

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



COVID-19 KLİNİĞİNDE YATARAK TAKİP EDİLEN HASTALARIN
ANKSİYETE VE DEPRESİF BELİRTİ DÜZEYLERİNİN KLİNİK SEYİR İLE
İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Begüm Aygen Gümüş

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Ali Emre Şevik

Çanakkale/ 2022

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

COVID-19 KLİNİĞİNDE YATARAK TAKİP EDİLEN HASTALARIN
ANKSİYETE VE DEPRESİF BELİRTİ DÜZEYLERİNİN KLİNİK SEYİR İLE
İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Begüm Aygen Gümüş

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Ali Emre Şevik

TEŞEKKÜR

Tez yazma sürecinde ve asistanlık eğitimimde desteğini hiç esirgemeyen tez danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Ali Emre Şevik'e, mesleki gelişimimde emeği olan, bilgi ve deneyimleri ile asistanlık eğitimime ışık tutan değerli hocalarım Doç. Dr. Hülya Ertekin, Prof. Dr. Demet Güleç Öyekçin, Prof. Dr. Murat İlhan Atagün, Doç. Dr. Erhan Akıncı, Dr. Öğr. Üyesi Dicle Salmaz, Doç. Dr. Nurullah Bolat'a,

Hem mesleki hem bireysel gelişimime katkıları olan ve dostluklarıyla hayatımı güzelleştiren, umudu ve umutsuzluğu paylaşabildiğimiz Özlem Özusta, Tildem Turan Yörükoğlu, Ayça Kulalığıl Öz, Gizem Emekdar, İsmail Buçğün, Serap Sağbaş'a ve ayrıca Erdem Kettaş'a, ek olarak psikolojik dayanıklılığımın artmasına büyük katkısı olan psikiyatri kliniğinde görevli asistanlara,

Ekip olarak keyifle çalışabildiğimiz psikiyatri kliniğinin tüm hemşire ve personellerine,

Beni her koşulda destekleyen, yalnız bırakmayan, üyesi olduğum için şanslı hissettiğim aileme, kıymetli annem, babam ve kardeşime, dört yıldır hep yanımda olan Rıfki Pamuk Akbaş'a teşekkürlerimi sunarım.

Begüm Aygen Gümüş

Çanakkale, 2022

ÖZET

COVID-19 KLİNİĞİNDE YATARAK TAKİP EDİLEN HASTALARIN ANKSİYETE VE DEPRESİF BELİRTİ DÜZEYLERİNİN KLİNİK SEYİR İLE İLİŞKİSİ

Giriş ve Amaç: Pandemi sürecinin psikososyal etkileri ve multisistemik bir hastalık olarak değerlendirilen COVID-19 enfeksiyonunun merkezi sinir sistemine olan direkt ve dolaylı etkileri, psikiyatrik hastalıkların etiyolojisinde inflamasyonun rolü ile ilgili yapılan çalışmalar, COVID-19 enfeksiyonunda psikiyatrik belirtilerin taranmasının önemine işaret etmektedir. Bu çalışmada COVID-19 enfeksiyonu tanısı ile yatarak tedavi edilen hastaların yatışlarının ilk günündeki anksiyete ve depresif belirti düzeylerinin COVID-19 hastalık şiddetinin artışı ile ilişkili olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmamız, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi COVID-19 kliniğinde 14.06.2021-14.09.2021 tarihleri arasında yatarak takip edilen kronik psikiyatrik hastalık tanısı ve halen kullanmakta olduğu psikiyatrik tedavi olmayan 64 hasta ile tamamlanmıştır. Yatışlarının ilk gününde hastaların sosyodemografik ve klinik verileri, laboratuvar değerleri (lökosit, nötrofil, trombosit, lenfosit, CRP) kaydedilmiş ve Durumluk-Sürekli Kaygı Envanteri (STAI), Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ), Standardize Mini Mental Test (SMMT), COVID-19 Algısı Ölçeği (CAÖ), COVID-19'un Kontrolü Algısı Ölçeği (CKAÖ) uygulanmıştır. Klinik seyir, hastane bilgi sistemi üzerinden takip edilmiştir, Sağlık Bakanlığı Kılavuzuna göre hastalık şiddeti artan hastalar, COVID-19 klinik seyrinde kötüleşme olan hasta grubunu oluşturmuştur.

Bulgular: Çalışmaya COVID-19 kliniğinde yatarak takip edilen, hafif-orta şiddette pnömoni tanısı olan 64 hasta alınmıştır. Hastaların %35,9'u (n=23) kadın, %64,1'i (n=41) erkekti ve yaş ortalaması 56,50±16,02 yıldır. Hastaların %39,1'inde (n=25)

COVID-19 kliniğinde kötüleşme olduğu, COVID-19 kliniğinde kötüleşme olan hastaların STAI- Sürekli Anksiyete puanlarının ($p=0,002$) ve STAI- Durumluk Anksiyete puanlarının ($p=0,026$) COVID-19 kliniğinde kötüleşme olmayan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür. HDDÖ puanlarında ise anlamlı farklılık saptanmamıştır. STAI ve HDDÖ puanlarının hastanede yatış süresi ile STAI- Durumluk Anksiyete puanlarının ise sistemik inflamatuvar yanıt indeksi (SII= trombositXnötrofil/lenfosit) ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif korelasyonu olduğu; STAI- Sürekli anksiyete puanlarının kadın cinsiyet, eğitim durumu ve tanımlanan ekonomik durum, hastanede yatış öyküsü ile; HDDÖ puanlarının eğitim durumu ve tanımlanan ekonomik durum ile ilişkili olduğu bulunmuştur.

Sonuç: COVID-19 pandemisi sürecinde psikiyatrik belirti ve sendromların yaygınlığı artmıştır ve çalışmamızın sonuca göre durumluk ve sürekli anksiyete düzeyleri COVID-19 hastalık şiddetinin artışı ile ilişkili görünmektedir. Psikiyatrik belirtilerin erken dönemde tespit edilmesi, erken müdahalelerin uygulanabilmesi, psikiyatrik hastalık gelişiminin önlenmesi ve COVID-19 prognozu açısından önemli görünmektedir. Psikiyatrik belirtilerin daha geniş bir popülasyonda diğer klinik değişkenlerle birlikte uzunlamasına takiple değerlendirilmesi gerekmektedir.

ABSTRACT

THE RELATIONSHIP BETWEEN ANXIETY AND DEPRESSIVE SYMPTOM LEVELS AND THE CLINICAL PROGRESS OF PATIENTS HOSPITALIZED IN THE COVID-19 CLINIC

Introduction and Aim: The psychosocial effects of the pandemic, the direct and indirect effects on the central nervous system of the COVID-19 infection which is accepted as a multisystem disease, point to the importance of screening for psychiatric symptoms in COVID-19 infection. In this study, we aimed to investigate whether the anxiety and depressive symptom levels on the first day of hospitalization of inpatients with COVID-19 infection are associated with an increase in the severity of COVID-19 disease.

Method: Our study was completed with 64 patients who were not currently using any psychiatric treatment and without a diagnosis of chronic psychiatric disease who were hospitalized between 14.06.2021 and 14.09.2021 in the COVID-19 clinic of Çanakkale Onsekiz Mart University Health Practice and Research Hospital. Sociodemographic and clinical data, laboratory values (leukocyte, neutrophil, thrombocyte, lymphocyte, CRP) of the patients were recorded on the first day of their hospitalization, and State-Trait Anxiety Inventory (STAI), Hamilton Depression Rating Scale (HDRS), Standardized Mini Mental Test (SMMT), Perception of COVID-19 (P-COVID-19), Perception of Control of COVID-19 (PCo-COVID-19) were applied. The clinical course was followed through the hospital information system. According to the Ministry of Health Guide, patients with increased disease severity constituted the patient group with worsening in the clinical course of COVID-19.

Results: A total of 64 patients with mild to moderate pneumonia, who were hospitalized in the COVID-19 clinic, were included in the study. 35.9% of the patients were female, 64.1% were male, and the mean age was 56.50 ± 16.02 years. It was determined that 39.1% of the patients had worsening in the COVID-19 clinic. It was determined that the STAI-S and STAI-D Anxiety scores of the

patients with worsening in the COVID-19 clinic were significantly higher than the patients without worsening in the COVID-19 clinic. No significant difference was found in HDRS scores. It was found that STAI-S and HDRS scores had a statistically significant positive correlation with the length of hospital stay, and STAI-D scores with the systemic inflammatory index (SII). STAI-T anxiety scores were associated with female gender, educational status and defined economic status, and hospitalization history. HDRS scores were found to be associated with educational status and defined economic status.

Conclusion: The prevalence of psychiatric symptoms and syndromes increased during the COVID-19 pandemic, and according to the results of our study, state and trait anxiety levels seem to be associated with the increase in the severity of COVID-19 disease. Early detection of psychiatric symptoms seems to be important in terms of applying early interventions, preventing the development of psychiatric disease, and prognosis of COVID-19. Psychiatric manifestations need to be evaluated in a larger population with longitudinal follow-up along with other clinical variables.

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iii
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER.....	vii
KISALTMALAR VE SİMGELER	ix
TABLolar	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. COVID-19	3
2.1.1. Kronoloji	4
2.1.2. Koronavirüsler	6
2.1.3. Epidemiyoloji	8
2.1.4. Hastalığın Belirti ve Bulguları, Klinik Seyir	9
2.1.5. Laboratuvar Bulguları	14
2.1.6. Prognoz	17
2.1.7. Bulaş Yolları	18
2.1.8. Viryon Yapısı ve Patogenez	19
2.1.9. Tedavi.....	24
2.2. Covid-19 ve Psikiyatri.....	24
2.2.1. COVID-19 Pandemisi ve Ruh Sağlığı.....	24
2.2.2. COVID-19 Enfeksiyonunun Ruh Sağlığı Üzerine Etkileri.....	27
2.3. Anksiyete	32
2.4. Depresyon.....	36
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	41
3.1. Etik İzin	41
3.2. Örneklem Seçimi.....	41
3.3. Araştırmaya Alım Ölçütleri	41
3.4. Araştırmaya Dahil Etmeme Ölçütleri	41
3.5. Uygulama ve Veri Toplama Araçları.....	42
3.5.1. Uygulama	42
3.5.2. Hipotezler	43

3.5.3. Veri Toplama Araçları	44
3.6. İstatistiksel Analiz.....	45
4. BULGULAR	47
4.1. Sosyodemografik ve Klinik Özelliklere İlişkin Veriler	47
4.2. COVID-19 Kliniğinde Kötüleşme ile Ölçek Puanları ve Diğer Değişkenlerin İlişkisi.....	53
4.3. Anksiyete ve Depresif Belirti Düzeylerinin Değerlendirilmesi	55
4.4. Korelasyon Analizleri.....	58
4.5. COVID-19 Kliniğinde Kötüleşme Yordayıcıları için Lojistik Regresyon Analizi	60
5. TARTIŞMA	61
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	73
KAYNAKLAR.....	75
EKLER	96
EK 1: Gönüllü Bilgilendirme ve Onam Formu	96
EK 2: Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu	100
EK 3: Standardize Minimental Test.....	104
EK 4: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği	105
EK 5: Durumluk Sürekli Kaygı Envanteri.....	113
EK 6: COVID-19 Algısı ve COVID-19 Kontrolü Algısı Ölçeği	115

KISALTMALAR VE SİMGELER

ACE-2: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim 2 (Angiotensin Converting Enzyme 2)

AB: Anksiyete Bozukluğu

CAÖ: COVID-19 Algısı Ölçeği

CDC: Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (Centers for Disease Control and Prevention)

CKAÖ: COVID-19'un Kontrolü Algısı Ölçeği

CoV: Koronavirüs

COVID-19: Koronavirüs Hastalığı 2019

CRP: C reaktif protein

DSM: Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Sınıflaması

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

FDA: Amerika Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration)

HCoV: İnsan koronavirüsü (Human Coronavirus)

HDDÖ: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği

MDB: Major Depresif Bozukluk

MERS: Orta Doğu Solunum Sendromu (Middle East Respiratory Syndrome)

NIH: Ulusal Sağlık Enstitüsü (National Institutes of Health)

NLR: Nötrofil-lenfosit oranı

PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu (Polymerase Chain Reaction)

SII: Sistemik inflamatuvar yanıt indeksi (Systemic immune-inflammation index)

SARS: Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu (Severe Acute Respiratory Syndrome)

SMMT: Standardize Mini Mental Test

SpO2: Oksijen satürasyonu

STAI: Durumluk- Sürekli Kaygı Envanteri (State-trait anxiety inventory)

TMPRSS2: Transmembran serin proteaz-2

TSSB: Travma Sonrası Stres Bozukluğu



TABLULAR

Tablo 2.1.1 COVID-19 NIH Sınıflaması

Tablo 2.1.2 COVID-19 T.C Sağlık Bakanlığı Sınıflaması

Tablo 4.1 Hastaların sosyodemografik verilerinin dağılımı

Tablo 4.2 Hastaların alışkanlık durumlarının dağılımı

Tablo 4.3 Hastaların özgeçmiş ve soygeçmişlerine ilişkin veriler

Tablo 4.4 Hastaların COVID-19 enfeksiyonu ile ilişkili ilk belirtileri

Tablo 4.5 COVID-19 enfeksiyonu ile ilişkili klinik veriler

Tablo 4.6 Hastaların ilk başvurdukları kurum ve ulaşım şeklinin dağılımı

Tablo 4.7 Hastalara uygulanan psikometrik testler

Tablo 4.8 Hastalara uygulanan psikometrik değerlendirme araçlarının kesme puanlarına göre incelenmesi

Tablo 4.9 COVID-19 kliniğinde kötüleşme olan ve olmayan hastaların ölçek puanlarının değerlendirilmesi

Tablo 4.10 COVID-19 kliniğinde kötüleşme olan ve olmayan hastaların yaş, cinsiyet, tanımlanan ekonomik durum, sigara ve alkol kullanımını açısından değerlendirilmesi

Tablo 4.11 COVID-19 kliniğinde kötüleşme olan ve olmayan hastaların özgeçmiş ve soygeçmişlerinin değerlendirilmesi

Tablo 4.12 Sosyodemografik veriler ile anksiyete ve depresif belirti düzeylerinin ilişkisi

Tablo 4.13 Özgeçmiş ve soygeçmiş özellikleri ile anksiyete ve depresif belirti düzeylerinin ilişkisi

Tablo 4.14 Psikometrik değerlendirme araçlarının korelasyon analizi

Tablo 4.15 Anksiyete ve depresif belirti düzeyleri ile toplam eğitim yılı, beden kitle indeksi, hastanede yatış süresinin korelasyonu

Tablo 4.16 Anksiyete ve Depresif Belirtilerin inflamatuvar parametreler ile korelasyonu

Tablo 4.17 COVID-19 Kliniğinde Kötüleşme Yordayıcıları için Lojistik Regresyon Analizi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Nedeni bilinmeyen solunum yolu enfeksiyonu vakaları ilk olarak Çin'in Hubei Eyaleti, Wuhan Şehri'nde 31 Aralık 2019 tarihinde bildirilmeye başlandı ve hastalık hızla tüm ülkeye yayıldı. Ocak 2020'nin başlarında, bu enfeksiyonlara yeni bir koronavirüs SARS-CoV-2'nin (Small Acute Respiratory Syndrome-CoronaVirus-2: Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu) neden olduğu ve hastalığın COVID-19 (Corona Virüs Disease 19) olarak adlandırıldığı belirlendi. Virüs kısa sürede tüm dünyaya yayıldı ve Mart 2020'nin başında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından pandemi ilan edildi. (1) Dünya Sağlık Örgütü, 17 Aralık 2021 tarihi itibarıyla, dünya genelinde 271.963.258 COVID-19 vakası, 5.331.019 COVID-19 ilişkili ölüm vakası olduğunu, 15 Aralık 2021 tarihi itibarıyla toplam 8.337.664.456 aşı dozu uygulandığını bildirmiştir. (2) Türkiye'de Sağlık Bakanlığı 04-10 Aralık 2021 tarihi haftalık COVID-19 verilerine göre haftalık vaka sayısı 141.582, COVID-19 toplam vaka sayısı 9.002.968, toplam vefat sayısı 78.778 olarak bildirilmiştir. (3)

Ruhsal bozukluklar, küresel sağlıkla ilgili yükün önde gelen nedenleri arasındadır. Global Hastalık Yükü çalışması (The Global Burden of Diseases-GBD) 2019 yılında en çok yeti yitimine neden olan iki ruhsal bozukluğun depresif bozukluklar ve anksiyete bozuklukları olduğunu göstermiştir ve her ikisi de 2019 yılında global hastalık yükünün en önemli 25 nedeni arasında yer almıştır. Global hastalık yükü açısından böyle bir zemin varken COVID-19 pandemisinin ortaya çıkmasıyla ruh sağlığı hakkında birçok soru gündeme gelmiştir ve COVID-19, enfekte olanlar arasında ciddi sağlık sonuçları ve ölüm oranıyla dünya nüfusunun çoğuna yayılmaya devam etmektedir. (4) Pandemi, COVID-19 enfeksiyonunun doğrudan etkilerinin (5) yanı sıra ruh sağlığının birçok belirleyicisinin de etkilendiği bir ortam oluşturmuştur. Sosyal kısıtlamalar, okul ve işyerlerinin kapanması, ekonomik sorunlar ve ülkelerin COVID-19 salgınına kontrol etme girişimlerinde değişen önceliklerinin tümü, toplumun ruh sağlığını önemli ölçüde etkileme potansiyeline sahiptir. (4)

Literatürde anksiyete ve diğer tıbbi durumların incelendiği birçok çalışmada kardiyak sorunlar ile anksiyete bozuklukları (AB) ilişkisine odaklanılmıştır. Bu iki durumun karşılıklı olarak birbirlerinin seyrini olumsuz etkilediği düşünülmektedir. Yaşlı AB hastalarında göğüs ağrısı ve kardiyak belirtiler sıklıkla bildirilmektedir. Bir çalışmada yaşlı kalp hastalarının %36'sında anksiyete bozukluğu eş tanısı olduğu saptanmıştır ve anksiyete belirtilerinin gelecekte koroner kalp hastalığı gelişimini yordadığı gösterilmiştir. Hastalarda eşlik eden anksiyete ve depresyonun hastalığın seyrini olumsuz etkilediği ve artmış mortalite oranları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. (6) Anksiyete ve depresyon komorbiditesi ile ilgili yapılan çok sayıda araştırma, anksiyete bozukluklarının sıklıkla depresif bozukluklardan önce olma eğiliminde olduğunu göstermektedir. (7)

Pandeminin ruhsal etkilerinin yanı sıra COVID-19 enfeksiyonu ile oluşan psikiyatrik belirtilerin; virüsün merkezi sinir sistemine direkt etkisi, sistemik inflamasyonun ve merkezi sinir sistemi inflamasyonunun nöropsikiyatrik etkileri ile izolasyon, hastalık kaygısı, bulaşıcı hastalığa bağlı damgalanma ve ciddi hastalık geçirmeye bağlı işlevsellikte bozulma gibi potansiyel nedenlere bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir. Yapılan araştırmalara bakıldığında COVID-19 enfeksiyonu geçiren bireylerdeki psikiyatrik semptomların belirlenmesi birçok açıdan önemli görünmektedir. (8)

COVID- 19 pandemisi ile mücadele etmekte olduğumuz bu süreçte, prognoza etki eden faktörler ve COVID-19 enfeksiyonunun psikiyatrik yansımalarıyla ilgili veriler artmaktadır. Bu çalışmada anksiyete ve depresif belirti düzeylerinin COVID- 19 prognozu ile ilişkili olup olmadığının ve anksiyete belirtileri ve depresif belirtilerin olası risk faktörlerinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. COVID-19

Hastalanma ve ölüm korkusu, geleceğin belirsizliği, yapılandırılmış eğitim ve çalışma faaliyetlerinin kısıtlanmasıyla birlikte sosyal izolasyon genel nüfusun ruh sağlığı için önemli psikolojik stresörlerdir.(5)

COVID-19 enfeksiyonunun akut fazının ötesinde çoklu organ sekelleri ile ilişkili veriler klinik deneyimler ile doğru orantılı olarak artmaktadır. Halen devam etmekte olan araştırmalar hastalığın akut, subakut ve kronik evrelerinde COVID19'un temel klinik serolojik epidemiyolojik özellikleri ile görüntüleme özelliklerinin tanımlanmasını, bu yeni hastalığın doğal seyrini ve patofizyolojisini daha iyi anlamamıza yardımcı olacaktır. (9) Sağlık çalışanları için ise hastalığa yakından ve sık maruz kalma, stresli çalışma ortamı diğer sıkıntı kaynaklarıdır. COVID-19 pandemisi, herkes için potansiyel bir doğrudan veya dolaylı travmatizasyon kaynağıdır ve bu, COVID-19 hastalığına yakalanma veya hastalığın yayılmasına ilişkin korkularla bağlantılı tamamlanmış intiharların olduğu vaka bildirimleriyle de vurgulanmaktadır. Bu nedenlerle, hem halk hem de sağlık çalışanları için ruh sağlığı taraması ve müdahale programlarının geliştirilmesi ve uygulanması önemlidir. Ayrıca COVID-19 hastalarının bakımının hastaneden taburculuk sırasında bitmediği ve bu hastaların ayaktan tedavi ortamında kapsamlı bakımı için disiplinler arası işbirliğine ihtiyaç olduğu açıktır. Kalıcı semptom gelişme ihtimali yüksek olan kişilerin takipteki bakımının önceliklendirilmesi düşünülmelidir. (5) COVID-19 sekelleri olan hastaların sağlık ihtiyaçlarının gelecekte artmaya devam edeceği öngörülebilir haldedir. Bu zorluğun üstesinden gelmek, uzun vadede COVID-19'dan kurtulanların zihinsel ve fiziksel sağlıklarının iyileştirilmesi için mevcut ayaktan tedavi altyapısının kullanılmasını ve disiplinler arasında entegrasyonu gerektirecektir. (9)

COVID-19'un çoklu organ sistemlerini etkileyebilen subakut ve uzun vadeli etkileri hakkında bilimsel ve klinik kanıtlar giderek artmaktadır. Hücresel hasar, kişinin doğuştan gelen inflamatuvar sitokin üretimine güçlü immun yanıt verme

özelliği ve SARS-CoV-2 enfeksiyonunun neden olduğu prokoagölan durum bu sekellere katkıda bulunabilir. 2003 yılındaki SARS salgını ve 2012 yılındaki MERS (Middle East Respiratory Syndrome: Orta Doğu Solunum Sendromu) salgını da dahil olmak üzere önceki koronavirüs enfeksiyonlarından kurtulanlarda benzer şekilde kalıcı semptomların görülmesi, COVID-19'un klinik olarak önemli sekelleri ile ilişkili kaygıları güçlendirmiştir.(9) Bu hastaların bakımı için kanıta dayalı multidisipliner bir ekip yaklaşımı geliştirmek ve araştırma önceliklerini belirlemek için akut COVID-19 enfeksiyonunun iyileşmesinden sonra görölen sekellerin sistematik olarak incelenmesi gerekmektedir.

2.1.1. Kronoloji

İlk olarak Alman veterinerler tarafından 1912 yılında ateşi ve karın şişliği olan bir kedide koronavirüs ile ilişkili enfeksiyon tanımlanmıştır, koronavirüsler arasındaki bağlantı ancak 1960'lı yıllarda, insanlardaki soğuk algınlığı tablosu ile ilişkilendirilen ve taç (corona) benzeri çıkıntılı olan iki virüs izole edilmiş ve bu virüslerin hayvanlarda hastalık yapan virüsler ile aynı spike proteinlerine sahip olduğu saptandığında açığa çıkmıştır. 1968 yılında ise elektron mikroskobu ile taç benzeri sivri protein çıkıntılarının görülmesi, bu virüslerin koronavirüs olarak isimlendirilmesine neden olmuştur. (10)

Koronavirüsler (CoV), üst solunum yolu enfeksiyonlarına neden olan zoonotik patojenlerdir. İnsanlarda solunum yolu enfeksiyonu oluşturan dört tür CoV tanımlanmıştır (İnsan CoV-229E, insan CoV-NL63, insan CoV-HKU1, insan CoV-OC43). Kuş, kedi, köpek, sığır, fare, yarası gibi hayvanların farklı doku ve organlarında tutulum gösteren yaklaşık 30 koronavirüs türü bulunur ve son 20 yılda ortaya çıkan SARS, MERS ve SARS-CoV-2 koronavirüsleri tüm dünyaya yayılarak ölümcül alt solunum yolu enfeksiyonlarına neden olmuştur. (11)

Çin'in Wuhan eyaletinde 2019 Aralık ayında deniz ürünleri ve canlı hayvan pazarında çalışan kişilerde etiyolojisi bilinmeyen pnömoni vakaları tespit edilmiştir, 7 Ocak 2020'de etkenin yeni bir koronavirüs türü olduğu anlaşılmıştır ve virüsün genom dizisi saptanarak 10 Ocak 2020 tarihinde yayınlanmıştır, (12).

12 Ocak 2020 tarihinde ise Küresel İnfluenza Verilerini Paylaşma Girişimi (Global Initiative on Sharing All Influenza Data-GISAID) tarafından hazırlanan viral sekans veri tabanında paylaşılarak DSÖ tarafından 2019 yeni koronavirüs (2019-nCoV) olarak tanımlanmıştır. Çin dışındaki ilk olgular 13 Ocak 2020 tarihinde Tayland, 16 Ocak 2020 tarihinde Japonya'da saptanmıştır ve virüs birkaç hafta içinde kıtalar arası yayılım göstermiştir. Virüsün neden olduğu hastalık Koronavirüs Hastalığı- 2019 (COVID-19) olarak tanımlanarak 11 Şubat 2020 tarihinde etken SARS-CoV-2 olarak güncellenmiştir ve 11 Mart 2020 tarihinde "pandemi" ilan etmiştir. (11)

Covid-19 hastalığının pandemi ilan edilmesinden sonra 2020 yılındaki bazı gelişmeler ise şu tarihlerde olmuştur: 17 Mart 2020 tarihinde hidroksiklorokin test edilmeye başlandı, 29 Nisan 2020 tarihinde Ulusal Sağlık Enstitüsü (National Institutes of Health (NIH)) remdesivir çalışmasında olumlu sonuçlar elde edildi, 20 Haziran 2020 tarihinde NIH, hidroksiklorokin çalışmasını durdurdu, 29 Temmuz 2020 tarihinde, Amerika Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration, (FDA)) hızlı antikor testi için acil kullanım onayı verdi, 23 Ağustos 2020 tarihinde, COVID-19 tedavisinde konvelasan plazma kullanımı FDA tarafından onaylandı, 3 Eylül 2020 tarihinde steroidlerin şiddetli vakalarda mortaliteyi azalttığı bildirildi, 22 Ekim 2020 tarihinde remdesivir FDA tarafından ilk COVID-19 ilacı olarak onaylandı, 11 Aralık 2020 tarihinde FDA, Pfizer, BioNTech'in COVID-19 Aşısı için acil kullanım onayı verdi, 18 Aralık 2020 tarihinde FDA, Moderna'nın COVID-19 Aşısı için acil kullanım onayı verdi. (12)

Takip eden süreçte, 2021 yılındaki bazı gelişmeler ise şu tarihlerde olmuştur: 27 Şubat 2021 tarihinde FDA, Johnson & Johnson'ın COVID-19 tek doz aşısı için acil kullanım onayı verdi, 10 Mayıs 2021 tarihinde FDA, adolesanlar için Pfizer-BioNTech COVID-19 aşısına acil kullanım onayı verdi, 12 Ağustos 2021 tarihinde, FDA, immun yetmezliği olan kişiler için ek aşı dozunu onayladı, 29 Ekim 2021 tarihinde, FDA, 5-11 yaş arası çocuklarda COVID-19 aşısına izin verdi. (12)

2.1.2. Koronavirüsler

Koronavirüsler, 60 nm ila 140 nm çapında değişen zarf üzerinde spike glikoproteinlerin varlığı nedeniyle elektron mikroskobu altında taç (corona, Latince'de taç anlamına gelmektedir) benzeri bir görünüme sahip pozitif polariteli, tek sarmallı RNA virüsleridir. Coronaviridae ailesinin (Nidovirales takımı) Orthocoronavirinae alt ailesi; Alfakoronavirüs (alphaCoV), Betakoronavirüs (betaCoV), Deltakoronavirüs (deltaCoV), Gamakoronavirüs (gammaCoV) olmak üzere dört CoV cinsine ayrılır. (13)(14)

BetaCoV cinsi ayrıca beş alttüre ayrılmıştır. Genomik karakterizasyon, alphaCoV ve betaCoV'lerin olası gen kaynaklarının yarasalar ve kemirgenler olduğunu göstermiştir. DeltaCoV ve gammaCoV'lerin gen kaynaklarını ise kuş türleri oluşturuyor gibi görünmektedir.(13) CoV'ler, solunum yolu hastalığı salgınlarının başlıca patojenleri haline gelmiştir. Bu büyük virüs ailesinin üyeleri, deve, sığır, kedi ve yarasalar dahil olmak üzere farklı hayvan türlerinde solunum sistemi, enterik sistem, karaciğer hastalıkları ve nörolojik hastalıklara neden olabilir.(15) Türler arası geçiş koronavirüs ailesinin önemli bir özelliğidir. Henüz açıklanamayan nedenlerle, bu virüsler tür engelini aşarak insanlarda soğuk algınlığından MERS ve SARS gibi daha ciddi tablolara kadar çeşitli hastalıklara neden olabilir. Koronavirüslerin farklı konaklara adapte olabilmesi, farklı cinsler arasında yapısal olmayan proteinlerin farklılığından kaynaklanmaktadır.(14) Bugüne kadar, insanları enfekte edebilen yedi insan CoV'si (HCoV) tanımlanmıştır. Genel olarak, nüfusun %2'sinin sağlıklı CoV taşıyıcısı olduğu ve bu virüslerin akut solunum yolu enfeksiyonlarının yaklaşık %5 ila %10'undan sorumlu olduğu tahmin edilmektedir.(15)

Yaygın insan CoV'leri: HCoV-OC43 ve HCoV-HKU1 (betaCoV'ler); HCoV-229E ve HCoV-NL63 (alphaCoV'ler). Bu virüsler, immunkompetan kişilerde soğuk algınlığına ve kendi kendini sınırlayan üst solunum yolu enfeksiyonlarına neden olabilir. Ancak immun yetmezliği olan kişilerde ve yaşlılarda bu virüslere bağlı olarak alt solunum yolu enfeksiyonları ortaya çıkabilir. Diğer insan CoV'leri: SARS-CoV ve MERS-CoV (betaCoV'ler). Bu virüslerin daha virulan olduğu ve

değişken klinik şiddette solunum sistemi ve diğer sistem belirtileriyle kendini gösteren salgınlara neden olabileceği düşünülmektedir. Wuhan'a seyahat ettikten sonra atipik pnömonisi olan bir grup hastadan izole edilen yeni HCoV'nin genomik karakterizasyonu, yarası SARS-benzeri-CoVZXC21 ile %89 ve insan SARS-CoV ile %82 nükleotid özdeşliğine sahip olduğunu göstermiştir. Bu nedenle, Uluslararası Virüs Taksonomisi Komitesi uzmanları tarafından SARS-CoV-2 olarak adlandırıldı. SARS-CoV-2'nin tek sarmallı RNA genomu, 9860 amino asidi kodlayan 29891 nükleotit içerir. (15)

SARS-CoV-2'nin kökeni net olarak bilinmemekle birlikte, zoonotik bulaşma ile bir hayvandan kaynaklandığı yaygın olarak kabul edilmektedir. Genom analizleri, SARS-CoV-2'nin muhtemelen yarasalarda bulunan bir türden evrimleştiğini göstermektedir. (16) Dizi analizi sonuçlarına göre tipik bir CoV genom yapısına sahip olan SARS-CoV-2, SARS-CoV ve MERS-CoV, BetaCoV 2b cinsinin Sarbecovirus alt cinsi içinde yer alır. CoV'lerin filogenetik özellikleri incelendiğinde, SARS-CoV-2'nin tüm genom dizisinin betacoronavirüs cinsine ait Çin'in Yunnan eyaletinden toplanan yarası-SARS-benzeri-koronavirüs (RaTG13 yaklaşık %96.2) ile daha yakın ilişkili ve SARS-CoV ile daha uzak (yaklaşık %79) ilişkili olduğu düşünülmektedir. SARS-CoV-2'nin tüm genom dizisi MERS-CoV ile yaklaşık %50 oranında benzerlik göstermektedir.(16)(17)

SARS-CoV-2, SARS-CoV ve MERS-CoV ile aynı alt türe ait yeni bir betaCoV'dir. SARS-CoV ve MERS-CoV salgınlarının sırasıyla %10 ve %35'e varan mortalite oranları olduğu bilinmektedir.(13)

Yuvarlak veya eliptik ve genellikle pleomorfik bir forma sahiptir. Diğer CoV'ler gibi ultraviyole ışınlarına ve ısıya karşı hassastır. Yüksek sıcaklık, herhangi bir virüs türünün replikasyonunu azaltır, SARS-CoV-2'nin inaktivasyon sıcaklığı araştırılmaktadır. 54,5°C (130°F) hava sıcaklığında tutulan paslanmaz çelik bir yüzey, yaklaşık 36 dakika içinde SARS-CoV-2'nin %90'ının etkisiz hale gelmesine neden olur. 54,5°C'de enfektivitede %90 azalma olması için geçen süre 35.4 ± 9.0 dakika ve virüs yarı ömrü 10.8 ± 3.0 dakikadır. (18) Fakat SARS-CoV-2, 0°C'den daha düşük sıcaklıklara dayanabilir. Ayrıca, bu virüsler, klorheksidin dışında eter (%75), etanol, klor içeren dezenfektan, peroksiasetik

asit ve kloroform dahil olmak üzere lipid çözücüler tarafından etkin bir şekilde etkisiz hale getirilebilir.(15)

