BURSA TABİP ODASI

SÜREKLİ TIP EĞİTİMİ PANDEMİ KİTABI

TEMMUZ, 2020

Multidisipliner COVID-19

Editör: Dr. Cem Heper

Nilüfer Aylin ACET ÖZTÜRK **Berna AKOVA** Kiper ASLAN **Ali AYDINLAR** Kenan AYDOĞAN **Gizem AYTOĞU** Naile BOLCA TOPAL **Levent BÜYÜKUYSAL** Belkıs Nihan COŞKUN **Nil Kader ÇAĞAÇ** Ediz DALKILIÇ **Gülay DURMUŞ ALTUN** Başak ERDEMLİ GÜRSEL **Alparslan ERSOY** Canan ERSOY **Gökhan GÖKALP** Aslı GÖREK DİLEKTAŞLI **Özge GÜÇLÜ AYDIN** Zülfiye GÜL **Rümeysa Ayşe GÜLLÜLÜ** Mustafa K. HACIMUSTAFAOĞLU **Yasemin HEPER** Hakkı Caner İNAN **Ferda Ş. KAHVECİ** Cansu KARA TURAN **Fikret KASAPOĞLU** Esra KAZAK **Sertaç Argun KIVANÇ** Ülkü KORKMAZ **Selim Giray NAK** Ömer Fatih NAS **Osman Okan OLCAYSÜ** Barbaros ORAL **Banu OTLAR CAN** Gökhan ÖNGEN **Cüneyt ÖZAKIN** Alis ÖZÇAKIR **Büşra ÖZDEMİR** Vildan ÖZKOCAMAN **Rifat ÖZPAR** Mine ÖZŞEN **Kayıhan PALA** İmran SAĞLIK **Yusuf SİVRİOĞLU** Pınar TAŞAR **Özlem TAŞKAPILIOĞLU** Alpaslan TÜRKKAN **Gürkan UNCU** Yeşim UNCU **Pınar VURAL** Kadir YEŞİLBAĞ **Emel YILMAZ** Aysun YILMAZLAR

TÜRK TABİPLERİ BİRLİĞİ

BURSA TABİP ODASI

Pandemide hayatlarını kaybeden

meslektaşlarımıza…

Bu kitap onlara adanmıştır.

KALPLERİMİZDELER…

Bursa Tabip Odası Sürekli Tıp Eğitimi PANDEMİ KİTABI
Temmuz, 2020

Multidisipliner COVID-19

Editör: Dr. Cem Heper

Grafik: Naci Demiray

ISBN: 978-605-9665-56-8

Bursa Tabip Odası Yayınları
www.bto.org.tr
e-mail: bursa@bto.org.tr

UYARI ve NOTLAR: Bu kitaptaki bilgiler tıbbın her alanında olduğu gibi sürekli olarak yenilenmekte ve değişmektedir. Kitabın kapsamı nedeniyle aktarılan bilgiler oldukça sınırlı ölçülerdedir.

İnsanların her biri, diğerlerine göre farklı özelliklere ve duyarlılıklara sahiptir. Bu nedenle buradaki bilgilerin uygulanmasından ve yeterliliğinden doğacak tıbbi ve hukuki sorumluluklar uygulamayı yapan hekim ve kişilere aittir.

Kitabımızı ve odamızın bütün yayınlarını www.bto.org>yayınlarımız adresinden ücretsiz olarak indirebilir veya online olarak okuyabilirsiniz.

Hekimlerin ve tıp eğitimi ile ilgilenen herkesin bedelsiz olarak temin edebildiği bu kitaptan yapılacak alıntılar veya kullanılacak bilgiler kaynak gösterilerek yapılırsa mutluluk duyarız. Atıflarınız veya referanslarınızın içinde, yazarlarımız ve kitabımız yer aldıkça teşvik edilmiş olacağız. Çalışmalarımızın değerini artırmış olacaksınız.

Atıflarınızı lütfen aşağıdaki örneğe uygun olarak yapınız:
Yazar adı. Bölüm adı. Multidisipliner COVID-19 Bursa Tabip Odası Sürekli Tıp Eğitimi Pandemi Kitabı. Ed. Heper Cem.Bursa Tabip Odası Yayınları. Temmuz 2020, Bursa. Sayfa: x-x

Yapım: Rota Ofset, Rota Barışçı Matbaacılık ve Tanıtım Hizmetleri A.Ş.
info@rotabarisci.com.tr / www.rotaofset.com.tr
Barışçı İş Merkezi, Fethiye Mah. Sanayi Cad. No: 317 16140 Nilüfer, Bursa
Tel: 0224 242 72 00

BURSA TABİP ODASI SÜREKLİ TIP EĞİTİMİ
PANDEMİ KİTABI, TEMMUZ, 2020

Multidisipliner COVID-19

Editör: Dr. Cem Heper

TÜRK TABİPLERİ BİRLİĞİ
BURSA TABİP ODASI

İÇİNDEKİLER

SUNUŞ		**9**
EDİTÖRÜN ÖNSÖZÜ		**10**
BÖLÜM 01	COVID-19'un Epidemiyolojik Özellikleri *Prof. Dr. Kayıhan PALA*	**13**
BÖLÜM 02	SARS-CoV-2 Özellikleri ve Laboratuvar Tanısı *Doç. Dr. İmran SAĞLIK*	**29**
BÖLÜM 03	COVID-19 Pandemisinde Dezenfeksiyon ve Sterilizasyon Açısından Bilinmesi Gerekenler *Prof. Dr. Cüneyt ÖZAKIN*	**63**
BÖLÜM 04	COVID-19 Genel Bakış *Doç. Dr. Yasemin HEPER*	**67**
BÖLÜM 05	Çocuklarda Coronavirus Hastalığı 2019 (COVID-19): Çocuklarda Farklılıklar ve Yaklaşım *Uz. Dr. Cansu KARA TURAN* *Prof. Dr. Mustafa K. HACIMUSTAFAOĞLU*	**81**
BÖLÜM 06	Enfeksiyon Hastalıkları Uzmanı Gözünden COVID-19 SSS ve Nörolojik Tutulum *Prof. Dr. Emel YILMAZ*	**107**
BÖLÜM 07	Enfeksiyon Hastalıkları Uzmanı Gözünden COVID -19 Hastalığında Böbrek *Doç. Dr. Esra KAZAK*	**119**
BÖLÜM 08	Enfeksiyon Hastalıkları Uzmanı Gözünden COVID-19 Hastalığı ve Karaciğer *Doç. Dr. Esra KAZAK*	**129**
BÖLÜM 09	Enfeksiyon Hastalıkları Uzmanı Gözünden COVID-19 ve Kalp *Doç. Dr. Yasemin HEPER*	**141**
BÖLÜM 10	COVID-19 ve Akciğerler *Uz. Dr. Nilüfer Aylin ACET ÖZTÜRK* *Uz. Dr. Özge AYDIN GÜÇLÜ* *Doç. Dr. Aslı GÖREK DİLEKTAŞLI*	**157**
BÖLÜM 11	COVID-19 Kritik Hasta:Yoğun Bakımda Tedavi ve Yönetim *Prof. Dr. Ferda Ş. KAHVECİ*	**183**

BÖLÜM 12 COVID-19 Tedavi Stratejileri **199**
Dr. Öğr. Üyesi Zülfiye GÜL
Prof. Dr. R. Levent BÜYÜKUYSAL

BÖLÜM 13 İmmün (Konvelesan) Plazma Tedavisi **227**
Doç. Dr. Yasemin HEPER

BÖLÜM 14 COVID-19 Aşı Platformları ve Güncel Aşı Geliştirme Çalışmaları **239**
Prof. Dr. Kadir YEŞİLBAĞ
Dr. Gizem AYTOĞU

BÖLÜM 15 COVID-19 Pnömonisinde Akciğer Görüntüleme **261**
Dr. Öğr. Gör. Gökhan ÖNGEN
Doç. Dr. Gökhan GÖKALP

BÖLÜM 16 Ultrasonografide COVID-19 **279**
Dr. Öğr. Gör. Başak ERDEMLİ GÜRSEL
Prof. Dr. Naile BOLCA TOPAL

BÖLÜM 17 Girişimsel Radyoloji Ünitelerinde Yeni Tip Koronavirüs (COVID-19) Hastalarının Yönetimi **291**
Doç. Dr. Ömer Fatih NAS

BÖLÜM 18 COVID-19 Pandemisinde Nöroradyoloji **299**
Dr. Öğr. Gör. Rifat ÖZPAR

BÖLÜM 19 COVID-19 Enfeksiyonunda Patogenez ve Histopatolojik Bulgular **311**
Uz. Dr. Mine ÖZŞEN

BÖLÜM 20 COVID-19'da Bağışıklık Yanıtları ve Yangısal Olaylar **319**
Prof. Dr. H. Barbaros ORAL

BÖLÜM 21 COVID-19 ve Oftalmoloji **329**
Op. Dr. Osman Okan OLCAYSÜ
Doç. Dr. Berna AKOVA
Doç. Dr. Sertaç Argun KIVANÇ

BÖLÜM 22 COVID-19 Pandemisinde Nörolojik Hastalıklar **345**
Doç. Dr. Özlem TAŞKAPILIOĞLU

BÖLÜM 23 COVID-19 Dermatolojik Bulguları **365**
Prof. Dr. Kenan AYDOĞAN

BÖLÜM 24 COVID-19 ve Endokrin Sistem Hastalıkları **407**
Prof. Dr. Canan ÖZYARDIMCI ERSOY

BÖLÜM 25 Romatoloji ve COVID-19 **429**
Doç. Dr. Ediz DALKILIÇ
Uz. Dr. Belkıs Nihan COŞKUN

BÖLÜM 26	Gastrointestinal Traktus ve COVID-19 *Prof. Dr. Selim Giray NAK*	**437**
BÖLÜM 27	COVID-19 ve Böbrek Hastalıkları *Prof. Dr. Alparslan ERSOY*	**453**
BÖLÜM 28	COVID-19 Gebelik &Laktasyon *Dr. Öğr. Gör. Kiper ASLAN* *Prof. Dr. Gürkan UNCU*	**497**
BÖLÜM 29	COVID-19 ve Hematoloji *Doç. Dr. Vildan ÖZKOCAMAN*	**507**
BÖLÜM 30	COVID-19 Pandemisi ve Kalp-Damar Sistemi *Prof. Dr. Ali AYDINLAR*	**517**
BÖLÜM 31	Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve COVID-19 *Dr. Öğr. Gör. Hakkı Caner İNAN* *Prof. Dr. Fikret KASAPOĞLU*	**581**
BÖLÜM 32	COVID- 19 Pandemisinde Cerrahi *Doç. Dr. Pınar TAŞAR*	**593**
BÖLÜM 33	COVID-19 Hastalarında Anestezi *Uz. Dr. Banu OTLAR CAN*	**601**
BÖLÜM 34	COVID-19 Salgın Sürecinde Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı *Doç. Dr. Pınar VURAL*	**611**
BÖLÜM 35	Psikiyatri Açısından COVID-19 *Dr. Rümeysa Ayşe GÜLLÜLÜ* *Doç. Dr. E. Yusuf SİVRİOĞLU*	**619**
BÖLÜM 36	COVID-19 Salgınının Nükleer Tıp Bölümlerine Etkisi *Prof. Dr. Gülay DURMUŞ ALTUN* *Uz. Dr. Ülkü KORKMAZ* *Arş. Gör. Dr. Büşra ÖZDEMİR*	**641**
BÖLÜM 37	COVID-19 Pandemisinde İşçi Sağlığı ve İş Güvenliği *Doç. Dr. Alpaslan TÜRKKAN*	**649**
BÖLÜM 38	COVID-19 ve Dijital Sağlık *Arş. Gör. Dr. Nil Kader ÇAĞAÇ*	**659**
BÖLÜM 39	COVID-19 Pandemisinde Hastane Yönetimi *Prof. Dr. Aysun YILMAZLAR*	**679**
BÖLÜM 40	COVID-19 ve Aile Hekimliği *Prof. Dr. Alis ÖZÇAKIR* *Prof. Dr. Yeşim UNCU*	**687**

SUNUŞ

Virüslerin tarihte bütün dünyayı etkisine alan salgınlar yaptığı bilinmektedir. Bilinen ölüme en fazla yol açan virüs salgını, yaklaşık yüz yıl önce ortaya çıkan İspanyol Gribi salgınıdır. Bu salgında 50 milyona yakın insanın hayatını kaybetmiş olabileceğine ilişkin tahminler yapılmaktadır.

Koronavirüsler ilki 2003'de olmak üzere bugüne kadar üç kez (SARS, MERS ve COVID-19) salgına yol açmıştır.

Yeni koronavirus hastalığı (2019-nCoV) ilk olarak 31 Aralık 2019'da, Çin'in Hubei eyaletinin Vuhan kentinde etiyolojisi bilinmeyen pnömoni vakası kümesi bildirmesiyle ortaya çıktı. Ardından 30 Ocak 2020'de Dünya Sağlık Örgütü Acil Durum Komitesi yeni koronavirüs hastalığını, 'Uluslararası Endişe verici Halk Sağlığı Acil Durumu' (Public Health Emergency of International Concern) olarak ilan etti. 11 Şubat 2020 tarihinde 2019-nCoV hastalığının adı Dünya Sağlık Örgütü tarafından COVID-19 olarak kabul edildi. Hastalığın kıtalar arasında yayılmasının ardından Dünya Sağlık Örgütü bu kez uyarı düzeyini en yüksek seviyeye çıkartarak, COVID-19'u 11 Mart 2020 tarihinde 'Pandemi' olarak ilan etti.

Elinizdeki bu kitap, yalnızca doğrulanmış olgular söz konusu olduğunda bile Temmuz ayının ikinci yarısı itibarıyla dünya çapında 15 milyondan fazla kişinin hastalanmasına ve 600 binden fazla kişinin yaşamını yitirmesine yol açan COVID-19 hastalığı ile ilgili tıbbi bilgileri meslektaşlarımızla buluşturmayı amaçlamaktadır.

Kısa zaman içerisinde büyük bir özveri ile kitabın hazırlanmasına katkıda bulunan başta kitabımızın editörü Dr. Cem Heper olmak üzere, bütün yazarlara teşekkür ediyoruz.

Ülkemizin bu salgından en az hasarla çıkabilmesi için bütün meslektaşlarımız ve sağlık çalışanlarıyla birlikte uğraş vermeye devam edeceğiz.

Bursa Tabip Odası Yönetim Kurulu

EDİTÖRÜN ÖNSÖZÜ

Bir ülkenin veya bir toplumun gelişmişliği, her türlü alanda yazılan kitaplar, makaleler veya bilgi üretkenliğinin sürekliliği ile belirlenir.

Bilim, sorunların ortadan kaldırılması veya zararsız hale getirilmesi için elimizde olan bütün bilgilerden yararlanır. Bunların arasından önceliği olanların belirlenip, değerlendirilmesini ve zaman içinde daha iyi çözümler getiren yeni bilgilerin üretilmesini sağlar.

Bildiğiniz gibi, sağlık alanındaki eski ve kadim kitaplar, Hipokrat'ın Hipokrat olmasını, İbn-i Sina'nın da İbn-i Sina olmasını sağlamışlardır. Bunun bir nedeni, eserlerinin yüzyıllar boyunca hekimlik uygulamalarında kaynak olmasıdır. Diğer nedeni de, ele aldıkları sorunların bu yüzyıllar içinde daha iyi ve daha doğru yöntemlerle çözülememiş olmasıdır.

Bugün dünyanın en önemli sağlık sorunu, COVID-19 hastalığı ve pandemisidir.

COVID-19 hastalığı ilk kez 2019 yılında Çin'in Wuhan bölgesinde fark edilmiştir.

Dr. Ai Fen bu hastalığı ilk fark edenlerden ve bu hastalık nedeniyle hayatını kaybeden meslektaşlarımızdan biridir. Dr. Ai Fen ve arkadaşlarının uyarılarına zamanında kulak verilmemesi ve maruz bırakıldıkları şartlar; bulaşıcı hastalıklarla mücadelenin gerektirdiği çalışma koşulları, mesleki sorumluluklar, özgürlükler ve güvenceler için, alınması gereken bazı önemli dersler içermektedir.

Dr. Ai Fen ve arkadaşlarının yaptıkları uyarıların engellenmesi ve gereken önlemlerin geciktirilmesi gibi ilk aylar içinde meydana gelen birçok hatanın sonucunda, hastalık önce Çin'de, sonra da bütün dünyada hızla yayılmaya başlamıştır. Bu nedenle Dr. Ai Fen'in anısını yaşatmamızın ve kitabımızın önsözünde anmamızın gerekli olduğunu düşünüyorum.

Dünya Sağlık Örgütü, 30 Ocak 2020'de 'Uluslararası Halk Sağlığı Acil Durumu, 11 Mart 2020'de de 'Pandemi' ilan etmiştir. Bu gelişmeler üzerine, ülkemizde de, hem hükümetimiz, hem meslek örgütlerimiz, hem sivil toplum kurumlarımız, hem de bütün sağlık ve bilim kuruluşlarımız, yeni hastalığa karşı yayınlanmış olan bilimsel rehberler ve ağırlıklı olarak diğer ülkelerdeki deneyimlerden sağlanan tıbbi bilgiler doğrultusunda çalışmaya başlamışlardır. Ancak, hastalığın başlangıcından itibaren meydana gelen gecikmeler ve doğru önlemlerin zamanında alınamaması nedeniyle, hastalık çoktan dünyayı pençesine almış ve alıştığımız hayat tarzlarımızı terk etmek zorunluluğu ortaya çıkmıştır.

COVID-19 pandemisinde 15 Haziran 2020 tarihine kadar tüm dünyada 8 milyonu aşkın insan hastalığa yakalanmış ve sayısı beş yüz bine yaklaşan, yüz binlerce insan hayatını kaybetmiştir.

Hastalığın yayılması ve can kayıpları halen logaritmik bir hızla artarak devam etmektedir. Ekonomiler ve özgürlüklerimiz de pandeminin etkisi altındadır. Bu nedenle, hastalığı dünyaya ilk kez duyuran Dr. Ai Fen ve arkadaşlarının karşılaştığı muamelelerden ve yapılan hatalardan insanlığın gereken dersleri alabilmesi çok önemlidir. Özellikle, gelecekte karşımıza çıkabilecek bambaşka ve yepyeni hastalıkların pandemi haline gelmemesi için...

Ülkemiz, bu pandemi döneminde, geçmişteki deneyimleri, sağlık sistemi ve yetişmiş insan gücü ile birlikte, sahip olduğu dünya çapındaki endüstriyel kapasitesinin olanaklarını da kullanarak, elinden gelenleri yapmaya çalışmaktadır.

Bu mücadelenin, ülkemiz açısından önemli olan bazı gelişmeleri arasında şunlar dile getirilebilir: Pandeminin gerektirdiği sağlık sistemi düzenlemelerinin devreye girmesi, hastane ve yoğun bakım kapasitelerinde meydana gelmekte olan artışlar, bütün COVID-19'luların bedelsiz tedavi olanağının olması, yerli solunum destek cihazlarının üretimine ve kullanımına başlanabilmesi, bilim kurulumuzun yayınladığı rehberlerimiz ve mevcut sınırlamaların içinde yapılmakta olan bilimsel yayınlarımız.

Tedavi için gereken ilaç ve yoğun bakım olanaklarına hastalarımızın ulaşabilmesi ve ülkemizde saptanan hastaların tedavisinde elde edildiği bildirilen sonuçlarımız, diğer ülkelerden gelen sonuçlara göre sevindiricidir. Hastalığın yayılım hızının, sağlık sistemimizin kapasitesinin sınırları içinde tutulabilmekte olması da…

Bu veriler, sağlık alanında dünyadaki en iyi ülkeler arasında olduğumuzu düşündürmektedir.

Ülkemizin pandeminin etkilerini kontrol altında tutabilmesi ve bilimsel kapasitesinin en iyi şekilde değerlendirilmesi, bizim olanaklarımıza ihtiyacı olan diğer ülkeler için de, yurtdışında yaşayan vatandaşlarımız için de son derece önemlidir.

Bilimsel kapasitemizin sınırlamasız olarak bütün insanlığın hizmetine sunulmasının, şehrimizin ve ülkemizin, dünya çapındaki bilim ve sağlık merkezleri arasında hak ettiği yeri alması için önemli olduğunu düşünmekteyim.

Şehrimizin resmi meslek örgütü olan Bursa Tabip Odası, bu yıl Ocak ayından itibaren COVID-19 hastalığı hakkında, asli görevlerinden biri olan eğitim ve bilgilendirme etkinliklerini sürdürmektedir.

Bursa Tabip Odası Sürekli Tıp Eğitimi Komisyonu olarak bizlere bir kitap hazırlama görevi verilince, COVID-19 hastalığı ile ilgili olarak, temel ve klinik branşlarda oluşan bilgi ve deneyimleri, en geniş katılım ve perspektifle aktaran, multidisipliner bir kitap hazırlama kararını verdik.

Kitabımızı yazan hocalarımızın çalışma ve uzmanlık alanları: Epidemiyoloji, Viroloji, İmmünoloji, Patoloji, Farmakoloji, Mikrobiyoloji, Erişkin Enfeksiyon Hastalıkları, Çocuk Enfeksiyon hastalıkları, Yoğun Bakım, Radyoloji, Göğüs Hastalıkları, Nöroloji, Nefroloji, Oftalmoloji, Endokrinoloji, Dermatoloji, Romatoloji, Hematoloji, Gastroenteroloji, Anesteziyoloji, Genel Cerrahi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları, Kardiyoloji, Kadın Doğum ve Hastalıkları, Aile Hekimliği, İşçi sağlığı ve İş Güvenliği, Halk Sağlığı, Veterinerlik, Kan Bankacılığı ve Transfüzyon, Psikiyatri, Çocuk Psikiyatrisi, Nükleer Tıp, Genel Cerrahi ve Hastane Yönetimi.

Yazar kadromuzun oluşturulmasındaki katkıları ve çalışmalarımızdaki özverileri nedeniyle, komisyonumuzda çalışmakta olan, rehberimiz ve hocamız, Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Uzmanı Prof. Dr. Safiye Helvacı'ya, özellikle bu eserin hazırlanmasındaki emeklerinden dolayı hepimiz adına teşekkür etmeyi bir borç olarak görüyorum.

Kitabımızın bölümlerini yazan bütün hocalarımıza, mesleğimize yaptıkları katkılar ve mesleki yaşamları ile bizlere örnek oldukları için, hepimiz ve bütün insanlık adına teşekkür ediyorum.

Bu bilgileri edinmemizi sağlayan bilim insanlarına ve kurumlarına da, paylaştıkları bilgi ve emekleri için hepimiz adına şükranlarımızı sunuyorum.

Kitabımız onların iyilik ve özverileri ile meydana geldi

Kitabın hazırlanması için, bizlere verdikleri sınırsız destek ve teşvikleri nedeniyle: Bursa Tabip Odası Başkanı ve değerli meslektaşım Dr. Güzide Elitez'e, yönetim kurulunda görev yapan meslektaşlarımız, Dr. Yıldız Konca, Dr. Ercan Ertürk, Doç. Dr. Alpaslan Türkkan, Dr. Halil Alper Akın, Dr. Ali Tufan Soydan ve Dr. Levent Soydinç'e bütün hocalarımız ve meslektaşlarımız adına teşekkür ederim.

Bu kitabın yayınlanması için yönetim kurulunda ve komisyonumuzda harcadığı çabalardan dolayı sevgili hocamız Doç. Dr. Alpaslan Türkkan'a, birlikte çalıştığımız sürekli tıp eğitimi komisyonu üyeleri, değerli meslektaşlarımız Prof. Dr. Safiye Helvacı, Dr. Canan Kahraman, Dr. Cem Yalçın, Dr. Bülent Kavuşturan ve Dr. Galip Uzunca arkadaşlarıma teşekkür ediyorum. Ayrıca, WhatsApp uzmanlık gruplarımızdan fikir, katkı ve talepleri ile çok değerli katkılar yapmış olan bütün uzman meslektaşlarımıza ve sevgili eşime de yardımları için teşekkür ediyorum. Kitabımızın grafik tasarımı ve redaksiyonunu yapan Naci Demiray, Ayşegül Kıral ve Rota Ofset çalışanlarına, kitabımızın yayınlanması için yapılan toplantı ve yazışmalardaki emekleri, sabırları ve destekleri için, oda sekreterlerimiz Selda Tunca Keskin, Saliha Dülger ve Melek Aydemir arkadaşlarıma teşekkür etmeyi bir borç olarak görüyorum.

Onlar olmasaydı bu gün bu kitabı var edemezdik.

Bu kitaptaki bilgiler tıbbın her alanında olduğu gibi, sürekli olarak yenilenmekte ve değişmektedir. Kitabın kapsamı olan COVID-19, insanlık tarihinde ilk kez karşımıza çıkmıştır. Bundan dolayı, aktarılan bilgiler oldukça kısa ömürlü ve sınırlı ölçülerde olup, hastalıkla ilgili rehber ve bilimsel kaynakların çok yakından takibi gerekmektedir. Ayrıca insanların her biri, diğerlerine göre farklı özelliklere ve duyarlılıklara sahiptir. Bu nedenle buradaki bilgilerin uygulanmasından ve yeterliliğinden doğacak tıbbi ve hukuki sorumluluklar uygulamayı yapan hekim ve kişilere aittir.

