E, Petrache I, Goldstein NM, Olin JT, Keith RC, Modena B, et al. Decreased Fatty Acid Oxidation and Altered Lactate Production during Exercise in Patients with Post-acute COVID-19 Syndrome. Am J Respir Crit Care Med 2022;205:126–9. https://doi.org/10.1164/rccm.202108-1903LE.

[69] Hope AA, Evering TH. Postacute Sequelae of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. Infect Dis Clin North Am 2022;36:379–95. https://doi.org/10.1016/j.idc.2022.02.004.

[70] Singh H, Singh Z, Kashyap R, Yadav SR. Lateral root branching: evolutionary innovations and mechanistic divergence in land plants. New Phytol 2023;238:1379–85. https://doi.org/10.1111/nph.18864.

[71] Kubota T, Kuroda N, Sone D. Neuropsychiatric aspects of long COVID: A comprehensive review. Psychiatry Clin Neurosci 2023;77:84–93. https://doi.org/10.1111/pcn.13508.

[72] Sankar K, Gould MK, Prescott HC. Psychological Morbidity After COVID-19 Critical Illness. Chest 2023;163:139–47. https://doi.org/10.1016/j.chest.2022.09.035.

[73] Mohamed MS, Johansson A, Jonsson J, Schiöth HB. Dissecting the Molecular Mechanisms Surrounding Post-COVID-19 Syndrome and Neurological Features. Int J Mol Sci 2022;23. https://doi.org/10.3390/ijms23084275.

[74] Antonelli M, Pujol JC, Spector TD, Ourselin S, Steves CJ. Risk of long COVID associated with delta versus omicron variants of SARS-CoV-2. Lancet 2022;399:2263–4. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00941-2.

[75] Taquet M, Sillett R, Zhu L, Mendel J, Camplisson I, Dercon Q, et al. Neurological and psychiatric risk trajectories after SARS-CoV-2 infection: an analysis of 2-year retrospective cohort studies including 1 284 437 patients. Lancet Psychiatry 2022;9:815–27. https://doi.org/10.1016/S2215-0366(22)00260-7.

[76] Zawilska JB, Kuczyńska K. Psychiatric and neurological complications of long COVID. J Psychiatr Res 2022;156:349–60. https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2022.10.045.

[77] Badenoch JB, Rengasamy ER, Watson C, Jansen K, Chakraborty S, Sundaram RD, et al. Persistent neuropsychiatric symptoms after COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Brain Commun 2022;4:fcab297. https://doi.org/10.1093/braincomms/fcab297.

[78] Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. Lancet 2021;397:220–32. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32656-8.

[79] Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, Wei H, Low RJ, Re'em Y, et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. EClinicalMedicine 2021;38:101019. https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101019.

[80] Fernández-de-Las-Peñas C, Gómez-Mayordomo V, de-la-Llave-Rincón AI, Palacios-Ceña M, Rodríguez-Jiménez J, Florencio LL, et al. Anxiety, depression and poor sleep

quality as long-term post-COVID sequelae in previously hospitalized patients: A multicenter study. J Infect 2021;83:496–522. https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.06.022.

[81] Benítez ID, Moncusí-Moix A, Vaca R, Gort-Paniello C, Minguez O, Santisteve S, et al. Sleep and Circadian Health of Critical COVID-19 Survivors 3 Months After Hospital Discharge. Crit Care Med 2022;50:945–54. https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000005476.

[82] Pataka A, Kotoulas S, Sakka E, Katsaounou P, Pappa S. Sleep Dysfunction in COVID-19 Patients: Prevalence, Risk Factors, Mechanisms, and Management. J Pers Med 2021;11. https://doi.org/10.3390/jpm11111203.

[83] Frontera JA, Yang D, Medicherla C, Baskharoun S, Bauman K, Bell L, et al. Trajectories of Neurologic Recovery 12 Months After Hospitalization for COVID-19: A Prospective Longitudinal Study. Neurology 2022;99:e33–45. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000200356.

[84] Crivelli L, Palmer K, Calandri I, Guekht A, Beghi E, Carroll W, et al. Changes in cognitive functioning after COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Alzheimers Dement 2022;18:1047–66. https://doi.org/10.1002/alz.12644.