Diğer virüsler gibi SARS-CoV-2 de zamanla mutasyonlara uğrayarak bulaşıcılığı ve hastalık şiddetini etkileyen yeni varyantlar ortaya çıkarmıştır. Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) ve DSÖ, varyantların artışıyla birlikte, yeni SARS-CoV-2 varyantlarını endişe verici varyantlar (variants of concern- VOC'ler) ve önemli varyantlar (variants of interest- VOI'ler) olarak ayırmak için bağımsız bir sınıflandırma sistemi kurmuştur. Alfa, beta, gama, delta, omicron varyantları; bulaşıcılık veya virülans artışına, doğal enfeksiyon ile edinilen bağışıklık veya aşılama yoluyla edinilen antikörlerle nötralizasyonun azalmasına neden olma potansiyelleri nedeniyle endişe verici varyantlar (VOC) olarak kabul edilir. Epsilon, zeta, eta, teta, iota, kappa, lambda ve mu varyantları DSÖ tarafından VOI'ler olarak sınıflandırılmıştır. CDC ise Epsilon varyantlarını VOC, eta, iota, kappa, zeta, mu'yu VOI olarak belirlemiştir. (15)

2.1.3. Epidemiyoloji

Viral hastalıklar DSÖ'ye göre ciddi bir halk sağlığı riski oluşturur, 2002-2003 yıllarında Çin'de ortaya çıkan ve 8000 kişiyi enfekte eden SARS-CoV salgını, 2009 yılında H1N1 influenza ve 2012 yılında Suudi Arabistan'da görülen yaklaşık 1000 kişiyi enfekte eden MERS-CoV salgını, virüslerin neden olduğu ve küresel sağlık üzerine önemli etkileri olan son yirmi yıldaki diğer salgınlardır.(15)(19) DSÖ tarafından pandemi ilan edilen 21. Yüzyıldaki üçüncü CoV salgını olan SARS-CoV-2, 223 ülkeye yayılarak, 281 milyondan fazla vaka ve 5,4 milyondan fazla ölüme neden olmuştur. En fazla vaka ve COVID-19 ile ilişkili ölümün sırasıyla ABD, Brezilya ve Hindistan'da olduğu saptanmıştır. COVID-19, ABD'de yaklaşık 375.000 ölüm bildirimi ile 2020 yılında, mortalite nedenleri arasında kardiyak hastalık ve kanserden sonra üçüncü sırada yer almıştır. DSÖ'nün COVID-19 için dünya çapında vaka ölüm oranına ilişkin tahmini

%2,2'dir. Ölüm oranı yaş, altta yatan hastalıklar ve hastalık şiddeti gibi faktörlerden etkilenir ve ülkeler arasında önemli ölçüde farklılık gösterir.(15)

Her yaştan bireyin bu enfeksiyona ve ciddi hastalığa yakalanma riski vardır, 60 yaş ve üstü hastalar ile komorbiditesi (kardiyovasküler hastalık, kronik böbrek hastalığı, diyabet, kronik akciğer hastalığı, malignite, sigara kullanımı, obezite, solid organ veya hematopoetik kök hücre nakli öyküsü) olan bireylerde ciddi COVID-19 enfeksiyonu geliştirme riski daha fazladır. 22 Ocak - 30 Mayıs 2020 tarihleri arasında CDC'ye bildirilen doğrulanmış vaka verilerinin analizinde, eşlik eden tıbbi hastalığı olanların olmayanlara göre COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatış oranınının 6 kat, vefat edenlerin oranınının ise 12 kat fazla olduğu bulunmuştur. (20) Cinsiyetle ilişkili veriler, erkek hastaların kadın hastalara göre COVID-19 nedeniyle ciddi hastalık geçirme ve mortalite riskinin daha fazla olduğunu göstermektedir. (21)

2.1.4. Hastalığın Belirti ve Bulguları, Klinik Seyir

COVID-19 hastalığı için semptomların başlangıcına kadar medyan inkubasyon süresi yaklaşık 4-5 gündür. Yapılan çalışmalarda kuluçka süresi 2-14 gün arasında değişmektedir, semptomatik hastaların çoğunluğunda (yaklaşık % 97,5'inde) klinik semptomların 11.5 gün içinde geliştiği saptanmıştır. Genel olarak COVID19 hastalarının klinik semptomları ve laboratuvar bulguları, SARS-CoV ve MERS-CoV hastalarındaki bulgularla aynıdır. Hastalarda genellikle ateş, kuru öksürük, nefes darlığı, kas ağrısı, yorgunluk, ishal, tat ve koku kaybı, baş ağrısı görülür ve çok nadiren hemoptizi görülebilir. (22)

COVID-19 hastalığının kliniği asemptomatik durumdan akut solunum güçlüğü ve çoklu organ yetmezliğine kadar değişebilmektedir. (23) Enfekte hastaların %17.9- %33.3'ünün asemptomatik kalacağı tahmin edilmektedir.(15) Semptomlar incelendiğinde; %88,7-99 ateş, %60-67,8 öksürük, %70 halsizlik ve %44 kas ağrıları en sık görülen semptomların başında yer alır; diğer semptomlar %33,4 balgam artışı, %18,6 nefes darlığı, %13,9 boğaz ağrısı ve %13,6 baş ağrısı olarak tanımlanmıştır.(23)(24) Bu semptomların yanı sıra tat ve koku kaybı,

konjonktivit, ishal ve bulantı gibi sindirim sistemi ile ilişkili belirtiler, göğüs ağrısı gibi çok sayıda farklı belirti bildirilmiştir. (24) Ek olarak pnömoni, çoklu organ yetmezliği ve sitokin fırtınası da ölümcül belirtiler olarak dikkat çekmektedir. (25)

Post-akut COVID-19 zaman çizelgesinin tanımı gelişirken, semptomların kalıcılığının veya sekel gelişiminin COVID-19'un akut semptomlarının başlangıcından 3 veya 4 hafta sonrasını içermesi önerilmiştir. Bu veriler doğrultusunda yapılan bir derlemede post-akut COVID-19 enfeksiyonu, semptomların başlangıcından 4 hafta sonra SARS-CoV-2 enfeksiyonunun kalıcı semptomlarının olması ve/veya gecikmiş veya uzun vadeli komplikasyonların olması olarak tanımlanmış ve 2 gruba ayrılmıştır. (1) Subakut veya devam eden semptomatik COVID-19, (akut COVID-19'un 4–12. haftasındaki semptom ve anormallikleri içerir) (2) Kronik veya post-akut COVID-19 sendromu (akut COVID-19'un başlangıcından 12 hafta sonra devam eden veya mevcut olan ve alternatif tanımlarla ilişkilendirilemeyen semptom ve anormallikleri içerir.) (9)

CDC'ye 22 Ocak – 30 Mayıs 2020 tarihleri arasında bildirilen 1.320.488 COVID-19 vakasının demografik özelliklerinin, altta yatan hastalıklarının, semptomlarının ve sonuçlarının incelendiği bir çalışmada semptom durumu (semptomatik ve asemptomatik şeklinde) bildirilen 616.541 (%47) kişinin, 22.007'sinin (%4) asemptomatik olduğu, semptomlarla ilgili verileri olan 373,883 (%28) kişinin %70'inin ateş, öksürük veya nefes darlığı, %36'sının kas ağrıları ve %34'ünün baş ağrısı bildirdiği, 31.191 (%8) kişinin koku veya tat kaybı bildirdiği, 80 yaş ve üzeri yaşlardaki hastaların %60'ının ateş, öksürük veya nefes darlığı bildirdiği belirtilmiştir. Altta yatan sağlık durumuna ilişkin verileri olan 287.320 (%22) vaka arasında en sık bildirilen hastalıkların kardiyovasküler hastalık (%32), diyabet (%30) ve kronik akciğer hastalığı (%18) olduğu ve bu oranların erkekler ve kadınlar arasında benzer olduğu saptanmıştır. 1.320.488 vaka arasında, hastaneye yatış oranı %46, yoğun bakım ünitesine yatış oranı %14, ve ölüm oranı %36 olarak bulunmuştur. Altta yatan koşulların rapor edildiği hastalarda ciddi sonuçlar daha yaygın olarak rapor edilmiştir. Altta yatan bir hastalığı olan kişilerde (%45,4) hastaneye yatış oranı, altta yatan bir hastalık bildirilmeyenlere (%7,6) göre altı kat daha yüksek saptanmıştır. Ölüm oranı ise altta yatan hastalığı

olduğunu bildirilen kişilerde (%19,5) altta yatan hastalık bildirilmeyenlere (%1,6) kıyasla 12 kat daha yüksekti. (26)

Hastalık şiddeti, klinik semptomları, laboratuvar bulgularını ve radyolojik anormallikleri, hemodinamiyi ve organ fonksiyonunu içeren değerlendirme ile belirlenir. NIH, COVID-19'u asemptomatik veya presemptomatik enfeksiyon, hafif, orta, şiddetli ve kritik hastalık şeklinde sınıflandırmıştır: (15)

Tablo 2.1.1 COVID-19 NIH Sınıflaması

NIH SINIFLAMASI
1. Asemptomatik veya Presemptomatik Enfeksiyon: COVID-19 ile uyumlu herhangi bir klinik semptomu olmayan SARS-CoV-2 testi pozitif olan kişiler.
2. Hafif Şiddette Hastalık: Ateş, öksürük, boğaz ağrısı, halsizlik, baş ağrısı, kas ağrısı, mide bulantısı, kusma, ishal, koku veya tat alma bozukluğu gibi COVID-19 semptomları olan ancak nefes darlığı veya anormal göğüs görüntülemesi olmayan kişiler.
3. Orta Şiddette Hastalık: Alt solunum yolu tutulumuna ilişkin klinik semptomları veya radyolojik kanıtları olan ve oda havasında oksijen satürasyonu (SpO ₂) ≥ %94 olan kişiler.
4. Şiddetli Hastalık: Oda havasında SpO ₂ ≤ %94 olan kişiler; arteriyel oksijen kısmi basıncının solunan oksijen fraksiyonuna oranı (PaO ₂ /FiO ₂) <300, solunum sayısı >30 nefes/dk olan belirgin takipne veya akciğer infiltrasyonu >%50 olan kişiler.

5. Kritik Hastalık: Akut solunum yetmezliği, septik şok ve/veya çoklu organ disfonksiyonu olan kişiler. Şiddetli COVID-19 hastalığı olan hastalar, semptom başlangıcından yaklaşık bir hafta sonra ortaya çıkma eğiliminde olan ARDS gelişmesiyle kritik derecede hasta olabilirler.

Hastalık şiddetine göre Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü'nün COVID-19 (SARS-CoV-2 İnfeksiyonu) Rehberi'nde, komplike olmamış hastalık, hafif-orta seyirli pnömoni, ağır pnömoni ve yoğun bakım ihtiyacı açısından değerlendirilmesi gereken hastalar şeklinde sınıflandırılmıştır.(27)

Tablo 2.1.2 COVID-19 T.C Sağlık Bakanlığı Sınıflaması

Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü'nün COVID-19 Sınıflaması
<p>1. Komplike Olmamış Hasta:</p> <p>Ateş, kas/eklem ağrıları, öksürük ve boğaz ağrısı gibi bulguları olup solunum sıkıntısı olmayan (dakika solunum sayısı <24, SpO₂> %93 oda havasında) ve akciğer filmi ve/veya akciğer tomografisi normal olan hastalar şeklinde tanımlanmıştır.</p>
<p>2. Hafif-Orta Seyirli Pnömoni</p> <p>Ateş, kas/eklem ağrıları, öksürük ve boğaz ağrısı gibi bulguları olup, solunum sayısı < 30/dakika olan, oda havasında SpO₂ düzeyi > %90 üzerinde olan ve akciğer grafisinde veya tomografisinde hafif-orta pnömoni bulgusu olan hastalar hafif seyirli pnömoni (ağır pnömoni bulgusu olmayan) olarak değerlendirilir.</p>

3. Ağır pnömoni

Ateş, kas/eklem ağrıları, öksürük ve boğaz ağrısı gibi bulguları olup, takipnesi (≥ 30 /dakika) mevcut, oda havasında SpO2 düzeyi \leq %90 altında olan ve akciğer grafisinde veya tomografisinde bilateral yaygın pnömoni bulgusu saptanan hastalara belli kriterler doğrultusunda yoğun bakım ünitesine yatış açısından değerlendirilmek üzere yoğun bakım konsültasyonu istenir. Hastaların yoğun bakıma yatışına yoğun bakım sorumlu hekimi ile birlikte karar verilir. Tedavi algoritmasına uygun olarak antiviral tedavi başlanır.

4. Yoğun Bakım İhtiyacı Açısından Değerlendirilmesi Gereken Hastalar

Dispne ve solunum distressi olan, solunum sayısı ≥ 30 /dk, PaO2/FiO2 < 300 olan, Oksijen ihtiyacı izlemde artış gösteren, 5 L/dk oksijen tedavisine rağmen SpO2 < % 90 veya PaO2 < 70 mmHg olan, hipotansiyon (sistolik kan basıncı < 90 mmHg ve olağan SKB dan 40 mmHg'dan fazla düşüş ve ortalama arter basıncı < 65 mmHg, taşikardi > 100/ dk, akut böbrek hasarı, akut karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk, konfüzyon, akut kanama diyatezi gibi akut organ disfonksiyonu gelişimi ve immünsüpresyonu olan hastalar, troponin yüksekliği ve aritmi, laktat > 2 mmol kapiller geri dönüş bozukluğu ve cutis marmoratus gibi cilt bozukluklarının varlığı kriterlerine sahip hastaların değerlendirilmesi için yoğun bakım sorumlu hekimlerinden konsültasyon istenmesi önerilir.

Hafif seyirli pnömoni olarak değerlendirilen ve şu ölçütleri taşıyan olası vaka; başvuruda alınmış kan tetkiklerinde kötü prognostik ölçütü (kan lenfosit sayısı <800/ μ l veya CRP > 10 x Normal değer in üst sınırı veya ferritin >500ng/ml veya D-Dimer >1000 ng/ml, vb) bulunmayan ve solunum sayısı < 24/dakika olan, oda havasında SpO2 düzeyi > %93 olan hastalar ve akciğer görüntülemesinde bilateral yaygın (>%50) tutulumu olmayanlar hastane dışında izolasyon önerisi ile ayaktan izlenebilir. (27)

Evde izlem kararı alınan hafif-orta seyirli pnömoni olgularından ≥ 65 yaş olanlar, bağışıklığı baskılanmışlar (HIV'le infekte, trasnplantasyon yapılmış olanlar, sistemik kortikosteroidler dahil immunosupresif ilaç kullananlar), kanser, KOAH, kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon, DM gibi komorbiditesi olanlar, obezler, sigara içicisi ve gebe olanlarda hastalığın daha ağır seyretme riski yüksektir. Bu nedenle hastaların bu konuda bilgilendirilmesi ve evde takiplerinin daha yakından yapılması önerilir. (27)

Ayaktan izlem kararı verilirken hastanın klinik tablosu ile birlikte destek tedavisi gereksinimi, hastanın kendini evde izole edip edemeyeceği, hastanın ve yakınlarının işbirliğine uyup uyamayacağı gibi faktörler de göz önünde bulundurulmalı ve gerektiğinde bu hastaların hastanede izlenmesi gerekebileceği unutulmamalıdır. Hafif-orta pnömoni olup ilgili hekimin uygun bulması nedeniyle hastaneye yatırılarak izlenecek hastalara tedavi algoritması doğrultusunda antiviral tedavi başlanır. Ağır pnömonili hastalar hastanede yatırılarak tedavi edilir. (27)

2.1.5. Laboratuvar Bulguları

Viral enfeksiyonların tanısında altın standart olan virüs kültürü ve izolasyonu, biyogüvenlik riski nedeniyle Covid-19 tanısında kullanılmamaktadır. COVID-19 etkeni SARS-COV-2 tanısı için altın standart üst veya alt solunum yollarından alınan sekresyon örneklerinden bakılan Realtime Revers-Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PCR) testidir. PCR ve sekanslama teknikleri temel olarak kullanılan moleküler yöntemdir. Klinik örneğin cinsi, kalitesi ve hastalığın evresine göre örnek alınma zamanı kritik derecede önemlidir. PCR testi duyarlı bir yöntem olmasına rağmen, yalancı negatiflik olasılığı nedeniyle izolasyon ve tedavi kararı verilirken klinik, radyolojik bulgular ve laboratuvar bulguları birlikte değerlendirilir.

Hematolojik Testler: COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle hayatını kaybedenlerin çoğunda lenfopeni saptanmıştır, yaygın görülen ve ciddi hastalık ayırımında önemli bir bulgudur. Lökositöz COVID-19 hastalığı olan kişilerin daha

az bir kısmında görülür, bakteriyel enfeksiyonu veya süperenfeksiyonu düşündürür. Nötrofili COVID-19 enfeksiyonunun patogeneğinde önemli rolü olan sitokin fırtınası ve hiperinflamatuvar yanıtın bir göstergesidir ve eşlik eden bakteriyel enfeksiyonun göstergesi olabilir. COVID-19 enfeksiyonunda tükenme koagülopatisine bağlı olduğu düşünülen trombositopeni de hastalığın ciddiyetini gösteren önemli bir bulgudur. Trombosit sayısı için 150.000/mL kötü prognoz için sınır değeri olarak belirlenmiştir. Hafif trombositopeniye eşlik eden lenfopeni, hemogramdaki en yaygın anormal bulgular arasındadır. Lenfosit değerinin <800/mL olması COVID-19'un ciddiyeti ile, nötrofil değerinin >3500 /mL olması kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur ve yüksek nötrofil-lenfosit oranı (NLR) ve trombosit-lenfosit oranının (PLR) prognostik potansiyele sahip olduğu düşünülmektedir. (28) (29) (30)

İnflamatuvar Biyomarkerlar: Özellikle interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) olmak üzere proinflamatuvar sitokinler hastalık şiddeti ile orantılı olarak yüksek saptanmıştır ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Sitokin ölçümü klinik laboratuvar uygulamalarında yaygın olmasa da, ferritin, C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) dahil olmak üzere inflamasyon belirteçlerinin tümü şiddetli COVID-19'da rol oynamaktadır ve hastalık şiddetinin değerlendirilmesinde yararlı olabilir. Ciddi COVID-19 vakalarında masif proinflamatuvar cevap veya sitokin fırtınası durumunda hastalığın multiorgan yetmezliğine (MOF) ilereleyebileceği tahmin edilmektedir. Yüksek CRP seviyeleri de hastalığın şiddeti ve prognozu ile ilişkili bulunmuştur. Hayatta kalanların CRP medyan değerleri yaklaşık 40 mg/L olarak saptanırken vefat edenlerde medyan değeri 125 mg/L olduğu gösterilmiştir. Prokalsitonin seviyeleri ilk başvuru sırasında COVID-19 hastalarının çoğunda normal aralıkta saptanırken sepsiste ve septik şokta yükselir ve müdahale gerektiren organ disfonksiyonu ile ilişkilidir. Ciddi COVID-19'da yüksek prokalsitonin seviyeleri, kritik hastalarda bakteriyel enfeksiyonun başladığını düşündürmektedir. Ciddi COVID-19 hastalarında görülen sekonder hemofagositik lenfohistiyositoz ve sitokin fırtınasına bağlı ferritin düzeyleri çok daha fazla yükselmiştir ve kötü prognoz göstergesidir. Hiperferritineminin makrofajları aktive edebileceği ve böylece proinflamatuvar sitokin salgılanmasının artışı ve oluşan enflamasyonun da organ hasarından

sorumlu olduğu saptanmıştır. Yapılan meta-analizlerde IL-6 serum konsantrasyonu komplike COVID-19 hastalarında 2,9 kat daha yüksek bulunmuştur. ARDS'ye ilerleyen COVID-19 hastalarında önemli ölçüde artmış IL-6 seviyeleri bulunmuştur. IL-6 ve serum ferritin seviyeleri, klinik seyir boyunca vefat eden hastalarda yükselmiş ve hastalığın kötüleşmesi ile artmıştır. Biyokimyasal monitörizasyon kalp, böbrek ve karaciğer hasarının erken tanınmasını sağlar. Ciddi COVID-19 enfeksiyonu ile ilişkili bulunan biyobelirteçler artmış LDH, ALT ve total bilirubin seviyeleri ile azalmış albümin düzeyleridir. (28) (29) (30)

Yüksek kardiyak troponin değerlerine sahip olan hastaların yoğun bakıma kabul edilme olasılıkları ve hastane içi mortalite daha yüksek bulunmuştur. COVID-19 hastaların bazılarında miyokardiyal hasar belirlenmiş ve bunun da kardiyak disfonksiyon ve aritmilerle sonuçlandığı tespit edilmiştir. Hastalığın progresyonu ile kardiyak troponin ve natriüretik peptidler gibi kardiyak biyobelirteçlerin izlenmesi hasta risk sınıflandırması için yararlı olabilir. Kardiyak troponin, sadece miyokard enfarktüsü tanısı için değil aynı zamanda hem iskemik hem de noniskemik kalp fonksiyon bozukluğunun prognostik göstergesi olarak değerlendirilmelidir. Hepatik biyobelirteçler AST, ALT, GGT, LDH yükselmesi KC hasarının göstergesidir. Artan total bilirubin düzeylerinin, YBÜ'ye alınan COVID-19 hastalarını diğerlerinden ayırabildiği gösterilmiştir. Kötü prognozun diğer prediktörleri arasında serum laktat dehidrojenaz (LDH) bulunmaktadır. Yüksek serum LDH düzeyi, LDH eksprese eden birçok hücre tipinin herhangi birine verilen hasarın ardından tanımlanabilir. Kötü prognozu tahmin etmek için LDH sınır değeri 280 U/L olarak önerilmiştir. (28) (29) (30)

Renal biyobelirteçler: Akut Böbrek Hasarı (ABH) prevalansı COVID-19 hastalarında değişken olduğu ve %0,5-19,1 arasında değiştiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. ABH'yi tespit etmek için mevcut yöntem, esas olarak serum kreatininindeki akut değişikliklere dayanırken, serum kreatinin testlerinin sıklığı, tespit oranı üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Serum ve idrar albümin ve toplam protein de COVID-19 hastalarda prognostik göstergeler olarak yararlı olabileceği belirtilmiştir. COVID-19 hastalarında D-dimer yüksekliği hastalığın

progresyonu ve pulmoner mikro-tromboz, derin ven trombozu, pulmoner emboli ve dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) gibi birçok tromboembolik olay geliştirme riski ile ilişkili bulunmuştur. Anormal koagülasyon parametreleri ile kötü prognoz arasında korelasyon mevcuttur. D-dimer yüksekliği (>1 µg/L) mortalitenin en güçlü bağımsız prediktörü olarak bulunmuştur. Özellikle CRP, lenfopeni ve LDH artışı olan hastalar uygun tedavi gerektirir ve gerekirse yoğun bakım ünitesine transfer edilmelidirler. (28) (29) (30)

Rutin olarak kullanılmayan, standart enflamatuvar parametrelerden daha üstün olup olmadığına dair kanıtların olmadığı IL-6, IFN-gama-ile uyarılan protein 10, monosit kemotaktik protein-3 ve presepsin gibi bazı enflamatuvar biyobelirteçlerin SARS-CoV-2 enfeksiyonunda kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir. (28) (29) (30)

2.1.6. Prognoz

65 yaş üzerinde, kronik hastalığı olanlarda, obezlerde, gebe ve lohusalarda daha sık görülüp, daha ağır ve ölümcül seyrederken; çocuk yaş grubunda daha az ve çok daha hafif seyreder. Pandemi sürecinde hastaların yaş ortalamasının daha genç yaşlara doğru kaydığı ve ek hastalığı olmayan kişilerde de şiddetli kliniğe ilerleyip ölümcül olabildiği görülmüştür. COVID-19 hastalığı olan kişiler, beş gün içinde dispnenin başlamasıyla daha ciddi bir klinik seyir geçirebilmektedir. Kötüleşen olgularda genellikle 5-7. günden sonra hipoksemi ve desatürasyon geliştiği, 9-10. günlerde yoğun bakım ihtiyacı olduğu ve ölümlerin 21-28. günlerde olduğu görülmüştür. Enfekte hastaların %20'sinde hastane yatışı gerekirken %5'inde yoğun bakım ve mekanik ventilator ihtiyacı olmaktadır. İmmunkompetan hastalara kıyasla immunsupresif bireylerde, daha şiddetli enfeksiyon ve daha fazla bakteriyel/fungal superenfeksiyon riski vardır. Hastalığı geçirenlerde genellikle koruyucu antikorların oluştuğu ve en az üç ay kadar serum ve tükürükte kalıcı olduğu bildirilmiştir. İkinci kez hastalanma daha nadirdir ve genellikle daha hafif bir klinik tabloyla seyreder fakat ikinci hastalığın daha ağır seyrettiği, ölümlerle sonuçlandığı vakalar da bildirilmiştir. İyileşen olguların

bazılarında akciğerlerde fonksiyonel kısıtlılığa yol açabilen kalıcı sekeller oluşabileceği gibi iyileşen olguların çoğunda, erken dönem ve/veya ilerleyen dönemde post-covid semptomlar görülebilmektedir. (28) (31)

Hastalık şiddeti ve/veya mortalite ile ilişkili demografik, klinik, immünolojik, hematolojik, biyokimyasal ve radyografik bulgular giderek artmaktadır, bu bulgular arasında yaş > 55 yıl, önceden var olan çoklu komorbiditeler, hipoksi, yaygın akciğer tutulumunu gösteren spesifik BT bulguları, çeşitli laboratuvar testi anormallikleri ve organ disfonksiyonunun biyobelirteçleri yer almaktadır. (32)

2.1.7. Bulaş Yolları

COVID-19 enfeksiyonu birincil olarak solunum damlacıkları (çapları > 5–10 µm olan parçacıklar) ile bulaşmaktadır, hava yoluyla bulaşma (çapı < 5 µm olan partiküller veya damlacık çekirdekleri) konusunda tartışmalar vardır. SARS-CoV-2 ile enfekte bir kişi hapşırıldığında, öksürdüğünde, konuştuğunda; solunum salgıları SARS-CoV-2 içeren biyo-aerosol halinde vücuttan atılır, 1 m'lik bir alanda (yakın temas) damlacık ile konjunktival veya mukozal yolla bulaşabilir. Aerosoller havada dağılmış sıvı partiküllerdir ve mikroorganizmaları içerir, çapı < 5 µm olan damlacık çekirdeğindeki mikroorganizma özellikle havalandırma sisteminin yetersiz olduğu alanlarda havada dağılarak uzun süre kalabilir, hava yoluyla bulaşmaya neden olabilir, daha büyük olanlar yüzeylere düşer, virüs bu yüzeylerde 6 güne kadar canlı kalabilir. Kişisel temas, kontamine yüzeyler, fomitler yoluyla bulaşma (kontamine cansız nesnelere temas), özellikle hijyen, maske ve sosyal mesafenin uygun şekilde kullanılmadığı alanlarda bulaşa neden olabilir. (33)(34)

Bulaştırıcılık, semptomların ortaya çıkmasından iki gün önce başlayıp, çoğu olguda 7-14 gün (24 güne kadar uzayabilmekte) süreyle devam etmektedir. (28)

COVID-19'un vertikal geçiş olasılığı dünya çapında oldukça tartışmalı bir konudur ve literatürdeki çalışmalarda. COVID-19 enfeksiyonu olan kadınlardan

çocuklara vertikal geçiş olduğunu ve olmadığını gösteren çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Dahil edilen 43 çalışmanın incelendiği bir derlemede, SARS-CoV-2 enfeksiyonu için test edilen 1300 yenidoğandan 93'ü RT-PCR testi pozitif saptanarak, SARS-CoV-2 enfeksiyonunun vertikal bulaş oranı %7,15 olarak saptanmıştır.(35) COVID-19'lu anneler ile yapılan çalışmaların 936 yenidoğanı içeren bir meta-analizinde, vertikal geçişin mümkün olduğu, enfeksiyon gebeliğin üçüncü trimesterinde meydana geldiğinde, yenidoğanın nazofaringeal sürüntü testinde SARS-CoV-2 RNA pozitifliğinin yaklaşık %3,2 olduğu bildirilmiştir. (36) Fekal-oral yolla bulaşabileceğine dair veriler de vardır ancak bu bulaşma yolu henüz belirlenmemiştir.(22)

Bir kişi tarafından enfekte edilen ortalama kişi sayısı (R0) 2003 yılındaki SARS için 2.75, 2014 yılındaki Ebola için 1.51-2.53 aralığında, 2009 yılındaki influenza için 1.46-1.48 aralığında ve MERS için 1 civarındaydı. SARS-CoV-2 için R0 değerinin 1.5-3.5 aralığında olduğu tahmin edilmektedir Enfeksiyonun temel özelliklerinin ve sürenin belirsizliği, enfekte bireylerin pek çoğunun asemptomatik olarak enfeksiyonu yayması, popülasyonun enfeksiyona olan duyarlılığının değişkenliği, SARS-CoV-2 enfeksiyonunun bulaşıcılığı ve yayılımını belirlemedeki güçlükler olarak sayılabilir.(37)

2.1.8. Viryon Yapısı ve Patogenez

SARS-CoV-2 viryonunun yapısı zarf, kapsid ve genom olmak üzere 3 ana kısımda incelenebilir:

1.Zarf: S (Spike) proteini, konakçı reseptörüne tutunmadan sorumlu S1, viral füzyondan sorumlu S2 alt birimleri ve aralarında bir furin cleavage bölgesinden oluşan, taç görünümünü veren homotrimerdir. Akciğerde yüksek miktarda eksprese edilen furinin viral enfeksiyondaki rolü, E glikoproteinlerini bölerek konak hücre membranına viral füzyon potansiyelini arttırmaktır. SARS-CoV-2'nin patojenitesinin ve bulaşıcılığının daha fazla olması diğer koronavirüslerde bulunmayan bu furin cleavage bölgesi ile ilişkilendirilmektedir. ACE2 reseptörlerinin varlığı, konak hücrenin enfekte olması için yeterli değildir,

S proteininin konak hücre proteazları tarafından hazırlanması da gerekir. S proteinini transmembran serin proteaz-2 (TMPRSS2) gibi bir proteaz ile reseptöre tutunmak için hazırlanır. Viryonu şekillendiren viryonda en bol bulunan, E, N ve S proteinleri ile birlikte işlev görerek RNA paketlenmesinde önemli bir rol oynayan M proteini, virüsün toplanıp birleşmesi ve salınmasında görevli nispeten küçük E(Zarf) proteini, hemagglütinin esteraz proteini zarfta yer alan diğer proteinlerdir.

2.Kapsid: N (Nükleokapsid) proteini viral RNA'nın ribonükleokapsid içine paketlenmesinde önemli bir rol oynar, M proteini ile etkileşim sağlayarak viral montaj düzeninin sağlanmasına katkı sağlar. Viral replikasyon esnasında konak hücrenin interferon (IFN) sentez ve salınımını inhibe etmek gibi hücre içi savunma sistemlerine karşı virüsün bütünlüğünü devam ettirmesinde viral RNA transkripsiyonu ve replikasyonunun arttırılmasında görevlidir, viral genoma bağlı haldedir, genomun Replikasyon-Transkripsiyon Kompleksi (RTC)'nin NSP3 proteini ile bağlanmasına yardımcı olur ve genomu şekillendirerek viral RNA'yı stabilize eder.