Hekimlerin ve tıp eğitimi ile ilgilenen herkesin bedelsiz olarak temin edebildiği bu kitaptan yapılacak alıntılar veya kullanılacak bilgiler, kaynak gösterilerek yapılırsa mutluluk duyarız. Yayınlarınızın referanslarının içinde, yazarlarımızın ve kitabımızın adı yer aldıkça teşvik edilmiş olacağız. Çalışmalarımızın değerini artırmış olacaksınız.

İnanıyorum ki: "Bilgi ve sevgi paylaştıkça artar"

Dr. Cem Heper
Bursa Tabip Odası Sürekli Tıp Eğitimi Komisyonu Başkanı
18.06.2020

BÖLÜM 01

COVID-19'un Epidemiyolojik Özellikleri

Prof. Dr. Kayıhan PALA

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Halk Sağlığı Anabilim Dalı
e-posta: kpala@uludag.edu.tr

GİRİŞ
Türkiye'de COVID-19 epidemiyolojisi
COVID-19 pandemisinin bazı epidemiyolojik özellikleri
Sağlık çalışanlarının durumu
Yeniden açılma
Salgınlar çağı
KAYNAKLAR
Anahtar sözcükler: COVID-19, SARS-COV 2, epidemiyoloji, epidemi, pandemi.
Keywords: COVID-19, SARS-COV 2, epidemiology, epidemic, pandemic.

GİRİŞ

1960'ların başında ilk kez insanda gösterilmiş olmasına karşın, 2002'de Şiddetli Akut Solunum Sendromu hastalığının (Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS) ortaya çıkmasına kadar (altta yatan başka hastalıkları olanlar hariç) korona virüslerin insanların ölümüne neden olduğu düşünülmüyordu (1).SARS ile birlikte ilk kez karşılaşılan ölümler, ardından 2012'deki Orta Doğu Solunum Sendromu (Middle East Respiratory Syndrome, MERS) ve 2019'da başlayıp halen sürmekte olan salgına yol açan yeni koronavirüs hastalığı (Corona virus Disease, COVID-19) korona virüslerin enfeksiyon hastalıkları arasındaki önemini artırdı.

Aralık 2019'da Çin'in Hubei eyaletinde Wuhan'da ortaya çıkan yeni korona virüs hastalığı için Dünya Sağlık Örgütü önce 30 Ocak 2020'de 'Uluslararası Halk Sağlığı Acil Durumu', ardından da 11 Mart 2020'de 'Pandemi' ilan etti.

COVID-19 pandemisinde15 Haziran 2020 tarihi itibarıyla tüm dünyada 8 milyonu, Türkiye'de ise 179 bini aşkın doğrulanmış olgu (PCR testi pozitif) ve dünyada 440 binden Türkiye'de ise 4.800'den fazla doğrulanmış ölüm söz konusudur (2). Ancak tanı testi olarak kullanılan PCR testinin kişi COVID-19 hastası olduğu halde çeşitli gerekçelerle (Enfekte bireyde hasta materyalinin çok az olduğu kalitesiz örnek, örneğin enfeksiyonun çok erken ya da geç evresinde alınması, örneğin uygun bir şekilde işlenmemesi ve gönderilmemesi, PCR inhibisyonu veya virüs mutasyonu gibi testin doğasında bulunan teknik nedenler vb.) negatif sonuç verdiği de bilindiğinden; doğrulanmış olgulara klinik ve epidemiyolojik olarak tanı alanlar, olası/kuşkulu olgular da katılacak olursa, bütün dünyada hasta sayısının ve ölüm sayısının açıklanandan daha fazla olduğu tahmin edilmektedir.

Salgının dünyanın birçok ülkesinde olduğu gibi, ülkemize de yükü ağırdır. Örneğin 2018 yılında bütün taşıma kazalarında yitirdiğimiz toplam kişi sayısı 6 bin 170 iken (3), şimdiden COVID-19 nedeniyle bunun yaklaşık %80'i kadar insanı yitirdik, yılın sonuna kadar daha kaç kişiyi yitirebileceğimiz ise bilinmemektedir.

2020 yılının Haziran ayı bütün dünyada günlük doğrulanmış olgu sayısının en yüksek bildirildiği ay olmuştur. Asya'da başlayan salgın, önce Avrupa'ya ardından da Amerika ve Afrika kıtalarına sıçramış, en yüksek olgu sayısı ABD, Brezilya, Rusya, Hindistan ve Birleşik Krallık'ta kayıtlara geçmiştir. COVID-19 pandemisine karşı temel yaklaşım, insanların birbirleriyle temas oranlarını azaltarak virüsün hasta kişiden sağlıklı kişiye bulaşmasını azaltmak olmalıdır. Bu amaçla epidemiyoloji biliminin (Belirli bir toplumda, sağlıkla ilgili olgu ve durumların ve bunların belirleyicilerinin dağılımının incelenmesi ve bu çalışmaların, sağlıkla ilgili sorunların kontrolünde kullanılmasıyla uğraşan bilim alanı) öncülüğünde bir salgın yönetimi benimsenmelidir.

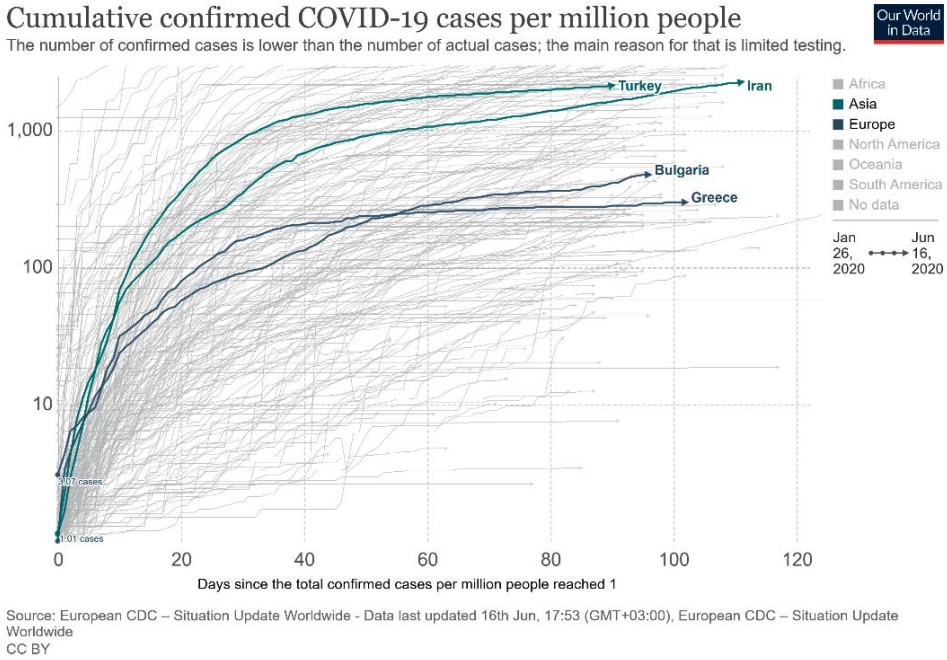
Türkiye'de COVID-19 epidemiyolojisi

Türkiye nüfusa göre dünyanın en kalabalık 17. ülkesidir. İlk doğrulanmış olgunun duyurulmasından sonra üçüncü ay bittiğinde (15 Haziran 2020 tarihi itibarıyla) bütün dünyada COVID-19 doğrulanmış olgu sayısında 13. sırada, COVID-19 doğrulanmış ölüm sayısında ise 17. sıradadır.

Sağlık Bakanlığı halen olguların ve ölümlerin bölgelere, il ve ilçelere, yaş gruplarına, cinsiyete, sosyal sınıflara, eşlik eden hastalıklara, hastalık bulgularına ve risk gruplarına göre dağılımını açıklamaktan kaçınmaktadır. Türkiye'de olgulara ve ölümlere ilişkin dağılımların açıklanmaması pandemi ile ilgili kapsamlı bir değerlendirme yapmayı engellemektedir.

Ayrıca Sağlık Bakanlığı'nın COVID-19 ile ilgili yapılacak bütün araştırmaları izne tabi tutması da Türkiye'de COVID-19 araştırmalarının yeterince yaygın olarak yapılmasını engelleme, en azından yavaşlatma potansiyeline sahiptir.

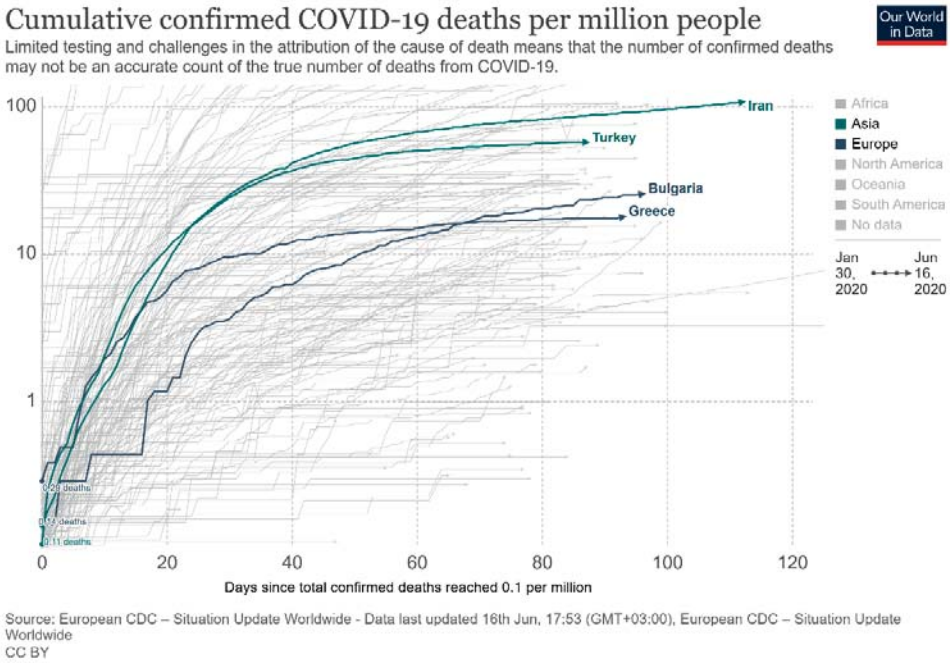
Türkiye ***toplam doğrulanmış olgu sayısı*** bakımından komşu ülkelerle karşılaştırılacak olursa (15 Haziran 2020), milyon kişi başına en yüksek olgu sayısının ülkemizde olduğu, İran ile benzerlik gösterdiği, Bulgaristan ve Yunanistan'da ise günlük doğrulanmış olgu sayısının Türkiye'den daha az olduğu gözlenmektedir (Şekil 1) (4).



Source: European CDC – Situation Update Worldwide - Data last updated 16th Jun, 17:53 (GMT+03:00), European CDC – Situation Update Worldwide
CC BY

Şekil 1. Türkiye ve komşu ülkelerde bir milyon kişi başına toplam COVID-19 doğrulanmış olgu sayısı

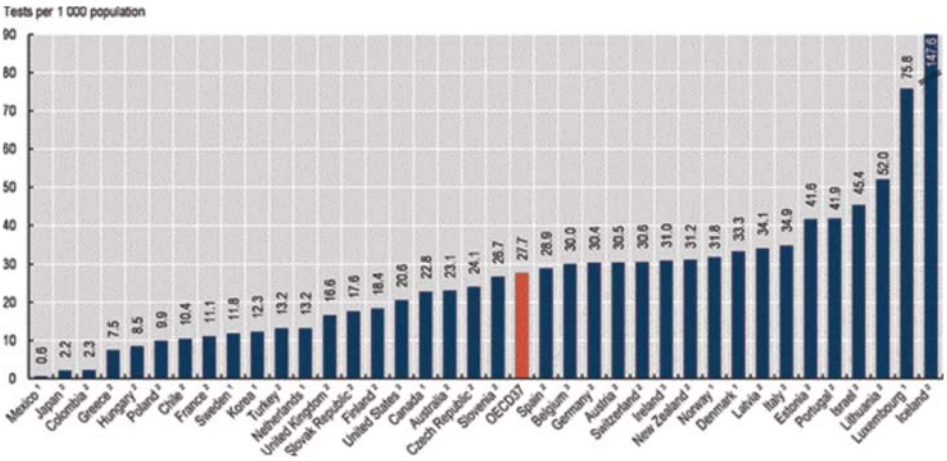
Türkiye, ***toplam doğrulanmış ölüm sayısı*** bakımından komşu ülkelerle karşılaştırılacak olursa (15 Haziran 2020), milyon kişi başına ölümlerin ilk 30 günde İran ile benzerlik gösterdiği, daha sonra günlük ölüm sayısının İran'dan biraz daha düşük seyrettiği; Bulgaristan ve Yunanistan'da ise toplam doğrulanmış ölüm sayısının Türkiye'den düşük olduğu gözlenmektedir (Şekil 2) (4).



Şekil 2. Türkiye ve komşu ülkelerde bir milyon kişi başına günlük COVID-19 doğrulanmış ölüm sayısı.

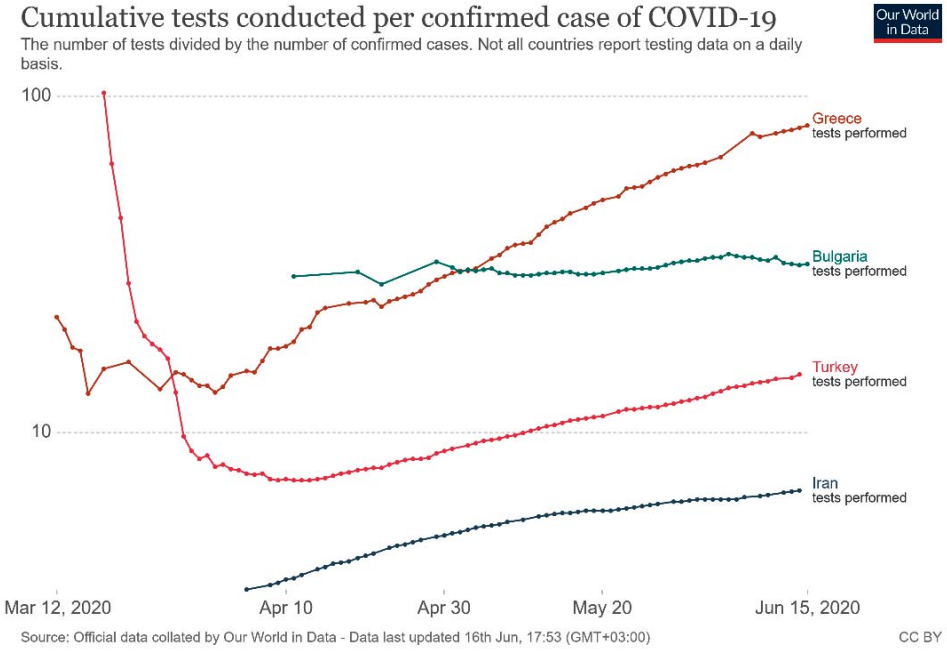
Türkiye'de nüfusa göre yapılan test sayısı birçok ülkenin gerisindedir. Ülkemizde toplam test sayısı açıklanmakta, ancak test yapılan kişi sayısı ve bu kişilerin özellikleri (Hasta, temaslı vb.) açıklanmamaktadır.

OECD ülkelerinde bin kişi başına ortalama 27,7 test yapılmışken bu sayı Türkiye'de 13,2'dir (Şekil 3) (5).



Şekil 3. OECD Ülkelerinde bin kişiye düşen COVID-19 tanı testi sayıları

Türkiye'nin doğrulanmış olgu başına toplam test sayısı komşu ülkelerle karşılaştırıldığında, en yüksek performansın Yunanistan'da olduğu, onu Bulgaristan ve ülkemizin izlediği, en düşük performansın ise İran'da olduğu gözlenmektedir (Şekil 4) (4).



Şekil 4. Türkiye ve komşu ülkelerde doğrulanmış olgu başına toplam test sayısı.

Birçok ülkeden bildirilen olgu ölüm oranı (Case Fatality Rate) çok değişkendir; literatürde %0,3-15,0 arasında bildirilen değerler söz konusudur (6).

Ülkemizde 15 Haziran 2020 tarihi itibarıyla doğrulanmış olgu sayısı 179.831 doğrulanmış ölüm sayısı ise 4.825'dir (7). Buna göre Türkiye'de olgu ölüm hızı %2,68'dir.

Ancak olgu ölüm oranı örneğin bizim ülkemizde olduğu gibi özellikle asemptomatik ve presemptomatik olguların saptanması için çaba gösterilmediği ülkelerde ağırlıklı olarak tıbbi tedaviye katılan hastalar arasındaki ölümlere göre hesaplandığı için, gerçek enfeksiyondan ölüm oranını tahmin etmek kolay değildir. Tüm hastalananlar içerisindeki ölüm oranının çok daha düşük olabileceği tahmin edilmektedir.

Nisan 2020'nin sonuna kadar COVID-19 hakkındaki yayınlanmış kanıtların sistematik bir incelemesine ve meta-analizine dayanarak yapılan hesaplamada hastalığın enfeksiyon ölüm hızı (InfectionFatality Rate) %0,75 (%95 G.A.: 0,49-1,01) olarak tahmin edilmiştir (8).

COVID-19 ile ilgili henüz birçok konu belirsizliğini korumaktadır. Örneğin ülkeleri pandemiye karşı benimsedikleri strateji ve sağlık sistemlerinin yanıt verme kapasiteleri açısından karşılaştırabilmek için gereksinim duyulan yaşa göre standardize edilmiş epidemiyolojik göstergeler henüz hesaplanabilmiş değildir.

Bir salgında alınan kontrol önlemlerinin değerlendirilmesi için salgın boyunca zamana bağlı olarak (Haftalık değerlendirmeler tercih edilmektedir) sistematik bir izlem yaklaşımı benimsenmelidir. Bu izlem sırasında, alınan kontrol önlemlerinin etkisini değerlendirebilmek için olgu ölüm hızı, enfeksiyon ölüm hızı, atak hızı, yaşa özgü atak hızları, ikincil atak hızı, temel üreme sayısı ve zamana bağlı üreme sayısı gibi göstergelerde gözlenen değişimin irdelenmesi beklenir. Ancak ülkemizde salgını kontrol altına almak için yapılan düzenlemelerin ve alınan kararların etkisinin sistematik olarak değerlendirildiği bir yaklaşım söz konusu olmamıştır. Sağlık Bakanlığı herhangi bir epidemiyolojik göstergedeki değişimi içeren hiçbir resmi rapor yayınlamamıştır.

COVID-19 pandemisinin bazı epidemiyolojik özellikleri

COVID-19 salgınının başlangıcından bugüne kadar yapılan araştırmalar, hastalığa yol açan virüsün (SARS-CoV-2) kesin olmamakla birlikte vahşi yaşamdan kaynaklandığını göstermektedir. COVID-19'a özgü bir aşı ve hastalığa karşı etkili bir ilaçla tedavisi henüz mevcut değildir. SARS CoV-2 daha önce insanları hastalandırdığı bilinmeyen bir etkendir ve hastalığı (COVID-19) geçirip sağlığına kavuşanlarda kalıcı bağışıklığın gelişip gelişmediği de henüz kesin olarak bilinmemektedir.

Dünyanın değişik ülkelerinden elde edilebilen verilere göre, (Ülkemizde olguların ve ölümlerin dağılımına ilişkin herhangi bir veri yayınlanmadığı için, Türkiye'ye özgü risk grupları değerlendirmesi yapılamamaktadır) ilerlemiş yaş (60 yaş ve üzeri), kronik hastalığı olan erişkinler (Kalp/damar hastalıkları, hipertansiyon, diyabet, kronik tıkayıcı akciğer hastalığı, astım, kronik böbrek hastalıkları, karaciğer hastalıkları, bağışıklık sistemini zayıflatan rahatsızlıklar ve kanser), obesite ve tütün kullanımı risk grubunu oluşturmaktadır.

Pandeminin yükü sosyal sınıflar arasında eşitsiz dağılmaktadır. Yoksullar, yoksunlar, göçmenler ve sığınmacılar diğer birçok hastalıkta olduğu gibi bu hastalıktan da daha fazla etkilenmektedir. Ülkemizde sayıları dört milyonu aşan sığınmacı yaşamakta olduğu halde, henüz sığınmacılarda görülen olgu ve ölümlere ilişkin veri yayınlanmadığından değerlendirme yapılamamaktadır.

Türkiye'deki durumu henüz bilemesek de çeşitli ülkelerde açıklanan verilere dayalı olarak hesaplanan epidemiyolojik göstergeler, örneğin ABD'de beyazlara göre siyahlarda, Latin Amerikalılarda, göçmenlerde ve Amerika yerlilerinde hastalığın yükünün daha fazla olduğunu göstermektedir (9). İngiltere'de yapılan çalışmalarda da COVID-19'a bağlı ölümlerde beyazlarla karşılaştırıldığında siyahlar, Asya kökenliler ve etnik azınlık grupları arasında kabul edilemez farklılıklar olduğu ortaya çıkarılmıştır (10).

Türkiye'de gerek DİSK'in yaptığı açıklamalar (DİSK-AR tarafından 27 Nisan'da yayınlanan raporda DİSK üyesi işçiler arasında COVID-19 pozitif

vaka oranının Türkiye'deki toplam vaka oranının 3,2 katı olduğuna dikkat çekildi), gerekse de iş cinayetlerinin pandemi sırasında azalma göstermemesi (2019 yılı Nisan ayında 153 çalışan vefat ederken, en az 103'ü COVİD-19 nedenli olmak üzere 2020 Nisan'ında 220 çalışan yaşamını yitirdi), hastalığın yükünün emekçilerde daha ağır olduğunu ve ağır bedeller ödemek zorunda kaldıklarını göstermesi bakımından önem taşımaktadır.

COVID-19 hastalığı sırasında olguların yaklaşık %80'i bulgu göstermeden veya hafif ve orta derecede bulgularla seyrederken; olguların yaklaşık %15'inde şiddetli bulgular, %5'inde ise kritik derecede ciddi bulgular gözlenmektedir (11). Hastalık bulgu göstermeden geçirilse bile bulaşı sürmektedir.

COVID-19 enfeksiyonu toplumun yeterince bilgilendirilememesi ve kimi zaman yanlış bilgilendirilmesi yüzünden küresel ölçekte bir paniğe yol açmıştır. Dünya Sağlık Örgütü yetkililerinin 'Yalnızca bir hastalık salgınıyla savaşmıyoruz, aynı zamanda bir aşırı (yüzeysel/yanlış) bilgilendirme salgını (Infodemi) ile de mücadele ediyoruz' açıklaması 21.yüzyıl salgınlarına yeni bir boyut eklendiğini göstermesi bakımından önem taşımaktadır.

Günümüzde yanlış bilgilerin (Hatta komplo teorilerinin) geleneksel medya ve sosyal medya aracılığıyla toplumun geniş kesimlerine ulaştırılabilmesinin kolaylığı, halk sağlığı açısından yeni ve önemli bir tehdit olarak karşımızda durmaktadır. Bu belirsizlik döneminde en çok gereksinim duyulan güvenilir bilgilerin, şeffaf olarak tanımlanmış olguların, müdahale edilmemiş iletişim olanaklarının ve çıkar çatışmasından uzak hakemli bilimsel dergilerde yayınlanmış araştırmaların güvenilir kurumlar aracılığıyla hızla yayılmasıdır. Doğrulanmış bilgi, panik hastalığına karşı bilinen en etkili önleme yöntemidir (12).

Sağlık çalışanlarının durumu

Bu pandemi sırasında bütün dünyada sağlık çalışanları çok etkilenmiştir. Zonguldak Valisi tarafından 18 Nisan'da yapılan açıklamaya göre, Zonguldak'ta enfekte olan sağlık çalışanlarının oranı (567 pozitif vakadan

137'si sağlık çalışanı, %24,2) dünyanın en yüksek oranlarından birisidir. Sağlık Bakanlığı en son 29 Nisan'da enfekte olan sağlık çalışanı sayısını 7.428 olarak açıklamıştır. Türkiye'ye ilişkin veriler Sağlık Bakanlığı tarafından düzenli olarak açıklanmadığı için güncel sayılar bilinmemekle birlikte; 10 binin üzerinde sağlık çalışanının enfekte olduğu tahmin edilmekte ve 43 kişinin yaşamını yitirdiği bilinmektedir (13).

Yeniden açılma

Mayıs ayının ilk haftasında ülkemizde henüz salgın eğrisinin tamamıyla bükülmediği ve kapsamlı epidemiyolojik verilerin açıklanmadığı koşullarda, 'Normalleşmeye dönüş' adı altında bir süreç başlatılmıştır.

