



**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANELERİ
İÇ HASTALIKLARI SERVİSLERİNDE YATAN HASTALARIN
BAŞVURU SONRASINDA UZAMIŞ COVID SENDROMU
BELİRTİLERİ AÇISINDAN ANKET YÖNTEMİ İLE
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Berkay YEŞİLYURT

UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2022



**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANELERİ
İÇ HASTALIKLARI SERVİSLERİNDE YATAN HASTALARIN
BAŞVURU SONRASINDA UZAMIŞ COVID SENDROMU
BELİRTİLERİ AÇISINDAN ANKET YÖNTEMİ İLE
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Berkay YEŞİLYURT

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Mine DURUSU TANRIÖVER

ANKARA

2022

TEŞEKKÜR

Tez konusunun belirlenmesinde ve her aşamasında destek olan, en yoğun vaktinde bile bana zaman ayıran, engin bilgisi sayesinde çalışmada yaşadığım tüm zorlukları kolaylıkla aşmamı sağlayan, tez öğrencisi olmaktan onur duyduğum ve uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübesinden faydalandığım değerli tez danışmanım Prof. Dr. Mine DURUSU TANRIÖVER'e

Çalışmamın sonuçlarını değerlendirerek farklı bakış açıları sunan, kendileri ile saatlerce tez konusunda beraber çalıştığımız tez yardımcı araştırmacılarım Dr. Öğr. Üyesi Oğuz Abdullah UYAROĞLU ve Öğr. Gör. Dr. Murat ÖZDEDE'ye,

Tezin her basamağında örnek aldığım, bilimsel ve akademik anlamda kendilerinden çok şey öğrendiğim Prof. Dr. Gülay SAİN GÜVEN, Prof. Dr. Şerife Gül ÖZ, Doç. Dr. Lale ÖZİŞİK, Dr. Öğr. Üyesi Nursel ÇALIK BAŞARAN'a

Bu zorlu süreçte bana her zaman destek olan, hayatıma renk ve anlam katan eşim Dr. Sılam YEŞİLYURT'a,

Ayrıca varlığı ile yaşamımıza renk ve neşe katan, yeni hayatımızdaki en önemli kişi olan sevgili oğlum Gökberk YEŞİLYURT'a,

Asistanlığım boyunca bir arada olmaktan dolayı çok şanslı ve mutlu hissettiğim, kendilerinden her konuda destek gördüğüm Dr. Engin ÇEŞMECİ, Dr. Enes ÜÇGÜL, Dr. Enes ERUL, Dr. Taha Koray ŞAHİN ve diğer tüm yakın araştırma görevlisi asistan arkadaşlarıma,

Bize çocukluğumuzdan beri araştırmayı sevdiren, bu çalışmayla benden daha fazla mutlu olacak, hayatım boyunca bana olan güvenlerini her zaman hissettiğim ve bugünlere gelmemde büyük emeği olan canım annem Feleknaz Özlem YEŞİLYURT, babam Halit YEŞİLYURT, kardeşim Gökay YEŞİLYURT'a,

İçtenlikle teşekkür ederim.

Dr. Berkay Yeşilyurt
ANKARA, 2022

ÖZET

Yeşilyurt B. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri İç

Hastalıkları Servislerinde Yatan Hastaların Başvuru Sonrasında Uzamış COVID Sendromu Belirtileri Açısından Anket Yöntemi ile Araştırılması. Ankara, 2022.

İlk olarak 2019 yılında tanımlanan, Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu Koronavirüsü-2 (SARS-CoV-2) isimli virüsün yol açtığı yeni koronavirus hastalığı (COVID-19) pandemisi, insan topluluklarını ve ülkeleri pek çok olumsuz yönde etkilemiştir ve hala devam etmektedir. SARS-CoV-2 ile enfekte olmuş hastalarda aktif hastalık iyileştikten sonra bazı belirti ve bulguların devam ettiği izlenmiştir ve bu tablo ‘uzamış COVID’ olarak tanımlanmıştır. Uzamış COVID tablosu hastalarda kardiyovasküler, pulmoner, nörobilişsel, psikiyatrik ve başka gruplarda 200’den fazla semptomla ortaya çıkabilen, her hastada farklı fenotip ile seyredabilen bir semptom kümesi olmuştur. Tedavi bulma amacı ile yapılan patogenezi araştırmalarında, birbirinden farklı patogenetik yolların etkili olduğu gösterilmiştir. Tanısı da diğer hastalıklarla sık karışabildiğinden dışlamaya dayalı olmaktadır. Çalışmamızın amacı, COVID-19 nedeniyle hastanede yatarak izlenen hastalarda uzamış COVID semptomları açısından risk faktörlerini incelemek ve tanı anında uzamış COVID açısından yüksek riskli olan hasta grubunu öngörmeye yardımcı olabilecek bir yöntem tanımlamaktır. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri İç Hastalıkları Anabilim Dalı servislerinde COVID-19 tanısı ile yatan, taburculuk sonrasında Genel Dahiliye Bilim Dalı COVID-19 izlem polikliniğine başvuran ve prospektif bir çalışma dahilinde bilgileri toplanmış olan hastalar ile telefonda görüşülerek tanımlayıcı bir anket çalışması ile hastaların uzamış COVID semptomları değerlendirildi. Çalışmaya toplam 479 hasta dahil edildi. Kohortun COVID-19’a karşı aşılama oranı %91.9 olarak izlendi. Hastane yatışından itibaren ortalama izlem süresi 21.7 ay idi. Hastaların %48.8’inde (n=234) en az bir tane uzamış COVID semptomu saptandı. Sıklık sırası ile halsizlik (%28.8), öksürük (%12.7), nefes darlığı (%11.7), efor dispnesi (%11.3), sersemlik/beyin sisi (%11.1) semptomları izlendi. COVID-19 ile yatış sonrasında hastaların %9.6’sına diyabet, %9.4’sına hipertansiyon, %5.4’sına kronik böbrek hastalığı, %4.6’sına koroner arter hastalığı, %3.3’üne ise kalp yetmezliği tanısı konulduğu öğrenildi. Uzamış COVID sendromu olan hastaların yaş ortalaması, olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek izlendi (p<0.001), ayrıca bu hastalarda ilk

başvuruda nefes darlığı şikayetinin daha sık olduğu görüldü ($p=0.01$). Yaş, başlangıç semptom sayısı, yatış esnasındaki serum C-reaktif protein (CRP) seviyesi ve hastane yatışında çekilen toraks bilgisayarlı tomografi (BT)'sinde lobar konsolidasyon olma durumu uzamış COVID risk faktörleri olarak izlenirken; ileri yaş, kadın cinsiyet, serum CRP seviyesi, yatış süresi, yatışında çekilen toraks BT'de lobar konsolidasyon izlenmesi ve toraks BT'de COVID-19 için atipik ya da tipik bulgular saptanması, şiddetli uzamış COVID sendromu için risk faktörleri olarak izlendi. Sonuç olarak belirlenmiş bazı risk faktörlerine sahip COVID-19 hastalarında, uzamış COVID olasılığı belirli bir oranda öngörülebilir ve kişiselleştirilmiş bir yaklaşım ile hastaların erken dönemde tedavi, terapi ve rehabilitasyon ihtiyacı karşılanabilir.

Anahtar Kelimeler: SARS-CoV-2, uzamış COVID, risk, prevalans

ABSTRACT

Yesilyurt B. Investigation of hospitalized COVID-19 patients after discharge from Hacettepe University Hospitals in terms of Long COVID Syndrome symptoms by Questionnaire Method. Hacettepe University, Thesis in Internal Medicine, Ankara, 2022. The novel coronavirus disease (COVID-19) pandemic caused by the virus named Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2), which was first identified in 2019, has affected human communities and countries in many negative ways and still continues. In patients infected with SARS-CoV-2, it was observed that some signs and symptoms continued after the active disease had healed, and this picture was defined as 'long COVID'. The long COVID syndrome has been a cluster of symptoms that can occur with more than 200 symptoms in cardiovascular, pulmonary, neurocognitive, psychiatric and other clusters in patients, and may progress with a different phenotype in each patient. In pathogenesis studies conducted with the aim of finding treatment, it has been shown that different pathogenetic pathways are effective. Its diagnosis is based on exclusion as it can be confused with other diseases frequently. The aim of this study is to examine the risk factors for long COVID-19 symptoms in hospitalized patients for COVID-19 after their discharge and to define a method that can help predict the high-risk patient groups for long COVID-19 at the time of diagnosis. Patients who were hospitalized with the diagnosis of COVID-19 in Hacettepe University Hospitals Department of Internal Medicine COVID-19 wards, and who were evaluated in the General Internal Medicine COVID-19 follow-up outpatient clinic after discharge, and whose information was collected within a prospective study, were interviewed on the phone, and a descriptive survey was conducted to determine the patients' prolonged symptoms of COVID-19. A total of 479 patients were included in the study. The cohort's total vaccination rate against COVID-19 was 91.9%. The median follow-up from the date of hospital admission was 21.7 months. At least one long COVID symptom was detected in 48.8% (n=234) of the patients. Most frequently observed symptoms were fatigue (28.8%), cough (12.7%), shortness of breath (11.7%), exertional dyspnea (11.3%), and lightheadedness/brain fog (11.1%). After discharge from hospitalization with COVID-19, patients declared the diseases that they have been newly diagnosed with as: 9.6% diabetes, 9.4% hypertension, 5.4% chronic kidney disease, 4.6%

coronary artery disease and 3.3% heart failure. The mean age of patients with long COVID syndrome was higher than those without ($p<0.001$), and dyspnea was more common at the time of admission ($p=0.01$). Age, number of initial symptoms, serum C-reactive protein (CRP) level during hospitalization, and lobar consolidation on thorax computed tomography (CT) taken during hospitalization were observed as long COVID risk factors. And additionally; advanced age, female gender, serum CRP level, length of stay, monitoring of lobar consolidation in thorax CT taken during hospitalization and atypical or typical findings for COVID-19 in thorax CT were followed as risk factors for severe long COVID syndrome. In conclusion, in COVID-19 patients with certain risk factors, the long COVID probability can be predicted to a certain extent, and with a personalized approach, early treatment, therapy and rehabilitation needs of the patients can be met.

Keywords: SARS-CoV-2, long COVID, risk, prevalence

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xiii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xvi
TABLolar DİZİNİ	xvii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 COVID-19 Tanımı ve Epidemiyolojisi.....	2
2.1.1 COVID-19 Patogenezi	2
2.1.2 SARS-CoV-2 Varyantları	3
2.1.3 SARS-CoV-2'nin Bulaş Yolu, Viral Yayılma ve Bulaşıcılık Dönemi.....	3
2.1.4 Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu Koronavirüsü 2 (SARS- CoV-2)'ne Karşı Bağışıklık Mekanizmaları	4
2.2 COVID-19 Tanısı.....	4
2.2.1 Akut Evrede COVID-19 Kliniği	4
2.2.2 Akut Evrede COVID-19 Tanı Testleri.....	5
2.3 COVID-19 Klinik Bulguları	6
2.3.1 Başlangıç Semptomları	6
2.3.2 Laboratuvar Bulguları	7
2.3.3 Görüntüleme Bulguları.....	7
2.3.3.1 Akciğer Grafisi.....	7
2.3.3.2 Toraks Bilgisayarlı Tomografisi (BT)	8
2.4. Uzamış COVID Sendromu	10
2.4.1 Uzamış COVID Sendromu Mekanizmaları	10
2.4.1.1 İmmun Disfonksiyon ve Kronik İnflamasyon	11
2.4.1.2 Endotelial Disfonksiyon.....	13
2.4.1.3 İntestinal Disfonksiyon	13
2.4.1.4 Nörolojik Disfonksiyon.....	13

2.4.2 COVID-19 Sonrası Uzamış Semptomların Tanımlanması ve İnsidansı	14
2.4.2.1 COVID-19 Sonrası Semptomların İnsidansı.....	14
2.4.2.2 Uzamış COVID Sendromu Tanımlanması.....	17
2.4.3 Uzamış COVID Sendromu Riskini Artıran Klinik Durumlar.....	18
2.5 Uzamış COVID Sendromu Semptomları.....	20
2.5.1 Uzamış COVID Semptom Frekansları.....	21
2.5.2 Akut Hastalık Şiddetine Göre Semptom Frekansları	22
2.5.3 Spesifik Semptomlar	22
2.5.3.1 Dispne	22
2.5.3.2 Öksürük	23
2.5.3.3 Göğüste Ağrı/Baskı.....	23
2.5.3.4 Halsizlik-Bitkinlik-Güçsüzlük ve Düşük Dayanıklılık	23
2.5.3.5 Kas-iskelet Ağrısı.....	23
2.5.3.6 Nörobilişsel Semptomlar.....	24
2.5.3.7 Uyku Problemleri	24
2.5.3.8 Otonom Disfonksiyon	24
2.5.3.9 Tat ve Koku Bozukluğu	25
2.5.3.10 Psikolojik Semptomlar	25
2.5.3.11 Dermatolojik Semptomlar	25
2.6 Uzamış COVID Sendromu Sebepli İş Gücü Kaybı.....	26
2.7 Uzamış COVID Sürecinde Olası Komplikasyonlar.....	27
2.7.1 Nöropsikiyatrik Komplikasyonlar.....	27
2.7.2 Pulmoner Komplikasyonlar	27
2.7.3 Renal Komplikasyonlar.....	28
2.7.4 Endokrinolojik Komplikasyonlar.....	28
2.7.5 Kardiyovasküler Komplikasyonlar	29
2.7.6 Diğer Komplikasyonlar.....	29
2.8 Uzamış COVID Sendromuna Yeni yaklaşımlar	29
2.8.1 Şiddetli Olmayan COVID-19 Çoklu Organ Sekelleri.....	30
2.8.2 Pulmoner Fibrozis Sekeli (PFS).....	30
2.8.3 Miyaljik Ensefalomyelit/Kronik Yorgunluk Sendromu	31
2.8.4 Postural Ortostatik Taşikardi Sendromu (POTS).....	32
2.8.5 Yoğun Bakım Sonrası Sendromu (PICS).....	32
2.8.6 Tıbbi veya Klinik Sekeller (MCS)	32
2.9 Uzamış COVID Sendromunun Önlenmesi	33

2.9.1 Akut COVID-19 Hastalık Süreci ve Sonrasında Önerilen Yöntemler.....	33
2.9.2 Uzamış COVID Sendromu Üzerinde Aşılamanın Etkisi	34
3. BİREYLER VE YÖNTEM.....	35
3.1 Hasta Özellikleri.....	35
3.1.1 Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	35
3.1.2 Çalışmadan Dışlanma Kriterleri.....	35
3.2 Verilerin Toplanması	36
3.2.1 Demografik Veriler	36
3.2.2 Klinik Veriler	36
3.2.3 Akut Hastalık Semptom Verileri:.....	37
3.2.4 Laboratuvar Verileri.....	38
3.2.5 Radyografik Görüntüleme Verileri	39
3.2.6 Aşılama Verileri	40
3.2.7 Uzamış COVID Semptomlarının Sorgulanması	40
3.3 İstatistiksel Analiz.....	41
3.3.1 Lojistik regresyon modelleri	42
3.4 Araştırmanın Etik Yönü	43
4. BULGULAR.....	44
4.1 Akış Diyagramı	44
4.2 Genel Sosyodemografik ve Komorbidite Özellikleri.....	45
4.3 Hastane Yatış Sürecine Ait Bulgular	47
4.4 Hastaların Beyan Ettikleri Yeni Tanı Alan Hastalıklar.....	52
4.5 Hastaların Beyan Ettikleri Uzamış COVID Semptomları	53
4.6 Uzamış COVID Sendromu Saptanan Hastaların Özellikleri ve Uzamış COVID Sendromu İçin Risk Faktörleri	55
4.6.1 Uzamış COVID Sendromu Olan ve Olmayan Grupların Karşılaştırılması	55
4.6.2 Şiddetli Uzamış COVID Sendromu Olan Grup İle Şiddetli Olmayan Uzamış COVID Sendromlu Grupların Karşılaştırılması.....	65
4.7 Hastane Başvurusu Esnasındaki Semptom Verilerinin Uzun Dönem Semptomları ile Karşılaştırması.....	71
5. TARTIŞMA	72
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	85
7. KAYNAKLAR	86

8. EKLER.....	115
EK-1 Veri Toplama Formu	115
EK-2 Anket Formu.....	117
EK-3 Etik Kurul Onayı	121

SİMGELER VE KISALTMALAR

COVID-19	: Koronavirus-19 hastalığı
SARS	: Ağır akut solunum sistemi sendromu
SARS-CoV-1	: Ağır akut solunum sistemi sendromu koronavirüsü-1
SARS-CoV-2	: Ağır akut solunum sistemi sendromu koronavirüsü-2
2019-nCoV	: 2019-yeni koronavirus
DSÖ/WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
WGS	: Tam genom sekanslama
MERS-CoV	: Ortadoğu solunum sistemi sendromu koronavirüsü
RNA	: Ribonükleik asit
ACE-2	: Anjiotensin dönüştürücü enzim-2
RBD	: Reseptör bağlayıcı domain
CD	: Farklılaşma kümesi
ARDS	: Akut respiratuvar distress sendromu
NAAT	: Nükleik asit amplifikasyon testi
CDC	: Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi
BAL	: Bronkoalveoler lavaj
KCFT	: Karaciğer fonksiyon testleri
LDH	: Laktat dehidrogenaz
IL	: İnterlökin
TNF	: Tümör nekrozis faktör
INR	: Uluslararası düzeltme oranı
CPK	: Kreatinin fosfokinaz
BT	: Bilgisayarlı tomografi
ACR	: Amerikan Radyoloji Cemiyeti
VQAS	: Virginia Kalite Güvence Taraması
EBV	: Epstein-Barr virüsü
CMV	: Sitomegalovirus
MIS-A	: Erişkin multisistem inflamatuvar sendromu
IFN	: İnterferon
CRP	: C-reaktif protein
HSP	: Isı-şok proteini

GPS	: Global pozisyonlama sistemi
CCL11	: C-C motif kemokin 11
SF-36	: Kısa form anket-36
NIH	: Ulusal Sağlık Enstitüleri
PHQ	: Hasta sağlık anketi
GAD	: Genellenmiş anksiyete bozukluğu
NICE	: Ulusal Sağlık ve Bakımda Mükemmellik Enstitüsü
SIGN	: İskoç Üniversitelerarası Yönerge Ağı
RCGP	: Kraliyet Pratisyen Hekimler Koleji
PHOSP-COVID	: Hospitalizasyon sonrası COVID-19 çalışması
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
EQ-5D-5L	: Avrupa hayat kalitesi ölçeği
GA	: Güven aralığı
POTS	: Postural ortostatik taşikardi sendromu
PTSD	: Post travmatik stres bozukluğu
ABD	: Amerik Birleşik Devletleri
SVO	: Serebrovasküler olay
BOS	: Beyin-omurilik sıvısı
Ig	: İmmünglobulin
INSPIRE	: COVID-19 Hastaları İçin Yenilikçi Destek
SPPB	: Kısa Fiziksel Performans Koleksiyonu
PCFS	: COVID-19 sonrası fonksiyonel durum skalası
NSC-MOS	: Ağır olmayan COVID-19 çoklu organ sekeli
ME/CFS	: Miyaljik ensefalomyelit/kronik yorgunluk sendromu
PFS	: Pulmoner fibrozis sendromu
MCS	: Tıbbi veya klinik sekeller
hs-CRP	: Yüksek sensitif CRP
FEV1	: Zorlu ekspiryum 1. saniyede atılan hava miktarı
FVC	: Zorlu vital kapasite
DLCO	: Karbonmonoksit diffüzyon kapasitesi
6-MWT	: 6 dakika yürüme testi
NMES	: Nöromusküler elektriksel stimülasyon

sCD25	: Çözünebilir CD25
HADS	: Hastane anksiyete ve depresyon skalası
IES	: Olay etki skalası
HIV	: İnsan immünyetmezlik virusu
CCI	: Charlson komorbidite indeksi
ACEi	: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
ARB	: Anjiyotensin reseptör blokörü
PaO₂	: Arteriyel parsiyel oksijen basıncı
FiO₂	: Fraksiyonel inspiratuvar oksijen yüzdesi
GİS	: Gastrointestinal sistem
ALT	: Alanin aminotransferaz
AST	: Aspartat aminotransferaz
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
HBV	: Hepatit B virusu
HCV	: Hepatit C virusu
ÇAA	: Çeyrekler açıklığı
ASA	: Asetil salisilik asit
SS	: Standard sapma
mmHg	: Milimetre civa
mg	: Miligram
dl	: Desilitre
mEq	: Miliekivalent
U/l	: Litre başına ünite düzeyi
SpO₂	: Oksijen saturasyonu
Oo	: Odds oranı
ROC	: Alıcı çalışma karakteristik eğrisi
AUC	: Eğri altındaki alan
VKİ	: Vücut kütle indeksi
ILI	: İnfluenza benzeri hastalık
GFR	: Glomerüler filtrasyon hızı

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil		Sayfa
4.1	Akış Diyagramı	44
4.2	Hastalarda sık rastlanan komorbid hastalıklar	45
4.3	COVID-19 nedenli hastane yatışı esnasında sık rastlanan semptom ve bulgular	48
4.4	COVID-19 nedenli hastane yatışında çekilen toraks BT bulguları	50
4.5	Hastalarda sık rastlanan uzamış COVID semptomları	53
4.6	Uzamış COVID sendromu tanısı alan ve almayan hastaların ortalama yaş açısından karşılaştırılması	56
4.7	Uzamış COVID sendromu olan ve olmayan hastalarda 65 ve üzeri yaşa sahip olma oranlarının karşılaştırılması	56
4.8	Uzamış COVID sendromu olan ve olmayan hastaların Charlson komorbidite indeksi açısından karşılaştırılması	57
4.9	Uzamış COVID sendromu olan ve olmayan hastalarda hastane yatışı sırasında klinik durum karşılaştırması	58
4.10	Uzamış COVID sendromu olan ve olmayan hastalarda hastane yatışı sırasında yoğun bakım ihtiyacı karşılaştırması	60
4.11	Uzamış COVID sendromu olan ve olmayan hastalarda toplam hastane yatış süresi karşılaştırması	60
4.12	Uzamış COVID belirlenmiş risk faktörleri ROC eğrisi	65
4.13	Şiddetli uzamış COVID belirlenmiş risk faktörleri ROC eğrisi	70

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo	Sayfa
2.1 COVID-19’da semptomlar ve sıklıkları (alfabetik)	7
2.2 COVID-19’da BT bulguları-1	8
2.3 COVID-19’da BT bulguları-2	9
2.4 Virginia Quality Assurance Screening (VQAS) skalası	10
2.5 Çalışmalarda izlenen Uzamış COVID semptomları	26
3.1 Akut Hastalık Evresinde Kaydedilen Semptomlar	38
2.3 COVID-19’da BT bulguları-2	39
4.1 Hastaların bazal demografik ve klinik özellikleri	46
4.2 Hastaların COVID-19 nedenli hastane yatışı esnasındaki şikayetleri	48
4.3 Hastane yatış sürecine ait bulgular	51
4.4 Hastaların beyan ettikleri uzamış COVID semptomları	54
4.5 Uzamış COVID sendromu saptanan hastaların demografik ve klinik özellikleri	61
4.6 Uzamış COVID ve akut hastalıkta uygulanan oksijen tedavisi fraksiyonu ilişkisi	63
4.7 Uzamış COVID risk faktörleri	64
4.8 Model 1 Çok değişkenli modelin (uzamış COVID) Konfüzyon Matrisi	64
4.9 Şiddetli ve hafif uzamış COVID sendromu saptanan hastaların karşılaştırmalı demografik ve klinik özellikleri	66
4.10 Şiddetli uzamış COVID risk faktörleri	69
4.11 Model 2 Şiddetli uzamış COVID Konfüzyon Matrisi	70
4.12 Akut hastalık semptom verilerinin erken dönem/uzun dönem karşılaştırılması	71

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Koronavirus-19 hastalığı (COVID-19) pandemisi, insan topluluklarını ve ülkeleri pek çok olumsuz yönde etkilemiştir, milyonlarca ölüme neden olmuştur ve halen de devam etmektedir. Hastalık, özellikle yaygın aşılamanın başlamasından önceki dönemde hastane servislerinin ve yoğun bakımların kapasitelerinin çok üzerinde bir hasta yükü ile başbaşa kalmasına yol açmıştır. Zaman ilerledikçe, taburcu olan hastalarda izlenen beklenmedik semptomlar, hastalığın gidişatı, iyileşmesi ve patogenezi hakkındaki bilgileri kökten değiştirmiştir. Uzamış COVID olarak ortaya çıkan kavram, dünyada milyonlarca insanı etkilemeye başlamıştır. Daha önce başka viral ve bazı bakteriyel hastalıklarda da olduğu bilinen enfeksiyon sonrası tablolar mevcuttu. Fakat uzamış COVID semptomlarının ve komplikasyonlarının çok daha geniş bir toplulukta görülmesi, sağlık birimlerinin de iş yükünün ciddi oranda artmasına sebep oldu. Uzamış COVID'in farklı fenotiplerde ortaya çıkarak birçok farklı hastalık ve sendrom tablosunu taklit edebildiği görüldü. Bu sayede 'büyük taklitçi' ismini alarak, yıllar önce sifilize addedilen bu ismi hak etmiş oldu. Ayrıca iş gücü kaybının beklenenden çok daha yüksek seyretmesinden dolayı, üretimde ve ekonomik parametrelerde bozulmalara yol açacağı endişesi oluşturdu^{1,2}. Ağır hastalık geçirenlerde daha sık izlenmesi beklenmesine rağmen asemptomatik akut hastalık geçiren hastalarda dahi uzamış COVID semptomlarının görülmesi, bu konudaki dikkati ve çalışmaları ciddi oranda arttırdı. Uzamış COVID ile ilişkili çalışmalarda önemli noktalardan biri, hastaların semptomlarının hayatlarını etkileme durumlarıdır. Uzamış COVID semptomlarından şüphelenmek kolay, fakat diğer olası klinik durumları dışlayarak tanıyı koymak zordur. Diğer patolojilerin dışlanması halinde, akut hastalıktan sonraki 3 aydan daha uzun süre devam eden ya da 3 aydan sonra ortaya çıkan semptom varlığı, uzamış COVID tanısı koydurur.

Uzamış COVID tablosu, azalan iş gücü ve üretimin azalması, hastaların ailelerinin bakımlarını sağlayamamaları, istedikleri aktiviteleri yapamamaları gibi ciddi problemlere sebep olabilir. Uzamış COVID semptomları bulunan hastaların; prognozları ile ilgili yeterli veri de bulunmamaktadır. Daha önceki süreçte yine bir ağır koronavirus enfeksiyonu olan SARS enfeksiyonu hakkında yapılan çalışmalar, uzamış COVID etyopatogenezini anlamak konusunda yardımcı olabilir. COVID-19

enfeksiyonu geçiren hastaların sayısı çok daha fazla olduğu için, şu anki çalışmaların sonuçlarının, günümüz dünyasına çok daha büyük katkılar sağlayacağı beklenmektedir.

Bu çalışmanın birincil amacı, hastaneye yatış gerektiren COVID-19 vakalarında hastalık tablosunu hafif-orta-ağır olarak geçiren hastaların hangilerinde uzamış COVID semptomları beklenmesi gerektiğini ve hangi semptomların hangi hastalarda frekansının fazla olduğunu belirlemektir. Bu sayede uzamış COVID açısından risk faktörleri tanımlanarak, COVID-19 tanısı aldığı anda hangi hastanın uzamış COVID açısından artmış riskte olduğunu belirlenmesi hedeflenmektedir.

İkincil amaç da bu hastaların izleminde yeni gelişen komorbiditeleri belirlemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 COVID-19 Tanımı ve Epidemiyolojisi

Aralık 2019 tarihinden itibaren Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), Çin merkezli, etiyolojisi aydınlatılamamış pnömoni vakaları bildirmeye başlamıştır. Birkaç gün sonrasında, Ocak 2020'de pnömoni etkeni olarak, daha önce insanlarda gösterilememiş yeni bir Coronavirus (2019-nCoV) tanımlanmıştır. Daha sonra bu hastalığın adı COVID-19 olarak kabul edilmiş ve COVID-19, 11 Mart tarihi itibarıyla Dünya Sağlık Örgütü tarafından pandemi olarak ilan edilmiştir. Türkiye'de ilk COVID-19 vakasının 11 Mart 2020 tarihinde bildirilmesi ile birlikte, yeni bir süreç başlamıştır. Dünya çapında Kasım 2022 tarihine kadar 634 milyondan fazla kişinin enfekte olmasına ve 6.6 milyon kişinin ölümüne sebep olmuştur^{3, 4}. 13 Kasım 2022 tarihi itibarıyla Türkiye'de toplam 17 milyon kişi enfekte olurken, hastalık nedeniyle 101,400 ölüm gerçekleşmiştir⁵.

2.1.1 COVID-19 Patogenezi

Tüm Genom Sekanslama (Whole Genom Sequencing-WGS) ve filogenetik analizler ile birlikte, COVID-19'a neden olan koronavirüsün; en son 2002-2004 yılları arasında, yine Çin merkezli bir epidemiyeye sebep olan Şiddetli Akut Solunum Sendromu (SARS-CoV-1) virüsü ve 2012 yılında Ortadoğudan başlayan bir salgına sebep olan Ortadoğu Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu (MERS-CoV) ve birkaç yarasa koronavirüsü ile aynı alt cinste, fakat farklı alt türde bir betakoronavirüs olduğunu gösterilmiştir. Uluslararası virus taksonomi komitesi koronavirüs çalışma

grubu tarafından tasarlanan bir çalışmada, bu virus -SARS-CoV-1 ile benzerliği ile birlikte- şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) olarak tanımlanmıştır⁶. SARS-CoV-2 tek zincirli, zarflı bir ribonükleik asit (RNA) koronavirüsdür. Virüs spike proteini aracılığı ile solunum yoluyla bulaş sağlanan konağın üst hava yolları epiteli, bronşiyal epitelyal hücreleri, pulmoner alveolar hücreler ve pnömositleri, kardiyak miyositler, vasküler endotelyum ve diğer hücrelerine, bu hücrelerde yüksek oranda eksprese edilen anjiotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE-2) reseptörlerine bağlanarak hücre içerisine girer⁷. Bir tür hücrel proteaz olan transmembran serin proteaz 2 (TMPRSS2)'nin de ayrıca hücre içine girişte rol oynadığı düşünülmektedir⁸.

2.1.2 SARS-CoV-2 Varyantları

Diğer salgın yapan virüsler gibi, SARS-CoV-2 virüsü de, zamanla mutasyonlar geçirerek değişime uğramıştır. Bu mutasyonlar, moleküler düzeyde saptanabilmesine ve virüs genomunda değişime yol açmasına rağmen, söz konusu çoğu mutasyonun viral fonksiyonlar üzerinde anlamlı bir etkisi izlenememiştir⁹. Belirli varyantlar ise, popülasyonlar içinde hızlı bir şekilde ortaya çıkmaları, bulaşma etkinliğinin ve virülansının daha yüksek olabilmesi ve bazı klinik etkilerine ilişkin kanıtlar nedeniyle endişe oluşturmuşlardır. Dünya Sağlık Örgütü dikkate değer varyantlar için Yunan alfabesi harflerini temel alan bir adlandırma sistemi geliştirmiştir. Bunlar Alfa, Beta, Gamma, Delta, Omicron, Epsilon, Eta, Iota, Kappa, Zeta, Mu olarak isimlendirilmiştir. BA.4, BA.5, BA.2.12.1, BA.2.75, BQ.1.1. gibi, izlem altındaki dikkate değer varyantlar için ayrıca bir isimlendirme henüz yapılmamıştır¹⁰

2.1.3 SARS-CoV-2'nin Bulaş Yolu, Viral Yayılma ve Bulaşıcılık Dönemi

Solunum partiküllerinin, semptomlardan bağımsız enfekte olmuş kişiden konuşma, öksürme, hapşırma ile birlikte sağlık kişilerin özellikle üst solunum yolu mukozaları ile temas etmesi ile bulaş olur. Solunum partiküllerinin hava akımı olmayan ortamlarda havada asılı kalması ile daha yüksek bulaştırıcılık görülebilmektedir^{11, 12}. Nadiren solunum partiküllerinden bağımsız bir şekilde, enfekte bir yüzey ya da doku ile temas sağlayan bir kişinin kendi mukozaları ile temas etmesi sonrasında da bulaş olabileceği gösterilmiştir. Diğer birçok viral hastalıkta olduğu gibi, dışkı, kan, meni, oküler salgılar gibi salgılarda viral partikül varlığı gösterilmiş olmakla birlikte, bulaş üzerindeki rolü ve virülansı bilinmemektedir¹³. İn-utero,

intrapartum bulaş net olarak tanımlanamamakla birlikte, post-partum bulaş gösterilmiştir¹⁴. Enfeksiyon başında, konstitusyonel non-spesifik semptomlar izlenmeden ya da yeni izlenmeye başladığında, solunum yolu epitelyal hücrelerinde virus yükü en yüksek düzeyde olduğundan bulaştırıcılık en üst düzeye çıkar, hafif enfeksiyonu olan hastalarda 7-10 gün içerisinde biter ancak viral RNA dağılma süresi yaşla, hastalığın ciddiyeti ile ilişkili olacak şekilde değişkendir¹⁵. Bir enfektif ajan için R0 değeri, temel üreme oranı/hızı olarak geçmektedir. Kümülatif insidans verileri takip edilerek epidemiyologlar tarafından R0 hesaplanmaktadır. Bu değer ile birlikte pandemilerin yayılma hızı ve kontrol altına alınabileceği tarih çıkarımı yapılmaya çalışılmaktadır. SARS-CoV-2 Wuhan suşunda hesaplanan R0 değerleri, 1.4 ile 2.4 arasında izlenmiştir¹⁶. Delta varyantında R0 değeri ortanca 5.08 olarak izlenirken, Omicron varyantında ise 9.5 olarak bulunmuştur^{17, 18}.

2.1.4 Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu Koronavirüsü 2 (SARS-CoV-2)'ne Karşı Bağışıklık Mekanizmaları

SARS-CoV-2 vücuda girdikten sonra hücresel ve humoral olmak üzere iki ayrı bağışıklık yanıtı ortaya çıkmaktadır. Virüsün spike proteininin receptor binding domain (RBD) bölgesine hedeflenmiş nötralizan antikorlar izlenmiştir¹⁹. Humoral yanıtın büyüklüğü, hastalığın şiddeti ile ilişkilidir, dolayısıyla hafif hastalıkla antikor, laboratuvar yöntemleri ile saptanamayabilir²⁰. Yine antikor pozitifliği, hastalık şiddeti ile ilişkili olmak üzere on iki aya kadar devam edebilir ve tekrar enfekte olma riskinde azalma ile ilişkisi gösterilmiştir²¹⁻²³. Hücresel bağışıklık olarak da enfeksiyon sonrasında ya da aşılamaı takiben SARS-CoV-2 spesifik CD8+ ve CD4+ T lenfosit hücre bağışıklığı izlenmiştir²⁴.

2.2 COVID-19 Tanısı

2.2.1 Akut Evrede COVID-19 Kliniği

COVID-19 ilk tanımlandığı sıralarda, en tehlikeli tablosu pnömoni ve akabinde non-kardiyojenik pulmoner ödem, bilateral pulmoner infiltratlar ve en sonunda hipoksik solunum yetmezliğine ilerleyen Akut Respiratuvar Distress Sendromu (ARDS) olarak izlenmekteydi. Söz konusu süreçte ARDS insidansının yüzbinde 10-86 bandında olduğu tahmin edilmektedir²⁵. COVID-19 öncesi dönemde, 50 ülkede yapılan bir prospektif kohort çalışmasında, hastalığın ağırlığına göre değişmekle birlikte %35-45 gibi yüksek bir mortalite oranına sahip olduğu bildirilen bu tablonun,

pandeminin başındaki hastalar ve sağlık personelinde ciddi paniğe yol açtığı bilinmektedir²⁶. Tat ve koku alma bozukluğu, yaygın kas ağrıları, diyare, göğüs ağrısı ve baş ağrıları gibi diğer belirti ve semptomlar da, akut enfeksiyonun bir parçası olarak görülmüştür²⁷. Tüm dünyada artan hasta sayısı ile birlikte ilk yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, SARS-CoV-2 ile enfekte olan bireylerin %33'ünün asemptomatik olduğu, semptomatik hastaların %80'inin hafif veya orta, %15'inin oksijen desteği gerektiren ciddi hastalık ve %5'ininde solunum yetmezliği, ARDS, sepsis, tromboembolizm ve/veya akut böbrek hasarı ve kalp hasarı dahil çoklu organ yetmezliği gibi komplikasyonlarla seyrettiği görülmüştür²⁸⁻³⁰.

Yeni başlangıçlı solunum yolu semptomları ve ateş tarifleyen kişilerde COVID-19'dan şüphelenilebilir. Temel semptomlar öksürük ve nefes darlığı olarak tariflense dahi bu semptomların varyantlar arasında değiştiği bilinmektedir. Bu şikayetlerin yanında yine enfekte eden varyanta göre değişebilmekle birlikte boğaz ağrısı, burun akıntısı ve burun tıkanıklığı, koku ve tat bozuklukları, miyalji ve diyare, yaygın olarak bildirilen semptomlardandır³¹. Eş zamanlı olarak hastaların temas süresi, sosyoekonomik düzey, eğitim seviyesi, riskli ortamlarda temas riskini arttıran hareketler/durumlar içinde bulunmaları (koruyucu bariyer önlem kullanılmaması, kişisel koruyucu politikalara uyum gösterilmemesi vb.), devlet/hükümet politikalarında kişisel/çevresel/toplumsal korunma önlemlerine dikkat edilmesinin teşvik edilmemesi gibi durumlar, söz konusu klinik şüphenin hastadan hastaya ve coğrafyada coğrafyaya değişmesine sebep olmaktadır. Ancak, SARS-CoV-2 ile benzer yollar ile bulaşan diğer solunum yolu virüsleri de göz önüne alındığında, COVID-19'u öngörecektir spesifik bir semptom bulunmamaktadır³². Tat/koku değişimi, semptom başlangıcından 4-7 gün sonra nefes darlığı başlaması gibi yine varyantlar arası değişim gösterebilecek bir dizi semptom hakkında, istatistiksel anlamlılığı düşük bazı kanıtlar mevcuttur^{33, 34}. Fakat yine de kesin tanı mikrobiyolojik yöntemler ile konulur.

2.2.2 Akut Evrede COVID-19 Tanı Testleri

Tüm dünyada ilk basamak test, bir tür RNA saptayan ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) testi olan nükleik asit amplifikasyon testi (NAAT) şeklinde bilinen, üst solunum yolu örneklerinden SARS-CoV-2 RNA'sını saptamak amacıyla kullanılan bir testtir³⁵. En yaygın uygulama şekli, üst solunum yolu

epitelinden alınan bir sürüntü örneğinin kullanılması şeklindedir³⁶. Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (Centers for Disease Control and Prevention-CDC) tarafından da nazofarengeal sürüntü; gerekli olması halinde de nazofarengeal aspirat kültürü, nazal konka sürüntüsü, orofarengeal sürüntü örneklerinin bu yöntem ile incelenerek tanı konulmasını önermektedir. Daha ağır kliniğe sahip hastalarda eğer üst solunum yolunda viral RNA varlığı gösterilememişse, alt solunum yolu örneklerinde (balgam örneği, bronkoalveoler lavaj [BAL], endotrakeal aspirat) NAAT çalışılarak RNA incelemesi yapılabilir³⁷. Spesifik antikor saptama amacı ile serolojik test uygulaması da, geçirilmiş enfeksiyon ya da subakut evredeki hastaların saptanması amacı ile kullanılabilir.

2.3 COVID-19 Klinik Bulguları

COVID-19, asemptomatik hastalıktan Yoğun Bakım ihtiyacı ve ölüme kadar gidebilen ciddi bir hastalık tablosunda izlenmektedir. Hastalık Kontrol Merkezi tarafından 2020 Mayıs ayında yayınlanan bir raporda, 1.3 milyon vaka arasında hastaneye yatış oranının %14, Yoğun Bakım yatış oranının %2 olduğu ve bu hastalar arasında mortalite oranının %5 olduğu bildirilmiştir³⁸.

2.3.1 Başlangıç Semptomları

Maruziyet sonrasında yaklaşık olarak 2-14 gün içerisinde hastalık oluşur²⁹. Yine varyantlar arasında bu süre değişkenlik göstermektedir.

En sık izlenen başlangıç semptomları, genel olarak öksürük, nefes darlığı gibi solunum sistemi ilişkili semptomlar, baş ağrısı/kas ağrısı gibi konstitusyonel semptomlardan oluşmaktadır. Üst solunum yolu ile ilişkili semptomlar (hapşırma, burun akıntısı/tıkanıklığı), omicron varyantında daha sık görülmektedir³⁹. Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi tarafından 2020 yılında yayınlanan aylık raporda, semptomlar ve sıklıkları tabloda görüldüğü gibi verilmiştir³⁸(Tablo 2.1). Bu semptomlarının spesifite, sensitivite gibi tanımlayıcı çalışmaları yapılmaktadır. Örneğin baş ağrısı semptomu yaşayan orta-ağır klinik ile akut hastalığı geçiren hastaların, baş ağrısı yaşamayanlara göre sağkalımının daha uzun olduğu istatistiksel olarak anlamlı izlenmiştir⁴⁰.

Tablo 2.1. COVID-19’da semptomlar ve sıklıkları (alfabetik)³⁸

Semptom	Görülme sıklığı
Ateş (>38 °C)	%43
Baş ağrısı	%34
Boğaz ağrısı	%20
Bulantı/Kusma	%12
Burun akıntısı	%6
Dispne	%29
Diyare	%19
Karın ağrısı	%7
Koku ve tat almada bozulma	%8
Miyalji	%36
Öksürük	%50

2.3.2 Laboratuvar Bulguları

Hastalık ile en çok ilişkisi izlenen bulgular; Karaciğer Fonksiyon Testleri (KCFT) yüksekliği, laktat dehidrogenaz (LDH) yüksekliği, akut faz reaktanlarında artış, lenfopeni, koagülasyon parametrelerindeki bozulmalardır³⁹. Özellikle akut hastalığın olası ağırlığını öngörmeye etmede kullanılacak laboratuvar parametreleri; trombositopeni, lenfopeni, artmış transaminazlar, artmış LDH düzeyi, artmış akut faz reaktanları ve inflamatuvar belirteçler (ferritin, c reaktif protein), artmış inflamatuvar sitokinler (özellikle İnterlökin-6), tümör nekrozis faktör- α (TNF- α), artmış d-dimer düzeyleri, artmış international normalized ratio (INR), artmış kreatin fosfokinaz (CPK), troponin I düzeyleri ve akut böbrek hasarı tablosunu gösteren laboratuvar değerleri olarak izlenmiştir.

2.3.3 Görüntüleme Bulguları

2.3.3.1 Akciğer Grafisi

Genel popülasyonun çoğunda, erken dönem ya da asemptomatik hastalıkta, hafif hastalıkta akciğer grafisi genellikle normal izlenmektedir. En sık bulgular, bilateral ve periferik yerleşimli, alt zonlarda dağılım gösteren konsolidasyonlar ve buzlu cam dansiteleridir. Hastalık şiddeti ilerledikçe, semptom başlangıcından 10-14

gün sonra akciğer bulgularında artış görülebilir. Nadiren de olsa ventilatör ilişkili olmayan spontan pnömotoraks görünümü olabilir.