[85] Gorenshtein A, Liba T, Leibovitch L, Stern S, Stern Y. Intervention modalities for brain fog caused by long-COVID: systematic review of the literature. Neurol Sci 2024;45:2951–68. https://doi.org/10.1007/s10072-024-07566-w.

[86] García-Sánchez C, Calabria M, Grunden N, Pons C, Arroyo JA, Gómez-Anson B, et al. Neuropsychological deficits in patients with cognitive complaints after COVID-19. Brain Behav 2022;12:e2508. https://doi.org/10.1002/brb3.2508.

[87] Díez-Cirarda M, Yus M, Gómez-Ruiz N, Polidura C, Gil-Martínez L, Delgado-Alonso C, et al. Multimodal neuroimaging in post-COVID syndrome and correlation with cognition. Brain 2023;146:2142–52. https://doi.org/10.1093/brain/awac384.

[88] Klinkhammer S, Horn J, Duits AA, Visser-Meily JMA, Verwijk E, Slooter AJC, et al. Neurological and (neuro)psychological sequelae in intensive care and general ward COVID-19 survivors. Eur J Neurol 2023;30:1880–90. https://doi.org/10.1111/ene.15812.

[89] Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. J Am Geriatr Soc 2005;53:695–9. https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x.

[90] Cangoz B, Karakoc E, Selekler K. Trail Making Test: normative data for Turkish elderly population by age, sex and education. J Neurol Sci 2009;283:73–8. https://doi.org/10.1016/j.jns.2009.02.313.

[91] Rivera-Izquierdo M, Láinez-Ramos-Bossini AJ, de Alba IG-F, Ortiz-González-Serna R, Serrano-Ortiz Á, Fernández-Martínez NF, et al. Long COVID 12 months after discharge: persistent symptoms in patients hospitalised due to COVID-19 and patients hospitalised due to other causes-a multicentre cohort study. BMC Med 2022;20:92. https://doi.org/10.1186/s12916-022-02292-6.

[92] Martins S, Ferreira AR, Fernandes J, Vieira T, Fontes L, Coimbra I, et al. Depressive and Anxiety Symptoms in Severe COVID-19 Survivors: A Prospective Cohort Study. Psychiatr Q 2022;93:891–903. https://doi.org/10.1007/s11126-022-09998-z.

[93] Rosa RG, Cavalcanti AB, Azevedo LCP, Veiga VC, de Souza D, Dos Santos R da RM, et al. Association between acute disease severity and one-year quality of life among post-hospitalisation COVID-19 patients: Coalition VII prospective cohort study. Intensive Care Med 2023;49:166–77. https://doi.org/10.1007/s00134-022-06953-1.

[94] BECK AT, WARD CH, MENDELSON M, MOCK J, ERBAUGH J. An inventory for measuring depression. Arch Gen Psychiatry 1961;4:561–71. https://doi.org/10.1001/archpsyc.1961.01710120031004.

[95] Leach C, Lucock M, Iveson S, Noble R. Evaluating psychological therapies services: A review of outcome measures and their utility. Mental Health and Learning Disabilities Research and Practice 2004;1:53–66. https://doi.org/10.5920/mhldrp.2004.1153.

[96] Ozdemir O, Tükel R, Türksoy N, Uçok A. Clinical characteristics in obsessive-compulsive disorder with schizophrenia. Compr Psychiatry 2003;44:311–6. https://doi.org/10.1016/S0010-440X(03)00093-2.

[97] Shuja KH, Aqeel M, Jaffar A, Ahmed A. COVID-19 Pandemic and Impending Global Mental Health Implications. Psychiatr Danub 2020;32:32–5. https://doi.org/10.24869/psyd.2020.32.

[98] Salehi M, Amanat M, Mohammadi M, Salmanian M, Rezaei N, Saghazadeh A, et al. The prevalence of post-traumatic stress disorder related symptoms in Coronavirus outbreaks: A systematic-review and meta-analysis. J Affect Disord 2021;282:527–38. https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.12.188.