'Normalleşmeye dönüş' adlı süreç iki açıdan sorunludur. İlki, salgının başlangıçtaki ve günümüzdeki etkisine ilişkin epidemiyolojik verilerin açıklanmadığı koşullarda böyle bir tartışma nasıl yürütülebilir? İkincisi ise, tartışmanın adı yanlıştır; bu pandemi ile birlikte artık pandemi öncesindeki dönemi çağrıştıran bir normalleşmeye dönüş söz konusu olamayacaktır. Yeni bir normali kavramlaştırmakla birlikte, tartışılması gereken yaşam alanlarımızın, çalışma alanlarımızın, kamuya açık alanların ve ticari alanların büyük ölçüde yeniden açılması olmalıdır. Üstelik kapsamlı epidemiyolojik veriler açıklanmamış olmasına karşın, Sağlık Bakanı'nın ülkemizde COVID-19'a ilişkin temel üreme sayısını (R0) 1,56 olarak açıklaması, salgının kontrol altında olmadığını göstermesi bakımından büyük önem taşımaktadır.

Temel üreme sayısı bulaşıcı hastalığa duyarlı bir nüfusta, enfekte olmuş bir kişinin bulaştırıcı olduğu süre boyunca hastalığı bulaştırdığı ikincil olguların sayısıdır. R0 (Re sıfır diye okunmaktadır) hastalığın bulaşma hızını ve alınan önlemlerin etkinliğini göstermesi bakımından önemli bir epidemiyolojik göstergedir (14).

R0 1'den büyük olduğu müddetçe, enfekte olmuş her bir kişinin 1'den fazla yeni kişiyi enfekte ettiğini ve enfeksiyon zincirinin kırılamadığını gösterir ve bulaşıcı salgın hastalık sürer. R0 sıfıra yaklaştıkça hastalığın bulaştığı kişi sayısı azalır ve salgın etkisini yitirerek ortadan kaybolur. Sağlık Bakanı'nın söylemiş olduğu R0 1,56 değerine göre; ülkemizde halen

100 hasta kişinin hastalığı 156 kişiye bulaştırdığı anlaşılmaktadır. Oysa salgının kontrol altına alınabilmesi için, 100 hasta kişinin 99 ve daha az kişiye hastalığı bulaştırdığı ve bunların hastalığı bulaştırdığı kişi sayılarının da giderek azaldığı bir evreye girmek gerekir. Aksi halde salgının etkisi azalmayacaktır.

R0 salgının başlangıcında, toplumun henüz büyük çoğunluğu hastalığa karşı duyarlı olduğunda değerli bilgiler verir. Ancak salgının ilerleyen evrelerinde temel üreme sayısının zaman içerisindeki değişimini gösteren zamana bağlı üreme sayısı (Rt) hesaplanmalıdır. Türkiye'de Bakan tarafından pandeminin ikinci ayı bittikten sonra bir kez açıklanan R0 değeri dışında henüz açıklanmış herhangi bir Rt değeri (Ya da diğer adıyla etkili üreme sayısı Re) söz konusu değildir. Sağlık Bakanlığı Türkiye için yapılan hesaplamalarda R0değerini salgının 10. Gününde 9, 6 ve 45. günde 1,3 olarak açıklamaktadır.

Salgının henüz kontrol altında olmadığının anlaşılması, 11 Mayıs'ta AVM'lerin açılmasıyla birlikte 'normalleşmeye dönüş' adımlarının erken atılmaya başladığını açık olarak göstermektedir. Parklar gibi ağaçlar ve çimenlerle kaplı büyük açık alanlar kapalı tutulmaya devam ederken, AVM'ler gibi çok büyük kapalı alanlar açılmıştır. AVM'ler bir yandan kapalı ortam havasının temiz tutulmasındaki güçlükler, diğer yandan da geniş temas yüzeyleri açısından (Güvenlik geçişleri, giysi denemeleri, tuvaletler vb.) risk oluşturmaktadır. Bu nedenle yeniden açılma takvimi tartışılırken, öncelik küçük kapalı alanlarda faaliyet gösteren işletmelere (Uygun önlemleri ve izleme süreçlerini içeren düzenlemeler yapıldıktan sonra) verilmelidir.

'Yeniden açılma' pandemi ile birlikte toplumun geniş kesimlerinin gündemine zorunlu olarak giren yaşam biçimi değişiklikleriyle birlikte ele alınmalıdır. Bu değişiklikler yalnızca ellerin usulüne göre sık olarak yıkanması ya da kişiler arasında en az iki metre fiziksel mesafe bırakılarak yaşanılması, çalışılmasıyla sınırlı değildir. Bunlara ek olarak yaşam alanlarımızın ve bunlara ilişkin bütün açık ve kapalı alanların yeniden tasarlanması (Bu bağlamda uzun bir süredir 'Akıllı bina' olarak pazarlanan camları açılmayan bütün büyük ölçekli binaların tasarımı da yeniden ele alınmalıdır) ve yeni düzenlemelerin getirilmesiyle ilgilidir örneğin.

İklim krizi de bulaşıcı hastalık salgınlarına uygun bir zemin sağlaması bakımından kapsamlı olarak değerlendirilmelidir.

Yeniden açılma bilimsel bir iz düşümden tartışılmalıdır. Bu tartışma sırasında ilk olarak Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ölçütlerinin karşılandığından emin olmak gerekir. Ancak bu yetmez, pandemiye yol açan hastalığın özellikleri nedeniyle beklenen ikinci ve daha sonraki dalgaların etkisini azaltabilmek için yaşama ve çalışma koşulları da kapsamlı olarak tartışılmalıdır.

Pandeminin ikinci ayı biterken, COVID – 19 salgın eğrisi bükülmeye başlamış olsa da salgının sürmesine aldırış gösterilmeden 'normalleşme' adı altında 11 Mayıs'ta AVM'lerin açılması gibi adımların atılmaya başlanması üzerine, 5 Mayıs'ta TTB bir açıklama yaparak 'Yeniden açılma' takvimine ilişkin tartışmaların nasıl yürütülmesi gerektiğine ilişkin izdüşümü ortaya koymuştu (15). Buna göre, adımlar epidemiyoji biliminin gereklerine göre atılmalı, halkın ve sağlık çalışanlarının sağlığı korunmalıdır.

DSÖ salgın sonrasına geçiş döneminde hareket kısıtlılığı uygulamalarını azaltıp, toplumları kalıcı bir biçimde yeniden açarken dikkatli, kararlı ve istikrarlı bir çıkış stratejisi izlenmesi gerektiğini vurgulamaktadır. Dünya Sağlık Örgütü, geçiş süreci değerlendirilirken dört temel konuya dikkat çekmektedir (16):

1. Karar süreçlerini halk sağlığı ve epidemiyolojik veriler yönlendirmelidir.
2. Sağlık hizmetleri iki ana kulvarda sürdürülmelidir.
a. COVID-19 hastalarının gereksinimi olan koruyucu, tanı, izolasyon ve tedavi hizmetlerinin sunumu,
b. Salgın sürecinde ertelenmiş, birikmiş olağan sağlık sorunlarına sahip hastaların başvurularına yanıt verilmesi.
3. Salgının sosyal ve davranışsal etkilerini, boyutunu önemsemek gerekir.
4. Salgının bireyler, aileler ve topluluklar üzerindeki yıkıcı etkisini azaltmak için sosyal ve ekonomik destek verilmelidir.

Dünya Sağlık Örgütü COVID-19 pandemisinden yeniden açılmaya geçiş evrelerinde halk sağlığı önlemlerinin güçlendirilmesine ilişkin altı temel ölçütün göz önünde bulundurulması gerektiğine vurgu yapmaktadır (16):

1. COVID-19'un bulaşmasının kontrol altına alınmış olduğu kanıtlanmalı.
2. Sağlık sisteminin kapasitesi ve halk sağlığı uygulamaları tüm olguları tanımlamak, izole etmek, test etmek, tedavi etmek, temaslıları izlemek ve karantinaya almak için yeterli olmalı.
3. Huzurevleri, rehabilitasyon merkezleri, akıl hastaneleri gibi kırılgan nüfusun toplu olarak bulunduğu yerlerdeki salgın riski en düşük düzeye indirilmeli.
4. İş yerlerinde fiziksel mesafe, el yıkama olanakları, solunum hijyeni ve beden ısısı izlemleri gibi gerekli korunma önlemleri alınmalı.
5. Bulaşı riski yüksek topluluklardan yeni olguların alınmaması ve verilmemesi riski yönetilebilir olmalı.
6. Toplumların da bir sesi vardır, toplum geçiş süreci konusunda bilgilendirilmeli ve bu sürece katılımları sağlanmalıdır.

Dünya Sağlık Örgütü'nün karşılanmasını istediği ölçütler Türkiye açısından değerlendirilecek olursa;

1. COVID-19'un bulaşmasının kontrol altına alınmış olmadığı Bakan'ın açıkladığı R0 değeri ile kanıtlandı.
2. Türkiye'de sağlık sisteminin kapasitesi (şimdilik) hastaları tedavi etmek açısından yeterlidir. Ancak, 2003 yılında uygulamaya konulan Sağlıkta Dönüşüm Programı ile birlikte sağlık sistemimizin halk sağlığı uygulamaları büyük ölçüde zayıflatılmıştır. Bu nedenle tüm olguları tanımlamak, izole etmek, test etmek, temaslıları izlemek ve karantinaya almak için sağlık sisteminin yeterli olmadığı özellikle bu pandeminin ülkemize ilk giriş yaptığı sırada zaten yakından gözlenmiştir. Ülkemizdeki sağlık sisteminin ivedi olarak finansman, örgütlenme ve sağlık hizmeti sunumu bakımından kamucu bir izdüşümle değiştirilmesi gerekmektedir.
3. Huzurevleri, rehabilitasyon merkezleri, akıl hastaneleri gibi kırılgan nüfusun toplu olarak bulunduğu yerlerdeki salgın riskinin en düşük düzeye indirilip indirilemediğine ilişkin herhangi bir veri açıklanmamıştır.
4. İş yerlerinin tümünde fiziksel mesafe, el yıkama olanakları, solunum hijyeni ve beden ısısı izlemleri gibi gerekli korunma önlemleri alınması söz konusu değildir. Bu konuda herhangi bir hazırlık da kamuoyu ile paylaşılmamıştır.
5. Bulaşı riski yüksek topluluklardan yeni olguların alınmaması ve verilmemesi riski yönetilebilir, ancak Bakanlığın salgına ilişkin verileri saydam

bir biçimde açıklamaması yüzünden bu riskin yönetilip yönetilemediği bilinmemektedir.
6. Toplumun geçiş süreci konusunda bilgilendirilmesine ilişkin birtakım çabalar söz konusudur, ancak risk algısının yeterli bir düzeye çıkartılmasına ilişkin etkinlikler yetersizdir. Toplumun bu sürece katılımının sağlanması ise ne yazık ki söz konusu değildir. Sağlık Bakanlığı ne merkezi ne de yerel düzeyde başta Türk Tabipleri Birliği ve tabip odaları olmak üzere sağlık meslek örgütlerini bile bu sürece katmaktan kaçınmaktadır.

Türkiye'de yeniden açılmaya ilişkin kararların erken verilmiş olduğu, DSÖ ölçütlerinin karşılanamamasından açık olarak bellidir.

Pandeminin erken yeniden açılma nedeniyle Haziran ayının ikinci haftasından başlayarak yükü artmaya başlamıştır. Bu nedenle, yeniden açılma kararları bilimsel bir iz düşümden, toplum katılımına olanak sağlanarak gözden geçirilmelidir.

Salgınlar çağı

COVID-19 pandemisi konuyla ilgili bilim insanları için şaşırtıcı olmamıştır. Dünya Sağlık Örgütü 2007 yılında bulaşıcı hastalıkların daha önce görülmemiş bir hızda ortaya çıktığı konusunda uyarmıştı. Aynı yıl, araştırmacılar yayınladıkları makalede 'SARS'ın yeniden ortaya çıkmasına hazır olmak zorundayız. SARS ve diğer virüslerin hayvanlardan veya laboratuvarlardan yeniden ortaya çıkma olasılığı ve hazırlıklı olma ihtiyacı göz ardı edilmemelidir' diyerek korona virüslerle ilgili önemli bir uyarıyı da paylaşmıştı (17).

1970'lerden bu yana yaklaşık 40 yeni bulaşıcı hastalık (HIV, SARS, MERS, Ebola, kuş gribi, domuz gribi, Zika vb.) keşfedildi. Geçmişten çok daha sık ve çok daha uzak mesafelere seyahat eden, daha yoğun nüfuslu bölgelerde yaşayan ve vahşi hayvanlarla daha yakın temasa giren insanlar, yeni bulaşıcı hastalıkların ortaya çıkması ve hızla yayılması ile küresel salgınlara neden olma potansiyeli taşımaktadır.

Öte yandan iklim değişikliğiyle ilgili sıcaklık artışları küresel ekosistemleri ve gıda üretimini bozmakta, aşırı hava olaylarına ve orman yangınlarına

neden olmakta, deniz seviyesinin yükselmesiyle kıyı topluluklarını tehdit etmekte ve bulaşıcı hastalıkların yayılması için uygun koşullar yaratmaktadır (12).

Bilim insanlarına göre, hayvan topluluklarında henüz keşfedilmemiş bir milyonun üzerinde virüs türü bulunmaktadır ve bunların en az yarısının önümüzdeki on yıllarda insanlarda hastalık yapabilme potansiyeli söz konusudur.

21 yüzyılda dünyayı pandemiler beklemektedir.

COVID-19 pandemisini, pandemiye yol açan virüs başta olmak üzere, virüslere karşı yürütülmesi gereken (Aşı, ilaç vb.) tıbbi çalışmalarla birlikte; küresel ekonomiyi hayvanların doğal yaşam alanlarını yok eden ve insanların yaşam alanlarını ve biçimlerini değiştiren yapısıyla birlikte ele almak gerekir.

KAYNAKLAR

1. Monto AS, Cowling BJ, andPeiris JSM. Coronaviruses. In: R.A. Kaslow et al. eds. ViralInfections of Humans, Epidemiologyand Control. Fifth Edition. SpringerScience+Business Media, New York, 2014.
2. John Hopkins University of Medicine (2020) COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU), 15 June 2020, https://coronavirus.jhu.edu/map.html.
3. TÜİK (2019). Ölüm Nedeni İstatistikleri, 2018. http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=30626
4. MaxRoser, Hannah Ritchie, Esteban Ortiz-Ospina and Joe Hasell (2020) "Corona virus Pandemic (COVID-19)". Published online at OurWorldInData.org. Retrievedfrom: 'https://ourworldindata.org/coronavirus' [Online Resource].
5. OECD. Diagnostic testing for COVID-19 in OECD countries, http://www.-oecd.org/coronavirus/policy-responses/testing-for-covid-19-a-way-to-lift-confinement-restrictions-89756248/ .
6. Rajgor, Dimple D et al. Themany estimates of the COVID-19 case fatality rate. TheLancet Infectious Diseases, Published Online March 27, 2020 https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30244-9
7. Sağlık Bakanlığı web sayfası https://covid19.saglik.gov.tr/

8. Gideon Meyerowitz-Katz, Lea Merone A systematic review and meta-analysis of published research data on COVID-19 infection-fatality rates medRxiv 2020.05.03. 20089854; doi: https://doi.org/10.1101/2020.05.03.20089854.
9. Dorn AV, Cooney RE, Sabin ML (2020). COVID-19 exacerbating inequalities in the US. Lancet. 18;395(10232):1243-1244.
10. Aldridge RW, Lewer D, Katikireddi SV et al. (2020). Black, Asian and Minority Ethnic groups in England are at increased risk of death from COVID-19: indirect standardisation of NHS mortality data [version 1; peerreview: awaiting peer review]. Wellcome Open Res 5:88.
11. WHO. Q&A: Influenza and COVID-19 – similarities and differences, 17 March 2020, https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/q-a-similarities-and-differences-covid-19-and-influenza.
12. Pala K. Salgınlar Çağı Yaşadığımız. Birikim Dergisi, 7 Nisan 2020, https://www.birikimdergisi.com/guncel/10018/salginlar-cagi-yasadigimiz.
13. TTB'den Sağlık Bakanlığı'na: Sağlık çalışanlarıyla ilgili COVID-19 bilgilerini açıklayın! Türk Tabipleri Birliği, 18.06.2020, https://www.ttb.org.tr/kollar/COVID19/haber_goster.php?Guid=63c02558-b161-11ea-a732-c115216aae2a.
14. Straif-Bourgeois S, Ratard R, Kretzschmar M (2013). InfectiousDisease Epidemiology. Chapter in the "Handbook of Epidemiology (2nd edition) (EditorsPigeot I andAhrens W) SpringerVerlag, Berlin andHeidelberg, Vol. 5, 2041-2119.
15. TTB (2020). "Normalleştirme" adımları epidemiyoloji biliminin gereklerine göre atılmalıdır, halkın ve sağlık çalışanlarının sağlığı korunmalıdır! https://www.ttb.org.tr/kollar/COVID19/haber_goster.php? Guid=44af97ac-8ecf-11ea-9b7d-6d38d16eb233.
16. WHO (2020). Strengthening and adjusting public health measures through out the COVID-19 transition phases, Policyconsiderations for the WHO European Region, World HealthOrganization, 24 April 2020, http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0018/440037/Strength-AdjustingMeasuresCOVID19-transition-phases.pdf?ua=1
17. Vincent C. C. Cheng, Susanna K. P. Lau, Patrick C. Y. Woo, KwokYung Yuen. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus as an Agent of Emerging and Reemerging Infection. Clinical Microbiology Reviews Oct 2007, 20 (4) 660-694.

TÜRK TABİPLERİ BİRLİĞİ
BURSA TABİP ODASI

BÖLÜM 02

SARS-CoV-2 Özellikleri ve Laboratuvar Tanısı

Doç. Dr. İmran SAĞLIK

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Tıbbi Mikrobiyoloji, Tıbbi Viroloji Uzmanı
Posta adresi: imransaglik@gmail.com
Tel: 0505 561 98 87

1. Koronavirüsler: Giriş ve Genel Bilgiler
2. Koronavirüslerin Kökeni
3. Koronavirüslerin Sınıflandırması ve SARS-CoV-2'nin Sınıflandırmadaki Yeri
4. SARS CoV-2'nin Kaynağı
5. SARS CoV-2'nin Özellikleri
5.1. Morfolojisi
5.2. Genom Yapısı
5.3. Hücreye Girişi
5.4. Replikasyonu
5.5. Genomik Varyasyon
6. SARS CoV-2'nin Laboratuvar Tanısı
6.1. Örneklerin alınması, taşınması ve işlenmesi
6.2. Hücre kültürü
6.3. Antijen testleri
6.4. Serolojik Testler (Antikor Testleri)
6.5. Nükleik asid amplifikasyon testleri (NAAT)
6.6. Nükleik asit dizileme yöntemleri

7. KAYNAKLAR

ŞEKİLLER

Şekil 1. Koronovirüslerin konakları ve konaklar arasındaki geçişler.
Şekil 2. A, B: Koronavirüslerin sınıflandırması ve türlerin dağılımı
Şekil 3. Koronavirüslerin filogenetik ilişkileri ve genomik yapıları
Şekil 4. Koronavirüs şematik yapısı
Şekil 5. Vero hücre kültüründe üreyen SARS-CoV-2'nin sitopatik etkileri ve elektron mikroskobundaki görüntüsü
Şekil 6. SARS-COV-2 Genom dizilimi ve pp1ab ve pp1a'dan kodlanan yapısal olmayan proteinlerin şeması
Şekil 7. SARS-CoV-2 replikasyon döngüsü

TABLOLAR

Tablo 1. Tanı için önerilen örnekler vesaklama koşulları
Tablo 2. Koronavirüslerin tanısında kullanılabilen laboratuvar testeri.

Anahtar Kelimeler: Koronavirüsler, SARS-CoV-2'nin Yapısı, SARS-CoV-2'nin Genom Yapısı, SARS-CoV-2'nin Replikasyonu, COVID-19 Laboratuvar Tanısı
Keywords: Coronaviridae, Morphology of SARS-CoV-2, Genome Structure of SARS-CoV-2, Replication of SARS-CoV-2, COVID-19 Laboratory Diagnosis

1. Giriş ve Genel Bilgiler

Koronavirüsler (Coronaviridae ailesi, CoV'ler) 90-120 nanometre çapında küresel yapıda, zarflı ve tek zincirli RNA genomuna sahip büyük bir virüs ailesidir. Dış yüzeylerinde elektron mikroskobunda taç gibi görünmelerini sağlayan glikoprotein yapısında çıkıntılar bulunduğundan bu virüs ailesine "taç" veya "ışık halkası" anlamına gelen Latince "korona" adı verilmiştir. Tüm RNA virüsleri arasında 30 kilo baz uzunluğu ile öne çıkan büyük bir genoma sahiptirler. İnsanlarda ve hayvanlarda yaygın olarak görülürler (1).

Hayvan CoV'lerinin solunum yollarında ve gastrointestinal sistemde hastalıklara neden olduğu uzun süredir bilinmektedir. Şimdilerde kuş enfeksiyöz bronşit virüsü (Avian Infectious Bronchitis Virus: IBV) olarak bilinen bir virüsün 1930'ların başında evcil tavuklarda akut solunum yolu enfeksiyonuna neden olduğu gösterildi (2). İnsan koronavirüsleri (HCoV) ise 1960'larda keşfedildi ve başlangıçta soğuk algınlığının nispeten zararsız etkenleri olarak kabul edildiler (1, 3).

Toplumda dolaşan ve hastalığa neden olan HCoV'lerin tümü birlikte (HCoV 229E, OC43, HKU1 ve NL63) rinovirüsten sonra üst solunum yolu enfeksiyonlarının en sık nedenidirler. HCoV'lerin toplumda sirkülasyonu, genellikle kış aylarıyla sınırlıdır ve baskın türler yıllık olarak değişebilir. Altta yatan hastalıkları olan kişilerde ise alt solunum yolu enfeksiyonlarından (ASYE) izole edilebilirler. Çocuklarda, yaşlılarda, bağışıklığı baskılanmış kişilerde ve etken tür OC43 ise ASYE şiddetli olabilir, ancak ölüm nadirdir. Bu hastalarda, HCoV türleri sıklıkla ko-enfeksiyonlarda saptanır ve klinik tablonun ne kadarından sorumlu olduklarının anlaşılması zordur (1, 4).

CoV'lerin insanlarda sadece hafif solunum yolu enfeksiyonlarına neden olduğu düşünülmekteyken, 2003 yılında ortaya çıkan"Severe Acute Respiratory syndrome" (SARS, Ciddi Akut Solunum Sendromu) bu düşünceyi değiştirdi. Dünyanın yaşadığı 21. yüzyılın ilk salgınına neden olan SARS-CoV, Çin'in Guangdong şehrinde ortaya çıkarak 8000'den fazla vaka, yaklaşık %11 vaka-ölüm oranıyla 900 ölümle sonuçlandı (5). Dokuz yıl sonra 2012'de yeni bir CoV suşu Suudi Arabistan'da ''Middle East Respiratory syndrome'' (MERS, Orta Doğu Solunum Sendromu)

Koronavirüs (MERS-CoV) ortaya çıktı. Yaklaşık 2500 vaka, % 34.4 vaka-ölüm oranıyla 858 ölüme neden oldu (6). Bu salgın yeniden hCov'lere dikkat çekti. Son olarak 2019'un sonunda, Çin'in Hubei Eyaleti, Wuhan şehrinde etkenin tanımlanamadığı pnömoni hastaları görüldüğünde, genotipik incelemeler yapıldı ve etkenin yeni bir CoV olduğu (2019-nCoV) saptandı. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 11 Şubat 2020'de bu yeni CoV pnömonisini; Koronavirüs Hastalığı-2019 (COVID-19) olarak standart şekilde isimlendirdi (7). Aynı gün Uluslararası Virüs Taksonomisi Komitesi (International Committee on Taxonomy of Viruses) bu yeni virüsü SARS-CoV-2 olarak isimlendirdi (8).

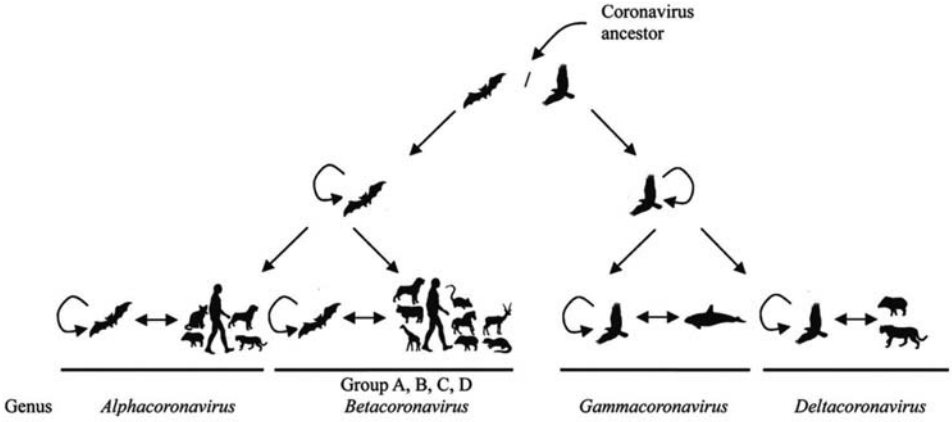
Çinde ortaya çıkan bu yeni SARS-CoV-2 enfeksiyonu alınan tüm önlemlere ve karantina kararlarına rağmen yayılmaya ve ölümlere neden olmaya devam etti. Hastalık kısa sürede dünyada yayılarak sosyal, ekonomik ve siyasi etkileriyle de tarihe geçti. Halen tüm dünya, bu virüsün özelliklerini tanımanın ve başa çıkmanın yollarını aramaktadır. COVID-19 için henüz etkinliği kanıtlanmış bir tedavi bulunmadığından, virüsün çoğalmasını ve yayılmasını kontrol etmek için çeşitli yöntemler bulmaya uğraşılmaktadır.