2.3.3.2 Toraks Bilgisayarlı Tomografisi (BT)

Sensitivitesi, direkt akciğer grafisine göre daha yüksek bir tetkiktir. Ancak buna rağmen BT ile dışlama ya da kesin tanı koyma yine de mümkün olmamaktadır. Örneğin Amerikan Radyoloji Cemiyeti (ACR), BT kullanımının tanı koyma ya da tarama amacı ile yapılmamasını, sadece hastanede yatan hastalarda tedavi planlaması ya da olası progresyon riski amacı ile çekilmesini önermektedir⁴¹. Viral pnömoni ile ilişkili buzlu cam dansiteleri ve eşlik eden konsolide alanlar görülür⁴²⁻⁴⁴. Konsolidasyon ya da fibrotik dağılım, daha çok hastalığın süresi ile doğru orantılı görülebilir. Tutulum sıklıkla periferik olarak izlenir. Tutulum bilateral ve alt loblarda daha ağırlıklı izlense dahi, tek taraflı, lobar, üst lob tutulumları da nadir değildir. 2020 yılında yayınlanan ve 2700 hastanın incelendiği bir meta-analizde, BT bulguları aşağıdaki şekilde kaydedilmiştir⁴⁵(Tablo 2.2):

Tablo 2.2. COVID-19’da BT bulguları-1⁴⁵

BT bulgusu	Yüzde (%)
Buzlu cam opasitesi ve konsolidasyon	%58
Buzlu cam opasitesi	%83
Hava bronkogramları	%46
İnterlobüler septal kalınlaşmalar	%48
Plevral kalınlaşma	%52

Daha az sıklıkta karşılaşılmakla birlikte buzlu cam opasiteleri ile denk gelen alanlarda septal kalınlaşmalar dolayısıyla kaldırım taşı görünümü, plevral effüzyon, bronşiektazi, perikardiyal effüzyon ve hiler-mediastinal lenfadenopatiler, COVID-19’a spesifik olmayacak şekilde izlenebilmektedir. Kuzey Amerika Radyoloji Birliği tarafından BT bulgularının yorumlanması için şu şekilde bir öneri sunulmuştur⁴⁶(Tablo 2.3):

Tablo 2.3. COVID-19’da BT bulguları-2⁴⁶

Görüntüleme bulgusu	Rasyonel	BT bulguları
Tipik bulgular	Sık görülen ve COVID-19 için spesifik bulgular	-Periferal, bilateral buzlu cam opasiteleri (konsolidasyon ile beraber ya da ilişkisiz) -Konsolidasyon veya intralobüler çizgiler içeren, yuvarlak morfolojiye sahip çok odaklı buzlu cam opasiteleri -Ters halo işareti veya organize pnömoninin diğer bulguları (hastalığın ilerleyen dönemlerinde görülür)
İndeterminate bulgular	COVID-19 için non-spesifik bulgular	Tipik özelliklerin olmaması ve: -Konsolidasyonlu veya konsolidasyonsuz çok odaklı, yaygın, perihilar veya tek taraflı buzlu cam dansiteleri, belirli bir dağılıma sahip değildir/yuvarlak değildir veya periferik değildir. -Yuvarlak olmayan ve çevresel olmayan bir dağılıma sahip birkaç çok küçük buzlu cam dansiteleri
Atipik bulgular	COVID-19 ile sıklıkla ilişkili olmayan bulgular	Tipik veya indeterminate özelliklerin olmaması ve: -Buzlu cam dansitesi olmadan izole lobar veya segmental konsolidasyon -Ayrık küçük nodüller (tomurcuklanmış ağaç) -Akciğer kavitasyonu -Plevral efüzyonlu interlobüler septal kalınlaşma
Pnömoni yok	Pnömoni yok	Pnömoni yok

Çin’de 1014 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, BT pozitifliği, SARS-CoV-2-PCR pozitif hastalarda karşılaştırılmış⁴⁷. BT pozitifliğinin (iki radyolog görüş birliğinde, BT görüntüsünde COVID-19 için tipik sayılan bulguların görülmesi) sensitivitesi %97 gibi yüksek bir oranda izlenirken, spesifitesi ise sadece %27’de kalmıştır.

Torasik radyoloji alanında öneriler sunan Fleischner topluluğu tarafından, Virginia Quality Assurance Screening (VQAS) isimli, buzlu cam opasiteleri, kaldırım taşı görünümüleri, konsolidasyonlar gibi tipik olarak tanımlanabilecek görünümünün lobların ne kadarını tuttuğu şeklinde bir puanlama yapılan, görsel ve yazılım tabanlı bir skorlama sistemi oluşturmuşlardır⁴⁸(Tablo 2.4).

Tablo 2.4. Virginia Quality Assurance Screening (VQAS) skalası⁴⁸

BT tutulumu	Puan
Tutulum yok	0 puan
Lobun yüzde beşinden azını etkileyen tutulum	1 puan
Lobun yüzde beşi ile yüzde yirmi beşinin etkilendiği tutulum	2 puan
Lobun yüzde yirmi altı ile kırk dokuzunun etkilendiği tutulum	3 puan
Lobun yüzde ellisi ile yüzde yetmiş beşinin etkilendiği tutulum	4 puan
Lobun yüzde yetmiş beşinden fazlasının tutulması	5 puan

Torasik BT’nin tanı amaçlı kullanımı, her ne kadar aralarında CDC’nin de bulunduğu kuruluşlar tarafından önerilmese de, Çin’de yapılan 2 ayrı çalışmada BT’de izlenen tipik bulguların, nazofarengeal sürüntü örnekleri ile incelenen viral SARS-CoV-2 RNA pozitifliğinden de önce çıktığı gösterilmiştir^{42, 49}.

2.4. Uzamış COVID Sendromu

2.4.1 Uzamış COVID Sendromu Mekanizmaları

Literatür bilgisi olarak, üst solunum yolu enfeksiyonları, Ebstein-Barr virus (EBV), sitomegalovirus (CMV), Lyme, diğer viral ya da viral olmayan hastalıklar

sonrası uzamış semptomların varlığı, SARS-CoV-2 den önce bilinen bir antiteydi⁵⁰. Fakat daha önce hiç bu kadar geniş çapta izlenmemiştir. Örneğin, Çin’de SARS sonrası 2003-2018 arası süreçte, SARS ile hastaneye yatış sonrası izlenen hastaların %4.7’sinde, tanı sonrası 15. yılda dahi akciğerde sekel lezyonların kalabildiği gösterilmiştir⁵¹. Yine SARS ilişkili yapılan bir başka çalışmada, enfeksiyon sonrası 4 yıllık sürede dahi, hastaların %40’ında kronik yorgunluk izlenmeye devam edildiği belirlenmiştir⁵². Ebolavirus enfeksiyonundan kurtulanlarda da uzamış viral enfeksiyon sekelleri izlenmiştir⁵³.

Her ne kadar ‘post viral uzamış hastalık tablosu’ yeni bir bilgi olmasa da, COVID-19 gibi geniş bir popülasyonu etkileyen bir hastalık tablosunun uzaması, diğer viral hastalıklara göre çok daha riskli olarak değerlendirilmiştir. Patogenezde ise birçok hipotez ve mekanizma öne sürülmüştür. Her hastanın temelde değişik özellikleri ve risk faktörleri olduğu için, mekanizmalardan sadece bir tanesi doğru kabul edilmemelidir. Patogenez ile ilgili bir çok soru işareti olmakla birlikte, en çok soru işareti oluşturan kısım, şu olmuştur: söz konusu semptomların sebebinin virüs ile ilişkili immun yanıt persistansı mı, virüsün dokulara akut hastalık sürecinde verdiği primer hasar sonrası sekellerin görülmesi mi, ya da virüsün doğrudan dokularda replikasyona devam etmesi mi söz konusudur? Yoksa bunların her hastada farklı oranda karıştığı kompleks bir patogenez söz konusu olabilir mi?

Enfeksiyöz ajanın gösterilmesi de devam eden replikasyonu ya da enfeksiyöz tabloyu göstermek de yeterli olmamaktadır. 2020 yılında yapılan bir yeniden gözden geçirmede, nazofarengeal sürüntü örneklerinde viral RNA pozitifliğinin aylarca sürebildiği gösterilmiştir⁵⁴. Fakat belirli konsantrasyonun altında kalan viral RNA varlığının bulaştırıcılığı olmadığı kabul edildiği gibi hastalığın patogenezini açıklamaya tek başına yetip yetmeyeceği de tartışmalıdır.

Çalışmalarda uzamış COVID patogenezinde, çoklu disfonksiyonların beraber rol oynadığı düşünülmektedir. Çoklu patogenez dolayısıyla, her hasta özelinde çok farklı fenotiplerin oluştuğu düşünülmektedir.

2.4.1.1 İmmun Disfonksiyon ve Kronik İnflamasyon

Uzamış COVID mekanizmalarının temelinde immun disfonksiyon ve kronik inflamasyonun yattığı düşünülmektedir. Özellikle pulmoner sekel ve semptomların açıklaması, immun disfonksiyon ile yapılmaktadır. İmmun disfonksiyon

mekanizmalarından birisi erişkin multisistem inflamatuvar sendromu (MIS-A)'dur. Uzamış COVID vakalarının 1/3'ünü açıklamakta kullanılabileceği belirtilmektedir. Ağır COVID-19 enfeksiyonundan ayırıcı olarak, bu tabloda ağır respiratuvar hastalık beklenmez. Teknik olarak bir tür immun-aracılı vasküler disfonksiyon ve disregüle immun yanıt tablosu olarak değerlendirilir⁵⁵⁻⁵⁹. 2022 yılı içerisinde yapılan bir çalışmada, uzamış COVID tarifleyen hastalarda, Interferon- γ (IFN- γ) ve TNF- α üreten SARS-CoV-2-spesifik CD4+ ve CD8+ T hücrelerinin periferal kan konsantrasyonlarında 6 ile 105 kat kadar artış olduğu izlenmiştir⁶⁰. Eş zamanlı olarak da IL-6 ve CRP düzeyleri stabil bir şekilde yüksek bulunmuştur. Spesifik immunolojik yaklaşımların, tanıda ciddi anlamda yardımcı ve ayırıcı olabileceğini öngören çalışmalar mevcuttur. 2022 yılında yayınlanan bir çalışmada Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kriterlerine göre, 29 normal kişi, 26 hafif-orta COVID-19 hastası, 25 ağır COVID-19 hastası ve 56 uzamış COVID semptomları tarifleyen hastalardan alınan kan örneklerinde çoklu immunolojik belirteçlere bakılmıştır⁶¹. Uzamış COVID tarifleyen hastalarda, "Intermediate" CD14++CD16+ monosit altgrubu (periferik arter hastalığı, koroner arter hastalığı, romatoid artrit, over karsinomu progresyonu gibi tablolarda artış gösteren), uzamış COVID hastalarında artmış olarak izlenirken, hafif-orta-ağır hasta ve normal popülasyonda normal sınırlarda izlenmiştir. Çalışmada inflamasyon ve uzamış COVID semptomları ilişkisi anlamlı olarak gösterilebilmiştir.

Öne sürülen başka bir immun disregülasyon da immun sistemin baskılanmasına yol açan interferon ubikitinasyonudur⁶². Bu sayede meydana gelen interferon-alfa (IFN- α) inhibisyonu ve anti-nükleer antikor pozitifliği, uzamış COVID semptomları ile ilişkili bulunmuştur. Söz konusu çalışmalar ile birlikte, immun disregülasyonun uzamış COVID patogeneğinde aldığı önemli rol gösterilmiştir. Fosfolipid, anneksin A2 ve interferon-beta (IFN- β)'ya karşı üretilen otoantikor pozitifliklerinin, viral klerens sağlandıktan sonra izlenen pulmoner komplikasyonlar için pozitif bir prediktör olabileceği belirtilmiştir^{63, 64}. Bu yolak ile kardiyak, hepatik, beyin, renal ve gastrointestinal dokularda virüsün varlığı gösterildiği için uzamış bir ekstra-pulmoner persistan enfeksiyonun da mümkün olabileceği vurgulanmıştır⁶⁵.

2022 yılında aşısız vakalarda yapılan bir çalışmada, hastaneye yatışın ve mortalitenin azalması üzerine etkisi olan, nirmatrelvir ve ritonavir kombinasyonu ile tedavi almış hastalar, plasebo alan grup ile karşılaştırılmıştır. Hastalarda viral yükün

negatifleşmesi sonrasında ‘rebound pik’ izlendiği kaydedilmiştir. Bu tablonun sebebi bilinmemekle birlikte, söz konusu semptomsuz viral pik sebepleri olarak yine immün disregülasyon gösterilmektedir⁶⁶.

2.4.1.2 Endotelyal Disfonksiyon

Viremi ile endotelyal dokuların enfeksiyonu ve disregülasyonu da gösterilmiştir. Bu yol ile kanama ve tromboz yatkınlığı oluşturmaktadır^{55-59, 67}. Endotelyal disfonksiyona viremi haricinde disregüle renin-angiotensin-aldosteron sistemi de katkıda bulunmaktadır. Erken dönemde oluşan bu inflamatuvar ya da trombotik lezyonların düzeltilmemesi de özellikle COVID sonrası pulmoner durumların oluşmasına katkı sağlamaktadır⁶⁸. Endotelyal etkilenimi gösteren bir başka prospektif çalışma da 2022 yılında yayınlanmıştır⁶⁹. Çalışmada 58 hasta içerisinde uzamış COVID semptomları gösteren 27 hasta incelenmiştir. Sublingual videomikroskopi ile kapiller yapıları incelenen uzamış COVID semptomları gösteren hastalarda, vasküler dansitede azalma, eritrosit geçiş hızında düşüş izlenmiş ve kapillerlerin metabolik ihtiyacı karşılayamayacak kadar sekele sahip olduğu izlenmiştir. Gösterilen küçük damar tutulumu, çoğu organ ve sistemin uzamış COVID patogeneğinde rol oynuyor olabilir.

2.4.1.3 İntestinal Disfonksiyon

COVID-19 geçiren ve persistan gastrointestinal şikayetleri olan hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada, hastaların yarısında fekal RNA pozitifliği izlenirken, bu pozitifliğin solunum sisteminde viral RNA kalmasa dahi 7 aya kadar uzayabildiği ve uzamış COVID sendromun gastrointestinal semptomlarının açıklanması konusunda anlamlı olduğu da gösterilmiştir⁷⁰. Başka bir çalışmada COVID-19 hastalığı geçirmiş ve bilinen inflamatuvar bağırsak hastalığı öyküsü olan hastalarda yapılan bir çalışmada, intestinal dokuda uzamış sürelerde virüs antijeni varlığı gösterilmiştir⁷¹.

2.4.1.4 Nörolojik Disfonksiyon

Sinir sistemi semptom ve sekellerinin patogeneğinde, üretimi bozulmuş heat shock protein (HSP) ve kronik düşük seviye nöronal persistan inflamasyon suçlanmaktadır⁷². Sonucunda da kortikal ve hipokampal atrofi, hipoksik-iskemik değişiklikler, küçük damar hastalığı ilişkili bulgular gösterilmiştir. Başka bir çalışmada da, viral RNA'nın RNA-GPS ile gösterildiği üzere hücre mitokondrileri içerisinde uzun süre persiste olabildiği ve bu tablonun uzamış COVID nörolojik

semptom ve komplikasyonlarını açıklayabileceği belirtilmiştir⁷³. Bunların yanında doğal immun sistem hücrelerinin kan-beyin bariyerini geçmesi ile birlikte persiste santral sinir sistemi inflamasyonu varlığı da gösterilmiştir. Enfeksiyonu takibeden 2 yıllık süreçte izlenen hastalarda duygudurum bozuklukları ve anksiyete riskindeki artışın geçici olmasına rağmen, psikotik bozukluk, bilişsel kayıp, demans, epilepsi ya da nöbet öykülerindeki risk artışının 2 yıl sonra hala yüksek seyretmesinden dolayı, nörolojik semptom ve komplikasyonların birbirinden farklı patogenetik yollar ile oluştuğu da vurgulanmaktadır⁷⁴. Ototregülasyon bozukluğu, enfeksiyon sonrası gliotik lezyonlara bağlı epileptiform bozukluklar da ayrıca izlenebilmektedir^{75, 76}. Sinir sistemi etkisi patogenezi üzerine yapılan çalışmalardan bir diğeri de 2022 yılında yayınlanmıştır⁷⁷. Bu çalışmada özellikle kobaylarda izole edilen C-C motif kemokin 11 (CCL11) isimli bir biyobelirteç varlığının; sistemik nöronal inhibisyon, matür oligodendrositler ve prekürsörlerinde gerileme, mikroglia aktivasyonu, uzun vadede myelin kılıf hasarı, hipokampal nörogenezisde yavaşlama ile seyrettiği gösterilmiştir. Uzamış COVID ile ilişkili santral sinir sistemi disfonksiyonları tablolarının bu durum ile alakalı olabileceği vurgulanmıştır^{55-59, 78}. Ayrıca, SARS-CoV-2 virusünün özellikle solunum sistemi dokusu innervasyonunu sağlayan vagal sinir sonlanımlarını; nörotrofizm, nöroinflamasyon ve nöroimmunmodülasyon yolu ile etkileyerek ‘hipersensitif’ bir ortam oluşmasına sebep olduğu, dolayısıyla persiste öksürüğe yol açtığı da düşünülmektedir.⁷⁹

2.4.2 COVID-19 Sonrası Uzamış Semptomların Tanımlanması ve İnsidansı

2.4.2.1 COVID-19 Sonrası Semptomların İnsidansı

Pandeminin ilk dönemlerinde alınan sıkı yatış kuralları ve izolasyona rağmen hastalar, yavaş yavaş tolere edilemeyecek hale gelen hasta yükü dolayısıyla evde izolasyon ile izlenmeye başlandı⁸⁰. Hastaların bazılarının taburculuk sonrasında COVID-19 ile ilişkili veya yeni gelişen farklı semptomlarla hastanelere yeniden başvurdukları görüldü⁸¹⁻⁸³. Bu süreçte yapılan bir çalışmada, ortalama semptom iyileşme süresinin 25 gün olarak bulunduğu, ve cinsiyet-yaş gibi faktörler ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir⁸⁴.

Hastaların özellikle sosyal medya üzerinden belirtmeleri ile birlikte semptomatik hastalık sonrasında, bazı semptomların uzun süre sebat etmesi medyada dikkat çekti⁸⁵. Hafif semptomlar ile hastalığını geçiren ve ayaktan izlenen hastalar

arasında da hastalık öncesi aktivite seviyelerine geri dönülemediğinin ifade edilmesinden sonra, yavaş yavaş COVID-19 enfeksiyonuna dayalı, DSÖ'nün yayınladığı durum raporları gibi ilk literatür bilgilerinin uzun vadeli sonuçlar anlamında yetersiz veya eksik olabileceği farkedildi⁸⁶.

İnsidans verisi veren çalışmaların kritik noktalarından biri, semptom varlığı verisini nasıl kaydettikleridir⁸⁷. Örneğin bazı çalışmalarda bir semptomun akut hastalık öncesi olup olmadığı ve sonraki süreçte ortaya çıktığı/persiste olduğunun bilinmesi gerekmektedir. Bazı çalışmalarda da akut enfeksiyon öncesi veriler kullanılmadan, sadece kesitsel olarak uzamış süreçteki semptom varlığı göz önüne alınmaktadır. Başka çalışmalarda da akut hastalık öncesi diğer sebeplerden dolayı mevcut olan semptomların, uzamış süreçte şiddetinin artması da anlamlı kabul edilmiştir. Bu kadar farklı çıkarımların olmasının sebebi, günümüzde hala yaygın kullanılan, görüş birliği dahilinde kabul edilmiş, uzamış COVID sendromu tanı kriterlerinin mevcut olmaması olabilir. Dolayısıyla yayınlanan araştırma ve yazıların çoğunda birbirinden oldukça farklı değerler göze çarpmaktadır.

Yapılan bir çalışmada sık görülen COVID-19 sonrası uzamış semptomlar arasında öksürük, ateş, nefes darlığı, miyalji, eklem ağrısı, halsizlik gibi kas-iskelet semptomları, gastrointestinal semptomlar ve koku/tat kaybı izlenmiştir⁸⁸. Bir diğer çalışmada, ayaktan takipli hastalar arasında semptom persistansı oranı %10-35 arasında değişmekle birlikte, yatış öyküsü olan hastaların %87.4'ü, en az bir semptomun devam ettiğini belirtmişlerdir⁸⁹. Bu semptomlardan en sık vurgulananları, halsizlik (%23.5) ve nefes darlığı olarak kaydedilmiştir. Fransa/Tours'ta yapılan başka bir çalışmada, kritik olmayan (oksijen ihtiyacı olmayan) hastalarda, 1 ay içerisinde semptom devamlılığının %68, 2 ay içerisinde ise %66 olduğu izlenmiştir⁹⁰. 2022 yılında yayınlanan bir meta-analizde, dünya çapında post-COVID durumların prevalansı araştırılmıştır. 90. ve 120. günlerde semptom pozitifliği sırasıyla %32 ve %49 oranında olduğu bildirilmiştir⁹¹. Çin' de yapılan başka bir prospektif kohort çalışmasında, akut hastalık sonrası 4 haftalık izlemde hastaların %43'ünde semptom varlığı izlenmiştir⁹². Telefon üzerinden yapılan bir anket çalışmasında da semptom persistansı, 18-34 yaş arası komorbiditesi olmayan grupta %26 olarak izlenmiştir⁹³. Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi verilerine göre COVID-19 öyküsü olmayan popülasyonu göz önüne alınca da, tüm popülasyonun %7.5'i tarafından uzamış

COVID semptomları tariflemektedir. 50-55 yaş arası hastaların, 80 yaş üzeri hastalara göre uzamış COVID belirtileri yaşaması üç kat kadar daha olası olarak izlenmiştir⁹⁴. Yine bu çalışmada gösterildiği üzere COVID-19 geçiren tüm yetişkinlerin yaklaşık %30'unun uzamış COVID semptomları tariflediği bildirilmiştir. Fakat bu hasta popülasyonunun akut hastalık öncesi semptom verileri yoktur.

Son bir yıl içerisinde yayınlanan, 9751 hastanın dahil edildiği bir sistematik gözden geçirme çalışmasında, en sık izlenenleri nefes darlığı, halsizlik, uyku bozuklukları olmak üzere 84 ayrı semptom kaydedilmiştir⁹⁵. 2022 yılı içerisinde yayınlanan 300 hastalık bir kohort çalışmasında, hafif derecede COVID-19 enfeksiyonu geçiren hastalar, SF-36, NIH Toolbox, PHQ-2, GAD-2 gibi validasyonu mevcut testler ve semptom bilgileri ile değerlendirilmiştir. Hafif COVID-19 enfeksiyonu geçiren hastalar, COVID-19 enfeksiyonu geçirmeyen hastalara göre hastalıktan 5 ay sonra daha yüksek semptom tarifleme riski altında olarak izlenmiştir⁹⁶. 177 hastanın takip edildiği prospektif bir çalışmada, enfeksiyondan 6 ay sonra hastaların %19'unda 1-2 semptom, %14'ünde ≥ 3 semptom izlenmiştir⁹⁷.

2022 yılı içerisinde CDC tarafından, ABD'de yaşayan COVID-19 geçirme öyküsü olan hastaların veritabanı üzerinden yapılan bir çalışmada, toplamda %14.2, erkeklerde %10.9, kadınlarda %17.2 gibi oranlar izlenmiştir⁹⁴. Yine hastane yatışı öyküsü olmayan hastalar üzerinde yapılan bir anket çalışmasında, uzamış COVID semptomları, hastaların %23'ünde izlenmiştir. En sık semptom persistansı baş ağrısı (%22), burun akıntısı (%19), abdominal ağrı (%18) olarak izlenmiştir⁹⁸. Yine başka bir çalışmada, özellikle akut COVID-19 enfeksiyonu sonrasında; başta bitkinlik, konsantrasyon kaybı, bilişsel bozukluk, kuvvetsizlik gelmek üzere otuza yakın semptomun devam ettiği vurgulanmıştır⁹⁹. Hastaların PCR testlerinin negatifleşmesi sonrası 14 günlük takibin yapıldığı bir başka sistematik gözden geçirme çalışmasında, en sık uzamış COVID semptomu kronik yorgunluk olarak izlenmiştir¹⁰⁰. Akut COVID-19 enfeksiyonu sonrasında yatış öyküsü olan hastaların, taburculuktan 3 ay sonra ortalama olarak %50-70'inde en az bir belirti-semptom şikayetinin olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur^{88, 101-105}. 2021 yılında yayınlanan bir retrospektif kohort çalışmasında 6 aylık takipte, COVID-19 sonrası süreçte uzamış COVID semptomları tarifleyen hastaların oranı %56 olarak izlenirken; tüm bu semptomların COVID-19 sonrasında izlenme olasılığının, influzenza sonrasında izlenmesinden daha yüksek

olasılığa sahip olduğu bildirilmiştir¹⁰⁶. Ayaktan takibi yapılan hastalarda ise, semptom başlangıcından bir ay sonra %50-75'inin herhangi bir şikayeti olmadığını gösteren çalışmalar mevcuttur^{93, 107}.

2.4.2.2 Uzamış COVID Sendromu Tanımlanması

Tüm bu bilgiler ışığında, 'post-COVID durumlar', 'long-COVID' ya da 'uzamış COVID sendromu' isimli bir tablo ortaya çıkmış oldu. Bu kullanım, DSÖ tarafından COVID sonrası durumlar, CDC tarafından da 'Post-COVID conditions' ya da 'Long-COVID' yani uzamış COVID olarak yapılmıştır.

Uzamış COVID sendromu tablosu, oldukça karmaşık bir yapı teşkil etmektedir.

National Institute of Health and Care Excellence (NICE), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Royal College of General Practitioners (RCGP) kılavuzları gibi kılavuzlarda akut enfeksiyonlardan sonra, > 3 ay-12 hafta süre ile, belirti, semptom ya da semptomların devam etmesi şeklinde tanımlanır¹⁰⁸.

Yine aynı kılavuzlarda, COVID-19 enfeksiyonunu ve sürecini tanımlamak için şu şekilde bir ayrıma gidilmiştir:

- Akut COVID-19 (Acute COVID-19): 4 haftaya kadar devam eden COVID-19 belirti ve semptomları,
- Devam eden semptomatik COVID-19 (Ongoing symptomatic COVID-19): 4-12 hafta arasındaki COVID-19 belirti ve semptomları,
- COVID-19 sonrası sendromu (Post-COVID syndrome): COVID-19 sırasında veya sonrasında gelişen, 12 haftadan uzun süren ve alternatif bir tanı ile açıklanamayan belirti ve semptomlar.

2021 yılında birinci basamak hekimleri için hazırlanan bir kılavuzda, post-COVID sendromu ve uzamış COVID sendromu, iki ayrı antite olarak ele alınmıştır (<3 ay ve >3 ay). Bu tanımlarla ilgili farklı ülkelerden farklı çalışmalar da yapılmıştır¹⁰⁹. COVID-19 sonrası semptomların sınıflandırılması amacıyla yapılan bir çalışmada da üç fazdan oluşacak şekilde bir tanımlamaya gidilmiştir:

Geçiş fazı: Potansiyel olarak akut COVID-19 ile ilişkili semptomlar: <4-5 hafta;

Faz 1: Akut post-COVID semptomları: 5-12 hafta;

Faz 2: Uzamış post-COVID semptomları: 12-24 hafta;

Faz 3: Persistan post-COVID semptomları: >24 hafta¹¹⁰.

Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi tarafından, oluşan bu karışıklığı ortadan kaldırmak için, ‘COVID sonrası durumlar’ şeklinde, semptom başlangıcından itibaren >4 hafta geçecek şekilde, bu süreç boyunca oluşan tüm tabloları kapsayacak bir tanımlama oluşturulmuştur³⁷. 4-12 hafta arasındaki süreye post-akut COVID, sonrasındaki sürece de uzamış COVID tanımları yapılmıştır. Tipik semptomları, laboratuvar sonuçları olan hastalara ‘tanılı persistan uzamış COVID’, tipik semptomları, negatif laboratuvar sonuçları ve pozitif epidemiyolojisi olan hastalara ‘olası persistan uzamış COVID’, negatif epidemiyoloji ve laboratuvarı olan, tipik semptomları olan hastalara da ‘şüpheli persistan uzamış COVID’ isimleri verilmesi önerilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü tarafından da benzer şekilde akut hastalık sonrası en az 12 hafta geçmesi, ve en az 2 haftadır şikayetlerin devam etmesi kriterleri getirilmiştir¹¹¹.

Sonuç olarak, hala geniş çaplı bir görüş birliğine dayanan tanı kriterleri oluşturulamamıştır¹¹². Yalnız söz konusu terminolojinin semptom bazlı olduğuna ve aktif viral enfeksiyon ya da enfektiviteyi göstermediğine vurgu yapmak gerekir. Fakat burada COVID-19 sonrası her semptomun COVID-19 ile ilişkili olup olmadığı durumu da göz önüne alınmalıdır. Temelde bir dışlama tanısı olarak düşünülebilecek olsa dahi, geniş semptom spektrumu ile alakalı olası hastalıkların dışlanmasının büyük bir sermaye ve işgücü kaybına sebep olacağı açıktır.

2.4.3 Uzamış COVID Sendromu Riskini Artıran Klinik Durumlar

Yapılan bir çalışmada, 40-60 yaş aralığı, akut tablonun ağır olması, başlangıç semptomunun dispne olması, uzamış COVID semptomları ile ilişkili bulunmuştur¹⁰². Bangladeş’te yapılan prospektif bir kohort çalışmasında, 1 aya kadar olan uzamış COVID semptomları kadın cinsiyet, persiste SARS-CoV-2-PCR pozitifliği, akut hastalık dönemini uzamış sürede atlatanlar, akut hastalık döneminde ateş, öksürük, respiratuvar distress ve letarji şikayetleri olanlarda daha fazla izlenmiştir¹¹³.

Yapılan başka bir çalışmada hasta popülasyonu, akut hastalık presentasyonu açısından hafif (%55.9)-orta (%27.6)-ağır (%16.5) olarak ayrılmıştır. Yaş ve herhangi bir komorbidite varlığının, uzamış COVID semptomları, akut hastalık sürecini ağır geçirme ve kötü fonksiyonel durum ile birlikteliği istatistiksel olarak anlamlı izlenmiştir¹⁰⁷. Bu çalışmada COVID sonrası durumlar tanımının, akut enfeksiyon

sonrası 3-12 hafta olarak alınmış olması güncel CDC ve DSÖ tanımları ile uyuşmasa da, yol göstericidir.

Akut hastalık evresinde kardiyak tutulum ve miyokardit tablosunun, uzamış COVID takibinde aritmi riski için güçlü bir prediktör olabileceğini belirten bir çalışma da vardır¹¹⁴. İleri yaş, kadın cinsiyet, artmış vücut kütle indeksi, astım da risk faktörleri olarak izlenmiştir. Akut hastalık sürecinde, beşten fazla semptom tarifleyen hastaların, uzamış COVID açısından daha yüksek risk altında olduğu görülmüştür⁸⁷. Bir çalışmada akut enfeksiyon döneminde saç dökülmesi tarifleyen hastalar, tariflemeyen popülasyona göre 7 kat, baş ağrısı ve boğaz ağrısı tarifleyen popülasyon ise tariflemeyen gruba göre 3 kat daha fazla uzamış COVID riski olduğu izlenmiştir⁹⁸.

2022 yılında yayımlanan bir meta-regresyon analizinde de klinik tablolardan bağımsız, hastalıktan 3 ay sonra uzamış COVID yaşama ihtimali %6.2 iken, 12 ay sonra bu olasılık %0.9'a gerilemektedir. Bu oranlar yirmi yaş altı hastalarda daha düşük izlenirken, yirmi yaş ve üzerindeki kadın hastalarda biraz daha yüksek izlenmiştir. Yirmi yaş üzeri erkek ve kadın cinsiyet arasındaki risk farkı istatistiksel olarak anlamlı izlenmiştir. Yine hastaneye yatan hastaların altgrup analizinde de kadın cinsiyette daha yüksek olasılıklar izlenmiştir¹¹⁵.

Post-hospitalisation COVID-19 study (PHOSP-COVID) verilerine göre de COVID-19 sebebi ya da toplum kökenli pnömoni ile hastaneye yatış öyküsü, kadın cinsiyet, orta yaş ve hastalık esnasında yaşanan semptom sayısının çokluğu, uzamış COVID sendromunu öngörmektedir. Akut evrede yaşanan pulmoner disfonksiyon, uzun dönemli pulmoner problemleri öngörmeye anlamlı izlenmiş olmasına rağmen, kardiyak ve renal disfonksiyonda aynı tablo izlenmemiştir. Ayrıca, akut enfeksiyon şiddeti ile uzamış COVID semptomların ağırlığı da doğrudan orantılı izlenmemiştir¹¹⁶.

Birleşik Krallık Ulusal İstatistik Ofisi verilerine göre, aşılama sonrası Delta varyant ile enfekte olan hastalar, Omicron BA.1 varyant ile enfekte olan hastalara göre uzamış COVID açısından daha yüksek risk altında izlenmektedir^{117, 118}. Yine enfeksiyonu hastaneye yatmadan geçiren sağlık çalışanları arasında yapılan bir çalışmada, wild-type varyant ile enfekte olanlarda %48, alfa-varyant ile enfekte olanlarda %36, delta ve omicron varyant ile enfekte olanlarda %17 olacak şekilde uzamış COVID semptomları izlenmiştir¹¹⁹. Ancak bu çalışmadaki farklı oranlarda, her dalgada farklı aşılama durumlarının mevcudiyeti de etkili olmuş olabilir. Akut

enfeksiyon döneminde lenfopenisi olan hastaların taburculuk sonrasında göğüste sıkışma ve çarpıntı şikayeti yaşama oranları daha yüksek izlenmiştir¹²⁰. Yine, enfeksiyon döneminde IL-6 düzeyleri daha yüksek olan hasta grubunun depresif bozukluklar yaşama ihtimali daha yüksek bulunmuştur¹²¹. Bunlar gibi örneklerde, belirli semptomların, belirli uzamış COVID tablolar ile alakalı olabileceği vurgulanmıştır.

2022 yılı içerisinde yapılan bir anket çalışmasında da, uzamış COVID semptomları ile başvuran hasta grubunun en az %40'ında orta-ağır derece uyku bozukluğu da izlenmiştir. Bu grup için risk faktörlerinin de obezite, siyahi ırk ve duygudurum bozukluğu yaşama olarak izlendiği belirlenmiştir¹²². Longitudinal bir biyolojik çoklu-'omik' çalışmada da, tip 2 diabetes mellitus, SARS-CoV-2 RNAemi, spesifik otoantikör pozitifliği ve EBV viremisi, uzamış COVID riskini arttıran tablolar olarak izlenmiştir¹²³. Bir meta-analizde de, akut COVID-19 enfeksiyonunu ağır geçirmek ve kadın cinsiyet olmak ile herhangi bir uzamış COVID semptomu geçirmek; bitkinlik, bilişsel bozukluk ve dispne ile ilişkili bulunmuştur. İlerleyen yaş ile birlikte uzamış COVID semptomu olarak artralji yaşama ihtimali artmış görülmektedir. Bunu zemindeki osteodejenerasyona bağlayan yorumlar mevcut olmasına rağmen, ileri yaştaki hastalarda izlenen immobilite eğilimine zemin hazırlayabileceği aşıkardır. Komorbidite varlığı, 5.-6. dekat yaş, obezite, kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAHA)/pulmoner hastalık varlığı ise herhangi bir uzamış COVID semptomu geçirmek ile ilişkili olarak izlenmiştir¹²⁴.

2.5 Uzamış COVID Sendromu Semptomları

İlk yapılan çalışmalarda akut hastalığı hafif geçirenler ile, ağır geçirenler arasında, iyileşme süreleri bakımından farklı veriler ortaya çıkmaktaydı (2 hafta/2-3 ay)¹²⁵. Fakat takip eden süreçte çıkan yeni veriler ile, semptom persistansının kolayca indirgenemeyeceği, çok daha karmaşık bir pattern izleyebildiği gösterildi. Hastalarda çoğunlukla başlangıçta akut enfeksiyon geçirildikten sonra persiste olan semptom şikayeti olmaktadır. Bazı hastalarda yeni ortaya çıkan semptomlar olmakla birlikte, bazılarında da daha önceki semptomların şiddeti artmaktadır. 2022 yılı içerisinde yazılan bir bildiride olduğu gibi, çalışmalarda hastalara sadece bazı semptomlar sorulduğu ve sahip olduğu tüm semptomlar kaydedilmediği için insidans anlamında çalışmalar arasında ciddi farklılıklar çıkmaktadır¹²⁶.

Uzamış COVID semptomlarının kaydedilmesi konusundaki temel problemlerden birisi de, hastalarda ortalama iyileşme süresinin öngörülememesinden oluşmaktadır. Hastaneye yatırılanlar, yaşlı hastalar, çoklu komorbidite varlığı, akut hastalık süresince ek komplikasyonlar yaşayan hastalar (sekonder bakteriyel enfeksiyon, venöz tromboembolizm), uzun süreli hastaneye yatış ve yoğun bakım yatışı gibi durumlar, beklenen klinik iyileşme süresini anlamlı derecede uzatmaktadır. Fakat bazı hastalarda, akut enfeksiyon asemptomatik olarak atlatıldıktan sonraki süreçte, uzamış COVID semptomları ortaya çıkabilmektedir¹²⁷⁻¹²⁹.

2.5.1 Uzamış COVID Semptom Frekansları

2021 yılında yapılan bir çalışmada, uzamış COVID semptomları frekans sırası ile bitkinlik, baş ağrısı, nefes darlığı ve koku kaybı olarak listelenmiştir⁸⁷.

Yeni yayınlanan bir meta-analizde, en sık izlenen COVID enfeksiyonu sonrası semptomlar sırasıyla; bitkinlik (%58), baş ağrısı (%44), dikkat eksikliği (%27), saç dökülmesi (%25) ve dispne (%24) olarak izlenmiştir¹³⁰.

Yapılan bir diğer meta-analizde, semptom frekansları bitkinlik için (%31-58), dispne (%24-40), kas-eklem ağrısı (%9-19), tat-koku bozulukları (%10-22), bilişsel bozuluklar-beyin sisi (%12-35), uyku bozulukları (%11-44), öksürük (%7-29), göğüs ağrısı (%6-17) olarak izlenmiştir¹²⁴.

2022 yılında yayınlanan, toplam 1.2 milyon semptomatik COVID-19 hastasının kaydedildiği çalışmaların, uzamış COVID semptomlarının incelendiği gözlemsel bir Bayesian meta-regresyon analizinde 3 ayrı semptom kümesi (respiratuvar semptomlar, bilişsel problemler, persistan halsizlik) incelenmiştir¹¹⁵. Uzamış COVID vakalarında ortalama süre 9 ay olarak izlenirken, COVID-19 geçirmiş hastalarda COVID-19 öncesi sağlık durumuna göre düzeltme yapıldıktan sonra en sık izlenen semptomlar %3.2 ile persistan halsizlik, duygu değişimleri-vücut ağrısı; %3.7 ile respiratuvar semptomlar, %2.2 ile bilişsel semptomlar olarak izlenmiştir. Bu çalışmada da diğer benzer çalışmalardan daha düşük uzamış COVID prevalansı izlenmesi de, hastaların COVID-19 öncesi durumlarına ve demografik, komorbidite karakteristikleri gibi durumlarının düzeltilerek semptom prevalansı istatistiği hesaplanmasına bağlanmıştır.

Birleşik Krallık, Çin ve bazı Asya ülkelerinde yapılan bazı çalışmalarda COVID-19 sonrası süreçte en sık izlenen semptomlar, sırası ile yorgunluk, halsizlik,

kas güçsüzlüğü, nefes darlığı ve psikolojik stres olarak gerçekleşmiştir^{113, 131, 132}. İsveç'te 300 sağlık çalışanı üzerinde yapılan bir çalışmada çalışanların, %26'sında 2 aydan fazla devam eden en az bir orta ya da şiddetli semptom izlenmiş ve %15'lik kısmında da semptomlar 8 aydan fazla devam etmiştir¹³³. Semptomların akut hastalık süreci ile bağlantısının haricinde, bazı semptomlar, diğerlerine nazaran daha erken kaybolmaktadır. Örneğin ateş, titreme, tat ve koku ile alakalı semptomlar ortalama 2-4 haftada kaybolurken, halsizlik, dispne, göğüste baskı, muskuloskeletal ağrılar, bilişsel kayıplar ve psikolojik tablolar 12 aya kadar uzamaktadırlar¹³⁴⁻¹³⁶.

2.5.2 Akut Hastalık Şiddetine Göre Semptom Frekansları

Akut hastalık şiddetine göre sınıflandırılacak bir semptom frekans sıklığı söz konusu ise, ortaya şöyle bir tablo çıkmaktadır:

- Hastaneye yatan (orta-ağır enfeksiyon) hastalar: Bu hasta grubunun önemli bir kısmının (%50-87) 2-12 aylık süreçte semptom tariflemesi beklenmektedir^{137, 138}. Söz konusu çalışmalardan en büyük popülasyona sahip olanı, Çin'de 2021 yılında 1733 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, taburculuk sonrası 6. ayda hastaların %74'ünün en az bir semptom tariflemeye devam ettiği izlenmiştir (halsizlik %63, uyku problemleri %26, dispne %26, anksiyete/depresyon %23)¹³¹. Aynı kohortun takip çalışmasında da 12. ayda hastaların %49'unun semptomatik kalmaya devam ettiği görülmüştür (halsizlik %20, dispne %30, anksiyete %26)¹³⁹.

- Ayaktan izlenen (hafif enfeksiyon) hastalar: Bu popülasyonda da aylarca süren semptomlar izlenebilmektedir. Hafif enfeksiyon geçiren hastalar arasında telefon ile yapılan bir anket çalışmasında, enfeksiyondan 3 hafta sonra hastaların 1/3'ünde semptom persistansının olduğu görülmüştür¹⁴⁰. 410 hastanın takip edildiği bir başka çalışmada, hastaların %39'u, enfeksiyondan 9 ay sonra en az bir semptomun devam ettiğini vurgulamışlardır¹⁴¹.

2.5.3 Spesifik Semptomlar

Semptomlar spesifik olarak incelendiğinde ise şöyle bir tablo ortaya çıkmaktadır:

2.5.3.1 Dispne

Dispne semptomu, diğerlerine göre nispeten daha geç kaybolan bir semptom olarak izlenmektedir. Prevalansı ilerleyen zaman ile birlikte giderek azalmaktayken, 12 aya kadar sıklıkla uzadığı da izlenmektedir¹⁴²⁻¹⁴⁴. En çok uzama eğilimi gösteren

grup, akut hastalığı ağır klinik ile geçiren ya da nöromuskuler güçsüzlüğü olan grup olarak izlenmiştir.

2.5.3.2 Öksürük

Yapılan çalışmalarda öksürük şikayetinin genellikle akut enfeksiyon sonrası persiste olduğu, diğer enfeksiyon sonrası öksürük tabloları gibi 2-3 hafta kadar sürdüğünü gösterilmiştir. Hastaların büyük çoğunluğunda 3 ay içerisinde öksürük şikayeti kaybolmuşken, nadiren 12 aya kadar persiste olduğu izlenmiştir¹³⁹. Bu semptomun hastaların stigmatizasyonuna yol açması, sosyal izolasyonu artırması dolayısıyla ayrıca vurgulanması gerekmektedir⁷⁹.

2.5.3.3 Göğüste Ağrı/Baskı

COVID-19 hastalarında sık bir semptom olarak izlenmesine rağmen sadece hastaların %12-22'sinde 2-3 aylık süreye kadar persiste olmakta ve genellikle daha fazla uzama eğiliminde olmamaktadır¹⁴⁵. Semptomların varolsa dahi giderek azalması, sabit seyretmesi ya da yeni ortaya çıkması gibi durumların ayırt edilmesi önemlidir. Bu semptomların değerlendirilmesi, COVID-19 ilişkili komplikasyonların (sekonder bakteriyel pnömoni, pulmoner tromboembolizm, miyokardit, plevral effüzyon-ampiyem) tanısına yol gösterebileceği için önemli kabul edilmektedir.