[99] Janiri D, Carfì A, Kotzalidis GD, Bernabei R, Landi F, Sani G, et al. Posttraumatic Stress Disorder in Patients After Severe COVID-19 Infection. JAMA Psychiatry 2021;78:567–9. https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2021.0109.

[100] Parker AM, Sricharoenchai T, Raparla S, Schneck KW, Bienvenu OJ, Needham DM. Posttraumatic stress disorder in critical illness survivors: a metaanalysis. Crit Care Med 2015;43:1121–9. https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000882.

[101] Kaseda ET, Levine AJ. Post-traumatic stress disorder: A differential diagnostic consideration for COVID-19 survivors. Clin Neuropsychol 2020;34:1498–514. https://doi.org/10.1080/13854046.2020.1811894.

[102] Wade DM, Brewin CR, Howell DCJ, White E, Mythen MG, Weinman JA. Intrusive memories of hallucinations and delusions in traumatized intensive care patients: An interview study. Br J Health Psychol 2015;20:613–31. https://doi.org/10.1111/bjhp.12109.

[103] Greene T, El-Leithy S, Billings J, Albert I, Birch J, Campbell M, et al. Anticipating PTSD in severe COVID survivors: the case for screen-and-treat. Eur J Psychotraumatol 2022;13:1959707. https://doi.org/10.1080/20008198.2021.1959707.

[104] Blake DD, Weathers FW, Nagy LM, Kaloupek DG, Gusman FD, Charney DS, et al. The development of a Clinician-Administered PTSD Scale. J Trauma Stress 1995;8:75–90. https://doi.org/10.1007/BF02105408.

[105] Karanci AN, Işıklı S, Aker AT, Gül Eİ, Erkan BB, Ozkol H, et al. Personality, posttraumatic stress and trauma type: factors contributing to posttraumatic growth and its domains in a Turkish community sample. Eur J Psychotraumatol 2012;3. https://doi.org/10.3402/ejpt.v3i0.17303.

[106] Baj J, Karakuła-Juchnowicz H, Teresiński G, Buszewicz G, Ciesielka M, Sitarz R, et al. COVID-19: Specific and Non-Specific Clinical Manifestations and Symptoms: The Current State of Knowledge. J Clin Med 2020;9. https://doi.org/10.3390/jcm9061753.

[107] Algahtani H, Subahi A, Shirah B. Neurological Complications of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus: A Report of Two Cases and Review of the Literature. Case Rep Neurol Med 2016;2016:3502683. https://doi.org/10.1155/2016/3502683.

[108] Ftiha F, Shalom M, Jradeh H. Neurological symptoms due to Coronavirus disease 2019. Neurol Int 2020;12:8639. https://doi.org/10.4081/ni.2020.8639.

[109] Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 2020;395:497–506. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5.

[110] Saif DS, Ibrahem RA, Eltabl MA. Prevalence of peripheral neuropathy and myopathy in patients post-COVID-19 infection. Int J Rheum Dis 2022;25:1246–53. https://doi.org/10.1111/1756-185X.14409.

[111] Zhao Y-M, Shang Y-M, Song W-B, Li Q-Q, Xie H, Xu Q-F, et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. EClinicalMedicine 2020;25:100463. https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100463.

[112] BATMAZ İ, KARAKOÇ M. COVID-19 ve Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. Dicle Tıp Dergisi 2021;48:95–7. https://doi.org/10.5798/dicletip.1004987.

[113] Pierce JD, Shen Q, Cintron SA, Hiebert JB. Post-COVID-19 Syndrome. Nurs Res n.d.;71:164–74. https://doi.org/10.1097/NNR.0000000000000565.

[114] Desai AD, Lavelle M, Boursiquot BC, Wan EY. Long-term complications of COVID-19. Am J Physiol Cell Physiol 2022;322:C1–11. https://doi.org/10.1152/ajpcell.00375.2021.

[115] Torres-Castro R, Vasconcello-Castillo L, Alsina-Restoy X, Solis-Navarro L, Burgos F, Puppo H, et al. Respiratory function in patients post-infection by COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Pulmonology 2021;27:328–37. https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2020.10.013.