2. Koronavirüslerin Kökeni

CoV'ler üzerine yapılan moleküler tarihleme araştırmaları, bu virüslerin en son ortak atalarının (ESOA) 10 000 yıl önce, MÖ 8000 tarihinde var olduğunu işaret etmektedir. Alfa, beta, gama, ve delta koronavirüs alt cinslerinin ESOA'ları sırasıyla milattan önce 2400, 3300, 2800 ve 3000'e dayanmaktadır. Genel olarak CoV'lerin ideal konaklarının uçabilen, sıcakkanlı kuşlar ve memeli omurgalılar olduğu ve bu virüslerin evriminde ve yayılmasında ana faktörler olduğu düşünülür (2). Alfa ve beta koronavirüsler için yarasalar, gama ve delta koronavirüsler için ise kuşlar ideal genetik konaktır (Şekil 1) (9). Yarasalar yaklaşık 500 tür CoV'ün konakçısıdır. CoV'lerin replikasyonları sırasında hata eğilimli olmaları evrimlerini sağlayan mutasyon ve rekombinasyonların oluşmasına yol açabilir. Meydana gelen mutasyonlar veya rekombinasyonlar yoluyla yeni konak hücrelere uyum sağlayabilmişlerdir. Dolayısıyla doku tropizmini ve konak seçimini değiştirebilirler. Tüm hCoV'lerin kökenini yarasalar ve kuşlarda yaşayan atalarından alan, ve yeni konaklara uyum sağlayan zoonotik patojenler olduğu düşünülmektedir. İnsanlara bulaşın ise çoğunlukla

yarasalardan sonra bir ara hayvan konak yoluyla olduğu düşünülmektedir. Evcil hayvanlar doğal konaklarla olan yakın ilişkiyle kendileri CoV'lerin neden olduğu hastalığa yakalanabilir veya insanlara virüs bulaşmasını sağlayan ara konak olarak da rol olabilir (1,2,9,10).

Fare hepatit virüsü (Mause Hepatitis Virus: MHV) bazen hayvan laboratuvarlarında salgınlara yol açabilen bir koronavirüs prototipidir (1). Domuzlarda Bat-CoV ilişkili bir HKU2 suşu ile büyük bir ishal salgını 2016'da Bat-CoV'un kaynaklı ilkhayvan salgını olarak bildirilmektedir (11). Yarasa CoV'lerinden köken alan ve salgınlara neden olan SARS-CoV'unmisk kedileriyle (ara konak), MERS-CoV'un ise tek hörgüçlü develerle (ara konak) insanlara bulaştığı bilinmektedir (9,10).



Şekil 1. Koronovirüslerin konakları ve konaklar arasındaki geçişler.

Yarasalardaki CoV'ler *Alfa* ve *Beta* koronavirüs cinslerinin gen kaynağıdır. Kuşlardaki CoV'ler ise *Gama* ve *Delta* koronavirüsün gen kaynağıdır. (kaynak 9'dan alınmıştır).

(Woo PCY, Lau SKP, Lam CSF, et al. Discovery of Seven Novel Mammalian and Avian Coronaviruses in the Genus Deltacoronavirus Supports Bat Coronaviruses as the Gene Source of Alpha coronavirus and Beta coronavirus and Avian Coronaviruses as the Gene Source of Gamma coronavirus and Delta coronavirus J. Virol. 2012;86(7):3995-4008. doi:10.1128/JVI.06540-11)

3. Koronavirüslerin Sınıflandırması ve SARS-CoV-2'nin Sınıflandırmadaki Yeri

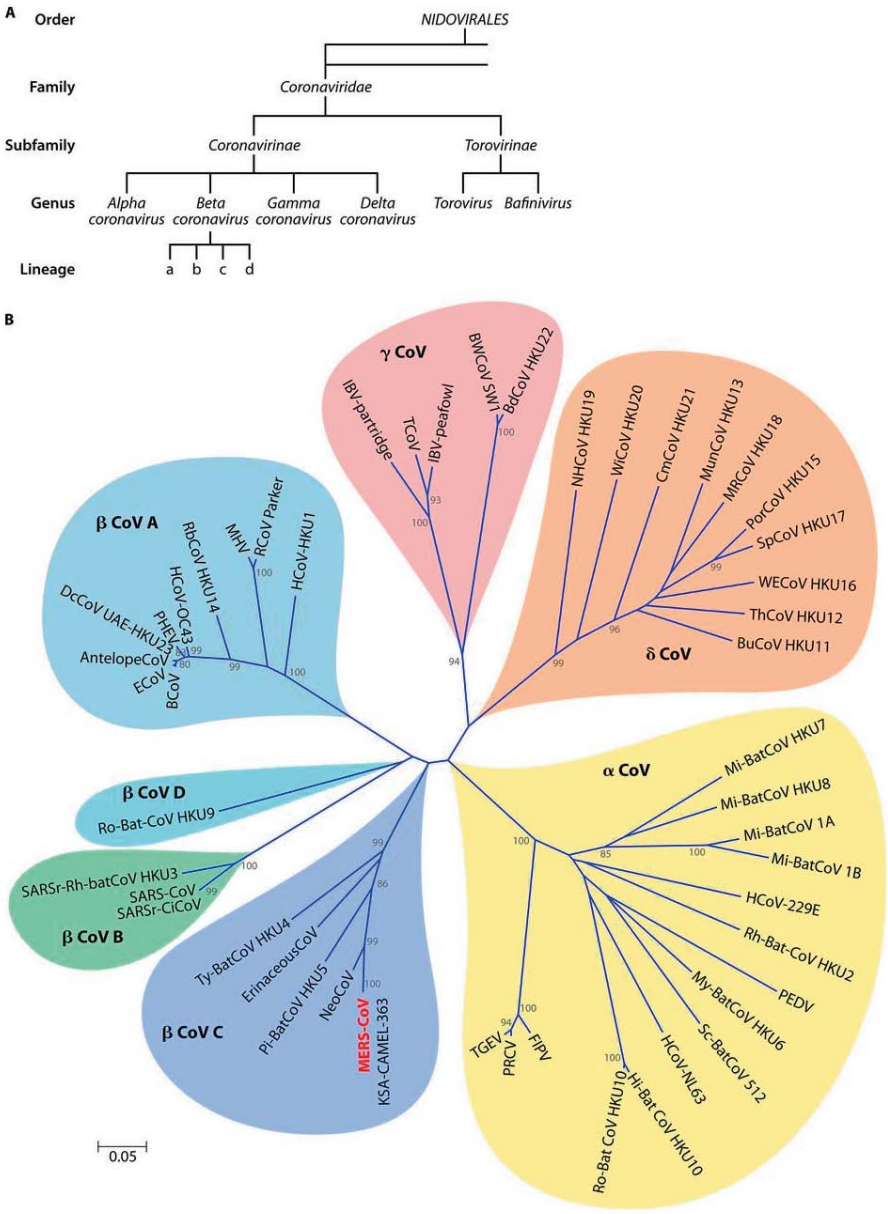
Genotipik ve protein özelliklerine dayanarak yapılan filogenetik analizlere göre Coronaviridae ailesinin üyeleri Orthocoronavirinae alt ailesinde alfa, beta, gama ve delta koronavirüsler olarak dört cinse ayrılmıştır (3). Gama ve delta koronavirüsler kuşları, nadiren de memelileri enfekte edebilir, ancak insanlarda herhangi bir hastalık nedeni olarak bildirilmemişlerdir. Öte yandan alfa ve beta koronavirüsler memelileri enfekte edebilirler; insanlarda solunum yolu hastalıklarına ve hayvanlarda gastrointestinal hastalıklara neden olabilirler.

Aralık 2019'dan önce, altı yaygın CoV suşunun insanları enfekte ettiği bilinmekteydi. Bunlardan ikisi (HCoV-229E ve HCoV-NL63) alfa koronavirüslere, diğer ikisi (HCoV-OC43 ve HCoV-HKU1) soy A beta koronavirüslere aittir. Ölümcül olabilen SARS-CoV ve MERS-CoV sırasıyla beta koronavirüs cinsine, B ve C soylarına aittir (Şekil 2) (3, 9).

Salgının erken evrelerindeki filogenetik analizler SARS-CoV-2'nin genom yapısının SARS-CoV ile %79.6 ve MERS-CoV ile %50 dizi benzerliği olduğunu göstermektedir. Ayrıca, tüm genom dizisinin Yunnan eyaletindeki at nalı yarasalarında (Rhinolophus affinis) bulunan bir CoV türünün (SARSr-CoVRatG13) genetik dizisiyle yakın ilişkili olduğu bildirildi. (8). En çok yarasa SARS benzeri CoV izolatlarına (%96) ve SARS-CoV'a benzediği görüldü (Şekil 3) (4).

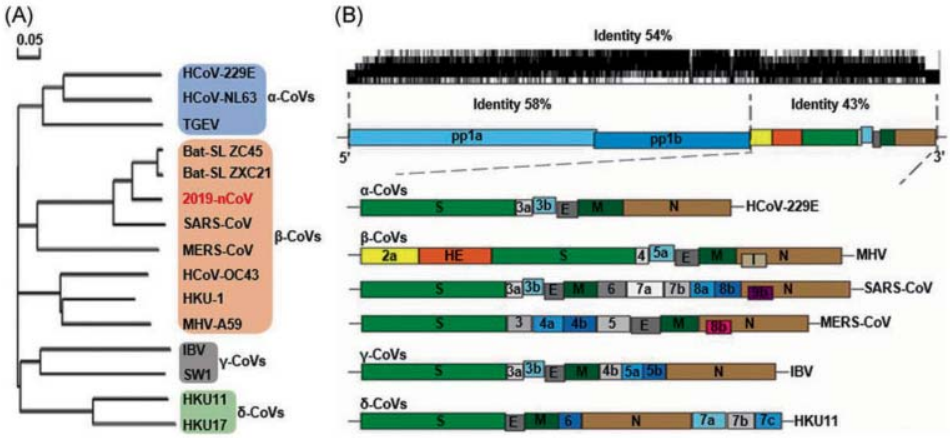
SARS-CoV-2 genomu, koronavirüslerle benzer gen bölgeleri içerdiği gibi, tamamen farklı gen bölgeleri de içermektedir (Şekil 3B). Bazı gen bölgelerinin SARS-CoV ile % 80'den daha az nükleotit dizisi özdeşliği paylaştığı gösterilmiştir. Ancak türlerin sınıflandırılması için kullanılan ORF1ab içindeki yedi korunmuş bölgenin amino asit dizileri incelendiğinde SARS-CoV ile %94.4 özdeş olması iki virüsün aynı türe, SARSr-CoV'ya ait olduğunu düşündürmektedir (9, 12, 13, 14).

İlk yapılan filogenetik çalışmalar sonucunda, Uluslararası Virüs Taksonomi Komitesi SARS-CoV-2'yi nidovirales takımının, Coronaviridae ailesi, beta koronavirüs cinsinde, soy B'de (lineage) sınıflandırdı (8, 15).



Şekil 2. A, B: Koronavirüslerin sınıflandırması ve türlerin dağılımı.

(kaynak 3'den alınmıştır). (Jaiswal NK, Saxena SK. In: Saxena S. eds. Medical Virology: From Pathogenesis to Disease Control. Classical Coronaviruses. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Singapore: Springer, 2020: 141-150 https://doi.org/10.1007/978-981-15-4814-7_12)



Şekil 3. Koronavirüslerin filogenetik ilişkileri ve genomik yapıları. A: CoV'lerin filogenetik ağacı (yeni koronavirüs (2019-nCov) SARS-CoV-2 kırmızı renkte gösterilmiştir) B: dört tür koronavirüsün genom yapısı. CoVs: koronavirüsler. HCoV: insan koronavirüsleri. 2019_ nCoV: 2019: SARS-CoV-2. pp1a ve pp1b: 16 yapısal olmayan proteine çevrilen iki uzun polipeptit. S, E, M ve N: yüzey, zarf, membran ve nükleokapsit olmak üzere dört yapısal protein kodlayan gen bölgeleri. HE: hemaglütinin esteraz. Virüs isimleri: HKU: Hong Kong Üniversitesi tarafından tanımlanan koronavirüsler. IBV: bulaşıcı bronşit virüsü. MHV: murin hepatit virüsü. TGEV: bulaşıcı gastroenterit virüsü (kaynak 4'den alınmıştır) (Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. J Med Virol. Apr 2020;92(4):418-423. doi:10.1002/jmv.25681.)

4. SARS CoV-2'nin Kaynağı

SARS-CoV-2 ilk olarak 30 Aralık 2019 tarihinde Wuhan Jinyintan Hastanesinden üç COVID-19 hastasının bronkoalveoler lavaj örneğinde (BAL) izole edildi (16). İlk bildirilen COVID-19 vakaları çoğunlukla, Wuhan kentindeki canlı vahşi hayvanların da satıldığı, Huanan Deniz Ürünleri Pazarı'yla temaslı idi. Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) tarafından Huanan Deniz Ürünleri Pazarı salgının kaynağı olduğu düşünülerek kapatıldı. Salgının erken dönemlerinde SARS-CoV-2'nin yarasalardan kaynaklandığı ve deniz ürünleri pazarındaki ara hayvan konakçısı aracılığıyla insanlara bulaştığı ve solunum yoluyla insanlar

arasında geçerek yayıldığı iddia edildi (13, 16). Pangolin ile ilişkili CoV'lerin SARS-CoV-2 ile yüzey glikoproteinlerinde (S) bulunan reseptör bağlama alanında (RBA) güçlü benzerlik görüldüğünden, pangolinlerin ara konak olduğu düşünüldü (17). Bununla birlikte, kanıtlar henüz kesinleşmediğinden ara konak hayvanın ne olduğuna kesin bir cevap bulunamadı (14).

Pandeminin başından bu yana virüsün kaynağıyla ilgili kanıtlar henüz kesinleşmediğinden tartışmalar sürmektedir. İlk tanımlanan ve şikayetleri salgının resmen bildirilmesinden önce başlayan (1-10 Aralık 2019) iki-üç olgunun salgının kaynağı olduğu düşünülen pazarla bağlantısı tespit edilemedi (18). Ek olarak, COVID-19'un resmi ilanından birkaç ay önce toplumda en az iki farklı SARS-CoV-2 suşunun varlığı iddia edildi (19). Huanan Deniz Ürünleri Pazarındaki SARS-CoV-2'nin başka yerden pazara taşınmış olabileceği de öne sürüldü (20).

Salgının kaynağı ile ilgili bir diğer spekülasyon ise virüsün laboratuvar kaynaklı olduğuydu. Salgının ilk ortaya çıktığı şehirde faaliyetlerini sürdüren Wuhan Viroloji Enstitüsü (WIV) yarasa koronavirüsleri üzerindeki çalışmaları olan biyogüvenlik seviyesi-4 (BSL-4) büyük bir laboratuvardır.

WIV'de yürütülen çalışmalar sırasında üretilmiş rekombinant bir virüsün bir şekilde kaçtığı ve topluma yayıldığı şeklinde bazı spekülasyonlar da öne sürüldü. Bu iddiayı destekleyen henüz hiçbir kanıt olmadığından, bu laboratuvarın salgının ilk ortaya çıktığı şehirde olması bir tesadüf gibi görünmektedir. Andersen ve ark. SARS-CoV-2 reseptör bağlama alanının bilinenlerden farklı şekilde hücre içine girmek ve ACE-2 reseptörüne bağlanabilmek için ters genetik tasarım çalışmalarıyla kurgulanmasının mümkün olmayacağını bildirdiler. Aynı araştırıcılar virüsün bazı özgün dizilimlerini, SARS-CoV-2'nin daha önce tanımlanmış herhangibir virüsten türetilmediğinin bir göstergesi olarak kabul etmiş ve laboratuvar manipülasyonunu olası bulmamışlardır (21). Ancak, salgının kaynağı veya WIV'in salgındaki olası rolü hakkındaki asılsız spekülasyonların tamamen dışlanması zor olabilir.Tesiste bağımsız bir araştırmanın yürütülmesi bu iddiayı ikna edici bir şekilde dışlamanın tek yolu olsa da, hassas jeopolitik ve siyasi dengeler göz önüne alındığında bunu başarmak zor görünmektedir (22).

Mevcut kanıtlar, Huanan Deniz Ürünleri Toptan Satış Pazarında yasadışı olarak satılan vahşi hayvanlara işaret ediyor olsa da SARS-CoV-2'nin kökeni konusunda epidemiyolojik ve etiyolojik araştırmalar sürmektedir (15). Devam etmekte olan pandemide, farklı ülkelerden/bölgelerden izole edilen SARS-CoV-2 suşlarının evrimsel ilişkilerini gösteren filogenetik ve biyoinformatik analizler yapılmakta, olası kaynaklar ve coğrafi yayılım yolları tespit edilmeye çalışılmaktadır (13, 23).

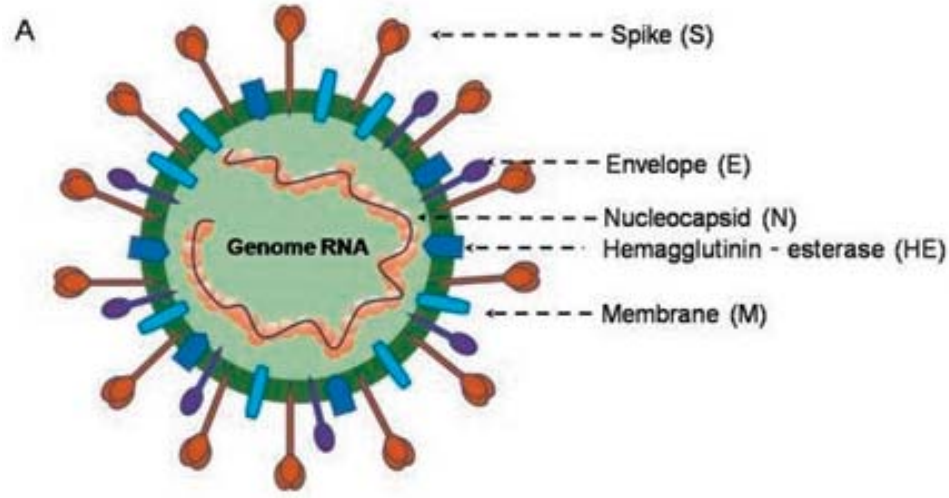
5. SARS CoV-2'nin Özellikleri

5.1. Morfolojisi

Virüs partikülleri 70-90 nanometre çapında küre şeklinde, dış yüzeyinde dikensi çıkıntılar şeklinde glikoprotein uzantılara sahip görünmektedir. Virüs pozitif polariteli, tek sarmallı bir RNA genomu, onu çevreleyen kapsit ve zarf yapısından oluşmaktadır (Şekil 4)(15). SARS-CoV-2 virüs partikülleri Vero hücre kültüründe üretilerek üçüncü günde sitopatik etkiye sebep olduğu gösterildi (Şekil 5) (24).

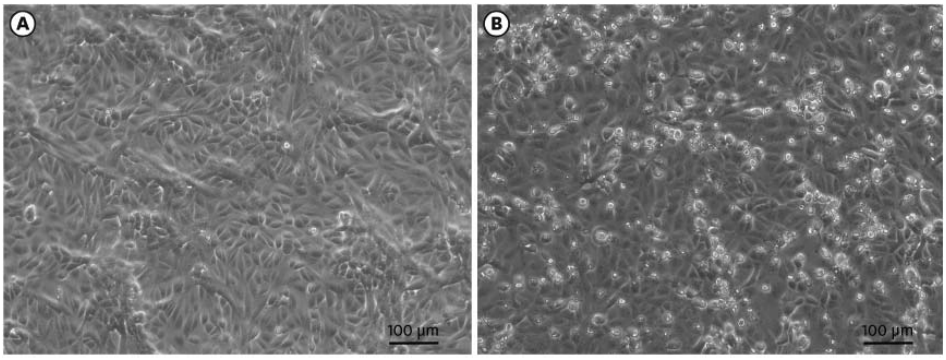
Viral partikülün en dışında bulunan viral zarf, çift tabaka fosfolipit katmanlarından oluşmaktadır. Virion dört ana yapısal protein içerir: Viral zarfa gömülü olarak bulunan ve dışa doğru uzantılar göstererek virüse karakteristik yapısını kazandıran glikoproteinler (spike: S); iki alt birimden oluşurlar (S1 ve S2) ve konak hücreye girişten (tutunma ve füzyon) sorumludurlar.

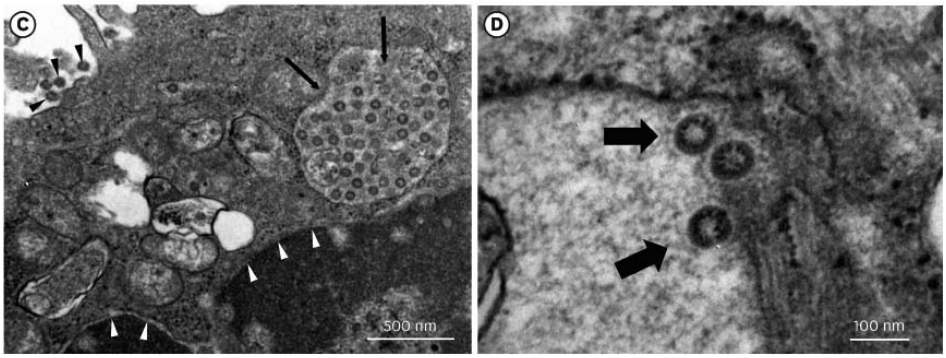
Zarf proteinleri (E) ve kapsitle ilişkili membran proteinleri (transmembrane protein: M) virüs morfogenezi, sentezlenen viral yapıların bir araya gelmesi ve birleşmesi (assembly) ve tomurcuklanmada rol alırlar. Nükleokapsid (N) protein nükleokapsidi oluşturan esas protein olup sarmal yapıdaki RNA'yı paketlemektedir. N proteini viral RNA'nın replikasyonunda, viral patogenezde görev alır ve konağın viral enfeksiyona hücresel yanıt oluşturmasında rol oynar. Bazı CoV gruplarında, özellikle de Betakoronavirüs A alt soyunda, yüzey glikoproteinlerine benzeyen ancak daha kısa olan zarfla ilişkili hemaglutinin esteraz (HE) proteinleri de bulunur. HE SARS-CoV-2'de bulunmaz (4, 15, 24).



Şekil 4. Koronavirüs şematik yapısı. Fosfolipid çift katmanlarının içine gömülmüş ve yüzey glikoproteinleri (Spike: S) ve membran (M) protein, zarf (E) protein ayrıca hemaglutinin-esteraz (HE) (bazı koronavirüs türlerinde bulunur).

Genomik RNA fosforile nükleokapsid (N) proteininden oluşan bir nükleokapsite sahiptir (kaynak 15'den alınmıştır) (Jin Y, Yang H, Ji W, et al.Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. Viruses. 2020 Mar 27;12(4):372. doi: 10.3390/v12040372).



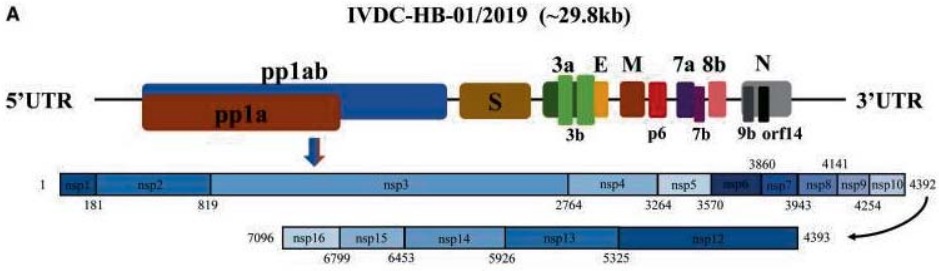


Şekil 5. Vero hücre kültüründe üreyen SARS-CoV-2'nin sitopatik etkileri ve elektron mikroskobundaki görüntüsü. A:Vero hücre kültürü, negatif control (B) SARS-CoV-2 inokülasyonundan üç gün sonra hücrelerin yuvarlaklaşması ve dökülmesi şeklinde gözlenen sitopatik etkiler. C,D: Enfekte Vero hücrelerinin transmisyon elektron mikroskopisi görüntüsü; Beyaz üçgen oklar nükleer membranı, siyah üçgen oklar hücre dışı virüs partiküllerini, ince siyah uzun ok sitoplazmik vezikülü ve kalın siyah okbüyütülmüş virüs partiküllerini (D) gösterir. SARS = şiddetli akut solunum sendromu, CoV = koronavirüs.(kaynak 24'den alınmıştır) (Park WB, Kwon NJ, Choi SJ, et al. Virus Isolation from the First Patient with SARS-CoV-2 in Korea. J Korean Med Sci. Feb 2020; 35(7):84. https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e84)

5.2. Genom Yapısı

Virüsün genomu sarmal (helikal) simetrili, pozitif polariteli, tek zincirli 29.9 kilobaz uzunluğunda bir RNA'dan oluşmaktadır. 5' uçta kep, 3' uçta poli-A kuyruğu vardır (Şekil 6) (25). Genom 9680 amino asit poliproteini kodlayan açık okuma bölgeleri (open reading frame: ORF) ve 265 ve 358 nükleotidlik iki okunmayan bölge (untranslated region: UTR) içerir. Genomun 5' ve 3' ucunda UTR bölgeler yeralır. Genomun yaklaşık % 67'sini oluşturan birinci ORF 16 yapısal olmayan proteini kodlar, diğer ORF'lar ise yapısal proteinleri kodlar. 5' ucundaki ORF 1 (ORF1a ve ORF1ab) bölgesinden kodlanan tek bir poliprotein, daha sonra işlenerek bölünür ve 16 yapısal olmayan proteine (nsp: non-structural protein) çevrilir. Yapısal olmayan proteinler RNA bağımlı RNA polimeraz (RdRp), helikaz (HE) gibi transkripsiyonda ve replikasyonda yer alan proteazlardır.