2.5.3.4 Halsizlik-Bitkinlik-Güçsüzlük ve Düşük Dayanıklılık

Tüm hasta gruplarında en çok izlenen semptom olmasının yanı sıra yoğun bakım yatışı öyküsü olanlarda daha sık olmak üzere, uzamış süreçte de en çok izlenen semptom grubu olarak izlenmektedir¹⁴⁶. Bu tarz hastaların en geniş popülasyonu oluşturduğuna dikkat edilmesi gerekmektedir. Bu hastaların bazıları miyaljik ensefalomyelit/kronik halsizlik sendromu tanı kriterlerine uymaktadırlar. Halsizlik-bitkinlik için görüş birliği raporları çıkarılmıştır¹⁴⁷. Hastaların bu tabloya sahip olduğu saptandıktan sonra artırıcı-azaltıcı faktörler de incelenmesi önerilmektedir. Mevcut durumun hastalık öncesi durum ile karşılaştırılması da önemli bir nokta olarak vurgulanmaktadır. Tarama testi olarak da 6 dakika yürüme testi ya da EQ-5D-5L gibi testlerin kullanılması önerilmektedir¹⁴⁸.

2.5.3.5 Kas-iskelet Ağrısı

Yaklaşık 25,000 hastanın dahil edildiği bir meta-analizde, 60 günlük süreçte kas-iskelet ağrısının prevalansının arttığı, fakat 180 günlük takiplerde düştüğü izlenmiştir¹³⁶.

2.5.3.6 Nörobilişsel Semptomlar

Nörobilişsel semptomların 6 haftadan daha fazla sürebildiği gösterilmiştir¹³². Araştırılması önemlidir çünkü komplikasyon olarak inme, konvülsiyon, hipoksik ensefalopati, kritik hastalık ilişkili nöromuskuler güçsüzlük, Guillain-Barre sendromu, otonom disfonksiyon, ensefalit gibi komplikasyonlar, açıklanamayan duyu ve motor anormallikleri, kas güçsüzlüğü şikayetleri olan hastaların saptanması gereklidir. Bunlara ek olarak, COVID-19 atlatan hastaların önemli bir kısmında 'beyin sisi' adı verilen, temelde beynin karar verme mekanizmasının hasarlandığı bir tablo izlenmektedir. Uzamış COVID semptomlarının arasında bu tarz semptomların özel olarak, sonradan gelişmesi nadir karşılaşılan bir durum değildir. 2022 yılında orta ve uzun vadeli nörolojik ve nöropsikolojik uzamış COVID semptomlarını inceleyen bir meta-analizde, toplam 10,530 hastada yorgunluk (%37, %95 GA: %25-48), beyin sisi (%32, %10-54), hafıza sorunları (%28, %22-35), dikkat bozukluğu (%22, %7-%36), miyalji (%17, %9-25), anosmi (%12, %8-16), tat anormallikleri (%10, %6-14) ve baş ağrısı (%15, %4-26) olarak izlenmiştir¹⁴⁹. Bu çalışmada dikkati çeken noktalardan biri, söz konusu nörolojik semptomların 3-6 aylık süre (orta vade) ile karşılaştırıldığında, 6 ay ve daha uzun sürede (uzun vade) daha yüksek frekans ile izlenmesidir. Yine başka bir dikkat çekici nokta da, nörolojik uzun vadeli semptomların, hastaneye yatış ile bir ilişkisinin gösterilememesidir.

2.5.3.7 Uyku Problemleri

COVID-19 sonrası uyku bozuklukları yaygın izlenmektedir¹⁵⁰. 2022 yılında yayınlanan bir çalışmada uzamış COVID kohortunda %31 oranında uyku bozuklukları izlenmiştir (%31, %19-%42)¹⁴⁹. Uyku bozukluğu, özellikle sosyal mesafe gibi uygulamalarla toplumdan daha çok izole olan, anksiyetik ve depresif uzamış COVID alt grubunda daha çok izlenmektedir.

2.5.3.8 Otonom Disfonksiyon

En sık ortostatik intolerans ile presente olmak üzere ortostatik hipo/hipertansiyon, istirahat taşikardisi, senkop, sersemlik, egzersiz intoleransı gibi semptomlar ile karşımıza gelebilir. Postural ortostatik taşikardi sendromu (POTS) alt sınıfına alınarak kategorizasyonunun yapılmasına yönelik çalışmalar mevcuttur. Ciddi nörolojik semptomatolojilerden birisini oluşturur¹⁵¹. Bu semptomlar, özellikle

dehidratasyon, yüksek hava sıcaklığı, fiziksel zorlanma, ateş gibi tablolar ile presipite olabilir.

2.5.3.9 Tat ve Koku Bozukluğu

Birçok çalışmada tat ve koku bozukluğunun düzelme hızı incelenmiştir¹⁵²⁻¹⁵⁴. Hastaların sadece $\leq 5\%$’lik bir kısmında bu şikayetler 3 aydan daha uzun sürerken, geri kalan kısımda tam ya da tama yakın düzelme kaydedilmiştir. Erkek cinsiyet olan hastaların kadın olanlara göre daha hızlı iyileştiği, tam koku kaybına göre koku alma yeteneğinde belirli bir miktar azalma olan hastaların daha çabuk düzeldiği gösterilmiştir. Ayrıca tat ve koku problemlerinin yol açabileceği bir başka problem de, kritik hastalık tablosu yaşayan hastalarda bu tablonun kilo kaybını arttırabileceği düşüncesidir.

2.5.3.10 Psikolojik Semptomlar

Bu semptomlar arasında anksiyete en sık olarak izlenmektedir. 2022 yılında yayımlanan bir meta-analizde psikiyatrik semptomlar olarak anksiyete (%23, %14-%32) ve depresyon (%17, %10-24) izlenmiştir¹⁴⁹. Hastaneye yatan hastalarda risk daha yüksek olarak izlenmiştir. Affektif semptomlar tarifleyen hastalarda intihara kadar varan patolojiler izlenebilmektedir^{148, 155, 156}.

2.5.3.11 Dermatolojik Semptomlar

Saç dökülmesi ve deri lezyonları-döküntüler oluşabilmektedir. Bu lezyonlar özellikle el ve ayak parmakları gibi akral çıkıntılarda oluşabilmektedir¹⁵⁷. Ayrıca ürtikeryal deri lezyonları gibi lezyonların sadece efor ile indüklendiği bir hasta grubu da bulunmaktadır.

Sonuç olarak, semptomları inceleyen söz konusu çalışmalar incelendiğinde, ortaya kabaca şöyle bir tablo çıkmaktadır (Tablo 2.5) (hastaların >math>30\%</math>’unda birden fazla persiste eden semptom mevcuttur):

Tablo 2.5. Çalışmalarda izlenen Uzamış COVID semptomları^{97, 132, 134, 135, 137, 145, 158-164}

Persiste eden semptom	Prevalans	Semptom süresi
Sık izlenen semptomlar		
Halsizlik	% 15-87	3 ay veya daha fazla
Dispne	% 10-71	2-3 ay ya da daha fazla
Göğüs ağrısı-baskısı	% 12-44	2-3 ay
Öksürük	% 17-34	2-3 ay ya da daha fazla
Anosmi	% 10-13	1 ay
Daha nadir izlenen semptomlar		
Eklem ağrısı, baş ağrısı, sikka sendromu, rinit, tat kaybı, sersemlik, vertigo, miyalji, insomnia, saç dökülmesi, terleme, diare	<% 10	Bilinmiyor (haftalar-aylar)
Psikolojik ve nörobilişsel belirtiler		
Post travmatik stres bozukluğu (PTSD)	% 7-24	6 hafta-3 ay ya da daha fazla
Hafıza güçsüzlüğü	% 18-21	Haftalar-aylar
Konsantrasyon güçlüğü	% 16	Haftalar-aylar
Anksiyete/depresyon	% 22-23	Haftalar-aylar
Hayat Kalitesinde düşme	>% 50	Bilinmiyor (haftalar-aylar)

2.6 Uzamış COVID Sendromu Sebepi İş Gücü Kaybı

2021 yılında yapılan bir anket çalışmasında, çalışmaya katılanların %23'ünün, uzamış COVID semptomları dolayısıyla artık çalışmadığı belirtilmektedir¹. Benzer oranlar veren başka araştırmalar da mevcuttur². 2022 yılında ABD'de yapılan bir araştırmada, 4 milyon Amerikalı'nın uzamış COVID dolayısıyla işi bıraktığı, uzamış COVID tarifleyen hastaların en az %25'inin işi ile alakalı problemler tariflediğini göstermiştir¹⁶⁵. Bir başka çalışmada da, uzamış COVID tarifleyen hastaların %22'sinin artık çalışmadığını ve ayrıca %45'inin de çalışma saatlerini azalttığını

göstermiştir¹. En çok iş gücü kaybına yol açan semptom grupları ilk sırada respiratuvar, ikinci sırada nörolojik olarak izlenmiştir.

2.7 Uzamış COVID Sürecinde Olası Komplikasyonlar

2.7.1 Nöropsikiyatrik Komplikasyonlar

Danimarka’da yapılan bir çalışmada, COVID sonrası süreçte gelişen nörolojik komplikasyonlar, diğer respiratuvar enfeksiyonların (İnfluenza A/B, toplum kökenli bakteriyel pnömoni) gecikmiş dönemi ile karşılaştırılmıştır¹⁶⁶. Çalışmada, iskemik serebrovasküler olay (SVO), nörodejeneratif ve serebrovasküler hastalıkların, diğer enfeksiyonlara nazaran COVID-19 sonrası süreçte daha sık olduğu izlenmiştir. Yine başka bir meta-analizde, hastanede yatarak COVID-19 geçirenlerde, COVID-19 aşılması sonrasında görülen ile karşılaştırıldığında 200 kat kadar daha yüksek iskemik SVO oranları izlenmiştir¹⁶⁷. Diğer bir çalışmada, akut enfeksiyon döneminde IgG düzeyi ve BOS protein düzeyi yüksekliğinin, santral sinir sistemi yan etkileri ile alakalı olabileceği, bir diğer vaka raporunda yüksek TNF- α , IL-1 ve IL-6 miktarının sensörinöral sağırılık ile ilişkisi olabileceğine yönelik bir bildirim yapılmıştır^{168, 169}.

COVID-19 ve diğer primer beyin patolojilerinin incelendiği bir retrospektif çalışmada, özellikle 85 yaş üstü popülasyonda ve kadınlarda, COVID-19 sonrası bir yıllık süre içerisinde artmış Alzheimer ve Parkinson tanısı alma olasılığı gösterilmiştir¹⁷⁰. Nörolojik ve psikiyatrik komplikasyonların değerlendirildiği, 1,487,712 hastanın dahil edildiği retrospektif bir çalışmada, 2 yıllık takiplerde izlenen duygudurum bozuklukları ve anksiyete riskindeki artışın geçici olduğu izlenmiştir. Fakat psikotik bozukluk, bilişsel defisit, demans, epilepsi ya da nöbet öykülerindeki risk artışının stabil olduğu ve 2 yıl sonra hala yüksek seyrettiği belirtilmiştir⁷⁴.

2.7.2 Pulmoner Komplikasyonlar

Akciğer patolojileri de en ciddi komplikasyon kümelerinden bir kısmını oluşturmaktadır. Uzamış COVID takip çalışmalarından bazılarında yüksek oranda respiratuvar semptom yükü izlenmiştir⁹². Hasta grubunun %60’a yakınında kontrol toraks BT çekilmesi endikasyonu oluşmuş ve tüme göre %2’sinde BT bulgularında progresyon izlenmiş. Toraks BT’lerde bir yıla kadar uzayan kronik lezyonların mevcudiyeti de bilinmekteydi¹⁷¹. Yoğun Bakım hastalarının dışlandığı, 110 hastanın incelendiği retrospektif bir çalışmada, hastalık başlangıcından yaklaşık 30 gün kadar sonra akciğer fonksiyonlarında persiste bozulmalar kaydedilmiştir. En sık kaydedilen

anormallikler ağır pnömoni geçiren hasta grubunda daha sık olmak üzere, restriktif defektler ve azalmış diffüzyon kapasitesi olarak izlenmiştir¹⁴⁴. Yaklaşık 60 kritik hastanın dahil edildiği bir başka çalışmada hastaların %15'inde obstrüktif, %19'unda restriktif bozukluklar izlenirken, %27'sinde de azalmış diffüzyon kapasitesi izlenmiştir¹⁷². Yaklaşık 1700 ağır pnömoni geçiren hasta üzerinde yapılan bir başka çalışmada da, hastalıktan 6 ay sonra hastaların %56'sında persiste diffüzyon bozukluğu izlenmiştir¹³¹.

SARS-COV-2 Enfeksiyon Kaydı Olan Hastalar İçin Yenilikçi Destek (The Innovative Support for Patients with SARS-COV-2 Infections Registry-INSPIRE) çalışmasında da akciğer fonksiyon düzeylerinde anormallikler kaydedilmiştir.

2.7.3 Renal Komplikasyonlar

Renal komplikasyonlar da tabloyu etkilemektedir. Özellikle yoğun bakım yatışı sırasında akut böbrek hasarı yaşayan grupta daha fazla olmak üzere, yeni başlangıçlı kronik böbrek hastalığı izlenebilmektedir¹⁷³. Yapılan bu çalışmaların yanında, COVID-19 sonrası süreçte artmış diyabet insidansı ve oral antidiyabetik kullanımı, advers kardiyovasküler sonlanım gibi tabloların da izlenmesi, durumun vahametini artırmaktadır^{174, 175}. INSPIRE kohortunda da renal komplikasyon olarak akut böbrek hasarı bildirilmiştir.

2.7.4 Endokrinolojik Komplikasyonlar

COVID-19 sonrasında insülin bağımlılığında %18'den %63'e artış, ve %1.4 yeni başlangıçlı diyabet insidansı izlenmiştir¹⁷⁶. Başka çalışmalarda da, hastaların 3 ve 6 aylık takiplerinde diyabetik hastaların insülin bağımlı olabildiği, insülin direncinin arttığı gösterilmiştir^{177, 178}. Diyabet haricinde endokrinolojik olarak COVID-19 olmayan kritik hastalık sonrasındaki süreçte kemik mineral dansitesinde artmış bir kayıp gerçekleştiği bilinmekteydi¹⁷⁹. Dolayısıyla hastaların osteoporoz riski ve ortopedik komplikasyonlar açısından sorgulanması (sırt ağrısı, steroid-sigara kullanımı, menopozal durumu vb.) önemlidir.

Sebat eden halsizlik, bitkinlik, ortostatik semptomlar, azalmış iştah, bulantı ve kilo kaybı tarifleyen hastaların adrenal yetmezlik açısından da araştırılması gerekmektedir. Risk, özellikle akut hastalık döneminde oksijen ihtiyacı ya da akciğer hasarı tanıları ile kortikosteroid almış olan hasta grubunda daha yüksek izlenecektir.

2.7.5 Kardiyovasküler Komplikasyonlar

INSPIRE çalışmasında açıklanan verilerde, ciddi uzamış COVID komplikasyonları arasında Kardiyovasküler komplikasyonlar olarak perikardit ve miyokardit izlenmiştir¹⁸⁰. Miyokardit, akut miyokard infarktüsü, tromboembolik olaylar gibi kardiyolojik komplikasyonların ve renal, hepatik, gastrointestinal, endokrin ve dermatolojik komplikasyonların COVID-19 olmayan popülasyona göre, uzamış COVID hastalarında daha sık olduğunu belirten çalışmalar da vardır^{181, 182}.

2.7.6 Diğer Komplikasyonlar

Hastanede yatmış olan 1300 hasta üzerinde yapılan retrospektif bir çalışmada, 30. günde hastaların sadece %40'ının bağımsız olarak günlük işlerini yerine getirebildiği bildirildi¹⁸³. Başka bir çalışmada, taburculuk sonrası 2. ayda hastaların %40'ının hala günlük işleri için başkalarına bağımlılığı mevcuttu¹⁸⁴. 219 hastayı içeren başka bir çalışmada, taburculuk sonrası hastaların %53'ünde, Short Physical Performance Battery (SPPB) skoru ve 2 dakika yürüme testi ile incelenen fonksiyonel kapasitelerinde azalma kaydedildi¹⁸⁵. Bu verilerin yanında kritik hastalığı olan COVID-19 hastalarının 6 aylık takiplerin incelendiği bir çalışmada, 6 ay sonraki takiplerde COVID-19 olmayan sebepli kritik hastalık öyküsü olan grup ile fonksiyonel bağımsızlık açısından anlamlı bir fark izlenmemiştir¹⁸⁶. Geniş spektrumda fonksiyonalite bozukluğu gösteren hastaları bulma amacı ile yaklaşan çalışmalardan birisinde de Post-COVID Functional Status (PCFS) isimli bir skala, subjektiviteyi ve sapsmaları ortadan kaldırmak amacıyla öne sürülmüş ve validasyonu yapılmıştır^{187, 188}.

2.8 Uzamış COVID Sendromuna Yeni yaklaşımlar

Uzamış COVID sendromu, henüz yaygın olarak mevcut olmayan görüş birliği temelli ve kanıta dayalı bir tedavi yaklaşımı oluşturulması amacıyla, daha önceden bilinen antiteler temel alınarak alt kümelere ayrılmaya başlanmıştır: Akut COVID-19'dan sonra ≥ 3 ay süren çoklu organ semptomları ile giden (hastalığın şiddetine bakılmaksızın), özellikle yorgunluk, dispne ve bilişsel bozukluklar) ile presente şiddetli olmayan COVID-19 çoklu organ sekelleri (Non-severe COVID-19 multi-organ sequelae (NSC-MOS), pulmoner fibroz sekelleri (PFS), miyaljik ensefalomiyelit / kronik yorgunluk sendromu, (ME/CFS-Akut COVID-19'dan sonra ≥ 6 ay süren yorgunluk, dinlendirmeyen uyku, egzersiz sonrası halsizlik ve bilişsel bozukluk veya ortostatik intolerans), postural ortostatik taşikardi sendromu (POTS),

yoğun bakım sonrası sendromu (PICS), tıbbi veya klinik sekeller (MCS) gibi farklı alt dallara ayrılmaya başlanmıştır.

2.8.1 Şiddetli Olmayan COVID-19 Çoklu Organ Sekelleri

Akut COVID-19'dan sonra ≥ 3 ay süren çoklu organ semptomları (hastalığın şiddetine bakılmaksızın); özellikle yorgunluk, dispne ve bilişsel bozukluklar şeklinde özetlenebilir. Bunlardan bazıları, saç dökülmesi, azalmış seksüel libido, erektil disfonksiyon gibi çoklu mekanizmalara bağlı olabilecek farklı sekeller de olabilmektedir¹⁸⁹.

2.8.2 Pulmoner Fibrozis Sekeli (PFS)

Özellikle şiddetli COVID-19 sonrasında ≥ 3 ay süren pulmoner fibrozis ve diğer pulmoner sekel (yani akciğer fonksiyonunda bozulma veya solunum semptomlarında artma) tablosu olarak tanımlanır. Bu hasta grubunda pulmoner rehabilitasyon, hiperbarik oksijen, antifibrotik tedaviler gibi etkinliği gösterilmiş bazı tedavi modalitelerinin etkili olabileceği belirtilmiştir. Bu tablonun daha erken evrede dahi LDH, hs-CRP gibi bazı markerlar ile öngörülebileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur¹¹⁴. 2020'de yapılan, enfeksiyon sonrası 30. günde 40 hafif-orta, 17 ağır hastanın incelendiği bir çalışmada, total akciğer kapasitesi (TLC), spirometri (FEV1[Zorlu ekspiryum 1. saniyede atılan hava miktarı]-FVC[Zorlu vital kapasite]), akciğer diffüzyon kapasitesi (DLCO), yüksek çözünürlüklü BT, respiratuvar kas gücü ve 6 dakika yürüme testi (6-MWT) ile birlikte kronik akciğer hasarı incelenmiştir¹⁹⁰. Çalışmada hastaların %54'ünde BT'de kronik hasar bulguları, %75'inde ise kronikleşmiş pulmoner fonksiyon test bozuklukları izlenmiştir. Ağır hastalarda, hafif-orta hastalara göre özellikle bozulan değerler, fibrozisi göstermekte de kullanılan DLCO değerindeki düşüklük, yaşa göre beklenen TLC'deki gerileme ve 6 dakika yürüme testindeki düşük performans olarak izlenmiştir.

2022 yılı içerisinde 380 hasta üzerinde yapılan bir incelemede, hastaların %39'unda DLCO testinde düşüklük, %15'inde restriktif patternde, %7'sinde de obstruktif patternde pulmoner fonksiyon bozukluğu izlenmiştir¹⁹¹. Bu tablolarda özellikle bazı hastalarda fosfolipid, anneksin A2 ve IFN- β 'ya karşı ve diğer otoantikör pozitifliklerinin uzamış pulmoner komplikasyonlar için güçlü bir prediktör olabileceği vurgulanmıştır^{64, 192}. Bu mekanizma, viral klerens sağlandıktan sonra akciğer hasarının nasıl olduğunu açıklamaktadır. Hastalarda viral enfeksiyon, inflamasyona sebep

olduktan sonra otoantikörlerin oluşmasına kadar geçen sürede viral yük sistemden temizlenirken, sonrasında semptomlar başlayabilmektedir.

Diğer uzamış COVID bulgularının aksine, kronik pulmoner tutulumun, akut hastalığın şiddeti ile alakalı olmayabileceğini vurgulayan çalışmalar da mevcuttur¹⁹³.

Örneğin 153 hasta üzerinde, akut hastalıktan 75 gün sonra solunum semptomları, subjektif sağlık düzeyleri, 6 dakika yürüme testi, akciğer grafisi, sCD25 (çözünebilir CD25), IL-6, CRP, d-dimer ile birlikte yapılan bir çalışmada, akut hastalık şiddeti ile kronik yorgunluk hissi, kronik görüntüleme bulguları korele izlenmemiştir¹⁹³. Sadece 6 dakika yürüme testi yürüme miktarı ve akut hastalığı ayaktan atlatmış olma durumları ilişkili izlenmiştir.

2.8.3 Miyaljik Ensefalomyelit/Kronik Yorgunluk Sendromu

Daha önceden tanımı yapılmış ve başka enfeksiyonlara bağlı süreçler ile ilişkisi gösterilmiş bir sendromdur. Akut COVID-19 sonrası süreçte de enfeksiyon sonrasında ≥ 6 ay süren yorgunluk, uyku bozukluğu gibi semptomlarla kendini belli eder ve davranışsal terapilerden hasta fayda görebilir. Bu durumun patogenezinde de enfeksiyon sonrasında amiloid beta, hafif nörofilament, neurogranin gibi bazı nöronal disfonksiyon göstergelerinin pozitifliği ile nörodejenerasyonun oluşması rol oynamaktadır¹⁹⁴. Yine uzun süreli yorgunluk ile ilgili yapılan çalışmalarda, taburculuk sonrası 2-3 aylık sürede, %16-53 arasında değişen oranlarda bitkinlik-yorgunluk izlenmiştir^{88, 195}. 2017’de COVID-19 öncesi süreçte yapılan bir çalışmada; enfeksiyon sonrası süreçte izlenen ME/CFS etiolojisinde, üretimi bozulmuş HSP ve kronik düşük seviye persistan inflamasyonun rol oynayabileceği belirtilmiştir⁷². Bu sendromun esas komponenti olan egzersiz sonrası bitkinliğin (post-exertional malaise), 2021 yılındaki bir çalışmada, uzamış COVID hastalarının %89’unda görüldüğü gösterilmiştir¹.

Daha önce yapılan çalışmalarda da, semptomlar arasında çok da dikkati çekmeyen egzersiz sonrası rahatsızlık, bazı merkezlerin kayıtlarında, uzamış COVID tarifleyen popülasyonun %86’sında izlenmektedir¹⁹⁶. Daha önce ME/CFS popülasyonunda, egzersizin zararlı olabileceği bildirilmekteydi¹⁹⁷. Dolayısıyla bu popülasyonda egzersizin semptomları kötüleştirdiği bilindiğinden, ilk 3 aylık süreçte, egzersiz önerilmemektedir. Sadece yavaş ve kademeli bir egzersiz programının uygulanması önerilmektedir¹⁹⁸.

2.8.4 Postural Ortostatik Taşikardi Sendromu (POTS)

Bilinen ortostatik hipotansiyon tanısı olmayan hastalarda, ayakta durma veya dik eğilme ile 5-10 dakika içinde >30 atım/dakika artmış kalp hızı tablosu gereklidir. Bu durum, baş dönmesi, çarpıntı, bulanık görme, baş ağrısı, genel halsizlik, egzersiz intoleransı ve yorgunluk ile ortaya çıkarak akut COVID-19'dan sonra ≥ 6 ay sürebilir.

2.8.5 Yoğun Bakım Sonrası Sendromu (PICS)

Akut COVID-19 tanısı ile yoğun bakım yatışı sonrası ≥ 3 ay süren fiziksel (örn. kas zayıflığı, zayıf kavrama ve zayıf hareketlilik), bilişsel (örn. hafıza ve konsantrasyon) ve zihinsel (örn. anksiyete, depresyon ve PTSD) sekeller ile presente olmaktadır. Benzer tablo ve tedavi/rehabilitasyon önerilerine ek bir öneri henüz yapılamamıştır¹⁹⁹. Ağır COVID-19 ile yoğun bakım yatışı olan hastaların 1/3'ü, en az bir PICS semptomu tariflemektedir²⁰⁰⁻²⁰³. 301 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, hastaların %74'ü bir yıl sonunda en az bir semptom tariflerken, en sık izlenen semptom güçsüzlük (%39), eklem ağrısı/sertliği (%26), mental/bilişsel disfonksiyon (%26) ve miyalji (%21) olarak izlenmiştir¹³⁷.

2.8.6 Tıbbi veya Klinik Sekeller (MCS)

Akut veya kronik hastalıklar veya tıbbi bakım gerektiren diğer klinik sekeller şeklinde özetlenebilir. Örneğin gastrointestinal, renal, pulmoner, kardiyovasküler, hepatik ve nörolojik bazı hastalıklar, bulaşıcı hastalıklar, nörolojik/psikiyatrik diğer tablolar, diyabet gibi bazı diğer sekeller söz konusu olur. Yapılan çalışmalarda, COVID-19 nedenli yatıştan taburculuk sonrası 2-3 aylık sürede anksiyete, depresyon ve PTSD oranları %16-47 olarak izlenmiştir^{204, 205}. Yapılan başka bir retrospektif kohort çalışmasında, COVID-19 sonrası 6 aylık izlemde duygudurum bozukluğu, anksiyete (%17), psikotik bozukluk (%1.2), madde kullanımı, insomnia insidansları, diğer respiratuvar enfeksiyonlara göre daha yüksek insidansa sahip olarak bulunmuştur²⁰⁶. Psikiyatrik olarak, COVID-19 geçirmeden önce psikolojik stres altında olmanın, uzamış COVID semptomlarından depresyon, anksiyete, endişe, yalnızlık hislerinin ortaya çıkmasında en büyük etken olduğuna yönelik bir prospektif kohort çalışması da Eylül 2022'de yayınlanmıştır²⁰⁷.

2.9 Uzamış COVID Sendromunun Önlenmesi

2.9.1 Akut COVID-19 Hastalık Süreci ve Sonrasında Önerilen Yöntemler

Uzamış COVID sendromunu önlemenin en önemli yöntemi, temel olarak akut enfeksiyondan korunma yöntemleridir (maske, aşılama, sosyal mesafe, hijyen kurallarına dikkat vb.). Bunların dışında akut hastalık süresince uygulanan veya uygulanmayan tedavilerin, uzamış sürece etkisinin olacağı açıktır. Örneğin akut hastalık sürecinde oral nirmatrelvir tedavisi alan hastalarda, uzamış COVID semptomlarının anlamlı derecede azaldığı ve erken nirmatrelvir tedavisinin uzamış COVID insidansını düşürebileceği vurgulanmıştır²⁰⁸.

Uzamış COVID düşünülen hastada, öncelikle ciddi hastalıkların (malignensi vb.), akut COVID sonrası komplikasyonların (venöz tromboembolizm, ensefalit, myoperikardit), vitamin eksikliği, hipo/hipertiroidi gibi tablolar dışlanmalıdır. Sonuçta uzamış COVID, bir dışlama tanısıdır. 2021 yılında yayınlanan bir gözden geçirme çalışmasında, yoğun bakım yatışı yapılan, ventilatör ihtiyacı olan hastalar incelenmiştir. Ventilatörden ayrılma sürecinde iskelet kaslarına nöromusküler elektriksel stimülasyon (NMES) uygulanan hastalarda, uygulanmayan hastalara göre daha düşük düzeyde uzamış COVID semptomları izlenmiştir²⁰⁹. Ayrıca yatışı esnasında kortikosteroid tedavisi almış olan hastalar üzerinde, 2021 yılında yapılan bir teleanket çalışması yayınlanmıştır²¹⁰. Çalışmada özellikle nörolojik semptomlar ve 'yaygın vücut ağrısı' semptomlarının kortikosteroid tedavisi alan hastalarda, almayanlara göre istatistiksel anlamlı derecede daha düşük izlendiği kaydedilmiştir. Tabi ki daha da uzun süreçte oluşacak semptom gidişatı ve bununla ilgili prediktif parametreler için yeni çalışmalara ihtiyaç olmaktadır. Bazı çalışmalarda gösterildiği gibi, taburculuk sonrası izlenen hastaların yaklaşık %30'unun hastaneye tekrar başvurma ihtiyacı olması sebebi ile, uzamış COVID tablosu yaşayan hastaların öngörülmesi ile olası hastane başvurusuna sebep olabilecek tabloların önleyici hekimlik yolu ile önlenmesi de mümkün olabilir²¹¹⁻²¹³.

Ciddi affektif semptomlar tarifleyen hastalarda intihar düşüncesi sorgulanması önerilmektedir. Hastaların tarama sorularından pozitif cevap alındıktan sonra Hastane anksiyete ve depresyon skalası (HADS), Olay etki skalası (IES) gibi testler ile incelenmesi önerilmektedir. Güncel süreçte COVID sonrası PTSD tanısı ile psikiyatri servislerinde izlenen ve sonrasında intihar eden hastalar mevcuttur^{148, 155, 156}.

2.9.2 Uzamış COVID Sendromu Üzerinde Aşılamanın Etkisi

Akut COVID-19 insidansını ya da şiddetini azaltacak her türlü önlemin, uzamış COVID semptomlarının insidansını ya da şiddetini azaltması olasıdır. Dolayısıyla el hijyeni, sosyal mesafe, maske kullanımı gibi bariyer önlemler haricinde, aşılama gibi bir önlemin uzamış COVID'i engellemek amacı ile kullanımı, şaşırtıcı olmayacaktır.

2022 yılında yapılan bir çalışmada, aşılama sonrasında COVID-19 geçiren hastalarda, aşılanmadan COVID-19 geçiren hastalara göre semptom başlangıcından 28 gün sonra uzamış COVID semptomları yaşama ihtimali daha düşük olarak izlenmiştir²¹⁴. Bu tablonun erken tanınmasının önemlerinden biri de, yine aşılama sonrasında uzamış COVID presentasyonu olan grupta, artmış mortalite, kardiyovasküler, pulmoner, hematolojik, nörolojik, renal sonlanımlar izlenmiş olması, ve mevsimsel influenza gibi diğer viral pnömoniler sebebi ile hastaneye yatan grupla karşılaştırıldığında dahi, akut enfeksiyon sonrası daha fazla klinik durum ve ölüm oranına sahip olması sayılabilir. Ayrıca, mortalite, hastaneye yatış ve yoğun bakım yatışında belirgin düşüş sağladığı kanıtı olan COVID-19 aşılanma programının dahi, uzamış COVID semptomlarında sadece %15'lik bir düşüş sağladığı izlenmiştir. Bu çalışma da, aşılanma sonrasında tekrar COVID-19 enfeksiyonu geçiren hastalar üzerinde yapılmıştır²¹⁵. Fakat yine de aşılamanın önemi yadsınamaz. Bazı çalışmalarda COVID-19 aşılması sonrası, uzamış COVID semptomları olan hastaların semptomlarında gerileme izlendiği kaydedilmiştir²¹⁶⁻²¹⁹.

Yine yapılan bir başka çalışmada, akut enfeksiyon sonrası 8 aylık sürede uzamış COVID şikayetleri mevcut olan 163 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, Pfizer-BioNTech (BNT162b2) veya Oxford-AstraZeneca (ChAdOx1nCoV-19) aşıları uygulanmıştır. Aşılamadan sonraki bir ayda popülasyonun çoğunluğunda semptomlar kaybolurken veya azalırken, sadece %5'lik bir kısımda semptomlarda artma şikayeti olmuştur²²⁰. Bununla alakalı olarak herhangi bir mekanizma henüz açıklanamamıştır. Yine 2022 yılında yayınlanan, ayaktan COVID-19 enfeksiyonu geçiren 2560 hasta arasında yapılan prospektif bir gözlemsel kohort çalışmasında, doz bağımlı olacak şekilde aşılanmış hastalarda, uzamış COVID semptomları daha az izlenmiş (3 doz aşı %16, 2 doz aşı %17.4, tek doz aşı %30, aşısız %42)¹¹⁹. Her ne kadar COVID-19 ile ilişkili olmasa da, 2022 yılında yayınlanan gözlemsel bir çalışmada, influenza aşısı

sonrası serebrovasküler olaylarda izlenen faydanın, influenza enfeksiyon riskinin azalmasından daha fazla olduğu izlenmiştir. Fakat henüz bunun sebebi ile alakalı bir bulguya saptanmamıştır. İnfluenza'dan sayısal olarak daha fazla nörolojik ve trombotik komplikasyonlara yol açan SARS-CoV-2 için de benzer bir sonuç çıkabileceği tahmin edilmektedir.

3. BİREYLER VE YÖNTEM

Yapılan araştırma Gözlemsel Araştırma ana başlığında tanımlayıcı bir anket çalışmasıdır. Çalışma protokolü Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Tarih: 29.11.2022, proje no: GO 22/1128, karar no: 2022/20-50). Çalışmaya, GO 20/354 proje no lu, 2020-07-33 karar no lu etik kurul onayına sahip, "Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları servislerine yeni coronavirus hastalığı (COVID-19) şüphesi/tanısı ile yatan hastaların klinik, laboratuvar tetkikleri ve hastalığın seyrinin prospektif olarak izlenmesi" isimli çalışma veri tabanında klinik, laboratuvar ve hastalık seyri bilgileri kaydedilmiş olan, taburculuk sonrasında COVID izlem polikliniğine başvuran ve primer hekimleri Dr. Öğr. Üyesi Oğuz Abdullah UYAROĞLU veya Öğr. Gör. Dr. Murat ÖZDEDE olan hastalar dahil edilmiştir.

3.1 Hasta Özellikleri

3.1.1 Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 18 yaş üstü, nazofarengeal sürüntü örneğinde SARS-CoV-2 PCR pozitifliği olan, ve COVID-19 kliniği ile başvuran, bu tanı ile Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri İç Hastalıkları COVID takip servislerine, 01.06.2020-31.12.2021 tarihleri arasında yatmış olan, akabinde COVID izlem polikliniğine başvuran, primer hekimleri Dr. Öğr. Üyesi Oğuz Abdullah UYAROĞLU/Öğr. Gör. Dr. Murat ÖZDEDE olan, anket sorularını cevaplayabilecek kooperasyona sahip ve anket sorularını cevaplamaya onam veren hastalar.

3.1.2 Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

- Kaydedilen yatış tarihinden sonrasında SARS-CoV-2 PCR pozitifliği olan, mükerrer COVID-19 öyküsü olan hastalar
- Her biri ayrı tarihlerde olmak üzere, 3 ayrı telefon aramasına cevap alınamayan hastalar

- Telefona cevap verdikten sonra konuşmayı reddeden hastalar
- Aydınlatılmış onam formu okunduktan sonra onam vermeyen hastalar
- Anket esnasında cevap vermeye devam etmeyi reddeden hastalar

3.2 Verilerin Toplanması

Çalışmamızda söz konusu hastaların enfeksiyon sonrası süreçte, devam eden uzamış COVID semptomları kesitsel bir tele-anket çalışması ile sorgulanmıştır. Bütün hastaların verileri hazırlanmış olan hasta veri toplama formuna kaydedilmiştir (Ek-1).

3.2.1 Demografik Veriler

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş, cinsiyet, boy, kilo, medeni hali, çocuk sayısı, eğitim durumu, işi/mesleği olacak şekilde sosyodemografik verileri kaydedilmiştir. Hastaların sigara (hiç kullanmamış-kullanıp bırakmış-aktif kullanıyor)-alkol (kullanıyor-kullanmıyor) kullanım öyküleri kaydedilmiştir.

3.2.2 Klinik Veriler

Etik kurul onay no'su belirtilen söz konusu çalışma verilerindeki semptom başlama tarihleri, hastane yatış tarihi, yoğun bakıma devir verileri, hastalara görüşme esnasında bilgi verilerek hasta veri toplama formuna kaydedilmiştir.

Daha önce refere edilen çalışma kapsamında, yine hastalara görüşme esnasında bilgi verilerek hastalık öyküleri verileri kaydedilmiştir. Hastaların tip bağımsız diyabet, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, aritmi/disritmi, kronik obstruktif akciğer hastalığı, astım, serebrovasküler olay, kronik böbrek hastalığı, kronik karaciğer hastalığı, malignensi öyküsü (solid ya da hematolojik), immunsupresyon öyküsü, bağ doku hastalığı, HIV (İnsan immünyetmezlik virusu) varlığı, demans varlığı, geçirilmiş pulmoner tromboembolizm varlığı, kronik viral hastalık, peptik ülser hastalığı durumlarına bakılmıştır. Söz edilen hastalıklar haricinde belirtilmemiş diğer komorbiditeler not alınmıştır. Bu veriler ile birlikte hesaplanmış olan Charlson Comorbidity Index (CCI) değerleri kaydedilmiştir.

Hastaların hastane başvuruları esnasındaki uzun süreli ilaç kullanım öyküleri de kaydedilmiştir. Metformin, ACEi/anjiotensin reseptör blokörü (ARB), diüretik, kalsiyum kanal blokörü, beta-blokör, statin, antiagregan, asetilsalisilik asit, P2Y12 inhibitörleri, antikoagülan, antianginal, immunmodülatör kullanımı, biyolojik ajan

kullanımı, steroid kullanımı, kemoterapi öyküsü, antidepresan, antipsikotik, antiepileptik ajan kullanımı kaydedilmiştir. Bu veriler ile tekli antiplatelet, ikili antiplatelet kullanımına bakılmıştır. Hastaların kullanmakta olduğu belirtilmeyen diğer ajanlar kaydedilmiştir. Hastaların yatışı esnasındaki ateş, kan basıncı, solunum sayısı, nabız gibi yaşamsal verileri, oksijen ihtiyacı, oksijen desteği türü (mekanik ventilator, nazal kanül, geri dönüşsüz oksijen maskesi, yüksek akımlı oksijen desteği) ve satürasyon bilgisi kaydedilmiştir. Klinik tablo hafif-orta-ağır olacak şekilde belirtilmiştir. Bu değerlendirme Ulusal Sağlık Enstitüleri (National Institutes of Health - NIH) kılavuzlarına uygun olarak yapılmıştır.²²¹

Hafif hastalık: COVID-19 semptomları olan fakat nefes darlığı ya da anormal radyolojik bulgusu olmayan hastalar

Orta hastalık: COVID-19 semptomları yanı sıra alt solunum yolu enfeksiyonu bulguları olan ve deniz seviyesi oksijen miktarında ek oksijen desteği almadan satürasyonu >%94 olan hastalar

Ağır hastalık: Oda havasında satürasyonu<94% olan, ya da arteryel parsiyel oksijen basıncı ile fraksiyonel inspiratuvar oksijen yüzdesi oranı (PaO₂/FiO₂) <300 mmHg olan, ya da soluk sayısı>30/dk, ya da akciğerde infiltrasyon yaygınlığı yüzdesi>50% olan hastalar.

Bu bilgilerin yanı sıra akut hastalık sürecindeki remdesivir, favipravir, steroid tedavi öyküleri de kaydedilmiştir.

3.2.3 Akut Hastalık Semptom Verileri:

Atıfta bulunulan bir önceki prospektif çalışma dahilinde kaydedilen semptomlar, hasta bilgileri kayıt formuna kaydedilmiştir (Tablo 3.1). Kaydedilmemiş olan semptomlar hastalara sorulmuş, hatırlamayan hastalar veri yok şeklinde kaydedilmiştir.

Tablo 3.1. Akut Hastalık Evresinde Kaydedilen Semptomlar

SIK İZLENEN SEMPTOMLAR			
Konstitusyonel semptomlar	Kardiyopulmoner semptomlar	Üst solunum yolu semptomları	Nörolojik semptomlar
-Halsizlik/bitkinlik -Ateş -Kilo kaybı	-Öksürük -Balgam -Efor dispnesi -İstirahat dispnesi -Plevritik göğüs ağrısı -Göğüs sıkışması -Çarpıntı	-Burun tıkanıklığı -Hapşırma -Burun akıntısı -Boğaz ağrısı	-Konsantrasyon kaybı -Kuvvetsizlik -Hafıza kaybı/Unutkanlık -Nöropatik bulgular -Beyin sisi/Sersemlik
Nörolojik semptomlar	GİS semptomları	Dermatolojik semptomlar	Duyusal semptomlar
-Baş ağrısı -Baş dönmesi -Senkop -Anksiyete -Depresyon -Uyku bozuklukları -Flushing -Terleme	-Diare -Bulantı/Kusma -Dispeptik bulgular	-Saç dökülmesi -Döküntü	-Anosmi -Tat kaybı -İştahsızlık -Bulanık görme -Ağız kuruluğu -Göz kuruluğu -Eklem ağrıları -Kas ağrıları

3.2.4 Laboratuvar Verileri

Hastaların yatış anında alınan ve GO 20/354 proje no lu, 2020-07-33 karar no lu etik kurul onayına sahip söz konusu çalışma ile kaydedilen hemoglobin, lökosit, nötrofil, lenfosit, trombosit, kan üre nitrojeni, kreatinin, sodyum, albumin, ürik asit, glukoz, hba1c, alanin transaminaz (ALT), aspartat transaminaz (AST), fibrinojen, LDH, ferritin, d dimer, troponin, CRP, sedimantasyon, high-density lipoprotein (HDL), low-density lipoprotein (LDL), trigliserid düzeylerine bakılmıştır. Hastaların

solunum yollarından alınan örnekler, bakteriyel antijen ve viral PCR değerlendirmesi açısından değerlendirilmiştir. Hastaların varyant bilgileri wuhan varyantı (başlangıç varyantı), İngiltere varyant, Delta varyant ve Omicron varyant olacak şekilde kaydedilmiştir. Solunum yolu bakteriyel ve viral antijen değerlendirmeleri için Ezplex® kitleri kullanılmıştır.

3.2.5 Radyografik Görüntüleme Verileri

Yatış esnasında akciğer grafisi çekilen hastalarda grafi, pnömoni var/yok şeklinde kaydedilmiştir. Hastaların Toraks BT'sinin çekilip çekilmediği kaydedilmiştir. Çekilen hastaların tek ya da iki taraflı tutulum verileri, plevral efüzyon varlığı, konsolidasyon varlığı, buzlu cam pozitifliği, atoll bulgusu, retikülasyon varlığı kaydedilmiştir. Sonuç olarak görüntüleme, negatif/COVID-19 için atipik/indetermine/COVID-19 için tipik olacak şekilde, Kuzey Amerika Radyoloji Birliği önerilerine uyularak kaydedilmiştir.