3.Genom: SARS-CoV-2 genomu yaklaşık 30kb uzunluğunda diğer RNA virüslerine göre daha büyük bir genoma sahiptir, 9680 amino asit polipeptidini kodlayan en az 6 açık okuma bölgesi (open reading frame (ORF)) içerir, ilk ORF olan ve genomun yaklaşık %67'sini oluşturan ORF1a/b bölgesi, 16 adet yapısal olmayan proteinleri (NSP) kodlar, geri kalan ORF'lar ise viral yapısal proteinleri (S,E,M,N proteinleri) ve diğer yardımcı proteinleri kodlar. NSP'ler replikasyon ve virüsün montajı aşamalarında rol oynar ve erken transkripsiyon regülasyonunu, helikaz aktivitesini, immünomodülasyonu, gen transaktivasyonunu ve antiviral yanıtı önleyerek veya modifiye ederek viral patogeneze katkı sağlarlar.(19)(38)(39)(40)(41)

Virüsün konakçıyı enfekte etmek için birincil belirleyici, hücreye tutunma sırasında S proteini ve reseptörün etkileşimidir. Koronavirüslerin çoğu, hücre reseptörü olarak peptidazları kullanırken SARS-CoV, HCoV-NL63 ve SARS-CoV-2 reseptör olarak anjiyotensin dönüştürücü enzim 2'yi (ACE-2) kullanır.(38) SARS-CoV-2'deki S proteininin ACE-2 reseptörlerine bağlanma afinitesi ve dolayısıyla virülansı, SARSCoV'deki homolog proteinden daha fazladır. ACE-2

reseptörleri, akciğerlerdeki alveolar epitel hücrelerinde, tip 2 pnömositlerde, solunum yolu epitel hücrelerinde, vasküler endotelde ve makrofajlarda ekspres edilir, yüzeylerinde bol miktarda bulunur. (22) Reseptöre bağlandıktan sonra, S proteini bir proteaz ile bölünür, virüs konakçı hücreye girer, viral ve hücre sel zarların füzyonu yapılır ve viral genomik RNA sitoplazmaya salınarak viral polimeraz proteinlerine çevrilir. Membran füzyonu haricinde clathrin bağımlı ve bağımsız olarak endositoz mekanizmaları da gösterilmiştir. Kaplanmamış RNA, NSP'yi kodlayan ve çift membranlı vezikülde bir replikasyon-transkripsiyon kompleksi (RTC) oluşturan 2 poliproteini (pp1a ve pp1ab'yi) sentezler bu proteinler viral replikaz poliproteinleridir. RNA replikasyonu ve sgRNA'ların transkripsiyonundan sorumlu olan NSP'lerin çoğu, RNA sentezi için RTC'de birleştirilir, RTC, yardımcı ve yapısal proteinleri kodlayan bir dizi alt genomik RNA'yı sürekli olarak çoğaltır ve sentezler. Subgenomik (sgRNA) veya genomik pozitif (+) polariteli RNA'yı oluşturmak için kalıp olarak kullanılan negatif (-) polariteli genomik RNA sentezlenir ve viral RNA ve N yapısal proteini sitoplazmada çoğaltılıp, kopyalanır veya sentezlenirken, S, M ve E proteini endoplazmik retikulumda (ER) transkripte edilerek Golgi'ye nakledilir. Replikasyon ve sgRNA sentezinin ardından S,E ve M proteinleri bu şekilde translasyona uğrar. Viral RNA-N kompleksi, S, M ve E proteinleri ER-Golgi ara bölmesinde birleştirilerek olgun bir viryon oluşturulur. Viral partiküllerin bir araya gelmesini takiben viryonlar veziküller içinde hücre yüzeyine taşınarak ekzositoz ile hücreden salınır. (38)(40)

SARS-CoV-2'nin Solunum Sistemi Üzerindeki Etkisi/ SARS-CoV-2'ye Bağlı Pnömoni Patogenezi: COVID-19, SARS-CoV-2'nin ağırlıklı olarak solunum sistemi ve vasküler sistemi hedefler. SARS-CoV-2'nin neden olduğu pnömoni patogenezi erken ve geç faz olmak üzere iki aşama olarak incelenebilir. Direkt virüs aracılı doku hasarına neden olan viral replikasyon ile karakterize faz erken fazdır, bunu takip eden geç fazda ise, virüs ile enfekte konakçı hücre T lenfositleri, monositler ve nötrofiller ile tümör nekroz faktör-a, granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF), interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6), IL-1 β , IL-8, IL-12 ve interferon (IFN)-y gibi sitokinlerin görev aldığı immun yanıtı tetikler. Şiddetli COVID-19'da, immun sistemin aşırı aktivasyonu, yüksek seviyelerde sitokinlerin,

özellikle IL-6 ve TNF- α 'nın dolaşıma salınmasıyla karakterize olan, lokal ve sistemik inflamatuvar yanıtı neden olan bir sitokin fırtınası ile sonuçlanır. Koronavirüs enfeksiyonuna doğal immün yanıt oluşması virüse ait PAMP (pathogen-associated molecular pattern)'ın TLR'ler tarafından tanınması ile olur. Koronavirüslerin, gerek PAMP'larını gizleyerek reseptörlerin kendilerini tanımasını engelleyebilme kapasitesiyle ve tip I interferon yanıtına direnç sağlayacak çeşitli mekanizmalara sahip olmaları nedeniyle IFN yanıtları geç olmaktadır, geç ve uygunsuz zamanlanlı IFN yanıtı da sitokin fırtınasının nedenlerinden biridir. (15)(39) T hücrelerinin aşırı aktivasyonu, CD4 T hücreleri tarafından salınan proinflamatuvar sitokinlerin konsantrasyonunun artmasına ve CD8 T hücrelerindeki yüksek miktarda sitotoksik granüller hastada ciddi immun aracılı hasara yol açar. SARS-CoV-2, alveolar makrofajları ve bu viral partikülleri içeren epitel hücrelerini enfekte eder ve akciğer inflamatuvar yanıtlarını başlatır.(41)

Şiddetli COVID-19 hastalarında vasküler geçirgenlik artışı ve pulmoner ödem gelişimi;

- Direkt viral hasar ve mikrovasküler birikime yol açan perivasküler inflamasyonun bir sonucu olarak oluşan endotelit,
- Virüsün ACE2 reseptörlerine artan bağlanması sonucu renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) disregülasyonu (ACE-2'nin virüs girişi sırasında hücre içerisine alınması ve parçalanması renin-anjiyotensin sistemini (RAS) de etkileyerek, anjiyotensin-2 artışına sebep olur),
- Vasküler geçirgenliği artıran kallikrein-bradikinin yolunun aktivasyonu,
- Hücreler arası bağlantıların bozulmasına neden olan epitel hücre kontraksiyonu artışı,
- IL-6 ve TNF- α 'nın yanı sıra, SARS-CoV-2'nin Toll-Like Reseptörüne (TLR) bağlanması ile fibroze kadar gidebilen akciğer inflamasyonuna aracılık eden IL-1 β 'ye dönüşen pro-IL-1 β 'nin salınımının indüklenmesi gibi çoklu mekanizmalarla açıklanmaktadır. (15)(39)

ACE2 reseptörlerinin yaklaşık %83'ü, alveolar epitelyal tip II hücrelerinde eksprese edilir, bu akciğerleri virüsün birincil hedefi haline getirir. Hastalarda gözlenen çoklu organ disfonksiyonu, kalp, böbrek, endotel ve intestinal sistem dahil olmak üzere akciğer dışı dokularda ACE2 reseptörlerinin geniş dağılımına bağlanabilir.(41) SARS-CoV-2'nin primer hedefi solunum sistemi olsa da, gastrointestinal sistem, hepatobiliyer, kardiyovasküler, renal sistemler ve merkezi sinir sistemi gibi diğer organ sistemlerini de etkileyebilir. Bu etkileri, genel olarak, doğrudan viral toksisite, vaskülitin neden olduğu iskemik hasar, tromboz veya tromboinflamasyon, immün disregülasyon ve RAAS düzensizliği gibi mekanizmalarla veya bunların kombinasyonu ile açıklanabilir. (15) Kardiyovasküler komplikasyonlar açısından potansiyel edilen mekanizmalar: viral miyokardit, direkt miyokardiyal hasar, sitokine bağlı miyokardiyal hasar, mikroanjyopati ve koroner arter hastalığının alevlenmesidir. COVID-19 hastalığında karaciğer disfonksiyonuna neden olan potansiyel klinik mekanizmalar: şiddetli inflamatuvar yanıtla bağlı immün aracılı hasar, ACE2 eksprese eden biliyer epitel hücrelerinde aktif viral replikasyona bağlı doğrudan sitotoksisite, anoksiye bağlı hipoksik hepatit, ilaca bağlı karaciğer hasarıdır. Renal disfonksiyonda rol oynayan potansiyel mekanizmalar: intrarenal enflamasyon ve enfeksiyona karşı sitokin enflamatuvar yanıtla bağlı hasar, böbrek dokusu üzerindeki doğrudan sitopatik etkiler, organ çapraz reaksiyonudur (örn. kardiyomiyopati ve akut viral miyokardit, renal ven tıkanıklığına, hipotansiyona ve renal hipoperfüzyon yol açması gibi). (29)

Yoğun bakım ünitelerinde tedavi edilen hastalarda IL-6, IL-10 ve TNF- α seviyelerinin anlamlı düzeyde yüksek olduğu ve dolaşımda daha az T hücresi olduğu; COVID-19 hastalık şiddetinin, SARS-CoV-2'ye özgü CD8 + T hücrelerinin tükenmesine neden olan enflamatuvar sitokin seviyelerinde eşzamanlı bir artış ile pozitif korelasyon gösterdiği de bildirilmiştir. Ayrıca, dolaşımdaki CD4 +CD8 + T hücrelerinin frekansının azaldığı ve hiperaktivasyon belirtileri, yani yüksek bir HLA-DR ve CD38 ekspresyonu gösterdiği, hiperaktif CD8 + T hücrelerinin de akciğer hasarına katkıda bulunan perforin ve granülisin ile zenginleştirilmiş olduğu bildirilmiştir. (42)

2.1.9. Tedavi

COVID-19 hastalığının tedavisinde geçmiş koronavirüs enfeksiyonlarına dayanılarak klorokin, favipiravir, remdesivir, lopinavir, nitazoksamid, tosilizumab, ivermektin gibi birçok farklı ilaç kullanılmıştır.(43) Remdesivir ve baricitinibin COVID-19 tedavisinde kullanılması FDA tarafından onaylanmıştır. Remdesivir filovirüsleri (örn. Ebola) ve koronavirüsleri içeren birçok virüs ailesine karşı geniş etki spektrumuna sahiptir(43). Tedavi erken dönemde antiviral tedavi ile virüsü baskılamak ve ilerlemiş hastalık tablosunda (yoğun bakım) IL-1 ve IL-6'nın sebep olduğu sitokin fırtınasını kontrol etmek amaçlanarak iki aşamada düşünülür. COVID-19 hastalığının tedavisinde halen en sık uygulanan tedavi yöntemi destek tedavisi şeklindedir. (27)

2.2. Covid-19 ve Psikiyatri

COVID-19 pandemisinde psikiyatrik çalışmalar, COVID-19 pandemisi ve ruh sağlığı ile Covid-19 enfeksiyonunun ruh sağlığına etkileri olmak üzere iki ana başlıkta değerlendirilebilir.

2.2.1. COVID-19 Pandemisi ve Ruh Sağlığı

Pandemiler tarihsel olarak diğer tüm felaket türlerinden daha yıkıcı olmuştur. Covid-19 hastalığından önceki salgınlarla ilgili yapılan çalışmalarda enfeksiyon sonrasında hayatta kalanlarda, onların aile üyelerinde, sağlık çalışanlarında ve etkilenen toplum üyelerinde ruhsal belirti ve bozuklukların ortaya çıktığı saptanmıştır, son on yılda, SARS, H1N1, MERS, Ebola ve Zika salgınları önemli morbidite ve mortaliteye neden olmuş ve pandemi ile ilişkili ruh sağlığı sorunlarının önemini göstermiştir. Pandemiler ruh sağlığımızı çeşitli yollarla etkileyebilir. (12)

Pandeminin ve belirsizliğin neden olduğu en önemli belirti kaygı olmuştur. Anksiyete yalnızca psikiyatrik bozukluğu olan bireylerde değil, toplumun hemen

her kesiminde yaşamın bir parçası haline gelmiştir, anksiyete spektrumundaki hastalıklarda önemli sorunlar ortaya çıkmıştır. (44) Covid-19'un beyni ve zihni nasıl etkilediği ile ilişkili mekanizmalar beyin üzerine direkt etki ve stresin aracılık ettiği etki olmak üzere iki ana grupta incelenebilir. Stresin aracılık ettiği etki, stres-diyatez modeline göre bir psikiyatrik hastalığın ortaya çıkmasına, var olan bir psikiyatrik hastalığın alevlenmesine, travma ve stresle ilişkili bozukluklara veya psikiyatrik tanı kriterlerini karşılamayan semptomatik stres yanıtına neden olabilir. (12)

Halk sağlığı ile ilişkili acil durumlar, güvenli ortamın bozulması, kafa karışıklığı, sosyal ve duygusal izolasyon, damgalanma gibi nedenlerle bireylerin; ekonomik kayıp ve güçlükler, iş ve okulların kapanması, tıbbi müdahale ve ihtiyaçlar için kaynakların yetersizliği gibi nedenlerle toplumun sağlığını ve güvenliğini etkileyebilir.(12) Uzun dönemde sağlık davranışlarının değişmesi, distresin ve uygun olmayan baş etme mekanizmalarının, ruhsal bozuklukları alevlendirme stabiliteyi bozma riski vardır. Şizofreni, depresyon, anksiyete bozukluğu, bipolar bozukluk gibi ruhsal hastalığı olan bireylerin pandeminin etkileriyle başa çıkmakta zorlanma riski ve idame tedaviyle remisyonunda izlenen hastalarda hastalık epizodunun alevlenme riski yüksektir. Ruhsal bir bozukluk geliştirmeye yatkın olan bireyler de başka bir riskli grubu oluşturur. COVID-19 pandemisinin yarattığı stresörler TSSB, depresyon, yeni başlayan psikoz, anksiyete veya madde kullanım bozuklukları gibi hastalıkların ortaya çıkmasına neden olabilir. Sağlık çalışanları, enfekte bireylerin aile üyeleri ve anormal miktarda strese maruz kalan karantinaya alınan kişiler yine psikiyatrik bozukluk gelişimi açısından riskli popülasyonlardır. Bu son grup, bir psikiyatrik hastalık tanısı almasalar da deneyimledikleri aşırı miktarda stresle başa çıkabilmek için psikiyatrik hizmetlere ihtiyaç duyma potansiyeline sahiptir.(45)

Bir stres etkeni tehdit olarak algılandığında bir stres yanıtı tetiklenir, pandemi sırasındaki stres, sağlığımız ve sevdiğimizlerin sağlığı, ekonomik durumumuz, işimiz veya güvendiğimiz destek hizmetlerinin kaybı hakkında korku ve endişeye neden olabilir. Stres yanıtı adaptif hale gelebilir, yönetilebilir veya uyumsuz hale gelebilir, her bireyin stres yanıtı farklıdır. Uyku veya yeme

düzeninde değişikliklere, uykuya dalma veya konsantrasyon güçlüğüne, kronik sağlık sorunlarının kötüleşmesine, ruhsal sağlık durumlarının kötüleşmesine, tütün, alkol ve diğer maddelerin kullanımının artmasına neden olabilir. (12) Afet ruh sağlığı üzerine yapılan araştırmalar, etkilenen toplumlarda, COVID-19 pandemisinden etkilenen bireylerde de sık araştırılan bir bulgu olan emosyonel distresin yaygın olduğunu göstermiştir.(45)

Stres aracılı yol, en iyi şekilde, bir bozukluğun, hızlandırıcı veya kolaylaştırıcı bir rol oynayan stresli koşullarla birleşen genetik yatkınlıktan geliştiği stres-diyatez modeli ile açıklanır. Stres tepkisi beyinde başlar, amigdaladan hipotalamusa tehlike sinyali gönderilir ve hipotalamus da savaş ya da kaç tepkisinin oluşmasını sağlar. Korku ve belirsizlik toplumda daha belirgin hale gelir ve şu şekilde ortaya çıkabilecek stres yanıtına katkıda bulunur: 1.Stres, mevcut bir hastalığın akut alevlenmesine neden olabilir 2.Biyolojik veya genetik yatkınlığın olduğu bireylerde ilk psikiyatrik hastalık epizodunun tetiklenmesi (stres- diyatez modeli) 3.Travma veya stresör ile ilişkili bozukluk (örneğin, akut stres bozukluğu, travma sonrası stres bozukluğu veya uyum bozukluğu) 4.Bir psikiyatrik bozukluğun tanı kriterlerini karşılamayan semptomatik stres yanıtı. Sosyal izolasyon, kaygı, bulaşma korkusu, belirsizlik, kronik stres ve ekonomik zorluklar, savunmasız popölasyonlarda strese ilişkili bozuklukların ve intihar davranışının gelişmesine veya şiddetlenmesine yol açabilir. (46)

Psikiyatrik hastalık ve semptomların prevalansındaki artış, daha önceki salgınlarda da görülmüştür. 1918-1919'da H1N1 virüsünün neden olduğu İspanyol Gribi salgınında intihar nedeniyle ölümlerde bu duruma bağlı bir artış olduğu, 2003'teki Hong Kong SARS salgınında, 65 yaş ve üstü kişiler arasında tamamlanmış intiharlarda önemli bir artış olduğu bildirilmiştir.(12) Daha önceki çalışmalarda da görüldüğü gibi savunmasız bir grubu oluşturan psikiyatrik bozukluğu olan hastalar, semptomlarda artış ve akut alevlenmeler açısından izlenmelidir. Çalışmalar, psikolojik dayanıklılığı daha az olan bireylerde artan intihar davranışı ile psikiyatrik bozuklukların gelişimi arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir (47).

2.2.2. COVID-19 Enfeksiyonunun Ruh Sağlığı Üzerine Etkileri

Daha önceki salgınlardan elde edilen veriler ışığında, akut stres düzeylerini araştırmaya ek olarak, Covid-19 enfeksiyonuyla ilgili nöropsikiyatrik semptomların da belirlenmesi ve takibinin yapılması gerekmektedir. Özellikle 18. ve 19. yüzyıllarda influenza pandemilerine ait veriler enfeksiyonun uykusuzluk, anksiyete, depresyon, mani, psikoz, intihar ve deliryum gibi çeşitli nöropsikiyatrik semptomların artışı ile ilişkilendirildiğini göstermektedir. Örnek olarak, ensefalitis letargika, 20. yüzyılın başlarındaki İspanyol influenza pandemisi sırasında görülme sıklığı artan, aşırı uyku hali, psikoz, katatoni ve parkinsonizm ile belirli bir MSS inflamatuvar bozukluğudur. Daha sonraki yıllarda 2009 influenza (H1N1) pandemisi, 2003 yılındaki SARS-CoV-1 ile 2012 yılındaki MERS-CoV salgını olmak üzere diğer koronavirüs enfeksiyonları sırasında, narkolepsi, nöbetler, ensefalit, ensefalopati, Guillain-Barre sendromu (GBS) ve diğer nöromusküler ve demiyelinizan süreçler dahil olmak üzere çeşitli nöropsikiyatrik sekeller bildirilmiştir. SARS-CoV-1 geçiren kişilere herhangi bir psikiyatrik tanının enfeksiyon öncesi prevalansında %3'lük bir artış saptanmış olup enfeksiyondan 31-50 ay sonra klinik olarak TSSB (%54,5), depresyon (%39), ağrı bozukluğu (%36,4), panik bozukluk (%32,5) ve obsesif kompulsif bozukluk (%15,6) tanıları konulmuştur. (5)

Yatarak ve ayaktan tedavi gören COVID-19 enfeksiyonu geçiren hastalar ile yapılan 31 gözlemsel çalışmanın meta-analizinde 5153 hastanın verilerinin incelenmesi ile depresyon prevalansı %45, anksiyete prevalansı %47 ve uyku bozuklukları prevalansı %34 saptanmış ve genel popülasyonda COVID-19 pandemisi sırasındaki depresyon (%33,7), anksiyete (%31,9) ve uyku bozuklukları (%20,1) prevalanslarına göre daha fazla olduğu bildirilmiştir.(48)

Nöropsikiyatrik sekelin araştırıldığı çalışmalarda, kronik post-SARS sendromuna benzer şekilde, Covid-19 enfeksiyonu geçiren bireyler kronik halsizlik, yaygın miyalji, depresif semptomlar ve dinlendirici olmayan uyku ile seyreden post-viral sendrom bildirmişlerdir. COVID-19'un diğer post-akut belirtileri arasında, migren benzeri baş ağrısı ve yüksek sitokin seviyelerine

atfedilen geç başlangıçlı baş ağrıları vardır. 100 hastayı kapsayan bir takip çalışmasında, hastaların yaklaşık %38'inde 6 hafta sonra devam eden baş ağrıları olduğu bildirilmiştir. Tat ve koku kaybı, 6 aya kadar olan takiplerde hastaların yaklaşık onda birinde diğer semptomlar düzeldikten sonra da devam edebilir. Dikkat, konsantrasyon, hafıza, yürütücü işlevler ile ilgili değişiklikler olarak görülebilen bilişsel bozukluklar bildirilmiştir. COVID-19'lu bireyler, ilk enfeksiyondan aylar sonra devam eden veya ortaya çıkan birçok psikiyatrik semptom yaşarlar. İtalya'da COVID-19 enfeksiyonu geçiren 402 kişiden oluşan bir kohort çalışmasında hastaneye yatıştan 1 ay sonra hastalar TSSB, depresyon, anksiyete, uykusuzluk ve obsesif kompulsif semptomatoloji açısından taranmış ve hastaların yaklaşık %56'sında psikiyatrik sekel açısından değerlendirilen alanlardan en az birinde tarama testlerinin pozitif sonuç verdiği saptanmıştır. Daha önce ciddi koronavirüs enfeksiyonu olan hastalara benzer şekilde, COVID-19'u takiben hastaların yaklaşık %30-40'ında klinik olarak anlamlı depresyon ve anksiyete bildirilmiştir. Özellikle, hastaneye yatış gerektiren COVID-19 hastalarının yaklaşık %30'unda klinik olarak anlamlı TSSB semptomları olduğu ve akut enfeksiyon sırasında erken dönemde veya aylar sonra ortaya çıkabildiği bildirilmiştir.(9) Çin'de yapılan bir çalışmada Covid-19 geçiren ve taburcu edilen hastaların 6 aylık takiplerinde 1733 hastanın en yaygın semptomlarının halsizlik, kas güçsüzlüğü ve uyku ile ilişkili yakınmalardan oluştuğu, yaklaşık dörtte birinde anksiyete, depresyon ve uyku güçlükleri olduğu saptanmıştır.(49)

Amerika Birleşik Devletleri'ndeki 54 sağlık kuruluşundan COVID-19 enfeksiyonu geçiren 62.354 kişinin olduğu büyük ölçekli bir veri analizinde, tanının 14- 90. günleri arasında ilk tanı ve tekrarlayan psikiyatrik hastalık tanısı insidansının %18,1 olduğu ve önceden bilinen bir psikiyatrik hastalığı olmayan 44.759 hastadan oluşan bir alt kümede, COVID-19 teşhisinden sonraki 90 gün içinde yeni bir psikiyatrik hastalık tanısı (anksiyete bozukluğu = %4,7; duygudurum bozukluğu = %2; uykusuzluk = %1,9; demans (65 yaş ve üzeri) = 1,6%) konulması olasılığının %5,8 olduğu bildirilmiştir. Bu oranlar, influenza ve diğer solunum yolu enfeksiyonları teşhisi konan hastaların eşleştirilmiş kontrol gruplarıyla yapılan kohort çalışmalarından önemli ölçüde

daha yüksektir. Diğer kritik hastalıklara benzer şekilde, iskemik veya hemorajik inme, hipoksik-anoksik hasar, posterior geri dönüşümlü ensefalopati sendromu ve akut dissemine miyelit gibi akut COVID-19 komplikasyonları, kapsamlı rehabilitasyon gerektiren kalıcı ve yavaş ilerleyen nörolojik defisitlere yol açabilir.(9)(50)(51)

Geçmişteki solunum yolu viral pandemilerine ilişkin çalışmalar, akut viral enfeksiyon bağlamında veya enfeksiyon sonrası değişken zaman periyotlarından sonra çeşitli tipte nöropsikiyatrik semptomların ortaya çıkabileceğini düşündürmektedir. Troyer ve arkadaşlarına göre Covid-19 enfeksiyonu ile ilişkili nöropsikiyatrik belirtilerin potansiyel mekanizmaları şu şekilde sıralanabilir; (5)

1. Merkezi sinir sistemine viral infiltrasyon
2. Sitokin yanıtı disregülasyonu
3. Periferik immün hücre transmigrasyonu
4. Enfeksiyon sonrası otoimmünite
5. İmmünomodülatör tedaviler
6. İntestinal mikrobiyom translokasyonu

Covid-19 enfeksiyonu geçiren 402 hasta ile yapılan bir takip çalışmasında, ilk başvurusu sırasında ve taburculuktan en az bir ay sonra TSSB, depresyon, anksiyete, uykusuzluk ve obsesif-kompulsif semptomatolojiyi öz bildirim ölçekleri ile tarandığı psikiyatrik değerlendirme yapılmıştır ve hastaların %55,7'sinin en az bir ruhsal bozukluk için kesme puanının üzerinde ölçek skoru olduğu saptanmıştır. (%36,8'i iki, %20,6'sı üç ve %10'u dört ruhsal bozukluk için yüksek puan almıştır). Bu çalışmada acil başvurusu sırasında kaydedilen sistemik immün inflamatuvar indeksin (systemic immune-inflammation index (SII) (SII = trombosit X nötrofil/lenfosit) takipteki depresyon ve anksiyeteye ilişkili olduğu bildirilmiştir. (52)

Covid-19 enfeksiyonu geçiren hastalarda anksiyete, depresyon ve uyku bozukluklarının yaygınlığını araştıran, 31 çalışmanın verilerinin dahil edildiği bir meta-analizde, geçerliliği gösterilmiş olan tarama araçlarının kullanıldığı 19 çalışmanın verilerine göre depresyon prevalansını %45, geçerliliği gösterilmiş

tarama araçları kullanılmadan yapılan 4 araştırmanın verilerinin dahil edilmesi ile depresyon prevalansını %47 olarak saptanmıştır ve cinsiyetler arasında ise anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur. Cinsiyetlerin bildirildiği 9 çalışmada prevalans erkeklerde %39, kadınlarda %50 bulunmuştur. Yine bu çalışmada 25 araştırmanın verileri kullanılarak hesaplanan anksiyete yaygınlığı %47 olarak saptanmış; cinsiyet ve yaş bakımından bir farklılık saptanmamıştır, geçerli tarama araçlarının kullanıldığı 21 çalışmanın verilerine göre anksiyete prevalansı %45 olarak, geçerli tarama araçlarının kullanılmadığı 4 araştırma dahil edildiğinde anksiyete prevalansı %59 olarak hesaplanmıştır. Cinsiyetlerin bildirildiği 8 çalışmadaki prevalans erkeklerde %35, kadınlarda %49 bulunmuştur. Uyku bozukluğu prevalansı 10 çalışmanın verilerine göre %34 saptanmıştır ve cinsiyet ve yaş bakımından farklılık saptanmamıştır. Geçerliliği gösterilmiş tarama araçlarının kullanıldığı 6 çalışmanın verilerine göre %29, geçerli tarama araçlarının kullanılmadığı 4 araştırmanın verileri ile hesaplanan uyku bozukluğu yaygınlığı ise %42 olarak hesaplanmıştır. Cinsiyetlerin bildirildiği 3 çalışmada prevalans erkeklerde %43, kadınlarda %52 bulunmuştur. (53)

Covid-19 enfeksiyonu geçiren 41 hasta ile yapılan bir çalışmada %12,2'sinde TSSB, %28,8'inde depresyon/anksiyete bozukluğu belirtileri saptanmıştır. (54)

Acil ve liyezon psikiyatrisine danışılan hastaların verilerinin incelendiği retrospektif bir çalışmada, Covid-19 enfeksiyonu ile ilişkili somatik semptom başlangıcından en fazla 1 hafta sonra başlayan ve düşük doz antipsikotikler ile yaklaşık 2 haftada iyileşme görülen psikotik belirtilerle seyreden durumlar da ele alınmıştır. Parra ve arkadaşlarının geriye dönük araştırmasında özellikle yoğun bakım ünitesinden taburcu olan hastalarda psikotik belirtilerle seyreden tablolardan bahsedilmiştir. Vakaların çoğunun sistematize sanrılar nedeniyle danışıldığı, soygeçmişinde kronik psikiyatrik hastalık öyküsü olmayan, geçmiş bir psikiyatrik bozukluk veya madde kullanımı ile ilişkilendirilemeyen sanrılar, görme ve işitme varsanıları gibi algı bozuklukları kliniğininin görüldüğü bildirilmiştir. Psikotik belirtileri olan hastaların hastane yatışları sırasında kullanılan

antipsikotiklerin ortalama dozları, haloperidol 2 mg/gün olanzapin 15 mg/gün, aripiprazol 10 mg/gün, risperidon 2,2 mg/gün olarak bildirilmiştir. (55)

Covid-19 enfeksiyonu ile ilişkili psikotik bozukluk düşünölen, yatarak tedavi gerektiren semptomların daha uzun sürdüğü, kapsamlı tanısal değeriendirmenin yapıldığı vaka bildirimleri de mevcuttur.(56) Pandemi içerikli sanrı ve varsanıların göröldüğü, psikotik bozukluk tanısı konulan 12 hastanın verilerinin retrospektif incelemesinde, 4 hastanın yeni başlayan psikotik bozukluğu olduğı, çoğunlukla kısa psikotik bozukluk tanısı aldıkları, Covid-19 enfeksiyonu sırasında psikotik bozukluğun alevlenmesi ve yeni başlangıçlı nispeten daha kısa süreli psikotik bozukluk görölmeginin olası nedenleri olarak pandeminin stresör etkisinin genetik yatkınlık zemininde hastalığı tetikleyişi ve kortikosteroidler gibi tedavi ile ilişkilendirilebilecek durumlar dahil olmak üzere viral enfeksiyonun beyin üzerine etkisi ile ilişkili olabileceğı tartışılmıştır. (57)

Epidemi ve pandemilerin psikoz üzerindeki etkisini gözden geçirmeyi amaçlayan, 14 makalenin dahil edildiğı çalışmada, virüs ile enfekte olan kişilerde %0.9- %4 oranında psikoz vakası olduğı, psikoz teşhisinin viral maruziyet, kullanılan tedaviler ve psikososyal stres ile ilişkilendirildiğı bildirilmiştir. Psikoz ve COVID-19 arasındaki etkileşimi daha karmaşık hale getirebilen faktör, COVID-19 tedavisinde inflamatuvar yanıtı modüle etmek için yüksek dozlarda steroid kullanımı ve ilaç ile tetiklenen psikoz olasılığıdır. Psikotrop ilaçlarla COVID-19 tedavisinde kullanılan ilaçların farmakodinamik ve farmakokinetik etkileşimleri mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. (58)

Covid-19 servis ve yoğun bakım ünitelerinde yatırılarak takip edilen 71 hastanın hastaların takip edildiğı, deliryumun işlevselliğe etkisinin değeriendirildiğı bir çalışmada başvuruların %37'sini hipoaktif, %53'ünün hiperaktif olduğı, deliryum yaygınlığının %42 olduğı ve olguların ancak %39'una takip eden sağılık personeli tarafından deliryum tanısı konabildiğı bildirilmiştir. Hastaların 4 hafta sonra yeniden değeriendirilmesi sonucunda deliryum tanısı konulan hastaların işlevselliklerinde daha fazla bozulma olduğı saptanmıştır.(59)

Deliryum ve Covid-19 mortalitesi ilişkisinin araştırıldığı bir meta-analizde 3.868 hastanın verilerinin incelenmesiyle deliryumlu hastaların oranı %27 saptanmış olup, deliryumun mortalite ile ilişkili bulunduğu, CRP'deki her 1 mg/L'lik artışın, %1'lik deliryum risk artışı ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu; deliryum ve mortalite arasındaki ilişkinin yaş, cinsiyet, hipertansiyon, diyabet ve demanstan önemli ölçüde etkilenmediği bildirilmiştir. (60)

Covid-19 hastalarında ortaya çıkan deliryuma yönelik tedavi önerileri oluşturmayı amaçlayan, deliryum literatürün ev Covid-19 hastalarındaki klinik gözlemlerin incelendiği bir gözden geçirme çalışmasında, klinik tablonun kendine özgü bulgularla ve heterojen bir görünümde ortaya çıktığı belirtilerek, özellikle davranışsal belirtilerin kontrolünde, tedavide alfa-2 agonistlerin ve bir kontrendikasyon yoksa düşük potanslı antipsikotiklerin kullanılabileceği belirtilmiş, olabildiğince bireyselleştirilmiş tedavi düzenlenmesinin gerekliliği vurgulanmıştır. Ayrıca Covid-19 enfeksiyonu olan hastalarda tedaviye melatonin eklenmesinin düşünülebileceği, fakat immun yetmezliği olan hastalarda melatoninin immun yanıtı baskılayıcı etkilerinin hatırlanması gerektiği belirtilmiştir. Patogenezle ilişkili mevcut verilere göre ARDS gelişen Covid-19 hastalarında heterojenlik olabileceği, immun yanıtı yetersiz olanlar ve şiddetli immun yanıtın sitokin fırtınasına yol açtığı kişiler olabildiği düşünülerek melatoninin özellikle şiddetli immun yanıtı olan hastalarda faydalı olabileceği belirtilmiştir. (61)

2.3. Anksiyete

Anksiyete, içeriden veya dışarıdan gelebilecek gerçek bir tehlike veya tehlike beklentisine karşı yaşadığı, nedeni belli olmayan endişe, iç sıkıntısı, kötü bir şey olacak korkusu olarak belirtilebilen bunaltı hissi olarak tanımlanmaktadır, varlığın sürdürülmesinde ve bireye yönelik olası bir tehlike tehdidi karşısında kişiyi gereğini yapmak üzere harekete geçmesi için hazırlayan temel duygulardandır. Anksiyete kelimesinin kökeni, gerginlik veya daralma, sıkıntı ve tasa anlamlarına gelebilen Almanca "angst" kelimesine dayanmaktadır, benzer

olarak Yunanca'da "angh", Latince'de "angustus", kelimeleri bulunmaktadır. Anksiyete, endişe, kaygı, korku gibi terimler benzer bazı durumlar için birbirlerinin yerine kullanılsa da farklı anlamlar taşımaktadır. Endişe ve kaygı aynı anlamlarda kullanılmakla birlikte, genellikle anksiyetenin bilişsel göstergesi olarak kabul edilmektedirler, korku ise gerçek bir tehdide karşı geliştirilen bir tepki olup, Yunanca "phobos" kelimesinden türemiştir. (62)(63) Anksiyete hakkındaki çalışmalar bilim dünyasında uzun süredir yapılmaktadır. Anksiyete sözcüğü 1800'lü yılların sonlarına doğru tıbbi anlamını edinmiştir. İlk çalışmalar fizyolojik hastalıklardaki anksiyete üzerine yapılmış olup 1847 yılında Feuchtersleben fizyolojik hastalıkların sebep olduğu anksiyeteyi ilk kez gözlemlemiştir. Daha sonra Morel 1866 yılında otonomik sinir sistemindeki değişimlerin duygusal belirtilere yol açtığından bahsetmiştir, 1894-1895 yıllarında ise Freud anksiyete nervozu terimini ortaya atmış ve psikanalitik açıdan anksiyeteyi tanımlamıştır ve 1890'lardan itibaren anksiyetenin birçok hastalıkla beraber gelişebilen ayrı bir ruhsal hastalık olduğu düşüncesi yaygınlaşmıştır. (62)

Anksiyete, kişiye rahatsızlık vermesine ve hoşça gitmeyen bir durum olmasına rağmen, evrimsel açıdan olası tehlike ve tehditlerin tespit edilmesini kolaylaştırmaktadır. Fakat bazı insanlarda bu tespit süreci fazla hassas hale gelerek, dışarıdaki uyaranların olduklarından daha tehditkâr olarak yorumlanmalarına neden olabilir. Böyle durumlarda anksiyete, işlevini yitirmiş hale gelir ve patolojik anksiyete olarak tanımlanabilir. Anksiyete nedeniyle kişinin günlük yaşamı aksıyorsa, işlevselliği etkileniyorsa, zamanla anksiyetenin şiddeti azalmak yerine artıyor ya da uzun süre aynı seviyede kalıyorsa bu durum patolojik anksiyete olarak tanımlanabilir. Patolojik anksiyete ise süresine ve şiddetine göre farklı klinik tablolara neden olmaktadır (64)

Anksiyete bozuklukları dünyada en yaygın görülen psikiyatrik bozukluklardır. (Dünya çapında prevalansı %7,3 [%4,8-%10,9]). En yaygın olanı %10,3 prevalans ile özgül fobilerdir ve bunu panik bozukluk %6,0, sosyal fobi %2,7 ve yaygın anksiyete bozukluğu %2,2 izlemektedir. (65)

Anksiyetenin nöroanatomi ve nöral devreleri hayvan çalışmalarında ve insanlarda kapsamlı şekilde incelenmiştir. (66)(67) Nörogörüntüleme çalışmaları,

