T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KONYA ŞEHİR HASTANESİ

AİLE HEKİMLİĞİ KLİNİĞİ

KORONAVİRÜS HASTALIĞI 2019 NEDENİYLE HASTANEDE YATARAK TEDAVİ GÖREN HASTALAR İLE DİĞER NEDENLERLE YATAN HASTALARIN HASTANE ANKSİYETE VE DEPRESYON DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Mustafa BALCI

KONYA/2021





T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KONYA ŞEHİR HASTANESİ

AİLE HEKİMLİĞİ KLİNİĞİ

KORONAVİRÜS HASTALIĞI 2019 NEDENİYLE HASTANEDE YATARAK TEDAVİ GÖREN HASTALAR İLE DİĞER NEDENLERLE YATAN HASTALARIN HASTANE ANKSİYETE VE DEPRESYON DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Mustafa BALCI

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Mehmet Ali ERYILMAZ

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

KONYA/2021

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitim sürecinde bilgi, birikim ve deneyimlerini bizlerle paylaşan tez danışmanım, Genel Cerrahi Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Mehmet Ali ERYILMAZ'a ve Aile Hekimliği Kliniği Eğitim Sorumlusu Sayın Doç. Dr. Duygu İlke YILDIRIM'a, uzmanlık eğitim sürecim ve tez hazırlama sürecimin her aşamasında destek veren, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Aile Hekimliği Uzmanı Sayın Dr. Selma PEKGÖR'e, uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Sayın Doç. Dr. İbrahim SOLAK'a teşekkür ederim.

Bilgi ve deneyimlerini paylaşan, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Ruhuşen KUTLU'ya, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Kamile MARAKOĞLU'na, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Nazan KARAOĞLU'na, Sayın Doç. Dr. Fatma Gökşin CİHAN'a, Sayın Dr. Öğr. Üyesi Nur DEMİRBAŞ'a ve Sayın Dr. Öğr. Üyesi Hatice KÜÇÜKCERAN'a teşekkür ederim.

Birlikte dayanışma ve mutluluk içinde çalıştığım değerli aile hekimliği asistan arkadaşlarıma, 78 nolu Eğitim Aile Sağlığı Merkezi hemşireleri ve personeline, uzmanlık eğitim sürecimde her türlü sıkıntımda yanımda olan, desteğini ve sabrını asla esirgemeyen sevgili hayat arkadaşım Dr. Nursena BALCI'ya, bu günlere gelmemde büyük emeği olan, sevgi ve desteğini her zaman hissettiğim, her zorluğumu ve mutluluğumu paylaştığım canım aileme, sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Mustafa BALCI

Konya 2021

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
KISALTMALAR iv
TABLO LİSTESİ vii
ŞEKİL LİSTESİ viii
ÖZET ix
ABSTRACT xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. KORONAVİRÜSLER 3
2.2.SARS-CoV-2 ve KORONAVİRÜS HASTALIĞI 2019 (COVID-19) 4
2.2.1. COVID-19 Epidemiyolojisi 5
2.2.2. COVID-19 Bulaş Yolları 6
2.2.3. SARS-CoV-2 Patogenezi 7
2.2.4. COVID 19'un Klinik Özellikleri 8
2.2.5. COVID-19 Teşhisi 11
2.2.6. COVID-19 Laboratuvar Bulguları 11
2.2.7. COVID-19 Radyolojik Bulgular 12
2.2.8. COVID 19'un Kronik Hastalıklarla İlişkisi 13
2.2.9. COVID 19'un Tedavisi 15
2.2.9.1 Klorokin/hidroksiklorokin: 15
2.2.9.2 Favipiravir: 16
2.2.9.3 Remdesivir: 16
2.2.9.4 Lopinavir/Ritonavir: 16
2.2.9.5 Tocilizumab: 16

2.2.9.6. Kortikosteroidler:.....17
2.2.9.7. İmmun plazma tedavisi: 17
2.2.10. COVID-19 ve Aşı 18
2.2.11. COVID-19 Hastane Anksiyete ve Depresyonu 18
2.3. AKSİYETE 19
2.3.1. Anksiyetenin Tanımı 19
2.3.2. COVID-19 ve Anksiyete 20
2.4. DEPRESYON 21
2.4.1. Depresyonun Tedavisi 22
2.4.1.1.Farmakolojik tedavi: 22
2.4.1.2. Psikoterapi modelleri: 27
3. GEREÇ VEYÖNTEMLER 28
3.1. ETİK KURUL İZNİ 28
3.2. ARAŞTIRMANIN TÜRÜ 28
3.3. ARAŞTIRMANIN ÖRNEKLEM SEÇİMİ 28
3.4. ARAŞTIRMANIN GENEL PLANI.....28
3.5. HASTANE ANKSİYETE ve DEPRESYON ÖLÇEĞİ 29
3.6. VERİLERİN İSTATİSTİKSEL ANALİZİ.....29
4. BULGULAR 30
5. TARTIŞMA.....43
6. SONUÇLAR.....48
7. KAYNAKLAR 50

KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ACE-1: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim-1

ACE-2: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim-2

ALT: Alanin Aminotransferaz

APTT: Aktive Edilmiş Parsiyel Tromboplastin Zamanı

ARDS: Akut Respiratuvar Distress Sendromu

AST: Aspartat Aminotransferaz

AT-2: Anjiyotensin-2

BDT: Bilişsel Davranışçı Terapi

BKİ: Beden Kitle İndeksi

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CBC: Tam Kan Sayımı

CoV: Koronavirüs

COVID-19: Koronavirus Hastalığı-2019

CRP: C-Reaktif Protein

CRS: Sitokin Salınım Sendromu

CSG: Koranavirüs Çalışma Grubu

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

ESR: Eritrosit Sedimentasyon Hızı

FDA: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi

G-CSF: Granülosit Uyarıcı Faktör

HADS: Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği

HCoV: İnsan Koronavirüsü

HIV: İnsan immun yetmezlik virüsü

IFN: İnterferon

Ig: İmmünoglobulin

IL: İnterlökin

KAH: Koroner Arter Hastalığı

Kb: Kilobaz

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

KTO: Konya Ticaret Odası

KV: Kardiyo-vasküler

LPV/RTV: Lopinavir/Ritonavir

MAOİ: Monoaminoksidaz İnhibitörü

MERS: Ortadoğu Solunum Yetmezliği Sendromu

MERS-CoV: Ortadoğu Solunum Yetmezliği Sendromu Koronavirüsü

N Protein: Nükleokapsid Proteini

Nm: Nanometre

nCoV: Yeni Koronavirüs

PAAC: Postero-anterior Akciğer Grafisi

PAH: Periferik Arter Hastalığı

PH: Pulmoner Hhipertansiyon

PT: Protombin Zamanı

qPCR: Kantitatif Polimeraz Zincir Reaksiyonu

RA: Romatoid Artrit

RBD: Reseptör Bağlanma Alanı

RdRp: RNA Bağımlı RNA Polimeraz

RNA: Ribonükleik asit

RT-PCR: Reverse Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu

S Protein: Spike Proteini

SARS: Şiddetli Akut Solunum Yetmezliği Sendromu

SARS-CoV-2: Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu Koronavirüsü-2

SBÜ: Sağlık Bilimleri Üniversitesi

SLE: Sistemik Lupus Eritematozus

SNRI: Seratonin ve Nöradrenalin Geri Alım İnhibitörü

SPSS: Statistical Package for Social Sciences

SSRI: Seçici Seratonin Geri Alım İnhibitörü

T.C. : Türkiye Cumhuriyeti

TCA: Trisiklik Antidepresan

TeCA: Tetrasiklik Antidepresan

TMPRSS-2: Transmembran serin proteaz-2

TNF-α: Tümör Nekroz Faktörü-α

TSSB: Travma Sonrası Stres Bozukluğu

WBC: Lökosit

YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. SARS-CoV-2 Enfeksiyonunun Klinik Görünümü ……..... 9
Tablo 2. DSM-5'te Yer Alan Anksiyete Bozuklukları ……..19
Tablo 3. DSM-5'e Göre Depresif Bozukluk Alt Grupları ……22
Tablo 4. COVID-19 ve Kontrol Grubunun Yaş, HADS-A ve HADS-D Puanlarının Karşılaştırılması ……30
Tablo 5. COVID-19 ve Kontrol Grubunun Sosyodemografik Özellikleri …… 31
Tablo 6. COVID-19 ve Kontrol Grubunun Kronik Hastalıklarına Göre Dağılımı …33
Tablo 7. COVID-19 ve Kontrol Grubunun Yaşam Kalitesi Özellikleri …… 34
Tablo 8. COVID-19 ve Kontrol Grubunun Yakınlarının COVID-19 Nedeniyle Hastane Yatışı/ Vefat Durumu ……...35
Tablo 9. Katılımcıların Sosyo-demografik ve Diğer Özelliklerinin Anksiyete ile İlişkisinin Değerlendirilmesi ……..36
Tablo 10. Katılımcıların Sosyo-demogrofik ve Diğer Özelliklerinin Depresyon ile İlişkisi ……40
Tablo 11. HADS-A ve HADS-D Punları ile Yaş, Kilo, BKİ Arasındaki Korelasyon Analizi ……42

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Koronavirüsün Elektron Mikroskop Görüntüsü 4
Şekil 2: SARS-CoV-2'nin Yapısı 5
Şekil 3: Göğüs BT'de Görülebilen COVID-19 Paternleri 13

ÖZET

Koronavirüs Hastalığı 2019 Nedeniyle Hastanede Yatarak Tedavi Gören Hastalar ile Diğer Nedenlerle Yatan Hastaların Hastane Anksiyete ve Depresyon Düzeylerinin Karşılaştırılması

Amaç: COVID-19 pandemisi bireylerde anksiyeteye ve depresif semptomlara neden olmuştur. COVID-19'dan en çok etkilenen grup hastalığa yakalanıp yataklı servislerde ve yoğun bakımlarda tedavi gören hastalar olmuştur. Çalışmamızda COVID-19 nedeniyle hastanede yatan hastalar ile diğer nedenlerle yatan hastaların anksiyete ve depresyon düzeylerini ölçerek, anksiyete ve depresyon düzeylerine etkili olan faktörleri araştırmak ve karşılaştırmak istedik.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma Konya Meram Devlet Hastanesi COVID-19 servisinde yatan 145 hasta ve S.B.Ü. Konya Şehir Hastanesi Göğüs Hastalıkları ve İç Hastalıkları servislerinde yatan 146 hasta alınarak toplam 291 gönüllü hasta ile tamamlandı. 18-75 yaş arası hastalar çalışmaya dahil edildi. Hasta ve Kontrol grubunun yaş aralığı benzerdi. Katılımcılara sosyodemografik bilgi formu ile Hastane Anksiyete ve Depresyon ölçeği (HADS) doldurtuldu. Verilerin analizinde SPSS 22.0 programı kullanıldı.

Bulgular: Çalışmamıza COVID-19 grubundan 145 kişi, kontrol grubundan 146 kişi dahil edildi. Yaş ortanca değeri COVID-19 grubunda 61 (28-75), kontrol grubunda ise 64 (21-75) tü. COVID-19 grubunda kadınlar %47,6 (n=69), erkekler %52,4 (n=76), kontrol grubunda kadınlar %49,3 (n=72), erkekler %50,7 (n=74) oranındaydı. COVID-19 ve kontrol grubu yaş, cinsiyet, beden kitle indeksi (BKİ), ve medeni durum yönünden benzerdi. Çalışma sonucumuza göre COVID-19 ve kontrol grubu arasında anksiyete puanları **(p<0,001)** ve depresyon puanları **(p<0,001)** açısından anlamlı fark bulundu. HADS'ın kesme noktalarına göre anksiyeteyi gruplandırdığımızda COVID-19 grubunda 18 (%12,4) kişide, kontrol grubunda ise 3 kişide (%2,1) anksiyete tespit etmişken **(p=0,001);** depresyonu gruplandırdığımızda

COVID-19 grubunda 51 kişide (%35,2), kontrol grubunda ise 13 (%8,9) kişide depresyon tespit ettik **(p<0,001).**

Hastaların, BKİ ile depresyon puanları arasında **(p=0,006)** ve anksiyete puanları ile depresyon puanları arasında pozitif yönde korelasyon olduğu tespit edildi **(p<0,001).**

Sonuç: COVID-19 nedeniyle hastanede yatarak tedavi gören hastaların anksiyete ve depresyonu, kontrol grubundaki hastalardan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Özellikle de, bu hastalık nedeniyle yakını vefat eden hastaların anksiyete ve depresyon sıklığının çok yüksek olduğu görülmüştür. Bu hastaların tedavisinde medikal tedavinin yanısıra, psikososyal destek de dahil olmak üzere bütüncül yaklaşım önemlidir.

Anahtar kelimeler: COVID-19, Anksiyete, Depresyon

ABSTRACT

Comparison of Hospital Anxiety and Depression Levels of Patients Hospitalized for Coronavirus Disease 2019 and Patients Hospitalized for Other Reasons

Aim: The COVID-19 pandemic has caused anxiety and depressive symptoms in individuals. Undoubtedly, the group most affected by COVID-19 has been the patients who got the disease and were treated in inpatient and intensive care units. In our study, we wanted to investigate and compare the factors that affect anxiety and depression levels by measuring the anxiety and depression levels of patients hospitalized for COVID-19 and patients hospitalized for other reasons.

Material and Method: This study was completed with a total of 291 volunteers, including 145 patients hospitalized in Konya Meram State Hospital COVID-19 ward and 146 patients hospitalized in Konya City Hospital Chest Diseases and Internal Diseases departments. Patients aged between 18-75 years were included in the study. The age range of the Patient and Control groups were similar. Sociodemographic information form and Hospital Anxiety and Depression Scale were filled in to the participants. SPSS 22.0 program was used in the analysis of the data.

Results: 145 people from the COVID-19 group and 146 people from the control group were included in our study**.** The median age was 61 (28-75) in the COVID-19 group and 64 (21-75) in the control group. In the COVID-19 group, women were 47.6% (n=69), men were 52.4% (n=76), women were 49.3% (n=72) and men were 50.7% (n=74) in the control group. COVID-19 and control groups were similar in terms of age, gender, body mass index (BMI), and marital status. According to our study results, a significant difference was found between COVID-19 and the control group in terms of anxiety scores ($p < 0.001$) and depression scores ($p < 0.001$). When we grouped anxiety according to the cut-off points of HADS, we found anxiety in 18 (12.4%) people in the COVID-19 group and in 3 (2.1%) people in the control group ($p=0.001$); When we grouped depression, we found depression in 51 (35.2%) people

in the COVID-19 group and in 13 (8.9%) people in the control group ($p<0.001$). There was a positive correlation between BMI and depression scores ($p = 0.006$) and between anxiety scores and depression scores of the patients ($p <0.001$).

Conclusion: The anxiety and depression of the patients who were hospitalized for COVID-19 were found to be significantly higher than the patients in the control group. In particular, it was observed that the frequency of anxiety and depression was very high in patients whose relatives died due to this disease. In the treatment of these patients, a holistic approach, including psychosocial support, is important in addition to medical treatment.

Key Words: COVID-19, Anxiety, Depression

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs-2 (SARS-CoV-2), Koronavirüs hastalığı 2019'dan (COVID-19) sorumlu virüstür. İlk olarak 2019 yılının Aralık ayında Wuhan'da (Hubei, Çin) tespit edilmiş olup, Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından pandemi ilan edilmiştir (1). Koronavirüsler, insanları ve çeşitli hayvanları enfekte eden zarflı, pozitif tek sarmallı, büyük RNA virüsleridir (2). SARS-CoV-2 bir koronavirüstür ve β-koronavirüs kümesine aittir. COVID-19, şiddetli akut solunum sendromu (SARS) ve Orta Doğu solunum sendromundan (MERS) sonra bilinen üçüncü zoonotik koronavirüs hastalığıdır. Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüsü (SARS-CoV) ve Orta Doğu solunum sendromu koronavirüsü (MERS-CoV) β-koronavirüs kümesine aittir (3).

2019'un Aralık ayından itibaren yayılımı hızla artan COVID-19, DSÖ tarafından bulaşıcı bir hastalık olarak tanımlanmıştır. Dünya genelinde sağlık, ekonomi ve güvenlik alanlarında oldukça olumsuz etkilere neden olan COVID-19'un bulaşıcılığı yüksek ve mortalitesi fazladır (4). Bireylerin hem fiziksel hem de psikolojik sağlığını tehdit eden COVID-19 salgını %0,5 ile %3 arasında değişen ölüm riskine neden olup, ortaya çıkışından kısa bir süre sonra hayatlarımızı geri dönüşü olmayan sonuçlarla değiştirmiştir. Ortaya çıkış nedeninin tam olarak bilinememesi, virüsün kontrol altına alınamaması ve dünyadaki tüm bireylerin potansiyel risk altında olması salgını küresel bir travmaya dönüştürmüştür (5).

Ocak ve Şubat 2020'de Çin'deki 194 şehirden 1210 katılımcının katıldığı bir çalışmada, ankete katılanların %54'ü COVID-19 salgınının psikolojik etkisini orta veya şiddetli olarak değerlendirmiş, %29'u orta ila şiddetli anksiyete semptomları bildirirken, %17'si orta ila şiddetli depresif semptomlar bildirmiştir (6).

Bedensel hastalığı olanlarda psikiyatrik bozuklukların tanınması çok önemlidir. Tıp pratiğinde acı çekme deneyimini anlamak için duygu durum bozukluğunun, özellikle anksiyete ve depresyonun katkısını değerlendirmeye ihtiyaç vardır. Hekimlerin çoğu, hastalarının bu yönünün farkındadır, ancak birçoğu hastaya güvenilir bilgi sağlamakta yetersiz kalmaktadır. Hastane Anksiyete ve Depresyon

Ölçeği (HADS), tıbbi uygulamada kullanılmak üzere basit ama güvenilir bir araç sağlamak için tasarlanmıştır (7).

COVID-19 hızlı yayılmasıyla ve semptomlarının hastadan hastaya farklılık gösterip kimi hastada solunum sıkıntısı, solunum yetmezliği, yoğun bakım ünitesi yatışı ve entübasyona kadar giden klinik tabloları ile toplumda korku oluşturmuş ve toplumun anksiyete düzeyini arttırmıştır.

Yaptığımız araştırmalarda COVID-19 nedeniyle yatan hastaların anksiyete ve depresyon düzeyleri ile ilgili yapılan çalışmalar mevcut olup, COVID-19 dışı nedenlerle yatan hastalardaki anksiyete ve depresyon düzeyleri ile karşılaştırıldığı çalışmaya rastlayamadık.

Bu çalışmamızda, COVID-19 sebebiyle hastanede yatmakta olan hastaların, anksiyete ve depresyonu ile COVID-19 dışı sebeplerle yatan hastaların, anksiyete ve depresyon düzeyini karşılaştırmak ve hastaların duygu durumları üzerinde etkisi olan faktörleri araştırmak istedik.