Tablo 2.3. COVID-19'da BT bulguları-2⁴⁶

Görüntüleme bulgusu	Rasyonel	BT bulguları
Tipik bulgular	Sık görülen ve COVID-19 için spesifik bulgular	-Periferik, bilateral buzlu cam opasiteleri (konsolidasyon ile beraber ya da ilişkisiz) -Konsolidasyon veya intralobüler çizgiler içeren, yuvarlak morfolojiye sahip çok odaklı buzlu cam opasiteleri -Ters halo işareti veya organize pnömoninin diğer bulguları (hastalığın ilerleyen dönemlerinde görülür)
İndeterminate bulgular	COVID-19 için non-spesifik bulgular	Tipik özelliklerin olmaması ve: -Konsolidasyonlu veya konsolidasyonsuz çok odaklı, yaygın, perihilar veya tek taraflı buzlu cam dansiteleri, belirli bir dağılıma sahip

		değildir/yuvarlak değildir veya periferik değildir. -Yuvarlak olmayan ve çevresel olmayan bir dağılıma sahip birkaç çok küçük buzlu cam dansiteleri
Atipik bulgular	COVID-19 ile sıklıkla ilişkili olmayan bulgular	Tipik veya indeterminate özelliklerin olmaması ve: -Buzlu cam dansitesi olmadan izole lobar veya segmental konsolidasyon -Ayrık küçük nodüller (tomurcuklanmış ağaç) -Akciğer kavitesi -Plevral efüzyonlu interlobüler septal kalınlaşma
Pnömoni yok	Pnömoni yok	Pnömoni yok

3.2.6 Aşılama Verileri

Bazı çalışmalarda COVID-19 aşılması sonrası, uzamış COVID semptomları olan hastaların semptomlarında gerileme izlenmiş olmasından dolayı kaç doz ve hangi tip aşı oldukları (CoronaVac, BNT162b2), son aşı tarihleri sistem üzerinden kaydedilmiştir²²².

3.2.7 Uzamış COVID Semptomlarının Sorgulanması

Takip semptom sorgulama verileri, çalışmamız yardımcı araştırmacıları olan, hastaların COVID-19 izlem polikliniği başvurusunda primer hekimleri olan Dr. Öğr. Üyesi Oğuz Abdullah Uyaroğlu veya Öğr. Gör. Dr. Murat Özdede tarafından telefon ile yapılan anketlerden toplanmıştır. Üç kere, üç ayrı günde aramalara yanıt vermeyen hastalar, aramalara cevap vermiyor şeklinde kaydedilerek dışlanmıştır. Cevap veren hastalardan aydınlatılmış onam formunu dinledikten sonra onay vermeyip reddedenler, yatış tarihi sonrasında mükerrer COVID-19 enfeksiyonu geçirme öyküsü olanlar, anket esnasında anketi tamamlamayıp devam etmeyi reddedenler, ve anketi uygulama konusunda araştırmacı ile yeterli iletişimi gösterecek yeterlilikte kooperasyonu olmayan hastalar çalışmadan dışlanmıştır. Onay veren hastalara, daha önceden

belirlenen uzamış COVID semptomları (Ek-2) formunda belirtilen anket şeklinde sorulmuştur. İletişime geçilen tarih, iletişim tarihi şeklinde kaydedilmiştir.

Hastalara yaşadıkları semptomlar; ‘hiç yok’, ‘biraz oluyor’, ‘sık oluyor’ şeklinde sorulmuştur. Hastaların sık olduğunu belirttikleri, hayatlarını etkileyen semptomları ‘şiddetli uzamış COVID semptomları’ olarak kaydedilmiştir.

Bu semptomların devam etme ya da ortaya çıkma durumu sorgulanmıştır. Anket formunun sorularının hazırlanma aşamasında, Batı Avrupa Yaşam Kalitesi Araştırma Topluluğu olan EuroQol grubu tarafından 1987 yılında geliştirilen EQ-5D-5L ölçeği; Bernd Löwe, Inka Wahl, Matthias Rose tarafından geliştirilen Patient Health Questionnaire (PHQ-9) ve Drs. Robert L. Spitzer, Janet B.W. Williams, Kurt Kroenk tarafından geliştirilen Generalized Anxiety Disorder 7-item (GAD-7) gibi Türk popülasyonunda validasyonu gösterilmiş anket formlarından destek alınmıştır²²³⁻²³¹. Anket sorularında, özellikle CDC ve DSÖ tanımlarına uyulması amacıyla, hayatı etkileme ve son bir haftadır mevcut olma şartları getirilmiştir. Tablo 3.1’de belirtilen semptomlar, uzamış COVID semptomları olarak sorgulanmıştır. Bu sorgulanan semptomlar, uzamış COVID açısından hiç olmuyor/biraz oluyor/çok oluyor cevapları ile sisteme kaydedilmiştir. Hastalara hayatlarının kalite algısını 0-100 arasında bir puan vererek puanlaması istenmiş ve yine bu sayılar ile kaydedilmiştir.

Hastaların elde edilen verilerine analiz yapılmadan önce izlem süresi hesaplanmıştır. İzlem süresi; hastaların yatış tarihinden itibaren, telefon ile anket uygulamasının yapıldığı tarihe kadar geçen süre olarak kabul edilmiştir.

3.3 İstatistiksel Analiz

Demografik özellikler ve klinik parametreler ile ilgili değişkenler tanımlayıcı ve karşılaştırmalı istatistikler kullanılarak analiz edilmiştir. Kategorik değişkenler için sıklıklar ve sayısal değişkenler için normal dağılıma uygun ise ortalamalar \pm standart sapma, normal dağılıma uygun değil ise çeyrekler açıklığı (CAA/Interquartile Range-IQR) değerleri belirtilmiştir. Kategorik değişkenlerde bağımsız grup karşılaştırmaları χ^2 veya Fisher testleri ile, bağımlı grup karşılaştırmaları ise McNemar testi ile yapılmıştır. Normal dağılıma uymayan değişkenler için non-parametrik testler kullanılmıştır. Alt grup analizlerinin değerlendirilmesinde değişkenler kategorik ise Ki-kare testi, sayısal ise Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik

yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelenmiştir. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir. İstatistiksel karşılaştırmalarda $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı, tip-1 hata düzeyi %5 olarak belirlenmiştir. Çalışmada yapılan istatistiksel analizlerin hazırlanmasında IBM® SPSS versiyon 25.0 yazılımı kullanılarak kullanılmıştır.

3.3.1 Lojistik regresyon modelleri

Hastalar anket dahilinde varlığı sorgulanan belirtilerden en az birinin devam ettiğini söyleyenler veya hiçbir belirtisinin olmadığını söyleyenler olarak iki gruba ayrıldı ve gruplar ‘uzamış COVID’ ve ‘uzamış COVID olmayan’ şeklinde isimlendirildi. Ayrıca sorulan sorularda en az bir belirtinin şiddetli olarak devam ettiğini söyleyenler ise ‘uzamış şiddetli COVID’ olarak gruplandırıldı ve uzamış şiddetli COVID olarak gruplanamayan bireylerin oluşturduğu grup ise ‘uzamış şiddetli COVID olmayanlar’ olarak isimlendirildi.

Temel tanımlayıcı istatistik bu iki grup arasındaki klinik, demografik ve yatışta bakılan laboratuvar sonuçları farklarını ortaya koymak amacıyla yapıldı. Anlamlı olan ya da tanımlayıcı istatistikte anlamlı fark oluşturmasa dahi klinik olarak anlamlı olduğu düşünülen parametrelerin ‘uzamış COVID’ olma durumu ile ‘uzamış şiddetli COVID’ olma durumunu öngördürücü modeller geliştirilmeye çalışıldı. Dikotom bir çıktı için geliştirilen modellerde lojistik regresyon formülasyonu tercih edildi. Bazı parametreler arasında korelasyonlar olabileceğinden, hatalı varsayımlara neden olabilecek bu olası durumlar ‘multicolineerity’ analizi yapılarak ya da modellere etkileşim faktörleri (etkileştiği düşünülen iki parametrenin çarpımı ile oluşturulan zahiri bir parametre) eklenerek aşıldı. Modellerin tahmin gücü, hasssiyeti ya da kesinliği Nagelkerke R2 testi, Hoshmer Lemeshow testi, konfüzyon matrisi ya da sınıflandırma tabloları ile test edildi. Ayrıca olayın olma öngörüsünün doğruluğunun tespiti için tercih edilen bir diğer yöntem ise modellerdeki parametrelerin oluşturduğu odds oranları gözetilerek her bir bireyin puanlandırması ve puanlarla olayın olma ilişkisini değerlendirmek oldu. Verinin $y_i \in \{-1,1\}$ ve $x^{(i)} \in \mathbb{R}^n$ varsayımlarını sağlıyordu. İhtimal hesabı aşağıdaki formül ile yapıldı.

$$f(x) = \frac{1}{1 + \exp^{-(\alpha + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \beta_3 x_3 + \beta_n x_n)}} = p(y = 1 | \beta, x)$$

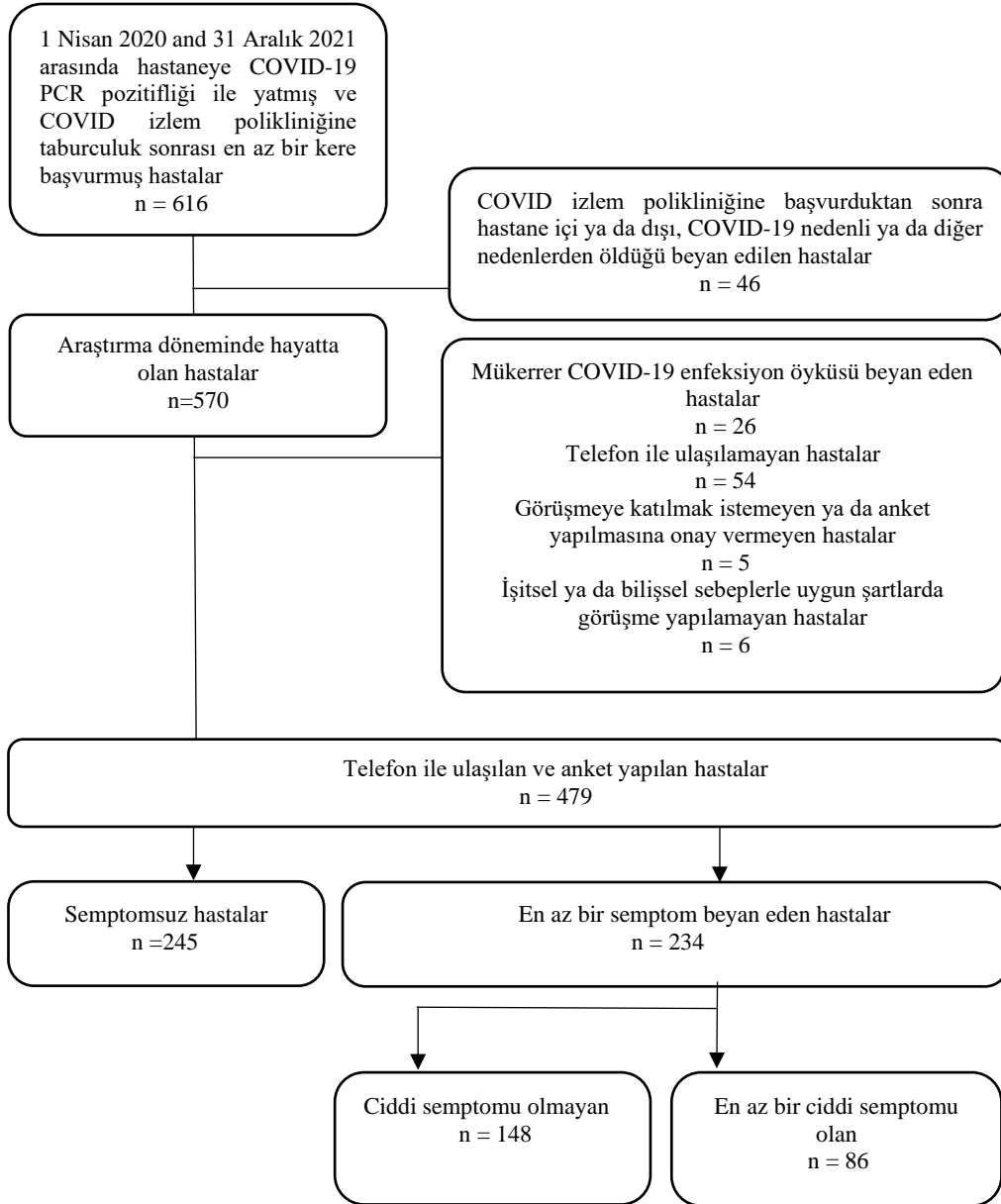
Model hesaplanmış ihtimal skorları ($p \in \{0, 1\}$), *receiver operating characteristics* (ROC) istatistiği ile değerlendirildi. Tüm analizler niversite tarafından sağlanan lisanslı *IBM SPSS Software version 25.0* (SPSS Inc., Chicago, IL) ile yapılmıştır. Çalışmada iki yönlü anlamlılık testi esastır ve alfa hata değerı 0.05 olarak kabul edilmiştir.

3.4 Araştırmanın Etik Yönü

Çalışma için Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan etik kurul onayı alındı (Tarih: 29.11.2022, proje no: GO 22/1128, karar no: 2022/20-50). Projede kullanılmak üzere herhangi bir birimden destek alınmadı.

4. BULGULAR

4.1 Akış Diyagramı



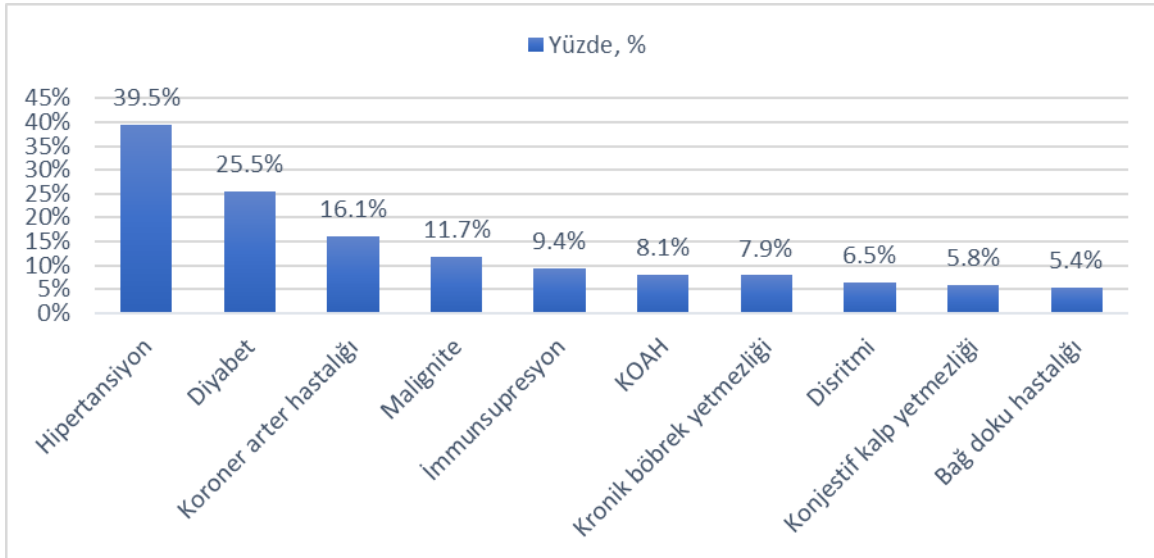
Şekil 4.1. Akış Diyagramı

29 Kasım 2022 tarihinde etik kurul onayı alındıktan sonra hastaların bilgilerine veritabanından ulaşıldı ve telefon görüşmelerine başlandı. Telefon görüşmeleri, hastaların yatışı esnasındaki sorumlu hekimleri tarafından yapıldı. Veri toplama süreci 29 Kasım 2022 ile 11 Aralık 2022 tarihleri arasında gerçekleştirildi.

4.2 Genel Sosyodemografik ve Komorbidite Özellikleri

Çalışmaya dahil edilen toplam 479 hastanın [256 (%53.4) kadın ve 223 (%46.6) erkek] yaş ortalaması 54.3 ± 15.9 yıl idi. Hastaların COVID-19'a karşı en az bir doz aşılama oranı %91.9 olarak gözlemlendi (Tablo 4.1). Toplam 313 (%65.3) hasta hiç sigara kullanmamış, 58 (%12.1) hasta kullanıp bırakmış, 36 (%7.5) hasta ise aktif kullanmakta idi. Hastalar arasında alkol kullanım oranı ise %3.5 olarak izlenmiştir.

COVID-19 nedeni hastane yatışı esnasında hastalarda en sık görülen komorbid hastalık hipertansiyon (%39.5) iken, diğerleri sırası ile diabetes mellitus (%25.5), koroner arter hastalığı (%16.1) ve malignite (%11.7) de sıklıkla izlendi (Şekil 4.2). Hastaların ortanca Charlson komorbidite indeksi değeri 2 (4) olarak izlendi. Dört kadın hasta (%0.8) gebeydi.



Şekil 4.2. Hastalarda sık rastlanan komorbid hastalıklar

COVID-19 tanısı aldıkları sırada hastalar tarafından halihazırda en sık kullanılan ilaçlar ACE inh/ARB grubu ajanlar (%30.5), asetilsalisilik asit (%20.7), beta blokerler (%20), tekli antiplatelet tedavi (%19.2), metformin (%18.4), statinler (%12.1) ve kalsiyum kanal blokerleri (%11.3) olarak izlendi (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Hastaların bazal demografik ve klinik özellikleri

Özellikler	Sıklık (%), n=479
Cinsiyet	
Kadın	256 (53.4)
Erkek	223 (46.6)
Yaş, ortalama±SS, yıl	54.3±15.9
COVID-19 aşılama	440 (91.9)
İlk doz	
<i>CoronaVac</i>	215 (44.9)
<i>BNT162b2</i>	225 (47)
Yok	39 (8.1)
İkinci doz	
<i>CoronaVac</i>	166 (34.7)
<i>BNT162b2</i>	245 (51.1)
Yok	68 (14.2)
Üçüncü doz	
<i>CoronaVac</i>	61 (12.7)
<i>BNT162b2</i>	240 (50.1)
Yok	178 (37.2)
Sigara kullanımı	
Hiç kullanmamış	313 (65.3)
Kullanıp bırakmış	58 (12.1)
Aktif kullanıyor	36 (7.5)
Alkol kullanımı	17 (3.5)
Komorbiditeler	
Hipertansiyon	189 (39.5)
Diyabet	122 (25.5)
Koroner arter hastalığı	77 (16.1)
Malignite	56 (11.7)
<i>Solid</i>	29 (6.1)
<i>Hematolojik</i>	27 (5.6)
İmmünyüpresyon	45 (9.4)
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	39 (8.1)
Kronik böbrek yetmezliği	38 (7.9)
Disritmi	31 (6.5)
Konjestif kalp yetmezliği	28 (5.8)
Bağ doku hastalığı	26 (5.4)
Astım	19 (4)
Serebrovasküler olay	15 (3.1)
Kronik karaciğer hastalığı	9 (1.9)
Pulmoner tromboemboli öyküsü	8 (1.7)
Hepatit B/Hepatit C	7 (1.5)
Demans	1 (0.2)
Peptik Ülser	1 (0.2)
HIV	0 (0)
Herhangi bir komorbiditesi olmayan	97 (20.2)
Charlson komorbidite indeksi, ortanca (CAA)	2 (4)

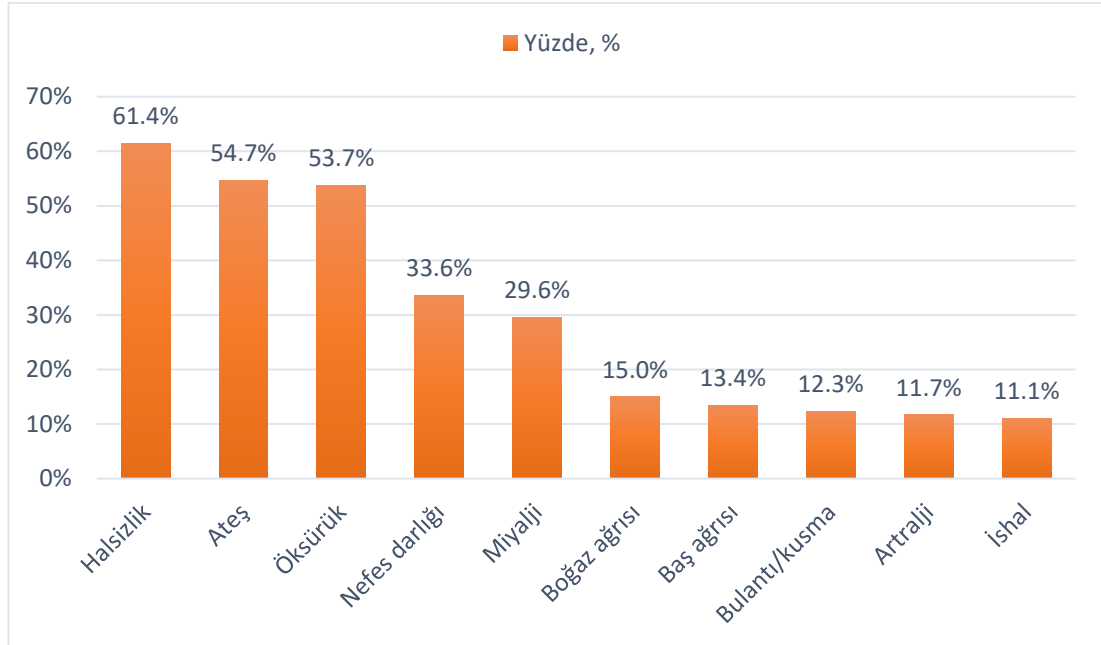
Özellikler	Sıklık (%), n=479
Gebelik	4 (0.8)
İlaç kullanımı	
ACE inh/ARB	146 (30.5)
ASA	99 (20.7)
Beta bloker	96 (20)
Tekli antiplatelet tedavi	92 (19.2)
Metformin	88 (18.4)
Statin	58 (12.1)
Kalsiyum kanal blokleri	54 (11.3)
Diüretik	47 (9.8)
Kortikosteroid	31 (6.5)
Antikoagülan	30 (6.3)
Antidepresan	25 (5.2)
P ₂ Y ₁₂ inhibitörü	21 (4.4)
Antiepileptik	13 (2.7)
Antianjinal	12 (2.5)
Konvansiyonel kemoterapi	11 (2.3)
Antipsikotik	10 (2.1)

ÇAA: çeyrekler arası aralık, SS: standart sapma. BNT162b2: Lipid nanoparçacık formüle edilmiş, nükleosid modifiye SARS-CoV-2 RNA aşısı, CoronaVac:

Tamamen etkisizleştirilmiş SARS-CoV-2 aşısı, HBV: Hepatit-B virus enfeksiyonu, HCV: Hepatit-C virus enfeksiyonu, HIV: İnsan immünyetmezlik virüsü enfeksiyonu
ACE inhibitörü: Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ARB: Angiotensin-2 reseptör blokörü, ASA: Asetilsalisilik asit

4.3 Hastane Yatış Sürecine Ait Bulgular

Hastaların ilk başvuru esnasında en sık şikayetleri halsizlik (%61.4) olmuştu. Toplam 262 (%54.7) hastada ateş, 257 (%53.7) hastada öksürük, 161 (%33.6) hastada nefes darlığı, 142 (%29.6) hastada miyalji, 72 (%15) hastada boğaz ağrısı, 64 (%13.4) hastada baş ağrısı, 59 (%12.3) hastada bulantı/kusma, 56 (%11.7) hastada artralji, 53 (%11.1) hastada ise ishal vardı. İlk başvuruda az rastlanan diğer şikayetler ise sırası ile balgam, anosmi, tat bozukluğu, göğüs ağrısı, mukoza kuruluğu, burun akıntısı, üşüme/titreme, çarpıntı, göz kızarıklığı, baş dönmesi, postnazal akıntı ve insomnia idi (Şekil 4.3, Tablo 4.2).



Şekil 4.3. COVID-19 nedenli hastane yatışı esnasında sık rastlanan semptom ve bulgular

Bir hastada birden fazla şikayet mevcut olabilir

Tablo 4.1. Hastaların COVID-19 nedenli hastane yatışı esnasındaki şikayetleri

Başvuru şikayetleri	Sıklık (%), n=479
Halsizlik	294 (61.4)
Ateş	262 (54.7)
Öksürük	257 (53.7)
Nefes darlığı	161 (33.6)
Miyalji	142 (29.6)
Boğaz ağrısı	72 (15)
Baş ağrısı	64 (13.4)
Bulantı/kusma	59 (12.3)
Artralji	56 (11.7)
İshal	53 (11.1)
Balgam	46 (9.6)
Anosmi	33 (6.9)
Tat bozukluğu	33 (6.9)

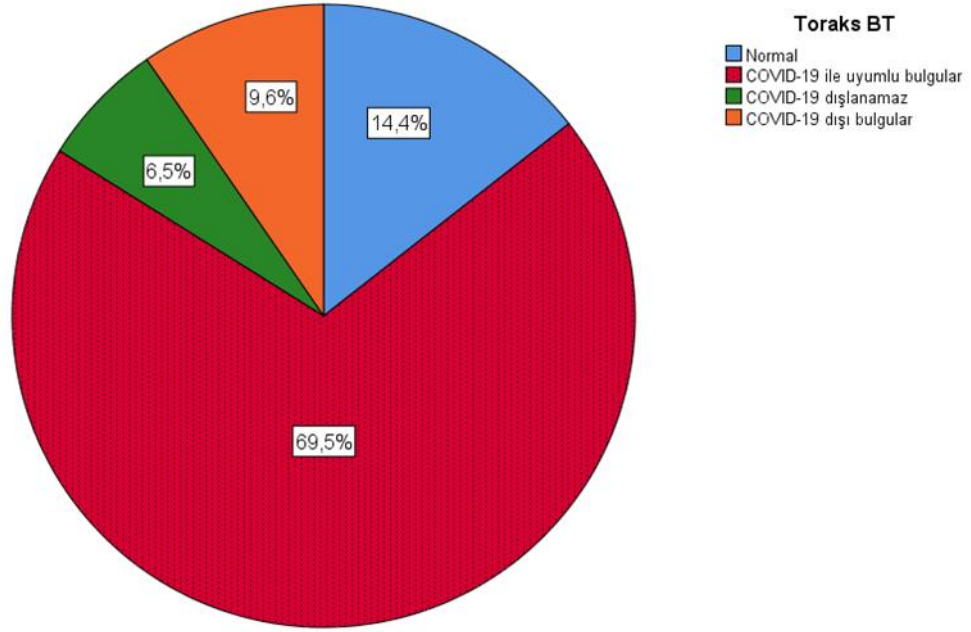
Göğüs ağrısı	19 (4)
Mukoza kuruluğu	19 (4)
Burun akıntısı	15 (3.1)
Üşüme/titreme	11 (2.3)
Çarpıntı	8 (1.7)
Göz kızarıklığı	6 (1.3)
Baş dönmesi	5 (1)
Postnazal akıntı	2 (0.4)
İnsomnia	1 (0.2)

Hastalarda birden fazla şikayet mevcut olabilir.

Hastaların semptom başlangıcından hastane yatışına kadar geçen ortalama süre 3 (5) gün idi. İlk başvuruda 411 (%85.8) hasta servise, 68 (%14.2) hasta ise yoğun bakım ünitesine yatmıştı. Yatış sırasında 133 (%27.8) hastanın klinik durumu hafif, 312 (%65.1) hastanın orta, 34 (%7.1) hastanın ise ağır olarak değerlendirilmişti.

Hastaların ilk başvuruda ortalama vücut sıcaklığı 37.1 (1.7) °C, solunum sayısı dakikada 22 (4), ortalama sistolik kan basıncı 124.1±13.8 mmHg, ortalama oksijen saturasyonu ise % 94 (6) idi. Hastaların ilk başvuru esnasındaki laboratuvar bulguları Tablo 4.3'te sunulmuştur.

Toplam 416 hastaya toraks BT çekilmişti. Bu hastalarda en sık rastlanan durum 141 (%33.9) hastada erken evre COVID-19 idi, ve toplam 289 hastada (%69.5) erken, orta ya da geç evre olmak üzere COVID-19 ile uyumlu tipik bulgular saptanmıştı (Şekil 4.4). Bilgisayarlı tomografide en sık saptanan bulgu 297 (%71.4) hastada buzlu cam belirtisi idi (Tablo 4.3). Hastaların 27'sinde (%6.5) indeterminate bulgular izlenirken, 40 hastada (%9.6) ise atipik bulgular izlendi.



Şekil 4.4. COVID-19 nedeni hastane yatışında çekilen toraks BT bulguları

Solunum yolu bakteriyel paneli 134 hastada, solunum yolu viral paneli ise 135 hastada çalışılmıştır. Bunlardan 5 (%3.7) hastada *Streptococcus pneumoniae*, 9 (%6.7) hastada *Haemophilus influenzae*, 1 (%0.7) hastada Adenovirus, 2 (%1.5) hastada Human rhinovirus, 1 (%0.7) hastada Influenza A, 1 (%0.7) hastada ise Parainfluenza saptanmıştır.

Hastane yatışında 448 (%93.5) hastaya favipravir tedavisi verilmişti, 146 (%30.5) hasta oksijen tedavisi almıştı. Toplam 141 (%29.4) hastaya glukokortikoid tedavisi başlanmış, 123 (%25.7) hasta antibiyotik tedavisi almış, 7 (%1.5) hastaya ise remdesivir tedavisi uygulanmıştı. Toplam 102 (%21.3) hastanın yatış esnasında yoğun bakım ihtiyacı gelişmiş, hastaların ortanca yatış süresi 7 (7) gün olmuştu (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Hastane yatış sürecine ait bulgular

Parametreler	Sıklık (%), n=479
Semptom başlangıcından hastane yatışına kadar geçen süre, ortalanca (ÇAA), gün	3 (5)
Yatışta klinik durum	
Hafif	133 (27.8)
Orta	312 (65.1)
Ağır	34 (7.1)
Varyant bilgisi (%)	
Wuhan varyant (Temel varyant)	242 (50.5)
İngiltere varyant	236 (28.4)
Delta varyant	55 (11.5)
Omicron varyant	46 (9.6)
Vital bulgular	
Vücut sıcaklığı, ortalanca (ÇAA), C°	37.1 (1.7)
Solunum sayısı, ortalanca (ÇAA), /dk	22 (4)
Sistolik kan basıncı, ortalama±SS, mmHg	124.1±13.8
SpO ₂ , ortalanca (ÇAA), %	94 (6)
Laboratuvar değerleri	
Hemoglobin, ortalama±SS, g/dl	13.1±1.8
Lökosit sayısı, ortalanca (ÇAA), 10 ³ /mcl	5.2 (2.1)
Nötrofil sayısı, ortalanca (ÇAA), 10 ³ /mcl	3.74 (2.5)
Lenfosit sayısı, ortalanca (ÇAA), 10 ³ /mcl	1.03 (0.77)
Trombosit sayısı, ortalama±SS, 10 ³ /mcl	208±193.2
Laboratuvar değerleri	
Kan üre azotu, ortalama±SS, mg/dl	17.2±10.7
Kreatinin, ortalama±SS, mg/dl	0.96±0.77
Sodyum, ortalama±SS, mEq/l	136.8±4.1
Albumin, ortalama±SS, g/dl	3.85±0.46
Ürik asit, ortalama±SS, mg/dl	5.3±1.8
Laktat dehidrogenaz, ortalama±SS, U/l	277±133.8
Ferritin, ortalanca (ÇAA), ml/ng	145,6 (263)
D-dimer, ortalanca (ÇAA), g/l	0.6 (0.8)

Troponin I, ortalanca (ÇAA), ng/ml	3.8 (5)
C-reaktif protein, ortalanca (ÇAA), mg/l	2.6 (7.3)
Bilgisayarlı tomografi bulguları, <i>n</i> =416	
Buzlu cam belirtisi	297 (71.4)
Bilateral tutulum	246 (59.1)
Lineer konsolidasyon	79 (19)
Aynı tarafta multilobüler tutulum	51 (12.3)
Retikülasyon	48 (11.5)
Lober konsolidasyon	18 (4.3)
Plevral efüzyon	17 (4.1)
Santral lobülasyon	1 (0.2)
Tedavi	
Favipravir	448 (93.5)
Oksijen	146 (30.5)
Kortikosteroid	141 (29.4)
Antibiyoterapi	123 (25.7)
Remdesivir	7 (1.5)
Yoğun bakım ihtiyacı	102 (21.3)
Oksijen tedavisi yöntemi	
Oksijen tedavisi almayanlar	332 (69.3)
Nazal kanül	87 (18.2)
Venturi maske	1 (0.2)
Yüz maskesi	16 (3.3)
Yüksek akımlı nazal oksijen	9 (1.9)
Non-invaziv mekanik ventilasyon	26 (5.4)
İnvaziv mekanik ventilasyon	8 (1.7)
Hastane yatış süresi, ortalanca (ÇAA), gün	7 (7)

ÇAA: çeyrekler arası aralık, SS: standart sapma.

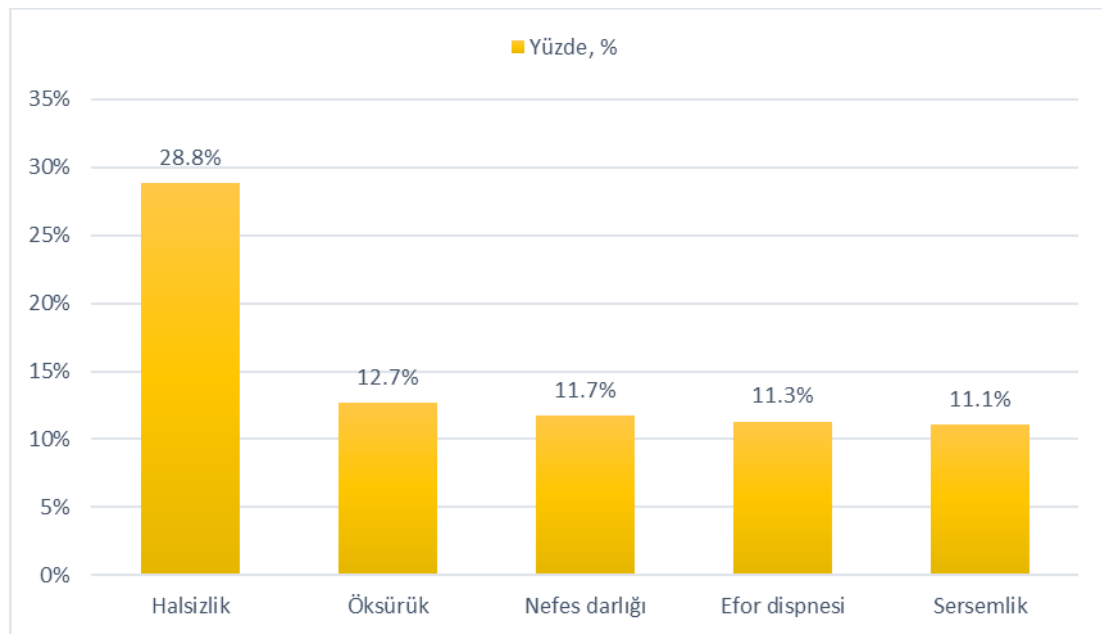
4.4 Hastaların Beyan Ettikleri Yeni Tanı Alan Hastalıklar

Hastaların COVID-19 tanısı ile hastane yatışından, telefon ile görüşme tarihine kadar geçen ortalanca süre 21.7 (9.1) idi. Telefon görüşmesi sırasında hastalar bu süre zarfında yeni tanı alan hastalıklar açısından sorgulandı. Toplam 46 (%9.6) hastaya diyabet, 45 (%9.4) hastaya primer hipertansiyon, 26 (%5.4) hastaya kronik böbrek

yetmezliği, 22 (%4.6) hastaya koroner arter hastalığı, 16 (%3.3) hastaya ise kalp yetmezliği tanısı konulduğu öğrenildi. Steroid tedavisi alan hastaların %12.1'i uzamış süreçte diyabet geliştirdi. Bu oran steroid almayanlarda ise %8.6'da kaldı fakat aradaki fark, istatistiksel anlamlılığa ulaşamadı ($p>0.05$).

4.5 Hastaların Beyan Ettikleri Uzamış COVID Semptomları

Hastalar yeni ortaya çıkan, devam eden, ya da şiddeti artan uzamış COVID sendromu semptomları açısından sorgulandığında, tüm popülasyonda en sık semptomun halsizlik (%28.8) olduğu görüldü. Diğer sık görülen semptomlar ise öksürük (%12.7), nefes darlığı (%11.7), efor dispnesi (%11.3) ve sersemlik/beyin sisi (%11.1) idi (Şekil 4.5). Uzamış COVID semptomları tarifleyenler arasında semptom frekansına bakıldığında ise halsizlik (%58), öksürük (%25.9), nefes darlığı (%23.9), efor dispnesi (%23) ve sersemlik (%22.6) izlendi.



Şekil 4.5. Hastalarda sık rastlanan uzamış COVID semptomları

Bir hastada birden fazla semptom olabilir

Hastalarda diğer az rastlanan uzamış COVID semptom ve bulguları sırası ile konsantrasyon kaybı (%7.9), unutkanlık (%7.5), göğüs sıkışması (%6.3), güçsüzlük (%4.2), çarpıntı (%4.2), miyalji, artralji, insomnia, dispepsi, anksiyete, nöropati, saç dökülmesi, baş ağrısı, baş dönmesi, balgam, kilo kaybı, göğüs ağrısı, iştahsızlık,

flushing, üşüme/titreme, bulanık görme, mukoza kuruluğu, depresyon, burun akıntısı, burun tıkanıklığı, ateş, bulantı/kusma, tat bozukluğu, ishal, boğaz ağrısı, hapşırık, senkop, cilt döküntüsü ve anosmi idi (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Hastaların beyan ettikleri uzamış COVID semptomları

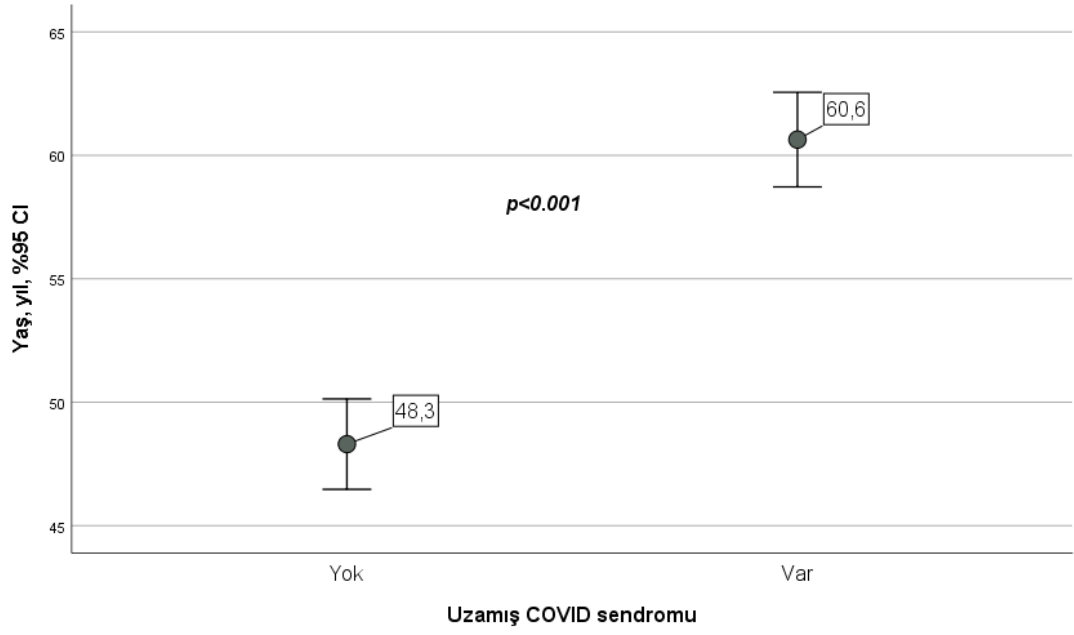
Semptomlar	Sıklık (%), <i>n</i> =479
Tanıdan son muayene tarihine kadar geçen süre, ortanca (ÇAA), ay	21.7 (9.1)
Halsizlik	138 (28.8)
Öksürük	61 (12.7)
Nefes darlığı	56 (11.7)
Efor dispnesi	54 (11.3)
Sersemlik	53 (11.1)
Konsantrasyon kaybı	38 (7.9)
Unutkanlık	36 (7.5)
Göğüs sıkışması	30 (6.3)
Güçsüzlük	20 (4.2)
Çarpıntı	20 (4.2)
Miyalji	17 (3.5)
Artralji	17 (3.5)
İnsomnia	17 (3.5)
Dispepsi	15 (3.1)
Anksiyete	14 (2.9)
Nöropati	13 (2.7)
Saç dökülmesi	13 (2.7)
Baş ağrısı	12 (2.5)
Baş dönmesi	12 (2.5)
Balgam	12 (2.5)
Kilo kaybı	11 (2.3)
Göğüs ağrısı	10 (2.1)
İştahsızlık	10 (2.1)
Flushing	9 (1.9)

Üşüme/titreme	9 (1.9)
Bulanık görme	9 (1.9)
Mukoza kuruluğu	9 (1.9)
Depresyon	8 (1.7)
Burun akıntısı	7 (1.5)
Burun tıkanıklığı	6 (1.3)
Ateş	5 (1)
Bulantı/kusma	5 (1)
Tat bozukluğu	5 (1)
İshal	3 (0.6)
Boğaz ağrısı	2 (0.4)
Hapşırık	2 (0.4)
Senkop	2 (0.4)
Cilt döküntüsü	2 (0.4)
Anosmi	0 (0)

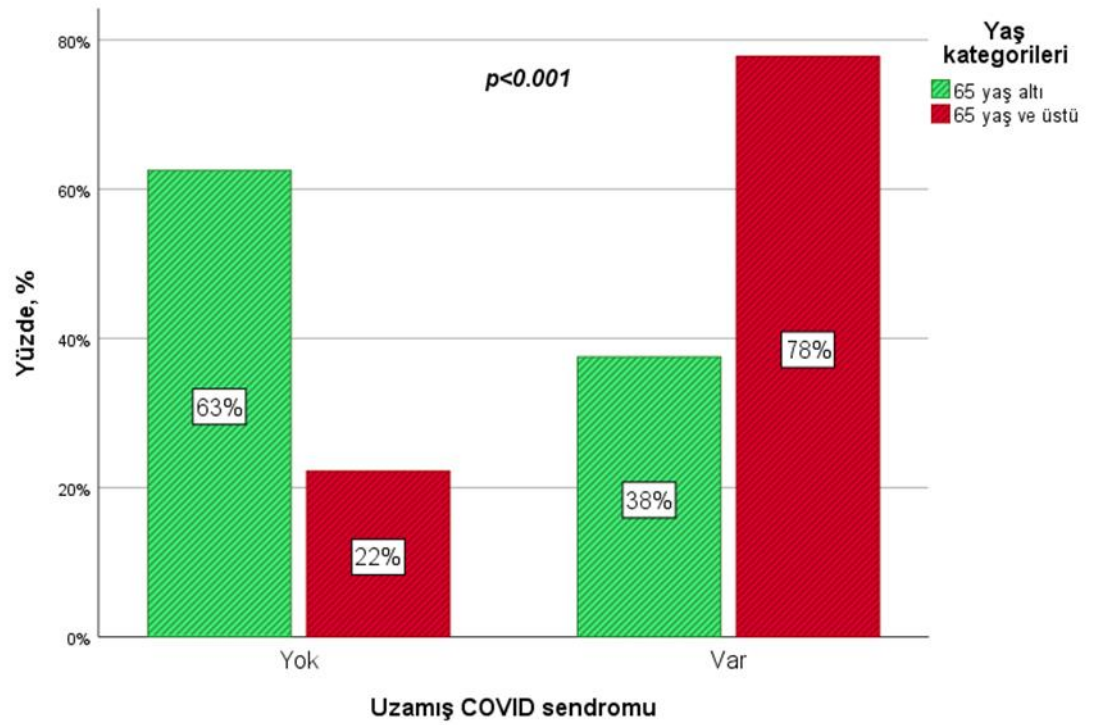
4.6 Uzamış COVID Sendromu Saptanan Hastaların Özellikleri ve Uzamış COVID Sendromu İçin Risk Faktörleri

4.6.1 Uzamış COVID Sendromu Olan ve Olmayan Grupların Karşılaştırılması

Çalışmamızda toplam 234 (%48.8) hastaya uzamış COVID sendromu tanısı konuldu. Uzamış COVID sendromu olan ve olmayan hastalar arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0.59$). Uzamış COVID sendromu olan hastaların yaş ortalaması 60.6 ± 15 yıl iken, olmayanların yaş ortalaması 48.3 ± 14.6 idi ($p<0.001$). Yanısıra, 65 ve üzeri yaş oranı uzamış COVID hastalarında diğerlerine göre anlamlı derecede daha fazla idi (sırasıyla, %44.9 ve %12.2, $p<0.001$).