Virionu oluşturan yapısal proteinler olan yüzey glikoprotein (S), membran (M), nükleokapsid (N) ve zarf (E) proteinleri diğer genomun 3'ucunda bulunan ORF'ler tarafından kodlanırlar (25, 26).



Şekil 6. SARS-COV-2 genom dizilimi (IVDC-HB-01/2019 suşu için) ve pp1ab ve pp1a'dan kodlanan yapısal olmayan (non-structural proteins: nsps) proteinlerin şeması. En büyük gen, yani ORF1ab pp1ab proteinini kodlar. Bu protein bölünerek RNA bağımlı RNA polimeraz (nsp12), helikaz (nsp13) gibi transkripsiyonda ve replikasyonda rol alan enzimlere dönüşür. Yapısal proteinler; spike (S), zarf (E), membran (M) ve nükleokapsid (N) dört yapısal gen tarafından kodlanır. (kaynak 25'den alınmıştır) (Wu A, Peng Y, Huang B, et al. Genome Composition and Divergence of the Novel Coronavirus (2019-nCoV) Originating in China. Cell Host Microbe. 2020;27(3):325-328. doi:10.1016/j.chom.2020.02.001).

5.3. Reseptör Etkileşimleri ve Hücreye Girişi

Virionlar viral tropizmaçısından kilit role sahip yüzey glikoproteinleri (S)proteinleri yoluyla konak hücre yüzey reseptörlerine bağlanırlar.S proteinleri S geni tarafından belirlenir ve fonksiyonel olarak iki alt birime (S1 ve S2) ayrılır. S1 alanı reseptör bağlanmasından, S2 alanı füzyondan sorumludur. Viral partiküller zarf ve konak hücre plazma membranı füzyonu yoluyla genomlarını hedef hücreye salarlar ve/veya bir endositik vezikülün içinde konak hücreye girerler.

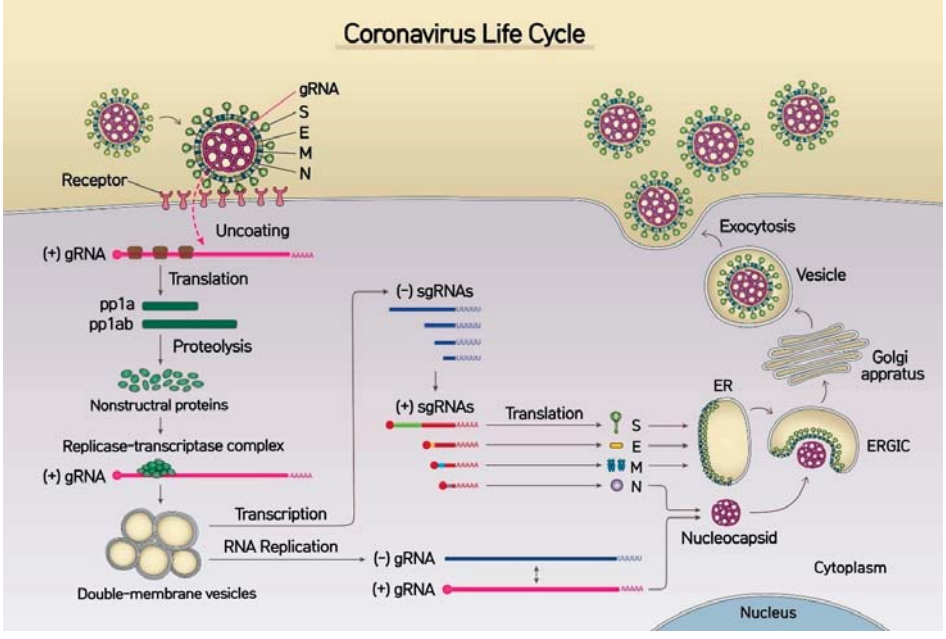
SARS-CoV-2'nin hücre tropizmi SARS-CoV'a benzerdir. Her iki virüs hem tip I ve II pnömositleri hem de alveolar makrofajları hedef alır (27). Virüs hedef hücreye giriş için ilk once konak hücre üzerinde bulunan anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE-2) reseptörüne bağlanır ve ek olarak

transmembran serin proteazıda (TMPRSS2) reseptör olarak kullanır (28). ACE-2 kalp, akciğer, böbrekler ve gastrointestinal sistemde (GİS) eksprese edilen bir tip I membran proteinidir. ACE-2, anjiyotensin 1'in bölünmesiyle oluşur, bu bölünme CoV'lerin S proteinleri için doğrudan bir bağlanma yeri oluşmasını sağlar (29). Virüsün hedef hücreleri ve ACE II reseptörünün dokulardaki dağılımı COVİD-19 hastalarında görülen klinik tabloları (üst ve alt solunum yolu tutulumu, ishal vb.) açıklamaktadır. SARS-CoV-2 S1 proteininde bulunan değişken bir reseptör bağlanma alanı (RBA) bu reseptörlere güçlü bir şekilde bağlanabilir. Virüsün S proteininin ACE-2'ye bağlanma afinitesinin, SARS-CoV-2 replikasyon hızının ve hastalık şiddetinin önemli bir belirleyicisi olduğu bildirilmiştir (30). Hücrede farklı işlevleri olan TMPRSS2 proteini aynı zamanda virüsün hücreye girişinde etkili olan diğer bir reseptördür ve viral S2 proteininin parçalanarak aktif hale gelmesini ve viral zarfın hücre zarıyla füzyonunu sağlar (28). SARS-CoV-2 bazı yarasa virüslerine (RaTG13) ve SARS-CoV'ye çok benzese de S gen bölgesi gibi bazı gen bölgelerinde daha önce tanımlanmayan yeni diziler içermektedir. Virüs RBA'daki amino asit dizileri açısından pangolin koronavirüsleriyle uyumlu olmasına rağmen, S polibazik bölünme alanı kendine özgü diziler içerir. S1'in reseptör bağlanma alanı (RBD), reseptör bağlanma belirleyicilerini gizleyen veya ortaya çıkaran menteşe benzeri konformasyonel değişimlere uğrar. S proteininin S1 alt birimi konak hücre reseptörüne bağlandığında yapısal konformasyon gerçekleşir ve S2 alt birimi yardımıyla viral membran konakçı hücre membranıyla kaynaşır (31). SARS-CoV-2'nin insanları enfekte etme potansiyelini anlamak için, S proteininin reseptör bağlanma alanı (RBD) incelendiğinde insan ACE-2'sine SARS-CoV'den 10-20 kat daha yüksek afinite ile bağlandığı düşünülmüştür (32).

5.4. Virüsün Replikasyonu

SARS-CoV-2'nin S proteini, konak hücrenin reseptörüne bağlanır, virüs hücreye girer, viral zarf soyulur ve daha sonra genomik RNA sitoplazmada serbest kalır. Tüm replikasyon döngüsü sitoplazmada gerçekleşir ve viral genom bir kalıp görevi yaparak önce yapısal olmayan proteinlerin sentezini (translasyonunu) sağlar (Şekil 7) (24, 33). ORF1a ve ORF1b RNA'ları genomik RNA tarafından yapılır ve sırasıyla pp1a ve pp1ab proteinlerine çevrilir. Önce poliprotein olarak sentezlenen protein pp1a ve ppa1b, toplam

16 yapısal olmayan proteine dönüşmek için proteazlarla parçalara ayrılır (Şekil 6, 7). Bu yapısal olmayan proteinler kalıp olarak (+) zincirli genomik RNA'yı kullanan bir replikasyon/transkripsiyon kompleksi oluşturur. Yapısal olmayan proteinlerin bir kısmı ise veziküller oluşturur ve bu veziküllerin içinde RNA'lar hem yeni genomları oluşturacak RNA'ların replikasyonunu (transkripsiyon) hem de yeni viral yapısal proteinlerin sentezini (translasyon) sağlar. Transkripsiyon yoluyla üretilen subgenomik RNA'lar, bir viral partikül oluşturan yapısal proteinlere (S, E, M ve N) çevrilir. N proteini endoplazmik retikulumda virionun birleşmesi sırasında pozitif polariteli genomik RNA ile birleşerek nükleoprotein kompleksini oluşturur. S, E ve M proteinleri de endoplazmik retikulumda virion yapısına katılır. Tüm viral yapısal proteinler endoplazmik retikulum ve golgi kompleksinde bir araya gelerek içlerine genomlarını paketler virüs partikülü halinde birleşirler ve golgi cisminden zarflarını alarak bir vezikülle salınırlar. Tam olgunlaşmış partiküller hücre zarından ekzositozla hücre dışına atılırlar (33).



Şekil 7. SARS-CoV-2 replikasyon döngüsü (kaynak 3'den alınmıştır) (Kim D, Lee JY, Yang JS, Kim JW, Kim VN, Chang H. The Architecture of SARS-CoV-2 Transcriptome. Cell. 2020;181(4):914_921.e10. doi:10.1016/j.cell.2020.04.011).

5.5. Genomik Varyasyon

Salgının ilk evresinde COVID-19 hastalarından izole edilen SARS-CoV-2 genom dizilerinin son derece benzer olduğu pek varyasyon olmadığı görüldü. Sonrasında yine suşlar arasında yüksek dizi benzerliği olduğu (>% 99), ancak özellikle ORF8 bölgesinde (aksesuar proteinleri kodlamaktadır) ve ORF3a bölgesinde birkaç değişken bölge olduğu belirlendi. Diğer CoV'de de bu bölgenin korunmamış olduğu bilinmekteydi(34). Genomlarının düşük heterojenliğine rağmen, SARS-CoV-2 genomunda - biri ORF8'in kodladığı proteinde olmak üzere- Serin/Lösin varyasyonundan sorumlu olan en az iki değişken genomik sıcak nokta bulundu. ORF8'de 84. amino asitte Serin'in Lösin'e dönüşmesine neden olan bu değişkenlik amino asidin konformasyonunu etkileyebilecek bir Serin/Lösin değişikliğine neden olmaktadır. Tang ve ark. izole ettikleri 103 SARS-CoV-2 genomunun analizlerine dayanarak aynı bölgede genomik dizilimin değişmesiyle iki ana S (Serin)ve L (Lösin) tipinin ortaya çıktığını bildirdiler. Bu değişikliklerin virülansı arttırarak daha az virülan bir "S" soyu (clade) ve daha agresif, daha hızlı yayılabilen "L" soyu oluştuğunu (toplumda dolaşan suşlar arasında S soyu %30, L soyu %70 sıklıkta görülmektedir) öne sürdüler (35). Ancak daha sonra bu iddia kanıtlarıyla başka araştırıcılar tarafından reddedildi (36). Tüm dünyada izole edilen suşlar incelendiğinde farklı soylar olduğu görülmekle beraber bu farklılıkların henüz klinik veya hastalığın progresyonu üzerine etkisi olmadığı düşünülmektedir. Yaşanan farklı klinik süreçlerin kişisel ve toplumsal farklılıklara bağlı olduğu varsayılmaktadır (15).

Aslında bazı bölgeler değişime daha yatkın olsa da bu bölgeler için bile ortalama virüsün evrilme hızının (1x10-3 - 1x 10-7 her bölge için/yıllık) birçok RNA virüsüne benzediği hesaplanmıştır (yılda yaklaşık 30 mutasyon). Online veri tabanlarına izole edilen genom dizilerinin eklenmesiyle güncel değişimler ve suşların dağılımı takip edilmektedir. Güncel olarak yaklaşık 10 civarında (A1a, A2, A2a, A3, A6, A7, B, B1, B2, B4) farklı soy dolaşmaktadır. Çinde ilk izole edilen suşlar B soyuna ait iken, ülkemizde A2a soyu ve düşük oranda B soyuna ait suşlar bulunmaktadır. Bu farklı soyların varlığı epidemiyolojik dağılımın tespiti açısından anlamlı olsa da virüsün biyolojik davranışları açısından henüz bir önem taşımamaktadır (23). Yine de RNA virüslerinin mutasyon ve

rekombinasyona açık doğası nedeniyle, toplumlar arasında dolaşan SARS-CoV-2 suşlarının takibinin, hastalığın kontrolü için son derece önemli olduğu unutulmamalıdır

6. Laboratuvar Tanısı

COVID-19 hastalığı için uygulanan tanısal testler tedavinin planlanması, virüsün izlenmesi, bulaşların önlenmesi, epidemiyolojinin anlaşılması ve toplumun bilgilendirilmesi için önemlidir. COVİD-19 enfeksiyonunun başlangıcından bu yana tanı için uygulanacak testlerin seçimi, testin kimlere uygulanması gerektiği ve salgının kontrolünde yapılması gereken toplam test sayısıülkelerin salgın yönetim kararlarından doğrudan etkilendi ve uzun süre tartışıldı. Dünyada salgının yönetilmesinde farklı ülkelerde farklı protokoller uygulandığından; kimlerin ne sıklıkta test edileceği, test prosedürleri, örneklerin toplanması ve sonuçların yorumlanması farklılıklar göstermektedir. Bu durum muhtemelen vaka sayıları, vaka-ölüm oranları ve vakaların yaş dağılımı da dahil olmak üzere ülkelerden bildirilen istatistikleri önemli ölçüde etkileyebilir. Mevcut durumda tanı testleri genellikle tıbbi laboratuvar uzmanları gözetiminde otomatik, yüksek kapasiteli laboratuvarlarda yapılmaktadır. Bazı ülkelerde ise tanı testlerinin doktor muayenehaneleri veya işyerlerinde hatta hastalık kontrol noktalarında yapılması da söz konusu olabilmektedir (37).

Benzer klinik bulgulara neden olabilen çok sayıda etken olduğu göz önüne alındığında; sadece klinik/radyolojik bulguların dikkate alınması hastalığı olmayan kişilere COVID-19 tanısı konmasına ve gereksiz izolasyon/karantina uygulamaları, gereksiz tedavi uygulamaları gibi zararlara sebep olabilir. Ek olarak kişiler, enfeksiyonu geçirmiş olduğu düşüncesiyle yeterli korunma önlemlerini almayı bırakabilir ve gelecekte hastalığın yayılmasında rol oynayabilirler. Bu nedenle duyarlı ve güvenilir testlere hızla ulaşılması ve hastalığın tanısının kanıta dayalı olması son derece önemlidir.

Pandeminin ilk dönemlerinde yaşanan hızlı süreç nedeniyle testlerin seçiminde yol gösterecek olan duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değer (PPD) ve negatif prediktif değer (NPD) gibi bilgiler net olarak belirlenemedi. Bu durum testlerin güvenilirliği ile ilgili çeşitli endişeler yaşanmasına sebep oldu. Şu an itibariyle uygun standartlarda testlere ulaşmakta yaşanan

sıkıntılar büyük ölçüde giderildiğinden farklı yöntemlerde (serolojik, moleküler vb.) çok sayıda tanı testi üreticiler tarafından kullanıma sunulmaktadır (38). COVID-19 hastalığına yönelik testler akut veya geçirilmiş enfeksiyonu gösterenler şeklinde sınıflandırılabilir. Birinci kısım testler (hücre kültürü, antijen testleri, nükleik asid amplifikasyon testleri, dizi analizi) virüsün varlığını, ikinci kısım testler ise virüse yanıt olarak üretilen antikorların varlığını tespit eder. Virüsün varlığını saptayan testler, mevcut hastalığın en kısa sürede tanımlanmasını ve gerekli halk sağlığı önlemlerinin alınmasını sağlar. Antikor testleri teorik olarak toplam (semptomatik veya asemptomatik olanlar dahil) kaç kişinin hastalığa yakalandığını gösterir. Yani hastalığa karşı bağışıklık kazanan bireyleri dolayısıyla tüm toplumdaki bağışıklık düzeyini ve hastalık ölüm oranını daha doğru belirlemeyi sağlar. Viral kültür ve serolojik testler hastalığın rutin tanısında önerilmezken, antiviral ajanların test edilmesi, aşı çalışmaları veya epidemiyolojik çalışmalar için uygulanabilmektedir.

Ülkemizde COVİD-19 hastalığının tanısında ve yönetilmesinde Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan ve gelişmelere göre güncellenen rehberlerde yer alan algoritmalar uygulanmaktadır(39). Dünyada olduğu gibi, ülkemizde de akut hastalığın tanısında tercih edilen yöntem, gerçek zamanlı ters transkripsiyon-Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PCR) testidir. Bu amaçla kullanılan test kiti/kitleri, Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü tarafından sağlanmakta ve yetkilendirilmiş laboratuvarlarda tüm topluma gerekli hizmeti vermek amacıyla uygulanmaktadır.

6.1. Örneklerin alınması, taşınması ve işlenmesi

Tanı testlerinin başarısı analitik basamaklar kadar preanalitik basamaklardan da etkilenebilmektedir. Doğru örneğin doğru zamanda, doğru yöntemle alınması ve taşınması test başarısını doğrudan etkiler. COVİD-19 hastalığının, özellikle erken enfeksiyonun tanısı genellikle üst solunum yolu örnekleriyle yapılmaktadır (40). Üst solunum yolu örneklerinin uygun ve yeterli miktarda epitel hücresi içermesi testin doğruluğunu arttıracaktır. Nazofarinks (NP) örneği için eküvyonun ucunun burun boşluğunda yaklaşık 4cm (yetişkinlerde) derinlemesine ilerlemesi gerekir. Eküvyon üç kez döndürülürken 5-10 saniye kadar yerinde tutulmalıdır. Eküvyon, polyester-naylon gibi toksik olmayan sentetik liflerden yapılmalıdır (41).

Serolojik testler için ise antikor yanıtının oluşmaya başladığı en erken yedinci günden sonra, yeterli miktarda kan, serum veya plazma örneklerinin temini gereklidir (40, 42).

COVİD-19 mevcut hastalığının tanısında kullanılan RT-PCR testinin duyarlılığı NF örnekleriyle (%63) kıyaslandığında, orofarinks (OF) örneklerinde (%32) daha düşük olduğundan test için NF örneğinin tercih edilmesi önerilmektedir (43). Duyarlılığı arttıracağı için, NF ve OF örneklerinin birlikte alınması da önerilmektedir. Bu durumda eküvyonla (=swab) önce OF'den sonra aynı eküvyonla nazal boşluktan veya daha iyisi NF'den sürüntü alınması ve aynı taşıma besiyeri içinde laboratuvara gönderilmesi uygundur (44, 45). Alternatif olarak salgın döneminde NF örneği almak mümkün olamadığında OF, nazal sürüntü (NS) veya nazofaringeal yıkama/aspirat örnekleri de alınabilir. Tüm örnekler viral taşıma besiyeri (VTB) içeren bir tüp içine yerleştirilerek hızlı şekilde (ideal olarak soğutulmuş ortamda) laboratuvara iletilmelidir (Tablo 1) (40, 41, 46, 47).

Tablo 1. Örneklerin taşınması için önerilen koşullar.*

Örnek Türü	Taşıma Materyali	Saklanması Gereken Isı (°C)	Yorum
Nazofarinks ve orofarinks sürüntüsü	Viral Taşıma Besiyeri (VTB)	≤5 gün: +4 >5 gün: -70	Nazofarinks ve orofarinks sürüntüsü alındıysa aynı tüpte taşınmalıdır
Bronkoalveolar lavaj, endotrakeal aspirat,	Steril sızdırmaz kap veya VTB	≤48 saat: +4 >48 saat: -70	Kıymetli örnektir
Nazofarengeal aspirat veya nazal yıkama	Steril sızdırmaz kap veya VTB	≤48 saat: +4 >48 saat: -70	Zorunlu durumlarda alınabilir
Balgam	Steril sızdırmaz kap	≤48 saat: +4 >48 saat: -70	Alt solunum yolundan alındığına emin olunmalıdır
Biyopsi veya otopsi materyali	Steril sızdırmaz kap	≤24 saat: +4 >24 saat: -70	Kıymetli örnektir
Kan (serum için)	Sarı kapaklı serum tüpü (3-5 ml)	≤5 gün: +4 >5 gün: -70	İki örnek: -Akut: Hastalığın ilk haftası -Konvelesan: 2-3 hafta sonra

*(kaynak 40'dan uyarlanmıştır) (Hong KH, Lee SW, Kim TS, et al. Guidelines for Laboratory Diagnosis of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Korea. Annals of Laboratory Medicine. Sep2020; 40(5): 351-360. DOI: 10.3343/alm.2020.40.5.351)

Enfeksiyonun çok erken döneminde veya alt solunum yoluna ilerlediği dönemde (genellikle ikinci haftada) bazen yanlış negatiflikler görülebilir. Hastanın COVID-19 pnömonisiyle uyumlu klinik bulguları, radyolojik bulguları veya şüpheli temas öyküsü varsa yeni bir örnekletestin tekrarlanması önerilmektedir. Mümkünse balgam, endotrakeal aspirat veya bronkoalveolar lavaj (BAL) gibi bir alt solunum yolu örneği alınması tanı için daha değerli olacağından tavsiye edilmektedir. Özellikle BAL örneklerinde pozitiflik oranı ve viral yük değerleri daha yüksektir (42, 43, 46 ,47).

Bazı ağır COVID-19 vakalarında solunum örneklerinin yanı sıra, gaita/rektal sürüntü ve serum örmeklerinde viral RNA tespit edilebilir. Gastrointestinal bulguların klinik tabloya eşlik ettiği/etmediği bazı hastaların gaita örneklerinde SARS CoV-2 saptandığı bildirilmiştir (43, 48). Ancak bu örneklerin tanı değeri ve klinik yararlılığı belirsizdir. Rektal sürüntülerin enfeksiyonun geç dönemlerinde enfektivite veya tedavi takibi göstergesi olarak rolünün anlaşılması için yeni çalışmalar gerekmektedir. Gerek düşük pozitiflik oranları gerekse testlerin standardizasyon sorunları nedeniyle bu örneklerin rutin tanı uygulamalarında henüz karşılıkları bulunmamaktadır (41, 48, 49). Örnek alımı sırasında olası bulaş riski de düşünülerek kişinin kendi nazal, tükrük veya ağız çalkalama suyunu alması gibi alternatif seçenekler söz konusu olsa da duyarlılıkları ve güvenilirlikleri düşük olduğundan bu yöntemler pek tercih edilmemektedir.

6.2. Hücre kültürü

Virüsün izolasyonu, viral partiküllerin görüntülenmesi, replikasyon döngüsünün anlaşılması, aşı ve antiviral ajanların geliştirilmesi için hücre kültüründe virüsün üretilmesi önemlidir (24, 42, 50) (Tablo 2). SARS-CoV-2 uygun hücre dizilerinde standart hücre kültürü yöntemleriyle üretilebilmektedir. Vero hücrelerinde üretilen virüsün üçüncü günde sitopatik etki oluşturduğu gösterildi.Bu hücrelerin elektron mikroskobuyla incelenmesi SARS-CoV-2'nin özgün morfolojik yapısının ve replikasyon sürecinin daha iyi anlaşılmasını sağladı (24, 50).

Donanımlı laboratuvar koşulları, iş gücü ve uzmanlık gerektirmesi ve biyogüvenlik riskleri nedeniyle rutin tanı amacıyla hücre kültürü yapılmamaktadır.

Tablo 2. Koronavirüslerin saptanmasında kullanılabilecek laboratuvar testleri			
Yöntem	**Özellikler**	**Test süresi**	**Uygulama amacı**
Antijen EIA	Hızlı, duyarlılık düşük,	<30 dk	Tanı
Antijen IFA	İyi duyarlılık ve özgüllük, yoruma açık	1-4 saat	Tanı
Hücre kültürü	Altın standart, zaman alıcı	1-7 gün	Genellikle araştırma ve tanımlama, tanı
Seroloji	Retrospektif, çapraz reaksiyon riski	2-8 saat	Enfeksiyon onayı, epidemiyoloji ve araştırma, aşı değerlendirmesi
NAAT, monopleks, HCoV özgün	Özel türler için yüksek duyarlılık ve özgüllük, kantitasyona uygun	1–8 saat	Tanı ve araştırma
NAAT, multipleks	Yüksek duyarlılık ve özgüllük, diğer patojenleri de kapsar	1–8 saat	Tanı ve araştırma
NAAT	Hızlı ve güvenli, duyarlılık ve özgüllük iyi	15–30 dk	Tanı ve araştırma

EIA: enzim immün assay; IFA: immünofloresan assay; NAAT: nükleik asit amplifikasyon testi; (Kaynak 42'den uyarlanmıştır) (Loeffelholz MJ, Tang YW. Laboratory diagnosis of emerging human coronavirus infections - the state of the art. Emerg Microbes Infect. 2020;9(1):747-756. doi:10.1080/22221751.2020.1745095)'dan uyarlanmıştır.