2. GENEL BİLGİLER

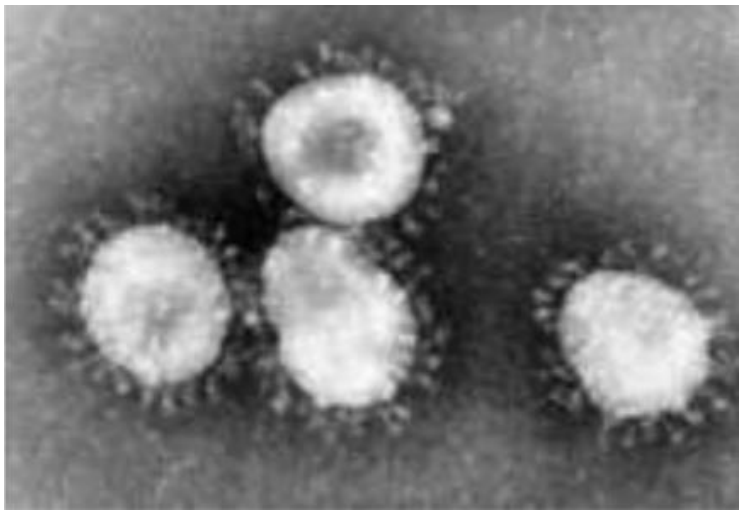
2.1. KORONAVİRÜSLER

Koronavirüsler, Nidovirales takımının Coronavirida ailesindeki koronavirina alt grubunun üyeleridir. Bu alt grup dört cinsten oluşur. Bunlar; Alfa koronavirüs, Beta koronavirüs, Gama koronavirus ve Delta koronavirüstür (8). SARS-CoV-2'de dahil olmak üzere yüksek derecede patojenik koronavirüslerin tümü Beta koronavirus cinsine aittir (9).

Koronavirüsler büyük, zarflı, pozitif polariteli tek sarmallı RNA virüsleridir. 25 ile 32 kb arasında değişen genomlar ve 118-136 nm'lik bir virion ile bilinen en büyük RNA virüsleridir (10). Zarf yapılarında bulunan glikoprotein sivri uçlar nedeniyle elektron mikroskobunda gösterdikleri taç benzeri görüntüleri nedeniyle koronavirüsler, Latincede taç veya çelenk anlamına gelen 'korona' kelimesinden dolayı bu ismi almışlardır (11) **(şekil 1)**. Bu virüsler insanların yanı sıra fareler, yılanlar, kuşlar, pangolinler dahil olmak üzere bir çok farklı omurgalı çeşidini enfekte edebilirler (12). Alfa koronavirüsler ve beta koronavirüsler yalnızca memelileri enfekte ederken, gama koronavirüsler ve delta koronavirüsler kuşları ve bazı memelileri de enfekte ederler.

SARS-CoV ve MERS-CoV, 21. yüzyılın başında insanlarda ortaya çıkan, oldukça bulaşıcı ve patojenik iki koronavirüs çeşididir (8).

SARS-CoV ilk olarak 2002-2003 yıllarında Çin'in Guangdong vilayetinde saptanmış olup ardından 17 ülkeye daha yayılarak 8422 kişiyi enfekte etmiş ve 916 kişinin ölümüne sebep olmuştur (13, 14). 2004 yılından bu yana SARS-CoV enfeksiyonu rapor edilmemiştir. Ancak bundan yaklaşık 10 yıl sonra, MERS-CoV'un neden olduğu Orta Doğu Solunum Sendromu (MERS) 2012-2013 yılları arasında, özellikle Orta Doğu ülkelerinde rapor edilmiştir, toplam 1401 kişiyi enfekte ederek 543'ünün (% 39) ölümüne sebep olmuştur (15, 16).



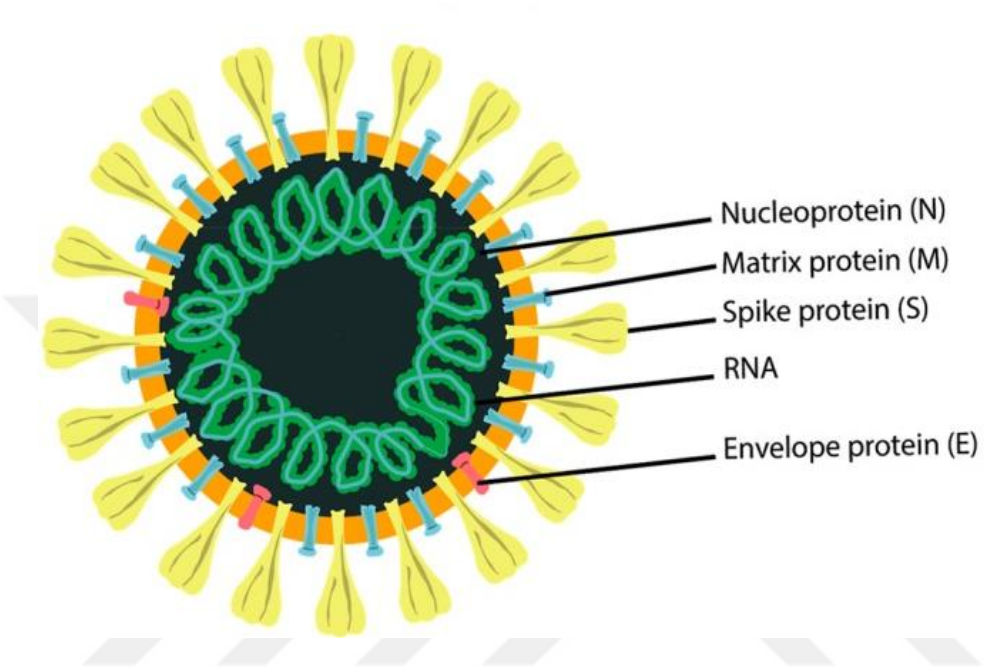
Şekil 1: Koronavirüsün Elektron Mikroskop Görüntüsü (11)

2.2.SARS-CoV-2 ve KORONAVİRÜS HASTALIĞI 2019 (COVID-19)

Korona virüs hastalığı 2019 (COVID-19)'un etkeni şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs-2'dir (SARS-CoV-2). İlk olarak 2019'un aralık ayında Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıkan ve tüm dünyayı etkisi altına alarak, pandemiye neden olan oldukça bulaşıcı bir hastalıktır (17).

30 Aralık 2019'da Wuhan Jinyintan Hastanesi'nden üç bronkoalveolar lavaj örneği toplandı. Bu hastalardan alınan klinik örneklerde spesifik patojen tespit edilmedi. Hastalardan alınan bronkoalveolar lavaj sıvısından ekstrakte edilen RNA, illumina dizilemesi ve nano gözenek dizileme kombinasyonu kullanılarak bir genomu klonlamak ve dizilemek için bir şablon olarak kullanıldı. Bireysel örneklerden 20.000'den fazla viral okuma elde edildi ve çoğu bitişik, beta koronavirüs cinsinin B soyundan genomla eşleşti, bu genom yarasalardaki SARS benzeri bir CoV ile %85'ten fazla özdeşlik gösterdi. Bu virüs izolatında, beta koranavirüsün RNA Bağımlı RNA Polimeraz (RdRp) bölgesini hedefleyen RNA için gerçek zamanlı ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) testinin kullanılmasıyla da pozitif sonuçlar elde edildi. Klinik örneklerden virüs izolasyonu, insan hava yolu epitel hücreleri ile gerçekleştirildi. Ardından izole edilen bu virüs, DSÖ tarafından yeni koronavirüs 2019 (2019-nCoV) olarak adlandırıldı. Uluslararası Virüs Taksonomi Komitesi'nin Koronavirüs Çalışma Grubu (CSG) ise bu virüsü SARS-CoV-2 olarak yeniden isimlendirdi (18).

22 Ocak 2020'de toplam 314 doğrulanmış vaka olduğu ve 6 hastanın ise SARS-CoV-2 nedeniyle öldüğü bildirildi. Sırasıyla 13, 16 ve 21 Ocak tarihlerinde Tayland, Japonya ve Kore, Çin'den gelen SARS-CoV-2 ile enfekte insanların tespit edildiğini doğruladı (19).



Şekil 2: SARS-CoV-2'nin Yapısı (20)

DSÖ'nün 27 Nisan 2021 tarihindeki verilerine göre 147 milyonun üzerinde teyit edilmiş COVID-19 vakası görülmüş olup, 3 milyonun üzerinde ölüm bildirilmiştir (21).

2.2.1. COVID-19 Epidemiyolojisi

COVID-19 ilk olarak 2019'un aralık ayında, Çin'in Hubei Eyaleti, Wuhan kentinde görüldü. Bir grup hastada pnömoni benzeri belirtiler görülmesinin ardından, yapılan incelemeler sonrası bu vakaların Wuhan deniz ürünleri pazarıyla epidemiyolojik olarak bağlantılı olduğu ortaya çıktı (18). Hastalığın etkeni olan SARS-CoV-2'nin, yarasalardaki SARS-CoV ile benzerliği enfeksiyonun ilk kaynağının hayvanlardan insanlara doğrudan bulaş olduğunu düşündürse de sonraki vakaların insandan insana bulaş şeklinde olduğu görüldü (18, 22).

30 Ocak 2020'de DSÖ, 2019-nCoV salgınını 'Uluslararası Önem Arz Eden Halk Sağlığı Acil Durumu' olarak açıkladı (23). Salgının ilk başladığı zamandan 27 Nisan 2021 tarihine kadar, DSÖ'nün verilerine göre 147.539.302 teyit edilmiş COVID-19 vakası olup, salgında bu tarihe kadar 3.116.444 kişinin yaşamını yitirdiği bildirilmiştir (21). Türkiye'de ise 27 Nisan 2021 tarihine kadar teyit edilmiş toplam 4.710.582 vaka olup, 39.057 insanımız bu salgında vefat etmiştir. Bu tarihte Türkiye'de görülen yeni vaka sayısı 43.301 olup 346 vefat ile salgın ağır bir tablo ile ciddiyetini sürdürmektedir (24).

2.2.2. COVID-19 Bulaş Yolları

COVID-19 un ilk vakaları, Wuhan'daki Huanan Deniz Ürünleri Toptancıları Pazarından hayvanlardan insanlara doğrudan temas ile bulaş olduğu kabul edilse de sonraki vakalar hayvandan insana geçiş mekanizmasıyla ilişkilendirilemedi. Bu nedenle, virüsün insandan insana bulaştığı ve enfeksiyonun yayılımında en sık görülen kaynağının semptomatik kişiler olduğu sonucuna varıldı. Virüsün vücuda girdikten sonraki, henüz semptomların görülmediği inkübasyon döneminde de bulaşma olasılığı olduğu ve dolayısıyla asemptomatik bireylerin virüsü bulaştırma potansiyelinden, izolasyonun bu salgını kontrol altına almada en iyi yol olduğu öngörüldü (22).

Virüs genellikle öksürürken ve konuşurken üretilen ve tipik olarak 1,5 metreye kadar olan bir mesafeden bulaşabilen damlacıklar ve bu damlacıklarla enfekte olmuş eller ve yüzeylere temas ile bulaşır. Bronkoskopi veya entübasyon gibi müdahaleler sırasında ortaya çıkan yüksek virüs yoğunluğuna sahip aerosoller de enfeksiyona neden olabilir (25).

Bazı pediatrik COVID-19 vakalarında, çocukların nazofarengeal sürüntü örnekleri negatif sonuçlanmasına rağmen, rektal sürüntüleri sürekli olarak pozitif gelmiştir ve bu da bizlere fekal-oral bulaşma ihtimalini düşündürmektedir (26). İntrauterin anneden bebeğe bulaş yönünde ise bir kanıt bulunamamıştır (27).

Bulaşı önlemede en önemli kriterler ise; maske kullanımı, temizlik ve uygun mesafe kurallarına uymaktır (28).

2.2.3. SARS-CoV-2 Patogenezi

SARS-CoV-2, dört yapısal protein (S, E, M ve N) ve on altı yapısal olmayan protein (nsp1−16) içerir. S proteini SARS-CoV-2'nin yüzey proteinidir ve virüsün hücreye girişinde rol alır (29).

Koronavirüsler (CoV), konakçı hücre yüzey reseptörüne bağlanmak için S proteinlerini kullanırlar. S proteini, S1 alt birimindeki reseptör bağlanma alanı (RBD) aracılığıyla konakçı reseptöre bağlanır, ardından S2 alt biriminin hücre zarına füzyonu gerçekleşir. Farklı hücre yüzeyi reseptörleri, SARS-CoV ve MERS-CoV'un S proteinlerinin RBD'sini tanır. MERS-CoV, dipeptidilpeptidaz-4 reseptörünü tanır. Oysaki, SARS-CoV ve SARS-CoV-2, anjiotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE-2) reseptörünün viral S proteinine bağlanmasını tanırlar (29). Virion partikülleri, ACE-2 aracılığıyla hücre yüzey reseptörüne bağlanarak konakçı hücreye girer. Daha sonra, virüs genomu konakçının ribozomlarına bağlanır ve ana proteazlarla, esas olarak trans membran serin proteaz-2 (TMPRSS-2) tarafından S glikoproteinin aside bağımlı proteolitik bölünmesi, viral zarf ve hücresel membran arasındaki füzyon sürecini aktive ederek hücre içine giriş sağlanır (30).

İmmüno histokimyasal incelemeler, incelenen tüm dokularda arteriyollerin ve büyük arterlerin endotelyal ve düz kas hücrelerinde ACE-2 proteininin varlığını göstermiştir. ACE-2, hem tip I hem de tip II pnömositlerde, ayrıca ince bağırsak epitel hücrelerinin fırça kenarlarında, bronşiyal epitel hücrelerinde, oral ve nazofarengeal tabakalı epitel dokularının bazal katmanlarında zayıf bir şekilde eksprese edilmiştir (31).

ACE-2 reseptörlerine virüsün bağlanması ile reseptörler down regüle olur ve bu da anjiotensin dönüştürücü enzim-1 (ACE-1) tarafından anjiyotensin-2 (AT-2) üretiminin artmasına yol açabilir. Artan AT-2 üretimi potansiyel olarak pulmoner vasküler geçirgenliği artırır ve akciğer hasarına neden olabilir (32). Ayrıca, SARS-CoV-2, makrofajları aktive eden ve şiddetli immünolojik reaksiyona yol açan, konağın dendritik hücresine bağlanarak antijen sunan hücreler içerir ve bu da, proinflamatuar sitokinlerin (interferon-α (IFN-α), IFN-γ, interlökin-1β (IL-1β), IL-6, IL-12, IL-18, IL-33, tümör nekroz faktör-α (TNF-α), TGFβ, vb.) aşırı salınmasına neden olur (33).

2.2.4. COVID 19'un Klinik Özellikleri

COVID-19'un klinik özellikleri, asemptomatik durumdan akut solunum sıkıntısı sendromuna (ARDS) ve çoklu organ disfonksiyonuna kadar çeşitlilik gösterir. Semptomlar arasında ateş, öksürük, boğaz ağrısı, baş ağrısı, yorgunluk, kas ağrısı ve nefes darlığı sık görülenlerdir. Semptomların benzerliği nedeniyle diğer solunum yolu enfeksiyonlarından ayırt edilemezler. Bazı hasta gruplarında, hastalık ağır pnömoni, solunum yetmezliği ve ölüme ilerleyebilir. Bu ilerleme IL2, IL7, IL10, GCSF, IP10, MCP1, MIP1A ve TNFα dahil olmak üzere inflamatuar sitokinlerdeki aşırı artışla ilişkilidir (34).

Semptomların başlangıcından nefes darlığına kadar geçen medyan süre 5 gün, hastanede kalış 7 gün ve ARDS gelişimi ortalama 8 gündür. Yapılan çalışmalarda, etkilenen hastaların %25-30'unda yoğun bakım yatışı olmuştur. Görülen komplikasyonlar arasında akut akciğer hasarı, ARDS, şok ve akut böbrek hasarı vardır. İyileşme 2. veya 3. haftada başlar, kötü klinik gidiş ve ölüm, yaşlılarda ve altta yatan komorbiditeleri olanlarda daha yaygındır (ölümcül vakaların %50-75'i). Hastanede yatan yetişkin hastalarda ölüm oranı %4 ile %11 arasında değişmektedir. Genel vaka ölüm oranının %2 ile %3 arasında değiştiği tahmin edilmektedir (35).

COVID-19 enfeksiyonunda, artmış venöz tromboembolizm riski, hiper pıhtılaşma durumu ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca nörolojik belirtiler (baş ağrısı, baş dönmesi ve bilinç değişikliği dahil), iskemik ve hemorajik inmeler ve kas hasarı da bildirilmiştir (36).

COVID-19 kalıcı semptomlara yol açabilmektedir, iyileşen hastalarda yorgunluk, nefes darlığı, eklem ağrısı ve göğüs ağrısı gibi semptomların devam ettiği ortaya konmuş, iyileşen hastaların %87,4'ünün en az bir semptomunun, özellikle de yorgunluk ve nefes darlığının devam ettiğini bildirilmiştir (37).

SARS-CoV-2 ile enfekte çocukların genellikle hafif semptomları vardır ancak %15-35'i asemptomatik olabilir. COVID-19'un organ ve sistem tutulumuna göre klinik görünümü **Tablo 1**'de gösterilmektedir (35).

Tablo 1. SARS-CoV-2 Enfeksiyonunun Klinik Görünümü

Organ sistemi dahil	Hastalık Başlangıcı (Hafif hastalık)	Orta derecede hastalık	Şiddetli Hastalık	Teşhis İşaretleri
Solunum sistemi / Akciğer	•Öksürük •Boğaz ağrısı •Rinore, Hapşırma •Kuru öksürük	•Zatürre •Dispne •Orta derecede hipoksemi	•Şiddetli hipoksemi •Akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) •Solunum yetmezliği ve ölüm (tedavi edilmezse)	•%pO2 azalmıştır. •Göğüs röntgeni buzlu cam opasiteleri gösterir
Nörolojik sistem / Beyin	•Hipozmi-Anozmi •Görsel Rahatsızlık •Yorgunluk	• Baş ağrısı •Mide bulantısı ve kusma •Baş dönmesi •Miyalji •Ataksi •Ensefalopati	•Serebrovasküler hastalık •Nöbetler •Meningoensefali • Nöropati •Guillain-Barre Sendromu •Koma	•Miyalji ile birlikte yüksek kreatinkinaz •Beyin MRI'ı enfarktüs veya ensefalit olan bölgelerde hiperintensite-ler gösterir •Bazı hastalarda beyin omurilik sıvısı veya beyin dokularında SARS-CoV-2 tespiti
Gastro-intestinal sistem	•Bulantı kusma •İshal	•İştah kaybı •Karın ağrısı	•Sindirim sistemi kanaması	•Yüksek karaciğer enzimleri ve bilirubinler

Tablo 1'in devamı

Kardiyak sistem / Kalp	•Göğüs ağrısı •Aritmi, sinüs taşikardisi	•Miyokardit	•Kardiyomyopati •Akut kalp yetmezliği	•Yüksek kardiyak enzimler •Anormal EKG (Uzamış QTc aralıkları, yükselmiş ST) •Kardiyak spesifik troponin ve beyin natriüretik peptidi
Nefrolojik sistem / Böbrek	•Proteinüri •Hematüri	•Akut böbrek hasarı	•Böbrek yetmezliği	•Böbrekte tübüler nekroz ve SARS-CoV-2 tespiti
Kardiyovasküler sistem / Kan damarları	•Kan pıhtılaşması	•Arteriyel veya venöztrombo-embolizm •Sitokin fırtınaları	•Pulmoneremboli •Büyük damar tıkanıklıkları •Yaygın damar içi pıhtılaşma	•Yükselmiş D-dimer, •İnterlökin-6, diğer sitokinler, ferritin ve laktatdehidrojenaz •Uzamış PT / PTT
Zihinsel / Psikiyatrik	•Depresyon hali •Kaygı •Uykusuzluk hastalığı •Öfke	•Depresyon •Travmatik stres bozukluğu sonrası	•Nörolojik veya psikiyatrik bozuklukların şiddetlenmesi (ör. Alzheimer veya Bağımlılık)	•Yüksek plazma kalsiyum ve fosfor

2.2.5. COVID-19 Teşhisi

COVID-19 teşhisinde, RT-PCR ile yapılan nükleik asit tespiti, en yaygın kullanılan yöntemdir (38). COVID-19 nükleik asit tespitinin hassasiyeti, toplanan örneğin türüne bağlı olarak değişir.