TSSB, sosyal ve özgül fobilerde bozuklukla ilgili uyaranlara yanıt olarak amigdalanın aktive olduğunu ve birçok anksiyete bozukluğunda insular kortekste aktivasyon artışı olduğunu göstermektedir. (68) Genel olarak, anksiyete ile ilgili beyin bölgeleri, stria terminalinin yatak çekirdeği, amigdala ve hipokampusu içeren subkortikal bölgeler ile bunların dorsal medial ve lateral prefrontal/cingulate korteksi içeren kortikal bölgelere bağlantıları ve insuladır.(67) Serebellum da anksiyetenin nöral devreleri ile bağlantılıdır. (69) Bu bölgelerden bazıları stres devresi ile örtüşür bu da stresin kaygıdaki rolünü vurgular.(70)

Beyinde tanımlanan anksiyete ve korku devrelerinde GABA, monoaminler (serotonin, dopamin ve norepinefrin), glutamat, endokannabinoidler ve nöropeptitler gibi farklı nörokimyasal substratlar, nörotransmitterler, anksiyolitik ilaçlarının geliştirilmesine temel oluşturur ve anksiyetede rol oynar. Ayrıca immünolojik mekanizmalar ve nöroinflamasyonun kaygıda rol oynadığı birçok çalışmada gösterilmiştir. (71) Nörogörüntüleme çalışmaları, sitokinlerin, amigdala, insula ve anterior singulat korteksi de içeren anksiyeteye ilgili beyin bölgelerinde etki gösterebileceğini düşündürmektedir. (72) Stres, kortizol ve proinflamatuvar sitokin düzeylerinin artışına ve enfeksiyona yatkınlığı artırabilir. Bu nedenle enfeksiyona karşı dayanıklılığı azaltabilir ve daha ciddi komplikasyonlarla seyreden hastalıklara neden olabilir.(73)

DSM-5, nörobiyolojik, genetik ve psikolojik ortak özelliklere dayalı olarak DSM-IV'teki anksiyete bozukluklarına üç spektrumda yer vermiştir (kaygı, OKB ve travma ve stresörle ilişkili bozukluklar) ve stres, panik, obsesyonlar ve kompulsyonların altında yatan farklı nöral devreler hakkındaki bilgi ilk kez bir sınıflandırmada rol oynamıştır. Ayrıca çocuk veya yetişkinde ortaya çıkabilen ve gelişimsel olarak bağlantılı olabilecek bozukluklar, aynı bölümlerde gruplandırılmıştır. Bu nedenle, obsesif-kompulsif bozukluklar anksiyete bozukluklarından ayrılarak ve beden dismorfik bozukluğu, istifleme bozukluğu, trikotillomani ve deri yolma bozukluğu gibi tekrarlayan düşünce veya davranışlarla karakterize edilen diğer bozukluklarla gruplanır. Benzer şekilde, travma ve stresörle ilişkili bozukluklar, TSSB ve akut stres bozukluğuna ek olarak reaktif bağlanma bozukluğu, engellenmemiş sosyal katılım bozukluğu ve uyum

bozukluklarını içerir ve daha önce bebeklik, çocukluk ve ergenlik döneminde teşhis edilen bozukluklar arasında yer alan seçici konuşmazlık ve ayrılma anksiyetesi bozuklukları, artık diğer anksiyete bozuklukları ile birlikte sınıflandırılmaktadır. Karışık anksiyete-depresif bozukluk, yapılan takip çalışmalarında stabil bir tanı olarak görülmediğinden DSM-5'te bir kategori olarak yer almamıştır. (74)

Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı -5 (DSM-5)' e göre Anksiyete Bozuklukları şu şekilde sınıflandırılmaktadır; Ayrılma Kaygısı Bozukluğu, Özgül Fobi, Agorafobi, Seçici Konuşmazlık (Mutizm), Yaygın Anksiyete Bozukluğu, Toplumsal Kaygı Bozukluğu (Sosyal Fobi), Panik Bozukluğu, Maddenin veya İlacın Sebep Olduğu Kaygı Bozukluğu, Başka Bir Sağlık Durumunun Sebep Olduğu Kaygı Bozukluğu, Tanımlanmış Başka Bir Kaygı Bozukluğu, Tanımlanmamış Kaygı Bozukluğu.(75)

Yaşlı anksiyete bozukluğu tanılı hastalarda göğüs ağrısı ve kardiyak belirtiler sıklıkla bildirilmektedir. Bir çalışmada yaşlı kalp hastalarının %36'sında anksiyete bozukluğu eştanısı olduğu saptanmıştır ve anksiyete belirtilerinin gelecekte koroner kalp hastalığı gelişimini yordadığı gösterilmiştir. Başka bir çalışmada agorafobinin beş yıllık izlemde kötü kardiyak prognozu yordayan bir etmen olduğu da ortaya konmuştur. KOAH olan yaşlıların yarısına yakınının ağır anksiyete belirtileri gösterebildiği bildirilmektedir. Bu hastalarda eşlik eden anksiyete ve depresyonun hastalığın seyrini olumsuz etkilediği ve artmış mortalite oranları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. 60 yaş ve üzeri bireylerde yapılan uzunlamasına bir çalışma anksiyetenin standardize mini mental test ile belirlenen gelecekteki bilişsel bozulmayı yordayan önemli bir etmen olduğunu, klinik açıdan anlamlı anksiyetesi olan bireylerin anksiyetesi olmayan bireylere göre takipte bilişsel bozulma yaşamaları 4 kat daha olası olduğu bildirilmiştir. (6)

"Eşik altı anksiyete bozukluğu" olarak adlandırılan durumda, bir anksiyete bozukluğu için tanı kriterlerinin tam olarak karşılanmadığı düzeye kadar anksiyete düzeyi artabilir. Literatürde tam olarak bir anksiyete bozukluğu tanı kriterlerine sahip olmamak olarak geçen 'eşik altı anksiyete bozukluğu' tanımının neyi kapsadığı veya hangi tanımın en iyi olduğu konusunda bir fikir birliği yoktur, bu

alandaki yapılmış olan çalışmalar incelendiğinde tanımların; semptomların sayısı ve süresi, karşılaması gereken DSM kriterlerinin sayısı, müdahalenin gerekli olup olmadığı açısından farklılık gösterdiği görülmüştür. (76–78) Genel nüfusta yapılan bir psikiyatrik epidemiyolojik kohort çalışması olan 'Hollanda Ruh Sağlığı Araştırması ve İnsidans Çalışması-2'nin (NEMESIS-2) verilerinin kullanıldığı, 4528 yetişkin arasında eşik altı anksiyete bozukluğunun yaygınlığının, özelliklerinin ve üç yıllık seyrinin değerlendirildiği çalışmada eşik altı anksiyetesi olan grup; anksiyetesi olmayan ve anksiyete bozukluğu olan gruplarla karşılaştırılmış, kalıcı ve ilerleyici eşik altı anksiyete bozukluğu için risk faktörleri araştırılmıştır. Genel popülasyonda eşik altı anksiyete bozukluklarının yaygınlığının %11,4, eşik altı anksiyete bozukluklarının üç yıllık seyrinin heterojen olduğu, katılımcıların %57,3'ünde eşik altı kaygı belirtileri kendi kendini sınırlayıcı nitelikte, %29.0'unda kalıcı nitelikte olduğu ve %13,8'inde anksiyete bozukluğuna ilerlediği saptanmıştır. (79)

2.4. Depresyon

Duygudurum kişinin bir süre için neşeli, üzüntülü, sıkıntılı, öfkeli, taşkın veya çökkün bir duygulanım içinde bulunma halidir. En sık görülen duygudurum bozukluğudur major depresif bozukluk (MDB), üzüntü, çökkünlük, zaman zaman da bunaltıyla birlikte olan duygu durumuyla birlikte isteksizlik, yetersizlik, değersizlik, güçsüzlük, ve karamsarlık duygu ve düşüncelerinin görüldüğü ve konuşma, düşünce, fizyolojik ve psikomotor işlevlerde azalma ile giden ve bir sendrom olarak tanımlanmaktadır. (80)

MDB'nin 12 aylık yaygınlığı yaklaşık %6'dır, ülkeler arasında önemli ölçüde farklılık gösterir. Yaşam boyu yaygınlığı %15-18 üç kat daha yüksektir, her 5 kişiden biri yaşamlarının bir noktasında bir MDB epizodu yaşar. Birinci basamak sağlık hizmetlerine başvuran on hastadan birinde depresif belirtiler vardır. İlk epizod görülme yaşı ergenliğin ortasından 40'lı yaşların ortalarına kadar uzanır, ancak bireylerin %40'ı ilk depresyon dönemini 20 yaşından önce yaşamaktadır ve ortalama başlangıç yaşı 20'li yaşların ortaları olarak kabul

edilebilir. Yaşam boyu, depresyon kadınlarda erkeklere göre neredeyse iki kat daha yaygındır ve her iki cinsiyette de, yaşamın ikinci ve üçüncü dekatlarında prevalansta bir artış, beşinci ve altıncı dekatlarda ise daha küçük bir artış meydana gelir.(81)

MDB'nin patofizyolojisi ile ilgili araştırmalar ile önemli ilerleme kaydedilse de halen hastalığın tüm yönleri tam olarak anlaşılammıştır. Farklı hastalardaki epizodların veya aynı hastada farklı zamanlardaki farklı epizodların altında farklı patofizyolojiler olabilir. Psikososyal stresörler ve biyolojik stresörler farklı patogeneze ile sonuçlanabilir ve farklı müdahalelere yanıt verebilir. Çevresel, epigenetik ve immünolojik faktörler de patogeneze baskın bir rol oynar. (81) Depresif bozukluğun etiolojisi biyolojik, genetik ve psikososyal faktörler olarak ayrı başlıklarda incelense de bu faktörler iç içe ve birbirleriyle yakın etkileşim halindedir. (81) Depresyonun altında yatan patofizyolojik mekanizma karmaşık olmakla birlikte, mevcut kanıtlar, nörotransmitterler ile reseptör duyarlılığı ve regülasyonu arasındaki karmaşık moleküler etkileşimi işaret etmektedir. (82) Depresyonda izlenen işlevsel bozukluklar ya beyin işlevlerinde ortaya çıkan değişikliklerden etkilenecek oluşmakta ya da depresyon bu değişimlerin oluşumunda rol oynamaktadır. Genel kabul ilk olarak nörotransmitter sistemlerindeki dengenin bozulduğu yönündedir yani nörotransmitter işlev patolojileri ilk basamağı oluşturmakta ve bu değişiklikler hücresel düzeydeki patolojileri (protein kinazlar, cAMP, CREB, BDNF, g proteini, gen ifadenmesi ve nöral plastisite patolojileri) etkileyerek depresyon oluşumuna yol açabilmektedir. (83)

Depresyonun patofizyolojisinde önemli yeri olan monoamin hipotezi, depresyonun bir veya daha fazla monoamin düzeyindeki değişiklikten kaynaklandığını öne sürer, serotonin için mevcut kanıtlar MDB tanılı hastalarda serotonin metabolitlerinin azaldığı ve trisiklik antidepressanlar, seçici serotonin geri alım inhibitörleri ve serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörleri gibi antidepressanların beyindeki serotonin seviyelerini arttırdığının gösterilmesine dayanır, uzun süreli antidepressan tedavisinin, presinaptik 5-HT1A somatodendritik otoreseptörlerini downregüle ettiği de gösterilmiştir. 5-HT1A

down regülasyonu, antidepresan yanıtı ile ilişkili olan serotonin salınma olasılığını artırır. (84) Serotonin sentezi için gerekli olan esansiyel bir amino asit olan triptofanın tükenmesi, depresyon için bir antidepresan ile başarılı bir şekilde tedavi edilen hastalarda depresif semptomları indüklediği, tedavi edilmeyen depresif hastalarda ise hiçbir etkisi olmadığı görülmüştür. Bu bulgular, antidepresan ilaç etkileri için serotonin düzeyi artışının gerekli olduğunu ancak serotonin azalmasının depresif semptomların oluşmasında tek başına için etkili olmadığını düşündürmektedir. (85) Depresyonla ilişkilendirilen, serotonerjik iletimdeki genetik anormallikler bulunmaktadır, serotonine bağlı polimorfik bölge (5-HTTLPR), serotonin taşıyıcısını kodlayan gende dejenere bir tekrardır (SLC6A4) ve bu bölgenin s/s genotipi serotonin ekspresyonunda bir azalma ile ve depresyona yatkınlıkla ilişkilendirilmiştir, (86) Benzer şekilde, 5-HT1A otoresptörünün ekspresyonunu kontrol eden Htr1A promotor bölgesinin G(-1019) varyantı, 5-HT1A reseptör ekspresyonunun azalmasıyla ilişkilendirilmiştir, iki polimorfizm de bozulmuş afekt regülasyonu ve depresif semptomlarla ilişkilendirilmiştir. (86)

NA geri alımını engelleyen ve sekresyonunu artıran ilaçların depresyonda etkili olduğunun görülmesiyle kanıtlandığı gibi, NA de duygudurum düzenlemesine katılır. Kronik stresin, nöroendokrin sistem ve immun sistem ile bütünsel olarak ilişkili olan noradrenerjik sistemi değiştirdiği düşünülmektedir, NA üretim ve salınımına örnek olarak kronik stres, lokus seruleusta NE sentezinde yer alan enzim olan tirozin hidroksilazın aktivitesinde bir artışa neden olması ve hipotalamustan CRH salınımının artması ile hipofiz bezinden ACTH salınımı ile adrenal bezden NA ve kortizol salınımına neden olması sayılabilir. (87) Artan kortizol ve NA seviyeleri daha sonra sempatik aktivasyonu ve ve HPA eksenini üzerinde karşılıklı etkileri ve nörotoksik etkileri olduğu gösterilen sitokinlerin salınımını artırır.

Anhedoni ve motivasyon azlığı gibi depresyonun bazı nörovejetatif belirtilerinin ödül sistemi disfonksiyonu ile ilgili olması ve Parkinson Hastalığı gibi primer dopamin üretimi bozukluğu olan nörolojik hastalıkların depresyona neden olabilmesi depresyonun patofizyolojisinde dopaminerjik iletimin ve mezolimbik

yolağın değişimine işaret eden kanıtlardandır. Bupropion gibi antidepresan ajanların beyindeki dopamin seviyelerini arttırması dopaminin duygudurum düzenlemesindeki rolüne dair dolaylı kanıt oluşturur. Yapılan alışmalar, kronik stresin mezolimbik yolakta nöroadaptif değişikliklere neden olduğunu ve bu değişikliklerin BDNF ve nöroplastisitenin değişmişmesinde rol oynadığını göstermiştir. (88) Hayvan deneylerinde glutamaterjik sistemde stresle ilişkili değişiklikler gözlenmesi ve eksitotoksisite ile ilişkisi, antidepresan ve duygudurum dengeleyici ilaçların glutamaterjik etkileri, glutamat salınımını engelleyen ilaçların (lamotrijin, riluzol, lityum gibi) antidepresan özellikler göstermesi, depresyon hastalarında MR spektroskopide anormal glutamat düzeyleri saptanması, tedaviye direli bazı MDB hastalarına verilen tek doz NMDA reseptör antagonisti olan ketaminin, saatler içinde ortaya çıkan güçlü ve hızlı bir antidepresan etkiye yol açtığını gösterilmesi antidepresan tedavi için glutamaterjik sistemin hedeflenmesine yol açmıştır. Ketaminin, glutamaterjik nöronlarda glutamat salınımının inhibisyonunu azaltan, GABA-erjik internöronlardaki NMDA reseptörlerinin antagonizması yoluyla etki ettiği varsayılmaktadır. Bu disinhibisyon daha sonra glutamatın seçici olarak AMPA reseptörlerine bağlanmasıyla bir glutamat dalgalanmasına yol açar. AMPA reseptör uyarımının artışı eEF-2k inhibisyonu, GSK-3 inhibisyonu ve mTOR aktivasyonu gibi birkaç ikinci haberci kaskadına ve nöroplastisitenin artışına yol açar. Ayrıca ketaminin hipokampal piramidal nöronlarda BDNF salınımını ve bu yolla nöroplastisiteyi arttırdığı gösterilmiştir. Mevcut veriler, glutamatın, muhtemelen nöroplastisitenin korunması ile, duygudurum düzenlemesinde rol aldığına işaret etmektedir. (89) (90)

Depresyon açısından en çok çalışılan nöropeptitler substans P, nöropeptit Y (NPY), CRH, galanin ve vasopressindir. Birçok çalışmada, hipotalamus, hipofiz ve adrenal bez aks üzerindeki etkileşime bakılmış, bu eksen üzerinde salınan kortikotropin salgılatıcı hormon, kortizol gibi hormon değişiklikleri incelenmiş ve depresyon hastalarında bu aksın normale göre daha fazla çalıştığı, kortizol düzeylerinin sağlıklı gruba göre daha yüksek geldiği ve yapılan supresyon testlerinde bozulma olduğu gösterilmiştir ve deksametazon/kortikotropin salgılatıcı hormon seviyeleri sağlıklı kontrol gruplarına göre depresyon tanısı olan

grupta daha yüksek saptanmıştır (21,37). Depresyon hastalarında bir başka yolak olan hipotalamus-hipofiz-tiroid aksında da değişiklikler mevcut olup, tirotropin salgılatıcı hormonun yanıtında azalma dolayısıyla tiroid uyarıcı hormon seviyesinde azalma ve tiroksin seviyesinde artış saptanmış, çalışmalarda majör depresif bozukluk ve bu yolak arasında ilişki tam olarak aydınlatılamamıştır (38, 39).

Yapılan başka çalışmalarda depresyonda birçok hormon düzeyi ve nörotransmitter salınımında farklılıklar olduğu tespit edilmiştir. En çok sorumlu tutulan serotonin, noradrenalin, dopamin dışında ayrıca P maddesi, glutamat, GABA, asetilkolin gibi birçok nörotransmitterin, insülin büyüme faktörü, BDNF gibi büyüme faktörlerinin rolü olduğu düşünülmektedir (21, 40, 41). BDNF, merkezi sinir sisteminde nöronların işlevlerini sürdürebilmeleri için önemli bir role sahip bir büyüme faktörüdür. Çeşitli kontrol grupları ile yapılan çalışmalarda depresyon hastalarında BDNF düzeyleri düşük tespit edilmiş, ayrıca deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda merkezi sinir sisteminde BDNF/proBDNF oranında azalma görülmüştür (42, 43).

Eşik altı depresyon, DSM-V'te yer alan tanı ölçütlerini karşılamayan, toplumda %1.4-17.2 yaygınlığı olduğu düşünülen ve prevalansın yaşlılarda veya kronik hastalığı olanlarda daha yüksek olduğu yaşam kalitesinde azalma, artan işlevsellik kaybı sakatlık ve ölüm oranıyla ilişkili bulunan bir durumdur. Hastaların üçte biri ila yarısında orta derecede işlevsel bozuklukluğu vardır ve hastaların en az %10-20'sinde 12 aylık takipte ciddi işlevsellikte bozulma geliştiği saptanmıştır. Çalışmalar, eşik altı depresyonu olan birçok hastanın, majör depresif bozukluk ve diğer ruhsal bozuklukların gelişimi için bir risk faktörü olarak kabul edilen kalıcı depresif belirtilere sahip olduğunu göstermiştir. (91)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik İzin

COVID-19 kliniğinde yatarak takip edilen hastaların anksiyete ve depresif belirti düzeylerinin klinik seyir ile ilişkisi isimli çalışma için 08.05.2021 tarihinde Sağlık Bakanlığı Bilimsel Araştırma Platformuna başvuru yapılmış ve çalışma Sağlık Bakanlığı tarafından onaylanmıştır. Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 09.06.2021 tarih ve 2021-06 sayılı etik kurul kararı ile onaylanmıştır.

3.2. Örneklem Seçimi

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi COVID- 19 kliniğinde 14.06.2021-14.09.2021 tarihleri arasında yatarak takip edilen ve dahil edilme kriterlerini karşılayan kişiler araştırmanın evrenini oluşturacaktır.

3.3. Araştırmaya Alım Ölçütleri

1. COVID-19 servisinde takip edilen ağır pnömoni bulgusu olmayan 18 yaşından büyük erişkinler
2. Son 1 aydır psikiyatrik tedavi almayan bireyler
3. Yapılan Standardize Mini Mental Test (SMMT) skorunun >23 olması

3.4. Araştırmaya Dahil Etmeme Ölçütleri

1. Başlangıçta yoğun bakım ünitesi takibi gerektiren kliniğin olması
2. Başlangıçta ağır pnömoni bulgusu olması
3. Bipolar bozukluk, şizofreni gibi kronik psikiyatrik hastalığın olması

4. Demans veya mental retardasyon tanısının olması
5. Görüşmeye veya soruları yanıtlamaya engel olabilecek işitme veya görme engeli olması
6. Yapılan SMMT skoru 23'ten küçük olması,
7. Yatışından önce sürekli oksijen tedavi gerektiren solunum sistemi hastalığı olması

Covid-19 Kliniğinde 14.06.2021- 14.09.2021 tarihleri arasında toplam 141 hasta takip edilmiştir, dışlama kriterleri nedeniyle 69 hasta (ağır pnömoni bulgusu olan 48 hasta, görüşmeye engel olacak düzeyde işitme kaybına sahip olan 6 hasta, halen psikiyatri tedavi alan 11 hasta, psikotik bozukluk tanısı olan 1 hasta, SSMT skoru 23'ün altında olan 3 hasta) ve yatışının ilk 24 saati içerisinde görüşme yapılamayan 8 hasta, toplam 77 hasta çalışmaya dahil edilememiş olup, toplam 64 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

3.5. Uygulama ve Veri Toplama Araçları

3.5.1. Uygulama

COVID-19 servisine yatırılan dahil olma kriterlerine sahip hastalarla yatışlarının ilk 24 saati içerisinde görüşülerek çalışma prosedürü hakkında gerekli bilgilendirme yapıldıktan sonra, çalışmaya dahil olmayı kabul eden hastaların onamı alınarak bu görüşme dahilinde Standardize Minimental Test (SMMT), sosyodemografik ve klinik veri formu, Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği uygulanmış ve Durumluk- Sürekli Kaygı Envanteri, COVID- 19 Algısı Ölçekleri verilerek formları doldurmaları sağlanmıştır, yaklaşık 20-30 dk süren psikiyatrik değerlendirme yapılmıştır. Klinik seyrin takibi için sosyodemografik ve klinik veri formunun klinik veriler kısmında belirlenen maddeler, hastane bilgi sistemi üzerinden takip edilerek kaydedilmiştir. Tüm ölçüm araçlarının tamamlanmasından sonra ölçeklerin yönergelerine göre puanlandırılmışlardır ve veri setine usulüne uygun kayıt edilmişlerdir.

Başlangıçta T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü COVID-19 Erişkin Hasta Tedavisi Kılavuzu'na göre hastalık şiddeti hafif-orta seyirli pnömoni şiddetinde olan hastaların klinik takiplerindeki hastalık şiddetinin, T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü COVID-19 Erişkin Hasta Tedavisi Kılavuzu'na göre ağır pnömoni veya yoğun bakım ünitesinde takibi gereken hastalık şiddetine ilerlemesi durumunda klinik seyrinde kötüleşme olduğu kabul edilmiştir.

3.5.2. Hipotezler

Bu çalışmada şu hipotezlerin test edilmesi amaçlanmıştır:

Ana Hipotezler

1. Başlangıçtaki anksiyete düzeyleri COVID-19 klinik seyrinde kötüleşme ile ilişkili olacaktır.
2. Başlangıçtaki depresif belirti düzeyleri COVID-19 klinik seyrinde kötüleşme ile ilişkili olacaktır.

Alt Hipotezler

1. Sosyoekonomik düzeyin düşük olarak tanımlanması COVID-19 klinik seyrinde kötüleşme ile ilişkili olacaktır.
2. Alkol, sigara ve/veya madde kullanımı COVID-19 klinik seyrinde kötüleşme ile ilişkili olacaktır.
3. Psikiyatrik hastalık öyküsü COVID-19 klinik seyrinde kötüleşme ile ilişkili olacaktır.
4. Bilinen kronik hastalık varlığı COVID-19 klinik seyrinde kötüleşme ile ilişkili olacaktır.
5. Başlangıçta COVID-19 Algısı Ölçeği puanlarının yüksekliği başlangıçtaki anksiyete ve depresif belirti düzeyleri ile ilişkili olacaktır.

Bu hipotezlere ek olarak anksiyete ve depresif belirtilerle ilişkili olabilecek sosyodemografik, klinik özelliklerin belirlenmesi de amaçlanmıştır.

3.5.3. Veri Toplama Araçları

Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu: Araştırmacılar tarafından geliştirilen formun ilk bölümünde kişilerin yaş, cinsiyet, eğitim, mesleki, medeni durumu, gelir durumu, şimdiki ve yaşam boyu psikiyatrik hastalığın kısa öyküsü, alkol ve madde kullanımı, kronik hastalığı, aile psikiyatrik hastalığın kısa öyküsü, kendisi ve yakın çevresine ilişkin COVID-19 hastalığının kısa öyküsü, hastaneye başvuru yolu gibi sosyodemografik veriler sorgulanmaktadır. İkinci bölümünde hastalıkla ilişkili ilk yakınmaları, yakınmalarının başlangıcından başvuruya ve yatışa kadar geçen süre, vital bulgular, takipte eklenen belirtiler, klinik takipteki hastalık şiddeti, oksijen tedavisi gerekip gerekmediği, klinik seyirde kötüleşmenin, yoğun bakım ünitesine yatışın, entübasyonun olup olmadığı, hastanede yatış süresi gibi klinik takibe ilişkin veriler yer almaktadır.

Durumluk- Sürekli Kaygı Ölçeği (State-trait anxiety inventory: STAI) : Spielberg ve arkadaşları tarafından 1970 yılında geliştirilen, Öner ve Le Compte tarafından Türkçeye uyarlanan, Likert formatında 20'si durumluluk, 20'si sürekli kaygıyı ölçmeye yönelik toplam 40 maddeden oluşan bir ölçektir. Ölçeğin uygulandığı bireylerin işaretlediği bölümde dört ayrı seçenek bulunmaktadır. Bu seçenekler belirtilen davranışların ve duyguların yoğunluğunu belirlemek amacı ile 'hiç', 'biraz', 'çok', 'tamamen' seçeneklerinden oluşmaktadır. Yüksek puan yüksek kaygı düzeyini, düşük puan ise düşük kaygı düzeyini gösterir. Bu ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik uyarlaması Öner ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. (92)

Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ): Hamilton (1960) tarafından geliştirilen kişilerdeki depresyon şiddetini derecelendirmek ve değişimini ölçmek için klinisyen tarafından uygulanan 17 soruluk bir ölçektir. Son 2 hafta içinde yaşanan depresyon semptomları bu ölçek ile sorgulanır, her soru 0-4 arasında puanlanmıştır. Kesme puanı 7 olarak kabul edilmiştir. Ülkemiz için geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Akdemir ve ark. Tarafından yapılmıştır.(93)

Standardize Mini Mental Test (SMMT): Mini-Mental Durum Muayenesi testi 1975'te ilk kez Folstein ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır. Test global olarak bilişsel düzeyin saptanmasında kullanılabilecek, kısa, kullanışlı ve standardize bir metottur. Mini Mental Test, kısa bir eğitim almış hekim, hemşire ve psikologlarca 10 dakika gibi bir süre içinde, poliklinik koşulları ya da yatak başında uygulanabilir bir testtir. Yönelim, kayıt hafızası, dikkat ve hesaplama, hatırlama ve lisan olmak üzere beş ana başlık altında toplanmış on bir maddeden oluşmakta ve toplam puan olan 30 üzerinden değerlendirilmektedir. Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Güngen ve ark. tarafından yapılmıştır. Geçerlik ve güvenilirlik çalışmasında 23/24 eşik değerinin MMSE'nin Türk yaşlılarında hafif demansın tanısında oldukça yüksek duyarlık ve özgüllüğe sahip olduğu bulunmuştur. (94)

COVID-19 Algısı Ölçeği (CAÖ), COVID-19'un Kontrolü Algısı Ölçeği (CKAÖ): COVID-19 ile ilgili algı ve tutum ölçekleri 2020 yılında psikiyatri, psikiyatri hemşireliği ve psikoloji bilim dalı çalışanlarının ortaklaşa çalışması ile geliştirilmiştir. COVID-19 Hastalık Algısı Ölçeği, yedi maddeden oluşmaktadır. Beşli likert yapıda olan ölçek, iki alt boyuttan oluşmaktadır. Yüksek puanlar hastalıkla ilgili tehlikelilik algısının ve virüsün bulaştırıcılığının fazla olduğu algısını gösterir. COVID-19'un Kontrolü Algısı Ölçeği, beşli likert yapıda 14 maddeden oluşmaktadır, üç alt boyuttan oluşmaktadır. Yüksek puanlar hastalığın kontrol edilebileceği inancını yansıtmaktadır. Geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır. (95)

3.6. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 22.0 paket programı (Windows için) kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistiklerde, sürekli değişkenler için ortalama±standart sapma ve kategorik değişkenlerde frekans ve yüzde değerleri verilmiştir. İki grup arasındaki sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında, öncelikle parametrik varsayımlar değerlendirilerek t testi kullanılmış, normal dağılıma uymayan verilerin analizinde ise nonparametrik Mann-Whitney U testi

kullanılmıştır. İki grup arasında kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Sürekli değişkenlerin birbiri ile olan korelasyon analizlerinde normal dağılıma uyanlarda Pearson, uymayanlarda Spearman korelasyon analizi yapıldı. Korelasyon katsayısı (r) 0,00-0,24 zayıf, 0,25-0,49 orta, 0,50-0,74 güçlü 0,75-1,00 çok güçlü korelasyon olarak kabul edildi. Çoklu analizde lojistik regresyon analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.