6.3.Antijen Testleri

Antijen testleri akut veya erken dönem enfeksiyonu tanımlamak için kullanılırlar. Antijen testleri uygulama kolaylığı ve hızlı sonuç vermelerinin yanında düşük maliyetleri nedeniyle de ilgi çekmektedir. Yaklaşık 15-30 dakika içinde tamamlandığından hızlı tanı testleri (veya kart testleri) olarak sınıflandırılırlar. Solunum yolu örneklerinden COVID-19 virüsü antijenlerinin (yapısal viral proteinler) varlığını saptayan genellikle lateral akım immunassay yöntemine dayanan testlerdir. Akut hastalık şüphesi olan kişiden alınan solunum yolu örneğindeki antijenik yapıların açığa çıkması sağlandıktan (genellikle bir reaktif yardımıyla) sonra solunum

örneği sabitlenmiş özgün antikorla kaplı kağıt/membran üzerine damlatılır. Şüpheli örnekte antijenlerin varlığında kendilerine özgü antikorlara bağlanırler ve test yorumlanır. Örnekteki virüs konsantrasyonunun yüksek olması, testte monoklonal antikorların kullanılması ve kullanılan reaktiflerin kaliteli olması gibi faktörler testin tanı değerini arttırabilir. Kullanılan antikorların diğer CoV'ler ile çapraz reaksiyon vermesi yanlış pozitife, örnekte antijen düzeyinin düşük olması yanlış negatife neden olabilir. Enfekte kişide örnek değişkenliği ve düşük viral yük nedeniyle yanlış negatiflik olabileceğini akılda tutmak gerekir. Hızlılığına ve düşük maliyetine rağmen; influenza virüsleri gibi diğer solunum yolu virüsleri için bu tip testlerin kullanımı sınırlıdır. COVİD-19 hastalarının tanısında antijen saptayan testlerin, hasta başı testler olarak kullanılabileceği teorik olarak varsayılsa bile duyarlılık ve özgüllük sorunları nedeniyle henüz önerilmemektedir (42, 51, 52).

6.4. Serolojik Testler (Antikor Testleri)

Antikor testleri uzun yıllardır birçok patojenin akut tanısında veya taranmasında yaygın olarak kullanılmaktadır. Mevcut otomatize sistemler sayesinde çok sayıda testin aynı anda çalışılmasına olanak sağlamaları, maliyet etkin olmaları, özel laboratuvar koşulları geretirmemeleri ve çalışılacak örnekler için işleme ve saklama kolaylığı sağlamaları gibi avantajları mevcuttur.

Serolojik yöntemler, COVID-19 hastalığı mevcut kişileri saptamaktan çok epidemiyolojisinin ve bağışıklık durumunun belirlenmesinde rol oynamaktadır. Diğer solunum yolu viral etkenlerine benzer şekilde, COVİD-19 hastalığının erken tanısında veya taramasında rol oynama olasılıkları düşüktür. Antikor testleri klinik ve/veya radyolojik bulgulara sahip olup SARS-CoV-2 RNA saptanamayan kişilerin tanısında yararlı olabilir. Tedavide kullanılan plazma donörlerinin belirlenmesinde yararlı olabilir. Hastalığa karşı koruyucu bağışıklık olduğu varsayılırsa, potansiyel olarak SARS-CoV-2'ye maruz kalabilecekleri ortamlarda bulunan (örneğin sağlık çalışanları) kişiler için, izolasyon ve çalışma şartlarında yönlendirici rol oynayabilirler. Pandeminin gerçek kapsamını belirlemek ve vaka ölüm oranı da dahil olmak üzere istatistiklerin hesaplanmasına yardımcı olmak için kullanılabilir. Serolojik testler salgının araştırılmasına yardımcı olur,

atak hızı ve salgının şiddetinin retrospektif olarak değerlendirilmesini sağlar. COVİD-19 hastalığının genel toplumdaki seroprevalansı, hastalıktan etkilenen kişilerin yaş, cinsiyet, yaşam tarzı ve dağılımı gibi epidemiyolojik veriler mevcut salgının yönetiminde çok yararlı olacaktır.

SARS-CoV-2 yapısal proteinlerinden yüzey glikoproteinleri (S) ve nükleokapsit (N) proteinleri serolojik testlerin geliştirilmesi için önemli antijenik bölgeler gibi görünmektedir. İki alt birimden (S1 ve S2) oluşan, konak hücreye bağlanmadan ve füzyondan sorumlu olan yüzey glikoproteinleri, konak tropizmini ve geçiş kapasitesini belirlediklerinden özgün bir antijenik yapı olarak öne çıkmaktadır. Nükleokapsidin yapısal bir bileşeni olan N proteini serolojik testlerin geliştirilmesi için önemli diğer bir antijenik bölgedir. COVID-19 hastalarında sıklıkla N proteine karşı antikorların tespit edilmesi bu proteinin erken teşhiste immünodominant antijenlerden biri olabileceğini düşündürmektedir. Semptomatik enfeksiyondan 7 gün sonra hastaların %50'sinde serokonversiyon oluşmaya başlamakta, 14 gün sonra ise hastaların büyük bir kısmanda serokonversiyon oluşmaktadır (41, 53).

SARS- CoV-2 ile karşılaşan kişilerde IgA, IgM ve IgG yapısında antikorlar üretilebilir. Ancak virüsle karşılaşan kişilerde bu antikorların ne kadar süreyle bulunabileceği ve tekrar virüsle karşılaşma durumunda ikinci bir enfeksiyona karşı koruyucu bağışıklık sağlayıp sağlayamayacağı henüz net olarak tespit edilememiştir. Oluşan antikorların SARS-CoV-2'yi güçlü bir şekilde nötralize eden antikorlar olması ikinci enfeksiyonlardan koruması için önemlidir. Hastalığı geçiren kişilerde bulunan antikorların nötralize etme aktivitesinin düşük olmasına rağmen anti-SARS-CoV-2 RBD bölgesine karşı oluşan antikorların nötralizasyon aktivitesinin yüksek bulunması anti-RBD antikorlarının koruyuculuğu ve aşı çalışmaları için umut verici görünmektedir (53). Bir rhesus makak (macaque) çalışmasından elde edilen veriler, birincil enfeksiyondan sonra koruyucu bağışıklığın olacağını göstermesi açısından umut verici olmakla birlikte, insanlarda bunu doğrulamak için daha fazla çalışma gerekmektedir (54).

Pandeminin erken evrelerinde serumda SARS CoV-2 virüs enfeksiyonuna karşı IgG ve IgM antikorlarını saptamak için hızlı antikor testleri (kart testi, lateral flow, lateral akım) geliştirilmiştir. Kolay uygulanabilen, düşük

maliyetli ve donanımlı laboratuvar gerektirmeyen bu testler umut vadedici gözükse de yaşanan duyarlılık ve özgüllük sorunları nedeniyle kullanılamamışlardır. İlerleyen zamanlarda SARS-CoV-2'ye karşı serum antikor yanıtının saptanabilmesi amacıyla tam otomatize sistemlerde çalışmaya olanak sağlayan tanı testleri kullanıma sunulmuştur. Bu sistemler Enzim immunassay (EIA), Kemilüminesans immunoassay (CLIA) veya Mikropartikül immünoassay (MIA) yöntemlerinden birini kullanmaktadırlar. Bu testlerin yüksek duyarlılık (% 83- 89) ve özgüllük (% 98-99) oranlarının olması hızla yaygınlaşmalarını sağlamaktadır (55).

Antikor testlerinin performansı incelenen toplumdaki prevalansa bağlı olarak değişebilmektedir. Özellikle seroprevalansın düşük olduğu durumlarda bu testlerde yalancı pozitiflik oranlarının yanıltıcı sonuçların elde edilmesine ve yorumlara neden olabilmesinden dolayı seroprevalans çalışmalarının dikkatli bir şekilde kurgulanması ve yorumlanması gerekir.Duyarlılığı ve özgünlüğü yüksek bir serolojik testle iyi planlanmış bir toplum taraması yapılması hatta beraberinde bir moleküler test kullanılması epidemiyolojik verilerin daha doğru elde edilmesini sağlayacaktır.

6.5. Nükleik asid amplifikasyon testleri

COVID-19 hastalığının tanısı gerçek-zamanlı ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) gibi bir nükleik asid amplifikasyon testi (NAAT) ile virüs RNA'sının özgül dizilerinin saptanması temeline dayanmaktadır. Tüm dünyada RT-PCR testleri SARS CoV-2 varlığını gösteren en iyi seçenek olarak kabul edilmektedirler. Gerçek zamanlı RT-PCR testlerinde, amplifikasyon ve analizin kapalı sistemde aynı anda yapılması, amplifikasyon ürünü kontaminasyonu nedeniyle olabilecek yanlış pozitif sonuçları en aza indiren bir avantajdır.

COVID-19 hastalarında semptomların başlamasından itibaren 5-6 gün süreyle daha yüksek viral yük değerleri saptanmaktadır. Yüksek viral yük saptanan hastalarda klinik seyrin daha ağır seyredebileceğini bildiren çalışmalar olsada yorumlama için belirlenmiş eşik değerler yoktur (56, 57, 58). Ayrıca test edilen örneklerin standardizasyonunun olmaması bu eşik değerlerin belirlenmesini kısıtlamaktadır. Dolayısıyla gerek alınan

örneklerin ve testlerin standardizasyonunda yaşanabilecek sorunlar, gerekse klinik karşılığının tam olarak bilinmemesi nedeniyle mevcut testler kantitatif sonuç vermek üzere tasarlanmamaktadır.

RT-PCR testlerinin dizaynındahedef olarak viral yapısal proteinleri (zarf glikoprotein [S], zarf [E], membran [M], helikaz [Hel] ve nükleokapsid [N]) kodlayan farklı genom bölgeleri tek ve/veya birlikte kullanılabilir. Ek olarak, viral replikasyonda görevli (yapısal olmayan proteinleri kodlayan) özgün genler de (RNA'ya bağlı RNA polimeraz [RdRp], ORF1a ve ORF1b) hedef olarak kullanılabilir (40, 41) .Testlerde kullanılan sekans bölgelerinden herhangi birinin belirgin bir avantaj sunduğuna dair net bir gösterge bulunmamaktadır (41). Amerika Birleşik Devletleri, Centers for Disease Control and Prevention (CDC) iyi performans gösterdiği için iki nükleokapsid protein gen hedefinin (N1 ve N2) kullanılmasını önermektedir (59). DSÖ ise E geninin ve RdRp geninin birlikte kullanılmasını hedefleyen doğrulayıcı bir test sistemi önermektedir (60). Bu sayede diğer koronavirüslerle potansiyel çapraz reaksiyonun önlenmesi, daha özgün tanı sağlanması hedeflenmektedir. Almanya'da tanı amaçlı iki moleküler hedef (M ve RdRp) seçilirken, Çin'de çeşitli genleri hedefleyen farklı tanı testleri kullanıma sunulmuştur. Virüs genomunda zamanla mutasyonların gelişmesi olasılığı göz önüne alınarak, testin en az bir korunmuş bölge ve bir spesifik bölge içermesi önerilmektedir. Ancak yaşanan bu aktif pandemi sürecinde elde edilen veriler sonrasında mevcut önerilerin güncellenebileceği unutulmamalıdır.

RT-PCR testlerinin özgüllüğü genellikle yüksek olsada duyarlılıklıkları %91-60 arasında değişmektedir (52). Çeşitli araştırmacılar, farklı gen bölgelerini hedefleyen gerçek zamanlı RT-PCR testlerini değerlendirmişlerdir. Chan ve ark. RdRp/Hel, S ve N genlerini hedefleyen üç RT-PCR testinin performansını karşılaştırdıkları çalışmalarında; COVID-19-RdRp/Hel testinin in-vitro olarak düşük saptama sınırına ve yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğunu, yani daha başarılı olduğunu bildirdirler (61). Vogelsve ark. DSÖ'nün önerdiği farklı protokolleri/kitleri karşılaştırdıkları çalışmalarında tümünün SARS-CoV-2'yi saptadığını yani kullanılabilir olduğunu, ancak düşük miktarda virüs içeren pozitif örneklerin saptanmasında farklılıklar olduğunu bildirdiler (62). Çok düşük viral yüke sahip örneklerde yanlış negatif veya yanlış pozitif sonuçlardan

kaçınmak için analizlerin tecrübeli bir uzman tarafından değerlendirilmesi ve/veya yeni bir örnekle testin tekrar edilmesi önemlidir (40).

Ülkemizde COVİD-19 tanısında bugüne kadar, çoğunlukla RdRP gen bölgesini hedef alan BiospeedySARS-CoV-2 (2019-nCoV) qPCR Detection Kit (Bioeksen R&D Technologies Ltd., Türkiye) testi, az sayıda merkezde ise ORF 1 ab ve N gen bölgelerini hedefleyen Coyotebio (Çin) testi kullanıldı. Bu testlerle ilgili duyarlılık, özgüllük, PPD ve NPD sonuçları sadece üretici firmaların sağladığı verilere dayanmakta, saha çalışmaları henüz kesin olarak bilinmemektedir.

RT PCR testinin tanıya ek olarak, hastaların izlenmesi veya izolasyonun sonlandırılması açısından kullanıldığı durumlar vardır. Temas öyküsü ve/veya klinik şüphesi olan kişilerde izolasyon sürelerinin ne kadar olması gerektiği, özellikle sağlık çalışanları söz konusuysa belirsizdir. Kişinin bulaştırıcı olması için canlı virüs saçması gerekir (63). NP ve OP örneklerinde viral RNA'nın saptanması her zaman canlı virüs varlığını göstermemekle birlikte, test pozitifliğinin uzadığı kişilerde ve izolasyon süresinin uzatılması daha güvenli olacaktır(64). Bu tür durumlarda serolojik testler gibi alternatif test yöntemleri yardımcı olabilir ancak konunun daha fazla araştırılması gerekmektedir.

Tüm dünyada tanıda RT-PCR testleri yaygın olarak kullanılırken, testin kimlere hangi sıklıkta uygulanması gerektiği, sonuçlarının yorumlanması, duyarlılıkları gibi konularda tartışmalarda devam etmektedir. Özellikle hastalığın klinik evrelerine göre viral saçılımın farklılıklar göstermesi nedeniyle, klinik uygulamalarda bu hastaların tanısında radyolojik incelemeler ön plana çıkmaktadır. Yapılacak serolojik çalışmalarla bu hastalarda antikor yanıtı olup olmadığının gösterilmesi bu konunun aydınlatılmasına yardımcı olabilir.

Aşağıdaki faktörler RT-PCR testinin yanlış negatif sonuçlanmasına neden olabilir:

a) Virüsün vakalarda dalgalı saçılım göstermesi
b) Örneğin uygun alınmaması ve örnekte solunum yolu epitel hücrelerinin yetersiz olması
c) Örneğin enfeksiyonun çok erken ya da geç evresinde alınması

d) Antiviral kullanılması
e) Örneğin uygun koşullarda taşınmaması, viral RNA'nın bütünlüğünün bozulması
f) Örnekte PCR'ın gerçekleşmesini baskılayan inhibitör maddelerin bulunması
g) Zaman içinde mutasyona bağlı hedef gen bölgelerinde değişiklikler olması

RT-PCR testi şüpheli COVID-19 vakalarının tanısı, enfekte kişilerle yakın teması olan kişilerin erken tanısı ve takibi için uygulanabilmektedir. Bazı özel durumlarda hiçbir şüphe veya temas öyküsü olmasa da COVİD-19 hastalığına yakalanması kendisi ve/veya çevresi açısından risk oluşturabilecek kişilere (cerrahi işlem öncesi, huzur evi çalışanları, sağlık personeli, hava yolu çalışanları, askeri personel vb.) erken tanı/asemptomatik vakaların taranması amacıyla test uygulanabilmektedir. RT PCR testi tarama testi olarak uygun olmamakla beraber bölgelerin sosyal, stratejik, ekonomik veya epidemiyolojik özelliklerine göre tarama amaçlı kullanılabilmektedir.

Testlerin daha hızlı sonuç vermesi ve daha kolay çalışılabilmesi için çeşitli sistemler geliştirilmekte ve kullanıma sunulmaktadır. Bazı hızlı multipleks moleküler solunum tanı panellerinde diğer solunum yolu patojenlerinin yanında SARS CoV-2 yer almaya başlamıştır(42). Ko-enfeksiyonlar olabileceğinden, COVID-19 olası vaka tanımına uyan tüm hasta örnekleri SARS CoV-2 için de değerlendirilmelidir (41).

Multipleks moleküler testler diğer solunum yolu viral patojenlerininde aranmasını sağladığından ayırıcı tanıda yararlıdırlar. Son yıllarda özellikle kullanım kolaylığı olan hızlı multipleks moleküler tanı testleri (point-of-care) öne çıkmaktadır. Bu testlerin önündeki en önemli engel maliyet olarak gözükmekle birlikte sağladıkları avantajlar nedeniyle yakın zamanda tanı laboratuvarlarında yaygınlaşacakları düşünülmektedir.

Son olarak, SARS-CoV-2 enfeksiyonlarının doğru teşhisi için hızlı, güvenilir, standardize ve kullanım kolaylığı olan moleküler sistemlerin geliştirilmesi, sonuçların kısa sürede elde edilmesi hastaların doğru yönetilmesineve enfeksiyon konrol önlemlerinin erken alınmasına büyük katkı sağlayacaktır.

6.6. Nükleik asit dizileme yöntemleri

Nükleik asit dizi analizleri yada sekanslama nükleotid baz diziliminin belirlenmesinde kullanılan yöntemdir. Daha önce bilinmeyen mikro-organizmların tanımlanmasını sağlamaları önemli bir avantajlarıdır. SARS CoV-2'nin ilk tanımlanmasında da önemli rol oynadılar. Nükleik asit dizileme yöntemleri zahmetli ve maliyeti yüksek bir yöntem olduğundan rutin tanıda kullanılmamaktadır. Toplumda dolaşan suşların genom yapısında mevcut olan veya gelecekte olası mutasyonları belirlemek için yeni nesil dizileme gibi ileri moleküler yöntemlere ihtiyaç duyulmaya devam edecektir. DSÖ, sekans verilerinin GenBank, GISAID gibi platform-larda paylaşılmasını önermektedir (65).

7. KAYNAKLAR

1. Robinson C, Loeffelholz MJ, Pinsky MA. Respiratory Pathogens. In: Loeffelholz M, Hodinka RL, Young SA, Pinksy BA, eds. Clinical Virology Manual. 5th ed. Washington, DC : ASM Books, 2016:258-61
2. Wertheim JO, Chu DK, Peiris JS, Kosakovsky Pond SL, Poon LL. A case for the ancient origin of coronaviruses. J Virol. 2013; 87:7039-7045
3. Jaiswal NK, Saxena SK. In: Medical Virology: From Pathogenesis to Disease Control. Classical Coronaviruses. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Singapore: Springer, 2020: 141-150
4. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. J Med Virol. Apr 2020;92(4):418-423. doi:10.1002/jmv.25681
5. WHO SARS Risk Assessment and Preparedness Framework 2004. World Health Organization. (erişim 12 Haziran 2020). https://www.who.int/csr/sars/en/ WHOconsensus.pdf.
6. MERS Situation Update November 2019 https://www.who.int/emergencies/mers-cov/en/.(erişim 10 Haziran 2020).
7. The World Health Organization (WHO) has officially named the disease caused by the novel coronavirus as COVID-19 [Internet]. Geneva: World Health Organization Press Conference https://www.who.int/emer-https://www.who.int/emer-gencies/diseases/novel-coronavirus-

2019. (erişim 10 Haziran 2020).
8. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. Nat Microbiol. 2020; 5:536–544. https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z.
9. Woo PCY, Lau SKP, Lam CSF, et al. Discovery of Seven Novel Mammalian and Avian Coronaviruses in the Genus Deltacoronavirus Supports Bat Coronaviruses as the Gene Source of Alphacoronavirus and Betacoronavirus and Avian Coronaviruses as the Gene Source of Gammacoronavirus and Deltacoronavirus J. Virol. 2012;86(7):3995-4008.doi:10.1128/JVI.06540-11
10. Cui J, Li F, Daszak P. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. Nat. Rev. Genet. 2018; 17:181–192.
11. Simas PVM, Barnabé ACS, Durães_Carvalho R. Bat coronavirus in Brazil related to appalachian ridge and porcine epidemic diarrhea viruses. Emerging Infectious Diseases. 2015; 21(4): 729_731. doi:10.3201/eid2104.141783
12. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature. 2020;579 (7798):270_273. doi:10.1038/s41586-020-2012-7
13. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: Implications for virus origins and receptor binding. Lancet 2020; 395:565–574. DOI: 10.1016/s0140-6736(20)30251-8
14. Alanagreh L, Alzoughool F, Atoum M. The Human Coronavirus Disease COVİD-19: Its Origin, Characteristics, and Insight into Potential Drugs and Its MechanismsPathogens. 29 Apr 2020;9(5):E331. doi: 10.3390/pathogens9050331.
15. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, Duan G. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19.Viruses. 27 Mar 2020; 12(4):372. doi: 10.3390/v12040372.
16. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. N. Engl. J. Med. 2020;382:727-733 doi:10.1056/NEJMoa2001017
17. Lam TT, Jia N, Zhang Y, et al. Identifying SARS-CoV-2-related coronaviruses in Malayan pangolins. Nature. 2020. https://doi.org/10.1038/s41586-020-2169-0.
18. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with

2019 novel coronavirus in Wuhan, China. The Lancet. 2020;395(10223): 497_506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5
19. Xiong C, Jiang L, Chen Y, Jiang Q. Evolution and variation of 2019-novel coronavirus. bioRxiv January 30, 2020 doi:10.1101/2020.01.30.926477
20. Yu W, Tang G, Zhang L, Corlett RT. Decoding evolution and transmissions of novel pneumonia coronavirus using the whole genomic data. ChinaXiv. 2020. doi:10.12074/202002.00033
21. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. Theproximal origin of SARS-CoV-2. Nature Medicine 2020;26:450-452.
22. The biggest mystery: what it will take to trace the coronavirus source. Nature, article.https://www.nature.com/articles/d41586-020-01541-z. (erişim: 05. Haziran2020)
23. Genomic epidemiology of hCoV-19.https://www.gisaid.org/epiflu-applications/next-hcov-19-app/. GISAID (erişim: 15. Haziran2020)
24. Park WB, Kwon NJ, Choi SJ, et al. Virus Isolation from the First Patient with SARS-CoV-2 in Korea. J Korean Med Sci. Feb 2020;35(7):84. https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e84
25. Wu A, Peng Y, Huang B, et al. Genome Composition and Divergence of the Novel Coronavirus (2019-nCoV) Originating in China. Cell Host Microbe. 2020;27(3):325-328. doi:10.1016/j.chom.2020.02.001
26. Chan JF, Kok KH, Zhu Z, et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. Emerging Microbes & Infections.2020;9(1):,221-236,doi: 10.1080/22221751.2020.1719902
27. Chu H, Chan JFW, Wang Y, et al. Comparative replication and immune activation profiles of SARS-CoV-2 and SARS-CoV in human lungs: an ex vivo study with implications for the pathogenesis of COVID-19, Clinical Infectious Diseases. 09 April 2020 https://doi.org/10.1093/cid/ciaa410.
28. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. Cell Press. April 16, 2020; 181: 271–280. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052.
29. Ge XY, Li JL, Yang XL, et al. Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor. Nature. 2013;503 (7477):535-538. doi:10.1038/nature12711

30. Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, Godbout K, et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase(ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. Circ. Res. 2000;87: E1–E9, doi:10.1161/01.res.87.5.e1.
31. Jain J, Gaur S, Chaudhary Y, et al. The molecular biology of intracellular events during Coronavirus infection cycle. VirusDis. 2020.https://doi.org/10.1007/s13337-020-00591-1.
32. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, et al. Cryo-EM Structure of the 2019-nCoV Spike in the Prefusion Conformation. bioRxiv2020,doi:10.1101/2020.02.11.944462
33. Kim D, Lee JY, Yang JS, Kim JW, Kim VN, Chang H. The Architecture of SARS-CoV-2 Transcriptome. Cell. 2020;181(4):914_921.e10. doi:10.1016/j.cell.2020.04.011
34. Ceraolo C, Giorgi FM. Genomic variance of the 2019_nCoV coronavirus. Journal of Medical Virology. 2020; 92: 522– 528. https://doi.org/10.1002/jmv.25700.
35. Tang X, Wu C, Li X, et al. On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. Natl. Sci. Rev. 2020;7(6):1012-1023.
36. MacLean OA, Orton RJ, Singer JB, Robertson DL. No evidence for distinct types in the evolution of SARS-CoV-2. Virus Evolution.2020;6(1). https://doi.org/10.1093/ve/veaa034.
37. WikipediaCOVID-19 testing [İnternet].(erişim 12 Haziran 2020). https://en.wikipedia.org/wiki/COVID-19_testing).
38. (SARS-CoV-2 Nucleic Acid Tests: progress of the active applications in the emergency use listing assessment pipeline [Internet]. Geneva: World Health Organization. (erişim 15.062020)https://www.who.int/diagnostics_laboratory/200519_eul_covid19_ivd_update.pdf?ua=1.
39. Covid-19 Rehberi Genel Bilgiler, Epidemioloji ve Tanı. Ankara: Sağlık Bakanlığı [erişim 12 Haziran 2020] https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/covid-19-rehberi/. COVID-19 Rehberi. Genel Bilgiler Epidemiyoloji ve Tanı.pdf
40. Hong KH, Lee SW, Kim TS, et al. Guidelines for Laboratory Diagnosis of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Korea. Annals of Laboratory Medicine. Sep2020; 40(5): 351-360. DOI: 10.3343/alm.2020.40.5.351
41. Tang YW, Schmitz JE, Persing DH, Stratton CW. Laboratory Diagnosis of COVID-19: Current Issues and Challenges. J Clin Microbiol. 2020;58 (6):e00512-20. Published 2020 May 26. doi:10.1128/JCM.00512-20

42. Loeffelholz MJ, Tang YW. Laboratory diagnosis of emerging human coronavirus infections -the state of the art. Emerg Microbes Infect. 2020;9(1):747-756. doi:10.1080/22221751.2020.1745095
43. Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. JAMA. 2020;323(18):1843–1844. doi:10.1001/jama.2020.3786
44. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) technical guidance: laboratory testing for 2019-nCoV in humans. Geneva:WHO [erişim 15 Haziran 2020]https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/laboratory-guidance)
45. Centers for Disease Control and Prevention. Interim guidelines for collecting, handling, and testing clinical specimens from persons for coronavirus disease 2019 (COVID-19) [erişim 15 Haziran 2020] https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/guidelines-clinical-specimens.html
46. Pan Y, Zhang D, Yang P, Poon LLM, Wang Q. Viral load ofSARS-CoV-2 in clinical samples. Infectious Diseases. The Lancet. 2020;24:30113–30114.https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30113-4.
47. Zou L, Ruan F, Huang M, et al. SARS-CoV-2viral load in upper respiratory specimens of infected patients. N Engl JMed. 2020;382:1177–1179. https://doi.org/10.1056/NEJMc2001737
48. Zhang W, Du RH, Li B, et al. 2020. Molecular and serological investigation of2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes.Emerg Microbes Infect 9:386–389
49. Wolfel R, Corman VM, Guggemos W. et al. Virological assessment of hospitalized patients withCOVID-2019. Nature 2020;581: 465–469. https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x
50. Kim Jm, Chung Ys, Jo Hj, et al. Identification of coronavirus isolated from a patient in Korea with COVID-19. Osong Public Health Res Perspect. 2020; 11(1): 3-7, http://dx.doi.org/10.24171/j.phrp.2020.11.1.02
51. Altındiş M , Toptan H . SARS CoV 2 Laboratuvar Tanısı. J Biotechinol & Strategic Health Res. 2020; 4: 76-84. https://doi.org/10.34084/bshr.726126.
52. Mathuria PC, Yadav R, Rajkumar. Laboratory diagnosis of SARS-CoV-2 - A review of current methods. Journal of Infection and Public Health. Available online 7 June 2020. In Press, https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.06.005.