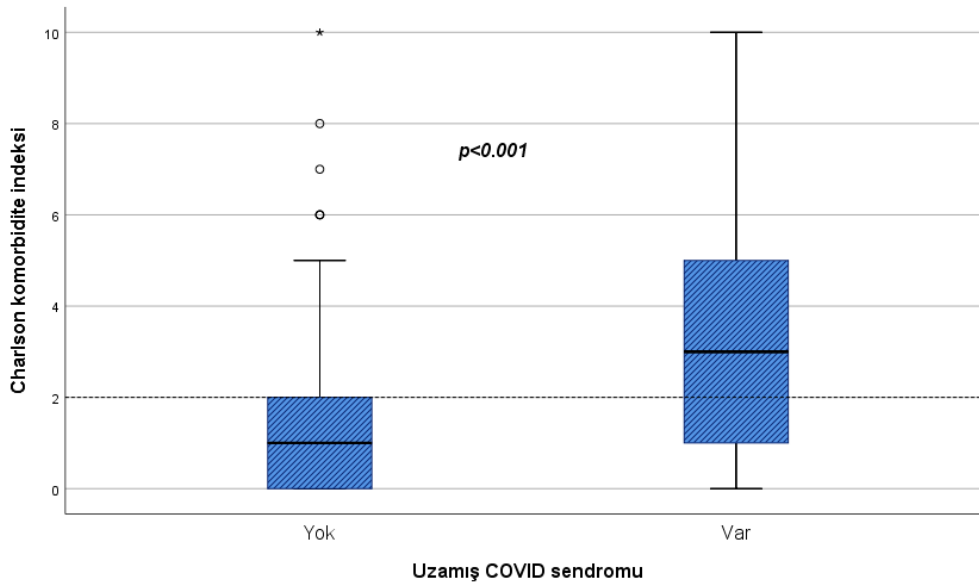
Şekil 4.6. Uzamiş COVID sendromu tanısı alan ve almayan hastaların ortalama yaş açısından karşılaştırılması



Şekil 4.7. Uzamiş COVID sendromu olan ve olmayan hastalarda 65 ve üzeri yaşa sahip olma oranlarının karşılaştırılması

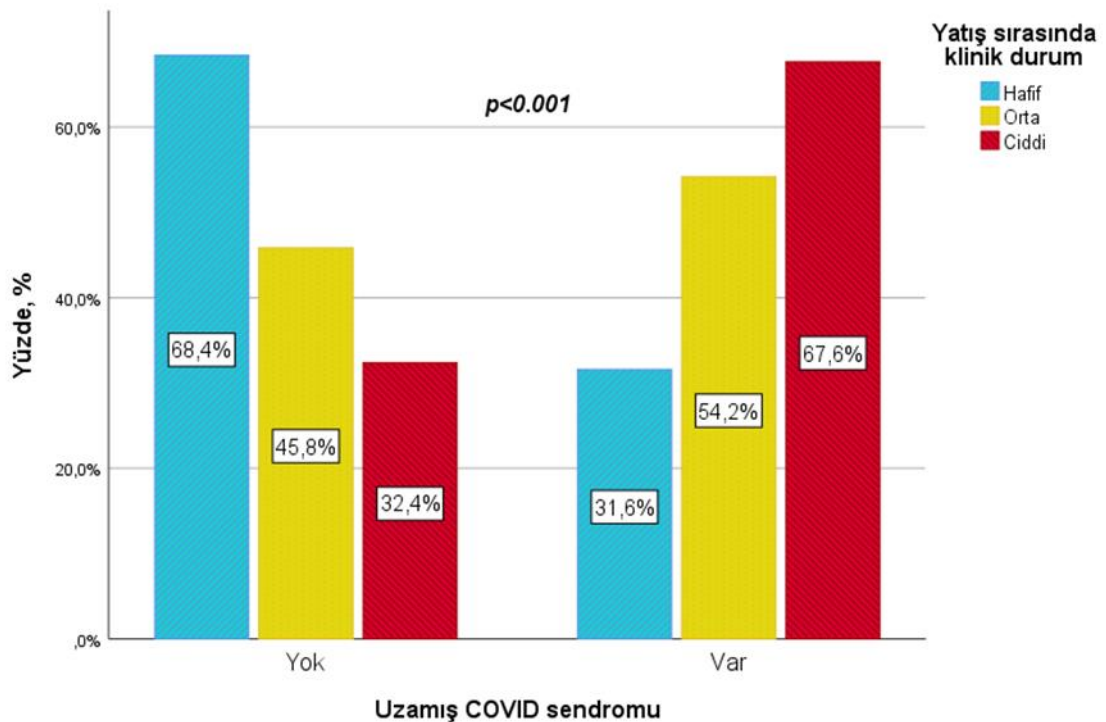
Hastaların hastaneye COVID-19 nedenli yatış günü ve hastalar ile iletişime geçilen gün arasındaki süre, takip süresi olarak isimlendirildi. Ortanca takip süresi 21.7 aydı (648 gün). En düşük süre 301 gün, en yüksek süre 856 gündü. Takip süresi 1 yılın altında olan hastaların %35.7'si uzamış COVID tariflemekteydi. Bu oran, 1 yıl-2 yıl arasında takip süreleri olan hastalarda %47.9, 2 yıldan uzun takip süresi olan hastalarda %50.7'yd. Bu farklılıklar istatistiksel anlamlılığa ulaşamadı ($p>0.05$).

Uzamış COVID sendromu olan ve olmayan katılımcılar benzer oranlarda COVID-19 aşılınması ($p=0.493$), sigara kullanımı ($p=0.751$) ve alkol kullanımı ($p=0.444$) öykülerine sahipti. Uzamış COVID hastalarının ortanca Charlson komorbidite indeksi 3 (4) iken, olmayanlarda 1 (2) idi ($p<0.001$, Şekil 4.8). COVID-19 geçirmeden önce 126 hasta (%26.3), en az bir doz aşılınmıştı. Bunlar arasında 92 hasta, akut hastalık öncesi en az 2 doz aşı olmuşken, 34 hasta sadece tek doz aşı olmuştu. Uzamış COVID tariflemeyen hastalar arasında, akut hastalık öncesi en az bir doz aşı olma durumu 58/245 hastada izlenirken (%23.6), en az iki doz aşı olma durumu 40/245 (%16.3) hastada izlendi. Uzamış COVID tarifleyen hastalar arasında ise akut hastalık öncesi en az bir doz aşı olma oranı 68/234 (%29), en az iki doz aşı olmuş olma durumu 52/234 (%21.2) olarak izlendi ($p>0.05$).



Şekil 4.8. Uzamış COVID sendromu olan ve olmayan hastaların Charlson komorbidite indeksi açısından karşılaştırılması

Komorbid hastalık ve kullanılan ilaçlar incelendiğinde malignite tanısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmasa da ($p=0.059$), uzamış COVID sendromu olan hastalarda hipertansiyon ($p<0.001$), diyabet ($p<0.001$), koroner arter hastalığı ($p<0.001$); ACE inh/ARB ($p<0.001$), asetilsalisilik asit ($p<0.001$), beta bloker ($p<0.001$), tekli antiplatelet tedavi ($p<0.001$), metformin ($p=0.033$), statin ($p<0.001$) ve kalsiyum kanal blokeri ($p<0.001$) kullanımı, uzamış COVID saptanmayan hastalara göre anlamlı derecede daha fazlaydı. Gruplar ilk başvurudaki sık görülen şikayet ve bulgularına göre karşılaştırıldığında halsizlik, ateş, öksürük, miyalji, boğaz ağrısı, baş ağrısı, bulantı/kusma, artralji veya ishal açısından anlamlı farklılık saptanmaz iken, uzamış COVID sendromu hastalarında ilk başvuruda nefes darlığı şikayetinin daha sık olduğu gösterildi ($p=0.01$). Hastane yatışında orta-ağır klinik durum sıklığının uzamış COVID sendromu olan hastalarda %82.1, olmayanlarda ise %62.9 olduğu ortaya konuldu ($p<0.001$).



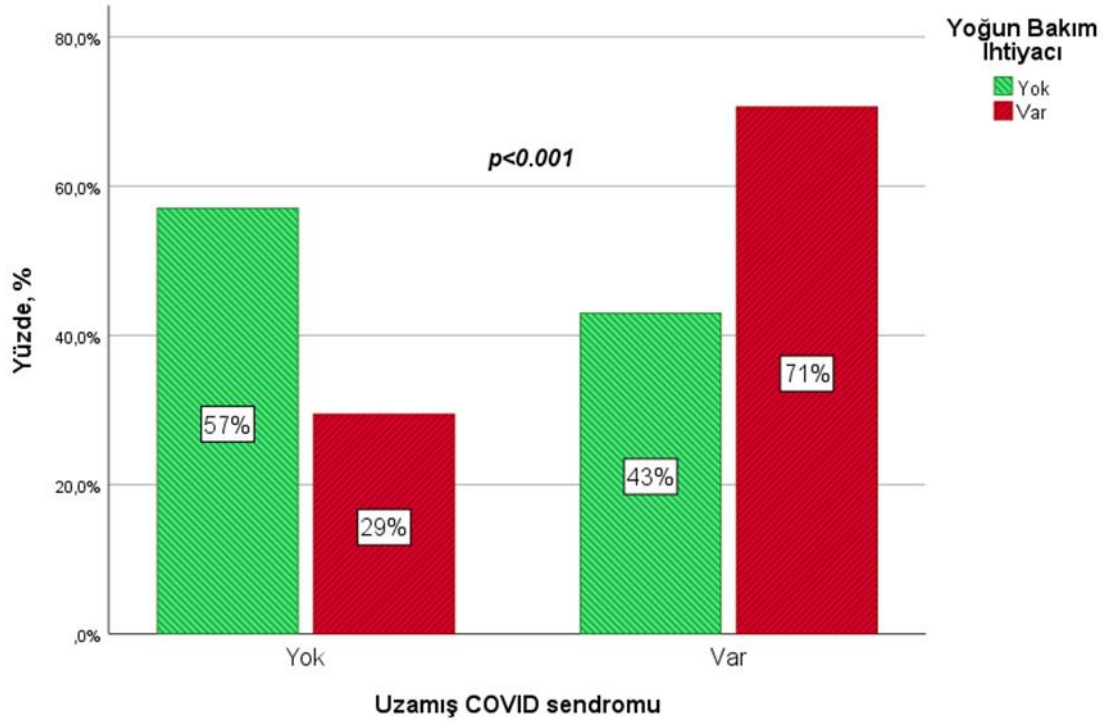
Şekil 4.9. Uzamış COVID sendromu olan ve olmayan hastalarda hastane yatışı sırasında klinik durum karşılaştırması

Tablo 4.5'te uzamış COVID sendromu saptanan ve saptanmayan hastaların, hastaneye yatıştaki bulguları arasındaki karşılaştırma verilmiştir. Gruplar arasında ilk

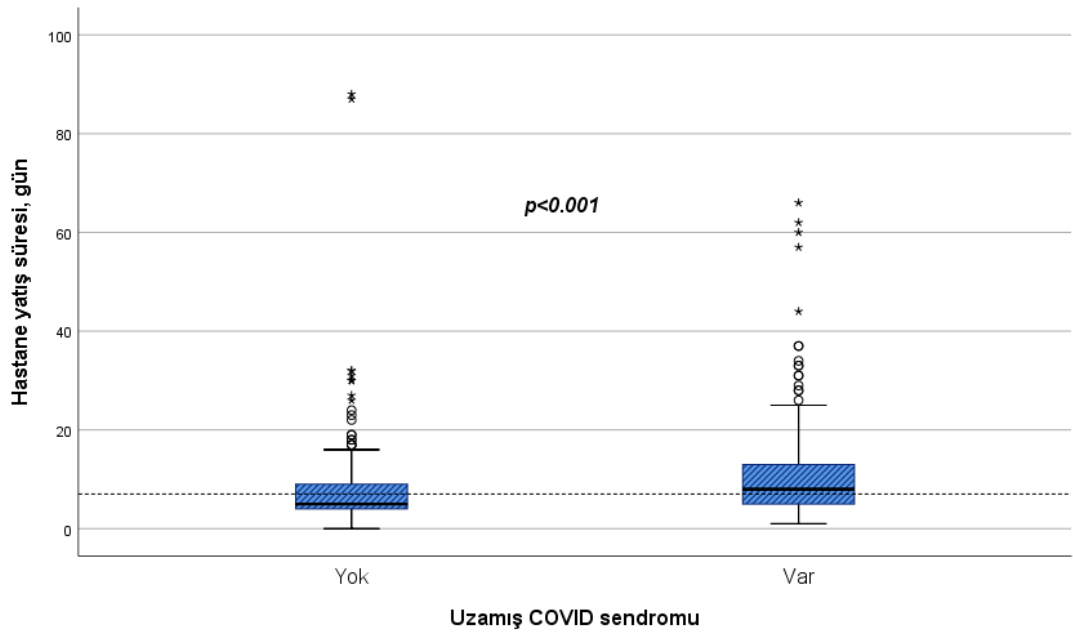
başvuruda vücut sıcaklığı ($p=0.221$) ve sistolik kan basıncı ($p=0.061$) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. İlk başvuruda ortalama dakikada solunum sayısı uzamış COVID hastalarında 22 (6), diğer grupta ise 20 (3) idi ($p<0.001$). Uzamış COVID sendromu olan hastalarda ilk başvuruda ortalama oksijen saturasyonu olmayanlara göre anlamlı olarak daha düşüktü (%92 ve %95, $p<0.001$). Gruplar hastane yatışındaki laboratuvar değerlerine göre karşılaştırıldığında lökosit sayısı ($p=0.714$), trombosit sayısı ($p=0.458$) ve serum kreatinin düzeyi ($p=0.161$) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi. Ortalama nötrofil sayısı ($p=0.007$), ferritin ($p=0.008$), d-dimer ($p<0.001$), troponin ($p<0.001$), CRP düzeyi ($p<0.001$), ortalama kan üre azotu ($p<0.001$), ürik asit ($p=0.04$) ve LDH ($p<0.001$) düzeyleri uzamış COVID sendromu olan hastalarda olmayanlara göre anlamlı derecede daha yüksek iken, ortalama lenfosit sayısı ($p=0.014$), ortalama hemoglobin ($p<0.001$), sodyum ($p=0.004$) ve albumin ($p<0.001$) düzeyleri daha düşük saptandı.

Uzamış COVID sendromu olan hastalarda ilk başvuruda toraks bilgisayarlı tomografisinde tipik COVID pnömonisi %72.4, olmayanlarda ise %66.3 oranında görülmüştü ($p=0.183$). Tomografide buzlu cam belirtisi ve bilateral tutulum oranları gruplar arasında değişkenlik göstermiyordu. Bununla birlikte uzamış COVID sendromu hastalarında lineer konsolidasyon ($p=0.014$), aynı taraflı multilobüler tutulum ($p=0.027$) ve retikülasyon ($p=0.032$) oranları daha yüksekti.

Her iki grupta benzer oranlarda favipravir kullanımı söz konusu idi ($p=0.056$). Uzamış COVID sendromu olan hastalar olmayanlara göre anlamlı derecede daha yüksek oranlarda oksijen ($p<0.001$), kortikosteroid ($p<0.001$) ve antibiyotik ($p<0.001$) tedavisi almıştı. Yatış sürecinde yoğun bakıma transfer ihtiyacı uzamış COVID sendromu hastalarında olmayanlara göre daha fazla idi ($p<0.001$, Şekil 4.10). Yanısıra, hastanede toplam kalış süresi de uzamış COVID sendromu olan hastalarda anlamlı derecede daha yüksekti ($p<0.001$, Şekil 4.11, Tablo 4.5).



Şekil 4.10. Uzamiş COVID sendromu olan ve olmayan hastalarda hastane yatışı sırasında yoğun bakım ihtiyacı karşılaştırması



Şekil 4.11. Uzamiş COVID sendromu olan ve olmayan hastalarda toplam hastane yatış süresi karşılaştırması

Tablo 4.5. Uzamış COVID sendromu saptanan hastaların demografik ve klinik özellikleri

Özellikler, n (%)	Uzamış COVID sendromu		<i>p</i> değeri
	Var, n=234	Yok, n=245	
Erkek cinsiyet	106 (45.3)	117 (47.8)	0.590
Yaş, ortalama±SS, yıl	60.6±15	48.3±14.6	<0.001
≥65 yaş	105 (44.9)	30 (12.2)	<0.001
COVID-19 aşılınması	217 (92.7)	223 (91)	0.493
Sigara kullanımı	46 (22.4)	48 (23.8)	0.751
Alkol kullanımı	7 (3.5)	10 (5)	0.444
Charlson komorbidite indeksi, ortanca (ÇAA)	3 (4)	1 (2)	<0.001
Komorbid hastalıklar			
Hipertansiyon	122 (52.1)	67 (27.3)	<0.001
Diyabet	77 (32.9)	45 (18.4)	<0.001
Koroner arter hastalığı	52 (22.2)	25 (10.2)	<0.001
Malignite	34 (14.5)	22 (9)	0.059
Kullanılan ilaçlar			
ACE inh/ARB	96 (41)	50 (20.4)	<0.001
ASA	65 (27.8)	34 (13.9)	<0.001
Beta bloker	63 (26.9)	33 (13.5)	<0.001
Tekli antiplatelet tedavi	61 (26.1)	31 (12.7)	<0.001
Metformin	52 (22.2)	36 (14.7)	0.033
Statin	43 (18.4)	15 (6.1)	<0.001
Kalsiyum kanal blokeri	41 (17.5)	13 (5.3)	<0.001
İlk başvuru şikayeti			
Halsizlik	142 (60.7)	152 (62)	0.760
Ateş	133 (56.8)	129 (52.7)	0.358
Öksürük	125 (53.4)	132 (53.9)	0.920
Nefes darlığı	92 (39.3)	69 (28.2)	0.010
Miyalji	71 (30.3)	71 (29)	0.744

Boğaz ağrısı	32 (13.7)	40 (16.3)	0.417
Baş ağrısı	28 (12)	36 (14.7)	0.380
Bulantı/kusma	30 (12.8)	29 (11.8)	0.743
Artralji	25 (10.7)	31 (12.7)	0.503
İshal	28 (12)	25 (10.2)	0.539
Yatışta orta-ağır klinik durum	192 (82.1)	154 (62.9)	< 0.001
Vital bulgular			
Vücut sıcaklığı, ortanca (ÇAA), C°	37.4 (1.75)	37 (1.6)	0.221
Solunum sayısı, ortanca (ÇAA), /dk	22 (6)	20 (3)	< 0.001
Sistolik kan basıncı, ortalama±SS, mmHg	125.6±14.8	122.8±12.7	0.061
SpO ₂ , ortanca (ÇAA), %	92 (7)	95 (4)	< 0.001
Laboratuvar değerleri			
Hemoglobin, ortalama±SS, g/dl	12.7±1.76	13.5±1.8	< 0.001
Lökosit sayısı, ortanca (ÇAA), 10 ³ /mcl	5.2 (2.6)	5.2 (1.6)	0.714
Nötrofil sayısı, ortanca (ÇAA), 10 ³ /mcl	4 (2.9)	3.5 (2.1)	0.007
Lenfosit sayısı, ortanca (ÇAA), 10 ³ /mcl	0.97 (0.77)	1.08 (0.74)	0.014
Trombosit sayısı, ortalama±SS, 10 ³ /mcl	202±92	215±155	0.458
Laboratuvar değerleri			
Kan üre azotu, ortalama±SS, mg/dl	20±12.8	14.5±7.3	< 0.001
Kreatinin, ortalama±SS, mg/dl	1.34±5	0.89±0.68	0.161
Sodyum, ortalama±SS, mEq/l	136.2±4.6	137.3±3.5	0.004
Albumin, ortalama±SS, g/dl	3.72±0.46	3.98±0.43	< 0.001
Ürik asit, ortalama±SS, mg/dl	5.5±2	5.1±1.6	0.04
Laktat dehidrogenaz, ortalama±SS, U/l	304±137	253±126	< 0.001
Ferritin, ortanca (ÇAA), ml/ng	163 (269)	111 (256)	0.008
D-dimer, ortanca (ÇAA), g/l	0.71 (0.82)	0.46 (0.63)	< 0.001
Troponin I, ortanca (ÇAA), ng/ml	5.9 (7.43)	2.8 (2.5)	< 0.001
C-reaktif protein, ortanca (ÇAA), mg/l	5 (9.69)	1.5 (5.01)	< 0.001
Bilgisayarlı tomografide tipik COVID	157 (72.4)	132 (66.3)	0.183
Bilgisayarlı tomografi bulguları			
Buzlu cam belirtisi	161 (74.2)	136 (68.3)	0.187
Bilateral tutulum	137 (63.1)	109 (54.8)	0.083

Lineer konsolidasyon	51 (23.5)	28 (14.1)	0.014
Aynı tarafta multilobüler tutulum	34 (15.7)	17 (8.5)	0.027
Retikülasyon	32 (14.7)	16 (8)	0.032
Tedavi			
Favipravir	224 (95.7)	224 (91.4)	0.056
Oksijen	107 (45.7)	39 (16)	<0.001
Kortikosteroid	95 (40.6)	46 (18.8)	<0.001
Antibiyoterapi	77 (32.9)	46 (18.8)	<0.001
Yoğun bakım ihtiyacı	72 (30.8)	30 (12.2)	<0.001
Hastane yatış süresi, ortanca (ÇAA), gün	8 (8)	5 (5)	<0.001

ÇAA: çeyrekler arası aralık, SS: standart sapma

Tablo 4.6. Uzamış COVID ve akut hastalıkta uygulanan oksijen tedavisi fraksiyonu ilişkisi

	Uzamış COVID olmayanlar (n=245)	Uzamış COVID olanlar (n=234)	P
Oksijen almayanlar	206 (%62)	126 (%38)	<0.001
Düşük fraksiyonlu oksijen tedavisi alanlar	35 (%34)	68 (%66)	<0.001
Yüksek fraksiyonlu oksijen tedavisi alanlar	4 (%9.1)	40 (%90.9)	<0.001

En az bir Uzamış COVID semptomu pozitif saptanan hastaların risk öngörüsü, çok değişkenli lojistik regresyon modelleri ile incelendiğinde ise ileri yaş (Oo: 1.039, p= 0.001, %95 GA [1.016-1.063]), başlangıç semptom sayısı (Oo: 1.161, p= 0.042, %95 GA [1.005-1.340]), oksijen tedavisi almış olmak (Oo: 3.455, p= 0.000, %95 GA [1.857-6.426]), yatış esnasındaki serum CRP seviyesi (Oo: 1.090, p= 0.000, %95 GA [1.039-1.144]) ve hastane yatışında çekilen toraks BT'sinde lobar konsolidasyon olma

durumu (Oo: 12.112, p= 0.022, %95 GA [1.426-102.866]); birbirinden bağımsız olarak uzamış COVID risk faktörleri olarak izlenmiştir (Tablo 4.6, Şekil 4.12). Yatış esnasındaki serum hemoglobin seviyesi (Oo: 0.848, p= 0.034, %95 GA [0.729-0.988]) ve İngiltere varyant ile enfekte olmuş olma durumları (Oo: 0.213, p= 0.000, % 95 GA [0.109-0.414]); uzamış COVID risk faktörleri olarak ters etkili olacak şekilde izlenmiştir (Tablo 4.6, Şekil 4.12).

Tablo 4.7. Uzamış COVID risk faktörleri

	B	P	Odds Oranı	%95 GA	
İleri yaş	.039	.001	1.039	1.016	1.063
Semptom Skoru	.149	.042	1.161	1.005	1.340
Oksijen Tedavisi	1.240	.000	3.455	1.857	6.426
Charlson Komorbidite İndeksi	.137	.103	1.147	.973	1.351
Serum Hemoglobin seviyesi	-.165	.034	.848	.729	.988
Serum CRP seviyesi	.086	.000	1.090	1.039	1.144
BT’de lobar konsolidasyon	2.494	.022	12.112	1.426	102.866
Wuhan varyantı (<i>referans</i>)		.000			
İngiltere varyantı	-1.549	.000	.213	.109	.414
Delta varyantı	.306	.509	1.358	.548	3.362
Omicron varyantı	-.859	.074	.423	.165	1.086
Constant	-1.036	.393	.355		

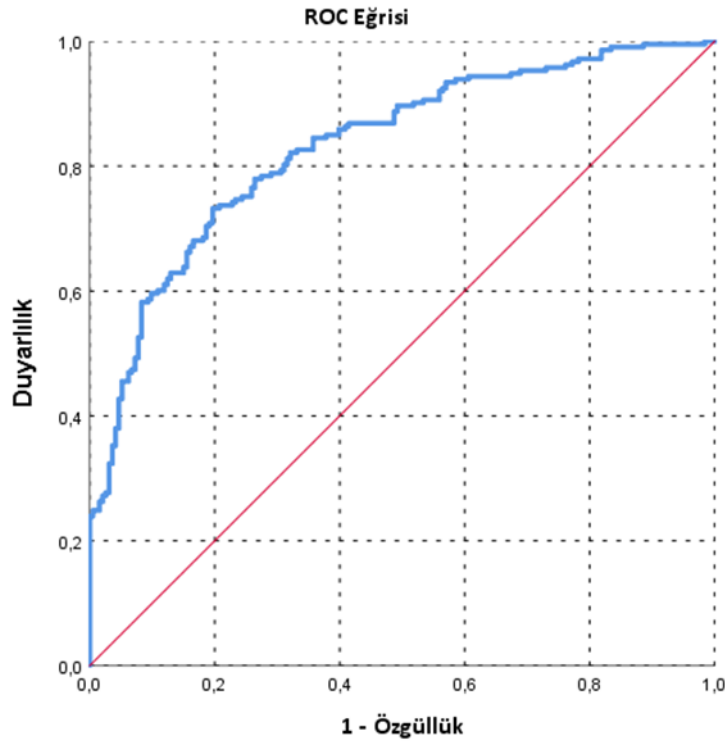
Tablo 4.8. Model 1 Çok değişkenli modelin (uzamış COVID) Konfüzyon Matrisi

	Tahmin edilen uzamış COVID olmama durumu	Tahmin edilen uzamış COVID olma durumu	
Gözlenen uzamış COVID olmama durumu	148	45	76.7%
Gözlenen uzamış COVID olma durumu	54	159	74.6%

Duyarlılık: %74.6, Özgüllük: %76.7, Kesinlik: %77.9, Doğruluk: %75.6

Hosmer & Lemeshow testi .615

Nagelkerke R2 testi .42



Eğri Altında Kalan Alan (AUC)= 0.832

Şekil 4.12. Uzamış COVID belirlenmiş risk faktörleri ROC eğrisi

4.6.2 Şiddetli Uzamış COVID Sendromu Olan Grup İle Şiddetli Olmayan Uzamış COVID Sendromlu Grupların Karşılaştırılması

Uzamış COVID sendromu 86 (%36.7) hastada şiddetli, 148 (%63.3) hastada ise hafif semptomlarla karakterize idi. Şiddetli uzamış COVID semptomları olan hastalar ile olmayanlar arasında cinsiyet ($p=0.421$), yaş ($p=0.145$), COVID-19'a karşı aşılama oranları ($p=0.24$), sigara ($p=0.829$) veya alkol kullanım öyküsü ($p=0.699$), Charlson komorbidite indeksi ($p=0.127$) ve sık rastlanan komorbid hastalıklar ($p>0.05$) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Şiddetli uzamış COVID semptomları olan hastalarda %32.6 oranında ACEi/ARB kullanımı varken, hafif

semptomlu olgularda bu oran %45.9 idi ($p=0.045$). Diğer kullanılan ilaçlar açısından ise alt gruplar arasında anlamlı farklılık görülmedi. Şiddetli ve hafif semptomlu hastalar ilk başvuru şikayetleri açısından karşılaştırıldığında bulantı/kusma şikayetinin şiddetli semptomlu olgularda daha sık olduğu gösterildi (%18.6 ve %9.5, $p=0.044$). Alt gruplar arasında yatışta orta-ağır klinik durum ($p=0.389$) ve vital bulgular ($p>0.05$) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı ortaya konuldu.

Tablo 4.7’de görüldüğü üzere, şiddetli ve hafif semptomlu uzamış COVID sendromlu hastalar ilk başvuru anındaki laboratuvar sonuçlarına göre karşılaştırıldığında hemoglobin miktarı ($p=0.512$), nötrofil ($p=0.553$) ve trombosit sayısı ($p=0.415$), kan üre azotu ($p=0.618$), kreatinin ($p=0.315$), sodyum ($p=0.913$), ürik asit ($p=0.822$), ferritin (0.871), d-dimer ($p=0.825$), troponin ($p=0.264$) ve CRP ($p=0.076$) düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Diğer taraftan, şiddetli semptomları olan alt grubun hafif semptomlu olanlara göre daha düşük lökosit ($p=0.026$) ve lenfosit ($p=0.018$) sayısına, albumin düzeyine ($p=0.04$) ve daha yüksek LDH düzeyine ($p=0.012$) sahip olduğu gösterildi.

Bilgisayarlı tomografide tipik COVID pnömonisi sıklığı şiddetli semptomlu uzamış COVID hastalarında %74.4, hafif semptomlu olgularda ise %71.2 idi ($p=0.62$). Alt gruplar arasında bilgisayarlı tomografi bulguları ($p>0.05$), tedavi uygulamaları ($p>0.05$), yoğun bakım ihtiyacı ($p=0.456$) veya toplam hastane yatış süresi ($p=0.073$) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı gösterildi (Tablo 4.7).

Tablo 4.9. Şiddetli ve hafif uzamış COVID sendromu saptanan hastaların karşılaştırmalı demografik ve klinik özellikleri

Özellikler, n (%)	Uzamış COVID, $n=234$		<i>p</i> değeri
	Şiddetli, $n=86$	Hafif, $n=148$	
Erkek cinsiyet	36 (41.9)	70 (47.3)	0.421
Yaş, ortalama \pm SS, yıl	62.5 \pm 15	59.5 \pm 14.7	0.145
≥ 65 yaş	41 (47.7)	64 (43.2)	0.511
COVID-19 aşılınması	82 (95.3)	135 (91.2)	0.240
Sigara kullanımı	17 (23.3)	29 (22)	0.829

Alkol kullanımı	3 (4.2)	4 (3.1)	0.699
Charlson komorbidite indeksi, ortanca (ÇAA)	3 (3)	3 (3)	0.127
Komorbid hastalıklar			
Hipertansiyon	41 (47.7)	81 (54.7)	0.98
Diyabet	32 (37.2)	45 (30.4)	0.286
Koroner arter hastalığı	20 (23.3)	32 (21.6)	0.772
Malignite	13 (15.1)	21 (14.2)	0.846
Kullanılan ilaçlar			
ACE inh/ARB	28 (32.6)	68 (45.9)	0.045
ASA	25 (29.1)	40 (27)	0.737
Beta bloker	26 (30.2)	37 (25)	0.384
Tekli antiplatelet tedavi	24 (27.9)	37 (25)	0.625
Metformin	21 (24.4)	31 (20.9)	0.538
Statin	14 (16.3)	29 (19.6)	0.528
Kalsiyum kanal blokeri	14 (16.3)	27 (18.2)	0.703
İlk başvuru şikayeti			
Halsizlik	58 (67.4)	84 (56.8)	0.107
Ateş	54 (62.8)	79 (53.4)	0.161
Öksürük	46 (53.5)	79 (53.4)	0.987
Nefes darlığı	32 (37.2)	60 (40.5)	0.615
Miyalji	26 (30.2)	45 (30.4)	0.978
Boğaz ağrısı	12 (14)	20 (13.5)	0.925
Baş ağrısı	7 (8.1)	21 (14.2)	0.169
Bulantı/kusma	16 (18.6)	14 (9.5)	0.044
Artralji	10 (11.6)	15 (10.1)	0.722
İshal	6 (7)	22 (14.9)	0.073
Yatışta orta-ağır klinik durum	73 (84.9)	119 (80.4)	0.389
Vital bulgular			
Vücut sıcaklığı, ortanca (ÇAA), C°	37.2 (1.9)	37.5 (1.72)	0.404
Solunum sayısı, ortanca (ÇAA), /dk	24 (8)	22 (6)	0.136
Sistolik kan basıncı, ortalama±SS, mmHg	123.8±13.2	126.4±15.2	0.271

SpO ₂ , ortalanca (ÇAA), %	91 (9)	93 (8)	0.171
Laboratuvar değerleri			
Hemoglobin, ortalama±SS, g/dl	12.6±1.6	12.7±1.8	0.512
Lökosit sayısı, ortalanca (ÇAA), 10 ³ /mcl	4.55 (2.77)	5.4 (2.2)	0.026
Nötrofil sayısı, ortalanca (ÇAA), 10 ³ /mcl	4.2 (2.7)	3.9 (2.8)	0.553
Lenfosit sayısı, ortalanca (ÇAA), 10 ³ /m	0.87 (0.73)	1.03 (0.79)	0.018
Trombosit sayısı, ortalama±SS, 10 ³ /mcl	195.5±93	205.8±91.5	0.415
Laboratuvar değerleri			
Kan üre azotu, ortalama±SS, mg/dl	19.4±11.4	20.3±13.6	0.618
Kreatinin, ortalama±SS, mg/dl	0.97±0.51	1.09±0.99	0.315
Sodyum, ortalama±SS, mEq/l	136.2±5.58	136.3±3.9	0.913
Albumin, ortalama±SS, g/dl	3.63±0.44	3.76±0.47	0.040
Ürik asit, ortalama±SS, mg/dl	5.45±1.7	5.51±2.18	0.822
Laktat dehidrogenaz, ortalama±SS, U/l	333.2±166	285.6±109.2	0.012
Ferritin, ortalanca (ÇAA), ml/ng	160 (263)	175 (286)	0.871
D-dimer, ortalanca (ÇAA), g/l	0.68 (0.8)	0.74 (0.8)	0.825
Troponin I, ortalanca (ÇAA), ng/ml	6.1 (9)	5.45 (7)	0.264
C-reaktif protein, ortalanca (ÇAA), mg/l	5.9 (12.1)	4.6 (8.64)	0.076
Bilgisayarlı tomografide tipik COVID	58 (74.4)	99 (71.2)	0.620
Bilgisayarlı tomografi bulguları			
Buzlu cam belirtisi	60 (76.9)	101 (72.7)	0.491
Bilateral tutulum	54 (69.2)	83 (59.7)	0.163
Lineer konsolidasyon	20 (25.6)	31 (22.3)	0.578
Aynı tarafta multilobüler tutulum	13 (16.7)	21 (15.1)	0.762
Retikülasyon	12 (15.4)	20 (14.4)	0.843
Tedavi			
Favipravir	83 (96.5)	141 (95.3)	0.651
Oksijen	42 (48.8)	65 (43.9)	0.467
Kortikosteroid	35 (40.7)	60 (40.5)	0.981
Antibiyoterapi	30 (34.9)	47 (31.8)	0.624
Yoğun bakım ihtiyacı	29 (33.7)	43 (29.1)	0.456
Hastane yatış süresi, ortalanca (ÇAA), gün	9 (10)	8 (8)	0.073

Şiddetli uzamış COVID risk öngörüsü için yapılan lojistik regresyon modellerinde ise ileri yaş (Oo: 1.052, p= 0.000, %95 GA [1.027-1.078]), kadın cinsiyet (Oo: 1.930, p= 0.033, %95 GA [1,055-3,532]), serum CRP seviyesi (Oo: 1.069, p= 0.001, %95 GA [1.028-1.112]), yatış süresi (Oo: 1.045, p= 0.001, %95 GA [1.012-1.078]), hastane yatışında çekilen toraks BT’de lobar konsolidasyon (Oo: 3.802, p= 0.029, %95 GA [1.143-12.643]), yine yatış esnasında çekilen toraks BT’de COVID-19 için atipik ya da tipik bulgular saptanması (Sırasıyla Oo: 8.486, p= 0.004, %95 GA [2.002-35.960]-Oo: 3.657, p= 0.010, %95 GA [1.368-9.778]); şiddetli uzamış COVID riskini artıran faktörler olarak izlenmiştir (Tablo 4.8, Şekil 4.13).

Tablo 4.10. Şiddetli uzamış COVID risk faktörleri

	B	p	Odds Oranı	%95 GA	
İleri yaş	.051	.000	1.052	1.027	1.078
Kadın Cinsiyet	.658	.033	1.930	1.055	3.532
Hipertansiyon tanısı	-.659	.065	.518	.257	1.043
Antidepresan kullanıyor olmak	.962	.073	2.616	.915	7.477
Serum CRP seviyesi	.067	.001	1.069	1.028	1.112
Yatış süresi	.044	.007	1.045	1.012	1.078
BT’de lobar konsolidasyon	1.335	.029	3.802	1.143	12.643
Toraks BT sonucu: Negatif (referans)		.000			
Belirsiz	.241	.653	1.272	.445	3.635
Atipik	2.138	.004	8.486	2.002	35.960
Tipik	1.297	.010	3.657	1.368	9.778
Constant	-6.352	.000	.002		

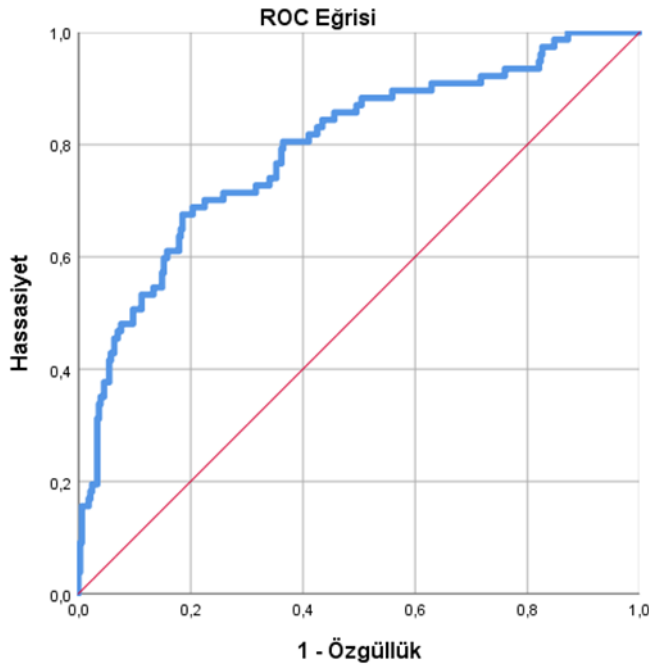
Tablo 4.11. Model 2 Şiddetli uzamış COVID Konfüzyon Matrisi

	Tahmin edilen şiddetli uzamış COVID olmama durumu	Tahmin edilen şiddetli uzamış COVID olma durumu	
Gözlenen şiddetli uzamış COVID olmama durumu	317	12	96.4
Gözlenen şiddetli uzamış COVID olma durumu	52	25	32.5

Duyarlılık: %32.5, Özgüllük: %96.5, Kesinlik: %67.5, Doğruluk: %84.2

Hosmer & Lemeshow testi .286

Nagelkerke R2 testi .24



Eğri Altında Kalan Alan (AUC)= 0.79

Şekil 4.13. Şiddetli uzamış COVID belirlenmiş risk faktörleri ROC eğrisi

4.7 Hastane Başvurusu Esnasındaki Semptom Verilerinin Uzun Dönem Semptomları ile Karşılaştırması

Hastaların hastane başvurusu sırasındaki ve anket amaçlı telefon görüşme anındaki semptom beyanları ve bulguları istatistiksel yöntemlerle karşılaştırıldı. Görüşme esnasındaki halsizlik ($p<0.001$), ateş ($p<0.001$), öksürük ($p<0.001$), nefes darlığı ($p<0.001$), miyalji ($p<0.001$), boğaz ağrısı ($p<0.001$), baş ağrısı ($p<0.001$), bulantı/kusma ($p<0.001$), artralji ($p<0.001$), ishal ($p<0.001$), balgam ($p<0.001$), anosmi ($p<0.001$) ve tat bozukluğu ($p<0.001$) sıklığının, ilk başvurudakine göre anlamlı derecede azalmış olduğu gösterildi. Göğüs ağrısı ($p=0.093$), mukoza kuruluğu ($p=0.078$), burun akıntısı ($p=0.115$), üşüme/titreme ($p=0.791$) ve baş dönmesi ($p=0.092$) sıklığının değişmediği, çarpıntı ($p=0.031$) ve insomnia ($p<0.001$) sıklığında ise artış olduğu ortaya konuldu (Tablo 4.9).

Tablo 4.12. Akut hastalık semptom verilerinin erken dönem/uzun dönem karşılaştırılması

Başvuru şikayetleri, <i>n=479</i>	Hastane başvurusu, n (%)	Anket görüşmesi, n (%)	<i>p değeri</i>
Halsizlik	294 (61.4)	138 (28.8)	<0.001
Ateş	262 (54.7)	5 (1)	<0.001
Öksürük	257 (53.7)	61 (12.7)	<0.001
Nefes darlığı	161 (33.6)	56 (11.7)	<0.001
Miyalji	142 (29.6)	17 (3.5)	<0.001
Boğaz ağrısı	72 (15)	2 (0.4)	<0.001
Baş ağrısı	64 (13.4)	12 (2.5)	<0.001
Bulantı/kusma	59 (12.3)	5 (1)	<0.001
Artralji	56 (11.7)	17 (3.5)	<0.001
İshal	53 (11.1)	3 (0.6)	<0.001
Balgam	46 (9.6)	12 (2.5)	<0.001
Anosmi	33 (6.9)	0 (0)	<0.001
Tat bozukluğu	33 (6.9)	5 (1)	<0.001
Göğüs ağrısı	19 (4)	10 (2.1)	0.093
Mukoza kuruluğu	19 (4)	9 (1.9)	0.078

Burun akıntısı	15 (3.1)	7 (1.5)	0.115
Üşüme/titreme	11 (2.3)	9 (1.9)	0.791
Çarpıntı	8 (1.7)	20 (4.2)	0.031
Baş dönmesi	5 (1)	12 (2.5)	0.092
İnsomnia	1 (0.2)	17 (3.5)	<0.001

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada uzamış COVID sendromu semptomları değerlendirilerek, bu semptomların frekansları, COVID-19 sonrası süreçte yeni gelişen komorbiditeler ve uzamış COVID risk faktörleri araştırılarak hangi hastalarda uzamış COVID veya şiddetli uzamış COVID öngörüsünün yapılabileceğini belirlemek amaçlanmıştır. Çalışmamızda uzamış COVID sendromu, hastaların %48.8'inde saptandı. Yaş, başlangıç semptom sayısı, oksijen tedavisi almış olmak, yatış esnasındaki serum CRP seviyesi ve hastane yatışında çekilen toraks BT'sinde lobar konsolidasyon olma durumu; uzamış COVID risk faktörleri olarak izlenmiştir. Yatış esnasındaki serum hemoglobin seviyesi ve İngiltere varyantı ile enfekte olmuş olma durumları, uzamış COVID riski ile ters ilişkili olarak bulunmuştur.