4. BULGULAR

4.1. Sosyodemografik ve Klinik Özelliklere İlişkin Veriler

Çalışmaya COVID-19 kliniğine yatırılan toplam 64 hasta katılmıştır. Hastaların yaş ortalaması $56,50 \pm 16,02$ yıldır. Katılımcıların %35,9'u (n=23) kadın, %64,1'i (n=41) erkekti, %78,1'i (n=50) şehir merkezi, %21,9'u (n=14) köy/kasaba bölgesinde yaşamaktaydı. Ortalama eğitim yılı $8,53 \pm 5,12$ yıldır. Hastaların %6,3'ü (n=4) eğitimsiz, %7,8'i (n=5) okur-yazar olduklarını, %32,8'i (n=21) ilkokul, %9,4'ü (n=6) ortaokul, %14,1'i (n=9) lise, %10,9'u (n=7) yüksekokul, %17,2'si (n=11) üniversite, %1,6'sı (n=1) yüksek lisans/doktora eğitimi aldığını bildirdi. Hastaların %6,3'ü (n=4) bekar, %76,6'sı (n=49) evli, %9,4 (n=6) eşi vefat etmiş, %7,8 (n=5) boşanmış medeni durumundaydı, %43,8'i (n=28) çalışıyor, %56,3'ü (n=36) çalışmıyordu, %1,6'sı (n=1) ekonomik durumunu iyi olarak tanımlarken, %7,8'i (n=5) iyi, %48,4'ü (n=31) orta, %31,3'ü (n=20) kötü, %10,9'u (n=7) çok kötü olarak tanımladı. (Tablo 4.1)

Tablo 4.1 Hastaların sosyodemografik verilerinin dağılımı

		Ort.±SS./n (%)
Yaş		56,50±16,02
Cinsiyet	Kadın	23 (35,9)
	Erkek	41 (64,1)
Yaşadığı yer	Şehir Merkezi	50 (78,1)
	Köy/Kasaba	14 (21,9)
Eğitim düzeyi	Eğitimsiz	4 (6,3)
	Okur-yazar	5 (7,8)
	İlkokul	21 (32,8)
	Ortaokul	6 (9,4)
	Lise	9 (14,1)
	Yüksekokul	7 (10,9)
	Üniversite	11 (17,2)
Yüksek Lisans/Doktora	1 (1,6)	

Toplam eğitim yılı		8,53±5,12
Medeni durum	Bekar	4 (6,3)
	Evli	49 (76,6)
	Eşi vefat etmiş	6 (9,4)
	Boşanmış	5 (7,8)
Çalışma durumu	Çalışıyor	28 (43,8)
	Çalışmıyor	36 (56,3)
Tanımlanan Ekonomik Durum	Çok iyi	1 (1,6)
	İyi	5 (7,8)
	Orta	31 (48,4)
	Kötü	20 (31,3)
	Çok kötü	7 (10,9)
Ort.±SS: Ortalama±Standart sapma		

Katılımcıların %15,6'sı (n=10) sigara kullandığını, % 29,7'si (n=19) bir süre kullanıp bırakmış olduğunu, %34,4'ü (n=22) alkol kullandığını, %7,8'i (n=5) bir süre kullanıp bırakmış olduğunu, %98,4'ü (n=63) hiç madde kullanmadığını, %1,6'sı (n=1) bir süre kullanıp bırakmış olduğunu bildirdi. Düzenli egzersiz yaptığını bildirenlerin oranı %37,5 (n=24) idi. (Tablo 4.2)

Tablo 4.2 Hastaların alışkanlık durumlarının dağılımı

		n (%)
Sigara kullanımı	Var	10 (15,6)
	Bir süre kullandım, bıraktım	19 (29,7)
	Hiç kullanmadım	35 (54,7)
Alkol kullanımı	Var	22 (34,4)
	Bir süre kullandım, bıraktım	5 (7,8)
	Hiç kullanmadım	37 (57,8)
Madde kullanımı	Bir süre kullandım, bıraktım	1 (1,6)
	Hiç kullanmadım	63 (98,4)
Düzenli egzersiz	Var	24 (37,5)
	Yok	40 (62,5)

Hastaların %60,9'unun (n=39) bilinen fiziksel hastalığı, %54,7'sinin (n=35) düzenli kullandığı ilaç, %51,6'sının (n=33) daha önce hastanede yatış öyküsü, %43,8'inin (n=28) ameliyat öyküsü, %17,2'sinin (n=11) psikiyatrik hastalık öyküsü, %28,1'inin (n=18) ailesinde psikiyatrik hastalık öyküsü, %31,3'ünün (n=20) bu yatışından önce COVID-19 enfeksiyonu geçirme öyküsü, %76,6'sının (n=49) yakınında COVID-19 enfeksiyonu veya enfeksiyon şüphesi ile takip edilme öyküsü, %32,8'inin (n=21) yakınında COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle ölüm öyküsü vardı. (Tablo 4.3)

Tablo 4.3 Hastaların özgeçmiş ve soygeçmişlerine ilişkin veriler

		n (%)
Bilinen hastalık	Var	39 (60,9)
	Yok	25 (39,1)
Düzenli kullandığı ilaç	Var	35 (54,7)
	Yok	29 (45,3)
Hastanede yatış öyküsü	Var	33 (51,6)
	Yok	31 (48,4)
Ameliyat öyküsü	Var	28 (43,8)
	Yok	36 (56,3)
Psikiyatrik hastalık öyküsü	Var	11 (17,2)
	Yok	53 (82,8)
Ailede psikiyatrik hastalık öyküsü	Var	18 (28,1)
	Yok	46 (71,9)
COVID öyküsü	Var	20 (31,3)
	Yok	44 (68,8)
Yakınında COVID öyküsü	Var	49 (76,6)
	Yok	15 (23,4)
Yakınında COVID nedeniyle ölüm öyküsü	Var	21 (32,8)
	Yok	43 (67,2)

Çalışmaya alınan hastaların %53,1'inde (n=34) ateş, %68,8'inde (n=44) öksürük, %20,3'ünde (n=13) balgam, %40,6'sında (n=26) dispne, %50'sinde (n=32) GİS semptomları, %79,7'sinde (n=51) halsizlik, %23,4'ünde (n=15) miyalji, %17,2'sinde (n=11) tat ve koku kaybı, %32,8'inde (n=21) iştahsızlık, %34,4'ünde (n=22) baş ağrısı, %4,7'sinde (n=3) artralji, %3,1'inde (n=2) baş dönmesi, %3,1'inde (n=2) göğüs ağrısı, %1,6'sında (n=1) boğaz ağrısı COVID-19 enfeksiyonu ile ilişkili ilk belirtiler olarak bulundu. (Tablo 4.4)

Tablo 4.4 Hastaların COVID-19 enfeksiyonu ile ilişkili ilk belirtileri

		n (%)
Ateş	Var	34 (53,1)
	Yok	30 (46,9)
Öksürük	Var	44 (68,8)
	Yok	20 (31,3)
Balgam	Var	13 (20,3)
	Yok	51 (79,7)
Dispne	Var	26 (40,6)
	Yok	38 (59,4)
GİS semptomları	Var	32 (50,0)
	Yok	32 (50,0)
Halsizlik	Var	51 (79,7)
	Yok	13 (20,3)
Miyalji	Var	15 (23,4)
	Yok	49 (76,6)
Tat ve koku alamama	Var	11 (17,2)
	Yok	53 (82,8)
İştahsızlık	Var	21 (32,8)
	Yok	43 (67,2)
Baş ağrısı	Var	22 (34,4)
	Yok	42 (65,6)
Diğer belirtiler	Var	9 (14,1)
	Yok	55 (85,9)

Diğer belirtiler	Artralji	3 (4,7)
	Baş dönmesi	2 (3,1)
	Boğaz ağrısı	1 (1,6)
	Göğüs ağrısı	2 (3,1)
	Senkop	1 (1,6)

Klinik veriler incelendiğinde, hastaların bir sağlık merkezine başvurusuna kadar geçen sürenin $2,61 \pm 1,94$ gün, hastane yatışı yapılanaya kadar geçen sürenin $5,67 \pm 2,88$ gün olduğu, %48,4'ünün (n=31) takipte yeni eklenen bir belirti yaşadığı görüldü. Hastaların takibinde %1,6'sında (n=1) ateş, %1,6'sında (n=1) öksürük, %26,6'sında (n=17) dispne, %9,4'ünde (n=6) GİS semptomları, %1,6'sında (n=1) halsizlik, %4,7'sinde (n=3) miyalji, %1,6'sında (n=1) tat ve koku kaybı, %1,6'sında (n=1) baş ağrısı belirtileri mevcut kliniğe eklenmişti. Hastalık şiddeti Sağlık Bakanlığı COVID-19 Kılavuzuna göre hafif-orta pnömoni olan hastaların yatışı sırasında %56,3'ü (n=36) oda havasında bakılan oksijen satürasyonu >93 olduğundan diğerlerine göre daha hafif hastalık şiddetine sahipti. Hastaların yatışları sırasında SpO2 değeri $92,92 \pm 3,41$ idi. %43,8'inin (n=28) oksijen ihtiyacında artış olduğu, %39,1'inin (n=25) COVID kliniğinde kötüleşme olduğu, %20,3'ünün (n=13) yoğun bakım ünitesine devredildiği, %10,9'unun (n=7) entübe edildiği ve vefat ettiği saptandı. Hastanede yatış süresi ortalama $10,84 \pm 7,34$ gündü. (Tablo 4.5)

Tablo 4.5 COVID-19 enfeksiyonu ile ilişkili klinik veriler

		Ort.±SS./n (%)
Başvuruya kadar geçen süre (gün)		$2,61 \pm 1,94$
Hastane yatışına kadar geçen süre (gün)		$5,67 \pm 2,88$
Takipte eklenen belirti	Var	31 (48,4)
	Yok	33 (51,6)
Takipte eklenen belirti	Ateş	1 (1,6)
	Öksürük	1 (1,6)
	Dispne	17 (26,6)
	GİS semptomları	6 (9,4)
	Halsizlik	1 (1,6)
	Miyalji	3 (4,7)
	Tat ve koku alamama	1 (1,6)

	Baş ağrısı	1 (1,6)
Yatışında hastalık şiddeti	Hafif-orta pnömoni	64 (100,0)
Yatışında hastalık şiddeti	Hafif	36 (56,3)
	Orta	28 (43,8)
Yatışında SpO2		92,92±3,41
Oksijen ihtiyacında artış	Var	28 (43,8)
	Yok	36 (56,3)
COVID-19 kliniğinde kötüleşme	Var	25 (39,1)
	Yok	39 (60,9)
YBÜ yatışı	Var	13 (20,3)
	Yok	51 (79,7)
Entübasyon	Var	7 (10,9)
	Yok	57 (89,1)
Vefat	Var	7 (10,9)
	Yok	57 (89,1)
Hastanede yatış süresi (gün)		10,84 ±7,34

Hastaların %56,3'ü (n=36) üniversite hastanesine, %42,2'si (n=27) devlet hastanesine ilk başvurularını yapmıştı. Yatış öncesinde hastaların %28,1'i (n=18) bir yakını ile, %48,4'ü (n=31) ambulans ile hastaneye ulaşmıştı. (Tablo 4.6)

Tablo 4.6 Hastaların ilk başvurdukları kurum ve ulaşım şeklinin dağılımı

		n (%)
İlk başvuru kurum	Üniversite Hastanesi	36 (56,3)
	Devlet Hastanesi	27 (42,2)
	Özel Hastane	1 (1,6)
Hastaneye ulaşım şekli	Bir yakını ile	18 (28,1)
	Kendisi	15 (23,4)
	Ambulans ile	31 (48,4)

Hastalara uygulanan STAI-Durumluk anksiyete puanı 42,64±11,51, STAI-Sürekli Anksiyete puanı 37,09±9,11, HDDÖ puanı 6,42±5,2, COVID-19 Algısı puanı 7,89±1,39, COVID-19 Kontrolü Algısı puanı 8,50±1,84, SMMT puanı 28,59±1,67 saptandı. (Tablo 4.7)

Tablo 4.7 Hastalara uygulanan psikometrik testler

	Ort.	SS.	Minimum	Maksimum
STAI-Durumluk Anksiyete	42,64	11,51	20	75

STAI-Sürekli Anksiyete	37,09	9,11	23	56
HDDÖ	6,42	5,2	1	22
COVID-19 Algısı	7,89	1,39	4,66	12,25
COVID-19 Kontrolü Algısı	8,50	1,84	4,75	13,25
SMMT	28,59	1,67	24	30

Hastaların %29,7'sinin (n=19) STAI-Sürekli Anksiyete puanının, %48,4'ünün (n=31) STAI-Durumluk Anksiyete puanının 40 puanın üzerinde olduğu, %12,5'inin (n=12,5) HDDÖ puanının 7'nin üzerinde olduğu görüldü. (Tablo 4.8)

Tablo 4.8 Hastalara uygulanan psikometrik değerlendirme araçlarının kesme puanlarına göre incelenmesi

		n (%)
STAI-Sürekli Anksiyete	≤40 puan	45 (70,3)
	>40 puan	19 (29,7)
STAI-Durumluk Anksiyete	≤40 puan	33 (51,6)
	>40 puan	31 (48,4)
HDDÖ	≤7 puan	56 (87,5)
	>7 puan	8 (12,5)

4.2. COVID-19 Kliniğinde Kötüleşme ile Ölçek Puanları ve Diğer Değişkenlerin İlişkisi

COVID-19 kliniğinde kötüleşme olan hastaların STAI- Sürekli Anksiyete puanlarının $41,12 \pm 8,47$, Durumluk Anksiyete puanlarının $46,16 \pm 8,47$ olduğu, COVID-19 kliniğinde kötüleşme olmayan hastaların STAI- Sürekli Anksiyete puanlarının $34,51 \pm 8,65$, Durumluk Anksiyete puanlarının $40,38 \pm 11,48$ olduğu, iki grup arasında anlamlı fark olduğu görüldü. (sırasıyla $p=0,002$ $p=0,026$) (Tablo 4.9)

Tablo 4.9 COVID-19 kliniğinde kötüleşme olan ve olmayan hastaların ölçek puanlarının değerlendirilmesi

	COVID-19 kliniğinde kötüleşme olan grup Ort.±SS	COVID-19 kliniğinde kötüleşme olmayan grup Ort.±SS	p

STAI-Sürekli Anksiyete	41,12±8,47	34,51±8,65	0,002^a
STAI-Durumluk Anksiyete	46,16±8,47	40,38±11,48	0,026^a
HDDÖ	8,04±5,50	5,38±4,90	0,32 ^a
COVID-19 Kontrolü Algısı	8,78±1,58	8,32±1,99	0,19 ^b
COVID-19 Algısı	8,23±0,99	7,67±1,56	0,065 ^b
SMMT	28,36±1,70	28,74±1,66	0,32 ^a

a: Mann Whitney U Testi b: Bağımsız Gruplarda T Testi

COVID-19 kliniğinde kötüleşme olan ve olmayan grup arasında yaş, cinsiyet, tanımlanan ekonomik durum, sigara ve alkol kullanımı açısından anlamlı farklılık saptanmadı. (Tablo 4.10)

Tablo 4.10 COVID-19 kliniğinde kötüleşme olan ve olmayan hastaların yaş, cinsiyet, tanımlanan ekonomik durum, sigara ve alkol kullanımı açısından değerlendirilmesi

		COVID-19 kliniğinde kötüleşme olan grup n (%)	COVID-19 kliniğinde kötüleşme olmayan grup n (%)	p
Yaş	55 ve altı	10 (30,3)	23 (67,9)	0,13 ^a
	56 ve üstü	15 (48,4)	16 (51,6)	
Cinsiyet	Kadın	10 (43,5)	13 (56,5)	0,58 ^a
	Erkek	15 (36,6)	26 (63,4)	
Tanımlanan Ekonomik Durum	Kötü	14 (51,9)	13 (48,1)	0,07 ^a
	Diğer	11 (29,7)	26 (70,3)	
Sigara kullanımı	Var	4 (40)	6 (60)	0,94 ^a
	Yok	21 (38,9)	33 (61,1)	
Alkol kullanımı	Var	6 (27,3)	16 (72,7)	0,16 ^a
	Yok	19 (45,2)	23 (54,8)	

a: ki-kare

COVID-19 kliniğinde kötüleşme olan ve olmayan hastalar arasında daha önce hastanede yatış öyküsü açısından anlamlı fark olduğu görüldü. ($p=0,009$) (Tablo 4.11)

Tablo 4.11 COVID-19 kliniğinde kötüleşme olan ve olmayan hastaların özgeçmiş ve soygeçmişlerinin değerlendirilmesi

		COVID-19 kliniğinde kötüleşme olan grup n (%)	COVID-19 kliniğinde kötüleşme olmayan grup n (%)	p
Bilinen fiziksel hastalık	Var	17 (43,6)	22 (56,4)	0,354 ^a
	Yok	8 (32,0)	17 (68,0)	
Ameliyat öyküsü	Var	14 (50,0)	14 (50,0)	0,114 ^a
	Yok	11 (30,6)	25 (69,4)	
Hastanede yatış öyküsü	Var	18 (54,5)	15 (45,5)	0,009^a
	Yok	7 (22,6)	24 (77,4)	
Psikiyatrik Hastalık Öyküsü	Var	6 (54,5)	5 (45,5)	0,315 ^a
	Yok	19 (35,8)	34 (64,2)	
Ailede psikiyatrik hastalık öyküsü	Var	10 (55,6)	8 (44,4)	0,153 ^a
	Yok	15 (32,6)	31 (67,4)	
COVID öyküsü	Var	7 (35)	13 (65)	0,65 ^a
	Yok	18 (40,9)	26 (56,1)	

a: ki-kare

4.3. Anksiyete ve Depresif Belirti Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Psikometrik ölçümler ile sosyodemografik verilerin ilişkisi incelendiğinde STAI-Sürekli anksiyete skorlarının kadınlarda ($42,43\pm 9,29$) erkeklere ($34,09\pm 7,60$) göre ($p=0,001$); ortaokul ve altı eğitim durumu olanlarda ($39\pm 9,17$) lise ve üzeri eğitim durumu olanlara ($34,64\pm 8,59$) göre ($p=0,028$); ekonomik durumunu kötü ve çok kötü olarak tanımlayanlarda ($40,07\pm 9,77$) diğerlerine ($34,91\pm 8,06$) göre ($p=0,019$) anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı. HDDÖ skorlarının ortaokul ve altı eğitim durumu olanlarda ($7,83\pm 5,57$) lise ve üzeri eğitim durumu olanlara ($4,60\pm 3,93$) göre ($p=0,009$); ekonomik durumunu kötü ve

çok kötü olarak tanımlayanlarda ($8,07\pm6,21$) diğerlerine ($5,21\pm4,14$) göre ($p=0,044$) anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı. (Tablo 4.12)

Tablo 4.12 Sosyodemografik veriler ile anksiyete ve depresif belirti düzeylerinin ilişkisi

		STAI-Süreklilik		STAI-Durumluluk		HDDÖ	
		Ort.	SS	Ort.	SS	Ort.	SS
Yaş	55 ve altı	38,12	10,23	43,42	12,43	6,66	5,54
	56 ve üstü	36,00	7,78	41,80	10,59	6,16	5,03
		$p=0,35^a$		$p=0,57^a$		$p=0,70^a$	
Cinsiyet	Kadın	42,43	9,29	45,08	9,95	6,43	4,64
	Erkek	34,09	7,60	41,26	12,20	6,41	5,64
		$p=0,001^b$		$P=0,13^b$		$p=0,61^b$	
Yaşadığı Yer	Şehir merkezi	37,36	9,54	42,50	11,65	6,16	5,34
	Köy/Kasaba	36,14	7,63	43,14	11,42	7,35	5,07
		$p=0,78^b$		$p=0,86^b$		$p=0,20^b$	
Eğitim Durumu	Ortaokul ve altı	39,00	9,17	44,30	12,28	7,83	5,77
	Lise ve üzeri	34,64	8,59	40,50	10,26	4,60	3,93
		$p=0,028^b$		$p=0,86^b$		$p=0,009^b$	
Medeni Durum	Evli	37,10	8,79	42,38	11,44	5,95	4,69
	Bekar	37,06	10,44	43,46	12,12	7,93	6,80
		$P=0,66^b$		$P=0,75^a$		$P=0,54^b$	
Tanımlanan Ekonomik Durum	Kötü	40,07	9,77	45,03	11,20	8,07	6,21
	Diğer	34,91	8,06	40,89	11,57	5,21	4,14
		$p=0,019^b$		$p=0,15^a$		$p=0,044^b$	

a: t testi b: Mann Whitney U

STAI-Süreklilik anksiyete skorlarının ameliyat öyküsü olanlarda ($41,21\pm10,11$) olmayanlara ($33,88\pm6,83$) göre ($p=0,006$); daha önce hastanede yatış öyküsü olanlarda ($40,96\pm10,04$) olmayanlara ($32,96\pm5,73$) göre ($p<0,001$); hastaneye ambulansla ulaşanlarda ($41,38\pm9,65$) diğerlerine ($33,06\pm6,45$) göre ($p<0,001$), düzenli egzersiz yapmadığını bildirenlerde ($39,15\pm9,49$) düzenli egzersiz yaptığını bildirenlere ($33,66\pm7,43$) göre ($p=0,028$) anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulundu. HDDÖ skorlarının yakınında COVID-19 öyküsü olmayanlarda ($9,40\pm6,23$) olanlara ($5,51\pm4,63$) göre ($p=0,023$) anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü. (Tablo 4.13)

Tablo 4.13 Özgeçmiş ve soygeçmiş özellikleri ile anksiyete ve depresif belirti düzeylerinin ilişkisi

		STAI-Sürekli		STAI-Durumluk		HDDÖ	
		Ort.	SS	Ort.	SS	Ort.	SS
Bilinen fiziksel hastalık	Var	38,64	9,13	41,79	9,91	6,87	5,89
	Yok	34,68	8,72	43,96	13,77	5,72	4,11
		p=0,91 ^b		p=0,63 ^b		p=0,68 ^b	
Ameliyat öyküsü	Var	41,21	10,11	44,85	12,16	7,21	6,17
	Yok	33,88	6,83	40,91	10,84	5,80	4,43
		p=0,006 ^b		p=0,11 ^b		p=0,54	
Hastanede yatış öyküsü	Var	40,96	10,04	44,39	11,89	7,30	5,97
	Yok	32,96	5,73	40,77	10,98	5,48	4,30
		p<0,001 ^a		p=0,21 ^a		p=0,28	
Psikiyatrik Hastalık Öyküsü	Var	38,72	10,88	43,18	13,97	8,63	6,80
	Yok	36,75	8,79	42,52	11,09	5,96	4,84
		p=0,76 ^b		p=0,84 ^b		p=0,29 ^b	
Ailede psikiyatrik hastalık öyküsü	Var	40,83	10,00	44,38	7,92	7,94	6,03
	Yok	35,63	33,50	41,95	12,65	5,82	4,88
		p=0,10 ^b		p=0,19 ^b		p=0,19 ^b	
COVID öyküsü	Var	40,20	9,99	39,75	10,25	6,65	5,41
	Yok	35,68	8,43	43,95	11,92	6,31	5,26
		p=0,06 ^b		p=0,25 ^b		p=0,81 ^b	
Yakınında COVID öyküsü	Var	36,61	8,78	41,40	9,59	5,51	4,63
	Yok	38,66	10,30	46,66	16,08	9,40	6,23
		p=0,50 ^b		p=0,24 ^a		p=0,023 ^b	
Yakınında COVID nedeniyle ölüm öyküsü	Var	36,71	9,86	41,42	10,05	5,00	4,87
	Yok	37,27	8,84	43,23	12,23	7,11	5,36
		p=0,53 ^b		p=0,56 ^a		p=0,07 ^b	
Hastaneye ulaşım şekli	Ambulans	41,38	9,65	44,64	11,60	7,54	5,96
	Diğer	33,06	6,45	40,75	11,27	5,36	4,35
		p<0,001 ^a		p=0,17 ^a		p=0,09 ^a	
Düzenli egzersiz	Var	33,66	7,43	40,20	11,60	4,75	3,51
	Yok	39,15	9,49	44,10	11,35	7,42	5,90
		p=0,028 ^b		p=0,10 ^b		p=0,10 ^b	
Alkol kullanımı	Var	34,81	9,02	43,36	12,81	6,18	6,09
	Yok	38,28	9,04	42,26	10,90	6,54	4,85
		p=0,143 ^b		p=0,71 ^a		p=0,29	
Sigara kullanımı	Var	34,30	11,22	41,80	15,31	6,60	7,53
	Yok	37,61	8,70	42,79	10,84	6,38	4,83
		p=0,134 ^b		p=0,80 ^a		p=0,42	
Başvuruya kadar geçen süre	≤2 gün	36,23	9,19	43,00	12,65	6,54	5,57
	≥3 gün	38,85	8,91	41,90	8,96	6,09	4,68
		p=0,129 ^b		p=0,724 ^a		p=0,835 ^b	

Hastane yatışına kadar geçen süre	≤5 gün	38,44	9,14	43,88	11,13	7,08	5,82
	≥6 gün	35,56	8,99	41,23	11,96	5,66	4,54
		p=0,211 ^a		p=0,363 ^a		p=0,285 ^a	

a: t testi b: Mann Whitney U

4.4. Korelasyon Analizleri

STAI-Sürekli Anksiyete puanları ile STAI-Durumluk Anksiyete puanları ($r=0,631$ $p<0,001$) ve HDDÖ puanları ($r=0,579$, $p<0,001$) arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif korelasyon, SMMT puanları ($r=-0,268$, $p=0,032$) arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde negatif korelasyon olduğu gözlenmiştir. (Tablo 4.14)

STAI-Durumluk Anksiyete puanları ile CKAÖ puanları ($r=-0,311$ $p=0,012$) ve SMMT puanları ($r=-0,327$, $p=0,008$) arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde negatif korelasyon olduğu, HDDÖ puanları ($r=0,589$, $p<0,001$) arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif korelasyon olduğu gözlenmiştir. (Tablo 4.14)

HDDÖ puanları ile SMMT puanları ($r=0,431$, $p<0,001$) arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde negatif korelasyon olduğu gözlenmiştir. (Tablo 4.14)

Tablo 4.14 Psikometrik değerlendirme araçlarının korelasyon analizi

		STAI-Durumluk Anksiyete	CKAÖ	CAÖ	HDDÖ	SMMT
STAI-Sürekli Anksiyete	r	0,631**	-0,171	0,215	0,579**	-0,268*
	p	<0,001	0,178	0,088	<0,001	0,032
STAI-Durumluk Anksiyete	r		-0,311*	0,234	0,589**	-0,327**
	p		0,012	0,063	<0,001	0,008
CKAÖ	r			-0,008	-,169	-,066
	p			0,949	0,181	0,602
CAÖ	r				0,046	0,088
	p				0,720	0,488
HDDÖ	r					-0,431**
	p					<0,001

STAI-Sürekli Anksiyete puanları ile toplam eğitim yılı ($r=-0,302$, $p=0,015$), arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde negatif korelasyon olduğu, beden kitle indeksi ($r=0,376$, $p=0,002$) ve hastanede yatış süresi ($r=0,355$, $p=0,004$) arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif korelasyon olduğu gözlenmiştir. (Tablo 4.15)

STAI- Durumluk Anksiyete puanları ile hastanede yatış süresi ($r=0,318$, $p=0,011$) arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif korelasyon olduğu gözlenmiştir. (Tablo 4.15)

HDDÖ puanları ile toplam eğitim yılı ($r=-0,334$, $p=0,007$) arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde negatif korelasyon olduğu, hastanede yatış süresi ($r=0,352$, $p=0,004$) arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif korelasyon olduğu gözlenmiştir. (Tablo 4.15)

Tablo 4.15 Anksiyete ve depresif belirti düzeyleri ile toplam eğitim yılı, beden kitle indeksi, hastanede yatış süresinin korelasyonu

		STAI-Sürekli Anksiyete	STAI-Durumluk Anksiyete	HDDÖ
Toplam eğitim yılı	r	-0,302^a	-0,185 ^a	-0,334^a
	p	0,015	0,144	0,007
VKI kg/m ²	r	0,376^a	0,198 ^a	0,208 ^a
	p	0,002	0,116	0,099
Hastanede yatış süresi/gün	r	0,355^a	0,318^a	0,352^a
	p	0,004	0,011	0,004

a:Spearman korelasyon analizi

Sistemik inflamatuvar yanıt indeksi (SII: systemic immune-inflammation index=trombositXnötrofil/lenfosit) ile STAI- Durumluk Anksiyete puanları ($r=0,248$, $p=0,048$) arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde zayıf korelasyon olduğu görülmüştür. (Tablo 4.16)

Tablo 4.16 Anksiyete ve Depresif Belirtilerin inflamatuvar parametreler ile korelasyonu

		STAI-Sürekli Anksiyete	STAI- Durumluk Anksiyete	HDDÖ
CRP	r	0,073	-0,062	0,123
	p	0,567	0,627	0,334
NLR	r	0,020	0,103	0,055
	p	0,875	0,420	0,668
SII	r	0,094	0,248^a	0,085
	p	0,459	0,048^a	0,506

a:Spearman korelasyon analizi NLR: Nötrofil Lenfosit Oranı (nötrofil/lenfosit) SII: systemic immune-inflammation index (trombositXnötrofil/lenfosit)

4.5. COVID-19 Kliniğinde Kötüleşme Yordayıcıları için Lojistik Regresyon Analizi

COVID-19 kliniğinde kötüleşme yordayıcıları için yapılan tek değişkenli lojistik regresyon analizine göre yaş (p=0,040, OR=1,044, %95GA 1,002-1,088), cinsiyet (p=0,238, OR=2,404, %95GA 0,559-10,335), hastanede yatış öyküsü (p=0,253, OR=2,141, %95GA 0,580-7,910), STAI- sürekli anksiyete (p=0,013, OR=1,114, %95GA 1,023-1,212) değerleri Tablo 4.17’de verilmiştir. (Tablo 4.17)

Tablo 4.17 COVID-19 Kliniğinde Kötüleşme Yordayıcıları için Lojistik Regresyon Analizi

	Odds Oranı (%95 GA)	P
Yaş	1,044 (1,002-1,088)	0,040
Cinsiyet	2,404 (0,559-10,335)	0,238
Hastanede yatış öyküsü	2,141 (0,580-7,910)	0,253
Sürekli anksiyete	1,114 (1,023-1,212)	0,013

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada COVID-19 kliniğinde yatırılarak tedavi edilen başlangıçtaki hastalık şiddeti hafif-orta pnömoni olan toplam 64 hastanın yatışlarının ilk 24 saatinde psikiyatrik görüşme ve değerlendirme araçları ile sosyodemografik verileri, hastane yatışı sırasında saptanan bazı laboratuvar değerleri kaydedilmiş, anksiyete ve depresif belirti düzeyleri belirlenmiş, bu belirtilerin klinik seyirde kötüleşme ile ilişkili olup olmadığı değerlendirilmiştir.

COVID-19 tedavisi sırasında hastalık şiddetindeki değişim izlenmiş ve takipte hastaların %39,1'inde hastalığın Sağlık Bakanlığı'nın COVID-19 Erişkin Hasta Tedavisi Kılavuzuna göre belirlenen daha şiddetli bir evreye ilerlediği, COVID-19 klinik seyirinde kötüleşme olduğu görülmüştür. COVID-19 kliniğinde kötüleşme olan ve olmayan gruplarda yaş, cinsiyet, tanımlanan ekonomik durum, sigara ve alkol kullanımı, psikiyatrik hastalık öyküsü (anksiyete bozukluğu ve depresyon) arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. COVID-19 kliniğinde kötüleşme olan grupta yatışın ilk gününde değerlendirilen sürekli ve durumluk anksiyete düzeylerinin kötüleşme olmayan gruba göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür, depresif belirti düzeylerinin ortalaması kötüleşme olan grupta daha fazla olsa da anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Hastaların yaş ortalaması $56,50 \pm 16,02$ yılıdır. Katılımcıların, %64,1'i erkekti. Hastaların %60,9'unun bilinen fiziksel hastalığı, %51,6'sının daha önce hastanede yatış öyküsü, %43,8'inin ameliyat öyküsü vardı. Çalışmamızın bulguları COVID-19 enfeksiyonunun yaşlı, kronik hastalığı olan bireyleri ve erkek cinsiyeti daha çok etkilediğiyle ilişkili mevcut verilerle uyumludur. (96)(97)(98)

Sigara kullanımı COVID-19 riskini artırdığı düşünülen bir faktördür. Sigara içen bireylerde bazı mekanizmaların solunum yolu enfeksiyonu riskini artırabileceği düşünülmektedir. Sigara viral enfeksiyon riskini artırabileceği birçok mekanizma vardır, epitel aktivasyonu gibi hava yolu biyolojisindeki değişiklikleri ve bozulmuş mukosilyer klirens, mukus hipersekresyonu, fibrozis ve epitelyal bariyer disfonksiyonu gibi solunum yollarındaki belirgin yapısal değişiklikler bu

mekanizmalardan bazılarıdır. (99) Sigara ile immün sistem fonksiyonunun bozulması, makrofaj ve sitokin etkilerinin azalması ve dolayısıyla enfeksiyona karşı savunma mekanizmalarının zayıflaması söz konusudur. Viral enfeksiyon olan influenza enfeksiyonu ile yapılan çalışmalarda sigara içenlerin virüsle enfekte olma olasılıklarının içmeyenlere göre 5 kat fazla olduğu bulunmuştur. (100) SARS-CoV-2 virüsünün hücreye girişi için ACE-2 reseptörünün önemli bir yol olduğu bilinmektedir ve çalışmalarda sigara içmenin nikotinic asetilkolin reseptörlerinin muhtemelen α -7 alt tipi aracılığıyla solunum epitelinde ACE-2 reseptör ekspresyonunu artırdığını gösterilmiştir. (101) Bu verilere göre sigara içenlere virüs bulaşının daha sık olması beklenebilir. Yapılan bir meta-analizde yatarak tedavi gören 32.849 hastanın verileri incelendiğinde 1501 kişinin halen sigara içtiği, mevcut ve daha önce sigara kullanımı olanların %25,6 oranında olduğu ve mevcut sigara kullanımının ciddi ve kritik COVID-19 enfeksiyonu riskini artırdığı saptanmıştır. (102) Bugüne kadar yapılan çalışmaların çoğu, sigara içmek ile COVID-19 semptomlarının kötüleşmesi arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir, (103) (104) (105) sigara ile COVID-19 enfeksiyonu arasında ters bir ilişki olduğunu ya da bir ilişki saptanmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur. COVID-19 ile hastaneye yatırılan hastalarda sigara içme prevalansının genel popülasyondaki sigara içme prevalansından daha düşük olduğunu, (106) COVID-19 enfeksiyonu geçiren ve hayatta kalanlarda sigara içme oranının daha yüksek olduğunu (25) bildiren çalışmalar vardır. Yaptığımız çalışmada halen sigara içenlerin oranı %15,6, hiç kullanmayanların oranı ise %54,7 olarak bulunmuş olup, COVID-19 kliniğinde kötüleşme olan ve olmayan gruplarda halen sigara içenler arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Sigara içme durumunun COVID-19 enfeksiyonu geçirme, hastaneye yatış, hastalık şiddeti ve ölüm oranlarıyla ilişkisini araştırmayı amaçlayan bir derlemede hiç sigara içmeyenlere kıyasla halen sigara içenlerde, SARS-CoV-2 enfeksiyonu riskinin daha düşük bulunduğu, halen sigara içme durumu ile hastaneye yatış ve mortalite arasında önemli bir ilişkinin bulunmadığı bildirilmiştir. (106) Aynı çalışmada sigara içme öyküsü olanlarda hiç sigara içmeyenlere göre hastane yatışı, daha şiddetli hastalık geçirme ve ölüm riskinin daha yüksek bulunduğu bildirilmiş ve bulunan ilişkilerin nedenselliğinin belirsiz olduğu vurgulanarak nikotinin COVID-19

enfeksiyonuna karşı hiperinflamasyon yanıtını azaltma yoluyla olası koruyucu rolü olabileceği de tartışılmıştır. (106) İngiltere ve Fransa'dan hastane verilerinin incelendiği çalışmalarda halen sigara içenlerde COVID-19 ilişkili ölüme karşı hafif bir koruyucu etki bulunduğu bildirilmiştir. (107) (108) Literatürdeki çelişkili sonuçların netleşmesi için karıştırıcı faktörlerin daha az olduğu uzunlamasına takip çalışmalarının, nikotin replasman tedavisi ile karşılaştırılabilen çalışmaların yapılması gerekmektedir. Çalışmamızda COVID-19 kliniğinde kötüleşme olan ve olmayan hastalar arasında halen sigara içme durumunda anlamlı farklılık olmaması, sigara ile prognoz ilişkisini araştıran çalışmalarda genellikle tüm hastalık şiddeti kategorilerinin dahil edilmesinin aksine çalışmamızdaki hastaların aynı hastalık şiddetine sahip olması ile, örneklem sayısının az olması ile ilişkili olabilir. Halen sigara içen bireylerin oranı hastane yatışı sırasında daha şiddetli hastalığı olanlarda daha fazla olabilir ve klinik seyirde kötüleşme ile ilişkili olabilir. Aynı zamanda sigara içme oranı hastanın bildirimine göre belirlenmiştir. Yatan hastalarda kendi bildirimine kıyasla daha yüksek sigara içme oranı olması (109) hastaların yanlış bildirim yapması da mümkündür.

Öksürük, ateş, nefes darlığı, miyalji, eklem ağrısı, göğüs ağrısı, burun akıntısı, koku ve tat bozuklukları, baş ağrısı, boğaz ağrısı, kırgınlık, karın ağrısı, kusma ve ishal gibi GİS belirtileri COVID-19 enfeksiyonunda görülen klinik belirtiler olarak sayılabilir. (24)(110)(111) Çalışmamızda hastaların COVID-19 enfeksiyonu ile ilişkili ilk belirtileri arasında ateş, öksürük, balgam, dispne, halsizlik, miyalji, GİS semptomları, tat ve koku alma bozukluğu, iştahsızlık, baş ağrısı, eklem ağrısı, göğüs ağrısı, baş dönmesi, boğaz ağrısı ve senkop yer almaktaydı. SARS-CoV-2 enfeksiyonunun yaygın semptomları ateş (%83-98), öksürük (%50-82), halsizlik (%25-%44), dispne (%19-%55) ve miyalji (%11-%44) olarak görülmektedir. (112) Benzer şekilde çalışmaya alınan hastaların COVID-19 enfeksiyonu ile ilişkili ilk belirtileri %53,1'inde ateş, %68,8'inde öksürük, %40,6'sında dispne, %79,7'sinde halsizlik, %23,4'ünde miyalji yaygın semptomlar arasında yer almaktaydı.