53. Robbiani DF, Gaebler C, Muecksch F. et al. Convergent antibody responses to SARS-CoV-2 in convalescent individuals. Nature (2020). https://doi.org/10.1038/s41586-020-2456-9.
54. (Linlin Bao, Wei Deng, Hong Gao, et al. Reinfection could not occur in SARS-CoV-2 infected rhesus macaques. bioRxiv. 2020 https://doi.org/10.1101/2020.03.13.990226.
55. Perkmann T, Perkmann-Nagele N, Breyer MK, et al.Side by side comparison of three fully automated SARS_CoV-2 antibody assays with a focus on specificity .medRxiv 2020.06.04.20117911. doi: https://doi.org/10.1101/2020.06.04.20117911.
56. Yu X, Sun S, Shi Y, Wang H, et al. SARS-CoV-2 viral load in sputum correlates with risk of COVID-19 progression.Crit Care.2020;23;24 (1):170.
57. Liu Y, Yan LM, Wan L, Xiang TX. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. Lancet Infect Dis. 19 Mar 2020;20(6):656-657.
58. Lui G, Ling L, Lai CK, et al. Viral dynamics of SARS-CoV-2 across a spectrum of disease severity in COVID-19. Journal of Infection. 18 Apr 2020;S0163-4453(20)30225-5. doi:10.1016/j.jinf.2020.04.014.
59. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al. Washington State 2019-nCoV Case Investigation Team. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. NEngl J Med 2020; 382:929–936. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001191
60. Corman VM, Landt O, Kaiser M, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-timeRT-PCR. Euro Surveill. 2020;25(3). https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES .2020.25.3.2000045
61. Chan JF, Yip CC, To KK. et al. Improved molecular diagnosis of COVID-19 by the novel, highly sensitive and specific COVID-19-RdRp/Hel real-time reverse transcription-polymerase chain reaction assay validated in vitro and with clinical specimens. Journal of Clinical Microbiology. 2020; 58 (5) e00310-20; DOI:10.1128/JCM.00310-20
62. Vogels CB, Brito AF, Wyllie AL, et al. Analytical sensitivity and efficiency comparisons of SARS-COV-2 qRT-PCR primer-probe sets. medRxiv. 2020. DOI: 10.1101/2020.03.30.20048108
63. Isakbaeva ET, Khetsuriani N, Beard RS, et al. SARS-associated coronavirus transmission, United States. Emerg Infectious Diseases. 2004; 10(2):225–231. https://doi.org/10.3201/eid1002.030734
64. Lan L, Xu D, Ye G, et al. Positive RT-PCR Test Results in Patients

Recovered From COVID-19. JAMA. 2020;323(15):1502–1503.doi:10.1001/jama.2020.2783

65. Ai JW, Zhang Y, Zhang HC, Xu T, Zhang WH. Era of molecular diagnosis for pathogen identification of unexplained pneumonia, lessons to be learned. Emerg Microbes Infect. 2020; 9:597–600. https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1738905

BÖLÜM 03

COVID-19 Pandemisinde Dezenfeksiyon ve Sterilizasyon Açısından Bilinmesi Gerekenler

Prof. Dr. Cüneyt ÖZAKIN

Bursa Uludağ Üniversitesi
Temel bilimler Bölümü
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
ozakin@uludag.edu.tr

COVID-19 PANDEMİSİNDE DEZENFEKSİYON VE STERİLİZASYON AÇISINDAN BİLİNMESİ GEREKENLER

KAYNAKLAR

Anahtar kelimeler: COVID-19, sterilizasyon, dezenfeksiyon
Keywords: COVID-19, sterilisation, desenfection

COVID-19 hastalığının etkeni olan SARS-COV-2 olarak isimlendirilen etken, zarflı bir virüs olması nedeniyle düşük düzey dezenfeksiyon ile elemine edilebilmektedir (1, 2). Çözücü niteliği olan sabun ve deterjanlar da virüsün zarfına etki ederek inaktif hale gelmesini sağlamaktadır.

Genel olarak bakıldığında SARS-COV-2, Transient Sponioform Encephalopati etkeni Prionlar gibi Sterilizasyon, Dezenfeksiyon ve Antisepsi kavramları bütününde herhangi bir değişikliğe sebep olmayan, oldukça kolay elemine edilebilen bir etken olmasına karşın, salgın için ana unsur insanların davranışlarındaki kontrolsüzlük olmuştur.

Alınacak kişisel koruyucu tedbirlere rağmen bulaş hava, yer ve yüzeyler aracılığı ile gerçekleşmektedir. Yer ve yüzeyden bireylere geçiş, elle bu yüzeylere teması sonrası ele geçen virüsün, el antisepsisi uygulamasındaki eksiklik ve yetersizlikten dolayı bireylerin kendilerinin veya başka bireylerin mukozalarına temas ederek virüsü aktarmaları ile oluşmaktadır. Etken ile mücadelede bu nedenle hem hava, hem yüzeyler hem de eller üzerinde bulunabilecek olan virüsü hedeflemelidir.

Dezenfeksiyon uygulaması hedeflenen mikrobisidal etkinliğe göre yüksek, orta ve düşük düzey olarak sınıflandırılır (3). Mikobakteriler dışındaki vejetatif bakterilere, zarflı virüslere ve bazı mantarlara hedefleyen Düşük Düzey Dezenfeksiyon COVID:-19 etkeni için de yeterlidir (3, 4).

Yer-yüzey dezenfeksiyonunda kullanılabilecek ajanlar 1/10-1/100 oranında sulandırılmış çamaşır suyu veya 500-5000 ppm klor sağlayan klor tablet gibi klor sağlayıcılar, dörtlü amonyum bileşikleri, süper okside su, klor dioksit, hidrojen peroksit olarak sıralanabilir (1, 3 ,4).

Yüzey dezenfeksiyonunda Ultraviyole germisidal ışınlama gibi metodlar ile hidrojen peroksit, alkol gibi kimyasalların kullanımı yüzeylerin özelliklerine göre değerlendirilmektedir (5, 6).

Ultraviyole germisidal ışınlama açısından, özellikle UV-C kullanımı ile ilgili SARS açısından daha önce yapılmış çalışmalar referans olarak alınmaktadır. Bu bilgilere göre UV-C nin 200-280 nm aralığında 254 nm civarı dalga boyunda 2-5 mJ/cm2 enerji aktarımı SARS virüsüne öldürücü etki sağladığı, güvenli bir etkinlik açısından bu enerji düzeyinin 60mJ/cm2 olacak düzeyde olması gerektiği ifade edilmektedir (5). UV-C hem COVID-19 hastaları veya şüphelilerinin bulunduğu ortamlardaki hava sterilizasyonu amacıyla günümüze kadar tüberküloz hastalarının bulunduğu ortamlarda kullandığımız tavan aydınlatması yapan UV lambalarının kullanımı yanı sıra, UV-C önünden düzenli hava geçişi sağlanan kapalı cihazlar kullanılmaktadır. Mobil odalar arasında taşınabilir hava dezenfektörlerinde ve merkezi havalandırma sistemlerinde temiz alınan hava dışında yeniden sirküle edilen havanın dezenfekte edilerek sürece dahil edilmesinde de kullanımının genişleyeceği bir döneme doğru gittiğimizi de görmekteyiz. UV-C üretmek üzere klasik lambalardan dalga boyu ayarlanarak UV-C

üretiminin yapılabildiği LED lambaların kullanımının yaygınlaştığı da, bu süreçte gördüğümüz bir gelişmedir. Güncel olarak kullanılan SARS-COV-2 ile kontamine olmuş veya olma riski taşıyan tekrar kullanılabilir tıbbi ekipmanların, örneğin koruyuculuk düzeyi yüksek solunum maskelerinin yüzeyinin virüsten arındırılması için de kullanım alanı bulabilmektedir (5-7).

UV ışınlarının etkin olabilmesi için nem oranın % 50- 60'ın altında olması gereklidir. Yüzeylerde organik madde varlığında etkinlik azalmakta olduğundan ön temizliğin yapılması gerekmektedir. Ayrıca, insan cilt ve gözüne zararlı etkileri nedeniyle koruyucu tedbirlere dikkat etmek te önem taşımaktadır. UV nin etki mesafesi 1-2 metre ile sınırlı olup doğrudan temas ettiği yüzeylerde etkilidir (3, 7).

Hidrojen peroksit buhar hali ile tek veya gümüş ile olan karışım olarak hem ortam havası hem de ortamda bulunan araç ve gereçlerin yüzey dezenfeksiyonu amacı ile kullanım alanı bulabilmiştir(8). Hidrojen peroksitin organik madde varlığında etkisi belirgin ölçüde azalmaktadır. Bu nedenle uygulama öncesinde temizlik yapılması gereklidir. Maruziyet sınırı nedeniyle uygulayıcıların özel tedbir alması yanı sıra hasta odasında hasta veya sağlık çalışanı varlığında kullanılamaması, uygun şartlarda kullanıldığında da odanın bir süre kullanılmaması gerekliliği aktif kullanımını kısıtlayıcıdır (3).

Alkol, etil alkol, izopropil alkol ve n-propanal olarak %70 konsantrasyonu ile kısa sürede SARS-COV-2 nin inaktive olmasını sağlayarak, tıbbi ekipmanların yüzey dezenfeksiyonunda, siperlik gibi yeniden kullanılabilir özelliği olan basit ekipmanların yeniden güvenli kullanımını sağlamak amacı ile kullanılmaktadır (3, 4).

Ellere SARS-COV-2 geçişi veya şüphesi durumunda, elde hijyen sağlamak amacıyla en fazla tercih edilmesi gereken uygulama, su ve sabunla en az 20 saniye boyunca el yıkama yapılmasıdır. Su ve sabuna ulaşmada bir problem var ise veya ardışık el hijyeni uygulanması gerektirecek bir durum ile karşı karşıya olunduğu durumda, %70 oranında alkol ile 30 saniye süreyle yapılacak el ovalama el hijyeni sağlamak için uygun olacaktır. Aynı şekilde alkol içeren bileşikler de, içerdiği alkol ve diğer antiseptik

maddeler göz önüne alındığında etkin el antisepsisi sağlayabilir (2-4).

Temel de SARS-COV-2'ye karşı çok yüksek etkinlikte bir uygulamaya gerek görülmemekle birlikte hava, yüzeyler ve elde bulunabilme olasılığına karşı yapılacak işlemlerin bulaş zincirini kırmak ve pandemi hızını düşürmek için kusursuzca uygulanması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Sehulster L, Chinn RY; CDC; HICPAC. Guidelines for environmental infection control in health-care facilities. Recommendations of CDC and the Health care Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). MMWR Recomm Rep. 2003Jun 6;52(RR-10):142.
2. World Health Organization (WHO). 2002. Prevention of Hospital-Acquired Infections: A Practical Guide. 2nd ed. WHO/CDS/CSR/EPH/2002/12.
3. Dezenfeksiyon Antisepsi Sterilizasyon Rehberi V.1.0, Perçin Renders D, Metin D.Y. Eds. Metin Eskidağ Matbaa, Zeytinburnu, İstanbul. 2019.
4. Https://www.health.gov.au/sites/default/files/documents/2020/03/coronavirus-covid-19-environmental-cleaning-and-disinfection-principles-for-health-and-residential-care-facilities.pdf(26/03/2020).
5. Chun-ChiehTseng&Chih-ShanLi (2007) Inactivation of Viruses on Surfaces by Ultraviolet Germicidal Irradiation, Journal of Occupational and Environmental Hygiene, 4:6, 400-405.
6. Http://www.iuva.org/IUVA-Fact-Sheet-on-UV-Disinfection-for-COVID-19 (30.04.2020)
7. Rutala WA, Gergen MF, Weber DJ. Room decontamination with UV radiation. Infect Control Hosp Epidemiol 2010; 31:1025-1029.
8. Berrie E, Andrews L, Yezli S, Otter JA. Hydrogen peroxide vapour (HPV) inactivation of adenovirus. LettApplMicrobiol 2011; 52:555-558.

BÖLÜM 04

COVID-19 Genel Bakış

Doç. Dr. Yasemin HEPER

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
yheper@uludag.edu.tr

COVID-19 -GENEL BAKIŞ

Giriş

Bulaşma yolları

Epidemiyoloji

Patogenez

İnkübasyon süresi

Hastalık spektrumu ve risk grupları

Klinik ve Laboratuvar

Tedavi ve korunma

Kaynaklar

Anahtar kelimeler: Covid-19, bulaşma yolları, patogenez, klinik bulgular

Keywords: Covid-19, transmission, pathogenesis, clinical manifestations

Giriş

Kısa sürede pandemiye dönüşen Covid-19, bilinen pek çok türünden bazıları hafif (örneğin soğuk algınlığı) bazıları ağır solunum yolları enfeksiyonlarına yol açabilen korona virüslerin yeni ortaya çıkan bir türüyle oluşmuştur. Gerek insan, gerekse hayvanlarda çok yaygın bir virüs grubu olduğu için korona virüslerin dünyadan yok olması söz konusu değildir. Korona virüsler sık mutasyona uğrama kapasitesindedir ve bu nedenle yeni türlerinin ortaya çıkması şaşırtıcı ve beklenmedik bir durum değildir. Zaman içinde yeni türleri ile yeni salgınlar da gelişebilir. Özellikle rezervuar olan hayvanlardan insana adapte olan türler daha tehlikeli olabilir. İnsanların vahşi doğaya yaptıkları, bunların insana bulaşma riskini arttıran önemli bir faktördür [1]. Etken olan SARS-CoV-2'nin detaylı özellikleri diğer bölümlerde işlenmiştir.

Pandemiye yol açmasında; damlacık yolu gibi kolay kontrol edilemeyen bir yolla çabucak bulaşması, yeni bir tür olduğu için toplumlarda hiç bağışık birey bulunmaması, özgül ilaçların ve aşısının olmaması ile yoğun nüfus, seyahat, ticaret vs gibi nedenlerle Dünyanın çok küçülmesi rol oynamıştır. Bu arada korona virüs enfeksiyonlarının ne kadar bağışıklık bıraktığı, benzer türler arasında çapraz bağışıklık olup olmadığı da henüz iyi bilinmemektedir.

Aslında büyük oranda asemptomatik veya hafif seyretmesi, pek çok enfeksiyona benzer şekilde neredeyse sadece risk faktörü olanlarda ağır seyretmesine rağmen aynı anda çok sayıda insanın enfekte olması, kümülatif olarak çok sayıda ağır hastanın ortaya çıkmasına yol açmış ve bazı ülkelerde sağlık sistemlerinin kapasitesi (yatak, malzeme, cihaz, sağlık personeli ve parasal) yetersiz kalmıştır. Sonuçta gerek sağlık, gerekse ekonomik olarak büyük bir krize yol açmıştır.

Bu bölümde genel özellikler kısaca özetlenmiş olup, detaylar diğer bölümlerde ele alınmıştır.

Bulaşma yolları

Temel olarak damlacık enfeksiyonu ile solunum yolundan alınarak bulaşır.

Damlacıklar aerosollere göre daha iri ve ağır parçacıklar olduğu için havada kalış süreleri uzun değildir, birkaç dakikada yere iner. Bu şekilde yüzeylere de virüs bulaşır.Kontamine yüzeylerden ellerle burun ve gözlerden girebilir. Sindirim yoluyla bulaşmadığı düşünülmektedir.

Öksürük ve yüksek viral yük nedeniyle semptomatik kişiler asemptomatiklere göre çok daha bulaştırıcı olsa da asemptomatiklerin diğerleri gibi fark edilip izole edilememeleri bulaştırmada rol oynamalarına yol açar. Ancak asemptomatiklerin gerçekte ne kadar bulaştırıcı olduğu bilinmemektedir [2]. Konuşma sırasında en az 1,5 metreye ulaşan 3000, hapşırma sırasında ise 2 milyon damlacık saçılmaktadır.Deneysel olarak sadece damlacıkla değil, aerosollerle de bulaşabileceği gösterilmiştir. Bu durumda havada kalış süresi de artar.

Çeşitli yüzeylerde virüsün dayanma süreleri ile ilgili çalışmalar yapılmıştır[3]. Aerosollerle havada 3 saat, bakır yüzeylerde 4 saat, kartonda bir gün, paslanmaz çelikte 2 gün, plastikte 3 gün infektivitelerini koruyabilecekleri gösterilmiştir.

Hasta odalarından temizlik öncesi ve sonrasında yüzeylerden alınan örneklerde temizliğin yüzeylerdeki virüsü yok etmede etkili olduğu bulunmuştur [4, 5]. Tuvaletlerden alınan örneklerde ve dışkıda da virüs saptanmıştır. Oral-fekal bulaştan çok, çevresel kontaminasyonla yüzeylerden bulaşma olabileceğinden tuvalet ve el hijyeni önemlidir.

Dış ortamda 4°C'da günlerce canlı kalmakla birlikte, 30°C gibi yüksek ısılarda bu süre daha kısadır. Zarflı bir virüs olduğundan sabun, deterjan, alkol ve tabii ki dezenfektanlarla çabucak inaktif hale gelir. Güneş ışınları, içerdiği UV nedeniyle virüsü kısa sürede inaktif hale getirir. Bu nedenlerle güneşli sıcak günlerde açık havada bulaşma riski düşükken, klimalarla serinletilen, havanın her yerde dolaştığı kapalı ortamlarda bulaşma riski çok daha fazladır.

Tümü enfeksiyona duyarlı olan bir toplulukta enfekte bir kişinin etkeni aldıktan sonra bulaştırıcı olduğu dönem boyunca kaç kişiye enfeksiyon bulaştıracağına "Hastalığın Bulaştırma Katsayısı – R0 değeri" denir. R0 > 1 ise mevcut her enfekte birey, birden fazla yeni enfekte bireye neden

olacaktır, yani salgın gelişir. Yapılan modellemelerde COVID-19 için İtalya'da R0 2.76-3.25 arasında, Çin'de ortalama R0 3.28, ortanca R0 2.79 olarak bildirilmiştir. En yüksek R0 değeri pandeminin başında Diamond Princess Gemisi'nde 14.8 olarak bildirilmiştir. Türkiye için yapılan hesaplamalarda R0 değeri salgının 10. gününde 9.6 iken, 45. günde 1.30 saptanmıştır. Hastalığı bulaştırma katsayısı, salgında belirli aralıklarla hesaplanmalı ve salgının takip kriterlerinden biri olarak değerlendirilmelidir[6]. Alınacak önlemleri belirlemede ve önlemlerin etkinliğini değerlendirmede de kullanılır.

Epidemiyoloji

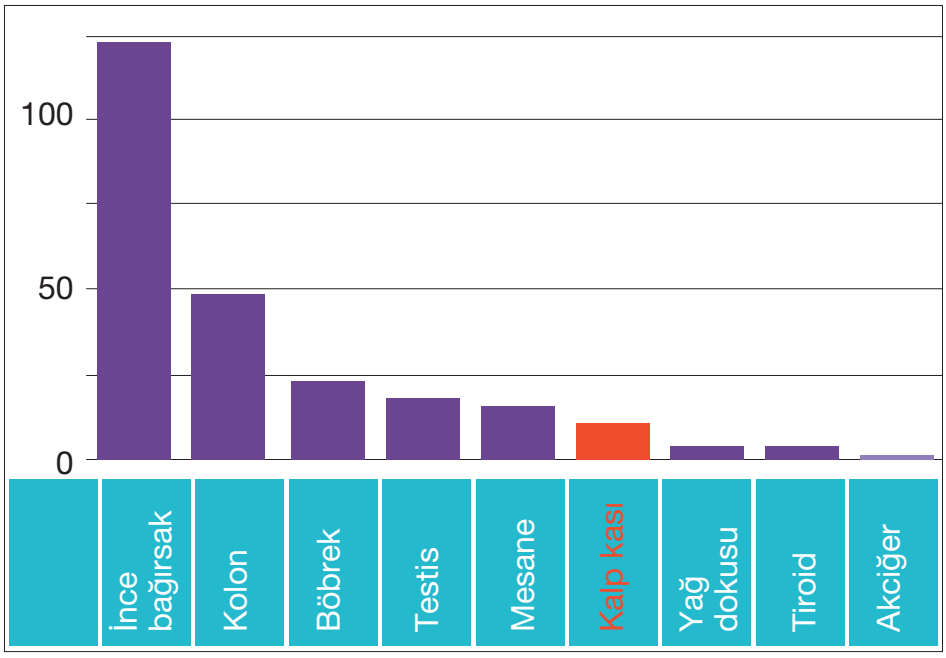
Dünyadaki tüm ülkelerden olgu bildirimi yapılmaktadır. Güncel verilere DSÖ'nün https://www.who.int/emergencies/diseases/novelcoronavirus-2019 ve Türkiye Hudut ve Sahiller Sağlık Genel Müdürlüğünün https://www.seyahatsagligi.gov.tr/Site/koronavirus adresinden ulaşılabilir.

Patogenez

Virüsün hedef hücreye tutunmada ve girmede kullandığı moleküller SARS etkeni ile aynıdır: Hücreye ACE2 (Angiotensin dönüştürücü enzim2) ile tutunup, TMPRSS2 (hücresel transmembran proteaz serin 2) aracılığı ile girerek replike olur. Bu virüsün ACE2 afinitesi SARS'a göre çok daha fazladır, bu da güçlü infektivitesini açıklar.

Her iki molekül de pek çok organda bulunur, ekspresyon miktarı ve dinamikleri de değişkenlik gösterir. Doğal olarak virüsün bu moleküllere sahip tüm organları ve sistemleri enfekte etmesi mümkündür. Sonuçta farklı organlara ait bulgular ortaya çıkar.