SARS-CoV-2'yi saptamak için, nazofaringeal, orofaringeal numuneler ve solunum yolları dışında esas olarak kan, dışkı ve idrarı içeren çeşitli örnekler test edilmiştir (39).

Hastaların klinik semptomları olmasa bile göğüs bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülemenin COVID-19 teşhisi için hassas olduğu sonucuna varılmıştır. Spesifik olarak, konsolidasyon, plevral efüzyon ve zemin sınıfı opasifikasyonu içeren üç tipik radyografik özellik, COVID-19 hastalarının BT görüntülerinden kolayca gözlemlenebilir (40).

Tanıyı desteklemek ve hastanın klinik gidişatını öngörmek için laboratuvar bulgularından da yararlanılır.

2.2.6. COVID-19 Laboratuvar Bulguları

COVID-19 hastalarının laboratuvar parametrelerinde lenfosit sayısı, ferritin, D-dimer, C-reaktif protein (CRP) değerleri tedavi ve yatış kararı vermede kullanılan parametrelerdir.

- Lenfosit sayısı <800 µl,
- CRP >40 mg/l
- Ferritin >500 ng/ml
- D-dimer >1000 ng/ml olması durumunda hastanın kinik yatışı düşünülebilir (41).

COVID-19 hastaları için istenen ana rutin testler arasında tam kan sayımı (CBC), pıhtılaşma ve fibrinoliz kaskatlarını araştıran testler (Protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ve D-dimerler) ve inflamasyonla ilişkili parametreler (eritrosit sedimantasyon hızı (ESR), CRP, ferritin ve prokalsitonin) bulunur. Virüsün kalp, karaciğer ve böbrekler gibi birçok hayati organın fonksiyonlarını ciddi şekilde bozma potansiyeli nedeniyle, biyokimyasal faktörlerin analizi, klinisyenlerin bu organların fonksiyonel aktivitelerini değerlendirmek için uygun bir yoldur (42).

Hematolojik parametreler arasında, lenfopeni açıkça hastalık şiddeti ile ilişkilidir. COVID-19'dan ölen hastaların, hayatta kalanlara göre önemli ölçüde daha düşük lenfosit sayısı olduğu görülmüştür. Aslında, lenfosit sayısının normal sınırlarına yükselmesi iyileşme için önemli bir faktör olabilir (43).

Granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF), yoğun bakım ünitesindeki (YBÜ) hastalarda yükselmiş ve hastalık şiddeti ile önemli ölçüde ilişkili bulunmuştur. Ayrıca şiddetli COVID-19 hastalarında, daha hafif hastalığı olanlara göre daha sık karaciğer disfonksiyonu belirtileri görülmüş olup, birçok YBÜ hastalarının alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST) ve total bilirubin düzeylerinde artış gözlenmiştir (44).

COVID-19 hastalarında CRP seviyeleri artmıştır ve hayatta kalanların ortalama CRP değerlerinin yaklaşık 40 mg/L olduğu, ölenlerde ise 125 mg/L medyan değeri ile güçlü bir korelasyona işaret ettiği gösterilmiştir (45). Klinik kötüye gidişin diğer öngörücüleri arasında serum ferritin ve laktat dehidrojenaz (LDH) seviyelerinin artışı da yer alır (46).

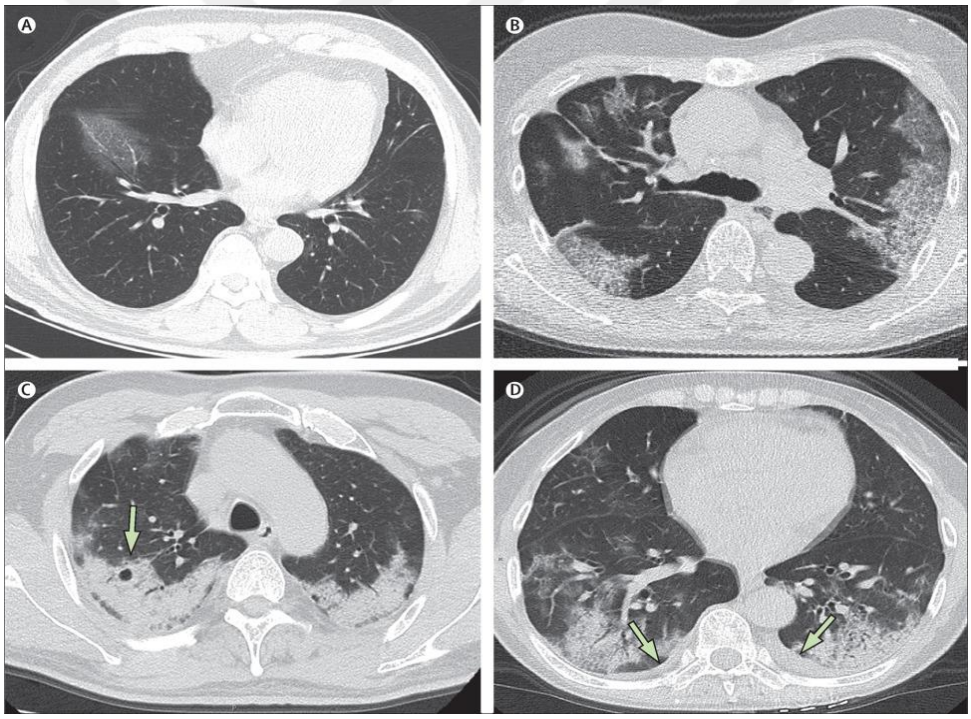
Kötü prognozlu hastalarda koagülasyon parametreleri ile klinik seyrin korelasyon gösterdiği gözlenmiştir. Ölenlerde, hayatta kalanlara kıyasla önemli ölçüde daha yüksek seviyelerde plazma D-dimer ve fibrin yıkım ürünleri, artmış PT ve aPTT düzeyleri gösterilmiştir (47).

Klinisyenler, hastanın klinik gidişatının takibinde lenfosit sayısını, CRP, D-dimer, ferritin ve kardiyak troponin serum seviyelerini dikkate almalıdır (46).

2.2.7. COVID-19 Radyolojik Bulgular

Ön arka akciğer grafisi (PAAG) ve BT taramaları, COVID-19 teşhisinin doğrulanmasında önemli rolü olan radyolojik görüntüleme yöntemleridir. BT taramalarının COVID-19 teşhisinde PAAG'den daha hassas olduğu bildirilmektedir (48). Ancak, maliyeti nedeniyle kullanımı sınırlıdır ve özellikle gelişmekte olan ülkelerde yaygın olarak bulunmaz. Bu nedenle, PAAG, COVID-19'lu hastaların başlangıç taraması ve takibi için daha etkili ve yararlı kabul edilmektedir. Ayrıca, RT-PCR ile kesin tanı için beklerken, özellikle acil birimlerinde, şüpheli COVID-19 hastalarının radyolojik değerlendirilmesi, torasik tutulumun erken tespiti için önemlidir (49, 50).

COVID-19 pnömonisi, asemptomatik hastalarda bile göğüs BT görüntüleme anormallikleriyle kendini gösterir ve fokal tek taraflıdan, yaygın bilateral buzlu cam opasitelerine, 1-3 hafta içinde konsolidasyonlara doğru ilerleyen veya bunlarla birlikte var olan hızlı bir seyir gösterir. Görüntüleme özelliklerinin değerlendirmesini klinik ve laboratuvar bulguları ile birleştirmek, COVID-19 pnömonisinin erken teşhisini kolaylaştırabilir. Göğüs BT'de en sık görülen paternler; buzlu cam opasitesi, düzenli veya düzensiz interlobüler septal kalınlaşmalar (Şekil 3-A), hava bronkogramı (Şekil 3-A,D), yaygın periferik infiltrasyonlar ve komşu plevranın kalınlaşması (Şekil 3-B), daha az yaygın BT bulguları; nodüller, kistik değişikliklerdir (Şekil 3-C). Bronşiyolektazi ve plevral efüzyonda BT'de saptanabilir (Şekil 3-D) (51).



Şekil 3: Göğüs BT'de Görülebilen COVID-19 Paternleri (51)

2.2.8. COVID 19'un Kronik Hastalıklarla İlişkisi

COVID-19 gençlerde ve kronik hastalığı olmayanlarda genel olarak hafif semptomlarla seyretmekte olup, kronik hastalığı olanlarda ciddi pnömoni, solunum sıkıntısı gibi daha ağır klinik tablolar görülebilmekte ve yoğun bakım yatışına sebep olabilmektedir.

Diabetes mellitus (DM), COVID-19 hastaları arasında oldukça yaygın bir kardiyovasküler (KV) risk faktörüdür. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'inde 31.461 hastanın tıbbi kayıt verilerini kullanan büyük bir kohort çalışmasında, COVID-19 hastalarının %15'inde DM mevcut olduğu görülmüş (52). 31.067 COVID-19 hastasını içeren toplam 76 klinik çalışmayı içeren bir meta-analiz sonucunda ise DM tanılı COVID-19 hastalarının, DM tanısı olmayanlara kıyasla daha ağır enfeksiyon kliniğine ve vaka ölüm oranlarına sahip olduğu sonucuna varılmıştır (53).

ABD'nin 38 eyaletinde 11.721 hastanın hastane verileri kullanılarak yapılan bir kohort çalışmasında, COVID-19 hastalarının %46.7'sinde önceden var olan hipertansiyon tespit edilmiş olup (54), bu oranın yoğun bakım ünitesindeki COVID-19 hastalarında önceden bilinen hipertansiyon prevalansının %63 ile daha da yüksek olduğu görülmüştür (55). Çin'de yapılan bir kohort çalışmasında COVID-19 ile hastaneye kaldırılan 2.877 hasta arasında, önceden hipertansiyonu olan hastalarda mortalitede 3 kattan fazla artış olduğu ortaya konmuştur (56).

ABD'nin New York şehrinde yapılan bir kohort çalışmasında, COVID-19 ile hastaneye yatırılan hastaların yaklaşık üçte birinde obezite olduğu gösterilmiş (57), ve yoğun bakıma kabul edilen kritik hastaların %46'sının obez olduğu raporlanmıştır (58).

New York sağlık sisteminden elde edilen verilere göre yatarak ve ayaktan tedavi gören COVID-19 hastalarında, önceden var olan koroner arter hastalığı (KAH) prevalansının %8,6 ve periferik arter hastalığı (PAH) prevalansının %8,1 olduğunu bildirmiştir (59).

ABD'de yapılan bir kohort çalışmasında COVID-19'lu 31.461 hastanın %7.3'ünde kalp yetmezliği öyküsü mevcut olup, kalp yetmezliğinin COVID-19'da hastalığın seyrinde olumsuz etkileri olduğuna dair önemli veriler elde edilmiştir. COVID-19 enfeksiyonundan ölen hastalardaki kalp yetmezliği oranı hayatta kalanlardan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (52).

Pulmoner hipertansiyonu (PH) olan hastalar, elde edilen verilerle birlikte, COVID-19 enfeksiyonu ile artan bir ölüm riskine sahiptir. ABD'de, PH hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada COVID-19 enfeksiyonu insidansının genel ABD

popülasyonuna (1.000 hasta başına 2.9) benzer olmasına rağmen, hastaneye yatış oranlarının %30 ile daha yüksek olduğu bildirilmiştir (60).

Kanserli hastalarda ise hem kullandıkları antineoplastik ilaçların immünsupresyon yapması hem de kanserin başlı başına immünsupresif etkisi nedeniyle ikincil enfeksiyona karşı daha duyarlı olmalarından dolayı ve kanserli hasta popülasyonunun genellikle daha yaşlı hastalar olması, bunun yanı sıra başka ek hastalıklarının da olması kanser hastalarını COVID-19'la ilişkili mortalite ve morbidite açısından yüksük risk grubu içerisine dahil eder (61).

2.2.9. COVID 19'un Tedavisi

COVID-19 tedavisinde spesifik bir tedavi ajanı olmamakla birlikte, hastalığın çıktığı ilk günden bu yana bir çok yeni ilaç geliştirme çalışmaları yapılmış, tedavide semptomatik yaklaşım ön planda tutulmuştur. Bu konuda farklı ülkelerin farklı tedavi protokolleri olmakla birlikte tedavide hastanın semptomları ve hastalığın derecesi daha belirleyici olmaktadır.

Klinik kullanımda denenen ilaçlar arasında klorokin ve hidroksiklorokin, lopinavir ve ritonavir, nafamostat, kamostat, umifenovir, nitazoksanid, ivermektin, kortikosteroidler, tocilizumab, sarilumab, bevasizumab ve fluvoksamin bulunmaktadır (62).

Hastaneye yatmayı gerektirmeyen hafif COVID-19 vakaları için DSÖ kılavuzuna göre semptomatik tedavi önerilmektedir (63).

2.2.9.1 Klorokin/Hidroksiklorokin:

Klorokin, sıtma tedavisinde ve profilaksisinde kullanılan bir ilaçtır. Bir klorokin analoğu olan hidroksiklorokin, klorokinin daha az toksik bir metabolitidir ve romatoid artrit (RA), sistemik lupus eritematozus (SLE) gibi otoimmün hastalıklarda kullanılır. Her iki ilaç da SARS-CoV-2'ye karşı invitro etkinlik göstermiştir (64). Klorokin ve hidroksiklorokinin antiviral etki mekanizmaları net olarak bilinmemektedir ancak IL-6 ve TNF-α inhibisyonu yoluyla viral çoğalmayı ve immün modülasyonun pH'a bağlı evrelerininin inhibisyonunu içerdiği öne sürülmüştür (65).

2.2.9.2 Favipiravir:

Favipiravir, hücre içi fosforibosilasyon yoluyla, aktif favipiravir ribofuranosil-5B-trifosfata (favipiravir-RTP) dönüştürülen, bir pürin baz analoğudur. RNA virüslerinde RdRp'nin seçici ve güçlü bir inhibitörüdür. Virüs üzerine etkinliğini RdRp inhibisyonu üzerinden gösterir (66). Çeşitli RNA virüs türlerinde bulunan RdRp, favipiravirin daha geniş bir antiviral spektrumda etkinlik göstermesine olanak sağlar (67).

2.2.9.3 Remdesivir:

Remdesivir, esas olarak Ebola virüsü hastalığı ve Marburg virüsü enfeksiyonlarının tedavisi için geliştirilmiş bir antiviral ilaçtır. Remdesivir, viral RNA polimerazlarını inhibe eden bir adenozin trifosfat analoğuna hücre içinde metabolize olan bir nükleotid analoğunun ön ilacıdır. Remdesivir, filovirüsler (örn. Ebola) ve koronavirüsler (örn. SARS-CoV ve MERS-CoV) dahil olmak üzere birçok virüs ailesinin üyelerine karşı geniş kapsamlı aktiviteye sahiptir ve bu koronavirüslerin klinik olmayan modellerinde profilaktik ve terapötik etkinlik göstermiştir (68).

2.2.9.4 Lopinavir/Ritonavir:

Lopinavir / ritonavir (LPV / RTV), 2000'den beri insan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonunun tedavisi için kombinasyon halinde kullanılan antiretroviral proteaz inhibitörleridir. Ritonavir, sitokrom P450'nin inhibisyonu yoluyla lopinavirin yarı ömrünü artırmak için bu ilaç ile birlikte kullanılır ve lopinavirin farmakokinetik etkinliğini arttırır. COVID-19'un tedavisinde de kullanılabileceği düşünülerek klinik çalışmalar yapılmıştır (69).

Yapılan bir çalışmada şiddetli COVID-19 ile hastaneye yatırılan yetişkin hastalarda LPV / RTV tedavisinin standart bakımın ötesinde bir yarar gözlenmediği sonucuna varılmıştır (70).

2.2.9.5 Tocilizumab:

COVID-19, karmaşık bir patogenezle ilişkilendirilmekte olup, ciddi SARS-CoV-2 enfeksiyonlarının laboratuvar kanıtı, sitokin salınım sendromunun (CRS) çok önemli bir patojenik rol oynadığını düşündürmektedir. CRS'de bir çok proinflamatuar sitokin rol oynamasına rağmen IL-6 en önemlisidir. Ancak IL-6'nın

aynı zamanda kötü bir prognostik faktör olduğu da bulunmuştur. Anti-IL-6 ajanları, COVID-19 için umut verici bir tedavi rejimi olarak önerilmiştir (71).

Tocilizumab, IL-6 reseptörünün hem membrana bağlı hem de çözünür formlarını hedefleyebilen insanlaştırılmış bir monoklonal antikordur ve çeşitli çalışmalar, şiddetli COVID-19 tedavisinde etkinliğini değerlendirmiş olup, ARDS ve hiperinflamatuar sendromla komplike olan şiddetli COVID-19 pnömonili 100 hastadan oluşan klinik bir çalışmada tocilizumab kullanımı önemli klinik iyileşme ile ilişkilendirilmiştir (72). Şiddetli COVID-19 vakalarında yapılan çalışmalar neticesinde tocilizumabın mortaliteyi önemli ölçüde azalttığı ortaya konmuştur (73).

2.2.9.6. Kortikosteroidler:

COVID-19 hastalarında, ARDS veya dirençli septik şok gelişmesi halinde, ayrıca hastanın astım veya KOAH gibi altta yatan solunum rahatsızlıkları olması durumunda kortikosteroid kullanımı endikedir (63).

Çin'de yapılan bir çalışmada, metilprednizolon kullanımının ARDS gelişen COVID-19 hastalarında ölüm riskini azalttığı bulunmuştur (74). Kortikosteroidler COVID-19'da hastanın klinik durumuna göre ve gelişebilecek komplikasyonları önlemek açısından tedaviye eklenebilir (75).

2.2.9.7. İmmün plazma tedavisi:

İyileşmiş hastalardan alınan kan ürünlerinin kullanımı 1800'lerin sonlarına kadar uzanmaktadır (76).

Virüs, hastalığın erken döneminde B lenfosit azalmasına ve IL-6 düzeyinin düşmesine neden olabilir ve bu da antikor üretimini etkileyebilir. Lenfositler, hastalığın seyri boyunca azalmaya devam edebilir ve inflamatuar sitokinler artar. Bu nedenle, tedaviler hastaların bağışıklık fonksiyonunun güçlendirilmesine ve sitokin fırtınalarının oluşumunun engellenmesine odaklanmalıdır. Patogenez ve bağışıklık tepkisine ilişkin ek veriler, iyileşmiş hastadan alınan plazmanın hastalığın tedavisinde kullanılabileceğini göstermiştir. COVID-19 geçirip iyileşen donörlerden gelen plazma, profilaksi olarak kullanıldığında veya semptom başlangıcından 14 gün içinde uygulandığında umut verici olmuştur ve klinik iyiye gidişler gözlenmiştir. İmmün plazma tedavisiyle oluşan bağışıklık haftalardan aylara kadar sürebilir (77, 78).

2.2.10. COVID-19 ve Aşı

Aşılar, bulaşıcı hastalıkların kontrolü ve önlenmesi için en uygun maliyetli ve toplumsal bağışıklığı sağlamada önemli bir halk sağlığı uygulama alanıdır (79).