Hastanede yatarak tedavi edildikten sonra COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle yeniden hastaneye yatırılma oranları %3,6- %7,1 arasında

değişmektedir (113)(114) Yalnızca yatan hastaların değil COVID-19 PCR pozitif saptanan tüm vakaların izlendiği bir kohort çalışmasında ve takip edilen vakalarda reenfeksiyon oranı %41,1 olarak belirtilmiştir. (115) Bu çalışmada daha önce COVID-19 enfeksiyonu tanısı aldığını bildirenlerin oranı %31,3 bulunmuştur, daha önceki COVID-19 tanıları sırasında hastane yatışları olup olmadığı bilinmemektedir. Reenfeksiyon oranları ile ilgili net veriler olmasa da farklı suşlarla yeniden enfeksiyonun olduğu ve bildirilen vaka serileri incelendiğinde çoğunluğun benzer şiddette hastalık geçirdiği fakat daha şiddetli enfeksiyon tablolarının da olabildiği görülmektedir. (116) Yeniden enfekte olmuş hastaların çoğunun semptomatik hastalık geçirdiği, (117) yeniden yaşanan enfeksiyon döneminin ilk enfeksiyona göre daha az şiddetli olduğu bildirilmiştir. (115) Yaptığımız çalışmada COVID-19 kliniğinde kötüleşme olmayan grupta daha önce COVID-19 enfeksiyonu geçirdiğini bildirenlerin oranı daha fazladır, fakat daha önce COVID-19 enfeksiyonu geçirme öyküsü arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu sonuç, doğal enfeksiyonun yeniden enfeksiyona karşı %95,2 koruyucu saptanması ile, reenfeksiyonların ilk enfeksiyonlardan daha az şiddetli olmasıyla ilişkili olabilir. (115) Ayrıca daha önce COVID-19 enfeksiyonu geçirdiğini bildirenlerde hastalığa karşı ilk enfeksiyondan sonra en az yedi ay süren gelişen güçlü immunité ile de ilişkili olabilir. (115) Bununla birlikte çalışmamızda COVID-19 reenfeksiyonunun ne kadar süre sonra ortaya çıktığı, daha önceki hastalık döneminin şiddeti araştırılmamıştır. COVID-19 enfeksiyonu geçirdiğini bildirmeyenler arasında ise daha önce asemptomatik COVID-19 pozitifliği olan vakalar olabilir. Çalışmamızda reenfeksiyon ile COVID-19 klinik seyirindeki kötüleşmenin ilişkili olmadığı görülmüştür.

Yapılan 22 çalışmanın verilerinin incelendiği bir meta-analizde hastalığın başlangıcından hastaneye yatışa kadar geçen ortalama süre 5.5 gün bulunmuştur. (118) Benzer şekilde yaptığımız çalışmada hastane yatışına kadar geçen süre $5,67 \pm 2,88$ gündü. Takip edilen hastaların %20,3'ü (n=13) yoğun bakım ünitesine devredilmiştir. Yapılan çalışmalar yatan hastaların %3-32'sinin komplikasyonların yönetimi için yoğun bakım ünitesine sevk edilmesi gerekebileceğini göstermiştir. (23)(110)(112) COVID-19 kliniklerinde yapılan çalışmalarda bildirilen mortalite oranları şiddete göre değişmekle birlikte %1,1-

%32,5 oranlarında bildirilmiştir.(119)(120)(121) Yapılan bir meta-analizde hastanede yatan hastalardaki ölüm oranı %17,62 olarak bulunmuştur. Çalışmamızdaki mortalite oranı %10,9 saptanmıştır. (122) Çalışmamızdaki mortalite oranının daha düşük saptanması ağır pnömoni tanısı olan bireylerin çalışmaya alınmaması ile ilişkili olabilir. Literatürde bu konuda yapılan çalışmalarda mortalite oranı farklılık göstermektedir, bu durum komplikasyonlar, komorbiditeler, davranışsal ve demografik değişkenler gibi birçok faktörün COVID-19 hastalığının mortalitesinde etkili olması ile açıklanabilir. (122)

Yapılan çalışmalarda psikiyatrik hastalık öyküsü daha yüksek COVID-19 enfeksiyonu geçirme riski ve daha kötü prognozla ilişkili bulunmuştur. (51)(119)(123)(124) Yatarak tedavi gören COVID-19 tanılı, kronik hastalık komorbiditesinin %79 olarak bildirildiği tüm hastaların verilerinin geriye dönük olarak incelendiği bir çalışmada, duygudurum bozukluğu öyküsü ve başvuru sırasındaki antipsikotik tedavi daha yüksek mortalite riski ile ilişkili bulunmuştur. Aynı çalışmada başvuru sırasında anksiyete-uyum bozukluğu tanısı konulmasının hastanede daha uzun yatış süresi ile ilişkili olduğu, antidepresanlar ve anksiyolitikler/hipnotikler ile tedavi öyküsünün daha düşük mortalite oranı ile ilişkili olduğu saptanmıştır. (119) Pandemi öncesinde herhangi bir psikiyatrik hastalık teşhisi bulunan hastaların dahil edildiği bir çalışmada psikiyatrik hastalık öyküsü olan bireylerin COVID-19 enfeksiyonu açısından daha riskli olduğu bildirilmiştir. (123) Yaptığımız çalışmada kronik psikiyatrik hastalığı olan ve halen bir psikiyatrik tedavi alan bireyler dışlanmıştır. Çalışmamızdaki hastaların %17,2'sinde psikiyatrik hastalık ve tedavi öyküsü vardır ve psikiyatrik hastalık öyküsü yalnızca anksiyete bozukluğu ya da depresif bozukluk öyküsünü içermektedir. Çalışmamızda psikiyatrik hastalık öyküsü ile COVID-19 klinik seyirinde kötüleşme arasında ilişki saptanmamıştır. Bu sonuç çalışmamızdaki psikiyatrik hastalık öyküsünün tüm psikiyatrik tanıları içermemesi ile ilişkili olabilir. Psikiyatrik hastalık öyküsünün klinik seyirde kötüleşme ile ilişkili bulunduğu çalışmalarda komorbid fiziksel hastalıkların da fazla olması ile ve kronik psikiyatrik hastalıkları olan bireylerin izolasyonla ilişkili korunma önlemlerine, hijyene dikkat edememeleri, sigara kullanım yaygınlığının fazla olması gibi yaşam tarzındaki değişikliklerle, kullandıkları psikofarmakolojik tedavilerle ilişkili olabilir.

Yatış sırasında mevcut anksiyete düzeyleri klinik seyrinde kötüleşme ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişkili bulunmuştur.

Hastalık şiddetlenmesi ve/veya mortalite ile ilişkili bulunan demografik faktörler arasında 55 yaş üstü ve erkek cinsiyet yer alır. (32) Bu çalışmada COVID-19 klinik seyrinde kötüleşme olan ve olmayan grup arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Çalışmadaki hastaların çoğunluğunu 55 yaş ve altı bireyler oluşturmaktadır ve hastane yatışı sırasında yalnızca hafif-orta pnömoni olan kişiler dahil edilmiştir, erkek cinsiyet daha fazla olsa da yatarak tedavi edilen tüm COVID-19 vakalarının dahil edilmemiş olması bu demografik faktörlerin anlamlı bulunmamasıyla ilişkili olabilir. Kötü prognozla ilişkili bulunan bir diğer faktör de komorbid hastalık varlığı olup,(32)(121) bu çalışmada bilinen komorbid hastalık varlığı klinik kötüleşme ile ilişkili bulunmamakla birlikte daha önce hastane yatışı öyküsü COVID-19 klinik seyrinde kötüleşme ile ilişkili bulunmuştur. Bu sonuç öneklem büyüklüğünün kısıtlı oluşundan, komorbid fiziksel hastalıkların yaygınlığının daha fazla olduğu, yaşlı bireylerin ve ağır pnömoni kliniği olan bireylerin çalışmada dışlanmasından kaynaklanıyor olabilir.

COVID-19'un psikolojik etkilerinin araştırıldığı çoğu çalışmada kadınlardaki anksiyete ve depresif belirti düzeylerinin erkeklerden daha yüksek olduğu saptanmıştır. (125) (126) (127) (128) Hastanede yatarak tedavi edilen COVID-19 enfeksiyonu olan hastalardaki anksiyete ve depresyonun araştırıldığı çalışmalarda (129) (130) da kadınlarda anksiyete ve depresif belirti düzeylerinin daha yüksek saptandığı bildirilmiştir. Pandemi öncesine göre pandemi sırasındaki ruh sağlığını araştıran 53,351 kişinin olduğu bir çalışmada kadınların pandemi sürecinden erkeklere göre daha fazla etkilendiği bildirilmiştir. (128) Bu çalışmada bu verilerle uyumlu olarak pandemi sürecinde hastanede yatarak tedavi gören kadınlarda STAI-Sürekli anksiyete düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır. STAI- Durumluk anksiyete ve depresif belirti düzeyleri kadınlarda daha fazla bulunmuştur fakat iki cinsiyet arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. COVID-19'un psikolojik etkilerinin araştırıldığı araştırıldığı bazı çalışmalarda ise anksiyete ve depresyon prevalansının

cinsiyetler arasında farklılık göstermediği görülmektedir. (131) (132) (133) (134) Pandemi, insanların yaşam koşulları arasındaki farklılıkları daha belirgin hale getirmiştir. Dış ve iç yaşam alanlarına erişim, kalabalık ev halkı, okul ve çocuk bakımı ile ilgili sorunlar, güvenli gıdaya erişim, aile içi şiddet, bağımlılık, internete erişim, sosyal bağlantının sürdürülmesi, ekonomik durum gibi faktörlerin tümü ruh sağlığı ile ilgilidir. (128) (135) Literatüre anksiyete ve depresif belirti düzeylerinin her iki cinsiyette farklı bulunmadığı çalışmaların benzer meslek gruplarında çalışan, benzer sosyokültürel çevrede olduğu bildirilen bireyler arasında yapıldığı görülmektedir. Kadın cinsiyetin anksiyete ve depresif belirti şiddeti açısından daha riskli bulunduğu çalışmaların ise sosyokültürel açıdan daha karma yapıdaki bireylerin olduğu popülasyonlarda incelendiği ya da Orta Doğu ülkelerinde yapıldığı görülmektedir. Bu konuyla ilgili uzunlamasına çalışmaların yapılması gerekmektedir, mevcut veriler kültürel cinsiyet rolleri ile ruh sağlığı sorunlarının gelişimi arasındaki ilişkiye işaret etmektedir.

COVID-19 enfeksiyonunun psikiyatrik sonuçları hem psikolojik stresörlerden (sosyal izolasyon, yeni, şiddetli ve ölümcül bir hastalığın psikolojik etkisi, başkalarına bulaştırma kaygısı ve damgalanma gibi) hem de virüse karşı oluşan immun yanıtın kaynaklanabilir. COVID-19 enfeksiyonunda, SARS ve MERS'e göre daha yüksek seviyelerde T-helper-2 sitokin seviyeleri olduğu bildirilmiş olup (136) daha yüksek sitokin konsantrasyonları daha şiddetli bir klinik seyirle ilişkili gibi görünmektedir. (23) COVID-19 hastalığının şiddetinin C-reaktif protein (CRP), D-dimer ve ferritin gibi inflamatuvar belirteçlerle ilişkili olduğu, nötrofil-lenfosit oranını (NLR) artırdığı ve çeşitli sitokin ve kemokinlerin serum düzeylerini yükselttiği bulunmuştur. (25)(137)(138) Bununla birlikte, sitokin düzensizliğinin psikiyatrik bozukluklarla ilişkilendirilen faktörlerden olduğu bilinmektedir.(139)(140)(141) İnflamasyon yanıtının hastalığın etiolojisinde mi yoksa hastalığın sonucunda mı değiştiği net olarak bilinmemektedir. Anksiyete bozuklukları ve depresif bozukluklar bu konuda en çok çalışılan psikiyatrik hastalıklardır. Anksiyete bozuklukları ve depresyonda hastalığın etiolojisinde inflamasyonun rolü lökosit sayısı, NLR (neutrophil-lymphocyte ratio: nötrofil-lenfosit oranı), CRP gibi inflamatuvar belirteçler ve IL-6 gibi sitokinler ölçülerek araştırılmıştır (142)(143) NLR ve psikiyatrik bozuklukların ilişkisinin incelendiği bir

meta-analizde, birçok psikiyatrik bozuklukta NLR'nin yüksek saptandığı bildirilmiştir. (142) İnflamatuar belirteçlerin depresyon risk artışı ile ilişkisini incelemeyi amaçlayan, uzunlamasına çalışmaların değerlendirildiği bir meta-analizde CRP yüksekliğinin takipte gelişen depresif semptomlarla küçük fakat anlamlı bir ilişkisi olduğu bildirilmiş olup, mevcut verilerle bir risk faktörü ve nedensellik ilişkisi kurulamayacağı belirtilmiştir. (144) Başka bir çalışmada depresif bozukluğu olan ve antidepresan tedavi almayan hastalarda NLR'nin sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiştir. (142) Nöroinflamasyon, kan-beyin bariyerinin bozulması, MSS'ye periferik immün hücre invazyonu, nörotransmisyonun bozulması, HPA aksının disfonksiyonu, mikrogliya aktivasyonu ve indoleamin 2,3-dioksijenaz indüksiyonu gibi süreçlerin hepsi, immün sistem ile psikiyatrik bozukluklarla ilişkilendirilmiş olan psikopatolojik mekanizmaların etkileşim yollarını oluşturur. (141)(145)(146) Bazı çalışmalarda COVID-19 hastalığı olan bireylerin anksiyete düzeyleri ile inflamatuvar markerlar arasında korelasyon olduğu bildirilmiştir. (129)(147) Yapılan diğer çalışmalara bakıldığında; hastaneden taburcu olduktan sonra yapılan değerlendirmede COVID-19 enfeksiyonu semptomlarının başlangıcından 6 ay sonra hastaların %23'ünün anksiyete veya depresyon bildirdikleri bir çalışmada daha şiddetli COVID-19 enfeksiyonunun şiddetli anksiyete veya depresyon için risk faktörü olduğu (49) belirtilmiştir. Bu çalışmada daha şiddetli inflamatuvar yanıt ile ilişkili olduğu düşünülen şiddetli COVID-19 hastalığının (148) anksiyete ve depresif belirtilerle ilişkili bulunduğu fakat inflamatuvar parametrelerle psikiyatrik belirtilerin ilişkisine ve başlangıçtaki psikiyatrik belirtilere dair bir verinin bulunmadığı görülmektedir. COVID-19 enfeksiyonu geçiren ve yatarak tedavi alan hastaların psikiyatrik belirtilerinin taburculuktan 1 ay sonra değerlendirildiği bir çalışmada, hastaların anksiyete ve depresif belirti düzeyleri ile ilk başvuruları sırasındaki CRP, NLR düzeyi arasında ilişki saptanmazken, SII (systemic immune-inflammation index) düzeyi ile ilişkili bulunduğu bildirilmiştir. (52) Hastanede yatan COVID-19 hastalarının ilk üç gününde anksiyete ve depresif belirtilerinin inflamatuvar yanıtla ilişkili olup olmadığını araştıran bir çalışmada ise CRP, NLR düzeyleri ile anksiyete ve depresif belirti düzeyleri arasında ilişki saptanmadığı bildirilmiştir. (130) Bu çalışmalarla uyumlu olarak yaptığımız

çalışmada anksiyete ve depresif belirti düzeyleri ve CRP ve NLR arasında korelasyon saptanmamış olup, SII ile durumluk anksiyete skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde zayıf bir korelasyon olduğu görülmüştür. SII, farklı immün/inflamatuar yanıt yollarında yer alan nötrofil, trombosit ve lenfositin birlikte değerlendirildiği, sistemik inflamasyon ile immün yanıt durumu arasındaki dengenin nesnel bir belirteçidir. (52) Yapılan bu çalışmalar ve COVID-19 hastalığındaki prognostik faktörlerin belirlenmesinin önemi psikiyatrik komorbiditelerin COVID-19 hastalığında inflammatuar yanıtı etkileyip etkilemediği sorusunu akla getirmektedir ve bu alanda daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir. Yaptığımız çalışmada yalnızca yatış sırasındaki anksiyete ve depresif belirti düzeyleri değerlendirilmiştir, uzun süreli izlem yapılmamıştır, izlem yapılsaydı uzun süreli inflammatuar yanıt ile anksiyete ve depresif belirtiler arasında ilişki bulunabilirdi.

Yatan hastalarda akut dönemde depresyon ve anksiyete en sık psikiyatrik belirtiler olarak bildirilmiştir. (53) COVID-19 tanısı ile hastaneye yatırılan ve psikiyatri konsültasyonu istenen 89 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada konsültasyonlardan sonra hastalara en sık deliryum, uyum bozukluğu, depresif bozukluk ve anksiyete bozukluğu tanıları konulduğu saptanmıştır. (149) Aynı çalışmada en sık deliryum tanısının konulduğu, uyum bozukluğu ve anksiyete bozukluğu tanısı alan hastaların tüm psikiyatrik hastalık tanılarının %61,8'ini oluşturduğu bildirilmiştir. Psikiyatrik hastalık tanısı alan kişilerin diğer hastalara göre daha uzun süre hastanede kaldığı ve entübasyon oranlarının daha yüksek olduğu, psikiyatrik hastalık varlığının COVID-19'un seyrini olumsuz etkilediği belirtilmektedir. Yaptığımız çalışmada sürekli ve durumluk anksiyete düzeyleri ile klinik seyirde kötüleşme istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişkili bulunmuştur. Bununla birlikte hastanede yatış süresi ile STAI-Sürekli anksiyete STAI-Durumluk anksiyete ve HDDÖ puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon saptanması da bu verileri destekler niteliktedir. Ek olarak, anksiyetenin akut COVID-19 enfeksiyonunun bir komplikasyonu olan deliryuma (150) eşlik etme ve sıklıkla deliryumdan önce görülme olasılığı olduğu için de erken dönemde anksiyete düzeylerinin belirlenmesi önemli görünmektedir.

COVID-19 enfeksiyonu sonrası psikiyatrik belirtilerin değerlendirildiği çalışmalarda, yatarak tedavi sonrası yüksek oranda anksiyete ve depresif belirti düzeyleri bildirilmiş olup (49)(52)(151)(152)(153) hastalığın başlangıcındaki psikiyatrik belirtilerle ilgili veri bulunmamaktadır. Yaptığımız çalışmada hastaların %29,7'sinin STAI- Sürekli anksiyete puanları, %48,4'ünün STAI- Durumluk anksiyete puanları, %12,5'inin HDDÖ puanları kesme puanının üstünde saptanmıştır. Durumluk anksiyete puanlarına benzer şekilde, 25 çalışmayı içeren bir meta-analiz, COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda anksiyete prevalansının %47 olduğunu bildirmiştir.(53) Bu meta-analizde incelenen çalışmalar COVID-19 hastalığının tüm klinik şiddetlerini içermektedir. Daha hafif şiddette hastaların değerlendirildiği çalışmalarda ise anksiyete prevalansı %20,8, depresyon prevalansı %29,7 bulunmuş olup (154) yaptığımız çalışmada kesme puanlarının üzerinde belirtisi olan hastaların oranları, yapılan çalışmalardaki anksiyete için bildirilen yaygınlık değerleri arasında yer almaktadır. Yaptığımız çalışmaya benzer şekilde COVID-19 tanısı konulduktan sonra 3-7 gün içerisinde anksiyete ve depresif belirti düzeyleri değerlendirilen ayaktan ve yatarak tedavi alan hastaların yer aldığı çalışmada yatan hastaların %19,7'sinin eşik değerin üstünde depresif belirtisi olduğu bildirilmiştir. (155) Bu çalışmada hasta sayısının daha fazla olması, ayaktan tedavi edilen hastaların da değerlendirilmiş olması ve değerlendirmenin öz bildirim ölçekleri ile yapılmış olması yaptığımız çalışmadan daha yüksek oranlarda depresif belirti saptanmasının nedenlerinden olabilir. Yine bu çalışmada başlangıçta ayaktan takip edilen hastaların yatan hastalardan daha yüksek depresif belirtileri olduğu da belirtilmiştir. Hastanede yatan hastaların başlangıçta ve takip eden süreçte değerlendirildiği çalışmalarda ise anksiyete ve depresif belirti düzeylerinin takip değerlendirmelerinde azaldığı bildirilmiştir. (156)(155)(157) Bu veriler, erken psikiyatrik değerlendirmelerin ve psikososyal müdahalelerin önemini, belirti düzeylerinin belirlenmesinin COVID-19 prognozu açısından da önemli olduğunu göstermektedir. Ruh sağlığı sürekliliği modeline göre, psikiyatrik belirtiler ruhsal bozuklukların erken belirtileridir ve uzun süreli, şiddetli belirtileri olan kişilerin ruhsal bozukluklar geliştirmesi daha olasıdır. (158)

Yatan hastalarla yapılan 657 hastanın verilerinin incelendiği bir çalışmada bir aile üyesinin COVID-19 enfeksiyonu nedeni ile ölüm öyküsü olmasının %7 oranında olduğu ve daha yüksek anksiyete düzeyleri için yordayıcı olduğu bulunmuştur. (151) Yaptığımız çalışmada hastaların %32,8'i yakınında COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle ölüm olduğunu bildirmiştir ve bu faktörle anksiyete ve depresif belirtiler arasında ilişki bulunmamıştır, çalışmada sorulan sorunun aile üyeleri ile sınırlandırılmaması ile veya örneklem küçüklüğü ile ilişkili olabilir. Hafif şiddette hastalığı olan COVID-19 hastaları ile yapılan başka bir çalışmada, (159) COVID-19 tanılı meslektaşlara sahip olmak anksiyete için, COVID-19'lu aile üyelerine sahip olmak depresyon için bir risk faktörü olarak bulunmuştur. Çalışmamızda ise beklenenin aksine COVID-19 şüphesi veya tanısı ile takip edilen yakını olduğunu bildirenlerde HDDÖ puanları istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük saptanmıştır. Depresif belirtilere neden olabilen etiyolojik faktörler çok çeşitlidir, bu faktörleri bir arada değerlendirmek gerekmektedir.

Kişinin ailesinde duygudurum bozukluğu geçirmiş kişilerin olması psikiyatrik hastalık riskini 2-4 kat artırır. (83) Ailesinde psikiyatrik hastalık öyküsü olduğunu bildiren hastaların durumluk ve sürekli kaygı düzeyleri ile depresif belirti düzeylerinin ortalamaları bu öykünün bulunmadığı hastalara göre daha yüksek saptanmakla birlikte, aralarında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Bununla birlikte COVID kliniğinde kötüleşme olan ve olmayan gruplarda psikiyatrik hastalık öyküsü (anksiyete bozukluğu ve depresyon) açısından da anlamlı farklılık saptanmamış olup, belirlenen anksiyete ve depresif belirti düzeylerinin büyük oranda COVID-19 hastalığı ve ilişkili faktörlere bağlı olduğu söylenebilir.

COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle yatarak takip edilen hastaların değerlendirildiği bir çalışmada katılımcıların %86,8'inin evli, %24,5'inin çalışmıyor olduğu, %39,6'sının okur yazar olmadığı hastaların %2,8'inin sigara içtiği bildirilmiştir.(160) Bu çalışmada yaş ile depresyon, anksiyete arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadığı, eğitim düzeyi ile depresyonun şiddeti arasında anlamlı ilişki bulunduğu bildirilmiştir. Yaptığımız çalışmada da benzer şekilde yaş ile depresyon anksiyete arasında anlamlı bir ilişki saptanmazken eğitim durumu ortaokul ve öncesi olan hastalarda, eğitim durumu

lise ve devamı olan hastalara göre STAI-Durumluk anksiyete ($p=0,028$) ve HDDÖ puanları ($p=0,009$) anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Sosyoekonomik faktörlerle ilgili olarak ise bu çalışmada uzun bir serbest meslek sahibi ve işçi olarak çalışma geçmişli olan kişilerde, emeklilere ve devlet çalışanlarına göre depresyon gelişme riski daha yüksek bulunmuştur. COVID-19 pandemisi temel ihtiyaçların karşılanması ve ekonomik istikrar konusundaki endişelerin artmasına neden olmuştur. Tanımlanan ekonomik durumu değerlendirdiğimiz çalışmada, ekonomik durumunu kötü ve çok kötü olarak tanımlayanlarda diğerlerine göre sürekli anksiyete ve HDDÖ puanları istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptandı. Çeşitli çalışmalarda sosyoekonomik durum ile eğitimin depresyon arasındaki ilişki arasında farklı bulgular olmakla birlikte çoğu çalışma aralarında ters bir ilişki olduğuna işaret etmektedir.(161) COVID-19 pandemisinden sonra ekonomik sorunların varlığı temel ihtiyaçların karşılanması ve ekonomik istikrar konusunda kaygılara neden olmuştur bu da özellikle mevcut ekonomik koşullardan etkilenme olasılığı daha yüksek olan mesleklere sahip kişilerde depresyon dahil üzere ruh sağlığı bozukluklarının gelişimini etkileyebilir. (162)

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında örneklem sayısının az olması, psikiyatrik belirtilerin uzunlamasına takibinin olmaması, anksiyete düzeyinin değerlendirmesi için diğer çalışmalarda sıklıkla kullanılan hastane anksiyete depresyon ölçeğinin kullanılmamış olması, yatarak takip edilmeyen hastalardan oluşan bir kontrol grubunun bulunmaması yer almaktadır. Hastalık şiddetinin başlangıç değerlendirmesinde her hastada aynı olması, klinik seyrin takibinin yapılmış olması, psikiyatrik hastalık tanısı ve ilaç kullanımı olmayan hastaların alınması çalışmanın güçlü yönleri olarak düşünülebilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak, yaptığımız çalışmada COVID-19 enfeksiyonu nedeni ile yatarak tedavi edilen, kronik psikiyatrik hastalık tanısı ve halen kullanmakta olduğu psikiyatrik tedavi olmayan hastaların, yatışlarının ilk gününde değerlendirilen durumluk ve sürekli anksiyete düzeyleri COVID-19 klinik seyrinde kötüleşme ile ilişkili bulunmuştur. Örneklem sayısı kısıtlı olmakla birlikte cinsiyet, yaş, kronik hastalık varlığının dağılımı COVID-19 kliniğinde yatarak tedavi edilen hastalarla yapılan diğer çalışmalarla uyumludur.

COVID-19 pandemisi sürecinde psikiyatrik belirti ve sendromların arttığı görülmektedir. Pandeminin ruhsal etkileri, mortalite riski olan belirsiz bir hastalık sürecinin varlığı, hastalık geçirme endişesi, izolasyon ve kısıtlama önlemleri gibi çok sayıda psikososyal faktör ruh sağlığını etkilemektedir. Öte yandan COVID-19 enfeksiyonu multisistemik bir hastalık olarak değerlendirilmektedir, halen tartışılmakta olan virüsün ve COVID-19 enfeksiyonunun merkezi sinir sistemine direkt ve hiperinflamatuvar yanıt ile dolaylı etkilerinin nöropsikiyatrik belirtilere yol açması kaçınılmazdır. Enfeksiyon sonrası dönemde saptanan ve uzun süre devam ettiği görülen psikiyatrik belirtiler ise COVID-19 enfeksiyonu ile ilişkili nöropsikiyatrik sekel, post-COVID sendromu gibi kavramları gündeme getirmiştir.

COVID-19 enfeksiyonu geçirenlerde enfeksiyon sonrası dönemde psikiyatrik hastalıkların yaygınlığının arttığı görülmektedir, etiyolojinin aydınlatılabilmesi için büyük örneklem ile, uzunlamasına takibin ve ayrıntılı değerlendirmelerin yapıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır. Yapılan çalışmaların çoğunda COVID-19 kliniğinde yatarak tedavi sonrasında değerlendirilen anksiyete ve depresif belirti düzeyleri tedavi sırasındaki hastalık şiddeti ilişkili bulunmuştur. Psikiyatrik hastalıklar da COVID-19 enfeksiyonunun kötü prognozu ve/veya mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Mevcut veriler, psikiyatrik hastalıklar ile COVID-19 enfeksiyonu arasında iki yönlü bir ilişki olduğunu düşündürmektedir. Psikiyatrik hastalıkların etiyolojisinde inflamasyonun rolü ile ilgili yapılan çalışmalar ve COVID-19 enfeksiyonu geçiren bireylerde anksiyetenin tekrarlayan şekilde en yaygın psikiyatrik belirti olarak saptanıyor olması da anksiyete

belirtilerinin erken dönemde taranmasının birçok açıdan önemli olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda saptanan anksiyete düzeyleri COVID-19 enfeksiyonun şiddetlenmesi ile ilişkili görünmektedir ve anksiyete bozuklukları ve depresif bozukluklar diğer psikiyatrik hastalıklarda olduğu gibi eşik altı belirtilerle başlamakta ve belirtiler şiddetlenip çoğunlukla işlevselliği etkilediğinde tanı almaktadır. Psikiyatrik belirtilerin erken dönemde COVID-19 enfeksiyonuna yönelik tedavi başlanmadan tespit edilmesi, COVID-19 enfeksiyonunun tedavisinde kullanılan ilaçların olası psikiyatrik etkileri karıştırıcı rol oynamadan değerlendirme yapılmasını sağlamaktadır. Aynı zamanda COVID-19 enfeksiyonu sonrasında gelişebilecek psikiyatrik hastalıkları önlemede klinisyenlere risk değerlendirmesi ve erken müdahale imkanı sağlamaktadır. Yapılan erken müdahaleler ile de anksiyete ve depresif belirti düzeylerinin azalması ve bu bağlamda hem enfeksiyon kliniğinin şiddetlenmesi hem de psikiyatrik sekellerin oluşması önlenbilir.

KAYNAKLAR

1. Atzrodt CL, Maknojia I, McCarthy RDP, Oldfield TM, Po J, Ta KTL, et al. A Guide to COVID-19: a global pandemic caused by the novel coronavirus SARS-CoV-2. FEBS J. 2020;287(17):3633–50.
2. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data [Internet]. [cited 2021 Dec 20]. Available from: <https://covid19.who.int/>
3. <https://covid19.saglik.gov.tr/> [Internet]. [cited 2021 Dec 20]. Available from: <https://covid19.saglik.gov.tr/>
4. Santomauro DF, Mantilla Herrera AM, Shadid J, Zheng P, Ashbaugh C, Pigott DM, et al. 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(10312):1700–12.
5. Troyer EA, Kohn JN, Hong S. Are we facing a crashing wave of neuropsychiatric sequelae of COVID-19? Neuropsychiatric symptoms and potential immunologic mechanisms. Brain Behav Immun [Internet]. 2020;87(April):34–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.027>
6. Geriatrik Psikiyatri Temel Kitap. In: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları. 2020. p. 255–71.
7. Demyttenaere K, Heirman E. The blurred line between anxiety and depression: hesitations on comorbidity, thresholds and hierarchy The blurred line between anxiety and depression: hesitations on comorbidity, thresholds and hierarchy. Int Rev Psychiatry [Internet]. Available from: <https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=iirp20>
8. Depression, Anxiety, and Acute Stress Disorder Among Patients Hospitalized With COVID-19: A Prospective Cohort Study. J Acad Consult

- Psychiatry. 2020;(January):19–21.
9. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan M V, McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med* [Internet]. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>
 10. Cyranoski D. Profile of a killer: the complex biology powering the coronavirus pandemic. *Nature*. 2020 May 1;581(7806):22–6.
 11. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak- A n update on the status. Vol. 7, *Military Medical Research*. 2020.
 12. Atezaz Saeed S, Pastis IS, Grace Santos M. COVID-19 and its impact on the brain and Mind-A conceptual model and supporting evidence. *Psychiatr Q* [Internet]. 2022;93:271–84. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11126-022-09980-9>
 13. Fuk-Woo Chan J, Kok K-H, Zhu Z, Chu H, Kai-Wang To K, Yuan S, et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. 2020; Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/>
 14. Zhang Y, Geng X, Tan Y, Li Q, Xu C, Xu J, et al. New understanding of the damage of SARS-CoV-2 infection outside the respiratory system. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2020;127(January):110195. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332220303875?via%3Dihub>
 15. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). *StatPearls* [Internet]. 2022 Feb 5 [cited 2022 Apr 24]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>
 16. Andersen KG, Rambaut A, Ian Lipkin W, Holmes EC, Garry RF. The

proximal origin of SARS-CoV-2. Available from:
<https://doi.org/10.1038/s41591-020-0820-9>

17. Tang X, Wu C, Li X, Song Y, Yao X, Wu X, et al. On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. *Natl Sci Rev*. 2020;7(6):1012–23.
18. Biryukov J, Boydston JA, Dunning RA, Yeager JJ, Wood S, Ferris A, et al. SARS-CoV-2 is rapidly inactivated at high temperature. 2021;19:1773–7. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10311-021-01187-x>
19. Ertürk Ö, Alver DO. Endemik insan koronavirüsü (COVIC-19)'nün, moleküler biyolojisi, replikasyonu, patogenezi ve kaynaklarına genel bakış. *ACTA Biol Turc*. 34(2)(2021):59–75.
20. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, Marder EP, Raz KM, El Burai Felix S, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance — United States, January 22–May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(24):759–65.
21. Gebhard C, Regitz-Zagrosek V, Neuhauser HK, Morgan R, Klein SL. Impact of sex and gender on COVID-19 outcomes in Europe. Vol. 11, *Biology of Sex Differences*. 2020.
22. Hidayat M, Handayani D, Nurwidya F, Andarini SL. Hyperinflammation syndrome in covid-19 disease: Pathogenesis and potential immunomodulatory agents. *Turkish J Immunol*. 2021;9(1):1–11.
23. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506.
24. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med [Internet]*. 2020 Apr 30 [cited 2022 Jan 28];382(18):1708–20. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejMoa2002032>

25. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. The Lancet. 2020 [cited 2022 Jan 28]. p. 395(10229):1054-62.
26. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, Marder EP, Raz KM, El Burai Felix S, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance — United States, January 22–May 30, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep [Internet]. 2020;69(24):759–65. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/php/reporting-pui.html>.
27. T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI HALK SAĞLIĞI GENEL MÜDÜRLÜĞÜ. COVID-19 (SARS-CoV-2 ENFEKSİYONU) ERİŞKİN HASTA TEDAVİSİ. In 2020. p. 6–14. Available from: <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66926/eriskin-hasta-tedavisi.html>
28. Şenyiğit A. COVID-19 Pandemisi. Klinik, Tanı, Tedavi ve Korunma. Dicle Tıp Derg. 2021;48:176–86.
29. Bohn MK, Lippi G, Horvath A, Sethi S, Koch D, Ferrari M, et al. Molecular, serological, and biochemical diagnosis and monitoring of COVID-19: IFCC taskforce evaluation of the latest evidence. Clin Chem Lab Med [Internet]. 2020;58(7). Available from: <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0722>
30. Bozkurt İ, Tezcan Keleş G. COVID-19 Hastalığı Tanı ve Tedavisinde Kullanılan Laboratuvar Testleri. Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilim Enstitüsü Derg. 2021;8(2):380–7.
31. Zorlu D. Güncel Tehdit : Yeni Koronavirüs Hastalığı (Covid-19) ve Türkiye Deneyimi. ASYOD Güncel Göğüs Hast Serisi Kitapları Ed Karadağ M, al Dünya Tıp Kitapevi Ankara. 2021;(August):25–34.
32. Gallo Marin B, Aghagoli G, Lavine K, Yang L, Siff EJ, Chiang SS, et al. Predictors of COVID-19 severity: A literature review. Rev Med Virol. 2021;31(1):1–10.