[116] Montani D, Savale L, Noel N, Meyrignac O, Colle R, Gasnier M, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. Eur Respir Rev 2022;31. https://doi.org/10.1183/16000617.0185-2021.

[117] Li X, Shen C, Wang L, Majumder S, Zhang D, Deen MJ, et al. Pulmonary fibrosis and its related factors in discharged patients with new corona virus pneumonia: a cohort study. Respir Res 2021;22:203. https://doi.org/10.1186/s12931-021-01798-6.

[118] Lutchmansingh DD, Knauert MP, Antin-Ozerkis DE, Chupp G, Cohn L, Dela Cruz CS, et al. A Clinic Blueprint for Post-Coronavirus Disease 2019 RECOVERY: Learning From the Past, Looking to the Future. Chest 2021;159:949–58. https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.10.067.

[119] Higgins V, Sohaei D, Diamandis EP, Prassas I. COVID-19: from an acute to chronic disease? Potential long-term health consequences. Crit Rev Clin Lab Sci 2021;58:297–310. https://doi.org/10.1080/10408363.2020.1860895.

[120] Barker-Davies RM, O'Sullivan O, Senaratne KPP, Baker P, Cranley M, Dharm-Datta S, et al. The Stanford Hall consensus statement for post-COVID-19 rehabilitation. Br J Sports Med 2020;54:949–59. https://doi.org/10.1136/bjsports-2020-102596.

[121] Becker RC. Toward understanding the 2019 Coronavirus and its impact on the heart. J Thromb Thrombolysis 2020;50:33–42. https://doi.org/10.1007/s11239-020-02107-6.

[122] Carfì A, Bernabei R, Landi F, Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. JAMA 2020;324:603–5. https://doi.org/10.1001/jama.2020.12603.

[123] Giannis D, Allen SL, Tsang J, Flint S, Pinhasov T, Williams S, et al. Postdischarge thromboembolic outcomes and mortality of hospitalized patients with COVID-19: the CORE-19 registry. Blood 2021;137:2838–47. https://doi.org/10.1182/blood.2020010529.

[124] Robbins-Juarez SY, Qian L, King KL, Stevens JS, Husain SA, Radhakrishnan J, et al. Outcomes for Patients With COVID-19 and Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. Kidney Int Rep 2020;5:1149–60. https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.06.013.

[125] Su H, Yang M, Wan C, Yi L-X, Tang F, Zhu H-Y, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. Kidney Int 2020;98:219–27. https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.003.

[126] Chan L, Chaudhary K, Saha A, Chauhan K, Vaid A, Zhao S, et al. AKI in Hospitalized Patients with COVID-19. J Am Soc Nephrol 2021;32:151–60. https://doi.org/10.1681/ASN.2020050615.

[127] Suwanwongse K, Shabarek N. Newly diagnosed diabetes mellitus, DKA, and COVID-19: Causality or coincidence? A report of three cases. J Med Virol 2021;93:1150–3. https://doi.org/10.1002/jmv.26339.

[128] Brancatella A, Ricci D, Viola N, Sgrò D, Santini F, Latrofa F. Subacute Thyroiditis After Sars-COV-2 Infection. J Clin Endocrinol Metab 2020;105. https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa276.

[129] Ruggeri RM, Campennì A, Siracusa M, Frazzetto G, Gullo D. Subacute thyroiditis in a patient infected with SARS-COV-2: an endocrine complication linked to the COVID-19 pandemic. Hormones (Athens) 2021;20:219–21. https://doi.org/10.1007/s42000-020-00230-w.

[130] Salvio G, Gianfelice C, Firmani F, Lunetti S, Balercia G, Giacchetti G. Bone Metabolism in SARS-CoV-2 Disease: Possible Osteoimmunology and Gender Implications. Clin Rev Bone Miner Metab 2020;18:51–7. https://doi.org/10.1007/s12018-020-09274-3.

[131] Gentile S, Strollo F, Mambro A, Ceriello A. COVID-19, ketoacidosis and new-onset diabetes: Are there possible cause and effect relationships among them? Diabetes Obes Metab 2020;22:2507–8. https://doi.org/10.1111/dom.14170.