Çalışmamızın en ayırt edici noktalarından birisi, kontrol semptom sorgulamasının COVID-19 tanısından sonra ortalama 21.7 aylık bir sürede yapılmış olmasıdır. Oniki aydan uzun süreli takip verisi olan COVID-19 çalışmaları nispeten az sayıdadır. Daha uzun süreçteki kanıtların az olması, çalışmanın değerini artırmaktadır. Semptom karşılaştırmaları yapılırken, altı aydan uzun süreli takip araştırmalarından faydalanılması önemlidir. 2021 yılında yayınlanan ve sadece hastaneye yatan hastaların olduğu bir çalışmada, 6 aylık takiplerde hastalarda en az bir uzamış COVID semptomu izlenmesi oranı %68 olarak izlenirken, bu oran 12 aylık takiplerde %48'e düşmüştür¹³⁹. Sık izlenen semptomlar arasında halsizlik, anksiyete/depresyon ve uyku problemleri yer almaktadır. Söz konusu 1276 hastanın ortalama yaşı 58.1 olarak çalışmamız kohortuna benzer olarak izlenmiştir. Sadece ev izolasyonu ile izlenen hastaların 6 aylık takiplerinin incelendiği başka bir çalışmada ise 6. ayda hastaların %61'inde en az bir semptom izlenirken, sıklık sıralamaları halsizlik (%37), konsantrasyon güçlüğü (%26), tat ve koku bozukluğu (%25) olarak izlenmiştir²³². Çalışmamız sonuçları ile karşılaştırıldığında; semptom şikayeti olan

hastaların frekansındaki zamansal düşüş, sonraki süreçte aynı hızda ve eğimde devam etmiyor olarak görülmektedir. Ayrıca bu çalışmalarda dikkati çeken noktalar, semptomların azalma eğilimi ve hızının birbirinden çok farklı olması, hatta bazı semptomların artma eğilimi gösterebilmesidir. Bu uzamış COVID semptomlarında düşüş eğiliminin olmaması ya da düşme hızının azalması, ortanca 21.7 aylık takibin yapıldığı kohortumuz ile söz konusu daha kısa süreli takibin yapıldığı çalışmalardaki uzamış COVID prevalansının benzer olmasını açıklayabilir. Ortanca 7.2 aylık takibin yapıldığı başka bir uzamış COVID çalışmasında; hastaların başlangıç demografik ve klinik tabloları çalışmamız ile benzer izlenmiştir. Bu çalışmada, hastaların ortalama %58’inde en az bir uzamış COVID semptomu izlenmiştir²³³. En sık izlenen uzamış semptomlar da çalışmamız ile benzer olarak halsizlik ve nefes darlığıdır.

Huang et al., yaptıkları çalışmada 12. ay uzamış COVID takibinde, hastanede yatarak izlenmiş olan hastaların %48’inde en az bir semptom olduğunu göstermişlerdir. Altı aylık takiplerinde %68 semptom tarifleyen bu kohortun semptom frekansının 12. ayda anlamlı şekilde gerilediği vurgulanmıştır. 2021 yılında yayınlanan, çoğunluğu ayaktan enfeksiyon geçiren COVID-19 hastaları (kohortun %84’ü) arasında yapılan bir çalışmada, hastaların %30’unda 9. ayda en az bir semptom pozitifliği kaydedilmiştir⁹⁷. Söz konusu çalışmadaki değerler, çalışmamız ile kısmi uyumluluk göstermektedir. Uzamış COVID hasta popülasyonunun büyük bir kısmını hafif-orta klinik hastalar oluşturmaktadır. Çalışmamız popülasyonunun sadece %7.1’i ağır klinik ile akut enfeksiyonu geçirmiştir. Dolayısıyla bu çalışmada sadece hafif-orta COVID-19 hastaları izlenmesine rağmen elde edilen sonuçlar ile çalışmamız sonuçları benzemektedir. Literatürde uzamış COVID prevalansı veren çalışmalar ile çalışmamız sonuçları uyumaktadır.

Çalışmamızda İngiltere varyantı ile enfekte olmanın, uzamış COVID riski açısından bağımsız bir şekilde ters ilişkili olduğu saptanmıştır. Bunun sebebi olarak düşünülebilecek varyantlar arası aşılama farklılığı, anlamlı bir neden olarak bulunmamıştır (üç doz aşılama tüm kohort: %62.8-İngiltere varyant %63.1). İngiltere varyantı ile ilişkili olarak yapılan bir çalışmada başlangıç varyantına göre daha yüksek oranda uzamış COVID prevalansı olabileceği bildirilmiştir²³⁴. Her yeni gelişen varyantın presemptomatik virus yükünün artarak R0 değeri yükselmiş ve daha

bulaştırıcı olmuştur. Fakat uzamış COVID riskindeki İngiltere varyant enfeksiyonu ile uzamış COVID riskindeki ters ilişki, daha fazla çalışma gerektirmektedir.

Çok merkezli bir uzamış COVID takip çalışmasında, en sık izlenen komorbiditeler hipertansiyon, diyabet, koroner arter hastalığı olarak çalışmamız verileri ile uyumlu izlenmiş (çalışmamızda %39.5, %25.5, %16.1-söz konusu çalışmada %44.4, %14.7, %15.8; sırasıyla) ve çalışmamız ile benzer oranda uzamış COVID sendromu saptanmıştır (%51.9-%48.8)²³³. En az bir uzamış COVID semptomu tarifleyen hastalarda hipertansiyon, diyabet ve koroner arter hastalığı anlamlı olarak daha fazla izlenmiştir. Malignite varlığında ise bu ilişki anlamlılık kazanamamıştır. Malignitesi olan hastalarda uzamış COVID sebebi ile sorgulanan semptomların, uzamış COVID ilişkisiz görülme olasılığının daha çok olması, bu sebeplerden biri olabilir. Komorbidite dağılımı, diğer uzamış COVID prevalans çalışmaları ile benzer izlenmiştir^{139, 235}.

Çalışmamızda ACEi/ARB, asetil salisilik asit, beta blokör, antiplatelet tedavi, metformin, statin, kalsiyum kanal blokörü kullanımı, uzamış COVID hastalarında anlamlı derecede daha yüksek izlenmiştir. Bu duruma, söz konusu maddelerin herhangi bir komorbidite varlığında hastalar tarafından kullanılması, komorbidite olmayan hastalarda endikasyon bulunmadığı için ilaç kullanımı olmaması yol açmış olabilir.

Çalışmamızda demografik veriler, diğer uzamış COVID takip çalışmaları ile benzer izlenmiştir. 304 COVID hastasının 12. ay takiplerinin incelendiği başka bir çalışmada hastaların demografik verileri ve sigara kullanımı, çalışmamız ile benzer izlenmiştir²³⁶. Bu çalışmada da en az bir uzamış COVID semptomu tarifleyenlerin oranı, %53 olarak izlenmiştir. Dolayısıyla sigara ile uzamış COVID arasında bir bağlam kurulması çalışmamız özelinde mümkün olmayabilir²³⁷.

Çalışmamızda 65 yaş ve üstü popülasyonun %71'inde, 65 yaş altı popülasyonun da %43'ünde uzamış COVID izlendi. 2021'de yayınlanan bir çalışmada uzamış COVID tarifleyen hastalarda ortalama yaş 49 yıl iken, tariflemeyenlerde 58 yıl olarak bulunmuştur⁹⁷. Uzun dönemde respiratuvar etkilenimin incelendiği başka bir çalışmada uzamış COVID saptanan hastaların ortalama yaşı 60 ± 12 yıl olarak izlenirken, saptanmayanlarda 51 ± 12 yıl olarak izlenmiştir ($p < 0.001$)²³⁸. Dokuz aya kadar hasta takibinin yapıldığı bir çalışmada, 65 yaş üstü hastaların %43'ü uzamış COVID

tariflerken, 65 yaş altı popülasyonda ise %30 oranında izlenmiştir⁹⁷. Söz konusu çalışmaya, sadece enfeksiyonu ayaktan geçiren hastalar dahil edildiği için daha düşük oranlar izlenmiş olabilir.

Çalışmamızda risk faktörlerine göre yapılan bir risk öngörüsü modeline göre, hastaların uzamış COVID olmama durumu, iki yıla yakın bir süre için dahi %76.7 olasılıkla öngörülelebilmektedir. Şiddetli ve şiddetli olmayan uzamış COVID'ler arasında yapılan risk değerlendirmesinde ise ileri yaş, serum CRP seviyesi, yatış süresi, yatışında çekilen toraks BT'de lobar konsolidasyon, atipik ya da tipik bulgular bulunması, risk faktörleri olarak izlenmiştir. Bu risk sınıflandırmasına göre ise şiddetli uzamış COVID olmama durumu % 96.4 olasılık ile öngörülebilmiştir. Uzamış COVID ile ilişkili 12 aylık takibin yapıldığı bir çalışmada, yaş, akut enfeksiyonun ağırlığı, kronik akciğer hastalığı (astım/KOAH) varlığının, uzamış COVID sendromu riskini artırdığını göstermiştir²³⁹. 2022 yılında uzamış COVID hastalarının erkenden öngörülmesi için prognostik modelleme yapılan bir çalışma yayınlanmıştır²⁴⁰. Bu çalışmada değişken seçimi üç ayrı yöntem ile yapılmıştır. Risk faktörleri olarak ağırlığı sırasıyla azalmakla birlikte; akut hastalığı yoğun bakımda geçirmek, kadın cinsiyet, akut hastalık anındaki semptom sayısı, en az bir kardiyovasküler risk faktörü bulunması, hastane yatışı öyküsü, VKİ ve yaş; bağımsız risk faktörleri olarak bulunmuştur. Bu çalışmanın popülasyonu, hastane yatışından daha çok ayakta izlenen hastalardan (%16 ayaktan-%84 servis+yoğun bakım yatışı) oluşmaktadır. Ayrıca ortanca takip süresi 162 gün (5.4 ay) olarak izlenmiş ve sadece azalmış egzersiz toleransı/düşük dayanıklılık, nefes darlığı ve halsizlik semptomları incelenmiştir. Çalışma popülasyonunun akut hastalık ağırlığı seviyesi, çalışmamız ile benzer izlenmiştir: hafif hastalık geçirenlerin %53'ü ile orta-ağır hastalık geçirenlerin %82'si uzamış COVID tariflemektedir. Bizim çalışmamızda ise hafif hastalık geçirenlerin %31'i ve orta-ağır geçirenlerin %82'si uzamış COVID tariflemektedir. Kardiyovasküler risk faktörü olarak belirtilen faktörler (diyabet, hipertansiyon, ailede koroner vasküler hastalık öyküsü, hiperlipidemi) arasında diyabet ve hipertansiyon, bağımsız birer risk faktörü olarak izlenmese de, uzamış COVID semptomu tarifleyen grupta, anlamlı derecede daha fazla izlenmiştir. Söz konusu çalışma yapıldıktan sonra açıklanan görüş birliği raporları sonrasında yapılan post-hoc analizlerde de benzer sonuçlar bulunmuştur. Bu çalışma haricinde 2021 yılında yayınlanan, telefon

uygulaması üzerinden yapılan ve hastaların PCR pozitifliği beyanının çalışmaya dahil edilmeleri için yeterli olduğu başka bir çalışma da yayınlanmıştır. Bu çalışmada da yine uzamış COVID'i öngörebilecek faktörler incelenmiştir. Ağırlığı giderek azalmakla birlikte yaş ve akut enfeksiyon anındaki semptom sayısının beşten fazla olması, uzamış COVID öngörüsünde etkili olabilecek risk faktörleri olarak izlenmiştir⁸⁷. Bu çalışma yayınlandığında henüz CDC ve WHO gibi birimlerden uzamış COVID tanımı ile alakalı görüş birliği raporları yayınlanmamıştı. Dolayısıyla çalışmada uzamış COVID tanımı 28 gün üzerinde devam eden semptom varlığı olarak alınmakla birlikte, 12 hafta üzerinde semptomları devam eden grup yeterince temsil edilememiştir (tüm popülasyonun %2.6'sı). Ayrıca sadece akıllı telefon kullanıcıları çalışmaya dahil olduğu için ileri yaş ve okuryazarlığı olmayan grup, yine yeterince temsil edilememiştir. Bu duruma rağmen çalışmamızda olduğu gibi geniş bir semptom pozitifliği incelenmiş ve lojistik regresyon modellemesi sonucunda izlenen ROC eğrileri AUC değerleri çalışmamız ile benzer izlenmiştir. Aktif enfeksiyon ağırlığının çalışmamıza benzediği bir başka çalışmada da akut hastalık anında en az beş semptom pozitifliği, akciğer ve kardiyak komorbiditeler, yaş ve kadın cinsiyet ile total IgM ve IgG3 düzeyleri, 6 ay içerisindeki uzamış COVID varlığını öngörmeye başarılı olmuştur²⁴¹. 2649 hastanın dahil edildiği bir uzamış COVID çalışmasında, uzamış COVID açısından bağımsız risk faktörü olarak sadece kadın cinsiyet varlığı anlamlılık kazanmıştır²³³. Bu çalışmadaki diğer olası risklerin anlamlılık kazanamamasında etkili faktörler; çalışmaya PCR negatif hastaların dahil edilmesi, kohortun az bir kısmının orta veya ağır klinik ile hastalığı geçiren hastalardan oluşması ve bölge hastanelerinden taburcu olan hastaların önemli bir kısmına ulaşılamamış olması sayılabilir.

Akut hastalık semptom sayısı ile uzamış COVID öngörüsü konusunda yapılan birçok çalışma mevcuttur. Bu çalışmalar arasında kritik olmayan hastalarda yapılan bir uzamış COVID kohortunda, başlangıç semptom sayısı ile uzamış COVID varlığı arasında herhangi bir ilişki gösterilememiştir¹⁰². Halbuki Goertz et al., 3 aylık takibin yapıldığı bir uzamış COVID çalışmasında; başlangıç semptom sayısının, 3. aydaki semptom sayısının öngörülmesinde kullanılabileceğini belirtmiştir²⁴². 2021 yılında yayınlanan çok değişkenli bir analizde; yaş, cinsiyet, hastaneye yatış durumu, VKİ ve ırka göre düzeltme uygulandığında başlangıç semptom sayısının sadece uzamış

halsizlik semptomunu öngörebileceği belirtilmiştir²⁴³. Hastane yatışı olmadan akut enfeksiyon geçiren hastalar üzerinde yapılan bir anket çalışmasında da, başlangıç semptom sayısı yüksek olan hastaların halsizlik açısından 4. ayda daha yüksek bir riske sahip oldukları gösterilmiştir²⁴⁴. Bu sonuçlar, çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar ile korelasyon göstermektedir. Söz konusu çalışmalarda hasta popülasyonlarının en sık başlangıç şikayetleri, çalışmamızla benzer şekilde halsizlik, ateş, öksürük ve nefes darlığı olarak izlenmiştir.

Uzamış COVID semptomları arasında en sık olarak izlenen semptom halsizlik/bitkinliktir. 1276 hastanın incelendiği bir çalışmada ise hastalar 12. ay takiplerinde %20 halsizlik tariflemektedir¹³⁹. Erkek popülasyona göre kadın hastalarda halsizlik riski 1.43 kat artmış olarak izlenmiştir. Ayrıca enfeksiyon sürecinde oksijen kullanımına göre hastalar alt gruplara ayrıldığında, uzamış halsizlik semptomunda anlamlı bir farklılık izlenmemiştir. Sağlık sektörü çalışanlarının dahil edildiği başka bir anket çalışmasında, PCR pozitifliği olan hastalar arasında 8. ay halsizlik şikayeti %4 olarak izlenirken, en az bir semptom varlığı %15 olarak izlenmiştir²⁴⁵. Literatürdeki en düşük frekanslardan biri, bu çalışmada bulunmuştur. Bunun sebebi olarak da sağlık çalışanlarının halihazırda yaşadıkları halsizliğin hastalık sonrası süreçte yeni ortaya çıkmadığı için uzamış COVID semptomu olarak hissedilmediği yorumu yapılmıştır. Başka bir meta-analizde enfeksiyon sonrası 3. ayda uzamış COVID hastalarının %52'sinde halsizlik şikayetinin olduğu gösterilmiştir²⁴⁶. Bir meta-analizde uzamış COVID hastaları arasında halsizlik frekansı %58 olarak izlenmiştir²⁴⁷. Bizim çalışmamızda da en az bir uzamış COVID semptomu tarifleyen hastalar arasında halsizlik frekansı %58 olarak izlenmiştir. Bir başka 4 aylık takip çalışmasında da, uzamış COVID tarifleyen hastaların % 55'inde halsizlik izlenmiştir¹⁰¹(ikinci en sık nefes darlığı). İsrail'de hafif COVID-19 enfeksiyon geçiren hastalar arasında yapılan başka bir çalışmada da enfeksiyon sonrası 6. ayda halsizlik % 22 ile uzamış COVID semptomları arasında en sık izlenen semptom olmaya devam etmektedir²⁴⁸.

Çalışmamızda nefes darlığı şikayeti %11.7 oranında izlenirken, efor dispnesi ise %11.3 olarak izlenmiştir. Hastaların büyük çoğunluğu dinlenme ya da efor anındaki nefes darlığını ayırt edebilmişken, küçük bir kısmı ise her iki soruya pozitif cevap vermiştir. Nefes darlığı şikayeti, 2021 yılında yayınlanan bir çalışmada 6 aylık

takiplerde %26 olarak izlenirken, 12. ayda aynı popülasyonda %30'a yükselmiştir¹³⁹. Bu geniş kohortta izlenen dispne artışı, rahatsız edici olarak vurgulanmıştır. İsveç'te seropozitif hastalar arasında yapılan bir anket çalışmasında ise 8. ay dispne oranı %1.9 olarak izlenmiştir²⁴⁵. Söz konusu çalışmadaki düşük oranın sebebi olarak çalışmanın sadece sağlık personeli arasında yapılması gösterilebilir. Popülasyonun sağlık okuryazarlığının yüksek olması dolayısıyla soruya daha doğru bir cevap verdiğiinden söz edilebilir. Hafif ve orta COVID hastalarının incelendiği bir başka çalışmada nefes darlığı şikayeti, başlangıç semptomu olarak hastaların %30'u tarafından belirtilirken, uzamış COVID semptomu olarak %13'ü tarafından belirtilmiştir²³⁶. Bir meta-analizde de uzamış COVID hastalarının %37'si nefes darlığı şikayetini 3. ayda belirtmiştir²⁴⁶. Çalışmamızdaki nefes darlığı yaşayan hastaların oranı, diğer çalışmalar ile benzerlik göstermiştir. Başlangıç semptomu olarak nefes darlığının akut stres ya da anksiyete ile ilişkisini gösteren bir çalışma mevcuttur¹³¹. Dolayısıyla her nefes darlığı semptomu pnömoni, hipoksi ya da ciddi enfeksiyon tanımını göstermez. Fakat uzamış COVID semptomları arasında ilk sıralarda yer alması ve fonksiyonelite kaybına en çok yol açan semptom olması dolayısıyla ayrı bir önemi hak etmektedir.

Öksürük şikayeti, bizim çalışmamızda hastaların %12.7'si tarafından tariflenmiştir. 2021'de yayınlanan bir meta-analizde, enfeksiyon sonrası 3. ayda hastaların %14'ü tarafından tariflenmektedir²⁴⁶. 2021 yılında yayınlanan, 15 çalışmanın dahil edildiği başka bir uzamış COVID meta-analiz çalışmasında, öksürük prevalansı >12 haftalık takip sonrasında %11 olarak izlenmiştir²⁴⁹. Söz konusu meta-analizde dahil edilen çalışmaların kontrol grubu yoktur. Hafif enfeksiyon geçiren hastalar arasında 4 aylık takibin yapıldığı bir çalışmada COVID-19 sonrası öksürük prevalansı %11 olarak izlenmiştir²⁵⁰. Bunun haricinde %18 gibi yüksek prevalans veren çalışmalar da vardır. Temelde vagal innervasyonun hipersensitivesi suçlanmakla birlikte öksürük frekansı, öksürme atağı, akciğerde yapısal hasarın bulunup bulunmadığı, nörotropizm, nöroinflamasyon ve nöroimmun yanıtlardaki değişimler ve hatta coğrafik yerleşimin dahi öksürük yanıtını etkilediği vurgulanmıştır⁷⁹. Sonuçta, çalışmamızda izlenen öksürük frekansı, 3-6 aylık takip çalışmalarından daha düşük izlenmemiştir. Öksürüğün belirli bir süreden sonra persiste ettiğiinden söz edilebilir.

Çalışmamızda uzamış COVID semptomu olarak kas ve eklem ağrıları, hastaların %3.5'inde görülmüştür. 2021 yılında yayınlanan çalışmada kas ve eklem

ağrısı, 8. ayda hastaların sadece %0.9'unda tariflenmiştir²⁴⁵. Söz konusu çalışmada sadece hafif COVID enfeksiyonu geçiren hastaların dahil edilmesi, böyle bir sonuca yol açmış olabilir. Çünkü miyalji ve artralji şikayetinin, özellikle yatışı esnasında glukokortikoid tedavisi alan hastalarda daha yüksek düzeyde görüldüğü bildirilmiştir (Oo: 1.51)¹³⁹. Hastaneden COVID-19 sonrası taburcu olan hastaların 6. ay ve 1. yıl takiplerinin incelendiği bir kohort çalışmasında, miyalji frekansının 6. aya göre 12. ayda arttığı izlenmiştir¹³⁹.

'Beyin sisi/sersemlik' adı verilen, düşünce hızı ve çevikliğinin yavaşlaması - bilişsel zayıflama- olarak açıklanabilecek semptom ise en sık izlenen nörolojik semptomlardan biri olmuştur. Örneğin, nöropsikiyatrik semptom verisi olan güncel bir meta-analizde halsizlik %37, beyin sisi %32, unutkanlık %28, dikkat bozukluğu %22 olarak izlenmişti¹⁴⁹. 2022 yılında yayınlanan, demografik dağılımı çalışmamız ile benzer bir kesitsel gözlemsel çalışmada, COVID-19 sonrasında ortanca 13 aylık takip süresinde izlenen hastalarda 'beyin sisi' %71 oranında izlenmiştir²⁵¹. Çalışmamızda ise beyin sisi %11.1 oranında izlenirken, konsantrasyon kaybı %7.9 olarak tariflenmiştir. Bu farklılıklar, yine çalışmanın tasarımından kaynaklanmaktadır. Yüksek oranda beyin sisi ya da konsantrasyon kaybı frekansları saptayan çalışmalar, genellikle bu tabloyu bir semptomdan daha çok bir bulgu olarak değerlendirerek saptayıcı testler ile hastaları değerlendirmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise sadece bu durum hakkında öz farkındalığı olan hastalar saptanabildiği için prevalans daha düşük izlenmiştir.

Çalışmamızda anksiyete ve depresyon şikayetleri kümülatif %4.6 olarak izlenmiştir. Yine 2021 yılında yayınlanan bir çalışmada, 6 aylık takiplerde depresyon veya anksiyete %23 olarak izlenirken, 12. ayda %26'ya yükselmiş olarak bulunmuştur¹³⁹. Aynı çalışmada anksiyete ve depresyon varlığının, hastaların oksijen ihtiyacı durumu ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir. Anksiyete ve depresyon frekanslarında izlenen bu artış, hastaların psikiyatrik şikayetlerinin önemszenmesi gerektiğini göstermektedir. Ayrıca söz konusu şikayetlerin daha genç yaş grubunda kalıcı olması, popülasyonun öğrenme ve eğitim kapasitelerini etkileyebilir. Çalışmamız anksiyete ve depresyon oranlarının daha düşük izlenmesi (%4.6), temel olarak çalışmanın tasarımından kaynaklanmaktadır. Çalışmamızda hastaların anksiyete ve depresif duygudurum beyanına dayalı olarak veri toplanması, gerçekte

olduğundan daha düşük bir psikolojik semptom grubu temsiline yol açmış olabilir. Bunların yanı sıra toplumsal yapı ve öz farkındalığın, söz konusu çalışmanın yapıldığı ülke ile ayrı olması sebebi ile olabilir. Ayrıca ülkemiz popülasyonunun dünya nüfusuna oranla daha yüksek anksiyete/depresyon tablosu tariflemesi, insanların yaşadıkları durumu uzamış COVID'e bağlamalarına yol açmış olabilir²⁵².

Uyku problemi tarifleyen hastaların verisi yine toplumdan topluma değişmektedir. Örneğin Çin'de 1733 hastanın dahil edildiği, 6 aylık takibin yapıldığı bir uzamış COVID çalışmasında uyku problemleri %26 frekans ile gözlenirken, Rusya'da yapılan ve ortanca 7.2 aylık takibin yapıldığı başka bir uzamış COVID çalışmasında uyku bozuklukları frekansı %10 olarak izlenmiştir^{131, 233}. Her iki çalışmanın da başlangıç klinik, demografik, laboratuvar veri dağılımları, hasta sayıları birbirine benzer olarak izlenmiştir. Başka bir çalışmada da uyku bozuklukları gençlerde daha sık izlenmiştir²⁵³.

Tat ve koku bozukluğu konusunda da, bir çalışmada hastanede yatmış olan hastalarda, ayaktan izlenen hastalara göre, anosmi daha düşük oranda izlenmiştir¹⁴⁹. Tat ya da koku bozukluğu oranının daha yüksek verildiği çalışmalardan birinde ayaktan enfeksiyon geçiren uzamış COVID hastalarının 12. ay takiplerinde %22.2'sinde bu semptom izlenmiştir. Tat ya da koku bozukluğu semptomu, bazı çalışmalarda kemosensör disfonksiyon olarak başlıklandırılır. Kemosensör disfonksiyon ile bulaşıcılık ilişkisi inceleyen bir çalışmada da ayaktan izlenen hastalarda, hastanede yatmış hastalara göre daha yüksek oranda kemosensör disfonksiyon izlenmiştir²⁵⁴. Influenza benzeri hastalık (ILI) tarifleyen ve SARS-CoV-2 PCR pozitif saptanan hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada, kemosensör disfonksiyon ile COVID enfeksiyonu kliniği üzerinde bir korelasyon bulmaya çalışmıştır. Bu çalışmada da daha yüksek kemosensör disfonksiyonu tarifleyen hastalarda 'nazal-merkezli hastalık' olduğu, enfeksiyonun daha bulaştırıcı ve daha hafif izlendiği, daha düşük kemosensör disfonksiyonu olan hastalarda ise 'pulmoner-merkezli hastalık' olduğu ve daha agresif seyirli bir enfeksiyon izlendiği belirtilmiştir²⁵⁵. Bir başka çalışmada ise kadın uzamış COVID hastalarının daha fazla koku ve tat problemi şikayeti olduğunu göstermiştir²⁵³. Çalışmamızda hastaların başvuru semptomları arasında tat ve koku bozukluğu %6.9, uzamış süreçteki tat ve koku bozukluğu semptomu ise sadece %1 olarak izlenmiştir. Söz konusu çalışmalara

göre daha düşük oranda izlenen bu pozitiflik, hastalarımızın hastanede yatan hastalar olması ile ilişkili olabilir. Kemosensör disfonksiyon temelli hipoteze göre hastaneye yatan olan grupta daha düşük oranda izlenmesi beklenebilir.

Saç dökülmesi şikayeti kadınlar tarafından daha çok belirtilmektedir²⁵³. Kadınların, erkeklere göre saç dökülmesini daha çok bir şikayet olarak algılaması, buna sebep olarak gösterilebilir. Çalışmamızda ise %2.7 oranında belirtilmiştir. Fransız kohortunu inceleyen bir başka teleanket çalışmasında da toplam uzamış COVID popülasyonunda enfeksiyon sonrası ortalama 110. günde saç dökülmesi semptomu % 20 izlenirken, kadınların erkeklere göre daha riskli olduğu belirtilmiştir¹⁰¹. Aynı çalışmada da hayat puanının ortalama 70.3/100 olduğu, ve serviste izlenen grup ile yoğun bakım ihtiyacı gelişen grup arasında anlamlı bir farklılık olmadığı vurgulanmıştır. Hayat puanının incelendiği başka bir çalışmada, normalde uzamış COVID prevalansının daha çok olduğu 75 yaş ve üzeri hastalar ile, daha genç grup arasında hayat puanında istatistiksel anlamlı bir fark izlenmemiştir²⁵⁶. Türkiye’de yapılan başka bir çalışmada dermatoloji kliniklerine COVID-19 pandemisi öncesine göre saç dökülmesi şikayeti ile başvuruların olduğu (%2.5-%12), bunun da viral enfeksiyonlara ya da hastane yatışlarına ikincil ortaya çıkan telogen effluvium tablosu olabileceği vurgulanmıştır²⁵⁷.

Hastalarımıza akut hastalık ile hastanede yatarlarken favipravir, glukokortikoid, antibiyoterapi ve oksijen tedavileri uygulanmıştır. Uzamış COVID tarifleyen popülasyonda glukokortikoid, oksijen tedavisi alma ve antibiyoterapi oranları, anlamlı olarak daha fazla izlenmiştir. Ayrıca 2021 yılında yayınlanan, hafif ve orta COVID hastalarının incenendiği bir çalışmada, enfeksiyon esnasında glukokortikoid tedavi alan hastalarda, 12. ayda halsizlik, kas ya da eklem ağrısı riskini artırdığı izlenmiştir (OR 1.51, 95%CI 1.05–2.16)¹³⁹. Çalışmamızda da benzer şekilde uzamış COVID semptomu tarifleyen hastalarda glukokortikoid kullanımı oranı (%41.6), tariflemeyen hastalara göre (%19) anlamlı derecede fazladır (p<0.001). Akut enfeksiyon sürecinde glukokortikoid veya antibiyoterapi kullanım endikasyonu olan hastaların klinik tablosunun daha ağır olması bunun sebebi olarak gösterilebilir. Fakat antibiyoterapi veya steroid kullanımı, bağımsız bir risk faktörü olarak izlenmemiştir.

İtalya’da yoğun bakım ihtiyacı olan hastalar arasında yapılan bir çalışmada, yüksek fraksiyonda oksijen ihtiyacı olma durumu, uzamış COVID ve COVID-19

ilişkili mortalite için bir risk faktörü olarak belirlenmiştir²⁵⁸. Çin’de yapılan bir çalışmada akut enfeksiyon anında oksijen ihtiyacı olma ya da olmama durumu ile cinsiyet, spesifik komorbidite varlıkları, sigara içme durumu ile ilişkili bulunmamıştır¹³⁹. Fakat mekanik ventilator ihtiyacı, anlamlı şekilde erkek cinsiyette daha yüksek izlenmiştir. Ayrıca mekanik ventilator ihtiyacı olan grupta iştahsızlık, en az bir semptom varlığı, halsizlik, uyku bozuklukları, saç dökülmesi, koku anormallikleri semptomlarının varlığı, istatistiksel olarak daha anlamlı bulunmuştur.

Uzamış COVID popülasyonunda patolojik BT bulgularının varlığı da dikkati çeken bir nokta olmuştur. Hastalarımızın büyük bir çoğunluğuna yatış anında Toraks BT çekilmiştir (%86.8-416/479). Huang et al. çalışmasında en az bir BT bulgusu varlığının, akut hastalık süresinde oksijen ihtiyacı olmasından bağımsız olarak 12. ayda en az bir uzamış COVID semptomu varlığı ile korele olduğunu göstermiştir¹³⁹. Bizim çalışmamızda da buzlu cam belirtisi, bilateral ya da unilateral tutulum varlığı, uzamış COVID semptomları tarifleyenlerde anlamlı olarak yüksek izlenmiştir. Ayrıca, BT’de lobar konsolidasyon izlenmesi durumu, uzamış COVID izlenmesi riskini artıran bir faktör olarak izlenmiştir. Literatürde çoğunlukla akut hastalık evresinde çekilen BT’den daha çok takiplerde çekilen BT’ler ile uzamış COVID semptomları ilişkisi kurulmuştur. Konsolidasyon oranını 3. ay takip BT’lerinde %6 gibi düşük rakamlarda veren çalışmalar da vardır. Sadece amfizemli hastalarda artmış COVID-19 ilişkili konsolidasyon bulgusu veren çalışmalar da vardır²⁵⁹. Dolayısıyla çalışmamızda izlenen konsolidasyon ile uzamış COVID ilişkisinin sebebi, akut enfeksiyon sürecinde konsolidasyona yol açan sekonder sebepler ile komplike ve daha ağır hastalık tablosu geçirenlerde uzamış COVID’in daha yüksek oranda görülmesi olabilir.

2020’de yapılan bir teleanket çalışmasında yoğun bakım ihtiyacı olan uzamış COVID hastaları, servis izlemi yapılan hastalar ile karşılaştırılmıştır. Özbakım, anksiyete veya depresyon, mobilizasyon, ağrı temelinde iki grup arasında 120. günde anlamlı bir fark bulunamamıştır¹⁰¹. Bizim çalışmamızda da uzamış COVID semptomları tarifleyenlerde yoğun bakım ihtiyacı, semptom tariflemeyenlere göre anlamlı derecede daha fazla olsa da, bağımsız bir risk faktörü olarak bulunamamıştır. COVID-19 sonrası 6 aylık takibin yapıldığı başka bir çalışmada, akut safhada yüksek akımlı nazal oksijen, non-invaziv mekanik ventilasyon ya da mekanik ventilasyon

alma durumu, oksijen almama durumuna göre anlamlı olarak daha yüksek uzamış COVID riskine yol açmaktadır¹³¹.

COVID aşılınması ile uzamış COVID sendromu konusunda yapılmış birçok çalışma mevcuttur. Bizim çalışmamızda uzamış COVID sendromu varlığı ve aşılınma durumu karşılaştırıldığında, düşük düzeyde bir korelasyon olmasına rağmen anlamlılığı mevcut değildir ($p=0.739$). Bu konudaki en önemli faktörlerden biri, çalışmanın yapıldığı Aralık 2022 itibariyle aşılınma yüzdesinin oldukça artması, dolayısıyla her iki grupta da artan aşılınma oranının istatistiksel anlamlılığı kaybettirdiğini göstermektedir. Ayrıca günümüzde COVID sebepli mortalitelerin çoğunluğu da en az bir doz aşılınan popülasyonda gerçekleşmektedir²⁶⁰. Ayrıca tek doz aşının immunizasyon yeteneği aradan geçen sürenin uzaması ile birlikte kaybolma eğilimindedir.

Çalışmamızda yeni gelişen diyabet %9.6, yeni gelişen hipertansiyon %9.4, yeni gelişen kronik böbrek yetmezliği %5.4, yeni gelişen koroner arter hastalığı %4.6, kalp yetmezliği ise %3.3 oranında beyan edilmiştir. Al Aly et al., ABD’de yapılan bir çalışmada COVID-19 sonrası yeni tanı diyabet insidansını, kontrol grubu ile karşılaştırmalı olarak %1.43 olarak izlendiğini, 1.46 kat daha yüksek risk oluşturduğunu bulmuştur²⁶¹. Fakat çalışmanın popülasyonunun çoğu, ayaktan izlenen hastalar tarafından oluşturulmaktadır. Hastaneye yatan hastalarda insidans, kontrol grubu ile karşılaştırmaksızın %9.1, yoğun bakım ihtiyacı olan hastalarda ise %12.3’e kadar çıkmıştır. Bunun yanı sıra, çalışmanın yapıldığı Amerikan popülasyonunda diyabet prevalansının (%10.5) ülkemizdekinden (%13.7) daha düşük olduğuna da dikkat edilmesi gerekir^{262, 263}. Bir başka çalışmada ise yeni tanı diyabet prevalansı, %8.7 olarak izlenmiştir²⁵³.

COVID-19 sonrası renal sonlanımlar açısından, çoğunlukla ayaktan enfeksiyon geçiren hastalar arasında yapılan bir çalışmada, hastalık sonrası 6. ayda herhangi akut böbrek hastalığı, GFR’de $> \%30$ düşüş ya da son dönem böbrek hastalığı kümülatif prevalansı, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında %1.4 olarak izlenmiştir²⁶⁴. Bu hastalarda kronik böbrek hastalığı bir tanım olarak araştırılmamıştır fakat çalışmadaki hastalar, kontrol grubu ile karşılatırılmıştır. Çalışmamıza göre oluşan farklılık, bu çalışmada sadece evre 5 KBH hastalarının ve GFR’da akut/kronik olduğuna bakılmaksızın %30’luk düşüşün olduğu hastaların sayılmasından dolayı

oluşmaktadır. Bizim çalışmamızda ise gerek GFR düşüşü, gerek proteinüri anlamında; kendilerine kronikleşmiş bir şekilde herhangi bir renal fonksiyonda gerileme olduğu söylenen tüm hastalar dahil edilmiştir. Başka bir retrospektif çalışmada da COVID-19 sonrası yeni tanı kronik böbrek hastalığı prevalansını %1.5 olarak bildirmiştir²⁶⁵. Çalışmamızda hastaneye yatış öyküsü olan hastalarda kronik böbrek hastalığı beyanı %5.4 olarak izlenmiştir. Söz konusu yayın ile çalışmamız arasındaki temel fark ise, yeni tanı KBH prevalansının %1.5 olarak bildirilirken uygulanan ortalama takibin sadece 4.6 ay olması, çalışmamızda ise ortalama 21.7 aylık takip uygulanmış olmasıdır.

Hipertansiyon konusunda ise kontrol grubu ile karşılaştırılan, çoğunluğu enfeksiyonu ayaktan geçiren uzamış COVID kohortunda prevalans %1.5 olarak izlenmiştir¹⁷⁵. Aynı çalışmada kardiyovasküler sonlanımlar %4.5 olarak izlenmiştir. Bir başka çalışmada da COVID sonrası yeni kardiyovasküler sonlanımlar %4.8 olarak raporlanmıştır²⁶⁵. Bizim çalışmamızda ise yeni gelişen hipertansiyon %9.4 prevalans ile izlenmişken, yeni gelişen koroner arter hastalığı prevalansı %4.6 olarak izlenmiştir. Hipertansiyon prevalansı, ülkemizde genel popülasyonda %31.8'dir²⁶⁶. Aslında COVID-19 bağımsız diğer risk faktörleri ile hipertansif olacak bir grup hasta da, uzamış COVID bağımlı hipertansif izlendi şeklinde kaydedilmiştir. Kardiyovasküler hasar haricinde viral miyokardit, non-iskemik kardiomyopati, disritmi, baroreseptör disfonksiyonları gibi geniş spektrumda bir grup hasara yol açmaktadır²⁶⁷. Her ne kadar bizim sorgulamaya çalıştığımız antite koroner arter hastalığı olsa da, ortalama sağlık okuryazarlığı düşük olan çalışma popülasyonumuz tarafından daha geniş bir anlamda anlaşılması olma olasılığı da vardır.

Çoğunluğu ayaktan enfeksiyon geçiren, COVID-19 geçirmemişlerdeki kontrol grubu ile karşılaştırılan uzamış COVID kohortunda kalp yetmezliği prevalansı %1.16 olarak izlenmiştir¹⁷⁵. Çalışmamızda ise hastaneye yatış öyküsü olan hastalarda prevalans %3.3 olarak gözlenmiştir.

Literatürdeki çalışmaların önemli bir kısmından daha yüksek sayıda hastanın dahil edilmiş olması, çalışmanın güçlü yanlarından sayılabilir. Ayrıca çalışmanın en güçlü olduğu yönlerinden biri, takip süresidir. Ortalama 21.7 ay olan, 28 aya kadar varan takip süreleri, henüz literatüre girememiştir. Bu kadar uzun takip süresinde, semptomların diğer çalışmalarda ilk yıl gösterdikleri düşüş hızını ve eğilimini

göstermemeleri, uzamış COVID hakkındaki yaklaşımları değiştirebilecek kadar önemlidir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında, tek merkezli olması, COVID izlem polikliniğine taburculuk sonrası başvurmayan hastaların dahil edilmemesi bulunmaktadır. Çalışmamızda, benzer demografik ve klinik özelliklere sahip bir kontrol grubu olmaması da kısıtlılıklar arasındadır. Uygulanmış olan anket, literatür verileri ile en sık izlenen semptomlar incelenerek hazırlanmıştır. Toplumumuzda herhangi bir validasyonu bulunmamaktadır. Anket sorularımızda, hastaların diğer hastalıklar ile alakalı semptomlarını uzamış COVID semptomu olarak beyan etmemesi istenmiştir. Yine de kontrol grubunun sağlayacağı anlamlılığa ulaşamayacağı izlenmiştir. Ayrıca hastalara takip anketleri uygulanamaması, çalışmanın bir diğer kısıtlılığıdır. Hastaların, akut enfeksiyon sonrasında yeni gelişen hastalıkları sorgulanmıştır. Bu durumun hasta beyanına dayalı olması, gerçekte mevcut olan hastalık tablosunu azımsayabilir. Çalışmada beyana dayalı COVID-19 enfeksiyon verileri ile hasta dışlanmıştır. Dışlanmayan bazı hastaların tekrarlayan COVID-19 öyküsü olması mümkündür. Bu durum da kısıtlılıklar arasındadır. Anket yorgunluğu ismi verilen bir durum da, fazla sorulu ya da fazla seçenekli anketlerin kalitesini kısıtlayan durumlardan birisidir²⁶⁸. Bizim çalışmamız anketinde de 47 soru mevcut olup söz konusu durum, özellikle son sorularda sorulan semptomların frekans bilgisinin olduğundan daha farklı beyan edilmiş olmasına yol açmış olabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Uzamış COVID, çalışmamızda da gösterdiğimiz gibi beklenenin oldukça üzerinde -aylar ve yıllar sonra-, günlük yaşam, istihdam, sosyal işlevsellik, ruh sağlığı ve yaşam kalitesi üzerinde ciddi sonuçlar doğurabilir. Akut COVID-19'dan hemen sonra yüksek riskli hastaların erken tespiti, hastaları erken bir aşamada desteklemeye izin verecektir. Kişiye özel egzersiz eğitimi, nefes egzersizi ve psikolojik destek gibi müdahaleler, hastalığın ilerleyişini olumlu yönde etkileyebilir ve uzamış COVID'in sosyo-ekonomik yükünü azaltabilir.

1- COVID-19 geçiren ve bu sebeple hastaneye yatan hastalarda, taburculuk sonrasında ortalama 21.7 ayda %48.8 uzamış COVID sendromu ile ilişkili semptomlar izlenmiştir. En sık semptomlar halsizlik, öksürük, nefes darlığı ve efor dispnesi olarak kaydedilmiştir.

2- Uzamış COVID sendromu ile ilişkili olarak yaş, akut hastalıktaki semptom sayısı, akut hastalık anında oksijen tedavisi almak, yatış anındaki serum CRP seviyesi, yatış anında çekilen BT’de lobar konsolidasyon izlenmesi, İngiltere varyant ile enfeksiyon olmama öyküsü ve serum hemoglobin seviyesinin düşük olması; uzamış COVID riski ile ilişkili bulunmuştur.