İnaktive aşılar ve son yıllardaki mRNA aşı çalışmaları yoğunluklu olmak üzere COVID-19 için aşı geliştirme çalışmaları yürütülmektedir. İnaktive aşılar, geleneksel aşı formudur ve genel olarak fiziksel ya da kimyasal olarak inaktive olan virüs kullanılarak geliştirilir (80). Son on yılda mRNA aşı çalışmaları, bulaşıcı hastalıklara ve kansere karşı aşı geliştirmek için umut verici bir platform olarak ortaya çıkmıştır (81).

COVID-19'da en büyük risk altında olan grup yaşlı ve kronik hastalığı olanlar, sağlık çalışanları, kanser gibi immünsuprese durumu olan hasta gruplarıdır. COVID-19 aşılama çalışmalarında da öncelik olarak bu gruplar belirlenmiştir. Hastalıktan korunmak için aşı geliştirme çalışmaları da çok hızlı bir şekilde yürütülmüş olup çalışmalar sonuç vermiş, DSÖ 31 Aralık 2020'de Pfizer COVID-19 aşısı (BNT162b2) için acil kullanım onayı vermiştir. Şuanda DSÖ tarafından onaylı en az 7 farklı aşı uygulanmaktadır. İlk toplu aşılama Aralık 2020 de başlayıp 15 Şubat 2021 tarihi itibarı ile 175,3 milyon doz aşı uygulanmıştır (82).

2.2.11. COVID-19 Hastane Anksiyete ve Depresyonu

COVID-19 sebebiyle hastanede yatan hastalarda yapılan mevcut çalışmaların çoğu kesitseldir ve yüksek oranlarda depresyon, anksiyete ve travma sonrası stres bozukluğu (TSSB) semptomları olduğu gözlenmiştir (83).

Yapılan bir çalışmada COVID-19 nedeniyle hastanede yatan hastalar taburculuk sonrası da değerlendirilmiş, hastanede yatan COVID-19 hastalarının yaklaşık %20'sinde hastaneye kaldırıldıktan bir ay sonra önemli TSSB semptomları geliştiği gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada anksiyete ve depresif belirti düzeylerinin hastaneye yatışı takip eden ayda azaldığı gösterilmiştir (84). Hastaların hastaneden taburculukları sonrası anksiyete, depresyon, TSSB semptomlarını yaygın olarak gösterdiği görülmüş olup, ailesinde COVID-19 nedeniyle ölen kişinin olması, hastalığı şiddetli atlatma ve taburculuk sonrası semptomların devam etmesinin anksiyete ve depresyon için risk faktörü olduğu anlaşılmıştır (85).

Türkiye'de yapılan bir çalışmada ise COVID-19 hastalarının önemli bir kısmında enfeksiyon sonrası ilk aylarda psikiyatrik belirtiler yaşayabildikleri gösterilmiştir. Enfeksiyon teşhisinden yaklaşık birkaç ay sonra hastaların %40'ından fazlasında komorbid depresyon belirlenmiş, hastaların yaklaşık dörtte birinde ise orta ila şiddetli TSSB semptomları olduğu bildirilmiş ve yaklaşık üçte birinde ise klinik olarak önemli TSSB, anksiyete ve/veya depresyon semptomlarının olduğu sonucuna varılmıştır (86).

2.3. AKSİYETE

2.3.1. Anksiyetenin Tanımı

Anksiyete kişide korku benzeri uyarı oluşturan, birey tarafından iç sıkıntısı, kötü bir şey olacakmış hissi şeklinde tarif edilen bir duygudur. Kişinin tehdit oluşturan uyaran ile başa çıkması için gerekli önlemleri almasını sağlayan mekanizmadır. Korku da benzer bir uyarıcı sinyal olmakla birlikte anksiyete ile ayırt edilmesi gerekir. Korku daha çok dış odaklı olup belirli bir tehdide karşı bir yanıttır. Dışarıdan gelebilecek bir tehlike karşısında birey korku duyarken, içten gelen çatışma ve tehlikeler kişide bunaltı yaratır. Birey kaygı hissi yaşadığında anksiyete yaratan durumdan kaçmaya hazırlanır ve midriyazis, ağız kuruluğu, çarpıntı, bulantı, baş dönmesi gibi sempatik aktivasyon bulguları gözlenir (87).

Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı-5 (DSM-5)'te yer alan anksiyete bozuklukları **Tablo 2**'de gösterilmektedir (87).

Tablo 2. DSM-5'te Yer Alan Anksiyete Bozuklukları

1. Panik bozukluk
2. Yaygın anksiyete bozukluğu
3. Agorafobi
4. Seçici konuşmazlık (mutizm)
5. Toplumsal anksiyete bozukluğu (sosyal fobi)
6. Özgül fobi
7. Ayrılma anksiyetesi bozukluğu
8. Başka bir sağlık durumuna bağlı anksiyete bozukluğu
9. Maddenin yol açtığı anksiyete bozukluğu
10. Tanımlanmış ve tanımlanmamış anksiyete bozukluğu

2.3.2. COVID-19 ve Anksiyete

Bulaşıcı hastalık salgınları, insanların sadece fiziksel sağlığını değil, aynı zamanda ruh sağlığını da olumsuz etkilemiştir. Bu dönemlerde TSSB ve TSSB'na bağlı semptomlar yaygındır (88). Farklı çalışmalar, TSSB ve TSSB ile ilgili semptomların tıbbi hastalıkları olan kişiler arasında yaygın olabileceğini göstermiştir. En yüksek TSSB prevalansı, yoğun bakım ünitelerinde tedavi gören ve potansiyel olarak yaşamı tehdit eden bir hastalık nedeniyle tedavi edilen kişilerde bildirilmiştir (89).

Bulaşıcı hastalık salgınları travmatik olaylar olarak düşünülebilir ve farklı popülasyonlar arasında gelecekteki TSSB semptomlarının riskini artırabilir. Bazı gözlemsel çalışmalar, SARS, MERS ve COVID-19 salgınları sırasında ve sonrasında bireyler arasında TSSB semptomlarının yaygınlığını bildirmiştir. Bu, genel popülasyonda %3 iken, COVID-19 geçirenler arasında %40'ın üzerinde bulunmuştur (90, 91).

Endişe hali kaygı veya korku ile karakterize psikolojik bir durum olan anksiyete, en sık yaşanan psikiyatrik belirtiler arasındadır (92). Anksiyete hali kişinin hem ruhsal hem de bedensel sağlığını olumsuz etkilemektedir. Pandemiler gibi dünya genelindeki büyük sağlık krizleri, insanlarda psikolojik değişikliklere yol açar ve bu tür psikolojik değişiklikler korku, anksiyete, depresyon veya güvensizlik tarafından tetiklenir, COVID-19 pandemisi de 21. yüzyılın büyük pandemisi olarak insanlarda anksiyete hali oluşturmuştur (93).

Brezilyada yapılan 2314 kişilik bir çalışmada COVID-19'dan önce orta ila şiddetli depresyon ve anksiyete semptomları olanların pandemi sırasında 6,6 kat artış gösterdiği görülmüştür. Pandemi sırasında, kronik hastalık tanısı alan kadınlarda, 18-30 yaş arası bireylerde ve sosyal kısıtlamalardan geliri olumsuz etkilenenlerde daha yüksek anksiyete ve depresyon belirtileri görülmüştür (94).

ABD'de 18-39 yaşları arasındaki bireylerde, 60 yaş üstü bireylere kıyasla daha yüksek anksiyete ve depresyon oranları bildirilmiştir. COVID-19'dan ölüm oranları 60 yaş üstü grupta daha yüksek olduğu halde, genç bireylere kıyasla daha düşük anksiyete ve depresyon düzeylerinin olduğu görülmüştür (95). Benzer bir tablo, Kanada'da yapılan bir çalışmada da ortaya konmuş olup, özellikle 18-39 yaş

arası genç yetişkinlerin 60 yaşın üzerinde olan bireylere kıyasla daha yüksek oranda orta ila şiddetli anksiyete ve depresyon belirtileri gösterdiği bulunmuştur (96).

COVID-19 testi pozitif gelen hastalarda anksiyete semptomları varlığının %56 gibi yüksek bir oranda olduğu görülmüştür (97). COVID-19 testi pozitif gelen kadın ve genç hastalar, anksiyete semptomları en yüksek olan grup olarak bulunmuştur (98). Çin'de yapılan bir başka çalışmada ise COVID-19 nedeniyle karantinaya alınan hastaların anksiyete düzeylerinin daha yüksek olduğu bulunmuş olup, karantinaya alınmanın başlı başına bir kaygı unsuru olduğu sonucuna varılabilir (99). Merkezi karantina uygulamaları (otel, yurt vb. yerlerde) evde karantina uygulamasına göre anksiyete ve depresyon düzeylerini arttırmıştır (100).

Daha önceden duygu durum bozukluğu bulunan hastaların COVID-19'a karşı kaygı düzeylerinin daha yüksek olduğu ve bu dönemden ruhsal olarak daha çok etkilendikleri görülmüştür (101).

COVID-19 salgınından en çok etkilenen bir diğer grup da pandeminin başından beri büyük risk altında olan sağlık çalışanlarıydı. Sağlık çalışanlarında COVID-19 anksiyetesi üzerine yapılan birçok çalışma litaratüre geçmiş bulunmaktadır. Çin, ABD, Hindistan ve Türkiye'de de yapılan birçok çalışmanın meta analizinden elde edilen veriler doğrultusunda, pandemi döneminde sağlık çalışanlarındaki anksiyete, kaygı, uyku bozukluklarının yüksek olduğu görülmüştür (102).

Özetle COVID-19 genç yaşlı her gruptan insanı büyük ölçüde etkilemiş olup bireylerin ruh sağlığı üzerine olan olumsuz etkileri de aşikardır. Özellikle COVID-19'a yakalanan gençlerde, kadınlarda, yüksek risk grubu altında olan hastalarda ve sağlık çalışanlarında bu anksiyete ve korku düzeyi belirgin olarak fazladır.

2.4. DEPRESYON

Depresyon; düşünceleri, ruh halini ve fiziksel sağlığı etkileyebilen yaygın bir kronik hastalıktır. Düşük ruh hali, enerji eksikliği, üzüntü, uykusuzluk ve hayattan zevk alamama ile karakterizedir (103). Depresyon, dünya genelinde yaygın olan bir ruhsal bozukluktur, engelliliğin ve erken ölümün nedenleri arasındadır (104).

Kişilerin yaşamları boyunca depresyon yaşama olasılığı ülkeler arasında farklılıklar gösterir. Tahminlere göre majör depresyon için yaklaşık bu oranlar %4 ile

%10 arasında ve distimi (düşük dereceli kronik depresif belirtiler) için yaklaşık %2,5 ile %5 arasındadır (105).

Depresyon semptomları gösteren kişilerin birinci basamakta tanınması önemlidir ancak aile hekimine başvurma oranları düşük seyretmektedir. Aile hekimine başvurma konusundaki isteksizliğin en yaygın nedenleri şunlardır; içinde bulunduğu duruma kimsenin yardım edemeyeceğini düşünmek (%28), başa çıkılması gereken bir sorun olduğunu hissetmek (%28), bir doktora başvurmanın gerekli olduğunu düşünmemek (%17), sorunun kendiliğinden düzeleceğini düşünmek (%15), bunu kimseyle tartışamayacak kadar utanmış hissetme (%13) ve sonuçlardan korkma (tedavi, testler, hastaneye yatma vb. %10) nedeniyledir. DSM-V' e göre Depresif bozukluk alt grupları **Tablo 3**'te gösterilmiştir (87)

Tablo 3. DSM-5'e Göre Depresif Bozukluk Alt Grupları

1. Majör depresif bozukluk
2. Distimik bozukluk
3. Başka medikal duruma bağlı depresif bozukluk
4. Premenstrüel disrofik bozukluk
5. Madde/ İlaç kaynaklı depresif bozukluk
6. Yıkıcı duygu durumu düzenleyememe bozukluğu
7. Diğer belirtilen depresif bozukluk
8. Tanımlanmamış depresif bozukluk

2.4.1. Depresyonun Tedavisi

Depresyon her yıl yetişkinlerin %6'sını etkiler ve intiharın önde gelen nedenidir. Semptomları engelleyici ve etkileri yaygın olabilir. Sadece hastayı değil aynı zamanda ailelerini ve toplumu da etkiler. 40 yıldan uzun süredir depresyonun farmakolojik tedavisinin temeli antidepresanlar olmuştur (87).

2.4.1.1.Farmakolojik tedavi:

2.4.1.1.a.Trisiklik Antidepresanlar (TCA):

Monoamin nörotransmiterlerinin presinaptik nörona yeniden alımını inhibe ederek, noradrenerjik ve serotonerjik nörotransmisyonu artırarak terapötik etkilerini gösterdikleri düşünülmektedir. Tüm TCA'lar her iki aminin yeniden alımını bloke etmelerine rağmen, seçiciliklerinde, örneğin; klomipraminin esas olarak serotonerjik

ve imipraminin noradrenerjik olmasıyla farklılık gösterirler. Tüm TCA'lar değişen derecelerde antikolinerjik yan etkilere (ağız kuruluğu, bulanık görme, kabızlık, idrar retansiyonu ve terleme), sedasyon ve postural hipotansiyona neden olur. Bu yan etkiler, düşük dozla başlamayı ve yavaş yavaş arttırmayı gerektirir. Pek çok hastada, ne hasta bunu tolere edemediği için ne de reçeteyi yazan kişi dozu yukarı doğru titre etmediği için bir "terapötik doza" asla ulaşılamamaktadır. Lofepramin dışındaki tüm TCA'lar aşırı dozda toksiktir, nöbetler ve aritmiler özel korkulan toksik yan etkilerdir. Bu toksisite ve genel olarak bu ilaçların algılanan zayıf tolere edilebilirliği nedeniyle kullanımlarında bir düşüşe yol açmıştır (106).

Amitriptilin: En iyi tolere edilen veya en yaygın olarak reçete edilmemesine rağmen, yeni antidepresanların hem etkinlik hem de tolere edilebilirlik açısından karşılaştırıldığı standart ilaçtır. Amitriptilin, diğer antidepresanlardan marjinal olarak daha etkili olabilir bu durum, daha zayıf tolere edilebilirliği ile dengelenen potansiyel bir fayda sağlamaktadır. Farklı tedavi ortamlarında amitriptilin ile diğer antidepresanlar arasında klinik olarak önemli bir fark olmadığı görülmektedir. Tüm antidepresanlarla karşılaştırıldığında, amitriptilin, herhangi bir nedenle tedaviyi erken bırakma açısından eşit derecede tolere edilebilir görünmektedir. Bununla birlikte, diğer antidepresanları alan hastalar daha az yan etki bildirmektedir. Yan etkiler nedeniyle tedaviyi erken bırakma olasılığını azaltmada alternatif antidepresanları, TCA'lara tercih eden klinik olarak önemli bir fark olduğunu gösteren güçlü kanıtlar vardır. TCA'lar alternatif antidepresanlarla karşılaştırıldığında eşit etkinliğe sahiptir ancak özellikle ayakta tedavi gören hastalarda daha az tolere edilir (107).

2.4.1.1.b. Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (SSRI):

Seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar), serotoninin presinaptik nörona geri alımını inhibe ederek nörotransmisyonu artırır. Serotonin geri alımını 'seçici olarak' engellemelerine rağmen, serotonine özgü değildirler. Bu sınıftaki bazı ilaçlar ayrıca noradrenalin ve/veya dopaminin yeniden alımını daha az bir ölçüde engeller.

Bir sınıf olarak, daha az antikolinerjik yan etkilerle ilişkilidirler ve postural hipotansiyon veya sedasyona neden olma olasılıkları daha düşüktür. Doz titrasyonu rutin olarak gerekli değildir, bu nedenle subterapötik dozların reçete edilmesi daha az olasıdır. Ayrıca daha az kardiyotoksiktirler ve aşırı dozda TCA'lar veya MAOI'lerden

çok daha güvenlidirler. Bu avantajlar, daha iyi tolere edilen birinci basamak antidepresanlar olarak yaygın şekilde kullanılmalarına yol açmıştır. Bu sınıftaki ilaçların en problemli yan etkileri mide bulantısı, ishal ve baş ağrısıdır. Fluvoksamin, fluoksetin ve paroksetin, birçok önemli ilaç etkileşimini hızlandıran çeşitli hepatik sitokrom metabolize edici enzimlerin güçlü inhibitörleridir. Sertralin, enzim inhibisyonu doza bağlı olmasına rağmen daha az sorunluyken, hem sitalopram hem de esitalopram bu açıdan nispeten güvenlidir (108).

Sitalopram: Esitalopramın piyasaya sürülmesine kadar sitalopram, SSRI'ların en seçici etkinlik gösteren ilacıydı. Hayvanlarda, minör metabolitlerinden biri kardiyotoksiktir ve yüksek dozda konvülzandır (109).

Fluoksetin: Fluoksetin, fluvoksamine göre daha düşük bulantı insidansı ile ilişkilidir, ancak daha yüksek döküntü insidansı ile ilişkilidir. Diğer antidepresan ilaçlara geçerken arınma dönemlerinde sorunlara neden olabilen uzun bir yarılanma ömrüne sahiptir, ancak daha az kesilme belirtilerine neden olma avantajına sahiptir (110).

Paroksetin: Diğer SSRI'lara göre daha yüksek terleme, sedasyon ve cinsel işlev bozukluğu insidansı ile ilişkilidir ve geri çekilmede daha fazla sorun vardır (111).

Sertralin: İyi tolere edilen bir SSRI'dır. Tedavi sırasında diğer SSRI'lar dan daha fazla doz titrasyonu ile ilişkili olma olasılığı daha yüksektir (112).

Essitalopram: Başka bir SSRI antidepresan ilaç olan sitalopramın S-enantiyomeridir. S-enantiyomeri, serotonin geri alımına ve inhibisyonuna göre R-enantiyomerinden önemli ölçüde daha fazla etki göstermiştir. Essitalopramın yarı ömrü 27 ila 32 saattir ve kanda kararlı duruma gelmesi 7 ila 10 gün sürer. Essitalopramın uygulanması oral yolla yapılır. 1 mg / mL oral çözelti ve 5 mg, 10 mg veya 20 mg tabletler olarak mevcuttur. Yemekle veya yemeksiz olarak günde bir kez alınır. Essitalopram için tipik başlangıç dozu 10 mg'dır ve bir hafta sonra, semptom kontrolü için gerektiği kadar doz artırılabilir (113).

Essitalopram, gastrointestinal rahatsızlık ve cinsel işlev bozukluğu dahil çoğu hafif olan çok çeşitli yan etkilerle ilişkilidir. Essitalopram, QT uzaması ve serotonin

sendromu dahil olmak üzere nadir fakat ciddi advers reaksiyonlara da neden olabilir (114).

2.4.1.1.c. Monoamin Oksidaz İnhibitörleri (MAOI)

Monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI) terapötik etkilerini, nöradrenalin ve serotonin gibi monoamin nörotransmiterlerin dejenerasyonundan sorumlu enzim olan monoaminoksidaza geri döndürülemez bir şekilde bağlanarak gösterir. Bu, monoamin nörotransmisyonunun artmasıyla sonuçlanır. Sentezlenen ilk antidepresan ilaç geri döndürülemez bir MAOI'dur. Tüm MAOI'ler, tiramin içeren gıdalar yenildiğinde veya monoamin nörotransmisyonunu artıran ilaçlar birlikte reçete edilirse hipertansif krize yol açma potansiyeline sahiptir. MAOI'lerin kesilmesinden sonra en az 14 gün bu yiyecek ve ilaçlardan kaçınılmalıdır. Tersine çevrilebilir monoaminoksidaz inhibitörlerinin hipertansif krize neden olma olasılığı çok daha düşüktür ve diyet kısıtlamaları genellikle gerekli değildir (115).