[132] Yang J-K, Lin S-S, Ji X-J, Guo L-M. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. Acta Diabetol 2010;47:193–9. https://doi.org/10.1007/s00592-009-0109-4.

[133] Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. Lancet 2021;397:220–32. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32656-8.

[134] Aiyegbusi OL, Hughes SE, Turner G, Rivera SC, McMullan C, Chandan JS, et al. Symptoms, complications and management of long COVID: a review. J R Soc Med 2021;114:428–42. https://doi.org/10.1177/01410768211032850.

[135] Cheung KS, Hung IFN, Chan PPY, Lung KC, Tso E, Liu R, et al. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples From a

Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-analysis. Gastroenterology 2020;159:81–95. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.03.065.

[136] Zuo T, Zhang F, Lui GCY, Yeoh YK, Li AYL, Zhan H, et al. Alterations in Gut Microbiota of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization. Gastroenterology 2020;159:944-955.e8. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.048.

[137] Díaz LA, Idalsoaga F, Cannistra M, Candia R, Cabrera D, Barrera F, et al. High prevalence of hepatic steatosis and vascular thrombosis in COVID-19: A systematic review and meta-analysis of autopsy data. World J Gastroenterol 2020;26:7693–706. https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i48.7693.

[138] An Y-W, Song S, Li W-X, Chen Y-X, Hu X-P, Zhao J, et al. Liver function recovery of COVID-19 patients after discharge, a follow-up study. Int J Med Sci 2021;18:176–86. https://doi.org/10.7150/ijms.50691.

[139] Baykara N, PREGCOVID-ICU study group. Clinical Characteristics, Outcomes, and Risk Factors for Mortality in Pregnant/Puerperal Women with COVID-19 Admitted to ICU in Turkey: A Multicenter, Retrospective Study from a Middle-Income Country. J Intensive Care Med 2024;39:577–94. https://doi.org/10.1177/08850666231222838.

[140] Baris SA, Toprak OB, Cetinkaya PD, Fakili F, Kokturk N, Kul S, et al. The predictors of long–COVID in the cohort of Turkish Thoracic Society– TURCOVID multicenter registry. Asian Pac J Trop Med 2022;15:400–9. https://doi.org/10.4103/1995-7645.354422.

[141] Al-Aly Z, Davis H, McCorkell L, Soares L, Wulf-Hanson S, Iwasaki A, et al. Long COVID science, research and policy. Nat Med 2024;30:2148–64. https://doi.org/10.1038/s41591-024-03173-6.

[142] Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, Buxton M, Husain L. Management of post-acute covid-19 in primary care. BMJ 2020;370:m3026. https://doi.org/10.1136/bmj.m3026.

[143] Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Sci Rep 2021;11:16144. https://doi.org/10.1038/s41598-021-95565-8.

[144] Huang L, Li X, Gu X, Zhang H, Ren L, Guo L, et al. Health outcomes in people 2 years after surviving hospitalisation with COVID-19: a longitudinal cohort study. Lancet Respir Med 2022;10:863–76. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00126-6.

[145] Berentschot JC, Bek LM, Heijenbrok-Kal MH, van Bommel J, Ribbers GM, Aerts JGJ V, et al. Long-term health outcomes of COVID-19 in ICU- and non-ICU-treated patients up to 2 years after hospitalization: a longitudinal cohort study (CO-FLOW). J Intensive Care 2024;12:47. https://doi.org/10.1186/s40560-024-00748-w.

[146] Neville TH, Hays RD, Tseng C-H, Gonzalez CA, Chen L, Hong A, et al. Survival After Severe COVID-19: Long-Term Outcomes of Patients Admitted to an Intensive Care Unit. J Intensive Care Med 2022;37:1019–28. https://doi.org/10.1177/08850666221092687.

[147] Geng LN, Erlandson KM, Hornig M, Letts R, Selvaggi C, Ashktorab H, et al. 2024 Update of the RECOVER-Adult Long COVID Research Index. JAMA 2025;333:694–700. https://doi.org/10.1001/jama.2024.24184.

[148] Latronico N, Peli E, Calza S, Rodella F, Novelli MP, Cella A, et al. Physical, cognitive and mental health outcomes in 1-year survivors of COVID-19-associated ARDS. Thorax 2022;77:300–3. https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2021-218064.