3- Çalışmamızda gösterdiğimiz COVID-19 enfeksiyonu geçiren hastaların daha uzun vadedeki prevalans verilerinin saptanması, benzer demografik ve klinik veri dağılımına sahip kontrol grubu oluşturularak çalışmaların derinleştirilmesi, faydalı olabilir.

4- Rutin pratikte COVID-19 geçirme öyküsü saptanan hastaların risk faktörlerine sahip olduğu saptandıktan sonra, herhangi bir muayene esnasında uzamış COVID ile ilişkili sorgulamalar yapılarak erken tanı, tedavi ve rehabilitasyon saptanabilir.

5- COVID-19 sonrası süreçte yeni komorbidite geliştiren hastaların risk faktörleri araştırılarak, benzer şekilde COVID-19 geçiren riskli hastalara gerekli yaşam tarzı değişikliği önerileri verilerek daha sık kontrole gelmesi sağlanabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine* 2021; 38: 101019. 20210715. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.101019.
2. Workers’ experiences of long Covid, <https://www.tuc.org.uk/research-analysis/reports/workers-experiences-long-covid> (2021).
3. Updates ES. Weekly operational update on COVID-19 - 12 October 2021, <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-operational-update-on-covid-19---12-october-2021> (2021).
4. Weekly epidemiological update on COVID-19 - 23 November 2022, <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---23-november-2022> (2022, 2022).
5. COVID-19 Bilgilendirme Platformu, <https://covid19.saglik.gov.tr/> (2022, 2022).
6. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of V. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying

- 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol* 2020; 5: 536-544. 20200302. DOI: 10.1038/s41564-020-0695-z.
7. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020; 579: 270-273. 20200203. DOI: 10.1038/s41586-020-2012-7.
 8. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 2020; 181: 271-280.e278. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>.
 9. Brüssow H. COVID-19: Omicron – the latest, the least virulent, but probably not the last variant of concern of SARS-CoV-2. *Microbial Biotechnology* 2022; 15: 1927-1939. DOI: <https://doi.org/10.1111/1751-7915.14064>.
 10. Organization WH. Tracking SARS-CoV-2 variants, <https://www.who.int/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants> (2022, accessed 15.12.2022 2022).
 11. Bahl P, Doolan C, de Silva C, et al. Airborne or Droplet Precautions for Health Workers Treating Coronavirus Disease 2019? *J Infect Dis* 2022; 225: 1561-1568. DOI: 10.1093/infdis/jiaa189.
 12. Lu J, Gu J, Li K, et al. COVID-19 Outbreak Associated with Air Conditioning in Restaurant, Guangzhou, China, 2020. *Emerg Infect Dis* 2020; 26: 1628-1631. 20200402. DOI: 10.3201/eid2607.200764.
 13. Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA* 2020; 323: 1843-1844. DOI: 10.1001/jama.2020.3786.
 14. Kotlyar AM, Grechukhina O, Chen A, et al. Vertical transmission of coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2021; 224: 35-53 e33. 20200731. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.07.049.
 15. He X, Lau EHY, Wu P, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med* 2020; 26: 672-675. 20200415. DOI: 10.1038/s41591-020-0869-5.
 16. Park M, Cook AR, Lim JT, et al. A Systematic Review of COVID-19 Epidemiology Based on Current Evidence. *J Clin Med* 2020; 9 20200331. DOI: 10.3390/jcm9040967.

17. Liu Y and Rocklöv J. The effective reproductive number of the Omicron variant of SARS-CoV-2 is several times relative to Delta. *J Travel Med* 2022; 29. DOI: 10.1093/jtm/taac037.
18. Liu Y and Rocklöv J. The reproductive number of the Delta variant of SARS-CoV-2 is far higher compared to the ancestral SARS-CoV-2 virus. *J Travel Med* 2021; 28. DOI: 10.1093/jtm/taab124.
19. To KK, Tsang OT, Leung WS, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2020; 20: 565-574. 20200323. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30196-1.
20. Lynch KL, Whitman JD, Lacanienta NP, et al. Magnitude and Kinetics of Anti-Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Antibody Responses and Their Relationship to Disease Severity. *Clin Infect Dis* 2021; 72: 301-308. DOI: 10.1093/cid/ciaa979.
21. Wang Z, Muecksch F, Schaefer-Babajew D, et al. Naturally enhanced neutralizing breadth against SARS-CoV-2 one year after infection. *Nature* 2021; 595: 426-431. 20210614. DOI: 10.1038/s41586-021-03696-9.
22. Khoury DS, Cromer D, Reynaldi A, et al. Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med* 2021; 27: 1205-1211. 20210517. DOI: 10.1038/s41591-021-01377-8.
23. Harvey RA, Rassen JA, Kabelac CA, et al. Association of SARS-CoV-2 Seropositive Antibody Test With Risk of Future Infection. *JAMA Intern Med* 2021; 181: 672-679. DOI: 10.1001/jamainternmed.2021.0366.
24. Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, et al. Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals. *Cell* 2020; 181: 1489-1501 e1415. 20200520. DOI: 10.1016/j.cell.2020.05.015.
25. Thompson BT, Chambers RC and Liu KD. Acute Respiratory Distress Syndrome. *New England Journal of Medicine* 2017; 377: 562-572. DOI: 10.1056/NEJMra1608077.

26. Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA* 2016; 315: 788-800. DOI: 10.1001/jama.2016.0291.
27. Wu Z and McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *Jama* 2020; 323: 1239-1242. 2020/02/25. DOI: 10.1001/jama.2020.2648.
28. Oran DP and Topol EJ. Prevalence of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection : A Narrative Review. *Ann Intern Med* 2020; 173: 362-367. 2020/06/04. DOI: 10.7326/m20-3012.
29. Chan JF, Yuan S, Kok KH, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* 2020; 395: 514-523. 2020/01/28. DOI: 10.1016/s0140-6736(20)30154-9.
30. [The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2020; 41: 145-151. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003.
31. Alimohamadi Y, Sepandi M, Taghdir M, et al. Determine the most common clinical symptoms in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *J Prev Med Hyg* 2020; 61: E304-e312. 20201006. DOI: 10.15167/2421-4248/jpmh2020.61.3.1530.
32. Struyf T, Deeks JJ, Dinnes J, et al. Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19 disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 7: Cd013665. 20200707. DOI: 10.1002/14651858.Cd013665.
33. Dawson P, Rabold EM, Laws RL, et al. Loss of Taste and Smell as Distinguishing Symptoms of Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis* 2021; 72: 682-685. DOI: 10.1093/cid/ciaa799.
34. Tostmann A, Bradley J, Bousema T, et al. Strong associations and moderate predictive value of early symptoms for SARS-CoV-2 test positivity among healthcare workers, the Netherlands, March 2020. *Euro Surveill* 2020; 25. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.16.2000508.

35. Patel A, Jernigan DB and nCo VDCDCRT. Initial Public Health Response and Interim Clinical Guidance for the 2019 Novel Coronavirus Outbreak - United States, December 31, 2019-February 4, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69: 140-146. 20200207. DOI: 10.15585/mmwr.mm6905e1.
36. Overview of Testing for SARS-CoV-2, the virus that causes COVID-19, <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/testing-overview.html#:~:text=Viral%20testing%20is%20recommended%20for,they%20should%20get%20tested%20immediately>. (2021).
37. Interim Guidelines for Collecting and Handling of Clinical Specimens for COVID-19 Testing, <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/guidelines-clinical-specimens.html> (2022).
38. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69: 759-765. 20200619. DOI: 10.15585/mmwr.mm6924e2.
39. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *Jama* 2020; 323: 1061-1069. DOI: 10.1001/jama.2020.1585.
40. Gallardo VJ, Shapiro RE, Caronna E, et al. The relationship of headache as a symptom to COVID-19 survival: A systematic review and meta-analysis of survival of 43,169 inpatients with COVID-19. *Headache* 2022; 62: 1019-1028. 20220902. DOI: 10.1111/head.14376.
41. ACR Recommendations for the use of Chest Radiography and Computed Tomography (CT) for Suspected COVID-19 Infection, <https://www.acr.org/Advocacy-and-Economics/ACR-Position-Statements/Recommendations-for-Chest-Radiography-and-CT-for-Suspected-COVID19-Infection> (2020, 2022).
42. Shi H, Han X, Jiang N, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2020; 20: 425-434. 20200224. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30086-4.
43. Ojha V, Mani A, Pandey NN, et al. CT in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review of chest CT findings in 4410 adult patients. *Eur Radiol* 2020; 30: 6129-6138. 20200530. DOI: 10.1007/s00330-020-06975-7.

44. Zhao W, Zhong Z, Xie X, et al. Relation Between Chest CT Findings and Clinical Conditions of Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Multicenter Study. *AJR Am J Roentgenol* 2020; 214: 1072-1077. 20200303. DOI: 10.2214/AJR.20.22976.
45. Bao C, Liu X, Zhang H, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) CT Findings: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Coll Radiol* 2020; 17: 701-709. 20200325. DOI: 10.1016/j.jacr.2020.03.006.
46. Simpson S, Kay FU, Abbara S, et al. Radiological Society of North America Expert Consensus Statement on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19. Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA - Secondary Publication. *J Thorac Imaging* 2020; 35: 219-227. DOI: 10.1097/RTI.0000000000000524.
47. Ai T, Yang Z, Hou H, 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-E40. 20200226. DOI: 10.1148/radiol.2020200642.
48. Pan F, Ye T, Sun P, et al. Time Course of Lung Changes at Chest CT during Recovery from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Radiology* 2020; 295: 715-721. 20200213. DOI: 10.1148/radiol.2020200370.
49. Xie X, Zhong Z, Zhao W, et al. Chest CT for Typical Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia: Relationship to Negative RT-PCR Testing. *Radiology* 2020; 296: E41-E45. 20200212. DOI: 10.1148/radiol.2020200343.
50. Hickie I, Davenport T, Wakefield D, et al. Post-infective and chronic fatigue syndromes precipitated by viral and non-viral pathogens: prospective cohort study. *Bmj* 2006; 333: 575. 2006/09/05. DOI: 10.1136/bmj.38933.585764.AE.
51. Zhang P, Li J, Liu H, et al. Long-term bone and lung consequences associated with hospital-acquired severe acute respiratory syndrome: a 15-year follow-up from a prospective cohort study. *Bone Res* 2020; 8: 8. 2020/03/05. DOI: 10.1038/s41413-020-0084-5.
52. Lam MH, Wing YK, Yu MW, et al. Mental morbidities and chronic fatigue in severe acute respiratory syndrome survivors: long-term follow-up. *Arch Intern Med* 2009; 169: 2142-2147. 2009/12/17. DOI: 10.1001/archinternmed.2009.384.

53. Sneller MC, Reilly C, Badio M, et al. A Longitudinal Study of Ebola Sequelae in Liberia. *N Engl J Med* 2019; 380: 924-934. 2019/03/12. DOI: 10.1056/NEJMoa1805435.
54. Fontana LM, Villamagna AH, Sikka MK, et al. Understanding viral shedding of severe acute respiratory coronavirus virus 2 (SARS-CoV-2): Review of current literature. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2021; 42: 659-668. 20201020. DOI: 10.1017/ice.2020.1273.
55. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 2020; 395: 1417-1418. 2020/04/24. DOI: 10.1016/s0140-6736(20)30937-5.
56. Klok FA, Kruip M, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020; 191: 145-147. 2020/04/16. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.013.
57. Poissy J, Goutay J, Caplan M, et al. Pulmonary Embolism in Patients With COVID-19: Awareness of an Increased Prevalence. *Circulation* 2020; 142: 184-186. 2020/04/25. DOI: 10.1161/circulationaha.120.047430.
58. Libby P and Lüscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *Eur Heart J* 2020; 41: 3038-3044. 2020/09/04. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa623.
59. Maltezou HC, Pavli A and Tsakris A. Post-COVID Syndrome: An Insight on Its Pathogenesis. *Vaccines (Basel)* 2021; 9 2021/06/03. DOI: 10.3390/vaccines9050497.
60. Littlefield KM, Watson RO, Schneider JM, et al. SARS-CoV-2-specific T cells associate with inflammation and reduced lung function in pulmonary post-acute sequelae of SARS-CoV-2. *PLoS Pathog* 2022; 18: e1010359. 20220526. DOI: 10.1371/journal.ppat.1010359.
61. Patterson BK, Francisco EB, Yogendra R, et al. Persistence of SARS CoV-2 S1 Protein in CD16+ Monocytes in Post-Acute Sequelae of COVID-19 (PASC) up to 15 Months Post-Infection. *Front Immunol* 2021; 12: 746021. 20220110. DOI: 10.3389/fimmu.2021.746021.
62. Hu Y, Li W, Gao T, et al. The Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Nucleocapsid Inhibits Type I Interferon Production by Interfering with

TRIM25-Mediated RIG-I Ubiquitination. *J Virol* 2017; 91 2017/02/06. DOI: 10.1128/jvi.02143-16.

63. Wang EY, Mao T, Klein J, et al. Diverse functional autoantibodies in patients with COVID-19. *Nature* 2021; 595: 283-288. 20210519. DOI: 10.1038/s41586-021-03631-y.

64. Zuniga M, Gomes C, Carsons SE, et al. Autoimmunity to annexin A2 predicts mortality among hospitalised COVID-19 patients. *Eur Respir J* 2021; 58 20211021. DOI: 10.1183/13993003.00918-2021.

65. Morris SB, Schwartz NG, Patel P, et al. Case Series of Multisystem Inflammatory Syndrome in Adults Associated with SARS-CoV-2 Infection - United Kingdom and United States, March-August 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69: 1450-1456. 2020/10/09. DOI: 10.15585/mmwr.mm6940e1.

66. Deo R, Choudhary MC, Moser C, et al. Viral and Symptom Rebound in Untreated COVID-19 Infection. *medRxiv* 2022: 2022.2008.2001.22278278. DOI: 10.1101/2022.08.01.22278278.

67. Stratton CW, Tang YW and Lu H. Pathogenesis-directed therapy of 2019 novel coronavirus disease. *J Med Virol* 2021; 93: 1320-1342. 2020/10/20. DOI: 10.1002/jmv.26610.

68. Mehandru S and Merad M. Pathological sequelae of long-haul COVID. *Nat Immunol* 2022; 23: 194-202. 20220201. DOI: 10.1038/s41590-021-01104-y.

69. Osiaevi I, Schulze A, Evers G, et al. Persistent capillary rarefaction in long COVID syndrome. *Angiogenesis* 2022 20220811. DOI: 10.1007/s10456-022-09850-9.

70. Natarajan A, Zlitni S, Brooks EF, et al. Gastrointestinal symptoms and fecal shedding of SARS-CoV-2 RNA suggest prolonged gastrointestinal infection. *Med (N Y)* 2022; 3: 371-387.e379. 2022/04/19. DOI: 10.1016/j.medj.2022.04.001.

71. Zollner A, Koch R, Jukic A, et al. Postacute COVID-19 is Characterized by Gut Viral Antigen Persistence in Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology* 2022; 163: 495-506.e498. 2022/05/05. DOI: 10.1053/j.gastro.2022.04.037.

72. Gerwyn M and Maes M. Mechanisms Explaining Muscle Fatigue and Muscle Pain in Patients with Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome

- (ME/CFS): a Review of Recent Findings. *Curr Rheumatol Rep* 2017; 19: 1. 2017/01/25. DOI: 10.1007/s11926-017-0628-x.
73. Wu KE, Fazal FM, Parker KR, et al. RNA-GPS Predicts SARS-CoV-2 RNA Residency to Host Mitochondria and Nucleolus. *Cell Syst* 2020; 11: 102-108 e103. 20200620. DOI: 10.1016/j.cels.2020.06.008.
74. Taquet M, Sillett R, Zhu L, 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: 815-827. 20220817. DOI: 10.1016/S2215-0366(22)00260-7.
75. Novak P. Post COVID-19 syndrome associated with orthostatic cerebral hypoperfusion syndrome, small fiber neuropathy and benefit of immunotherapy: a case report. *eNeurologicalSci* 2020; 21: 100276. 2020/09/29. DOI: 10.1016/j.ensci.2020.100276.
76. Nuzzo D, Cambula G, Bacile I, et al. Long-Term Brain Disorders in Post Covid-19 Neurological Syndrome (PCNS) Patient. *Brain Sci* 2021; 11 2021/05/01. DOI: 10.3390/brainsci11040454.
77. Klein J, Wood J, Jaycox J, et al. Distinguishing features of Long COVID identified through immune profiling. *medRxiv* 2022: 2022.2008.2009.22278592. DOI: 10.1101/2022.08.09.22278592.
78. Venkataramani V and Winkler F. Cognitive Deficits in Long Covid-19. *New England Journal of Medicine* 2022; 387: 1813-1815. DOI: 10.1056/NEJMcibr2210069.
79. Song WJ, Hui CKM, Hull JH, et al. Confronting COVID-19-associated cough and the post-COVID syndrome: role of viral neurotropism, neuroinflammation, and neuroimmune responses. *Lancet Respir Med* 2021; 9: 533-544. 20210412. DOI: 10.1016/s2213-2600(21)00125-9.
80. Al-Jahdhami I, Al-Naamani K and Al-Mawali A. The Post-acute COVID-19 Syndrome (Long COVID). *Oman Med J* 2021; 36: e220. 2021/02/05. DOI: 10.5001/omj.2021.91.
81. Wang H, Li Y, Wang F, et al. Rehospitalization of a Recovered Coronavirus Disease 19 (COVID-19) Child With Positive Nucleic Acid Detection. *Pediatr Infect Dis J* 2020; 39: e69-e70. 2020/04/14. DOI: 10.1097/inf.0000000000002690.

82. Wang X, Zhou Y, Jiang N, et al. Persistence of intestinal SARS-CoV-2 infection in patients with COVID-19 leads to re-admission after pneumonia resolved. *Int J Infect Dis* 2020; 95: 433-435. 2020/05/01. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.04.063.
83. Uyaroğlu OA, BaŞaran N, ÖziŞik L, et al. Thirty-day readmission rate of COVID-19 patients discharged from a tertiary care university hospital in Turkey: an observational, single-center study. *Int J Qual Health Care* 2021; 33 2020/10/27. DOI: 10.1093/intqhc/mzaa144.
84. Barman MP, Rahman T, Bora K, et al. COVID-19 pandemic and its recovery time of patients in India: A pilot study. *Diabetes Metab Syndr* 2020; 14: 1205-1211. 2020/07/17. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.07.004.
85. Pope DR. Twitter2020.
86. Sanyaolu A, Okorie C, Hosein Z, et al. Global Pandemicity of COVID-19: Situation Report as of June 9, 2020. *Infect Dis (Auckl)* 2021; 14: 1178633721991260. 20210131. DOI: 10.1177/1178633721991260.
87. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med* 2021; 27: 626-631. 2021/03/12. DOI: 10.1038/s41591-021-01292-y.
88. Carfi A, Bernabei R and Landi F. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *Jama* 2020; 324: 603-605. 2020/07/10. DOI: 10.1001/jama.2020.12603.
89. Gamal DM, Ibrahim RA and Samaan SF. Post COVID-19 syndrome in a prospective cohort study of Egyptian patients. *Egyptian Rheumatology and Rehabilitation* 2022; 49: 12. DOI: 10.1186/s43166-021-00104-y.
90. Carvalho-Schneider C, Laurent E, Lemaigen A, et al. Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset. *Clin Microbiol Infect* 2021; 27: 258-263. 20201005. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.09.052.
91. Chen C, Hauptert SR, Zimmermann L, et al. Global Prevalence of Post-Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Condition or Long COVID: A Meta-Analysis and Systematic Review. *J Infect Dis* 2022; 226: 1593-1607. DOI: 10.1093/infdis/jiac136.

92. Wang X, Xu H, Jiang H, et al. Clinical features and outcomes of discharged coronavirus disease 2019 patients: a prospective cohort study. *QJM* 2020; 113: 657-665. DOI: 10.1093/qjmed/hcaa178.
93. Tenforde MW, Kim SS, Lindsell CJ, et al. Symptom Duration and Risk Factors for Delayed Return to Usual Health Among Outpatients with COVID-19 in a Multistate Health Care Systems Network - United States, March-June 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69: 993-998. 2020/07/31. DOI: 10.15585/mmwr.mm6930e1.
94. Long COVID Household Pulse Survey, <https://www.cdc.gov/nchs/covid19/pulse/long-covid.htm> (2021).
95. Nasserie T, Hittle M and Goodman SN. Assessment of the Frequency and Variety of Persistent Symptoms Among Patients With COVID-19: A Systematic Review. *JAMA Netw Open* 2021; 4: e2111417. 20210503. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.11417.
96. Sneller MC, Liang CJ, Marques AR, et al. A Longitudinal Study of COVID-19 Sequelae and Immunity: Baseline Findings. *Ann Intern Med* 2022; 175: 969-979. 20220524. DOI: 10.7326/M21-4905.
97. Logue JK, Franko NM, McCulloch DJ, et al. Sequelae in Adults at 6 Months After COVID-19 Infection. *JAMA Netw Open* 2021; 4: e210830. 20210201. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.0830.
98. Wu Q, Ailshire JA and Crimmins EM. Long COVID and symptom trajectory in a representative sample of Americans in the first year of the pandemic. *Scientific Reports* 2022; 12: 11647. DOI: 10.1038/s41598-022-15727-0.
99. Anaya JM, Rojas M, Salinas ML, et al. Post-COVID syndrome. A case series and comprehensive review. *Autoimmun Rev* 2021; 20: 102947. 2021/09/13. DOI: 10.1016/j.autrev.2021.102947.
100. Salamanna F, Veronesi F, Martini L, et al. Post-COVID-19 Syndrome: The Persistent Symptoms at the Post-viral Stage of the Disease. A Systematic Review of the Current Data. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8: 653516. 20210504. DOI: 10.3389/fmed.2021.653516.

101. Garrigues E, Janvier P, Kherabi Y, et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *J Infect* 2020; 81: e4-e6. 20200825. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.08.029.
102. Carvalho-Schneider C, Laurent E, Lemaigen A, et al. Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset. *Clin Microbiol Infect* 2021; 27: 258-263. 2020/10/09. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.09.052.
103. Arnold DT, Hamilton FW, Milne A, et al. Patient outcomes after hospitalisation with COVID-19 and implications for follow-up: results from a prospective UK cohort. *Thorax* 2021; 76: 399-401. 2020/12/05. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-216086.
104. Mandal S, Barnett J, Brill SE, et al. 'Long-COVID': a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalisation for COVID-19. *Thorax* 2021; 76: 396-398. 2020/11/12. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-215818.
105. Nehme M, Braillard O, Alcoba G, et al. COVID-19 Symptoms: Longitudinal Evolution and Persistence in Outpatient Settings. *Ann Intern Med* 2021; 174: 723-725. 2020/12/08. DOI: 10.7326/m20-5926.
106. Taquet M, Dercon Q, Luciano S, et al. Incidence, co-occurrence, and evolution of long-COVID features: A 6-month retrospective cohort study of 273,618 survivors of COVID-19. *PLoS Med* 2021; 18: e1003773. 20210928. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003773.
107. Stavem K, Ghanima W, Olsen MK, et al. Persistent symptoms 1.5-6 months after COVID-19 in non-hospitalised subjects: a population-based cohort study. *Thorax* 2021; 76: 405-407. 2020/12/05. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-216377.
108. Shah W, Hillman T, Playford ED, et al. Managing the long term effects of covid-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline. *BMJ* 2021; 372: n136. DOI: 10.1136/bmj.n136.
109. Sisó-Almirall A, Brito-Zerón P, Conangla Ferrín L, et al. Long Covid-19: Proposed Primary Care Clinical Guidelines for Diagnosis and Disease Management. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18 20210420. DOI: 10.3390/ijerph18084350.
110. Fernández-de-Las-Peñas C, Palacios-Ceña D, Gómez-Mayordomo V, et al. Defining Post-COVID Symptoms (Post-Acute COVID, Long COVID, Persistent

- Post-COVID): An Integrative Classification. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18 20210305. DOI: 10.3390/ijerph18052621.
111. Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, et al. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis* 2022; 22: e102-e107. 20211221. DOI: 10.1016/s1473-3099(21)00703-9.
112. Burke MJ and Del Rio C. Long COVID has exposed medicine's blind-spot. *Lancet Infect Dis* 2021; 21: 1062-1064. 20210618. DOI: 10.1016/s1473-3099(21)00333-9.
113. Mahmud R, Rahman MM, Rassel MA, et al. Post-COVID-19 syndrome among symptomatic COVID-19 patients: A prospective cohort study in a tertiary care center of Bangladesh. *PLoS One* 2021; 16: e0249644. 20210408. DOI: 10.1371/journal.pone.0249644.
114. Vasarmidi E, Tsitoura E, Spandidos DA, et al. Pulmonary fibrosis in the aftermath of the COVID-19 era (Review). *Exp Ther Med* 2020; 20: 2557-2560. 20200709. DOI: 10.3892/etm.2020.8980.
115. Global Burden of Disease Long CC, Wulf Hanson S, Abbafati C, et al. Estimated Global Proportions of Individuals With Persistent Fatigue, Cognitive, and Respiratory Symptom Clusters Following Symptomatic COVID-19 in 2020 and 2021. *JAMA* 2022; 328: 1604-1615. DOI: 10.1001/jama.2022.18931.
116. Evans RA, McAuley H, Harrison EM, et al. Physical, cognitive, and mental health impacts of COVID-19 after hospitalisation (PHOSP-COVID): a UK multicentre, prospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2021; 9: 1275-1287. 2021/10/11. DOI: 10.1016/s2213-2600(21)00383-0.
117. Antonelli M, Pujol JC, Spector TD, et al. Risk of long COVID associated with delta versus omicron variants of SARS-CoV-2. *Lancet* 2022; 399: 2263-2264. 2022/06/20. DOI: 10.1016/s0140-6736(22)00941-2.
118. Statistics OfN. Self-reported long COVID after infection with the Omicron variant in the UK: 6 May 2022, <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/bulletins/selfreportedlongcovidafterinfectionwiththeomicronvariant/6may2022> (2022, accessed 05.09.2022 2022).

119. Azzolini E, Levi R, Sarti R, et al. Association Between BNT162b2 Vaccination and Long COVID After Infections Not Requiring Hospitalization in Health Care Workers. *Jama* 2022; 328: 676-678. DOI: 10.1001/jama.2022.11691.
120. Liang L, Yang B, Jiang N, et al. Three-month Follow-up Study of Survivors of Coronavirus Disease 2019 after Discharge. *J Korean Med Sci* 2020; 35: e418. 2020/12/09. DOI: 10.3346/jkms.2020.35.e418.
121. Alpert O, Begun L, Garren P, et al. Cytokine storm induced new onset depression in patients with COVID-19. A new look into the association between depression and cytokines -two case reports. *Brain Behav Immun Health* 2020; 9: 100173. 2020/11/10. DOI: 10.1016/j.bbih.2020.100173.
122. Orbea CP, Lapin B, Katzan I, et al. 0735 Sleep Disturbances in Post-Acute Sequelae of COVID-19 (PASC). *Sleep* 2022; 45: A321-A321. DOI: 10.1093/sleep/zsac079.731.
123. Su Y, Yuan D, Chen DG, et al. Multiple early factors anticipate post-acute COVID-19 sequelae. *Cell* 2022; 185: 881-895.e820. 20220125. DOI: 10.1016/j.cell.2022.01.014.
124. Yelin D, Moschopoulos CD, Margalit I, et al. ESCMID rapid guidelines for assessment and management of long COVID. *Clin Microbiol Infect* 2022; 28: 955-972. 2022/02/20. DOI: 10.1016/j.cmi.2022.02.018.
125. McCue C, Cowan R, Quasim T, et al. Long term outcomes of critically ill COVID-19 pneumonia patients: early learning. *Intensive Care Med* 2021; 47: 240-241. 20201109. DOI: 10.1007/s00134-020-06313-x.
126. Ledford H. How common is long COVID? Why studies give different answers. *Nature* 2022; 606: 852-853. DOI: 10.1038/d41586-022-01702-2.
127. Doykov I, Hallqvist J, Gilmour KC, et al. 'The long tail of Covid-19' - The detection of a prolonged inflammatory response after a SARS-CoV-2 infection in asymptomatic and mildly affected patients. *F1000Res* 2020; 9: 1349. 20201119. DOI: 10.12688/f1000research.27287.2.
128. Huang Y, Pinto MD, Borelli JL, et al. COVID Symptoms, Symptom Clusters, and Predictors for Becoming a Long-Hauler Looking for Clarity in the Haze of the Pandemic. *Clin Nurs Res* 2022; 31: 1390-1398. 20220924. DOI: 10.1177/10547738221125632.

129. A Detailed Study of LongPatients with Haul COVID, chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcgclefindmkaj/https://s3.amazonaws.com/media2.fairhealth.org/whitepaper/asset/A%20Detailed%20Study%20of%20Patients%20with%20Long-Haul%20COVID--An%20Analysis%20of%20Private%20Healthcare%20Claims--A%20FAIR%20Health%20White%20Paper.pdf?utm_source=mahoning%20matters&utm_campaign=mahoning%20matters&utm_medium=referral (2021).
130. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, et al. More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *medRxiv* 2021 2021/02/04. DOI: 10.1101/2021.01.27.21250617.
131. Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet* 2021; 397: 220-232. 20210108. DOI: 10.1016/s0140-6736(20)32656-8.
132. Halpin SJ, McIvor C, Whyatt G, et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *J Med Virol* 2021; 93: 1013-1022. 20200817. DOI: 10.1002/jmv.26368.
133. Blomberg B, Mohn KG, Brokstad KA, et al. Long COVID in a prospective cohort of home-isolated patients. *Nat Med* 2021; 27: 1607-1613. 20210623. DOI: 10.1038/s41591-021-01433-3.
134. Nehme M, Braillard O, Alcoba G, et al. COVID-19 Symptoms: Longitudinal Evolution and Persistence in Outpatient Settings. *Ann Intern Med* 2021; 174: 723-725. 20201208. DOI: 10.7326/M20-5926.
135. Hopkins C, Surda P, Whitehead E, et al. Early recovery following new onset anosmia during the COVID-19 pandemic - an observational cohort study. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2020; 49: 26. 20200504. DOI: 10.1186/s40463-020-00423-8.
136. Fernandez-de-Las-Penas C, Navarro-Santana M, Plaza-Manzano G, et al. Time course prevalence of post-COVID pain symptoms of musculoskeletal origin in patients who had survived severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection: a systematic review and meta-analysis. *Pain* 2022; 163: 1220-1231. 20210923. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000002496.

137. Heesakkers H, van der Hoeven JG, Corsten S, et al. Clinical Outcomes Among Patients With 1-Year Survival Following Intensive Care Unit Treatment for COVID-19. *Jama* 2022; 327: 559-565. DOI: 10.1001/jama.2022.0040.
138. Raghu G and Wilson KC. COVID-19 interstitial pneumonia: monitoring the clinical course in survivors. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 839-842. 20200803. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30349-0.
139. Huang L, Yao Q, Gu X, et al. 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study. *Lancet* 2021; 398: 747-758. DOI: 10.1016/s0140-6736(21)01755-4.
140. Tenforde MW, Kim SS, Lindsell CJ, et al. Symptom Duration and Risk Factors for Delayed Return to Usual Health Among Outpatients with COVID-19 in a Multistate Health Care Systems Network - United States, March-June 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69: 993-998. 20200731. DOI: 10.15585/mmwr.mm6930e1.
141. Prevalence of Symptoms More Than Seven Months After Diagnosis of Symptomatic COVID-19 in an Outpatient Setting. *Annals of Internal Medicine* 2021; 174: 1252-1260. DOI: 10.7326/m21-0878 %m 34224254.
142. Huang Y, Tan C, Wu J, et al. Impact of coronavirus disease 2019 on pulmonary function in early convalescence phase. *Respir Res* 2020; 21: 163. 20200629. DOI: 10.1186/s12931-020-01429-6.
143. You J, Zhang L, Ni-Jia-Ti MY, et al. Anormal pulmonary function and residual CT abnormalities in rehabilitating COVID-19 patients after discharge. *J Infect* 2020; 81: e150-e152. 20200605. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.06.003.
144. Mo X, Jian W, Su Z, et al. Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge. *Eur Respir J* 2020; 55 20200618. DOI: 10.1183/13993003.01217-2020.
145. Xiong Q, Xu M, Li J, et al. Clinical sequelae of COVID-19 survivors in Wuhan, China: a single-centre longitudinal study. *Clin Microbiol Infect* 2021; 27: 89-95. 20200923. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.09.023.
146. Belli S, Balbi B, Prince I, et al. Low physical functioning and impaired performance of activities of daily life in COVID-19 patients who survived

hospitalisation. *Eur Respir J* 2020; 56 20201015. DOI: 10.1183/13993003.02096-2020.

147. Herrera JE, Niehaus WN, Whiteson J, et al. Multidisciplinary collaborative consensus guidance statement on the assessment and treatment of fatigue in postacute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC) patients. *PM R* 2021; 13: 1027-1043. 20210824. DOI: 10.1002/pmrj.12684.

148. Mikkelsen ME, Still M, Anderson BJ, et al. Society of Critical Care Medicine's International Consensus Conference on Prediction and Identification of Long-Term Impairments After Critical Illness. *Crit Care Med* 2020; 48: 1670-1679. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004586.

149. Premraj L, Kannapadi NV, Briggs J, et al. Mid and long-term neurological and neuropsychiatric manifestations of post-COVID-19 syndrome: A meta-analysis. *J Neurol Sci* 2022; 434: 120162. 20220129. DOI: 10.1016/j.jns.2022.120162.

150. Benitez ID, Moncusi-Moix A, Vaca R, et al. Sleep and Circadian Health of Critical COVID-19 Survivors 3 Months After Hospital Discharge. *Crit Care Med* 2022; 50: 945-954. 20220218. DOI: 10.1097/CCM.0000000000005476.

151. Blitshteyn S, Whiteson JH, Abramoff B, et al. Multi-disciplinary collaborative consensus guidance statement on the assessment and treatment of autonomic dysfunction in patients with post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC). *PM R* 2022; 14: 1270-1291. 20221008. DOI: 10.1002/pmrj.12894.

152. Tan BKJ, Han R, Zhao JJ, et al. Prognosis and persistence of smell and taste dysfunction in patients with covid-19: meta-analysis with parametric cure modelling of recovery curves. *BMJ* 2022; 378: e069503. 20220727. DOI: 10.1136/bmj-2021-069503.

153. Brandao Neto D, Fornazieri MA, Dib C, et al. Chemosensory Dysfunction in COVID-19: Prevalences, Recovery Rates, and Clinical Associations on a Large Brazilian Sample. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2021; 164: 512-518. 20200901. DOI: 10.1177/0194599820954825.

154. Gorzkowski V, Bevilacqua S, Charmillon A, et al. Evolution of Olfactory Disorders in COVID-19 Patients. *Laryngoscope* 2020; 130: 2667-2673. 20200805. DOI: 10.1002/lary.28957.

155. Hosey MM, Leoutsakos JS, Li X, et al. Correction to: Screening for posttraumatic stress disorder in ARDS survivors: validation of the impact of event Scale-6 (IES-6). *Crit Care* 2020; 24: 37. 20200204. DOI: 10.1186/s13054-020-2759-0.
156. Hosey MM, Leoutsakos JS, Li X, et al. Screening for posttraumatic stress disorder in ARDS survivors: validation of the Impact of Event Scale-6 (IES-6). *Crit Care* 2019; 23: 276. 20190807. DOI: 10.1186/s13054-019-2553-z.
157. McMahon DE, Gallman AE, Hruza GJ, et al. Long COVID in the skin: a registry analysis of COVID-19 dermatological duration. *Lancet Infect Dis* 2021; 21: 313-314. 20210115. DOI: 10.1016/s1473-3099(20)30986-5.
158. Carfi A, Bernabei R, Landi F, et al. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA* 2020; 324: 603-605. DOI: 10.1001/jama.2020.12603.
159. Cho RHW, To ZWH, Yeung ZWC, et al. COVID-19 Viral Load in the Severity of and Recovery From Olfactory and Gustatory Dysfunction. *Laryngoscope* 2020; 130: 2680-2685. 20200908. DOI: 10.1002/lary.29056.
160. Meini S, Suardi LR, Busoni M, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions in 100 patients hospitalized for COVID-19: sex differences and recovery time in real-life. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2020; 277: 3519-3523. 20200604. DOI: 10.1007/s00405-020-06102-8.
161. Bowles KH, McDonald M, Barron Y, et al. Surviving COVID-19 After Hospital Discharge: Symptom, Functional, and Adverse Outcomes of Home Health Recipients. *Ann Intern Med* 2021; 174: 316-325. 20201124. DOI: 10.7326/M20-5206.
162. Wong AW, Shah AS, Johnston JC, et al. Patient-reported outcome measures after COVID-19: a prospective cohort study. *Eur Respir J* 2020; 56 20201126. DOI: 10.1183/13993003.03276-2020.
163. Taquet M, Luciano S, Geddes JR, et al. Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA. *Lancet Psychiatry* 2021; 8: 130-140. 20201109. DOI: 10.1016/S2215-0366(20)30462-4.
164. Del Brutto OH, Wu S, Mera RM, et al. Cognitive decline among individuals with history of mild symptomatic SARS-CoV-2 infection: A longitudinal prospective

- study nested to a population cohort. *Eur J Neurol* 2021; 28: 3245-3253. 20210301. DOI: 10.1111/ene.14775.
165. Ham D. Long-Haulers and Labor Market Outcomes, minneapolisfed.org/research/institute-working-papers/long-haulers-and-labor-market-outcomes (2022).
166. Zarifkar P, Peinkhofer C, Benros ME, et al. Frequency of Neurological Diseases After COVID-19, Influenza A/B and Bacterial Pneumonia. *Front Neurol* 2022; 13: 904796. 20220623. DOI: 10.3389/fneur.2022.904796.
167. Stefanou MI, Palaiodimou L, Aguiar de Sousa D, et al. Acute Arterial Ischemic Stroke Following COVID-19 Vaccination: A Systematic Review and Meta-analysis. *Neurology* 2022 20220824. DOI: 10.1212/WNL.0000000000200996.
168. Carroll E, Neumann H, Agüero-Rosenfeld ME, et al. Post-COVID-19 inflammatory syndrome manifesting as refractory status epilepticus. *Epilepsia* 2020; 61: e135-e139. 2020/09/19. DOI: 10.1111/epi.16683.
169. Koumpa FS, Forde CT and Manjaly JG. Sudden irreversible hearing loss post COVID-19. *BMJ Case Rep* 2020; 13 2020/10/15. DOI: 10.1136/bcr-2020-238419.
170. Wang L, Davis PB, Volkow ND, et al. Association of COVID-19 with New-Onset Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis* 2022; 89: 411-414. DOI: 10.3233/JAD-220717.
171. Grist JT, Collier GJ, Walters H, et al. Lung Abnormalities Depicted with Hyperpolarized Xenon MRI in Patients with Long COVID. *Radiology* 2022: 220069. 20220524. DOI: 10.1148/radiol.220069.
172. Ramani C, Davis EM, Kim JS, et al. Post-ICU COVID-19 Outcomes: A Case Series. *Chest* 2021; 159: 215-218. 20200821. DOI: 10.1016/j.chest.2020.08.2056.
173. Writing Committee for the CSG, Morin L, Savale L, et al. Four-Month Clinical Status of a Cohort of Patients After Hospitalization for COVID-19. *JAMA* 2021; 325: 1525-1534. DOI: 10.1001/jama.2021.3331.
174. Xie Y and Al-Aly Z. Risks and burdens of incident diabetes in long COVID: a cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022; 10: 311-321. 2022/03/25. DOI: 10.1016/s2213-8587(22)00044-4.
175. Xie Y, Xu E, Bowe B, et al. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nature Medicine* 2022; 28: 583-590. DOI: 10.1038/s41591-022-01689-3.

176. Akter F, Mannan A, Mehedi HMH, et al. Clinical characteristics and short term outcomes after recovery from COVID-19 in patients with and without diabetes in Bangladesh. *Diabetes Metab Syndr* 2020; 14: 2031-2038. 2020/10/29. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.10.016.
177. Rubino F, Amiel SA, Zimmet P, et al. New-Onset Diabetes in Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 383: 789-790. 20200612. DOI: 10.1056/NEJMc2018688.
178. Barrett CE, Koyama AK, Alvarez P, et al. Risk for Newly Diagnosed Diabetes >30 Days After SARS-CoV-2 Infection Among Persons Aged <18 Years - United States, March 1, 2020-June 28, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022; 71: 59-65. 20220114. DOI: 10.15585/mmwr.mm7102e2.
179. Orford NR, Bailey M, Bellomo R, et al. The association of time and medications with changes in bone mineral density in the 2 years after critical illness. *Crit Care* 2017; 21: 69. 20170321. DOI: 10.1186/s13054-017-1657-6.
180. O'Laughlin KN, Thompson M, Hota B, et al. Study protocol for the Innovative Support for Patients with SARS-COV-2 Infections Registry (INSPIRE): A longitudinal study of the medium and long-term sequelae of SARS-CoV-2 infection. *PLoS One* 2022; 17: e0264260. 2022/03/04. DOI: 10.1371/journal.pone.0264260.
181. Long B, Brady WJ, Koyfman A, et al. Cardiovascular complications in COVID-19. *Am J Emerg Med* 2020; 38: 1504-1507. 20200418. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.04.048.
182. Hultstrom M, Lipcsey M, Wallin E, et al. Severe acute kidney injury associated with progression of chronic kidney disease after critical COVID-19. *Crit Care* 2021; 25: 37. 20210125. DOI: 10.1186/s13054-021-03461-4.
183. Bowles KH, McDonald M, Barrón Y, et al. Surviving COVID-19 After Hospital Discharge: Symptom, Functional, and Adverse Outcomes of Home Health Recipients. *Ann Intern Med* 2021; 174: 316-325. 20201124. DOI: 10.7326/m20-5206.
184. Chopra V, Flanders SA, O'Malley M, et al. Sixty-Day Outcomes Among Patients Hospitalized With COVID-19. *Ann Intern Med* 2021; 174: 576-578. 20201111. DOI: 10.7326/m20-5661.

185. Bellan M, Soddu D, Balbo PE, et al. Respiratory and Psychophysical Sequelae Among Patients With COVID-19 Four Months After Hospital Discharge. *JAMA Netw Open* 2021; 4: e2036142. 20210104. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.36142.
186. Hodgson CL, Higgins AM, Bailey MJ, et al. Comparison of 6-Month Outcomes of Survivors of COVID-19 versus Non-COVID-19 Critical Illness. *Am J Respir Crit Care Med* 2022; 205: 1159-1168. DOI: 10.1164/rccm.202110-2335OC.
187. Klok FA, Boon G, Barco S, et al. The Post-COVID-19 Functional Status scale: a tool to measure functional status over time after COVID-19. *Eur Respir J* 2020; 56 20200702. DOI: 10.1183/13993003.01494-2020.
188. Machado FVC, Meys R, Delbressine JM, et al. Construct validity of the Post-COVID-19 Functional Status Scale in adult subjects with COVID-19. *Health Qual Life Outcomes* 2021; 19: 40. 20210203. DOI: 10.1186/s12955-021-01691-2.
189. Subramanian A, Nirantharakumar K, Hughes S, et al. Symptoms and risk factors for long COVID in non-hospitalized adults. *Nat Med* 2022; 28: 1706-1714. 20220725. DOI: 10.1038/s41591-022-01909-w.
190. Huang Y, Tan C, Wu J, et al. Impact of coronavirus disease 2019 on pulmonary function in early convalescence phase. *Respiratory Research* 2020; 21: 163. DOI: 10.1186/s12931-020-01429-6.
191. Torres-Castro R, Vasconcello-Castillo L, Alsina-Restoy X, et al. Respiratory function in patients post-infection by COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Pulmonology* 2021; 27: 328-337. 20201125. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2020.10.013.
192. Wang EY, Mao T, Klein J, et al. Diverse functional autoantibodies in patients with COVID-19. *Nature* 2021; 595: 283-288. DOI: 10.1038/s41586-021-03631-y.
193. Townsend L, Dowds J, O'Brien K, et al. Persistent Poor Health after COVID-19 Is Not Associated with Respiratory Complications or Initial Disease Severity. *Ann Am Thorac Soc* 2021; 18: 997-1003. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202009-1175OC.
194. Sun B, Tang N, Peluso MJ, et al. Characterization and Biomarker Analyses of Post-COVID-19 Complications and Neurological Manifestations. *Cells* 2021; 10 2021/03/07. DOI: 10.3390/cells10020386.