Moklobemid**:** Hem monoaminoksidaz A hem de monoaminoksidaz B'yi geri dönüşümsüz olarak inhibe eden geleneksel MAOI'lerinin aksine, monoaminoksidaz A'nın geri dönüşümlü seçici bir inhibitörüdür. Hipertansif krize yol açan etkileşimler daha az sorunludur ve diğer antidepresanlara geçerken daha kısa arınma süreleri gerekir. Moklobemid, antikolinerjik yan etkiler, kilo alımı ve semptomatik postüral hipotansiyon geliştirme potansiyeli düşük olduğundan genellikle iyi tolere edilir (116).

Fenelzin: En iyi tolere edilen MAOI'dir. Yan etkileri arasında hipotansiyon, uyuşukluk, baş dönmesi, ağız kuruluğu ve kabızlık sayılabilir. Hepatotoksisite ile ilişkilendirilmiştir (117).

2.4.1.1.d. Yeni nesil antidepresanlar:

Duloksetin: Bir serotonin ve norepinefrin geri alım inhibitörüdür (SNRI). İlk olarak 1990'da patenti alınmış ve 2004'te pazarlanmıştır. Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi (FDA) tarafından majör depresif bozukluk, yaygın anksiyete bozukluğu, fibromiyalji, kronik kas-iskelet ağrısı ve diyabetik periferal nöropati tedavisinde kullanım için onaylanmıştır (118).

Genel SNRI özelliklerine ek olarak, duloksetin ayrıca özellikle prefrontal kortekste dopamin seviyelerini artırır. Prefrontal korteksin depresyona dahil olması

nedeniyle, duloksetinin bu bölgedeki etkileri de depresyon tedavisinde etkinliğine katkıda bulunur. Bununla birlikte, etki mekanizması dopamin taşıyıcılarının inhibisyonunu içermez. Duloksetin, hem serotonin hem de norepinefrinin geri alımını inhibe ederek, depresyon ve anksiyeteyi tedavi etmek için iki terapötik mekanizmayı bir ajan içinde birleştirir. Ayrıca duloksetin, prefrontal korteks içindeki dopamin seviyelerini artırır. Dopamin seviyelerindeki artışın arkasındaki etki mekanizması, norepinefrin taşıyıcılarının inhibisyonunu içerir. Bu taşıyıcılar, dopamin için önemli bir afiniteye sahiptir, bu da pompanın hem dopamin hem de norepinefrin üzerinde etki göstermesine neden olur. Bu nedenle, norepinefrin taşıyıcılarının inhibisyonu, dopaminde bir artışa neden olabilir. Dopamindeki bu artış, özellikle, dopamin taşıyıcılarının az olduğu prefrontal kortekste meydana gelir ve yeniden alım, daha çok norepinefrin taşıyıcılarına bağlıdır (119). Dikkat çekici bir şekilde, duloksetinin muskarinik, kolinerjik, alfa-2-adrenerjik veya H1 histaminerjik reseptörler için önemli bir aktivitesi yoktur (119).

Mirtazapin: Mirtazapin atipik bir antidepresandır ve esas olarak majör depresif bozukluğun tedavisinde kullanılır. İlacın yatıştırıcı, antiemetik, anksiyolitik ve iştah uyarıcı etkileri vardır. Serotonin ve norepinefrin salınımının artmasına neden olan merkezi presinaptik alfa-2-adrenerjik reseptörler üzerinde antagonist etkiler uygulayarak çalışan tetrasiklik antidepresanlar (TeCA) grubunun bir parçasıdır. Mirtazapine bazen noradrenerjik ve spesifik serotonerjik antidepresan da denir. Noradrenalinin sempatik sinir sistemi üzerinde aktive edici bir etkiye sahip olduğu bilinmektedir ve bu, mirtazapin ile görülen genel aktivite artışı ve artan metabolizmayı açıklayabilir. Aynı zamanda H1 histamin reseptörlerinin ve 5-HT2A, 5-HT2C ve 5-HT3 serotonin reseptörlerinin güçlü bir antagonisti olarak işlev görür (120).

Reboksetin: Nispeten seçici, noradrenerjik bir geri alım inhibitörüdür. Yan etkiler uykusuzluk, terleme, baş dönmesi, ağız kuruluğu ve kabızlıktır. Serum potasyumunu da düşürebilir. Yaşlı yetişkinlerde kullanım için uygun değildir (121).

Venlafaksin: Yeni nesil çift etkili antidepresanların ilkidir. TCA'larla aynı şekilde hem serotonin hem de noradrenalinin geri alımını inhibe eder. 75 mg'lık standart dozda, 150 mg ve üzeri dozlarda ortaya çıkan ikili etkiye sahip bir SSRI'dır. Daha yüksek dozlarda dopamin geri alımını da inhibe eder.

Venlafaksin, TCA'lar ve SSRI'lara benzer çok çeşitli yan etkilere sahiptir. Daha yüksek dozlarda kan basıncını artırabilir, yüksek oranda geri çekilme semptomları görülür ve aşırı dozda SSRI'lardan daha toksiktir (122).

2.4.1.2. Psikoterapi modelleri:

Psikoterapi, "kişilerin davranışlarını, bilişlerini, duygularını ve/veya diğer kişisel özelliklerini, katılımcıların arzu ettikleri yönlerde değiştirmelerine yardımcı olmak amacıyla yerleşik psikolojik ilkelerden türetilen klinik yöntemlerin ve kişilerarası duruşların bilinçli ve kasıtlı olarak uygulanması olarak tanımlanabilir. Birinci basamak sağlık hizmetlerinde en iyi incelenen terapi türleri bilişsel davranış terapisi (BDT), davranışsal aktivasyon terapisi, kişilerarası psikoterapi, problem çözme terapisi ve yönlendirici olmayan danışmanlıktır (120).

3. GEREÇ VEYÖNTEMLER

3.1. ETİK KURUL İZNİ

Bu çalışma KTO Karatay Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç ve Tıbbı Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurul'undan 09.02.2021 tarihinde alınan 2021/023 nolu onay (Bkz. Ek 4) sonrası yapılmıştır.

3.2. ARAŞTIRMANIN TÜRÜ

Vaka kontrol çalışması

3.3. ARAŞTIRMANIN ÖRNEKLEM SEÇİMİ

Bu çalışma 01.01.2021-30.04.2021 tarihleri arasında Konya Meram Devlet Hastanesi ve Konya Şehir Hastanesi servislerinde yatan toplam 291gönüllü hasta ile yapıldı. Çalışmaya 18-75 yaş arası, çalışmaya katılmayı gönüllü olarak kabul eden, bilişsel fonsiyonları yerinde olan, hastanede en az 3 gündür yatmakta olan, anket doldurmasına engel işitsel ve görsel problemi olmayan hastalar alındı. Çalışmaya katılmayı kabul etmeyenler, 18 yaş altı hastalar, yoğun bakımda yatan hastalar, psikiyatri servisinde yatan hastalar, son 6 ay içinde psikiyatrik tedavi alan hastalar, cerrahi ve malignite nedeni ile hastanede yatmakta olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

3.4. ARAŞTIRMANIN GENEL PLANI

İlk olarak çalışmamıza katılmayı kabul eden, dahil edilme kriterlerine uygun hastalara çalışmamız hakkında bilgi verilerek, bilgilendirilmiş gönüllü onam formu (Bkz. Ek 3) imzalatıldı. Daha sonra hastaların yaş, cinsiyet, medeni durum gibi sosyodemografik özelliklerini inceleyen hasta bilgi formumuz ile Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HADS) formu yüzyüze görüşme tekniği ile dolduruldu. Hastaların sosyodemografik özellikleri ile Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeğinden aldıkları puanlar hesaplanarak veriler spss programına girildi.

3.5. HASTANE ANKSİYETE ve DEPRESYON ÖLÇEĞİ

HADS'nin amacı, hastaların klinik olarak anksiyete ve depresyon semptomları olup olmadığını taramaktır. HADS-A anksiyete alt ölçeğidir ve 7 sorudan oluşmaktadır, HADS-D ise depresyon alt ölçeğidir ve 7 sorudan oluşmaktadır. Her iki test için 0-21 arası puanlama yapılır.

Kronik hastalığı bulunan hastaların yanı sıra genel sağlıklı popülasyonda da anksiyete ve depresyonu tarama amacıyla kullanılabilir. Türk toplumu için de testin geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmış olup Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışmasında anksiyete için kesme puanı 10/11, depresyon için kesme puanı 7/8 olarak bulunmuştur. Birçok ülkede geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılan test anksiyete ve depresyonu kesin olarak tespit etmese de, anksiyete ve depresyonu hızlı bir şekilde taramak için kullanılır.

3.6. VERİLERİN İSTATİSTİKSEL ANALİZİ

Araştırmada elde edilen verilerin istatistiksel analizi Statistical Packet for The Social Sciencefor Windows Version 22,0 (SPSS) paket programı ile α=0.05 anlam seviyesinde değerlendirildi. Analize başlamadan önce veri kontrolü ve temizliği yapıldı. Kategorik değişkenler frekans ve yüzde olarak, normal dağılan veriler ortalama standart hata, normal dağılmayan veriler medyan (minimum-maksimum) değerler şeklinde sunuldu. İki grup karşılaştırmalarında, normal dağılmayan verilerin analizinde Mann-Whitney U testi ve kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. İlişki seviyelerinin ölçümünde Spearman korelasyon analizi kullanıldı. $P<0,05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Minitab kullanılarak yapılan güç analizinde % 90 güçle 0,05 anlam seviyesinde hasta ve kontrol grubunda 103'er kişi bulundu. Biz hasta grubundan 145 kişi, kontrol grubundan 146 kişi ile çalışmamızı tamamladık.

4. BULGULAR

Çalışmaya COVID-19 servisinde yatan 145 hasta ile Göğüs Hastalıkları servisi ve İç Hastalıkları servisinde COVID-19 dışı nedenlerle yatan 146 hasta alındı. COVID-19 hastalarının yaş ortanca değeri 61 (28-75) di. Kontrol grubunun yaş ortanca değeri 64 (21-75) tü. Hasta ve kontrol grubunun yaşları birbirine yakın düzeydeydi (p=0,129). COVID-19 grubunun HADS-A ortanca değeri 5 (0-21) bulunmuşken, kontrol grubunun HADS-A ortanca değeri 2 (0-13) olarak bulundu. İki grubun anksiyete puanları arasında anlamlı fark bulundu **(p<0,001)**. COVID-19 grubunun HADS-D ortanca değeri 6 (0-21) bulunmuşken, kontrol grubunun HADS-D ortanca değeri 4 (0-12) olarak bulundu. İki grubun depresyon puanları arasında anlamlı fark bulundu **(p<0,001)** (Tablo 4).

Tablo 4. COVID-19 ve Kontrol Grubunun Yaş, HADS-A ve HADS-D Puanlarının Karşılaştırılması

	COVID-19 ortanca/(min-max)	**Kontrol ortanca/(min-max)**	**p**
Yaş	61 (28-75)	64 (21-75)	0,129 [a]
HADS-A puanı	5 (0-21)	2 (0-13)	**<0,001 [a]**
HADS-D puanı	6 (0-21)	4 (0-12)	**<0,001 [a]**

a: Mann-Whitney U testi, min: minimum değer, max: maximum değer, HADS-A: Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği Anksiyete puanı, HADS-D: Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği Depresyon puanı, COVID-19: Korona virüs hastalığı-2019

COVID-19 grubunda, cinsiyete göre %47,6'sı (n=69) kadın, %52,4'ü (n=76) erkekti. BKİ'ne göre gruplandırdığımızda %4,8'i (n=7) morbid obez, %35,2'si (n=51) obez, %42,8'i (n=62) fazla kiloluydu. Medeni durumlarına bakıldığında %9'u (n=13) bekar, %91'i (n=132) evliydi. Katılımcıların %75,2'si (n=109) ilköğretim ve altı, %11,7'si (n=17) lise, %13,0'ü (n=19) üniversite ve üzeri eğitim durumuna sahipti. %12,4'ü (n=18) köy/kasabada, %15,2'si (n=22) ilçe merkezi, %72,4'ü (n=105) il merkezinde ikamet etmekteydi. Katılımcıların kiminle yaşıyorsunuz? sorusuna %92,4'ü (n=134) eşim ve/veya çocuklarımla, %1,4'ü (n=2) kendi anne babamla, %6,2'si (n=9) yalnız cevabını verdi. Katılımcıların gelir durumuna göre

dağılımına bakılırsa; %17,2'si (n=25) kötü, %74,5'i (n=108) orta, %8,3'ünün (n=12) iyi olduğu saptandı. Katılımcıların %4,8'i (n=7) hala sigara kullanırken, %22,8'i (n=33) sigarayı bırakmıştı (Tablo 5).

Konrol grubunda, cinsiyete göre %49,3'ü (n=72) kadın, %50,7'si (n=74) erkekti. BKİ'ne göre gruplandırdığımızda %4,1'i (n=6) morbid obez, %32,9'u (n=48) obez, %39,7'si (n=58) fazla kiloluydu. Medeni durumlarına bakıldığında %10,3'ü (n=15) bekar, %89,7'si (n=131) evliydi. Katılımcıların %78,8'i (n=115) ilköğretim ve altı, %19,2'si (n=28) lise, %2,1'i (n=3) üniversite ve üzeri eğitim seviyesine sahipti. %9,6'sı (n=14) köy/kasabada, %16,4'ü (n=24) ilçe merkezi, %74'ü (n=108) il merkezinde ikamet ediyordu. Katılımcılar; kiminle yaşıyorsunuz? sorusuna %93,8'i (n=137) eşim ve/veya çocuklarımla, %2,1'i (n=3) kendi anne babamla, %3,4'ü (n=5) yalnız, %0,7'si (n=1) arkadaşlarımla yanıtını verdi. Katılımcıların gelir durumuna göre dağılımı incelendiğinde; %19,2'sinin (n=28) kötü, %78,8'inin (n=115) orta, %2,1'inin (n=3) iyi olduğu belirlendi. Katılımcıların %16,4'ü (n=24) sigara kullandığını, %30,1'i (n=44) sigarayı bıraktığını beyan ettiler (Tablo 5).

Tablo 5. COVID-19 ve Kontrol Grubunun Sosyodemografik Özellikleri

	COVID-19 n(%)	**Kontrol grubu n(%)**	**p**
Yaş (ortanca- min/max.)	61 (28-75)	64 (21-75)	0,129 [a]
Cinsiyet			
Kadın	69 (47,6)	72 (49,3)	0,768 [b]
Erkek	76 (52,4)	74 (50,7)	
BKİ (ortanca- min/max.)	28,7 (18,1-48,7)	29,0 (19,0-41,6)	0,570 [a]
BKİ'ne göre gruplar			
Zayıf	2 (1,4)	0 (0,0)	0,352 [b]
Normal	23 (15,9)	34 (23,3)	
Fazla Kilolu	62 (42,8)	58 (39,7)	
Obez	51 (35,2)	48 (32,9)	
Morbid obez	7 (4,8)	6 (4,1)	
Medeni durum			
Bekar	13 (9,0)	15 (10,3)	0,705 [b]
Evli	132 (91,0)	131 (89,7)	

Tablo 5'in devamı			
Yaşadığı yer			
Köy/kasaba	18 (12,4)	14 (9,6)	0,731 [b]
İlçe merkezi	22 (15,2)	24 (16,4)	
İl merkezi	105 (72,4)	108 (74,0)	
Kiminle yaşadığı			
Eşim ve/veya çocuklarımla	134 (92,4)	137 (93,8)	0,499 [b]
Kendi anne babamla	2 (1,4)	3 (2,1)	
Yalnız	9 (6,2)	5 (3,4)	
Arkadaşlarımla	0 (0,0)	1 (0,7)	
Eğitim durumu			
İlköğretim ve altı	109 (75,2)	115 (78,8)	**0,001 [b]**
Lise	17 (11,7)	28 (19,2)	
Üniversite ve üzeri	19 (13,1)	3 (2,1)	
Sigara kullanımı			
Evet	7 (4,8)	24 (16,4)	**0,001 [b]**
Hayır	105 (72,4)	78 (53,4)	
Bıraktım	33 (22,8)	44 (30,1)	
Gelir durumu			
Kötü	25 (17,2)	28 (19,2)	0,055 [b]
Orta	108 (74,5)	115 (78,8)	
İyi	12 (8,3)	3 (2,1)	
Toplam	145 (100,0)	146 (100,0)	

a: Mann-Whitney U testi, b: Ki-kare testi, (%): Frekans, min.: minimum değer, max.: maximum değer, BKİ: Beden kitle indeksi, COVID-19: Korona virüs hastalığı-2019

COVID-19 servisinde yatan hastaların, hastanede yatışının 3-7. gününde olanların oranı %55,2 (n=80), 8-15. gününde olanların oranı %31,7 (n=46), 15. günün üzerinde olanların oranı %13,1 (n=19) di.

Kontrol grubunda ise, hastanede yatışının 3-7. gününde olanların oranı %82,2 (n=120), 8-15. gününde olanların oranı %15,8 (n=23), 15. günün üzerinde olanların oranı %2,1 (n=3) di.

COVID-19 servisinde yatan hastaların, %60'ının (n=87) kronik hastalığı olduğu %32,4'ünde (n=47) hipertansiyon, %18,6'sında (n=27) astım/KOAH, %28,3'ünde (n=41) diabetes mellitus, %13,8'inde (n=20) kardiyovasküler hastalık,

%6,9'unda (n=10) kronik böbrek hastalığı, %4,8'inde (n=7) hipotiroidi vardı (Tablo 6).

Kontrol grubunda ise, katılımcıların %82,9'unun (n=121) kronik hastalığı olduğu, %63'ünde (n=92) hipertansiyon, %46,6'sında (n=68) astım/KOAH, %35,6'sında (n=52) diabetes mellitus, %19,2'sinde (n=28) kardiyovasküler hastalık, %15,8'inde (n=23) kronik böbrek hastalığı, %6,2'sinde (n=9) hipotiroidi vardı (Tablo 6).

Tablo 6. COVID-19 ve Kontrol Grubunun Kronik Hastalıklarına Göre Dağılımı

	COVID-19 n (%)	**Kontrol n (%)**	**p**
Kronik hastalık			
Var	87 (60,0)	121 (82,9)	**<0,001** [b]
Yok	58 (40,0)	25 (17,1)	
Hipertansiyon	47 (32,4)	92 (63,0)	**<0,001** [b]
Astım/KOAH	27 (18,6)	68 (46,6)	**<0,001** [b]
Diabetes mellitus	41 (28,3)	52 (35,6)	0,179 [b]
Kalp hastalığı	20 (13,8)	28 (19,2)	0,216 [b]
KBH	10 (6,9)	23 (15,8)	**0,017** [b]
Hipotiroidi	7 (4,8)	9 (6,2)	0,617 [b]

b: Ki-kare testi, (%): Frekans, KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, KBH: Kronik böbrek hastalığı, COVID-19: Korona virüs hastalığı-2019

COVID-19 servisinde yatan kronik hastalığı olan hastaların %18,2'si (n=16) kronik hastalığının günlük yaşamını çok olumsuz etkilediğini, %20,5'i (n=18) ise hiç etkilemediğini söyledi. COVID-19 servisinde yatan hastaların %31,7'si (n=46) kendisini fiziksel ve ruhsal olarak sağlıklı hissetmediğini, %15,2'si (n=22) sağlık durumuna dikkat etmediğini, %34,5'i (n=50) hastaneye yatışından önce düzenli

fiziksel aktivite hiç yapmadığını, %17,2'si (n=25) ise beslenmesine dikkat etmediğini söyledi (Tablo 7).