[149] Boldrini M, Canoll PD, Klein RS. How COVID-19 Affects the Brain. JAMA Psychiatry 2021;78:682–3. https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2021.0500.

[150] Deng J, Zhou F, Hou W, Silver Z, Wong CY, Chang O, et al. The prevalence of depression, anxiety, and sleep disturbances in COVID-19 patients: a meta-analysis. Ann N Y Acad Sci 2021;1486:90–111. https://doi.org/10.1111/nyas.14506.

[151] Torgersen J, Hole JF, Kvåle R, Wentzel-Larsen T, Flaatten H. Cognitive impairments after critical illness. Acta Anaesthesiol Scand 2011;55:1044–51. https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2011.02500.x.

[152] Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C, et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. N Engl J Med 2020;382:2268–70. https://doi.org/10.1056/NEJMc2008597.

[153] Lee M-H, Perl DP, Nair G, Li W, Maric D, Murray H, et al. Microvascular Injury in the Brains of Patients with Covid-19. N Engl J Med 2021;384:481–3. https://doi.org/10.1056/NEJMc2033369.

[154] Taquet M, Geddes JR, Husain M, Luciano S, Harrison PJ. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. Lancet Psychiatry 2021;8:416–27. https://doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00084-5.

[155] Parker AM, Sricharoenchai T, Raparla S, Schneck KW, Bienvenu OJ, Needham DM. Posttraumatic stress disorder in critical illness survivors: a metaanalysis. Crit Care Med 2015;43:1121–9. https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000882.

[156] Halpin SJ, McIvor C, Whyatt G, Adams A, Harvey O, McLean L, et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. J Med Virol 2021;93:1013–22. https://doi.org/10.1002/jmv.26368.

[157] Matalon N, Dorman-Ilan S, Hasson-Ohayon I, Hertz-Palmor N, Shani S, Basel D, et al. Trajectories of post-traumatic stress symptoms, anxiety, and depression in hospitalized COVID-19 patients: A one-month follow-up. J Psychosom Res 2021;143:110399. https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2021.110399.

[158] Solomon JJ, Heyman B, Ko JP, Condos R, Lynch DA. CT of Post-Acute Lung Complications of COVID-19. Radiology 2021;301:E383–95. https://doi.org/10.1148/radiol.2021211396.

[159] Méndez R, Balanzá-Martínez V, Luperdi SC, Estrada I, Latorre A, González-Jiménez P, et al. Long-term neuropsychiatric outcomes in COVID-19 survivors: A 1-year longitudinal study. J Intern Med 2022;291:247–51. https://doi.org/10.1111/joim.13389.

[160] Han X, Fan Y, Alwalid O, Zhang X, Jia X, Zheng Y, et al. Fibrotic Interstitial Lung Abnormalities at 1-year Follow-up CT after Severe COVID-19. Radiology 2021;301:E438–40. https://doi.org/10.1148/radiol.2021210972.

[161] Vasarmidi E, Tsitoura E, Spandidos DA, Tzanakis N, Antoniou KM. Pulmonary fibrosis in the aftermath of the COVID-19 era (Review). Exp Ther Med 2020;20:2557–60. https://doi.org/10.3892/etm.2020.8980.

[162] Awad M, Al-Hussaniy HA, Alburghaif AH, Tawfeeq KT. The role of COVID-19 in myopathy: incidence, causes, treatment, and prevention. J Med Life 2022;15:1458–63. https://doi.org/10.25122/jml-2022-0167.

[163] Abrams RMC, Simpson DM, Navis A, Jette N, Zhou L, Shin SC. Small fiber neuropathy associated with SARS-CoV-2 infection. Muscle Nerve 2022;65:440–3. https://doi.org/10.1002/mus.27458.

[164] Scholkmann F, May C-A. COVID-19, post-acute COVID-19 syndrome (PACS, “long COVID”) and post-COVID-19 vaccination syndrome (PCVS, “post-COVIDvac-syndrome”): Similarities and differences. Pathol Res Pract 2023;246:154497. https://doi.org/10.1016/j.prp.2023.154497.