195. Zhao YM, Shang YM, Song WB, 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. 2020/08/25. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100463.
196. Chaudhry DA. Post Acute Covid-19 Program, <https://www.mountsinai.org/care/rehab-medicine/services/post-acute-covid19-program> (2021, 2022).
197. Wormgoor MEA and Rodenburg SC. The evidence base for physiotherapy in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome when considering post-exertional malaise: a systematic review and narrative synthesis. *J Transl Med* 2021; 19: 1. 20210104. DOI: 10.1186/s12967-020-02683-4.
198. Décary S, Gaboury I, Poirier S, et al. Humility and Acceptance: Working Within Our Limits With Long COVID and Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *J Orthop Sports Phys Ther* 2021; 51: 197-200. DOI: 10.2519/jospt.2021.0106.
199. Prescott HC and Angus DC. Enhancing Recovery From Sepsis: A Review. *Jama* 2018; 319: 62-75. DOI: 10.1001/jama.2017.17687.
200. Martillo MA, Dangayach NS, Tabacof L, et al. Postintensive Care Syndrome in Survivors of Critical Illness Related to Coronavirus Disease 2019: Cohort Study From a New York City Critical Care Recovery Clinic. *Crit Care Med* 2021; 49: 1427-1438. DOI: 10.1097/ccm.0000000000005014.
201. Morelli N, Parry SM, Steele A, et al. Patients Surviving Critical COVID-19 have Impairments in Dual-task Performance Related to Post-intensive Care Syndrome. *J Intensive Care Med* 2022; 37: 890-898. 20220124. DOI: 10.1177/08850666221075568.
202. Núñez-Seisdedos MN, Lázaro-Navas I, López-González L, et al. Intensive Care Unit- Acquired Weakness and Hospital Functional Mobility Outcomes Following Invasive Mechanical Ventilation in Patients with COVID-19: A Single-Centre Prospective Cohort Study. *J Intensive Care Med* 2022; 37: 1005-1014. 20220516. DOI: 10.1177/08850666221100498.

203. Neville TH, Hays RD, Tseng CH, et al. Survival After Severe COVID-19: Long-Term Outcomes of Patients Admitted to an Intensive Care Unit. *J Intensive Care Med* 2022; 37: 1019-1028. 20220405. DOI: 10.1177/08850666221092687.
204. Dong F, Liu HL, Dai N, et al. A living systematic review of the psychological problems in people suffering from COVID-19. *J Affect Disord* 2021; 292: 172-188. 2021/06/15. DOI: 10.1016/j.jad.2021.05.060.
205. Bonazza F, Borghi L, di San Marco EC, et al. Psychological outcomes after hospitalization for COVID-19: data from a multidisciplinary follow-up screening program for recovered patients. *Res Psychother* 2020; 23: 491. 2021/02/16. DOI: 10.4081/ripppo.2020.491.
206. Taquet M, Geddes JR, Husain M, et al. 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: 416-427. 2021/04/10. DOI: 10.1016/s2215-0366(21)00084-5.
207. Wang S, Quan L, Chavarro JE, et al. Associations of Depression, Anxiety, Worry, Perceived Stress, and Loneliness Prior to Infection With Risk of Post-COVID-19 Conditions. *JAMA Psychiatry* 2022; 79: 1081-1091. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2022.2640.
208. Peluso MJ, Anglin K, Durstenfeld MS, et al. Effect of Oral Nirmatrelvir on Long COVID Symptoms: 4 Cases and Rationale for Systematic Studies. *Pathog Immun* 2022; 7: 95-103. 20220624. DOI: 10.20411/pai.v7i1.518.
209. Burgess LC, Venugopalan L, Badger J, et al. Effect of neuromuscular electrical stimulation on the recovery of people with COVID-19 admitted to the intensive care unit: A narrative review. *J Rehabil Med* 2021; 53: jrm00164. 20210318. DOI: 10.2340/16501977-2805.
210. Catalán IP, Martí CR, Sota DPdl, et al. Corticosteroids for COVID-19 symptoms and quality of life at 1 year from admission. *Journal of Medical Virology* 2022; 94: 205-210. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.27296>.
211. Daniel Ayoubkhani SK, Piotr Pawelek. Prevalence of ongoing symptoms following coronavirus (COVID-19) infection in the UK: 4 August 2022. In: Statistics OfN, (ed.). 2022.

212. Chevinsky JR, Tao G, Lavery AM, et al. Late Conditions Diagnosed 1-4 Months Following an Initial Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Encounter: A Matched-Cohort Study Using Inpatient and Outpatient Administrative Data-United States, 1 March-30 June 2020. *Clin Infect Dis* 2021; 73: S5-s16. DOI: 10.1093/cid/ciab338.
213. Hernandez-Romieu AC, Leung S, Mbanya A, et al. Health Care Utilization and Clinical Characteristics of Nonhospitalized Adults in an Integrated Health Care System 28-180 Days After COVID-19 Diagnosis - Georgia, May 2020-March 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021; 70: 644-650. 20210430. DOI: 10.15585/mmwr.mm7017e3.
214. Antonelli M, Penfold RS, Merino J, et al. Risk factors and disease profile of post-vaccination SARS-CoV-2 infection in UK users of the COVID Symptom Study app: a prospective, community-based, nested, case-control study. *Lancet Infect Dis* 2022; 22: 43-55. 20210901. DOI: 10.1016/S1473-3099(21)00460-6.
215. Al-Aly Z, Bowe B and Xie Y. Long COVID after breakthrough SARS-CoV-2 infection. *Nature Medicine* 2022; 28: 1461-1467. DOI: 10.1038/s41591-022-01840-0.
216. Medscape. Some With Long COVID See Relief After Vaccination, <https://www.medscape.com/viewarticle/947592> (2021, accessed 05.09.2021 2022).
217. Bernstein L. Some long-haul covid-19 patients say their symptoms are subsiding after getting vaccines. *Washington Post*, 2021.
218. Kuodi P, Gorelik Y, Zayyad H, et al. Association between vaccination status and reported incidence of post-acute COVID-19 symptoms in Israel: a cross-sectional study of patients tested between March 2020 and November 2021. *medRxiv* 2022: 2022.2001.2005.22268800. DOI: 10.1101/2022.01.05.22268800.
219. Ayoubkhani D, Bermingham C, Pouwels KB, et al. Trajectory of long covid symptoms after covid-19 vaccination: community based cohort study. *Bmj* 2022; 377: e069676. 20220518. DOI: 10.1136/bmj-2021-069676.
220. Arnold DT, Milne A, Samms E, et al. Symptoms After COVID-19 Vaccination in Patients With Persistent Symptoms After Acute Infection: A Case Series. *Ann Intern Med* 2021; 174: 1334-1336. 20210525. DOI: 10.7326/M21-1976.

221. NIH. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines, <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. (2022, accessed 15.12.2022 2022).
222. Kuodi P, Gorelik Y, Zayyad H, et al. Association between BNT162b2 vaccination and reported incidence of post-COVID-19 symptoms: cross-sectional study 2020-21, Israel. *NPJ Vaccines* 2022; 7: 101. 20220826. DOI: 10.1038/s41541-022-00526-5.
223. Feng YS, Kohlmann T, Janssen MF, et al. Psychometric properties of the EQ-5D-5L: a systematic review of the literature. *Qual Life Res* 2021; 30: 647-673. 20201207. DOI: 10.1007/s11136-020-02688-y.
224. Hernandez G, Garin O, Pardo Y, et al. Validity of the EQ-5D-5L and reference norms for the Spanish population. *Qual Life Res* 2018; 27: 2337-2348. 20180516. DOI: 10.1007/s11136-018-1877-5.
225. Hernandez G, Garin O, Dima AL, et al. EuroQol (EQ-5D-5L) Validity in Assessing the Quality of Life in Adults With Asthma: Cross-Sectional Study. *J Med Internet Res* 2019; 21: e10178. 20190123. DOI: 10.2196/10178.
226. Jankowska A, Młyńczak K and Golicki D. Validity of EQ-5D-5L health-related quality of life questionnaire in self-reported diabetes: evidence from a general population survey. *Health Qual Life Outcomes* 2021; 19: 138. 20210505. DOI: 10.1186/s12955-021-01780-2.
227. Löwe B, Wahl I, Rose M, et al. A 4-item measure of depression and anxiety: validation and standardization of the Patient Health Questionnaire-4 (PHQ-4) in the general population. *J Affect Disord* 2010; 122: 86-95. 20090717. DOI: 10.1016/j.jad.2009.06.019.
228. Luo Z, Li Y, Hou Y, et al. Adaptation of the two-item generalized anxiety disorder scale (GAD-2) to Chinese rural population: A validation study and meta-analysis. *Gen Hosp Psychiatry* 2019; 60: 50-56. 20190712. DOI: 10.1016/j.genhosppsy.2019.07.008.
229. Kahyaoğlu Süt H and Unsar S. Is EQ-5D a valid quality of life instrument in patients with acute coronary syndrome? *Anadolu Kardiyol Derg* 2011; 11: 156-162. 20110223. DOI: 10.5152/akd.2011.037.

230. Konkan R, Senormanci O, Guclu O, et al. Validity and reliability study for the Turkish adaptation of the Generalized Anxiety Disorder-7 (GAD-7) scale/Yaygin anksiyete bozuklugu-7 (YAB-7) testi Turkce uyarlamasi, gecerlik ve guvenirligi. *Archives of Neuropsychiatry* 2013; 50: 53+. Report.
231. Sari YE, Kokoglu B, Balcioglu H, et al. Turkish reliability of the patient health questionnaire-9. *Biomedical Research-tokyo* 2016: 460-462.
232. Blomberg B, Mohn KG, Brokstad KA, et al. Long COVID in a prospective cohort of home-isolated patients. *Nat Med* 2021; 27: 1607-1613. 20210623. DOI: 10.1038/s41591-021-01433-3.
233. Munblit D, Bobkova P, Spiridonova E, et al. Incidence and risk factors for persistent symptoms in adults previously hospitalized for COVID-19. *Clin Exp Allergy* 2021; 51: 1107-1120. 20210812. DOI: 10.1111/cea.13997.
234. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med* 2021; 27: 601-615. 20210322. DOI: 10.1038/s41591-021-01283-z.
235. Yan X, Huang H, Wang C, et al. Follow-up study of pulmonary function among COVID-19 survivors 1 year after recovery. *J Infect* 2021; 83: 381-412. 20210529. DOI: 10.1016/j.jinf.2021.05.034.
236. Boscolo-Rizzo P, Guida F, Polesel J, et al. Sequelae in adults at 12 months after mild-to-moderate coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Int Forum Allergy Rhinol* 2021; 11: 1685-1688. 20210609. DOI: 10.1002/alr.22832.
237. DAĞLIOĞLU C. TÜRKİYE'DE HANELERİN SİGARA TÜKETİM HARCAMALARINDA YASAL DÜZENLEMELERİN ETKİLERİ: 2007 VE 2019 YILLARI OAXACA-BLINDER AYRIŞTIRMASI. *Dokuz Eylül Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi* 2022. DOI: doi.org/10.16953/deusosbil.1109358.
238. Han X, Fan Y, Alwalid O, et al. Six-month Follow-up Chest CT Findings after Severe COVID-19 Pneumonia. *Radiology* 2021; 299: E177-e186. 20210126. DOI: 10.1148/radiol.2021203153.
239. Jennings G, Monaghan A, Xue F, et al. A Systematic Review of Persistent Symptoms and Residual Abnormal Functioning following Acute COVID-19: Ongoing Symptomatic Phase vs. Post-COVID-19 Syndrome. *J Clin Med* 2021; 10: 20211216. DOI: 10.3390/jcm10245913.

240. Deforth M, Gebhard CE, Bengs S, et al. Development and validation of a prognostic model for the early identification of COVID-19 patients at risk of developing common long COVID symptoms. *Diagnostic and Prognostic Research* 2022; 6: 22. DOI: 10.1186/s41512-022-00135-9.
241. Cervia C, Zurbuchen Y, Taeschler P, et al. Immunoglobulin signature predicts risk of post-acute COVID-19 syndrome. *Nature Communications* 2022; 13: 446. DOI: 10.1038/s41467-021-27797-1.
242. Goërtz YMJ, Van Herck M, Delbressine JM, et al. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? *ERJ Open Res* 2020; 6 20201026. DOI: 10.1183/23120541.00542-2020.
243. Jacobson KB, Rao M, Bonilla H, et al. Patients With Uncomplicated Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Have Long-Term Persistent Symptoms and Functional Impairment Similar to Patients with Severe COVID-19: A Cautionary Tale During a Global Pandemic. *Clin Infect Dis* 2021; 73: e826-e829. DOI: 10.1093/cid/ciab103.
244. Stavem K, Ghanima W, Olsen MK, et al. Prevalence and Determinants of Fatigue after COVID-19 in Non-Hospitalized Subjects: A Population-Based Study. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18 20210219. DOI: 10.3390/ijerph18042030.
245. Havervall S, Rosell A, Phillipson M, et al. Symptoms and Functional Impairment Assessed 8 Months After Mild COVID-19 Among Health Care Workers. *Jama* 2021; 325: 2015-2016. DOI: 10.1001/jama.2021.5612.
246. Cares-Marambio K, Montenegro-Jiménez Y, Torres-Castro R, et al. Prevalence of potential respiratory symptoms in survivors of hospital admission after coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *Chron Respir Dis* 2021; 18: 14799731211002240. DOI: 10.1177/14799731211002240.
247. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports* 2021; 11: 16144. DOI: 10.1038/s41598-021-95565-8.
248. Klein H, Asseo K, Karni N, et al. Onset, duration and unresolved symptoms, including smell and taste changes, in mild COVID-19 infection: a cohort study in

- Israeli patients. *Clin Microbiol Infect* 2021; 27: 769-774. 20210216. DOI: 10.1016/j.cmi.2021.02.008.
249. Iqbal FM, Lam K, Sounderajah V, et al. Characteristics and predictors of acute and chronic post-COVID syndrome: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine* 2021; 36: 100899. 20210524. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.100899.
250. Petersen MS, Kristiansen MF, Hanusson KD, et al. Long COVID in the Faroe Islands: A Longitudinal Study Among Nonhospitalized Patients. *Clin Infect Dis* 2021; 73: e4058-e4063. DOI: 10.1093/cid/ciaa1792.
251. Jennings G, Monaghan A, Xue F, et al. Comprehensive Clinical Characterisation of Brain Fog in Adults Reporting Long COVID Symptoms. *J Clin Med* 2022; 11 20220615. DOI: 10.3390/jcm11123440.
252. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *Lancet* 2021; 398: 1700-1712. 20211008. DOI: 10.1016/s0140-6736(21)02143-7.
253. Xie Y, Bowe B and Al-Aly Z. Burdens of post-acute sequelae of COVID-19 by severity of acute infection, demographics and health status. *Nature Communications* 2021; 12: 6571. DOI: 10.1038/s41467-021-26513-3.
254. Boscolo-Rizzo P, Polesel J, Spinato G, et al. Predominance of an altered sense of smell or taste among long-lasting symptoms in patients with mildly symptomatic COVID-19. *Rhinology* 2020; 58: 524-525. DOI: 10.4193/Rhin20.263.
255. Yan CH, Faraji F, Prajapati DP, et al. Association of chemosensory dysfunction and COVID-19 in patients presenting with influenza-like symptoms. *Int Forum Allergy Rhinol* 2020; 10: 806-813. 20200601. DOI: 10.1002/alr.22579.
256. Walle-Hansen MM, Ranhoff AH, Mellingsæter M, et al. Health-related quality of life, functional decline, and long-term mortality in older patients following hospitalisation due to COVID-19. *BMC Geriatr* 2021; 21: 199. 20210322. DOI: 10.1186/s12877-021-02140-x.
257. Turkmen D, Altunisik N, Sener S, et al. Evaluation of the effects of COVID-19 pandemic on hair diseases through a web-based questionnaire. *Dermatol Ther* 2020; 33: e13923. 20200716. DOI: 10.1111/dth.13923.

258. Grasselli G, Greco M, Zanella A, et al. Risk Factors Associated With Mortality Among Patients With COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy. *JAMA Internal Medicine* 2020; 180: 1345-1355. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.3539.
259. Tittaferrante S, Gupta R and Kim V. Thoracic Computed Tomography Features of Coronavirus Disease 2019 Patients with Emphysema. *Chronic Obstr Pulm Dis* 2020; 7: 290-296. DOI: 10.15326/jcopdf.7.3.2020.0166.
260. Rates of COVID-19 Cases or Deaths by Age Group and Vaccination Status and Booster Dose, <https://data.cdc.gov/Public-Health-Surveillance/Rates-of-COVID-19-Cases-or-Deaths-by-Age-Group-and/d6p8-wqjm> (2022, 2022).
261. Xie Y and Al-Aly Z. Risks and burdens of incident diabetes in long COVID: a cohort study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2022; 10: 311-321. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00044-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00044-4).
262. NIH. Diabetes Facts and Statistics, <https://www.niddk.nih.gov/health-information/health-statistics/diabetes-statistics#:~:text=Learn%20more%20from%20the%20Diabetes,percent%20of%20the%20U.S.%20population>). (2022).
263. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol* 2013; 28: 169-180. 20130214. DOI: 10.1007/s10654-013-9771-5.
264. Bowe B, Xie Y, Xu E, et al. Kidney Outcomes in Long COVID. *Journal of the American Society of Nephrology* 2021; 32: 2851-2862. DOI: 10.1681/asn.2021060734.
265. Ayoubkhani D, Khunti K, Nafilyan V, et al. Post-covid syndrome in individuals admitted to hospital with covid-19: retrospective cohort study. *Bmj* 2021; 372: n693. 20210331. DOI: 10.1136/bmj.n693.
266. ARICI M. TÜRK HİPERTANSİYON PREVALANS ÇALIŞMASI. 2020.
267. Becker RC. Anticipating the long-term cardiovascular effects of COVID-19. *J Thromb Thrombolysis* 2020; 50: 512-524. DOI: 10.1007/s11239-020-02266-6.
268. de Koning R, Egiz A, Kotecha J, et al. Survey Fatigue During the COVID-19 Pandemic: An Analysis of Neurosurgery Survey Response Rates. *Front Surg* 2021; 8: 690680. 20210812. DOI: 10.3389/fsurg.2021.690680.

8. EKLER

EK-1 Veri Toplama Formu

COVID-19 HASTA BİLGİ TOPLAMA FORMU

Hasta bilgileri		Eğitim Durumu:	
Hasta çalışma ID		Meslek:	
Yaş - Cinsiyet	/	Medeni Hali:	
Doğum Tarihi	__/__/__	Çocuk Sayısı:	
Yatış tarihi	__/__/__		
Özgeçmiş:			
<input type="radio"/> Var	<input type="radio"/> Yok	Diyabet	<input type="radio"/> Var <input type="radio"/> Yok
<input type="radio"/> Var	<input type="radio"/> Yok	Hipertansiyon	<input type="radio"/> Var <input type="radio"/> Yok
<input type="radio"/> Var	<input type="radio"/> Yok	Koroner arter Hastalığı	<input type="radio"/> Var <input type="radio"/> Yok
<input type="radio"/> Var	<input type="radio"/> Yok	Kronik Böbrek Hastalığı	<input type="radio"/> Var <input type="radio"/> Yok
<input type="radio"/> Var	<input type="radio"/> Yok	Konjestif Kalp Yetmezliği	<input type="radio"/> Var <input type="radio"/> Yok
<input type="radio"/> Var	<input type="radio"/> Yok	Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı	<input type="radio"/> Var <input type="radio"/> Yok
<input type="radio"/> Var	<input type="radio"/> Yok	Astım	<input type="radio"/> Var <input type="radio"/> Yok
<input type="radio"/> Var	<input type="radio"/> Yok	Disritmi	<input type="radio"/> Var <input type="radio"/> Yok
<input type="radio"/> Var	<input type="radio"/> Yok	Geçirilmiş PTE	<input type="radio"/> Var <input type="radio"/> Yok
<input type="radio"/> Var	<input type="radio"/> Yok	Kronik Viral Hastalık	<input type="radio"/> Var <input type="radio"/> Yok
<input type="radio"/> Var	<input type="radio"/> Yok	Gebelik öyküsü	<input type="radio"/> Var <input type="radio"/> Yok
		Solid Malignite	<input type="radio"/> Var <input type="radio"/> Yok
		Hematolojik Malignite	<input type="radio"/> Var <input type="radio"/> Yok
		Malignite	<input type="radio"/> Var <input type="radio"/> Yok
		SVO	<input type="radio"/> Var <input type="radio"/> Yok
		Bağ doku Hastalığı	<input type="radio"/> Var <input type="radio"/> Yok
		Kronik Karaciğer Hastalığı	<input type="radio"/> Var <input type="radio"/> Yok
		Immunsupresyon	<input type="radio"/> Var <input type="radio"/> Yok
		HIV	<input type="radio"/> Var <input type="radio"/> Yok
		Demans	<input type="radio"/> Var <input type="radio"/> Yok
		Peptik ülser öyküsü	<input type="radio"/> Var <input type="radio"/> Yok
		Diğer komorbiditeler: _____	
Kullandığı ilaçlar:		Alkol: <input type="radio"/> Var <input type="radio"/> Yok	

<input type="checkbox"/> ACEI/ARB <input type="checkbox"/> Yakın zamanda ibuprofen <input type="checkbox"/> Diüretik kullanımı <input type="checkbox"/> Steroid kullanımı <input type="checkbox"/> Metformin <input type="checkbox"/> Statin <input type="checkbox"/> Beta Bloker <input type="checkbox"/> Ca antagonistleri <input type="checkbox"/> KT <input type="checkbox"/> Antidepresan <input type="checkbox"/> Antipsikotik <input type="checkbox"/> Antiepileptik	<input type="checkbox"/> İnhaler tedavi <input type="checkbox"/> Proton pompa inhibitörleri <input type="checkbox"/> Bitkisel ilaç <input type="checkbox"/> ASA <input type="checkbox"/> P2PY12 inh. <input type="checkbox"/> DAPT <input type="checkbox"/> Antikoagülan <input type="checkbox"/> Antianginal <input type="checkbox"/> Immunmodülatör <input type="checkbox"/> Biyolojik ajan kullanımı <input type="checkbox"/> Diğer: _____	Sigara: <input type="checkbox"/> Aktif <input type="checkbox"/> Ex-smoker <input type="checkbox"/> Yok COVID Aşı Bilgisi: <input type="checkbox"/> Var <input type="checkbox"/> Yok Kaç doz aşı oldu: _____ Son aşılama tarihi: __/__/__	
İlk Semptom Tarihi: __/__/__			
Konstitusyonel semptomlar <input type="checkbox"/> Halsizlik <input type="checkbox"/> Ateş <input type="checkbox"/> Kilo kaybı	Kardiyopulmoner semptomlar <input type="checkbox"/> Öksürük <input type="checkbox"/> Balgam <input type="checkbox"/> Efor Dispnesi <input type="checkbox"/> İstirahat Dispnesi <input type="checkbox"/> Göğüs ağrısı <input type="checkbox"/> Göğüs sıkışması <input type="checkbox"/> Palpitasyon	Üst solunum yolu semptomları <input type="checkbox"/> Burun Tıkanıklığı <input type="checkbox"/> Hapşırma <input type="checkbox"/> Burun akıntısı/Postnazal akıntı <input type="checkbox"/> Boğaz Ağrısı	Nörolojik semptomlar <input type="checkbox"/> Konsantrasyon kaybı <input type="checkbox"/> Kuvvetsizlik <input type="checkbox"/> Hafıza kaybı/Unutkanlık <input type="checkbox"/> Nöropatik bulgular <input type="checkbox"/> Beyin sisi/Sersemlik <input type="checkbox"/> Baş ağrısı <input type="checkbox"/> Baş dönmesi <input type="checkbox"/> Senkop <input type="checkbox"/> Anksiyete <input type="checkbox"/> Depresyon <input type="checkbox"/> Uyku bozuklukları <input type="checkbox"/> Flushing <input type="checkbox"/> Terleme
GIS semptomları <input type="checkbox"/> Diare <input type="checkbox"/> Bulantı/Kusma <input type="checkbox"/> Dispeptik bulgular	Dermatolojik semptomlar <input type="checkbox"/> Saç dökülmesi <input type="checkbox"/> Döküntü	Duyusal semptomlar <input type="checkbox"/> Anosmi <input type="checkbox"/> Tat kaybı <input type="checkbox"/> İştahsızlık <input type="checkbox"/> Bulanık görme <input type="checkbox"/> Ağız kuruluğu <input type="checkbox"/> Göz kuruluğu <input type="checkbox"/> Eklem ağrıları <input type="checkbox"/> Kas ağrıları	
PCR Tarih: __/__/__ Pozitif <input type="checkbox"/> Negatif <input type="checkbox"/> Varyant tipi (Sistemde kayıtlı olması halinde): _____			
GÖRÜNTÜLEME (TANI ANINDA)			
AKCİĞER FİLMİ <input type="checkbox"/> YOK <input type="checkbox"/> VAR (NORMAL) <input type="checkbox"/> VAR(PNÖMONİ)	TORAKS BT <input type="checkbox"/> YOK <input type="checkbox"/> Multilobuler Unilateral tutulum <input type="checkbox"/> Bilateral tutulum <input type="checkbox"/> Plevral effüzyon <input type="checkbox"/> Lober konsolidasyon <input type="checkbox"/> Lineer konsolidasyon <input type="checkbox"/> Buzlu cam görünümü <input type="checkbox"/> Retikülasyon <input type="checkbox"/> Atoll bulgusu		
GENEL DURUMU: İYİ / ORTA / KÖTÜ			
Vücut Sıcaklığı: _____		Solunum Sayısı: _____	
Satürasyon: _____		Sistolik KB: _____	
Nabız: _____			
İLAÇLAR	Başlama Tarihi		
<input type="checkbox"/> Remdesivir	__/__/__		
<input type="checkbox"/> Favipravir	__/__/__		
<input type="checkbox"/> Antibiyotik	__/__/__		
<input type="checkbox"/> Steroid	__/__/__		
<input type="checkbox"/> Oksijen Tedavisi	__/__/__		
<input type="checkbox"/> Diğer	__/__/__		
SONUÇ:			
<input type="checkbox"/> İYİLEŞEREK TABURCU		Tarih: __/__/__	
<input type="checkbox"/> YOĞUN BAKIMA DEVİR		Tarih: __/__/__	
Laboratuvar Verileri			
<input type="checkbox"/> Hemoglobin <input type="checkbox"/> Lökosit <input type="checkbox"/> Nötrofil <input type="checkbox"/> Lenfosit <input type="checkbox"/> Trombosit <input type="checkbox"/> BUN <input type="checkbox"/> Kreatinin	<input type="checkbox"/> Sodyum <input type="checkbox"/> Albumin <input type="checkbox"/> Ürik asit <input type="checkbox"/> Glukoz <input type="checkbox"/> HbA1c <input type="checkbox"/> ALT <input type="checkbox"/> AST	<input type="checkbox"/> Fibrinojen <input type="checkbox"/> LDH <input type="checkbox"/> Ferritin <input type="checkbox"/> D-dimer <input type="checkbox"/> Troponin <input type="checkbox"/> CRP <input type="checkbox"/> Sedimentasyon	<input type="checkbox"/> HDL <input type="checkbox"/> LDL <input type="checkbox"/> Trigliserid <input type="checkbox"/> Solunum yolu Bakteri paneli <input type="checkbox"/> Solunum yolu Viral paneli

-In-Hospital YBÜ ihtiyacı <input type="radio"/> Var <input type="radio"/> Yok			
Kontrol Semptomları Tarih: / /			
(0: Hiç yok, 1: Biraz oluyor, 2: Çok oluyor)			
Konstitusyonel semptomlar <input type="checkbox"/> Halsizlik <input type="checkbox"/> Ateş <input type="checkbox"/> Kilo kaybı	Kardiyopulmoner semptomlar <input type="checkbox"/> Öksürük <input type="checkbox"/> Balgam <input type="checkbox"/> Efor Dispnesi <input type="checkbox"/> İstirahat Dispnesi <input type="checkbox"/> Göğüs ağrısı <input type="checkbox"/> Göğüs sıkışması <input type="checkbox"/> Palpitasyon	Üst solunum yolu semptomları <input type="checkbox"/> Burun Tıkanıklığı <input type="checkbox"/> Hapşırma <input type="checkbox"/> Burun akıntısı/Postnazal akıntı <input type="checkbox"/> Boğaz Ağrısı	Nörolojik semptomlar <input type="checkbox"/> Konsantrasyon kaybı <input type="checkbox"/> Kuvvetsizlik <input type="checkbox"/> Hafıza kaybı/Unutkanlık <input type="checkbox"/> Nöropatik bulgular <input type="checkbox"/> Beyin sisi/Sersemlik <input type="checkbox"/> Baş ağrısı <input type="checkbox"/> Baş dönmesi <input type="checkbox"/> Senkop <input type="checkbox"/> Anksiyete <input type="checkbox"/> Depresyon <input type="checkbox"/> Uyku bozuklukları <input type="checkbox"/> Flushing <input type="checkbox"/> Terleme
GIS semptomları <input type="checkbox"/> Diare <input type="checkbox"/> Bulantı/Kusma <input type="checkbox"/> Dispeptik bulgular	Dermatolojik semptomlar <input type="checkbox"/> Saç dökülmesi <input type="checkbox"/> Döküntü	Duyusal semptomlar <input type="checkbox"/> Anosmi <input type="checkbox"/> Tat kaybı <input type="checkbox"/> İştahsızlık <input type="checkbox"/> Bulanık görme <input type="checkbox"/> Ağız kuruluğu <input type="checkbox"/> Göz kuruluğu <input type="checkbox"/> Eklem ağrıları <input type="checkbox"/> Kas ağrıları	
Hastalarda yeni gelişen komorbiditeler: Diyabet <input type="radio"/> Var <input type="radio"/> Yok HT <input type="radio"/> Var <input type="radio"/> Yok KAH <input type="radio"/> Var <input type="radio"/> Yok KBH <input type="radio"/> Var <input type="radio"/> Yok Kalp Yetmezliği <input type="radio"/> Var <input type="radio"/> Yok			
Hasta, kendi sağlığını 0'dan 100' e bir skala üzerinde kaç olarak görüyor?(0 olabilecek en kötü sağlık durumu, 100 olabilecek en iyi sağlık durumu) :			
Hasta görüşme bilgisi <input type="checkbox"/> Görüşme yapıldı <input type="checkbox"/> Telefona cevap alınamadı <input type="checkbox"/> Hastanın son 3 ay içerisinde COVID-19 PCR pozitifliği var <input type="checkbox"/> Hasta görüşmeye onam vermedi <input type="checkbox"/> Hasta ile görüşme esnasında kooperasyon sağlanamadı			

EK-2 Anket Formu

Bu görüşmede, size geçirmiş olduğunuz COVID-19 enfeksiyonu sonrasında yaşıyor olabileceğiniz bazı belirtiler sorgulanacaktır. Aydınlatılmış onam formunu dinledikten sonra onam vermemeniz, bilgi vermek istememeniz halinde görüşme sonlandırılacaktır. Görüşmeyi istediğiniz herhangi bir anda, herhangi bir sebep ile sonlandırabilirsiniz. Sizden alınan bilgiler ile, COVID-19 enfeksiyonu sonrasında uzun vadede devam eden şikayetlerin yaygınlığı ve işgücüne etkisi ile ilgili yapılan bir çalışmaya, şikayet bilgileri kaydedilecektir. Sizden, sorulara istenildiği şekilde bir cevap vermeniz istenmektedir. Dolayısıyla sorulara açıklayıcı başka cevaplar vermemeniz rica olunur.

- 1) COVID -19 hastalığı geçirmenizden sonra ortaya çıkan, yeni gelişen bir şeker hastalığı tanınız var mı? (evet/hayır)
- 2) COVID -19 hastalığı geçirmenizden sonra ortaya çıkan, yeni gelişen bir yüksek tansiyon tanınız var mı? (evet/hayır)

- 3) COVID -19 hastalığı geçirmenizden sonra ortaya çıkan, yeni gelişen bir kronik böbrek hastalığı tanınız var mı? (evet/hayır)
- 4) COVID -19 hastalığı geçirmenizden sonra ortaya çıkan, yeni gelişen bir kalp-damar hastalığı tanınız var mı? (evet/hayır)
- 5) COVID -19 hastalığı geçirmenizden sonra ortaya çıkan, yeni gelişen bir kalp yetmezliği tanınız var mı? (evet/hayır)
- 6) Kendi sağlığınıza, 0 hayal edebildiğiniz en kötü, 100 hayal edebildiğiniz, olabilecek en iyi olmak üzere, bir sayı ile anlatabilir misiniz?
- 7) COVID -19 hastalığı geçirmenizden sonra ortaya çıkan, hayatınızı etkileyen bir bitkinlik şikayetiniz var mı? (Hiç olmuyor/biraz oluyor/çok oluyor)
- 8) COVID -19 hastalığı geçirmenizden sonra ortaya çıkan süreçte, son 4 haftada, ateşölçer ile ölçümde, ateşinizin 38 C üzerinde olduğunu gördünüz mü? (evet/hayır)
- 9) Son 3 ayda istemsiz şekilde 3 kg' dan fazla kilo kaybı yaşadınız mı? (evet/hayır)
- 10) COVID -19 hastalığı geçirmenizden sonra ortaya çıkan, hayatınızı etkileyen bir öksürük şikayetiniz var mı? (Hiç olmuyor/biraz oluyor/çok oluyor)
- 11) COVID -19 hastalığı geçirmenizden sonra ortaya çıkan, hayatınızı etkileyen bir balgam çıkarma şikayetiniz var mı? (Hiç olmuyor/biraz oluyor/çok oluyor)
- 12) COVID -19 hastalığı geçirmenizden sonra ortaya çıkan, hayatınızı etkileyen, özellikle efor sarfettiren hareketler, hareket, egzersiz, merdiven çıkma, yokuşta yürüme gibi aktivitelerden sonra nefes darlığı şikayetiniz oluyor mu, ya da bu sebeplerden dolayı aktivite hızınızı yaşitlarınıza göre azaltıyor musunuz? (Hiç olmuyor/biraz oluyor/çok oluyor)
- 13) COVID -19 hastalığı geçirmenizden sonra ortaya çıkan, hayatınızı etkileyen, evden dahi çıkamayacak kadar, hareket etmemenize rağmen devam eden nefes darlığı şikayetiniz var mı? (Hiç olmuyor/biraz oluyor/çok oluyor)
- 14) COVID -19 hastalığı geçirmenizden sonra ortaya çıkan göğüs ağrısı şikayetiniz mevcut mu? (Hiç olmuyor/biraz oluyor/çok oluyor)
- 15) COVID -19 hastalığı geçirmenizden sonra ortaya çıkan, hayatınızı etkileyen bir göğüs sıkışması yaşıyor musunuz? (Hiç olmuyor/biraz oluyor/çok oluyor)
- 16) COVID -19 hastalığı geçirmenizden sonra ortaya çıkan, hayatınızı etkileyen bir çarpıntı şikayetiniz var mı? (Hiç olmuyor/biraz oluyor/çok oluyor)

- 17) COVID -19 hastalığı geçirmenizden sonra ortaya çıkan, hayatınızı etkileyen, allerjiniz olmamasına rağmen devam eden bir burun tıkanıklığı şikayetiniz var mı? (Hiç olmuyor/biraz oluyor/çok oluyor)
- 18) COVID -19 hastalığı geçirmenizden sonra ortaya çıkan bir hapşırma şikayetiniz var mı? (Hiç olmuyor/biraz oluyor/çok oluyor)
- 19) COVID -19 hastalığı geçirmenizden sonra ortaya çıkan, hayatınızı etkileyen burun akıntısı ya da geniz akıntısı şikayetiniz var mı? (Hiç olmuyor/biraz oluyor/çok oluyor)
- 20) COVID -19 hastalığı geçirmenizden sonra ortaya çıkan, hayatınızı etkileyen bir boğaz ağrısı yaşıyor musunuz? (Hiç olmuyor/biraz oluyor/çok oluyor)
- 21) COVID -19 hastalığı geçirmenizden sonra ortaya çıkan, hayatınızı etkileyen, iş hayatınızda ya da aktif olduğunuz diğer alanlarda, yaptığınız işe odaklanmanızı engelleyen bir konsantrasyon kaybı şikayetiniz mevcut mu? (Hiç olmuyor/biraz oluyor/çok oluyor)
- 22) COVID -19 hastalığı geçirmenizden sonra ortaya çıkan, hayatınızı etkileyen derecede, gündelik işlerinizi yaparken kuvvetsizlik yaşıyor musunuz? (Hiç olmuyor/biraz oluyor/çok oluyor)
- 23) COVID -19 hastalığı geçirmenizden sonra ortaya çıkan, hayatınızı etkileyen ya da etkilemeyen unutkanlık şikayetiniz oluyor mu? (Hiç olmuyor/biraz oluyor/çok oluyor)
- 24) COVID -19 hastalığı geçirmenizden sonra ortaya çıkan, ellerde-ayaklarda uyuşma, yanma, karıncalanma, batma şikayetleriniz var mı? (Hiç olmuyor/biraz oluyor/çok oluyor)
- 25) Özellikle COVID -19 hastalığı geçirmenizden sonra ortaya çıkan, hayatınızı etkileyen derecede, gün boyu süren bir sersemlik, hiçbir şeyi anlamıyor olma, bir şey öğrenmede güçlük ya da öğrenememe hissi yaşıyor musunuz? (Hiç olmuyor/biraz oluyor/çok oluyor)
- 26) COVID -19 hastalığı geçirmenizden sonra ortaya çıkan, hayatınızı etkileyen derecede bir baş ağrısı şikayetiniz oluyor mu? (Hiç olmuyor/biraz oluyor/çok oluyor)
- 27) COVID -19 hastalığı geçirmenizden sonra ortaya çıkan bir baş dönmesi yaşıyor musunuz? (Hiç olmuyor/biraz oluyor/çok oluyor)
- 28) COVID -19 hastalığı geçirmenizden sonra ortaya çıkan, daha önce olmayan bir bayılma şikayetiniz var mı? (Hiç olmuyor/Bazen oluyor/Sık oluyor)
- 29) COVID -19 hastalığı geçirmenizden sonra ortaya çıkan, hayatınızı etkileyen derecede bir kaygınlık hali hissediyor veya kaygınlık halinizi durduramayacak şekilde kaygınlık yaşıyor musunuz? (Hiç olmuyor/orta derecede oluyor/çok oluyor)

- 30) Özellikle COVID -19 hastalığı geçirmenizden sonra ortaya çıkan, hayatınızı etkileyen derecede, günlerin yarısından daha çoğunda sizi etkileyen, hayata karşı daha umutsuz, bunalım dolu, çökkün düşüncelere sahip misiniz? (Hiç olmuyor/orta derecede oluyor/çok oluyor)
- 31) Özellikle COVID -19 hastalığı geçirmenizden sonra ortaya çıkan, hayatınızı etkileyen derecede, son 2 hafta içerisinde mevcut olan, geçmişte sevdiğiniz aktiviteleri yapma konusunda isteksizliğiniz var mı? (Hiç olmuyor/orta derecede oluyor/çok oluyor)
- 32) Özellikle COVID -19 hastalığı geçirmenizden sonra ortaya çıkan, son 4 hafta içerisinde, bir akıl sağlığı durumu ile alakalı ilaç kullanma durumunuz oldu mu, ya da profesyonel sağlık hizmeti alma ihtiyacı hissettiniz mi? (evet/hayır)
- 33) COVID -19 hastalığı geçirmenizden sonra ortaya çıkan, hayatınızı etkileyen bir uykuya dalma, uykuyu devam ettirme, uyku süresi ile ilgili problemleriniz mevcut mu? (Hiç olmuyor/biraz oluyor/çok oluyor)
- 34) COVID-19 hastalığı geçirmenizden sonra ortaya çıkan yüzünüzde ve vücudunuzda istirahat halinde aniden kızarma atakları oluyor mu? (Hiç olmuyor/biraz oluyor/çok oluyor)
- 35) COVID -19 hastalığı geçirmenizden sonra ortaya çıkan, hava sıcaklığı ve aktiviteden bağımsız olarak, eskisine göre, hayatınızı etkileyecek derecede daha çok terliyor musunuz? (Hiç olmuyor/biraz oluyor/çok oluyor)
- 36) COVID -19 hastalığı geçirmenizden sonra ortaya çıkan, hayatınızı etkileyen bir ishal şikayetiniz var mı? (Hiç olmuyor/biraz oluyor/çok oluyor)
- 37) COVID -19 hastalığı geçirmenizden sonra ortaya çıkan bulantı/kusma şikayetleri yaşadınız mı? (Hiç olmuyor/biraz oluyor/çok oluyor)
- 38) COVID -19 hastalığı geçirmenizden sonra ortaya çıkan, hayatınızı etkileyen derecede midede yanma, hazımsızlık, şişkinlik, ağrı şikayetleri yaşıyor musunuz? (Hiç olmuyor/biraz oluyor/çok oluyor)
- 39) COVID -19 hastalığı geçirmenizden sonra ortaya çıkan ya da artan bir saç dökülmesi şikayetiniz var mı? (Hiç olmuyor/biraz oluyor/çok oluyor)
- 40) COVID -19 hastalığı geçirmenizden sonra ortaya çıkan, deride döküntü şikayetiniz oluyor mu? (Hiç olmuyor/biraz oluyor/çok oluyor)
- 41) COVID -19 hastalığı geçirmenizden sonra ortaya çıkan, ya da devam eden koku alamama şikayetiniz var mı? (Hiç olmuyor/biraz oluyor/çok oluyor)
- 42) COVID -19 hastalığı geçirmenizden sonra ortaya çıkan, ya da devam eden bir tat kaybı yaşıyor musunuz? (Hiç olmuyor/biraz oluyor/çok oluyor)

- 43) COVID -19 hastalığı geçirmenizden sonra ortaya çıkan, bir iştahta azalma şikayetiniz var mı? (Hiç olmuyor/biraz oluyor/çok oluyor)
- 44) COVID -19 hastalığı geçirmenizden sonra ortaya çıkan görmede bulanıklaşma şikayetiniz mevcut mu? (Hiç olmuyor/biraz oluyor/çok oluyor)
- 45) COVID -19 hastalığı geçirmenizden sonra ortaya çıkan bir ağız ya da göz kuruluğu şikayetiniz var mı? (Hiç olmuyor/biraz oluyor/çok oluyor)
- 46) COVID -19 hastalığı geçirmenizden sonra ortaya çıkan, hayatınızı etkileyen derecede eklem ağrılarınız oluyor mu? (Hiç olmuyor/biraz oluyor/çok oluyor)
- 47) COVID -19 hastalığı geçirmenizden sonra ortaya çıkan, hayatınızı etkileyen derecede vücudunuzda kas ağrıları oluyor mu? (Hiç olmuyor/biraz oluyor/çok oluyor)

EK-3 Etik Kurul Onayı