Kontrol grubunda ise kronik hastalığı olanların %10,7'si (n=13) kronik hastalığının günlük yaşamını çok olumsuz etkilediğini, %15,7'si (n=19) ise hiç etkilemediğini söyledi. Kontrol grubundaki hastaların %39,7'si (n=58) kendisini fiziksel ve ruhsal olarak sağlıklı hissetmediğini, %12,3'ü (n=18) sağlık durumuna dikkat etmediğini, %57,5'i (n=84) hastaneye yatışından önce düzenli fiziksel aktivite hiç yapmadığını, %12,3'ü (n=18) ise beslenmesine dikkat etmediğini söyledi (Tablo 7).

Tablo 7. COVID-19 ve Kontrol Grubunun Yaşam Kalitesi Özellikleri

	COVID-19 n (%)	**Kontrol n (%)**	**p**
Bu kronik hastalığınız günlük yaşamınızı ne kadar etkiliyor?			
Hiç etkilemiyor	18 (20,5)	19 (15,7)	
Orta seviyede etkiliyor	54 (61,4)	89 (73,6)	0,150 [b]
Çok etkiliyor	16 (18,2)	13 (10,7)	
Kendinizi fiziksel ve ruhsal olarak sağlıklı hissediyor musunuz?			
Evet	99 (68,3)	88 (60,3)	0,154 [b]
Hayır	46 (31,7)	58 (39,7)	
Sağlık durumunuza dikkat eder misiz?			
Evet	123 (84,8)	128 (87,7)	0,481 [b]
Hayır	22 (15,2)	18 (12,3)	
Hastaneye yatmadan önce fiziksel aktivite yapıyor muydunuz?			
Hiç yapmam	50 (34,5)	84 (57,5)	
Nadiren yaparım	80 (55,2)	55 (37,7)	**<0,001 [b]**
Düzenli yaparım	15 (10,3)	7 (4,8)	
Hastaneye yatmadan önce beslenmenize dikkat eder miydiniz?			
Evet	120 (82,8)	128 (87,7)	0,238 [b]
Hayır	25 (17,2)	18 (12,3)	

b: Ki-kare testi, (%): Frekans, COVID-19: Korona virüs hastalığı-2019

COVID-19 servisinde yatan hastaların %46,9'unun (n=68) COVID-19 nedeniyle hastanede yatarak tedavi gören yakını olup, %13,1'inin (n=19) ise COVID-19 nedeniyle vefat eden yakını bulunmaktaydı. Kontrol grubunda ise %37,0'sinin (n=54) COVID-19 nedeniyle hastanede yatarak tedavi gören yakını olup, %5,5'inin (n=8) ise COVID-19 nedeniyle vefat eden yakını bulunmaktaydı (Tablo 8).

Tablo 8. COVID-19 ve Kontrol Grubunun Yakınlarının COVID-19 Nedeniyle Hastane Yatışı/ Vefat Durumu

	COVID-19 n (%)	**Kontrol n (%)**	**p**
Yakınlarınızda COVID-19 nedeniyle hastaneye yatan oldu mu?			
Evet	68 (46,9)	54 (37,0)	0,087 [b]
Hayır	77 (53,1)	92 (63,0)	
Yakınlarınızda COVID-19 nedeniyle vefat eden oldu mu?			
Evet	19 (13,1)	8 (5,5)	**0,025** [b]
Hayır	126 (86,9)	138 (94,5)	

b: Ki-kare testi, (%): Frekans, COVID-19: Korona virüs hastalığı-2019

HADS'ın Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışmasında anksiyete için kesme noktası 10 puanın üzeri, depresyon için kesme noktası 7 puan üzeri bulunmuş olup, HADS skorlarını bu kesme noktasına göre gruplandırdık, bu gruplandırmaya göre COVID-19 grubunda anksiyete oranı anlamlı derecede yüksek bulundu **(p=0,001)**.

Yaşa göre hastalar 65 yaş altı ve 65 yaş üstü olarak kategorize edildiğinde, 65 yaş altı ve 65 yaş üstü gruplarda anksiyete oranları arasında anlamlı fark yoktu (p=0,688).

Kadınlarda anksiyete %9,2 erkeklerde %5,3 oranındaydı. İstatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,200).

BKİ'ne göre normal ve/veya fazla kilolu olanlarla obezler arasında anksiyete oranları arasında anlamlı fark bulunamadı (p=0,669).

Medeni duruma göre bekarlar ile evliler arsında anksiyete oranları arasında anlamlı fark yoktu (p=0,130).

Hastaların yaşadıkları yer, kiminle yaşadığı, eğitim durumu, sigara kullanımına göre yapılan kategorizasyonlarda anksiyete oranları arasında anlamlı fark yoktu (sırasıyla p=0,849, p=0,645, p=0,179, p=0,710).

Fiziksel aktivite hiç yapmayanların anksiyete oranı egzersiz yapanlardan anlamlı olarak yüksek bulundu (**p=0,049**).

Son 6 ay içinde en az 1 kez hastaneye yatanlardaki anksiyete oranı hastane yatışı olmayanlardan anlamlı olarak yüksek bulundu (**p=0,009**).

Son zamanlarda üzücü bir olay yaşadınız mı? Sorusuna evet yanıtını verenlerdeki anksiyete oranı hayır diyenlerden anlamlı olarak yüksekti (**p<0,001**).

Yakınlarında COVID-19 nedeniyle hastaneye yatış öyküsü olanlardaki anksiyete oranı olmayanlardan anlamlı olarak yüksek bulundu (**p=0,001**).

Yakınlarında COVID-19 nedeniyle vefat eden kişi bulunanların anksiyetesi olmayanlardan anlamlı olarak yüksek bulundu (**p<0,001**).

Tablo 9. Katılımcıların Sosyo-demografik ve Diğer Özelliklerinin Anksiyete ile İlişkisinin Değerlendirilmesi

	Anksiyete var (HADS-A >10) n (%)	**Anksiyete yok (HADS-A ≤10) n (%)**	**p**
COVID-19	18 (12,4)	127 (87,6)	**0,001** [b]
Kontrol	3 (2,1)	143 (97,9)	
Yaş			
65 yaş altı	13 (7,7)	155 (92,3)	0,688 [b]
65 yaş üstü	8 (6,5)	115 (93,5)	
Cinsiyet			
Kadın	13 (9,2)	128 (90,8)	0,200 [b]
Erkek	8 (5,3)	142 (94,7)	
BKİ kategorisi			
Normal ve/veya fazla kilolu	12 (6,7)	167 (93,3)	0,669 [b]
Obez	9 (8,0)	103 (92,0)	

Tablo 9'un devamı

Medeni durum			
Bekar	4 (14,3)	24 (85,7)	0,130 [b]
Evli	17 (6,5)	246 (93,5)	
Yaşadığı yer			
Köy-ilçe	6 (7,7)	72 (92,3)	0,849 [b]
İl merkezi	15 (7,0)	198 (93,0)	
Kiminle yaşadığı			
Eşim ve/veya çocuklarımla	19 (7,0)	252 (93,0)	0,645 [b]
Diğer	2 (10,0)	18 (90,0)	
Eğitim durumu			
İlköğretim ve altı	19 (8,5)	205 (91,5)	0,179 [b]
Lise ve üzeri	2 (3,0)	65 (97,0)	
Sigara kullanımı			
Kullanan ve/veya bırakanlar	7 (6,5)	101 (93,5)	0,710 [b]
Kullanmayanlar	14 (7,7)	169 (92,3)	
Gelir durumu			
Kötü	5 (9,4)	48 (90,6)	0,555 [b]
Orta ve iyi	16 (6,7)	222 (93,3)	
Hastanede ne kadar zamandır kaldığı			
3-7 gün	11 (5,5)	189 (94,5)	0,093 [b]
7 günden fazla	10 (11,0)	81 (89,0)	
Kronik hastalık			
Var	13 (6,3)	195 (93,7)	0,313 [b]
Yok	8 (9,6)	75 (90,4)	
Kronik hastalık ne kadar etkiliyor			
Orta seviye ve altı	5 (2,8)	175 (97,2)	**<0,001 [b]**
Çok etkiliyor	8 (27,6)	21 (72,4)	
Sürekli kullanılan ilaç			
1 veya ilaç kullanmayan	10 (9,2)	99 (90,8)	0,318 [b]
2 ve üzeri	11 (6,0)	171 (94,0)	
Kendinizi sağlıklı hissediyor musunuz?			
Evet	6 (3,2)	181 (96,8)	**<0,001 [b]**
Hayır	15 (14,4)	89 (85,6)	

Tablo 9'un devamı

Sağlık durumunuza dikkat eder misiniz?			
Evet	13 (5,2)	238 (94,8)	**0,003** [b]
Hayır	8 (20,0)	32 (80,0)	
Fiziksel aktivite			
Hiç yapmayanlar	14 (10,4)	120 (89,6)	**0,049** [b]
Yapanlar	7 (4,5)	150 (95,5)	
Son 6 ay içinde hastaneye yatış			
Hayır	15 (5,7)	248 (94,3)	**0,009** [b]
1 kez ve üzeri	6 (21,4)	22 (78,6)	
Son zamanlarda üzücü bir olay yaşadınız mı?			**<0,001** [b]
Evet	13 (27,1)	35 (72,9)	
Hayır	8 (3,3)	235 (96,7)	
Yakınlarınızda COVID-19'dan yatan var mı?			
Evet	16 (13,1)	106 (86,9)	**0,001** [b]
Hayır	5 (3,0)	164 (97,0)	
Yakınlarınızda COVID-19'dan vefat eden oldu mu?			
Evet	12 (44,4)	15 (55,6)	**<0,001** [b]
Hayır	9 (3,4)	255 (96,6)	
Depresyon			
Var	19 (29,7)	45 (70,3)	**<0,001** [b]
Yok	2 (0,9)	225 (91,1)	

b: Ki-kare testi, (%): Frekans, (%): Frekans, BKİ: Beden Kitle İndeksi, HADS-A: Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği Anksiyete puanı, COVID-19: Korona virüs hastalığı-2019

HADS'ın depresyon alt ölçeği puanına göre HADS-D 8 ve üzeri olanlar ile 8'in altında puan alanlar kategorize edildi. COVID-19 grubunda 51(%35,2) kişinin depresyonu varken, kontrol grubunda 13 (%8,9) kişide depresyon bulundu. Anlamlı düzeyde COVID-19 grubunda yüksekti (**p<0,001**). Yaşa göre 65 yaş altı ve 65 yaş üzerinde olanlarda depresyon oranları açısından anlamlı fark yoktu (p=0,988). Cinsiyete göre bakıldığında kadınlardaki depresyon oranı erkeklerden anlamlı olarak yüksek bulundu (**p=0,011**). BKİ' ne göre gruplandırma yapıldığında BKİ 30 ve üzeri

olan obez hastalardaki depresyon oranı BKİ 30'un altı olanlardan anlamlı olarak yüksek bulundu (**p=0,032**).

Medeni durum, yaşadığı yer, kiminle yaşadığı, eğitim durumu, gelir durumu, hastanede yatış süresi, kronik hastalık varlığı kategorilerinde depresyon oranları açısından anlamlı fark yoktu (sırasıyla p=0,686, p=0,961, p=0,163, p=0,111, p=0,220, p=0,128, p=0,815).

Sigara kullanmayanlardaki depresyon sigara içen veya daha önceden sigara içme öyküsü bulunanlardan anlamlı olarak yüksek bulundu (**p=0,010**).

Kronik hastalığı bulunanların kronik hastalığınız günlük yaşamınızı ne kadar etkiliyor? Sorusuna "çok etkiliyor" cevabını verenlerde depresyon oranı anlamlı olarak yüksek bulundu (**p<0,001**).

Kendinizi sağlıklı hissediyor musunuz? sorusuna "hayır hissetmiyorum" cevabını verenlerde depresyon oranı anlamlı olarak yüksekti (**p<0,001**).

Sağlık durumuna dikkat etmeyenlerde, ergezsiz yapma durumuna göre hiç egzersiz yapmayanlarda, son 6 ay içinde 1 ve üzerinde hastane yatışı olanlarda depresyon oranı anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla **p=0,032, p=0,015, p=0,020**).

COVID-19 nedeniyle vefat eden yakını bulunan kişilerde depresyon oranı anlamlı olarak yüksekti (**p<0,001**).

COVID-19 nedeniyle hastanede yatarak tedavi gören yakını bulunanlarla bulunmayanlar arasında depresyon açısından anlamlı olarak fark yoktu (p=0,138).

Tablo 10. Katılımcıların Sosyo-demografik ve Diğer Özelliklerinin Depresyon ile İlişkisi

	Depresyon var (HADS-D >7) n (%)	Depresyon yok (HADS-D ≤7) n (%)	p
Hasta	51 (35,2)	94 (64,8)	**<0,001** [b]
Kontrol	13 (8,9)	133 (91,1)	
Yaş			
65 yaş altı	37 (22,0)	131 (78,0)	0,988 [b]
65 yaş üstü	27 (22,0)	96 (78,0)	
Cinsiyet			
Kadın	40 (28,4)	101 (71,6)	**0,011** [b]
Erkek	24 (16,0)	126 (84,0)	
BKİ kategorisi			
Normal ve/veya fazla kilolu	32 (17,9)	147 (82,1)	**0,032** [b]
Obez	32 (28,6)	80 (71,4)	
Medeni durum			
Bekar	7 (25,0)	21 (75,0)	0,686 [b]
Evli	57 (21,7)	206 (78,3)	
Yaşadığı yer			
Köy-ilçe	17 (21,8)	61 (78,2)	0,961 [b]
İl merkezi	47 (22,1)	166 (77,9)	
Kiminle yaşadığı			
Eşim ve/veya çocuklarımla	57 (21,0)	214 (79,0)	0,163 [b]
Diğer	7 (35,0)	13 (65,0)	
Eğitim durumu			
İlköğretim ve altı	54 (24,1)	170 (75,9)	0,111 [b]
Lise ve üzeri	10 (14,9)	57 (85,1)	
Sigara			
Kullanan ve/veya bırakanlar	15 (13,9)	93 (86,1)	**0,010** [b]
Kullanmayanlar	49 (26,8)	134 (73,2)	
Gelir durumu			
Kötü	15 (28,3)	38 (71,7)	0,220 [b]
Orta ve iyi	49 (20,6)	189 (79,4)	
Hastanede ne kadar zamandır kaldığı			
3-7 gün	39 (19,5)	161 (80,5)	0,128 [b]
7 günden fazla	25 (27,5)	66 (72,5)	

Tablo 10'un devamı

Kronik hastalık			
Var	45 (21,6)	163 (78,4)	0,815 [b]
Yok	19 (22,9)	64 (77,1)	
Kronik hastalık ne kadar etkiliyor			
Orta seviye ve altı	28 (15,6)	152 (84,4)	**<0,001** [b]
Çok etkiliyor	18 (62,1)	11 (37,9)	
Sürekli kullanılan ilaç varlığı			
1 veya kullanmayan	23 (21,1)	86 (78,9)	0,776 [b]
2 ve üzeri	41 (22,5)	141 (77,5)	
Kendinizi sağlıklı hissediyor musunuz?			
Evet	25 (13,4)	162 (86,6)	**<0,001** [b]
Hayır	39 (37,5)	65 (62,5)	
Sağlık durumunuza dikkat eder misiniz?			
Evet	50 (19,9)	201 (80,1)	**0,032** [b]
Hayır	14 (35,0)	26 (65,0)	
Fiziksel aktivite			
Hiç yapmayanlar	38 (28,4)	96 (71,6)	**0,015** [b]
Yapanlar	26 (16,6)	131 (83,4)	
Son 6 ay içinde hastaneye yatış			
Hayır	53 (20,2)	210 (79,8)	**0,020** [b]
1 kez ve üzeri	11 (39,3)	17 (60,7)	
Son zamanlarda üzücü bir olay yaşadınız mı?			
Evet	25 (52,1)	23 (47,9)	**<0,001** [b]
Hayır	39 (16,0)	204 (84,0)	
Yakınlarınızda COVID-19' dan yatan varmı?			
Evet	32 (26,2)	90 (73,8)	0,138 [b]
Hayır	32 (18,9)	137 (81,1)	
Yakınlarınızda COVID-19' dan vefat eden oldu mu?			
Evet	16 (59,3)	11 (40,7)	**<0,001** [b]
Hayır	48 (18,2)	216 (81,8)	

(%): Frekans, BKİ: Beden Kitle İndeksi, HADS-D: Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği Depresyon puanı

HADS-A puanı ve HADS-D puanı ile yaş, kilo, BKİ arasında yapılan korelasyon analizine göre; BKİ ile HADs-D puanı arasında pozitif korelasyon tespit edildi (p=0,006). HADS-A puanı ve HADS-D puanı arasında da pozitif yönde ilişki tespit edildi (p<0,001) (Tablo 11).

Tablo 11. HADS-A ve HADS-D Punları ile Yaş, Kilo, BKİ Arasındaki Korelasyon Analizi

	HADS-A Puanı		**HADS-D Puanı**	
	r	**p**	**r**	**p**
Yaş	-0,019	0,752	0,075	0,203
Kilo	0,022	0,709	0,054	0,355
BKİ	0,114	0,052	**0,161**	**0,006**
HADS-A Puanı	1,000	.	**0,708**	**<0,001**

HADS-A: Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği Anksiyete puanı, HADS-D: Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği Depresyon puanı, BKİ: Beden Kitle İndeksi, p değerleri spearman korelasyon analizi ile bulunmuştur.

5. TARTIŞMA

Bu çalışma COVID-19 servisinde yatan 145 hasta ve kontrol grubundan 146 hasta alınarak toplam 291 hasta ile tamamlandı. Çalışma sonuçlarına göre COVID-19 hastalarının, anksiyete ve depresyon düzeyleri, kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur. Yaş gruplarına göre anksiyete ve depresyon düzeyi benzer iken kadınlarda depresyon düzeyi daha yüksek bulundu. BKİ ile depresyon düzeyleri arasında pozitif yönlü korelasyon saptandı. Anksiyete ve depresyon düzeyleri arasında da pozitif yönlü korelasyon olduğu tespit edildi.

COVID-19 ağır klinik tablolarla seyredebilen bulaşıcılığı yüksek bir hastalıktır, toplumun genç yaşlı her kesimini etkilemiş olup, sadece kronik hastalığı olan yaşlı hasta grubunda değil aynı zamanda genç yaş hasta grubunda da ağır klinik tablolarla seyredip ölümlere sebep olmuştur.

Kandeğer ve ark. tarafından yapılan çalışmada hastaneye yatan COVID-19 hastalarında anksiyete belirtilerinin sıklığı %19, depresyon belirtilerinin sıklığı %34,5 iken (123); bizim çalışmamızda ise anksiyete sıklığı %12,4, depresyon sıklığı %35,2 olarak bulunmuştur.