33. Tabatabaeizadeh S-A. Airborne transmission of COVID-19 and the role of face mask to prevent it: a systematic review and meta-analysis. *Tabatabaeizadeh Eur J Med Res* [Internet]. 2021;26:1. Available from: <https://doi.org/10.1186/s40001-020-00475-6>
34. Prado JG, Zolla-Pazner S, Gavioli R, Sultan AA, Triggle CR, Bansal D, et al. A Comprehensive Review of Viral Characteristics, Transmission, Pathophysiology, Immune Response, and Management of SARS-CoV-2 and COVID-19 as a Basis for Controlling the Pandemic. *Front Immunol* | www.frontiersin.org [Internet]. 2019;12:631139. Available from: www.frontiersin.org
35. Wake AD. Intrauterine Vertical Transmission of SARS-CoV-2 Infection Among Confirmed Cases of Pregnant Women: “A Double Burden for the Pregnant Women”—A Systematic Review. *Glob Pediatr Heal* [Internet]. 2022 Jan 30;9:2333794X2210897. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2333794X221089765>
36. Kotlyar AM, Grechukhina O, Chen A, Popkhadze S, Grimshaw A, Tal O, et al. Vertical transmission of coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2022 Apr 25];224(1):35-53.e3. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.07.049>
37. Yesudhas D, Srivastava A, Gromiha · M Michael. COVID-19 outbreak: history, mechanism, transmission, structural studies and therapeutics. *Infection* [Internet]. 2021;49:199–213. Available from: <https://doi.org/10.1007/s15010-020-01516-2>
38. Tanriverdi ES, Otlu B. COVID-19 Etkeninin Özellikleri. *Mikrobiyoloji ve COVID-19Türkiye Klin*. 2020;1. Baskı.(August):p.7-14.
39. Sonmezer MC. COVID-19: Viroloji, Patogenez, Klinik Özellikler ve Tedavi. *COVID-19 Pandemisi ve Romatolojik Hast 1 Baskı Ankara Türkiye Klin* 2020 p1-8. 2020;(September).

40. Demirci M, Ünlü Ö, Yiğın A, Zeyrek FY. Pathogenesis of SARS-CoV-2 and Immune Response in COVID-19. *Türk Mikrobiyoloji Cemiy Derg.* 2020;(December).
41. Ochani RK, Asad A, Yasmin F, Shaikh S, Khalid H, Batra S, et al. Covid-19 pandemic: From origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management. *Infez Med.* 2021;29(1):20–36.
42. Ibrahim B, Önem E. Coronavirus Disease 2019 (Covid-19): a Literature Review. *Gevher Nesibe J IESDR.* 2021;6(12):56–72.
43. Mutlu O, Uygun İ, Erden F. Koronavirüs Hastalığı (COVID-19) Tedavisinde Kullanılan İlaçlar. *Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilim Derg.* 2020;2019(3):167–73.
44. Sher L. COVID-19, anxiety, sleep disturbances and suicide. *Sleep Med.* 2020;70(January):124.
45. Esterwood E, Saeed SA. Past Epidemics, Natural Disasters, COVID19, and Mental Health: Learning from History as we Deal with the Present and Prepare for the Future. *Psychiatr Q.* 2020;91(4):1121–33.
46. Kendler KS. A prehistory of the diathesis-stress model: Predisposing and exciting causes of insanity in the 19th century. *Am J Psychiatry.* 2020;177(7):576–88.
47. Liu DWY, Fairweather-Schmidt AK, Roberts RM, Burns R, Anstey KJ. Does Resilience Predict Suicidality? A Lifespan Analysis. *Arch Suicide Res.* 2014;18(4):453–64.
48. Deng J, Zhou F, Hou W, Silver Z, Yi Wong C, Chang O, et al. The prevalence of depression, anxiety, and sleep disturbances in COVID-19 patients: a meta-analysis. *Ann NY Acad Sci.* 2020;
49. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month

- consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet* [Internet]. 2021;397(10270):220–32. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32656-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32656-8)
50. Rogers JP, Chesney E, Oliver D, Pollak TA, McGuire P, Fusar-Poli P, et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *The Lancet Psychiatry* [Internet]. 2020;7(7):611–27. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30203-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30203-0)
 51. Taquet M, Luciano S, Geddes JR, Harrison PJ. Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA. *The Lancet Psychiatry* [Internet]. 2021;8(2):130–40. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30462-4](http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30462-4)
 52. Mazza MG, De Lorenzo R, Conte C, Poletti S, Vai B, Bollettini I, et al. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors. *Brain Behav Immun* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2021 Apr 29];89:594–600. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889159120316068>
 53. Deng J, Zhou F, Hou W, Silver Z, Wong CY, Chang O, et al. The prevalence of depression, anxiety, and sleep disturbances in COVID-19 patients: a meta-analysis. *Ann N Y Acad Sci*. 2021;1486(1):90–111.
 54. Qi R, Chen W, Liu S, Thompson PM, Zhang LJ, Xia F, et al. Psychological morbidities and fatigue in patients with confirmed COVID-19 during disease outbreak: prevalence and associated biopsychosocial risk factors. *medRxiv Prepr Serv Heal Sci* [Internet]. 2020; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32511502><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC7273270>
 55. Parra A, Juanes A, Losada CP, Álvarez-Sesmero S, Santana VD, Martí I,

- et al. Psychotic symptoms in COVID-19 patients. A retrospective descriptive study. *Psychiatry Res* [Internet]. 2020;291(May):113254. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113254>
56. Parker C, Slan A, Shalev D, Critchfield A. Abrupt Late-onset Psychosis as a Presentation of Coronavirus 2019 Disease (COVID-19): A Longitudinal Case Report. *J Psychiatr Pract*. 2021;27(2):131–6.
 57. Costardi CG, Cavalcante DA, Macêdo MA, Cerqueira R de O, Rios MC, Noto C, et al. COVID-19 pandemic and distinct patterns of psychotic outbreaks. *Trends Psychiatry Psychother*. 2021;43(4):335–7.
 58. Brown E, Gray R, Lo Monaco S, O'Donoghue B, Nelson B, Thompson A, et al. The potential impact of COVID-19 on psychosis: A rapid review of contemporary epidemic and pandemic research. *Schizophr Res* [Internet]. 2020;222:79–87. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.05.005>
 59. Mcloughlin BC, Miles A, Webb TE, Knopp P, Eyres C, Fabbri A, et al. Functional and cognitive outcomes after COVID-19 delirium. Vol. 11, *European Geriatric Medicine*. 2020. p. 857–62.
 60. Pranata R, Huang I, Lim MA, Yonas E, Vania R, Kuswardhani RAT. Delirium and Mortality in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) – A Systematic Review and Meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr* [Internet]. 2021;95(March):104388. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.archger.2021.104388>
 61. Baller EB, Hogan CS, Fusunyan MA, Ivkovic A, Luccarelli JW, Madva E, et al. Neurocovid: Pharmacological Recommendations for Delirium Associated With COVID-19. *Psychosomatics* [Internet]. 2020;61(6):585–96. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.psych.2020.05.013>
 62. Berrios G. Anxiety disorders: A conceptual history. *J Affect Disord*. 1999;56(2–3):83–94.

63. Tekin M, Tekin A. Effects of Dissociative Symptoms on Clinical Course of Anxiety Disorders. *Psikiyatr Guncel Yaklasimlar - Curr Approaches Psychiatry*. 2014;6(3):1.
64. Sadock B, Sadock V (eds). Aydın H BA (çev. eds). Kaplan and Saddock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. Sekizinci. İstanbul: Güneş Kitabevleri; 2007. 1559–800 p.
65. Thibaut F. Anxiety disorders: A review of current literature. Vol. 19, *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 2017. p. 87–8.
66. Tovote P, Fadok JP, Lüthi A. Neuronal circuits for fear and anxiety. *Nat Rev Neurosci*. 2015;16(6):317–31.
67. Robinson OJ, Pike AC, Cornwell B, Grillon C. The translational neural circuitry of anxiety. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019;90(12):1353–60.
68. Shin LM, Liberzon I. The neurocircuitry of fear, stress, and anxiety disorders. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2010;35(1):169–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/npp.2009.83>
69. Moreno-Rius J. The cerebellum in fear and anxiety-related disorders. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry* [Internet]. 2018;85(December 2017):23–32. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2018.04.002>
70. Awasthi S, Pan H, LeDoux JE, Cloitre M, Altemus M, McEwen B, et al. The bed nucleus of the stria terminalis and functionally linked neurocircuitry modulate emotion processing and HPA axis dysfunction in posttraumatic stress disorder. *NeuroImage Clin* [Internet]. 2020;28(April):102442. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2020.102442>
71. Felger JC. Imaging the role of inflammation in mood and anxiety-related disorders. *Curr Neuropharmacol*. 2018;15:533–58.
72. Mehta ND, Haroon E, Xu X, Woolwine BJ, Li Z, Felger JC. Inflammation negatively correlates with amygdala-ventromedial prefrontal functional

- connectivity in association with anxiety in patients with depression: Preliminary results. *Brain Behav Immun* [Internet]. 2018;73(May):725–30. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2018.07.026>
73. Cohen S, Janicki-Deverts D, Doyle WJ, Miller GE, Frank E, Rabin BS, et al. Chronic stress, glucocorticoid receptor resistance, inflammation, and disease risk. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(16):5995–9.
 74. Crocq MA. A history of anxiety: From Hippocrates to DSM. *Dialogues Clin Neurosci*. 2015;17(3):319–25.
 75. Amerikan Psikiyatri Birliği. Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, Beşinci Baskı (DSM-5), Tanı Ölçütleri Başvuru Elkitabı. Köroğlu E, editor. 2014. 113–127 p.
 76. Meron Ruscio A, Chiu WT, Roy-Byrne P, Stang PE, Stein DJ, Wittchen H-U, et al. Broadening the definition of generalized anxiety disorder: Effects on prevalence and associations with other disorders in the National Comorbidity Survey Replication.
 77. Angst J, Merikangas KR, Preisig M. Subthreshold syndromes of depression and anxiety in the community. *J Clin Psychiatry*. 1997;58(SUPPL. 8):6–10.
 78. Karsten J, Nolen WA, Penninx BWJH, Hartman CA. Subthreshold anxiety better defined by symptom self-report than by diagnostic interview. *J Affect Disord* [Internet]. 2011;129(1–3):236–43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2010.09.006>
 79. Bosman RC, ten Have M, de Graaf R, Muntingh AD, van Balkom AJ, Batelaan NM. Prevalence and course of subthreshold anxiety disorder in the general population: A three-year follow-up study. *J Affect Disord* [Internet]. 2019;247(January):105–13. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.01.018>
 80. Öztürk O, Uluşahin A. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. 13. baskı. Nobel Tıp Kitabevleri; 2015. 261–297 p.

81. Malhi GS, Mann JJ. Depression. *Lancet*. 2018;392(10161):2299–312.
82. Ménard C, Hodes GE, Russo SJ. Pathogenesis of depression: Insights from human and rodent studies. *Neuroscience*. 2016;321:138–62.
83. Helvacı Çelik F, Hocaoğlu Ç. Major Depressive Disorder' Definition, Etiology and Epidemiology: A Review. *J Contemp Med [Internet]*. 2016;6(1):51–66. Available from: <https://doi.org/10.16899/ctd.03180>
84. Richelson E. Pharmacology of antidepressants. *Mayo Clin Proc [Internet]*. 2001;76(5):511–27. Available from: <http://dx.doi.org/10.4065/76.5.511>
85. Bell C, Abrams J, Nutt D. Tryptophan depletion and its implications for psychiatry. Vol. 178, *British Journal of Psychiatry*. 2001. p. 399–405.
86. Caspi A, Hariri AR, Holmes A, Uher R, Moffitt TE. Genetic sensitivity to the environment: the case of the serotonin transporter gene and its implications for studying complex diseases and traits. *Am J Psychiatry [Internet]*. 2010;167:509–27. Available from: <http://ezproxy-prd.bodleian.ox.ac.uk:3179/doi/pdf/10.1176/appi.ajp.2010.09101452>
87. Leonard BE. Stress, norepinephrine and depression. *Acta Neuropsychiatr*. 2002;14(4):173–80.
88. Nestler EJ, Carlezon WA. The Mesolimbic Dopamine Reward Circuit in Depression. *Biol Psychiatry*. 2006;59(12):1151–9.
89. Machado-Vieira R, Salvadore G, DiazGranados N, Ibrahim L, Latov D, Wheeler-Castillo C, et al. New therapeutic targets for mood disorders. *ScientificWorldJournal*. 2010;10:713–26.
90. Iadarola ND, Niciu MJ, Richards EM, Vande Voort JL, Ballard ED, Lundin NB, et al. Ketamine and other N-methyl-D-aspartate receptor antagonists in the treatment of depression: A perspective review. *Ther Adv Chronic Dis*. 2015;6(3):97–114.

91. Kroenke K. When and how to treat subthreshold depression. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2017;317(7):702–4.
92. Büyüköztürk Ş. Araştırmaya Yönelik Kaygı Ölçeğinin Geliştirilmesi Şener Büyüköztürk. *Eğitim Yönetimi.* 1997;3(4):453–64.
93. Akdemir A, Örsel DS, Dağ İ, Türkçapar MH, İşcan N, Özbay H. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliliği-güvenilirliği ve klinikte kullanımı. Vol. 4, *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi.* 1996. p. 251–9.
94. Güngen C, Ertan T, Eker E, Yaşar R, Engin F. Standardize Mini Mental Test'in Türk Toplumunda Hafif Demans Tanısında Geçerlik ve Güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Derg [Internet].* 2002;13(4):273–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12794644>
95. Geniş B, Development of Perception and Attitude Scales Related with COVID-19 Pandemia. *IEDSR Assoc.* 2020;7(7):306–28.
96. Bwire GM. Why Men are More Vulnerable to Covid-19 Than Women?. [Internet]. Vol. 2, *Compr. Clin. Med.* . 2020. p. 874–6. Available from: <https://doi.org/10.1007/s42399-020-00341-w>
97. Yanez ND, Weiss NS, Romand JA, Treggiari MM. COVID-19 mortality risk for older men and women. *BMC Public Health.* 2020;20(1):1–7.
98. Chandrasekaran B, Ganesan TB. Sedentarism and chronic disease risk in COVID 19 lockdown – a scoping review. *Scott Med J.* 2021;66(1):3–10.
99. Shastri MD, Shukla SD, Chong WC, KC R, Dua K, Patel RP, et al. Smoking and COVID-19: What we know so far. *Respir Med [Internet].* 2021;176(October 2020):106237. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106237>
100. van Zyl-Smit RN, Richards G, Leone FT. Tobacco smoking and COVID-19 infection. *Lancet Respir Med [Internet].* 2020;8(7):664–5. Available from:

[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30239-3](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30239-3)

101. Xie J, Zhong R, Wang W, Chen O, Zou Y. COVID-19 and Smoking: What Evidence Needs Our Attention? *Front Physiol.* 2021;12(March):1–9.
102. Reddy RK, Charles WN, Sklavounos A, Dutt A, Seed PT, Khajuria A. The effect of smoking on COVID-19 severity: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2021;93(2):1045–56.
103. Liu W, Tao ZW, Wang L, Yuan ML, Liu K, Zhou L, et al. Analysis of factors associated with disease outcomes in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus disease. *Chin Med J (Engl).* 2020;133(9):1032–8.
104. Zhang J jin, Dong X, Cao Y yuan, Yuan Y dong, Yang Y bin, Yan Y qin, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2020;75(7):1730–41.
105. Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J Infect.* 2020;81(2):e16–25.
106. Simons D, Shahab L, Brown J, Perski O. The association of smoking status with SARS-CoV-2 infection, hospitalization and mortality from COVID-19: a living rapid evidence review with Bayesian meta-analyses (version 7). *Addiction.* 2021;116(6):1319–68.
107. Collaborative TO, Williamson E, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, et al. OpenSAFELY: factors associated with COVID-19-related hospital death in the linked electronic health records of 17 million adult NHS patients. *medRxiv [Internet].* 2020 May 7 [cited 2022 Jun 12];2020.05.06.20092999. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.06.20092999v1>
108. Miyara M, Tubach F, Amoura Z. Low incidence of daily active tobacco smoking in patients with symptomatic COVID-19 infection. *Qeios.* 2020;(April).

109. Benowitz NL, Schultz KE, Haller CA, Wu AHB, Dains KM, Jacob P. Prevalence of smoking assessed biochemically in an urban public hospital: a rationale for routine cotinine screening. *Am J Epidemiol.* 2009;170(7):885–91.
110. Nanshan Chen, Min Zhou, Xuan Dong, Jieming Qu, Fengyun Gong, Yang Han, Yang Qiu, Jingli Wang, Ying Liu, Yuan Wei, Jia'an Xia, Ting Yu, Xinxin Zhang LZ. Epidemiological and clinical Characteristics of 99 Cases of 2019 Novel Coronavirus Pneumonia in Wuhan, China: A Descriptive study. *Lancet* [Internet]. 2020;395(10223):507–13. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673620302117?via%3Dihub>
111. Aysert Yıldız, Pinar ; Dizbay M. COVID-19'un Klinik Bulguları ve Tedavisi. *Gazi Med J.* 2020;31(2A):255–9.
112. Tsai PH, Lai WY, Lin YY, Luo YH, Lin YT, Chen HK, et al. Clinical manifestation and disease progression in COVID-19 infection. *J Chinese Med Assoc* [Internet]. 2021;84(1):3–8. Available from: https://journals.lww.com/jcma/Fulltext/2021/01000/Clinical_manifestation_and_disease_progression_in.2.aspx
113. Atalla E, Kalligeros M, Giampaolo G, Mylona EK, Shehadeh F, Mylonakis E. Readmissions among patients with COVID-19. *Int J Clin Pract.* 2021;75(3):1–10.
114. Subramaniam A, Lim ZJ, Ponnappa Reddy M, Shekar K. Systematic review and meta-analysis of the characteristics and outcomes of readmitted COVID-19 survivors. *Intern Med J.* 2021;51(11):1773–80.
115. Abu-Raddad LJ, Chemaitelly H, Coyle P, Malek JA, Ahmed AA, Mohamoud YA, et al. SARS-CoV-2 antibody-positivity protects against reinfection for at least seven months with 95% efficacy. *EClinicalMedicine* [Internet]. 2021;35:100861. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100861>

116. Wang J, Kaperak C, Sato T, Sakuraba A. COVID-19 reinfection: A rapid systematic review of case reports and case series. *J Investig Med*. 2021;69(6):1253–5.
117. Ren X, Zhou J, Guo J, Hao C, Zheng M, Zhang R, et al. Reinfection in patients with COVID - 19: a systematic review. *Glob Heal Res Policy* [Internet]. 2022;3. Available from: <https://doi.org/10.1186/s41256-022-00245-3>
118. Li J, Huang DQ, Zou B, Yang H, Hui WZ, Rui F, et al. Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. *J Med Virol*. 2021;93(3):1449–58.
119. Diez-Quevedo C, Iglesias-González M, Giralt-López M, Rangil T, Sanagustin D, Moreira M, et al. Mental disorders, psychopharmacological treatments, and mortality in 2150 COVID-19 Spanish inpatients. *Acta Psychiatr Scand* [Internet]. 2021;143(6):526–34. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/acps.13304>
120. Li X, Xu S, Yu M, Wang K, Tao Y, Zhou Y, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2020;146(1):110–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.006>
121. Poblador-Plou B, Carmona-Pírez J, Ioakeim-Skoufa I, Poncel-Falcó A, Bliet-Bueno K, Cano-Del Pozo M, et al. Baseline chronic comorbidity and mortality in laboratory-confirmed COVID-19 cases: Results from the PRECOVID study in Spain. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(14):1–14.
122. Dessie ZG, Zewotir T. Mortality-related risk factors of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 42 studies and 423,117 patients. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2021;21(1). Available from: <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06536-3>

123. Yang H, Chen W, Hu Y, Chen Y, Zeng Y, Sun Y, et al. Pre-pandemic psychiatric disorders and risk of COVID-19: a UK Biobank cohort analysis. *Lancet Heal Longev*. 2020;1(2):e69–79.
124. Lee SW, Yang JM, Moon SY, Yoo IK, Ha EK, Kim SY, et al. Association between mental illness and COVID-19 susceptibility and clinical outcomes in South Korea: a nationwide cohort study. *The Lancet Psychiatry* [Internet]. 2020;7(12):1025–31. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30421-1](http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30421-1)
125. Mazza C, Ricci E, Biondi S, Colasanti M, Ferracuti S, Napoli C, et al. A nationwide survey of psychological distress among Italian people during the COVID-19 pandemic: Immediate psychological responses and associated factors. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(9):1–14.
126. Özdin S, Bayrak Özdin Ş. Levels and predictors of anxiety, depression and health anxiety during COVID-19 pandemic in Turkish society: The importance of gender. *Int J Soc Psychiatry* [Internet]. 2020;66(5):504–11. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7405629/>
127. Hacimusalar Y, Civan A, Burak A, Sinan M. Anxiety and hopelessness levels in COVID-19 pandemic: A comparative study of healthcare professionals and other community sample in Turkey. *J Psychiatr Res* [Internet]. 2020;(January). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7372275/>
128. Pierce M, Hope H, Ford T, Hatch S, Hotopf M, John A, et al. Mental health before and during the COVID-19 pandemic: a longitudinal probability sample survey of the UK population. *The Lancet Psychiatry* [Internet]. 2020;7(10):883–92. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30308-4](http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30308-4)
129. Parker C, Shalev D, Hsu I, Shenoy A, Cheung S, Nash S, et al. Depression, Anxiety, and Acute Stress Disorder Among Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019: A Prospective Cohort Study. *J Acad Consult*

- Psychiatry [Internet]. 2021;62(2):211–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psych.2020.10.001>
130. Kahve AC, Kaya H, Okuyucu M, Goka E, Barun S, Hacimusalar Y. Do anxiety and depression levels affect the inflammation response in patients hospitalized for COVID-19. *Psychiatry Investig* [Internet]. 2021;18(6):505–12. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8256149/>
131. Cénat JM, Blais-Rochette C, Kokou-Kpolou CK, Noorishad PG, Mukunzi JN, McIntee SE, et al. Prevalence of symptoms of depression, anxiety, insomnia, posttraumatic stress disorder, and psychological distress among populations affected by the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res*. 2021;295(June 2020).
132. Cao W, Fang Z, Hou G, Han M, Xu X, Dong J, et al. The psychological impact of the COVID-19 epidemic on college students in China. *Psychiatry Res* [Internet]. 2020;287(March):112934. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.112934>
133. Chen Y, Zhou H, Zhou Y, Zhou F. Prevalence of self-reported depression and anxiety among pediatric medical staff members during the COVID-19 outbreak in Guiyang, China. *Psychiatry Res*. 2020 Jun 1;288.
134. Huang Y, Zhao N. Mental health burden for the public affected by the COVID-19 outbreak in China: Who will be the high-risk group? *Psychol Heal Med* [Internet]. 2021;26(1):23–34. Available from: <https://doi.org/10.1080/13548506.2020.1754438>
135. Cable N, Sacker A. Validating overcrowding measures using the UK Household Longitudinal Study. *SSM - Popul Heal* [Internet]. 2019;8(June):100439. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ssmph.2019.100439>
136. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the ‘Cytokine

- Storm” in COVID-19.’ *J Infect* [Internet]. 2020;80(6):607–13. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.037>
137. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest*. 2020;130(5):2620–9.
 138. Gong J, Dong H, Xia QS, Huang Z yi, Wang D kun, Zhao Y, et al. Correlation analysis between disease severity and inflammation-related parameters in patients with COVID-19: a retrospective study. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):1–7.
 139. Köhler CA, Freitas TH, Maes M, de Andrade NQ, Liu CS, Fernandes BS, et al. Peripheral cytokine and chemokine alterations in depression: a meta-analysis of 82 studies. *Acta Psychiatr Scand*. 2017;135(5):373–87.
 140. Renna ME, O’Toole MS, Spaeth PE, Lekander M, Mennin DS. The association between anxiety, traumatic stress, and obsessive–compulsive disorders and chronic inflammation: A systematic review and meta-analysis. *Depress Anxiety*. 2018;35(11):1081–94.
 141. Benedetti F, Aggio V, Pratesi ML, Greco G, Furlan R. Neuroinflammation in Bipolar Depression. *Front Psychiatry*. 2020;11(February):1–12.
 142. Demir S, Atli A, Bulut M, İbiloğlu AO, Ggüneş M, Kaya MC, et al. Neutrophil–lymphocyte ratio in patients with major depressive disorder undergoing no pharmacological therapy. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015;11:2253–8.
 143. Parsons C, Roberts R, Mills NT. Review: Inflammation and anxiety-based disorders in children and adolescents – a systematic review and meta-analysis. *Child Adolesc Ment Health*. 2021;26(2):143–56.
 144. Valkanova V, Ebmeier KP, Allan CL. CRP, IL-6 and depression: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Affect Disord* [Internet]. 2013;150(3):736–44. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2013.06.004>

145. Dantzer R. Neuroimmune interactions: From the brain to the immune system and vice versa. *Physiol Rev.* 2018;98(1):477–504.
146. Najjar S, Pearlman DM, Alper K, Najjar A, Devinsky O. Neuroinflammation and psychiatric illness. *J Neuroinflammation.* 2013;10.
147. Hu Y, Chen Y, Zheng Y, You C, Tan J, Hu L, et al. Factors related to mental health of inpatients with COVID-19 in Wuhan, China. *Brain Behav Immun* [Internet]. 2020;89(May):587–93. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.07.016>
148. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* [Internet]. 2020;395(10229):1033–4. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
149. Turan Ş, Poyraz BÇ, Aksoy Poyraz C, Demirel ÖF, Tanrıöver Aydın E, Uçar Bostan B, et al. Characteristics and outcomes of COVID-19 inpatients who underwent psychiatric consultations. *Asian J Psychiatr.* 2021;57(November 2020).
150. Iqbal Y, Al Abdulla MA, Albrahim S, Latoo J, Kumar R, Haddad PM. Psychiatric presentation of patients with acute SARS-CoV-2 infection: a retrospective review of 50 consecutive patients seen by a consultation-liaison psychiatry team. *BJPsych Open.* 2020;6(5):1–5.
151. Liu D, Baumeister RF, Veilleux JC, Chen C, Liu W, Yue Y, et al. Risk factors associated with mental illness in hospital discharged patients infected with COVID-19 in Wuhan, China. *Psychiatry Res* [Internet]. 2020;292(July):113297. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113297>
152. Tomasoni D, Bai F, Castoldi R, Barbanotti D, Falcinella C, Mulè G, et al. Anxiety and depression symptoms after virological clearance of COVID-19:

- A cross-sectional study in Milan, Italy. *J Med Virol*. 2021;93(2):1175–9.
153. Poyraz BÇ, Poyraz CA, Olgun Y, Gürel Ö, Alkan S, Özdemir YE, et al. Psychiatric morbidity and protracted symptoms after COVID-19. *Psychiatry Res*. 2021;295(November 2020).
 154. Zhang J, Lu H, Zeng H, Zhang S, Du Q, Jiang T, et al. The differential psychological distress of populations affected by the COVID-19 pandemic. *Brain Behav Immun [Internet]*. 2020;87(April):49–50. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.031>
 155. Hos Y, Onar D, Kalkan A. Factors associated with progression of depression , anxiety , and stress-related symptoms in outpatients and inpatients with COVID-19 : A longitudinal study. *PsyCh J*. 2022;(December 2021):1–10.
 156. Speth MM, Singer-Cornelius T, Oberle M, Gengler I, Brockmeier SJ, Sedaghat AR. Mood, Anxiety and Olfactory Dysfunction in COVID-19: Evidence of Central Nervous System Involvement? *Laryngoscope*. 2020;130(11):2520–5.
 157. Xie Q, Liu XB, Xu YM, Zhong BL. Understanding the psychiatric symptoms of COVID-19: a meta-analysis of studies assessing psychiatric symptoms in Chinese patients with and survivors of COVID-19 and SARS by using the Symptom Checklist-90-Revised. *Transl Psychiatry [Internet]*. 2021;11(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41398-021-01416-5>
 158. Chen SP, Chang WP, Stuart H. Self-reflection and screening mental health on Canadian campuses: validation of the mental health continuum model. *BMC Psychol*. 2020;8(1):1–8.
 159. Zhang J, Yang Z, Wang X, Li J, Dong L, Wang F, et al. The relationship between resilience, anxiety and depression among patients with mild symptoms of COVID-19 in China: A cross-sectional study. *J Clin Nurs [Internet]*. 2020;29(21–22):4020–9. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32702192/>

160. Zandifar A, Badrfam R, Yazdani S, Arzaghi SM, Rahimi F, Ghasemi S, et al. Prevalence and severity of depression, anxiety, stress and perceived stress in hospitalized patients with COVID-19. *J Diabetes Metab Disord*. [revista en Internet] 2020 [acceso 3 de noviembre de 2021]; 19(2): 1431–1438. 2020;1431–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7594988/>
161. Lorant V, Deliège D, Eaton W, Robert A, Philippot P, Ansseau M. Socioeconomic inequalities in depression: A meta-analysis. *Am J Epidemiol*. 2003;157(2):98–112.
162. Torales J, O'Higgins M, Castaldelli-Maia JM, Ventriglio A. The outbreak of COVID-19 coronavirus and its impact on global mental health. *Int J Soc Psychiatry*. 2020;66(4):317–20.

EKLER

EK 1: Gönüllü Bilgilendirme ve Onam Formu



ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRME FORMU					
Doküman:	Form- 11	Revizyon No:	02	Revizyon Tarihi:	23 / 01 / 2012

- 1. Çalışmanın adı:** COVID- 19 kliniğinde yatarak takip edilen hastaların anksiyete ve depresif belirti düzeylerinin klinik seyir ile ilişkisi
- 2. Araştırmacıların adları, kurumları ve iletişim numaraları.**
 1. Dr. Öğr. Üyesi Ali Emre ŞEVİK: Çanakkale 18 Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Tel : 0286 220 0202
 2. Arş. Gör. Dr. Begüm Aygen GÜMÜŞ: Çanakkale 18 Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Tel : 0286 220 0202
- 3. Araştırmanın amacı ve kısa özeti:** COVID- 19 pandemisi ile mücadele ettiğimiz günlerde toplumda psikiyatrik yakınmaların arttığını görmekteyiz. COVID- 19 pnömonisinin klinik seyri hafif belirtilerden yoğun bakım ünitesi takibi gerektiren klinik tabloya kadar geniş bir görünüm sergilemektedir. Anksiyete ve depresif belirti düzeylerinin bu klinik kötüleşme ile ilişkili olup olmadığının saptanması amaçlanmaktadır.
- 4. Bu araştırma için neden siz seçildiniz?**

COVID- 19 tedavisi için kliniğe yatırıldığınız ve ağır pnömoni bulgunuz olmadığı için seçildiniz.
- 5. Araştırmaya katılmak / bir kez katıldıktan sonra sonuna kadar devam etmek zorunda mıyım?**

Bu çalışmaya katılım tamamen gönüllülük esasına dayanmaktadır. Reddetmeniz sonucu hiçbir cezai yaptırıma maruz bırakılmayacaksınız. Çalışmaya katılmayı kabul etseniz bile, istediğiniz anda hiçbir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirsiniz. Çekilmeniz nedeniyle yine herhangi bir zarara ya da yarar kaybına uğramayacaksınız. Araştırmadan ayrılmak için Arş. Gör. Dr. Begüm Aygen GÜMÜŞ'ü sözel olarak

bilgilendirmeniz yeterli olacaktır ve araştırmacılar tarafından size ait veriler imha edilecektir.

6. Katılmayı kabul edersem bana ne yapılacak?

Detaylı ruhsal muayenenize ek olarak sizinle ilgili bazı genel ve tıbbi bilgilerinizin yer aldığı hasta kayıt formu, COVID- 19 algısı formları, Durumluk-Sürekli Kaygı ölçeği, Standardize Minimental Test (bilişsel belirtileri değerlendirmek için), Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (depresif belirtileri değerlendirmek için) doldurulacaktır. Yapılan işlemlerden ve muayeneden dolayı herhangi bir ücret talep edilmeyecektir. Elde edeceğimiz veriler gerekli istatistiksel analizden sonra yayınlanacaktır.

7. Araştırmaya katılmak size bir zarar verecek mi? Sizin için olumsuz yönleri/riskleri olacak mı?

Bu çalışmaya katılarak bireysel veya toplumsal herhangi bir zarar görmeyeceksiniz. Sizden hiçbir maddi talepte bulunulmayacaktır. Size ait her türlü bilginin, değerlendirmenin ve materyalin gizliliği sağlanacaktır.

8. Araştırmaya katılmanın size olası yararları nelerdir? Araştırmaya katılmak size bir fayda/üstünlük sağlayacak mı?

Ruhsal durum muayeneniz yapılacak, anksiyete düzeyleriniz, depresif belirti düzeyleriniz değerlendirilecektir.

9. Araştırma için masrafım olacak mı? Araştırmanın benim için maddi bedeli var mı?

Araştırmaya katılma durumunuzda herhangi bir masrafınız olmayacak, maddi bir bedel ödemeyeceksiniz.