Parker ve ark.'nın yaptığı çalışmada hastaneye yatan COVID-19 hastalarının anksiyete puan ortalaması 5,4 olarak bulunmuş, katılımcıların %36'sının anksiyete skoru 8 ve üzerinde gelmişken, depresyon puan ortalaması ise 6,3 olarak bulunmuş, %29'unun depresyon skoru 8 ve üzeri gelmiştir (124). Li ve ark.'nın yaptığı çalışmada hastanede yatan COVID-19 hastalarının anksiyete puan ortalamaları 6,7, depresyon puan ortalamaları 8,3 bulunmuş, hastaların %15,2'sinde anksiyete, %29,3'ünde depresyon olduğu sonucuna ulaşılmıştır (125). Kong ve ark.'nın hastaneye yatan COVID-19 hastalarında yaptığı çalışmada ise anksiyete %34,7, depresyon %28,4 oranında bulunmuştur (126). Bizim çalışmamızda HADS'ın anksiyete kesme noktası 10/11, diğer çalışmalarda 7/8 olması nedeniyle, toplumlar arasındaki HADS'nin kesme noktalarının farklılığı bizim çalışmamızdaki anksiyete oranının daha düşük çıkmasını açıklayabilir.

Zandifar ve ark.'nın COVID-19 nedeniyle hastanede yatan hastalarla yaptığı çalışmada yaş ortalaması 55, erkekler %51,9, kadınlar %48,1 oranında iken (127),

Parker ve ark. yaptığı çalışmada yaş ortalaması 59, erkekler %65, kadınlar %35 oranındaydı (124). Kandeğer ve ark. yaptığı çalışmada hastaların yaş ortalaması 36,7 olup, erkekler %56, kadınlar %44 oranındaydı (123). Li ve ark.'nın hastanede yatan COVID-19 hastalarında yaptığı çalışmada yaş ortanca değeri 51,4 olup, %54,5'i erkek, %45,5'i kadındı (125). Bizim çalışmamızda ise COVID-19 hastalarının yaş ortancası 61 olarak bulunmuş olup, hastaların %52,4'ü erkek, %47,6'sı kadındı.

Li ve ark.'nın yaptığı çalışmada cinsiyetin ve hastanede kalış süresinin anksiyete üzerinde anlamlı fark oluşturmadığı görüldü (125). Bizim çalışmamızda da cinsiyetin ve hastanede kalış süresinin anksiyete üzerine anlamlı fark oluşturmadığı görülürken, depresyonun kadın cinsiyette daha yüksek oranda olduğu bulundu.

Zandifar ve ark.'nın yaptığı çalışmada katılımcıların %86,8'i evli, %13,2'si bekar (127), Kong ve ark.'nın çalışmasında ise hastaların %84'ü bir eşle yaşıyordu (126). Bizim çalışmamızda da yakın değerlerde sonuçlar elde edilmiş olup hastaların %91'i evli, %9'u bekardı.

Eğitim durumuna bakıldığında Zandifar ve ark.'nın yaptığı çalışmada hastaların %20,8'i üniversite ve üzeri eğitim düzeyinde (127), Kong ve ark.'nın yaptığı çalışmada hastaların %37,5'i üniversite ve üzeri eğitim düzeyindeyken (126), Bizim çalışmamızda ise %13 oranında üniversite ve üzeri eğitim düzeyine sahip kişi vardı.

Kronik hastalıklar COVID-19 hastalarında yüksek oranda tespit edilmiş olup servis yatışında ve hastalığın seyrinde kronik hastalık varlığının rolü olduğu düşünülebilir. Zandifar ve ark.'nın yaptığı çalışmada hastanede yatan COVID-19 hastalarındaki ek hastalık oranı; hipertansiyon %38,7, DM %31,1, kalp hastalığı %25,5, böbrek hastalığı %6,6, Astım-KOAH %11,3 tü (127). Parker ve ark.'nın yaptığı çalışmada; DM %29, kalp yetmezliği %19 oranında bulunurken (124), Li ve ark.'nın yaptığı çalışmada %26,3 ile en çok görülen ek hastalık hipertansiyondu (125). Bizim çalışmamızda ise COVID-19 grubunda hipertansiyon %32,4, DM %28,3, Kalp hastalığı %13,8, Astım-KOAH %18,6, kronik böbrek hastalığı %6,9 bulunmuştur.

Zandifar ve ark.'nın yaptığı çalışmada sigara içme oranı %7,6 iken (127), bizim çalışmamızda COVID-19 hastalarında %4,8, kontrol grubunda ise %16,4 oranı ile hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı fark bulunmuştur. COVID-19

grubundaki sigara içme oranının düşük çıkmasını açıklayan ve destekleyen başka veriler olmamakla birlikte kontrol grubunda çok sayıda KOAH tanılı hastanın olması ve COVID-19 hastalarının hastalığa yakalandıktan sonra sigarayı bırakmış olabileceğinden, daha düşük oranda sigara içiminin çıkmasını açıklayabilir. Bunun yanı sıra litaratürde sigara içmenin COVID-19 enfeksiyonu için bir risk faktörü olmadığını ancak sigara içiminin şiddetli hastalık riskini arttırdığını gösteren çalışmalar olmakla birlikte (128), aktif sigara içiminin şiddetli hastalık riskiyle ilişkili olmadığını söyleyen çalışmalar da mevcuttur (129).

Zandifar ve ark.' yaptığı çalışmada eğitim düzeyi ile depresyon şiddeti arasında anlamlı ilişki bulunmuş olup, iyi eğitimlilerde ve eğitim düzeyi düşük olanlarda anksiyete oranının daha fazla olduğu sonucuna ulaşılmıştır. (127), Kong ve ark.'nın yaptığı çalışmada da düşük eğitimlilerde daha fazla anksiyete olduğu görülmüş (126), Bizim çalışmamızda ise eğitim düzeyine göre anksiyete ve depresyon açısından fark bulunamamıştır.

Yine yapmış olduğumuz çalışma ile sağlık durumuna dikkat etmeyenlerde, egzersiz yapmayanlarda, kendini fiziksel ve ruhsal olarak sağlıklı hissetmeyenlerde depresyonun anlamlı olarak yüksek olduğunu tespit ettik. Bu da bizlere genel fiziksel ve ruhsal sağlık durumu ile bu sağlık durumunu korumaya yönelik yapılacak yaşam tarzı değişikliklerinin, anksiyete ve depresyon düzeyi üzerine etkili faktörler olduğunu göstermektedir.

Kong ve ark.'nın yaptığı çalışmada ileri yaşla anksiyete ve depresyon ilişkili bulunmuş (126), Zandifar ve ark.'nın yaptığı çalışmada yaş ile depresyon ve anksiyete arasında anlamlı bir ilişki bulunmazken (127), bizim çalışmamızda da yaş ile anksiyete ve depresyon arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Çalışmamızda depresyon ile kadın cinsiyet arasında anlamlı ilişki bulunmuş, kadın cinsiyette daha yüksek oranda depresyon tespit edilmiştir. Bu durum, kadınların toplum hayatındaki görev ve sorumluluklarının ağırlığı, daha fazla strese maruz kalmaları gibi nedenlerle açıklanabilir (130).

Kong ve ark.'nın yaptığı çalışmada katılımcıların %41'inin aile üyelerinden bir veya daha fazlası enfekte olmuş, aile üyesi enfeksiyonunun depresyonu anlamlı olarak arttırdığı sonucuna ulaşılmıştır (126), Çalışmamızda ise hastalara, yakınlarınızdan COVID-19 nedeniyle hastanede yatan var mı? ve COVID-19'dan

vefat eden yakınınız var mı? soruları yöneltilmiş olup, COVID-19'dan yakını hastaneye yatmış kişilerin anksiyete düzeyinin yüksek olduğu, yakını COVID-19'dan dolayı vefat edenlerde ise hem anksiyete hem de depresyon düzeyinin yüksek olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Fiziksel aktivite kişinin beden ve ruh sağlığını olumlu yönde etkileyen önemli faktörlerden biridir. Felter ve ark.'nın yaptığı çalışmada toplumda pandemi öncesi ve pandemi sırasında fiziksel olarak aktif kalanların daha iyi ruh sağlığına sahip olduğu görülmüş olup (94), çalışmamızda da fiziksel aktivite yapanların anksiyete ve depresyon oranlarının daha düşük olduğunu saptadık. Fiziksel aktivite kişinin yaşam kalitesini arttırmakla birlikte, bireylerin kronik hastalıklara yakalanma riskini azaltmaktadır. Anksiyete ve depresyon semptomlarının hem önlenmesi hem de tedavisinde de etkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır (131).

Felter ve ark.'nın yaptığı çalışmada BKİ 24,9'un altı olan normal kilolularda depresyon fazla görülürken (94) ,bizim çalışmamızda tam tersi BKİ 30 ve üzeri olan obez hastalarda depresyon daha yüksek oranda çıkmıştır. Felter ve ark.'nın yaptığı çalışmanın genel popülasyonda yapılmış olması bizim çalışmamızda ise hastanede yatan hastalar değerlendirilmiş olmasından dolayı bu farklılık olabilir.

Obezite ülkemizde de çok sık görülen yaygın bir sağlık sorunudur. Başka kronik hastalıklara da sebebiyet verebilmektedir. Yapılan bir meta analizde obezite ile depresyon arasında pozitif yönde ilişki bulunmuştur (132). Türkiye'de obez hastalarla yapılan bir çalışmada, obez hastalarda yüksek oranda majör depresif bozukluk olduğu görülmüştür (133). Yaptığımız çalışmada da COVID-19 hastalarında obezite ile depresyon arasında anlamlı ilişki bulunmuş olup, BKİ ile depresyon puanları arasında pozitif korelasyon olduğunu tespit ettik. BKİ arttıkça hastaların depresyon puanlarının arttığı ortaya kondu.

Koçak ve ark.'nın 16 yaş üstü 3287 katılımcı ile yaptığı kesitsel çalışmada yakın arkadaş veya akrabası COVID-19'a yakalanan veya yakını COVID-19 nedeniyle vefat eden kişilerin daha fazla anksiyete ve depresyon semptomları gösterdikleri bulunmuş (134), Çin'de sağlık çalışanlarıyla yapılan bir çalışmada da COVID-19 ile enfekte yakın arkadaş ve akrabası olanların anksiyete ve depresyon semptomlarını daha fazla gösterdikleri ortaya konmuştur (135). Bizim çalışmamızda da COVID-19 nedeniyle hastanede yatan yakını bulunanlarda ve COVID-19

nedeniyle vefat eden yakını bulunanlarda anksiyete ve depresyon anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Hastaların yakın arkadaş ve akrabalarını aniden bu hastalık nedeniyle kaybetmeleri, başlı başına stres, üzüntü ve korku oluşturan bir durum olup, anksiyete ve depresyon düzeylerinin bu hasta grubunda daha yüksek çıkmasına sebep olabilir.

Çalışmamızda ayrıca anksiyete ve depresyon puanları arasında anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi, bu da bizlere anksiyete semptomu olan COVID-19 hastalarında depresyon semptomlarının da eşlik ettiğini göstermektedir. BKİ ile depresyon puanları arasında da pozitif korelasyon olduğu gösterildi.

Yaptığımız bu çalışma ile COVID-19 hastalarının anksiyete ve depresyonunu ortaya çıkarıp, diğer sebeplerle hastanede yatan hastaların anksiyete ve depreyon düzeyini ve anksiyete ve depresyon düzeyine etki eden faktörleri araştırmak istedik, Çalışmamız neticesinde COVID-19 hastalarının anksiyete ve depresyon oranlarının anlamlı olarak yüksek olduğunu tespit etmiş olup, fiziksel aktif olmayanlarda, sağlık durumuna dikkat etmeyenlerde, kadın cinsiyette, obez hastalarda anksiyete ve depresyonun yüksek oranda olduğu, bunun yanı sıra hastanede yatan COVID-19 hastalarının ciddi bir şekilde psikolojik desteğe ihtiyaç duydukları, Özellikle de COVID-19 nedeniyle hastanede yatan başka bir yakını olan ve COVID-19 nedeniyle yakınını kaybedenlerin daha çok desteğe ihtiyaç duydukları, tedavilerinde bütüncül yaklaşım gerekliliğinin önemi ortaya konmuştur.

Çalışmamızın birtakım kısıtlılıkları vardı. Bunlardan ilki HADS'nin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışmasında belirlenen kesme noktalarına göre anksiyete ve depresyonu gruplandırdığımız halde, hastalara psikiyatrist görüşmesi yaptırılamadı. İkinci olarak çalışmamız sadece hastanede yatan hastalar üzerinde yapılması nedeniyle sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılması yapılamadı. Son olarak çalışmamızda COVID-19 ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet, medeni durumları benzer olmasına rağmen, eşlik eden kronik hastalık varlığı kontrol grubunda daha yüksekti.

6. SONUÇLAR

Bu araştırma COVID-19 servisinde yatan 145 hasta ve konrol grubundan 146 hasta alınarak toplam 291 hasta ile tamamlandı. COVID-19 grubunda kadınlar %47,6 (n=69), erkekler %52,4 (n=76), kontrol grubunda kadınlar %49,3 (n=72), erkekler %50,7 (n=74) oranındaydı. COVID-19 grubunda yaş ortanca değeri 61 (28-75), kontrol grubunun yaş ortanca değeri ise 64 (21-75) tü. COVID-19 ve kontrol grubu yaş, cinsiyet, beden kitle indeksi (BKİ), ve medeni durum yönünden benzerdi. COVID-19 ve kontrol grubunun sosyodemografik özellikleri ile Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeğinin anksiyete ve depresyon alt ölçek puanları incelenip aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

1- COVID-19 grubundaki hastaların anksiyete puanları ve depresyon puanları, kontrol grubundaki hastalardan anlamlı olarak yüksek bulundu.

2- HADS'ın kesme noktalarına göre anksiyeteyi gruplandırdığımızda COVID-19 grubunda 18 (%12,4) kişide, kontrol grubunda ise 3 kişide (%2,1) anksiyete tespit etmişken, depresyonu gruplandırdığımızda COVID-19 grubunda 51 kişide (%35,2), kontrol grubunda ise 13 (%8,9) kişide depresyon tespit edildi. COVID-19 grubundaki anksiyetesi olanların ve depresyonu olanların oranı kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

3- Yaşa göre hastaları 65 yaş altı ve 65 yaş üstü olarak gruplandırdığımızda, 65 yaş altında 13 (%7,7) kişide anksiyete, 37 (%22) kişide depresyon, 65 yaş üstünde 8 (%6,5) kişide anksiyete, 27 (%22) kişide depresyon tespit etmiş olup, yaş grupları arasında anksiyete ve depresyon açısından anlamlı bir fark olmadığı bulundu.

4- Cinsiyete göre bakıldığında, kadınlarda 40 (%28,4) kişide erkeklerde ise 24 (%16,0) kişide depresyon tespit edildi. Kadın cinsiyetteki depresyon oranı anlamlı olarak yüksek bulundu.

5- BKİ'ne göre bakıldığında, BKİ 30 ve üzeri olan obez hastalarda depresyon oranı %28,6 (n=32) iken, BKİ 30'un altında olan hastalarda %17,9 (n=32) olarak bulundu. Obez hastalardaki depresyon oranı anlamlı olarak yüksekti.

6- Sigara içmeyen hastaların depresyon oranları, aktif sigara içen veya sigarayı bırakan hastalardan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

7- Kronik hastalığı günlük yaşamını çok etkileyen hastalarda , kendini fiziksel ve ruhsal olarak sağlıklı hissetmeyenlerde, sağlık durumuna dikkat etmeyenlerde, fiziksel aktivite yapmayanlarda, son 6 ay içerisinde 1 kez ve üzeri hastaneye yatış öyküsü bulunanlarda ve son zamanlarda derin üzücü bir olay yaşayanlarda hem anksiyete hem de depresyon oranları anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

8- COVID-19 nedeniyle hastanede yatarak tedavi gören yakını bulunanların %13,1'inde (n=16), diğer hastaların ise %3'ünde (n=5) anksiyete tespit edilmiş olup, anksiyete oranları COVID-19 nedeniyle hastanede yatarak tedavi gören yakını bulunanlarda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

9- COVID-19 nedeniyle vefat eden yakını bulunanların %44,4' ünde (n=12) anksiyete, %59,3'ünde (n=16) depresyon, diğer hastaların ise %3,4'ünde (n=9) anksiyete, %18,2'sinde (n=48) depresyon tespit edilmiş olup, hem anksiyete hem de depresyon oranları COVID-19 nedeniyle vefat eden yakını bulunanlarda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

10- Hastaların BKİ ile HADS-D puanları arasında ve HADS-A puanları ile HADS-D puanları arasında pozitif yönde korelasyon tespit edildi.

Çalışmamızda COVID-19 hastalarının, anksiyete ve depresyon puanları ve HADS'ın kesme noktalarına göre hesaplanan anksiyete ve depresyon oranları, kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Kadın cinsiyette depresyon oranı yüksek iken, yaş gruplarına göre yatan hastalardaki anksiyete ve depresyon oranının farklılık göstermediğini ortaya koyduk. BKİ ile HADS-D puanları arsındaki pozitif yönlü korelasyonun yanısıra, fiziksel aktivite yapmayanlardaki anksiyete ve depresyon oranının anlamlı yüksekliği, bizlere anksiyete ve depresyondan korunmak için fiziksel aktivite ve kilo vermenin önemini göstermektedir.

Ayrıca yakını COVID-19 nedeniyle vefat etmiş hastaların, anksiyete ve depresyonlarındaki yükseklik, bu hasta grubunun daha özenli değerlendirilmesi, medikal tedavinin yanında psikososyal destek de dahil olmak üzere bütüncül yaklaşım gerekliliğini göstermektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Naser Ghandi A, Allameh SF, Saffarpour RJNM, Infections N. All about COVID-19 in brief. 2020;35.

2. Velavan T, Meyer CJTMIH. La epidemia de COVID-19. 2020.

3. Chen Y, Liu Q, Guo DJJomv. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. 2020;92(4):418-23.

4. Erdoğdu Y, Koçoğlu F, Sevim CJKPD. COVID-19 pandemisi sürecinde anksiyete ile umutsuzluk düzeylerinin psikososyal ve demografik değişkenlere göre incelenmesi. 2020;23.

5. Bozkurt Y, Zeybek Z, Aşkın RJİTÜSBD. COVID-19 pandemisi: psikolojik etkileri ve terapötik müdahaleler. 2020;19(37):304-18.

6. Wang C, Pan R, Wan X, Tan Y, Xu L, Ho CS, et al. Immediate psychological responses and associated factors during the initial stage of the 2019 coronavirus disease (COVID-19) epidemic among the general population in China. 2020;17(5):1729.

7. Snaith RPJH, outcomes qol. The hospital anxiety and depression scale. 2003;1(1):1-4.

8. Cui J, Li F, Shi Z-L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. Nature Reviews Microbiology. 2019;17(3):181-92.

9. Of the International CSG. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. Nature microbiology. 2020;5(4):536.

10. Payne S. Family Coronaviridae. Viruses. 2017:149.

11. Majumder J, Minko T. Recent Developments on Therapeutic and Diagnostic Approaches for COVID-19. The AAPS journal. 2021;23(1):1-22.

12. Asselah T, Durantel D, Pasmant E, Lau G, Schinazi RF. COVID-19: discovery, diagnostics and drug development. Journal of hepatology. 2020.

13. De Wit E, Van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. Nature Reviews Microbiology. 2016;14(8):523.

14. Koh D, Sng J. Lessons from the past: perspectives on severe acute respiratory syndrome. Asia Pacific Journal of Public Health. 2010;22(3_suppl):132S-6S.