10. Kimlik bilgilerim ve elde edilen verilerin gizliliği nasıl sağlanacak?

Elde edilecek veriler size ait kodlu dosyanıza kayıt edilerek araştırmacıların özel arşivinde yasal süre boyunca muhafaza edilecektir. Size verilecek olan hasta kodları üzerinden (örneğin hasta no:1, 2. şeklinde) üzerinden sonuçlarınız yayın haline getirilecektir. Bu amaçların dışında bu kayıtlar kullanılmayacak ve başka kişi ya da kurum/kuruluşlara verilmeyecektir.

11. Araştırma sonunda bana bilgi verilecek mi?

Araştırma sonunda araştırmacılar tarafından değerlendirme sonuçlarınız hakkında size sözel bilgilendirme yapılacaktır.

12. Araştırma sonuçlarına ne olacak?

Araştırmanın sonuçları uluslararası veya ulusal düzeydeki klinik dergilerde yayınlanarak hastalık tanısında ve tedavi yanıtında rolü olabilecek faktörler bilimsel ortamlarda tartışılacaktır.

13. **Daha ayrıntılı bilgi için,**

Arş. Gör. Dr. Begüm Aygen GÜMÜŞ'e danışabilirsiniz.

14. **Teşekkür:**

Araştırmamıza katıldığınız için teşekkür ederiz.

BU BİLGİLENDİRME FORMU SİZDE KALACAKTIR. ARAŞTIRMAYA KATILMAK İSTERSENİZ AŞAĞIDA YER ALAN ONAM FORMUNU İMZALAMANIZ GEREKMEKTEDİR.

ONAM FORMU (D²)

Araştırmanın	Adı:
COVID- 19 kliniğinde yatarak takip edilen hastaların anksiyete ve depresif belirti düzeylerinin klinik seyir ile ilişkisi	

	Evet	Hayır
Hasta Bilgilendirme Formunu okudunuz mu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Araştırma projesi size sözlü olarak da anlatıldı mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Size araştırmayla ilgili soru sorma, tartışma fırsatı tanındı mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sorduğunuz tüm sorulara tatmin edici yanıtlar alabildiniz mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Araştırma hakkında yeterli bilgi aldınız mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Herhangi bir zamanda herhangi bir nedenle ya da neden göstermeksizin araştırmadan çekilme hakkına sahip olduğunuzu anladınız mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Araştırma sonuçlarının uygun bir yolla yayınlanacağına katılıyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Yukarıdaki soruların yanıtları size kim tarafından açıklandı? <i>Lütfen ismini yazınız.</i>		

İmza:

Adı / Soyadı:

Tarih:



EK 2: Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu

SOSYODEMOGRAFİK VE KLİNİK VERİLER

TARİH:

SOSYODEMOGRAFİK VERİLER

1. **Araştırma Kodu:**
2. **Cinsiyet:**
 1. Kadın 2. Erkek
3. **Doğum tarihi:**
4. **Yaşadığı Yer:**
 1. Şehir merkezi 2. Köy/kasaba
5. **Eğitim düzeyi:**
 1. Eğitimsiz 2. Okur-yazar 3. İlkokul 4. Ortaokul 5. Lise 6. Yüksekokul 7. Üniversite 8. Yüksek lisans/doktora
6. **Toplam eğitim yılı:.....**
7. **Medeni durum:**
 1. Bekar 2. Evli 3. Eşi vefat etmiş 4. Boşanmış 5. Ayrı yaşıyor
8. **Meslek: (.....)**
9. **Çalışma durumu:**
 1. Çalışıyor 2. Çalışmıyor
10. **Haneye giren aylık geliriniz yaklaşık ne kadardır? (.....)**
11. **Bulduğunuz çevre ile kıyasladığınızda ekonomik düzeyinizi nasıl tarif edersiniz?**
 1. Çok iyi 2. İyi 3. Orta 4. Kötü 5. Çok kötü

- 12. Birlikte yaşadığı kişi:** (.....)
- 13. Sigara kullanımı:**
1. Var (.....paket/yıl)
 2. Bir süre kullandım, bıraktım (.....paket/yıltarih)
 3. Hiç kullanmadım
- 14. Alkol kullanımı:**
1. Var (tür, miktar, yıl)
 2. Bir süre kullandım, bıraktım (tür, miktar, yıl, tarih)
 3. Hiç kullanmadım
- 15. Madde kullanımı:**
1. Var (tür, miktar, yıl)
 2. Bir süre kullandım, bıraktım (tür, miktar, yıl, tarih)
 3. Hiç kullanmadım
- 16. Eşlik eden tıbbi hastalık:**
1. Yok 2. Var (.....)
- 17. Daha önce hastanede yatış öyküsü:**
1. Yok 2. Var (.....)
- 18. Ameliyat öyküsü:**
1. Yok 2. Var (.....zaman veameliyat)
- 19. Geçmişte Psikiyatrik Hastalık Öyküsü:**
1. Yok 2. Var (.....tanı, zaman, epizod sayısı)
- 20. Psikiyatrik ilaç kullanımı:**
1. Var (.....) 2. Yok
- 21. Ailede psikiyatrik hastalık öyküsü:**
1. Yok 2. Var (.....tanı, kimde)
- 22. Ailenizde psikiyatrik ilaç kullanımı:**
1. Yok 2. Var (.....)

23. Düzenli Kullandığı İlaçlar:

1. Yok 2. Var

İlacın Adı ve Dozu	Kullanım Sıklığı	Kullanım Süresi
--------------------	------------------	-----------------

24. Hastaneye gelmeden önceki ilk belirti(ler): (.....)

25. Bu belirti(ler) nedeniyle ilk başvurduğu kurum:
(.....)

26. Hastaneye nasıl geldi:

1. Bir yakını ile (.....) 2. Kendisi 3. Ambulans ile 4. Diğer
(.....)

27. Boy (cm): (.....)

28. Kilo (kg): (.....)

29. VKI (kg/m²): (.....)

30. Düzenli egzersiz yapıyor mu?

1. Hayır 2. Evet (.....gün/hafta,egzersiz tipi)

31. COVID – 19 pandemisi sürecinde COVID tanısı aldınız mı veya COVID şüphesiyle takip edildiniz mi?

1. Hayır 2. Evet (.....)

32. COVID – 19 pandemisi sürecinde yakınlarınızdan veya tanıdıklarınızdan COVID şüphesi ile takip edilen oldu mu?

1. Hayır 2. Evet (.....)

33. COVID – 19 pandemisi sürecinde yakınlarınızdan veya tanıdıklarınızdan COVID -19 nedeniyle hayatını kaybeden oldu mu?

1. Hayır 2. Evet (.....)

KLİNİK VERİLER

1. **Semptomların başlangıcından başvuruya kadar geçen süre (gün):**
2. **Semptomların başlangıcından hastane yatışına kadar geçen süre (gün):**

3. **İlk belirti(ler):** 1. Ateş 2. Öksürük 3. Balgam 4. Dispne 5. GIS semptomları 6. Halsizlik 7. Miyalji 8. Tat alamama 9. Koku alamama 7. İştahsızlık 8. Baş ağrısı 9. Diğer (.....)

4. **Takipte kötüleşen belirti(ler):**

5. **Takipte eklenen belirti(ler):**

6. **Vital Bulgular:**

1. Nabız
2. Solunum Sayısı
3. Oksijen satürasyonu
4. Arteriyel kan basıncı

7. **Viral Panel:**

8. **Laboratuvar bulguları:**

Hemoglobin CRP
Lökosit
Lenfosit
Nötrofil
Trombosit

9. **Seyir:**

1.COVID- 19 Kliniğinde Kötüleşme: 1. Var 2. Yok

Hastalık şiddeti:

Klinikte kötüleşme olduysa YBÜ'ye yatış var mı?: 1. Var 2. Yok

Entübasyon: 1. Var 2. Yok

YBÜ kalış süresi, gün:

Hastanede kalış süresi, gün:

EK 3: Standardize Minimental Test

Ek 1: STANDARDİZE MİNİ MENTAL TEST

Ad Soyadı:
Eğitim (yılı):
T. Puan:

Tarih:
Meslek:

Yaş:
Aktif El:

YÖNELİM (Toplam puan 10)

- Hangi yıl içindeyiz ()
Hangi mevsimdeyiz ()
Hangi aydayız ()
Bu gün ayın kaçı ()
Hangi gündeyiz ()
Hangi ülkede yaşıyoruz ()
Şa an hangi şehirde bulunmaktasınız ()
Şa an bulunduğumuz semt neresidir ()
Şa an bulunduğumuz bina neresidir ()
Şa an bu binada kaçınca kattasınız ()

KAYIT HAFIZASI (Toplam puan 3)

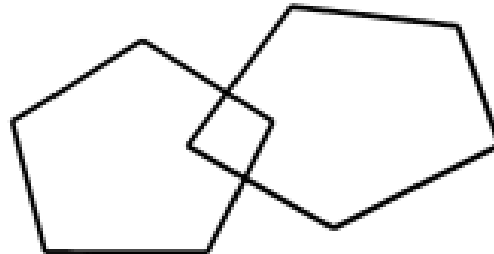
- Size birazdan söyleyeceğim üç ismi dikkatlice dinleyip ben bitirdikten sonra tekrarlayın
(Masa, Bayrak, Elbise) (20 sn süre tanınır) Her doğru isim 1 puan ()
DİKKAT ve HESAP YAPMA (Toplam puan 5)
100'den geriye doğru 7 çıkartarak gidin. Dur deyinceye kadar devam edin.
Her doğru işlem 1 puan. (100, 93, 86, 79, 72, 65) ()

HATIRLAMA (Toplam puan 3)

- Yukarıda tekrar ettiğiniz kelimeleri hatırlıyor musunuz? Hatırladıklarınızı söyleyin.
(Masa, Bayrak, Elbise)..... ()

LİSAN (Toplam puan 9)

- a) Bu gördüğünüz nesnelere isimleri nedir? (saat, kalem) 2 puan (20 sn tut) ()
b) Şimdi size söyleyeceğim cümleyi dikkatle dinleyin ve ben bitirdikten sonra tekrar edin. "Eğer ve fakat istemiyorum" (10 sn tut) 1 puan..... ()
c) Şimdi sizden bir şey yapmanızı isteyeceğim, beni dikkatle dinleyin ve söylediklerimi yapın. "Masada duran kağıdı sağ/sol elinizle alın, iki elinizle ikiye katlayın ve yere bırakın lütfen" Toplam puan 3, süre 30 sn, her bir doğru işlem 1 puan..... ()
d) Şimdi size bir cümle vereceğim. Okuyun ve yazıda söylenen şeyi yapın. (1 puan)
"GÖZLERİNİZİ KAPATIN" (arka sayfada)..... ()
e) Şimdi vereceğim kağıda aklınıza gelen anlamlı bir cümleyi yazın (1 puan)..... ()
f) Size göstereceğim şeklin aynısını çizin. (arka sayfada) (1 puan) ()



EK 4: Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği

HAMILTON DEPRESYON DERECLENDİRME ÖLÇEĞİ İÇİN YAPILANDIRILMIŞ GÖRÜŞME KILAVUZU¹

(Çeviren: Dr. T. Oral)

Bu görüşme kılavuzu Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği için yapılmıştır.

GÖRÜŞMECİ: Her madde için hazırlanmış ilk soru aynen yazıldığı gibi sorulmalıdır. Sıklıkla bu ilk soruyla her maddedeki semptomun sıklık ve ciddiyetinin derecelendirilmesi için güvenilir ve yeterli bilgi edinilebilir. Takip eden sorular semptomların daha fazla açığa çıkarılması ya da netleştirilmesi gerektiğinde kullanılmak üzere hazırlanmıştır. Özgül sorular her maddeyi emin bir şekilde derecelendirmeye yetecek bilgi edinilene kadar sorulmalıdır. Bazı durumlarda gerekli bilgiyi elde edebilmek için kendi takip sorularınızı da ekleyebilirsiniz.

NOTLAR: Zaman dilimi. Görüşme soruları hastanın son bir hafta içindeki durumunu derecelendirmek gerektiğine işaret ediyorsa da, bazı araştırmacılar derecelendirmelerini son iki üç güne dayandırmak isteyebilirler. Böyle ise, sorulara "son bir kaç gün içinde" şeklinde başlanabilir.

Kilo kaybı maddesi. Bu maddenin hastanın şimdiki depresyona girmeden önceki bazal ağırlığına göre kilo kaybı olduğunda pozitif olarak değerlendirilmesi önerilir. Hasta kaybettiği kilolarını geri almaya başlamış olursa, madde pozitif olarak değerlendirilmemelidir. Bu, tekrar aldığı kilo ile birlikte hala bazal değerinin altında olsa bile, madde pozitif olarak derecelendirilmez.

"Genel" ya da "normal" şartların değerlendirilmesi. Görüşme sorularının birçoğu hastanın her zamanki ya da normal işlevlerine ilişkindir. Bazı vakalarda, örneğin; hastanın distimi veya mevsimsel duygulanım bozukluğu olduğunda, kendilerini en az bir kaç hafta boyunca iyi hissettikleri (depresif ya da yükselmiş değil) son zaman referans noktası olmalıdır.

¹ Bu metin aşağıda belirtilen ölçeğin Dr. T. Oral tarafından yapılmış çevirisidir
Williams-JB A structured interview guide for the Hamilton Depression Rating Scale Arch-Gen Psychiatry. 1988 Aug; 45(8): 742-7

GENEL GÖRÜNÜM: Size geçen hafta hakkında bazı sorular sormak istiyorum. Geçen (gün/hafta)'dan beri kendinizi nasıl hissediyorsunuz?

EĞER HASTA HASTANEDE YATMIYOR İSE: Çalışıyor musunuz?

YANIT HAYIR İSE: Neden hayır?

<p>Geçen hafta boyunca duygusal açıdan durumunuz nasıldı?</p> <p>Kendinizi sıkıntılı ve depresyonda hissettiniz mi?</p> <ul style="list-style-type: none">• Üzgün? Ümitsiz? <p>Geçen hafta içinde kendinizi ne kadar sıklıkta her zamanki gibi hissettiniz? Her gün? Bütün gün?</p> <ul style="list-style-type: none">• Hiç ağladığınız oluyor mu?	<p>1. DEPRESİF (ÇÖKKÜN) RUH HALİ (Üzüntü, ümitsizlik, çaresizlik, kendini değersiz hissetme):</p> <ol style="list-style-type: none">1. Yok.2. Sadece sorulduğunda belirtiliyor.3. Kendiliğinden sözel olarak ifade ediliyor.4. Davranışlarla ifade ediliyor. Örneğin; yüz ifadesi, duruş, ses, ağlama eğilimi.5. HER HALİYLE; kendiliğinden, söz ve davranışlardan anlaşılıyor.
---	--

1 - 4 ARASINDA PUANLANMIŞ İSE, SORUN: Ne zamandan beri duygularınız böyle?

<p>Geçen hafta süresince zamanınızı nasıl geçirdiniz (işte olmadığınız zamanlar)?</p> <p>Hayatınızda normal olarak yaptığınız şeyleri yapmaya ilgi duyuyor musunuz, yoksa bunları yapmak için kendinizi zorladığınızı hissediyor musunuz?</p> <p>Daha önce yapmakta olduğunuz herhangi bir şeyi yapmayı bıraktınız mı? EVET İSE: Neden?</p> <p>Yapmayı istediğiniz ya da beklediğiniz bir şey var mı?</p> <p>TAKİP SIRASINDA: İlginiz normale döndü mü?</p>	<p>2. ÇALIŞMA VE ETKİNLİKLER</p> <ol style="list-style-type: none">1. Zorluk yok. <p>Yetersizlik duygu ve düşünceleri, yorgunluk ya da iş ve zevklere bağlı olarak etkinliklerde güçsüzlük.</p> <p>Etkinlik, zevkler ya da işe karşı ilgi kaybı - hastanın doğrudan söylemesi ya da dolaylı olarak düzensizlik, kararsızlık ve kendini iş veya etkinliklere zorlama duygusu ile ifade edilmesi.</p> <p>Etkinliklere harcanan zamanda belirgin azalma ve üreticiliğin düşmesi. Hastanın hastanede bölümde yapılması gereken günlük işler dışında hastane görevi ya da zevkler için günde üç saatten az zaman ayırması.</p> <p>Şimdiki hastalığı nedeniyle çalışmayı durdurması. Hastanede bölümde</p>
---	---

	<p>yapılması gereken işler dışında hiçbir etkinlikte bulunmaması ya da yardım edilmeksizin bölüm işlerini yapmakta başarısız olması.</p>
--	--

<p>Sekse karşı olan ilginiz geçen hafta içinde nasıldı?</p> <ul style="list-style-type: none">• (Başarınızı sormuyorum, sekse karşı olan ilginizi soruyorum. Seksi ne kadar düşünürsünüz?) <p>Depresyona girmeden önceki durumunuzdan beri sekse karşı olan ilginizde herhangi bir değişim oldu mu?</p> <p>Seks üzerinde fazla düşündüğünüz bir şey mi? HAYIR İSE: Bu sizin alışmadığınız bir durum mu?</p>	<p>3. GENİTAL SEMPTOMLAR (libido kaybı, menstrual bozukluklar gibi)</p> <ol style="list-style-type: none">1. Yok2. Hafif3. Şiddetli
---	--

<p>İştahınız Geçen hafta içinde nasıldı? • (Her zamanki iştahınız ile karşılaştırıldığında nasıl?)</p> <p>Yemek yemek için kendinizi zorlamak durumunda kaldınız mı?</p> <p>Başka kimseler sizi yemeye zorlamak durumunda kaldılar mı?</p>	<p>4. SOMATİK SEMPTOMLAR – GASTROİNTESTİNAL</p> <ol style="list-style-type: none">1. Hiç biri yok.İştah kaybıyla birlikte başkalarının ısrarı olmaksızın yeme.3. Zorlanmadan yemek yemede güçlük.
---	---

<p>Bu depresyon başladığından beri hiç kilo kaybettiniz mi?</p> <ul style="list-style-type: none">• EVET İSE: Ne kadar?• EMİN DEĞİLSE : Elbiselerinizin üzerinizde daha bol durduğunu hiç düşündünüz mü? • TAKİP SIRASINDA : Kaybettiğiniz kilolardan hiç geri aldığınız oldu mu?	<p>5. KİLO KAYBI (A ya da B'yi derecelendirin) A - Özgeçmişini değerlendirirken:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Kilo kaybı yok2. Şimdiki rahatsızlık ile ilgili olası kilo kaybı3. Kesin kilo kaybı (hastaya göre)4. Ölçülmedi <p>B - Gerçek kilo değişimi bölüm çalışanları tarafından haftalık olarak değerlendirildiğinde:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Haftada 500 gramdan az kilo kaybı2. Haftada 500 gramdan çok kilo kaybı3. Haftada 1 kg.'dan çok kilo kaybı4. Ölçülmedi
--	---

<p>Geçen haftadan beri uykunuz nasıl? • Geçenin başlangıcında uykuya dalmakta güçlük çektiğiniz oldu mu? (Yatağa girdikten hemen sonra uykuya dalmanız ne kadar zamanınızı alıyor?) Bu hafta içinde kaç gece uykuya dalmakta güçlük çektiniz?</p>	<p>6. UYKUSUZLUK (Başlangıç)</p> <ol style="list-style-type: none">1. Uykuya dalmakta güçlük çekmez2. Sıklıkla uykuya dalma güçlüğü yakınmaları - yani ½ saatten fazla3. Her gece uykuya dalma güçlüğü yakınmaları
--	---

<p>Geçen hafta süresince, Geçenin ortasında uyandıığınız oldu mu? EVET İSE :</p> <ul style="list-style-type: none">• Yataktan kalkar mısınız? Kalkarsanız ne yaparsınız? (Sadece tualete mi gidersiniz?)• Yatağa geri döndüğünüzde hemen uykuya dalabiliyor musunuz?	<p>7. UYKUSUZLUK (Orta)</p> <ol style="list-style-type: none">1. Zorluk yok2. Gece süresince huzursuz ve rahatsız olmaktan yakınmalar
---	---

Bazı geceler uykunuzun huzursuz ve rahatsız olduğunu hissediyor musunuz?	Gece boyunca uyanma (tuvalet haricinde yataktan kalkma)
--	---

Geçtiğimiz hafta içinde sabah uyandığınız son saat nedir? • EĞER ERKEN İSE: Bu bir çalar saat ile mi oldu yoksa kendiniz mi uyandınız? Depresyondan önce genellikle uyanış saatiniz neydi?	8. UYKUSUZLUK (Geç) 1. Zorluk yok Sabahın erken saatlerinde uyanır fakat uykuya tekrar dönebilir Yataktan kalkarsa tekrar uykuya dalmakta başarılı olamaz
--	---

Geçtiğimiz hafta içinde enerjiniz nasıldı? • Kendinizi sürekli yorgun hissettiğiniz oldu mu? Bu hafta içinde hiç sırt ağrısı, baş ağrısı ya da kas ağrısı çektiniz mi? • Bu hafta kaslarınızda, başınızda ya da sırtınızda bir ağırlık hissettiniz mi?	9. SOMATİK BELİRTİLER (GENEL) 1. Hiç biri yok Kaslarda, basta ya da sırtta ağırlık. Baş, sırt ve kas ağrıları. Enerji kaybı 3. Herhangi kesin bir belirti
---	---

Geçen hafta içinde kendinizi özellikle eleştirdiğiniz oldu mu, bazı şeyleri yanlış yaptığınızı veya başkalarını üzdüğünüzü hissettiniz mi? EVET İSE: • Düşünceleriniz nelerdi? Yaptığınız ya da yapamadığınız herhangi bir şey hakkında suçluluk duygusuna kapıldığınız oldu mu? • Bu depresyona herhangi bir şekilde kendi kendinize sebep olduğunuzu düşündünüz mü? • Hasta olmakla cezalandırıldığınızı hissediyor musunuz?	10. SUÇLULUK DUYGULARI 1. Yok. Kendini suçlama, başka insanları üzdüğü düşüncesi. 3. Geçmişteki hatalar ya da günahlar üzerinde sürekli düşünme veya suçluluk duyguları. 4. Hastalığın bir ceza olduğu düşüncesi. Suçluluk hezeyanları. Suçlayıcı veya yerici sesler işitme ve/veya görsel varsanılar.
--	---

<p>Geçen hafta "hayat yaşamaya değmez" ya da "ölsem de kurtulsam" diye düşündüğünüz oldu mu? Kendinize zarar vermeyi ya da yaşamınızı sonlandırmayı düşündünüz mü? EVET İSE: Ne hakkında düşündünüz? Kendinize gerçekten zarar verecek bir şey yaptınız mı?</p>	<p>11. İNTİHAR</p> <p>1. Yok. <i>Hayatın yaşamaya değer olmadığını düşünmesi.</i> <i>Olmuş olmayı istemesi ya da kendisi için olası bir olumu düşünmesi.</i> 4. <i>Suisidal düşünce ve davranışlar.</i> 5. <i>İntihar girişimi</i></p>
---	---

<p>Geçen hafta içinde kendinizi özellikle gergin ve huzursuz hissettiniz mi? • Küçük, önemsiz şeyler; sıradan bir zamanda üzülmeceğiniz şeyler hakkında çok üzüldüğünüz oldu mu? EVET İSE: Örneğin nasıl?</p>	<p>12. PSİŞİK KAYGI</p> <p>1. <i>Güçlük çekmez</i> 2. <i>Nedensiz gerginlik ve aşırı sinirlilik</i> 3. <i>Çok küçük şeylere üzülmeye</i> <i>Konuşmada veya yüzde belirgin endişeli tutum</i> 5. <i>Sorulmadan korkularını açıklama</i></p>
---	---

<p>Geçen hafta içinde sizde az sonra söyleyeceğim fiziksel şikayetlerden biri oldu mu? • LİSTEYİ OKUYUN: CEVAP İÇİN HER BİRİNDEN SONRA 6 SANİYE ARA VERİNİZ. • Bu belirtilerden sizi geçen hafta rahatsız etmiş olanın şiddeti neydi? (Ne kadar sürdüler ve hangi sıklıkta duyduunuz?) • NOT: BU BELİRTİLER AÇIKÇA BİR İLACIN YAN ETKİSİ İSE MADDEYİ DERECELENDİRMEYİN. (ÖRNEĞİN; AĞIZ KURULUĞU VE İMİPRAMİN)</p>	<p>13. SOMATİK KAYGI (Kaygının fizyolojik belirtileri) GI - <i>Ağız kuruluğu, gaz, hazımsızlık, ishal, kramplar, geğirme,</i> CV - <i>Kalp çarpıntısı, baş ağrısı,</i> Solunum - <i>Hiperventilasyon, iç çekme, Sık sık tuvalete gitme, Terleme):</i></p>
--	---

	<ol style="list-style-type: none">1. Yok2. Hafif3. Orta4. Şiddetli5. Hareketleri engelleyici derecede
--	---

<p>Geçen hafta içinde düşüncelerinizi vücudunuzun çalışması ve fiziksel sağlığınız üzerine ne kadar yoğunlaştırdınız?</p> <p>• (Normal düşünüşünüzle karşılaştırıldığında) • Çok fazla fiziksel şikayetiniz olur mu? • Aslında kendi kendinize yapabileceğiniz bir şey için yardım istediğinizi fark ettiniz mi? EVET İSE: Ne gibi örneğin? Bu ne kadar sıklıkta oldu?</p>	<p>14. HİPOKONDRI</p> <ol style="list-style-type: none">1. Mevcut değil2. Bedenine yönelme3. Sağlıkla ilgili olarak çok düşünme4. Sık şikayetler, yardım isteme vs.5. Hipokondrik sanrılar
--	---

<p>GÖZLEME DAYANAN DEĞERLENDİRME</p>	<p>15. İÇGÖRÜ</p> <ol style="list-style-type: none">1. Depresyonda ve hasta olduğunu ya da şu anda depresyonda olmadığını kabul ediyor.2. Hastalığı kabullenmekle birlikte nedenlerini kötü yemeklere, iklime, çok çalışmaya, virüse, dinlenmeye olan gereksinime vs.ye atfediyor.3. Hasta olduğunu kesinlikle inkar ediyor.
---	---

GÖRÜŞME SIRASINDAKİ GÖZLEME DAYANAN DEĞERLENDİRME	16. YAVAŞLAMA (<i>Düşünce ve konuşmanın yavaşlaması; konsantre olma yeteneğinde bozulma; motor aktivitenin azalması</i>): 1. Normal düşünme ve konuşma 2. Görüşmede hafif yavaşlama 3. Görüşmede açıkça yavaşlama 4. Görüşmenin zorlukla yapılması 5. Tam stupor
--	---

GÖRÜŞME SIRASINDAKİ GÖZLEME DAYANAN DEĞERLENDİRME	17. AJİTASYON 1. Yok 2. Yerinde duramama 3. El, saç vb. şeylerle oynama 4. Yerinde duramayacak kadar hareketlilik 5. Elleri ovuşturma, tırnak yeme, saç çekme, dudak ısırma.
--	--

TOPLAM 17 MADDE HAMILTON DEPRESYON SKORU:
--	-------

EK 5: Durumluk Sürekli Kaygı Envanteri

DURUMLUK ANKSİYETİ ÖLÇEĞİ KENDİNİ DEĞERLENDİRME TESTİ STAI FORM – TX – I

Aşağıdaki kişilerin kendilerine ait duygularını anlatmada kullandıkları bir takım ifadeler verilmiştir. Her ifadeyi okuyucu, sonra da genel olarak nasıl hissettiğinizi ifadelerin sağ tarafındaki parantezlerden uygun olanını (X) içine alarak belirtin. Doğru ya da yanlış cevap yoktur. Herhangi bir ifadenin üzerinde fazla zaman sarf etmeksizin genel olarak nasıl hissettiğinizi gösteren cevabı işaretleyin.

	Hiç	Biraz	Çok	Tamamen
1. Şu anda sakinim	(1)	(2)	(3)	(4)
2. Kendimi emniyette hissediyorum.	(1)	(2)	(3)	(4)
3. Şu anda sınırlarım gergin.	(1)	(2)	(3)	(4)
4. Pişmanlık duygusu içindeyim.	(1)	(2)	(3)	(4)
5. Şu anda huzur içindeyim.	(1)	(2)	(3)	(4)
6. Şu anda hiç keyfim yok.	(1)	(2)	(3)	(4)
7. Başımı geleceklerden kaygı duyuyorum.	(1)	(2)	(3)	(4)
8. Kendimi dinlenmiş hissediyorum.	(1)	(2)	(3)	(4)
9. Şu anda kaygılıyım.	(1)	(2)	(3)	(4)
10. Kendimi rahat hissediyorum.	(1)	(2)	(3)	(4)
11. Kendime güvenim var	(1)	(2)	(3)	(4)
12. Şu anda asabım bozuk.	(1)	(2)	(3)	(4)
13. Çok sinirliyim.	(1)	(2)	(3)	(4)
14. Sınırlarımın çok gergin olduğunu hissediyorum.	(1)	(2)	(3)	(4)
15. Kendimi rahatlamış hissediyorum.	(1)	(2)	(3)	(4)
16. Şu anda halimden memnunum	(1)	(2)	(3)	(4)
17. Şu anda kaygılıyım.	(1)	(2)	(3)	(4)
18. Heyecandan kendimi şaşkına dönmüş hissediyorum.	(1)	(2)	(3)	(4)
19. Şu anda sevinçliyim.	(1)	(2)	(3)	(4)
20. Şu anda keyfim yerinde	(1)	(2)	(3)	(4)

SÜREKLİ ANKSİYETE ÖLÇEĞİ
KENDİNİ DEĞERLENDİRME TESTİ
STAI FORM – TX – II

Aşağıdaki kişilerin kendilerine ait duygularını anlatmada kullandıkları bir takım ifadeler verilmiştir. Her ifadeyi okuyucu, sonra da genel olarak nasıl hissettiğinizi ifadelerin sağ tarafındaki parantezlerden uygun olanını (X) içine alarak belirtin. Doğru ya da yanlış cevap yoktur. Herhangi bir ifadenin üzerinde fazla zaman sarf etmeksizin genel olarak nasıl hissettiğinizi gösteren cevabı işaretleyin.

	Hemen hiçbir zaman	Bazen	Çok zaman	Hemen her zaman
1. Genellikle keyfim yerindedir.	(1)	(2)	(3)	(4)
2. Genellikle çabuk yorulurum.	(1)	(2)	(3)	(4)
3. Genellikle kolay ağlarım.	(1)	(2)	(3)	(4)
4. Başkaları kadar mutlu olmak isterim	(1)	(2)	(3)	(4)
5. Çabuk karar vermediğim için fırsatları kaçıırım	(1)	(2)	(3)	(4)
6. Kendimi dinlenmiş hissedirim.	(1)	(2)	(3)	(4)
7. Genellikle sakin, kendime hakim ve soğukkanlıyım.	(1)	(2)	(3)	(4)
8. Güçlüklelerin yenemeyeceğim kadar biriktiğini hissedirim.	(1)	(2)	(3)	(4)
9. Önemsiz şeyler hakkında kaygılanırım.	(1)	(2)	(3)	(4)
10. Genellikle mutluyum.	(1)	(2)	(3)	(4)
11. Herşeyi ciddiye alır ve kaygılanırım.	(1)	(2)	(3)	(4)
12. Genellikle kendime güvenim yoktur.	(1)	(2)	(3)	(4)
13. Genellikle kendimi güvende hissedirim.	(1)	(2)	(3)	(4)
14. Sıkıntılı ve güç durumlarla karşılaşmaktan sakınırım.	(1)	(2)	(3)	(4)
15. Genellikle kendimi hüznümlü hissedirim.	(1)	(2)	(3)	(4)
16. Genellikle hayatımdan memnunum.	(1)	(2)	(3)	(4)
17. Olur olmaz düşünceler beni rahatsız eder.	(1)	(2)	(3)	(4)
18. Hayal kırıklığını öylesine ciddiye alırım ki hiç unutamam.	(1)	(2)	(3)	(4)
19. Aklı başında ve kararlı bir insanım.	(1)	(2)	(3)	(4)
20. Son zamanlarda kafama takılan konular beni rahatsız eder.	(1)	(2)	(3)	(4)

EK 6: COVID-19 Algısı ve COVID-19 Kontrolü Algısı Ölçeği

COVID-19 Algısı Ölçeği

Aşağıdaki her maddeyi dikkatli bir şekilde okuyunuz ve size en yakın gelen düşünceyi işaretleyiniz.

Maddeler	Kesinlikle Katılmıyorum (1)	Katılmıyorum (2)	Kararsızım (3)	Katılıyorum (4)	Kesinlikle Katılıyorum (5)
1 Bu hastalık söylendiği kadar tehlikeli değil.					
2 Medya salgını abartıyor.					
3 Virüs ölümcül bir hastalığa neden olmaktadır.					
4 Bu hastalık herkese bulaşabilir.					
5 Kolayca bulaşan bir hastalıktır.					
6 Hastalığın kadınlara ve erkeklere bulaşma olasılığı benzerdir.					
7 Virüs kargo veya alışveriş ürünlerinden bulaşabilir.					

COVID-19'un Kontrolü Algısı Ölçeği

Aşağıdaki her maddeyi dikkatli bir şekilde okuyunuz ve size en yakın gelen düşünceyi işaretleyiniz.

Maddeler	Kesinlikle Katılmıyorum (1)	Katılmıyorum (2)	Kararsızım (3)	Katılıyorum (4)	Kesinlikle Katılıyorum (5)
1 Ülkemizdeki önleyici çalışmalar yeterlidir					
2 Hastalığın yayılmasını durdurmak için yapılanlar yeterlidir					
3 Hastalıkla mücadele için sağlık kurumlarının yaptığı çalışmalar yeterlidir					
4 Dünyadaki önleyici çalışmalar yeterlidir					
5 Kişisel temizliğime dikkat edersem hastalık bana bulaşmaz					
6 Beslenmeme dikkat edersem bu hastalık beni etkilemez					
7 Hastalıktan kişisel tedbirler alarak korunmak mümkündür					
8 Salgını durdurmak için herkesin ellerini sıkça yıkaması yeterli olur					
9 Hastalığa yakalanmak kişinin kendi elinde değildir.					
10 Görmediğin bir virüsten kaçınmak mümkün değildir.					
11 Ne kadar önlem alınırsa alınsın hastalığın bulaşmasını engelleyemeyebiliriz.					
12 Alacağım kişisel tedbirler hastalıktan korunmam için yetersiz kalır					