15. Zaki AM, Van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus AD, Fouchier RA. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. New England Journal of Medicine. 2012;367(19):1814-20.

16. Memish ZA, Perlman S, Van Kerkhove MD, Zumla A. Middle East respiratory syndrome. The Lancet. 2020;395(10229):1063-77.

17. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi Z-L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. Nature Reviews Microbiology. 2020:1-14.

18. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. New England journal of medicine. 2020.

19. Organization WH. Novel Coronavirus (2019-nCoV): situation report, 3. 2020.

20. Udugama B, Kadhiresan P, Kozlowski HN, Malekjahani A, Osborne M, Li VY, et al. Diagnosing COVID-19: the disease and tools for detection. ACS nano. 2020;14(4):3822-35.

21. World Health Organization, WHO Coronavırus(COVID-19) Dashboard, 2021, Erişim adresi: https://covid19.who.int/, Erişim Tarihi: 27.04.2021.

22. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, evaluation, and treatment of coronavirus (COVID-19). Statpearls [internet]. 2021.

23. Ganesh B, Rajakumar T, Malathi M, Manikandan N, Nagaraj J, Santhakumar A, et al. Epidemiology and pathobiology of SARS-CoV-2 (COVID-19) in comparison with SARS, MERS: An updated overview of current knowledge and future perspectives. Clinical Epidemiology and Global Health. 2021:100694.

24. T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Bilgilendirme Platformu, 2021, Erişim adresi: https://covid19.saglik.gov.tr/, Erişim Tarihi: 27.04.2021.

25. Organization WH, Organization WH. Report of the WHO-China joint mission on coronavirus disease 2019 (COVID-19). Geneva; 2020.

26. Xu Y, Li X, Zhu B, Liang H, Fang C, Gong Y, et al. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. Nature medicine. 2020;26(4):502-5.

27. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. The lancet. 2020;395(10226):809-15.

28. Chu DK, Akl EA, Duda S, Solo K, Yaacoub S, Schünemann HJ, et al. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. The Lancet. 2020;395(10242):1973-87.

29. Naqvi AAT, Fatima K, Mohammad T, Fatima U, Singh IK, Singh A, et al. Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: Structural genomics approach. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease. 2020:165878.

30. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. cell. 2020;181(2):271-80. e8.

31. Hamming I, Timens W, Bulthuis M, Lely A, Navis Gv, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland. 2004;203(2):631-7.

32. Imai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guo F, Guan B, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. Nature. 2005;436(7047):112-6.

33. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. Journal of autoimmunity. 2020;109:102433.

34. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. The lancet. 2020;395(10223):507-13.

35. Chan-Yeung M, Xu R. SARS: Epidemiology. Respirology 8: S9–S14. 2003.
36. Danzi GB, Loffi M, Galeazzi G, Gherbesi E. Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association? European heart journal. 2020;41(19):1858-.
37. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. Jama. 2020;324(6):603-5.
38. Chan JF-W, Yip CC-Y, To KK-W, Tang TH-C, Wong SC-Y, Leung K-H, et al. Improved molecular diagnosis of COVID-19 by the novel, highly sensitive and specific COVID-19-RdRp/Hel real-time reverse transcription-PCR assay validated in vitro and with clinical specimens. Journal of clinical microbiology. 2020;58(5).
39. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. Jama. 2020;323(18):1843-4.
40. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, et al. Correlation of chest CT and RT-PCR testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases. Radiology. 2020;296(2):E32-E40.
41. T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Bilgilendirme Platformu, COVID-19 Rehberi, Erişkin Tedavi Algoritması, 2020, Erişim Adresi: https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66303/covid-19-algoritmalar.html, Erişim Tarihi: 28.04.2021.
42. Pourbagheri-Sigaroodi A, Bashash D, Fateh F, Abolghasemi H. Laboratory findings in COVID-19 diagnosis and prognosis. Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry. 2020;510:475.
43. Henry BM. COVID-19, ECMO, and lymphopenia: a word of caution. The Lancet Respiratory Medicine. 2020;8(4):e24.
44. Zhang C, Shi L, Wang F-S. Liver injury in COVID-19: management and challenges. The lancet Gastroenterology & hepatology. 2020;5(5):428-30.
45. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. Intensive care medicine. 2020;46(5):846-8.
46. Velavan TP, Meyer CG. Mild versus severe COVID-19: laboratory markers. International Journal of Infectious Diseases. 2020;95:304-7.
47. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. Journal of thrombosis and haemostasis. 2020;18(4):844-7.
48. Pan Y, Guan H, Zhou S, Wang Y, Li Q, Zhu T, et al. Initial CT findings and temporal changes in patients with the novel coronavirus pneumonia (2019-nCoV): a study of 63 patients in Wuhan, China. European radiology. 2020;30(6):3306-9.
49. Choi KW, Chau TN, Tsang O, Tso E, Chiu MC, Tong WL, et al. Outcomes and prognostic factors in 267 patients with severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. Annals of internal medicine. 2003;139(9):715-23.

50. Cozzi D, Albanesi M, Cavigli E, Moroni C, Bindi A, Luvarà S, et al. Chest X-ray in new Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) infection: findings and correlation with clinical outcome. La radiologia medica. 2020;125:730-7.
51. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. The Lancet infectious diseases. 2020;20(4):425-34.
52. Harrison SL, Fazio-Eynullayeva E, Lane DA, Underhill P, Lip GY. Comorbidities associated with mortality in 31,461 adults with COVID-19 in the United States: A federated electronic medical record analysis. PLoS medicine. 2020;17(9):e1003321.
53. Shang L, Shao M, Guo Q, Shi J, Zhao Y, Xiaokereti J, et al. Diabetes mellitus is associated with severe infection and mortality in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Archives of medical research. 2020;51(7):700-9.
54. Fried MW, Crawford JM, Mospan AR, Watkins SE, Hernandez BM, Zink RC, et al. Patient characteristics and outcomes of 11,721 patients with COVID19 hospitalized across the United States. Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2020.
55. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, Jacobson SD, Meyer BJ, Balough EM, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. The Lancet. 2020;395(10239):1763-70.
56. Gao C, Cai Y, Zhang K, Zhou L, Zhang Y, Zhang X, et al. Association of hypertension and antihypertensive treatment with COVID-19 mortality: a retrospective observational study. European heart journal. 2020;41(22):2058-66.
57. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, Schenck EJ, Chen R, Jabri A, et al. Clinical characteristics of Covid-19 in New York city. New England Journal of Medicine. 2020;382(24):2372-4.
58. Cummings MJ, O'Donnell MR. Study of critically ill patients with COVID-19 in New York City–Authors' reply. The Lancet. 2020;396(10257):1064.
59. Kuno T, Takahashi M, Obata R, Maeda T. Cardiovascular comorbidities, cardiac injury, and prognosis of COVID-19 in New York City. American heart journal. 2020;226:24-5.
60. Lee JD, Burger CD, Delossantos GB, Grinnan D, Ralph DD, Rayner SG, et al. A survey-based estimate of COVID-19 incidence and outcomes among patients with pulmonary arterial hypertension or chronic thromboembolic pulmonary hypertension and impact on the process of care. Annals of the American Thoracic Society. 2020;17(12):1576-82.
61. Team CC-R, Team CC-R, Team CC-R, Bialek S, Boundy E, Bowen V, et al. Severe outcomes among patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19)—United States, February 12–March 16, 2020. Morbidity and mortality weekly report. 2020;69(12):343-6.
62. Shaffer L. 15 drugs being tested to treat COVID-19 and how they would work. Nature medicine. 2020.
63. Organization WH. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected: interim guidance, 13 March 2020. World Health Organization; 2020.

64. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Clinical infectious diseases. 2020;71(15):732-9.
65. Savarino A, Boelaert JR, Cassone A, Majori G, Cauda R. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases. The Lancet infectious diseases. 2003;3(11):722-7.
66. Vanderlinden E, Vrancken B, Van Houdt J, Rajwanshi VK, Gillemot S, Andrei G, et al. Distinct effects of T-705 (favipiravir) and ribavirin on influenza virus replication and viral RNA synthesis. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2016;60(11):6679-91.
67. Shannon A, Selisko B, Le N, Huchting J, Touret F, Piorkowski G, et al. Favipiravir strikes the SARS-CoV-2 at its Achilles heel, the RNA polymerase. BioRxiv. 2020.
68. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, et al. Compassionate use of remdesivir for patients with severe Covid-19. New England Journal of Medicine. 2020;382(24):2327-36.
69. Cvetkovic RS, Goa KL. Lopinavir/ritonavir. Drugs. 2003;63(8):769-802.
70. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A trial of lopinavir–ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. New England Journal of Medicine. 2020.
71. Lan S-H, Lai C-C, Huang H-T, Chang S-P, Lu L-C, Hsueh P-R. Tocilizumab for severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. International journal of antimicrobial agents. 2020;56(3):106103.
72. Toniati P, Piva S, Cattalini M, Garrafa E, Regola F, Castelli F, et al. Tocilizumab for the treatment of severe COVID-19 pneumonia with hyperinflammatory syndrome and acute respiratory failure: a single center study of 100 patients in Brescia, Italy. Autoimmunity reviews. 2020:102568.
73. Zhao J, Cui W, Tian B-p. Efficacy of tocilizumab treatment in severely ill COVID-19 patients. Critical Care. 2020;24(1):1-4.
74. Wu C, Chen X, Cai Y, Zhou X, Xu S, Huang H, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. JAMA internal medicine. 2020;180(7):934-43.
75. Mehta N, Mazer-Amirshahi M, Alkindi N, Pourmand A. Pharmacotherapy in COVID-19; A narrative review for emergency providers. The American journal of emergency medicine. 2020.
76. Simon J. Emil Behring's medical culture: from disinfection to serotherapy. Medical history. 2007;51(2):201-18.
77. Duan K, Liu B, Li C, Zhang H, Yu T, Qu J, et al. The feasibility of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients: a pilot study. MedRxiv. 2020.
78. Chen L, Xiong J, Bao L, Shi Y. Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19. The Lancet Infectious Diseases. 2020;20(4):398-400.
79. Li T, Zhang T, Gu Y, Li S, Xia N. Current Progress and Challenges in the Design and Development of a Successful COVID-19 Vaccine. Fundamental Research. 2021.
80. Pu J, Yu Q, Yin Z, Zhang Y, Li X, Li D, et al. An in-depth investigation of the safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine. medRxiv. 2020.

81. Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, Weissman D. mRNA vaccines—a new era in vaccinology. Nature reviews Drug discovery. 2018;17(4):261.
82. World Health Organization, COVID-19 Vaccines, 2021, Erişim adresi: https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/covid-19-vaccines, Erişim Tarihi: 28.04.2021.
83. Bo H-X, Li W, Yang Y, Wang Y, Zhang Q, Cheung T, et al. Posttraumatic stress symptoms and attitude toward crisis mental health services among clinically stable patients with COVID-19 in China. Psychological medicine. 2020:1-2.
84. Matalon N, Dorman-Ilan S, Hasson-Ohayon I, Hertz-Palmor N, Shani S, Basel D, et al. Trajectories of post-traumatic stress symptoms, anxiety, and depression in hospitalized COVID-19 patients: A one-month follow-up. Journal of Psychosomatic Research. 2021;143:110399.
85. 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 research. 2020;292:113297.
86. Poyraz BÇ, Poyraz CA, Olgun Y, Gürel Ö, Alkan S, Özdemir YE, et al. Psychiatric morbidity and protracted symptoms after COVID-19. Psychiatry research. 2021;295:113604.
87. Lut Tamam MED. Bütüncül Tıp: Birinci Basamakta ve Aile Hekimliğinde Güncel Tanı-Tedavi, 2019 1641-3.
88. Salehi M, Amanat M, Mohammadi M, Salmanian M, Rezaei N, Saghazadeh A, et al. The prevalence of post-traumatic stress disorder related symptoms in Coronavirus outbreaks: a systematic-review and meta-analysis. Journal of affective disorders. 2021.
89. Tedstone JE, Tarrier N. Posttraumatic stress disorder following medical illness and treatment. Clinical psychology review. 2003;23(3):409-48.
90. Liang L, Ren H, Cao R, Hu Y, Qin Z, Li C, et al. The effect of COVID-19 on youth mental health. Psychiatric quarterly. 2020;91(3):841-52.
91. Tang W, Hu T, Hu B, Jin C, Wang G, Xie C, et al. Prevalence and correlates of PTSD and depressive symptoms one month after the outbreak of the COVID-19 epidemic in a sample of home-quarantined Chinese university students. Journal of affective disorders. 2020;274:1-7.
92. Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®): American Psychiatric Pub; 2013.
93. 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, behavior, and immunity. 2020.
94. Feter N, Caputo E, Doring I, Leite J, Cassuriaga J, Reichert F, et al. Sharp increase in depression and anxiety among Brazilian adults during the COVID-19 pandemic: findings from the PAMPA cohort. Public health. 2021;190:101-7.
95. Statistics NCfH. Mental health—household pulse survey. US Centers for Disease Control and Prevention. 2020.
96. Turna J, Zhang J, Lamberti N, Patterson B, Simpson W, Francisco AP, et al. Anxiety, depression and stress during the COVID-19 pandemic: Results from a cross-sectional survey. Journal of Psychiatric Research. 2021;137:96-103.

97. Donnelly R, Farina MP. How do state policies shape experiences of household income shocks and mental health during the COVID-19 pandemic? Social Science & Medicine. 2021;269:113557.
98. Oyem PC, Wang PR, Viguera AC. Prevalence of anxiety symptoms among COVID-19 patients during the acute versus post symptomatic window. Journal of Psychosomatic Research. 2021.
99. Chen L, Zhao H, Razin D, Song T, Wu Y, Ma X, et al. Anxiety levels during a second local COVID-19 pandemic breakout among quarantined people: A cross sectional survey in China. Journal of psychiatric research. 2021.
100. Ju Y, Chen W, Liu J, Yang A, Shu K, Zhou Y, et al. Effects of centralized isolation vs. home isolation on psychological distress in patients with COVID-19. Journal of psychosomatic research. 2021;143:110365.
101. Asmundson GJ, Paluszek MM, Landry CA, Rachor GS, McKay D, Taylor S. Do pre-existing anxiety-related and mood disorders differentially impact COVID-19 stress responses and coping? Journal of anxiety disorders. 2020;74:102271.
102. Marvaldi M, Mallet J, Dubertret C, Moro MR, Guessoum SB. Anxiety, depression, trauma-related, and sleep disorders among healthcare workers duirng the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis. Neuroscience & Biobehavioral Reviews. 2021.
103. Cui R. A systematic review of depression. Curr Neuropharmacol. 2015;13(4):480.
104. Organization WH. World Health Organization Depression: Fact Sheet. 2016.
105. Waraich P, Goldner EM, Somers JM, Hsu L. Prevalence and incidence studies of mood disorders: a systematic review of the literature. The Canadian Journal of Psychiatry. 2004;49(2):124-38.
106. Moraczewski J, Aedma KK. Tricyclic Antidepressants. StatPearls [Internet]. 2020.
107. Thour A, Marwaha R. Amitriptyline. StatPearls [Internet]. 2020.
108. Whittington CJ, Kendall T, Fonagy P, Cottrell D, Cotgrove A, Boddington E. Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data. The Lancet. 2004;363(9418):1341-5.
109. Shoar NS, Fariba K, Padhy RK. Citalopram. StatPearls [Internet]. 2020.
110. Sohel AJ, Shutter MC, Molla M. Fluoxetine. StatPearls [Internet]. 2019.
111. Shrestha P, Abdijadid S. Paroxetine. 2018.
112. Singh HK, Saadabadi A. Sertraline. 2019.
113. Rao N. The clinical pharmacokinetics of escitalopram. Clinical pharmacokinetics. 2007;46(4):281-90.
114. Bruggeman C, O'Day CS. Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Toxicity. StatPearls [Internet]. 2020.
115. Laban TS, Saadabadi A. Monoamine Oxidase Inhibitors (MAOI). StatPearls [Internet]. 2020.
116. Bonnet U. Moclobemide: evolution, pharmacodynamic, and pharmacokinetic properties. CNS drug reviews. 2002;8(3):283-308.
117. Marini S, Serata D, Brugnoli R. Phenelzine: legacy or current psychiatric practice? La Clinica Terapeutica. 2013;164(3):e211-22.

118. Cipriani A, Koesters M, Furukawa TA, Nosè M, Purgato M, Omori IM, et al. Duloxetine versus other anti-depressive agents for depression. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2012(10).
119. Dhaliwal JS, Spurling BC, Molla M. Duloxetine. StatPearls [Internet]. 2020.
120. Anttila SA, Leinonen EV. A review of the pharmacological and clinical profile of mirtazapine. CNS drug reviews. 2001;7(3):249-64.
121. Sepede G, Corbo M, Fiori F, Martinotti G. Reboxetine in clinical practice: a review. Clin Ter. 2012;163(4):e255-e62.
122. Sumpton JE, Moulin DE. Treatment of neuropathic pain with venlafaxine. Annals of Pharmacotherapy. 2001;35(5):557-9.
123. Kandeğer A, Aydın M, Altınbaş K, Cansız A, Tan Ö, Tomar Bozkurt H, et al. Evaluation of the relationship between perceived social support, coping strategies, anxiety, and depression symptoms among hospitalized COVID-19 patients. The International Journal of Psychiatry in Medicine. 2020:0091217420982085.
124. Parker C, Shalev D, Hsu I, Shenoy A, Cheung S, Nash S, et al. Depression, Anxiety, and Acute Stress Disorder among Patients Hospitalized with COVID-19: A Prospective Cohort Study. Psychosomatics. 2020.
125. Li X, Tian J, Xu Q. The Associated Factors of Anxiety and Depressive Symptoms in COVID-19 Patients Hospitalized in Wuhan, China. Psychiatric Quarterly. 2020:1-9.
126. Kong X, Zheng K, Tang M, Kong F, Zhou J, Diao L, et al. Prevalence and factors associated with depression and anxiety of hospitalized patients with COVID-19. MedRxiv. 2020.
127. 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. Journal of Diabetes & Metabolic Disorders. 2020:1-8.
128. Vardavas CI, Nikitara K. COVID-19 and smoking: A systematic review of the evidence. Tobacco induced diseases. 2020;18.
129. Lippi G, Henry BM. Active smoking is not associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19). European journal of internal medicine. 2020;75:107-8.
130. Piccinelli M, Wilkinson G. Gender differences in depression: Critical review. The British Journal of Psychiatry. 2000;177(6):486-92.
131. Peluso MAM, Andrade LHSGd. Physical activity and mental health: the association between exercise and mood. Clinics. 2005;60(1):61-70.
132. Luppino FS, de Wit LM, Bouvy PF, Stijnen T, Cuijpers P, Penninx BW, et al. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. Archives of general psychiatry. 2010;67(3):220-9.
133. Eren İ, Erdi Ö. Obez hastalarda psikiyatrik bozuklukların sıklığı. Klinik Psikiyatri. 2003;6(3):152-7.
134. Koçak O, Koçak ÖE, Younis MZ. The psychological consequences of COVID-19 fear and the moderator effects of individuals' underlying illness and witnessing infected friends and family. International journal of environmental research and public health. 2021;18(4):1836.

135. Dong Z-Q, Ma J, Hao Y-N, Shen X-L, Liu F, Gao Y, et al. The social psychological impact of the COVID-19 pandemic on medical staff in China: A cross-sectional study. European Psychiatry. 2020;63 (1).