ACE2 sadece solunum sisteminde değil, ince bağırsak, duodenum, safra kesesi, kalp, böbrek ve testis gibi pek çok organda bulunur, üstelik solunum sistemi en fazla bulunduğu organ da değildir. (Şekil-1). TMPRSS2 de özellikle epitelyal hücrelerde olmak üzere prostat, meme, safra kesesi, böbrek, kolon, ince bağırsak, pankreas, over, tükrük bezi, mide ve akciğerde bulunur.



Şekil-1: Normal koşullarda çeşitli organlarda ACE2 ekspresyon düzeyleri [7].

ACE2 ile Covid-19 ilişkisine "Enfeksiyon Hastalıkları Uzmanı Gözüyle Covid-19 ve Kalp" bölümünde daha detaylı yer verilmiştir.

Virüsün hızla çoğalması sonucunda interferonlar, interlökinler, kemokinler, koloni stimüle edici faktörler, tümör nekrozis faktör gibi çeşitli sitokinler hızlı ve masif şekilde üretilir, sistemik inflamatuar yanıt tetiklenir. Kontrolsüz tetiklenebilen immün yanıt, mortaliteye kadar gidebilen sitokin fırtınasına yol açabilir. Bazı hastalarda T hücrelerde oluşan masif aktivasyon sonucunda T helper 17 (Th17) ve sitotoksik CD8+ T hücreleri bir hipoimmüniteye yol açabilir[8]. Özellikle ağır hastalarda progresif bir inflamasyon, mekanizması tam anlaşılamayan lenfopeni ve alışılmışın dışında bir hiperkoagülasyon dikkat çekicidir[9]. Hastalar sekonder enfeksiyonlar ve sepsisle komplike olabilir.

Çok sayıda organın etkilenmesi hem reseptörlerin varlığı nedeniyle doğrudan viral invazyona, hem de inflamasyon kaynaklı dolaylı nedenlere bağlıdır.

Covid-19'un ağır ya da mortal seyretmesiyle ile ilişkili bulunan komorbiditelerde nedene yönelik pek çok çalışma yapılmıştır. İlerleyen yaş, erkek cinsiyet, sigara kullanımı, obezite, hipertansiyon, diyabet gibi bazı hastalıklarda ACE2, TMPRSS2, immün yanıtta rol oynayan CD147 ve bazı ligandların gen ekspresyonlarında anlamlı artışlar, tersine koruyucu rol oynayan SLC6A19 ekspresyonunda eksiklik saptanmış[10], kadınların avantajlı olmasında hormonal nedenler, X'e bağlı immünoregülatör genlerin etkisi, innateimmünitelerinin daha güçlü olması, viral enfeksiyonlarda IL-6 üretimlerinin daha az olması gibi mekanizmalar üzerinde durulmuştur[11].

İnkübasyon süresi

Farklı olgu serilerinde inkübasyon süresi ortalama 5-7 gün (2-14 gün) arasında bildirilmiştir. Net olarak tanımlanabilen temas ve semptomları mevcut 181 konfirme hastada yapılan bir çalışmada da median inkübasyon süresi 5.1 gün saptanmış, hastaların %97.5'inde semptomların 11.5 güne kadar ortaya çıktığını, matematiksel modele göre her 10.000 hastadan 101'inin daha geç, yani 14. günden sonra semptomatik hale gelmesinin mümkün olduğunu belirtmişlerdir [12]. Bu sonuçlar diğer yayınlarda da çok benzerdir.

Hastalık spektrumu ve risk grupları

Klinik spektrumu asemptomatik olgulardan ölüme kadar değişebilir. Asemptomatik olguların prevalansı net olarak bilinmemektedir. Temaslıların taranmasında saptanan asemptomatik olgular dikkatle değerlendirildiğinde büyük çoğunluğunda aslında önemsenmeyen semptomlar olduğu bildirilmiştir[2]. Değişik ülke ve popülasyonlara ait tarama kohortları değerlendirildiğinde, SARS-CoV-2 taraması yapılan farklı gruplarda virüs pozitiflik oranları %0.8-69.8 olarak saptanmış, pozitiflerin içinde asemptomatiklerin oranının % 42.4-96.0 arasında önemli değişkenlik gösterdiği görülmüştür[13]. Asemptomatik seyir ile ilgili bilgiler henüz yetersizdir.

Semptomatik hastaların büyük çoğunluğunun hafif seyrettiği (muhtemelen en az %80), sadece az bir kısmının klinik olarak yatış gerektirecek kadar

ağırlaştığı bilinmektedir. Çalışmalardaki popülasyon ve tanımlardaki farklılıklar nedeniyle net bir oran vermek mümkün olmasa da büyük kohortları kapsayan iki metaanalizlerden örnek vermek gerekirse, salgının erken dönemine ait, Çin'den yayınlanan olgulara dayalı metaanalizde verileri tam olan 656 hastada yoğun bakıma yatış oranı %20.3, genel mortalite %13.9 saptanmışken[14], 1556 hastanın verilerinin değerlendirildiği başka bir metaanalizde; komplikasyon gelişen kritik hasta oranı %9, yoğun bakıma yatanların oranı %7.3, mekanik ventilasyon ihtiyacı %3.4 ve mortalite %2.4 bulunmuştur[15].

Enfeksiyonu kapma açısından herkes duyarlıdır, ancak ağır seyir ve mortalite çok büyük çoğunlukla ileri yaş ve komorbid durumlarla doğrudan ilişkilidir. Olgu serilerinin köken aldığı ülke ve çalışmalara alınan hasta gruplarına göre oransal farklılıklar olmakla birlikte; ileri yaş, erkek cinsiyet, sigara kullanımı, obezite, diyabet, hipertansiyon, kardiyovasüler hastalık, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kanser, kronik karaciğer hastalığı, demans, serebrovasküler olay gibi komorbid durumların varlığı ağır seyir ve mortalite açısında önemli risk faktörleridir.

İtalya'da Covid-19'dan ölen 3200 hastanın verilerine bakıldığında ölen hastaların ortalama yaşlarının 78.5 olduğu ve ulusal kohortlarına (median yaş 63) kıyasla 15 yaş daha fazla olduğu saptanmıştır. Ölenlerin sadece %29.4'ü kadındır. Ölen kadınların median yaşı 83 iken, erkeklerde 79 bulunmuştur. Yine aynı raporda ölen hastalardan ek hastalıkları ile ilgili verileri tam olan 481 hastanın sadece %1.2'sinde eşlik eden bir komorbidite olmadığı, %23.5'unda bir, %26.6'sında iki, %48.6'sında ise üç veya daha fazla komorbidite olduğu bildirilmiştir[16]. İtalyan kohortunda hastaların dünyanın diğer yerlerine göre daha yaşlı olması dikkat çekicidir. Çin raporlarına bakıldığında ortalama yaş 47 saptanmıştır[17]. Yaş farkının gerek mortalite, gerekse komorbidite türü ve oranlarını etkileyeceği aşikardır. Ancak değişik kohortlarda genç yaşta gerçekleşen ölümlerde de hemen daima altta yatan en az bir önemli komorbidite olduğu görülmektedir.

Cinsiyet farklılığı da dikkat çekicidir[11]. Gerek Çin, gerekse Avrupa'da (Fransa, İsviçre, İtalya, İspanya, Almanya) erkeklerde mortalitenin kadınlara göre en az bir misli fazla olduğu görülmektedir. Kardiyovasküler hastalığı olan erkekler mortalitenin en yüksek olduğu grup olarak görünmektedir[18].

Covid-19 tanısı alanlarda erkek/kadın oranı 1 iken, hastaneye yatanlarda 1.5, yoğun bakıma yatanlarda 2-3, ölenlerde 1.8-2.2 civarındadır[18].

İncelenen hasta popülasyonu ve zamanına göre farklı mortalite oranları göze çarpar: İtalya'da %13,6, Brezilya'da %6,98, Çin'de %5.5 veya %2.4 gibi oranlar örnek verilebilir [15, 19, 20]. Aynı ülkede de bölgesel farklılıklar olabilir. Örneğin Çin'de Pekin'de bildirilen %0.9 mortalite oranı Wuhan ve ülke genelinden belirgin olarak düşüktür[21]. Almanya'dan bildirilen mortalite de %0.5-1.1'dir[22]. Salgının başlangıcına göre de gelişen tanı testleri, tanı algoritmalarındaki değişiklikler, sağlık hizmetlerinin kapasitesi ve kalitesi, tedavi yaklaşımlarındaki gelişmeler ve istatistiklere alınma kriterleri gibi pek çok neden mortalite oranlarını etkilemekte ve değişmesine yol açmaktadır. Mortalite oranları genellikle semptomatik olgulara dayanmaktadır, yani *hastalık* mortalitesidir. Asemptomatik seyir oranı bilinmediği sürece *enfeksiyonun* toplam mortalite oranı bilinemeyecektir.

Klinik ve Laboratuvar

Başlangıçta sadece ağır bir solunum yolu enfeksiyonu olduğu düşünülen Covid-19'un geniş bir klinik spektrum gösterdiği bir süre sonra anlaşılmış ve pek çok organın etkilendiği görülmüştür. Olgu serisi ve meta-analizler incelendiğinde klinik bulguların zaman (salgının başlangıcı ile şimdi) ve ülkeye/bölgeye göre bazı değişiklikler gösterebildiği görülür. Nedeni virüste meydana gelen değişiklikler, ırksal/genetik farklılıklar, vaka tanımlarının değişmesi veya daha büyük olasılıkla zamanla bulguların daha dikkatle ele alınması olabilir.

Salgının en başından itibaren klinik ve laboratuvar bulgularının bildirildiği çok sayıda olgu serisi yayınlanmıştır. Bunların değerlendirildiği meta-analizlere bakıldığında en sık semptomun ateş olduğu, bunu sırasıyla öksürük, dispne, kas ağrıları ve halsizlik, balgam çıkartma, boğaz ağrısı, baş ağrısı, titreme, iştahsızlık, diyare, bulantı, kusma, burun akıntısının izlediği görülmektedir[14, 23–27]. Başvuru septomlarında dikkati çeken ve salgının başlangıcında farkedilmemiş olan bir sempton da anosmidir[28]. Dispne, gastrointestinal semptomlar gibi bazı semptomların başvuru anında var olması ağır klinik seyre gidiş açısından anlamlı bulunmuştur. Ateş erişkinlerde çocuklara göre bir misli fazla görülürken, bulantı-kusma

çocuklarda daha belirgindir. Hastalar solunum sistemi semptomları olmaksızın sadece diyare, bulantı, kusma gibi gastrointestinal semptomlarla (% 10-15) başvurabilir. Ateş saptanan hastaların yarıya yakınında ateşin başvuru sırasında olmayıp sonraki günlerde ortaya çıkabildiği görülmüştür. Erken dönemde sadece anosmi, bazen de baş ve kas ağrıları olabilir. Ateş ve öksürük sonraki günlerde eklenebileceği gibi özellikle hiçbir risk faktörü taşımayan hastalarda bu bulgular hiç gelişmeden de kendini sınırlayabilir.

Kabaca oran verilirse; ateş %80, öksürük %65, dispne %18, halsizlik %40, miyalji %20, balgam çıkarma %30, boğaz ağrısı %13, anosmi %10, burun tıkanıklığı %4, burun akıntısı %4, bulantı-kusma %7, diyare %8, baş ağrısı %12, titreme %15, olarak belirtilebilir, ancak farklı kohortlarda oranların biraz değişiklik gösterebildiği unutulmamalıdır.

Daha nadir de olsa dikkat çekici deri bulguları da bildirilmiştir[29]. Kraniyal sinir tutulumları, şuur bozukluğu, konvülsyon, serebrovasküler olaylar ve Guillian-Barre Sendromu olmak üzere bazı nörolojik tablolara yol açabileceği görülmüştür[30,31]. Hastalığın seyri sırasında solumun sisteminden sonra özellikle kardiyovasküler sistem olmak üzere, karaciğer ve böbrek de ciddi şekilde etkilenebilir[32–35].

Başvuru sırasında laboratuvar bulgularında löksit sayısı normal olabileceği gibi lökopeni de saptanabilir. Lenfopeni dikkati çekicidir. CRP ve diğer akut faz reaktanları viral enfeksiyonlara uygun miktarlarda yükselir. Olguların ortalama dörtte birinde karaciğer enzimleri da artar. Hastalığın şiddeti ile paralel olarak D-dimer, kardiyak enzimler, prokalsitonin, ferritin giderek yükselir, böbrek hasarını gösteren laboratuvar parametreleri bozulur, lenfopeni derinleşir. Ağır hastalarda başta IL-6 olmak üzere sitokin fırtınasına ait laboratuvar kanıtları saptanabilir.

Özellikle akciğerler etkilendiğinden akciğer grafisi ve tomografisi önemlidir. Pnömonisi olan olgularda erken dönemde en sık saptanan bulgu daha çok bilateral görülen, periferik yerleşimli,multiple buzlu cam alanlarıdır. Asemptomatik olgularda bile saptanabileceği bildirilmiştir. Gerek buzlu cam opasitelerinin, gerekse diğer bölümlerde detaylı olarak incelenen diğer radyolojik bulguların bazıları tipik olarak tanımlansa da, Covid-19'a özgü veya patognomik bulgular olmadığı unutulmamalıdır[36].

Klinik ağırlık açısından tanı kriterleri konusunda ortak bir görüş birliği yoktur. Farklı ülkelerde farklı tanım ve derecelendirme kriterleri kullanılmaktadır[37]. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflandırması şöyledir:

- **Hafif:** Komplike olmayan viral üst solunum yolu enfeksiyonu
- **Pnömoni:** Ağır pnömoni bulgusu ve oksijen desteği ihtiyacı olmayan pnömoni
- **Ağır:** Ateş VEYA solunum yolu enfeksiyonu kuşkusu, VE şunlardan birinin varlığı:
  - RR >30/dakika (takipne)
  - Ağır solunum sıkıntısı (dispne)
  - Oda havasında SpO2 ≤ 93 (hipoksi)
- **Kritik:** ARDS veya akut organ disfonksiyonu olan sepsis varlığı

Hastalarda ARDS, çoklu organ yetmezliği, akut kardiyak hasar, tromboembolik olaylar, aritmiler, sepsis gibi mortaliteye götüren komplikasyonlar gelişebilir. Hastalığın erken dönemlerinde dahi saptanabilen hiperkoagülabilite ve ileri dönemlerde gelişen sitokin fırtınası ağır tablolarda önemli rol oynar.

Ağır klinik tabloların genellikle semptomlar başladıktan 7-14 gün sonra, komplikasyonların ise biraz daha geç; semptomların başlamasından itibaren 10-14. günden sonra geliştiği görülmektedir.

DSÖ'nün verilerine göre iyileşme süresi hafif olgularda ortalama iki hafta, ağır olgularda ise 3-6 hafta civarındadır. İyileşen olgularda başta akciğerler ve kalp olmak üzere (akciğer fibrozisi veya kardiyomiyopati gibi) sekel kalıp kalmadığı henüz bilinmemektedir.

Tedavi ve korunma

Tüm dünyada kabul edilmiş kesin bir tedavi şeması henüz yoktur. Şu ana kadar etkinliği kanıtlanmış ve onaylanmış özgül bir ilacı olmasa da aday ilaçlar vardır.Ülke ve merkezler arasında farklı tedavi yaklaşımları ve ilaçlar denenmekte, elde edilen sonuçlar tedavi şemalarında sık sık değişiklikler yapılmasına yol açmaktadır[37]. Kullanılan ilaç ve tedavi yaklaşımları kitabın diğer bölümlerinde detaylı olarak işlenmiştir. Ülkemizde resmi

olarak önerilen tedaviye Sağlık Bakanlığı, Türk Halk Sağlığı Müdürlüğünden sürekli güncellenen ulusal rehberlerimize ulaşmak mümkündür[6].

Şu anda mevcut bir aşısı ve pasif immünizasyon için ticari olarak hazırlanmış bir hiperimmün gamaglobulin preparatı yoktur. Bu nedenle bugün için geçerli korunma yöntemleri damlacık ve yüzeylerden bulaşmayı önleyecek şekilde hijyen önlemleri, sosyal mesafeye dikkat etmek, damlacık saçılmasını önlemek için herkesin maske kullanması, insanların toplu olarak bulunduğu kalabalık ortamlardan, özellikle de kapalı ortamlardan uzak durmak, genel sağlığı ve immün sistemi koruyacak ve güçlendirecek bir yaşam tarzı (beslenme, egzersiz, sigara içmemek vs) sürdürmektir.

Muhtemelen Covid-19 pandemisi araştırma ve yayın hızı açısından bir rekora sahiptir. Bilgiler hızla artmakta ve değişmektedir. Bu nedenle enfeksiyonun kısa geçmişi de göz önüne alınarak güncel literatürün dikkatle izlenmesinin hekimler ve toplum sağlığı açısından sön derece önemli olduğunun unutulmaması gerekir.

KAYNAKLAR

1. Weiss SR, Leibowitz JL. Coronavirus pathogenesis. In: *Advances in Virus Research.* Vol 81. Academic Press Inc.; 2011:85-164. doi:10.1016/B978-0-12-385885-6.00009-2
2. WHO clarifies comments on asymptomatic spread of Covid-19. Accessed June 25, 2020. https://www.statnews.com/2020/06/09/who-comments-asymptomatic-spread-covid-19/
3. Fiorillo L, Cervino G, Matarese M, et al. COVID-19 surface persistence: A recent data summary and its importance for medical and dental settings. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(9). doi:10.3390/ijerph17093132
4. Ong SWX, Tan YK, Chia PY, et al. Air, Surface Environmental, and Personal Protective Equipment Contamination by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) from a Symptomatic Patient. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2020;323(16):1610-1612.doi:10.1001/jama.2020.3227

5. Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med.* 2020;382(16):1564-1567. doi:10.1056/NEJMc2004973
6. COVID-19 - Yeni Koronavirüs Hastalığı. Accessed June 25, 2020. https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/tr/
7. Cheng P, Zhu H, Witteles RM, et al. Cardiovascular Risks in Patients with COVID-19: Potential Mechanisms and Areas of Uncertainty. *Curr Cardiol Rep.* 2020;22(5):1-6. doi:10.1007/s11886-020-01293-2
8. Yang CL, Qiu X, Zeng YK, Jiang M, Fan HR, Zhang ZM. Coronavirus disease 2019: a clinical review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(8):4585-4596. doi:10.26355/eurrev_202004_21045
9. Cao W, Li T. COVID-19: towards understanding of pathogenesis. *Cell Res.* 2020;30(5):367-369. doi:10.1038/s41422-020-0327-4
10. Radzikowska U, Ding M, Tan G, et al. Distribution of ACE2, CD147, CD26 and other SARS_CoV_2 associated molecules in tissues and immune cells in health and in asthma, COPD, obesity, hypertension, and COVID_19 risk factors. *Allergy.* Published online June 4, 2020. doi:10.1111/all.14429
11. Ambrosino I, Barbagelata E, Ortona E, et al. Gender differences in patients with COVID-19: a narrative review. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2020;90(2). doi:10.4081/monaldi.2020.1389
12. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (CoVID-19) from publicly reported confirmed cases: Estimation and application. *Ann Intern Med.* 2020;172(9):577-582. doi:10.7326/M20-0504
13. Oran DP, Topol EJ. Prevalence of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection A Narrative Review. Published online 2020. doi:10.7326/M20-3012
14. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis.* 2020;34:101623. doi:10.1016/j.tmaid.2020.101623
15. Lovato A, de Filippis C. Clinical Presentation of COVID-19: A Systematic Review Focusing on Upper Airway Symptoms. *Ear, Nose Throat J.* Published online 2020. doi:10.1177/0145561320920762
16. *Characteristics of COVID-19 Patients Dying in Italy.*
17. Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708-1720. doi:10.1056/

NEJMoa2002032
18. Gebhard C, Regitz-Zagrosek V, Neuhauser HK, Morgan R, Klein SL. Impact of sex and gender on COVID-19 outcomes in Europe. *Biol Sex Differ.* 2020;11(1). doi:10.1186/s13293-020-00304-9
19. Oliveira MHS de, Wong J, Lippi G, Henry BM. Analysis of clinical and demographic heterogeneity of patients dying from COVID-19 in Brazil versus China and Italy. *Brazilian J Infect Dis.* Published online 2020. doi:10.1016/j.bjid.2020.05.002
20. Lippi G, Mattiuzzi C, Sanchis_Gomar F, Henry BM. Clinical and demographic characteristics of patients dying from COVID_19 in Italy vs China. *J Med Virol.* Published online June 2, 2020:jmv.25860.doi:10.1002/jmv.25860
21. Tian S, Hu N, Lou J, et al. Characteristics of COVID-19 infection in Beijing. *J Infect.* 2020;80(4):401-406. doi:10.1016/j.jinf.2020.02.018
22. Stafford N. Covid-19: Why Germany's case fatality rate seems so low. *BMJ.* 2020;369. doi:10.1136/bmj.m1395
23. Zhu J, Zhong Z, Ji P, et al. Clinicopathological characteristics of 8697 patients with COVID-19 in China: A meta-analysis. *Fam Med Community Heal.* 2020;8(2). doi:10.1136/fmch-2020-000406
24. Ge H, Wang X, Yuan X, et al. The epidemiology and clinical information about COVID-19. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020;39(6):1011-1019. doi:10.1007/s10096-020-03874-z
25. Kakodkar P, Kaka N, Baig M. A Comprehensive Literature Review on the Clinical Presentation, and Management of the Pandemic Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Cureus*. 2020;12(4). doi:10.7759/cureus.7560
26. Lovato A, de Filippis C. Clinical Presentation of COVID-19: A Systematic Review Focusing on Upper Airway Symptoms. *Ear, Nose Throat J.* Published online 2020. doi:10.1177/0145561320920762
27. Cevik M, Bamford CGG, Ho A. COVID-19 pandemic—a focused review for clinicians. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(7):842-847.doi:10.1016/j.cmi.2020.04.023
28. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology.* 2020;2(0123456789).doi:10.1007/s00405-020-05965-1
29. Sachdeva M, Gianotti R, Shah M, et al. Cutaneous manifestations of

COVID-19: Report of three cases and a review of literature. *J Dermatol Sci.* 2020;98(2):75. doi:10.1016/j.jdermsci.2020.04.011
30. Vonck K, Garrez I, De Herdt V, et al. Neurological manifestations and neuro-invasive mechanisms of the severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2. *Eur J Neurol.* Published online 2020:0-2.doi:10.1111/ene.14329
31. Whittaker A, Anson M, Harky A. Neurological Manifestations of COVID_19: A systematic review and current update. *Acta Neurol Scand.* 2020;142(1):14-22. doi:10.1111/ane.13266
32. Hendren NS, Drazner MH, Bozkurt B, Cooper LT. Description and Proposed Management of the Acute COVID-19 Cardiovascular Syndrome. *Circulation.* 2020;141(23):1903-1914. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047349
33. Li Y, Xiao S. Hepatic involvement in COVID_19 patients: Pathology, pathogenesis, and clinical implications. *J Med Virol.* Published online May 13, 2020:jmv.25973. doi:10.1002/jmv.25973
34. Mao R, Qiu Y, He JS, et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;(January). doi:10.1016/S2468-1253(20)30126-6
35. Ronco C, Reis T. Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies. *Nat Rev Nephrol.* 2020;16(6):308-310. doi:10.1038/s41581-020-0284-7
36. Chen H, Ai L, Lu H, Li H. Clinical and imaging features of COVID-19. *Radiol Infect Dis.* Published online April 27, 2020.doi:10.1016/j.jrid.2020.04.003
37. Xu X, Kwang Ong Y, Wang Y. Role of adjunctive treatment strategies in COVID-19 and a review of international and national clinical guidelines. doi:10.1186/s40779-020-00251-x

BÖLÜM 05

Çocuklarda Coronavirus Hastalığı 2019 (COVID-19): Çocuklarda Farklılıklar ve Yaklaşım

Uz. Dr. Cansu KARA TURAN
Prof. Dr. Mustafa K. HACIMUSTAFAOĞLU

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı
Tel: 507 373 92 00
e-posta: drcansuturan@gmail.com
ORCID No: 0000-0003-3146-6391

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Bursa
Tel: 0532 441 91 98
e-posta: mkemal@uludag.edu.tr
ORCID No: 0000-0003-4646-660X

GİRİŞ

Epidemiyoloji
Çocuklarda COVID-19 sık görülür mü?
COVID-19 un çocuklarda daha az ve daha hafif hastalık oluşturmasının nedeni nedir?
Çocuklarda COVID-19 yaş gruplarına göre dağılımı nasıldır?
Çocuklara COVID-19 nasıl bulaşır?
COVID-19 enfekte gebeden intrauterin olarak bebeğe bulaşır mı?
COVID-19 anne sütüyle bebeğe bulaşır mı?
Çocuklar COVID-19'u başkalarına kolay bulaştırır mı?

Klinik Bulgular:
COVID-19'un klinik bulguları çocuklarda yetişkinlerden farklı mıdır?
Ülkemizde çocuklarda COVID-19 olası/kesin vaka tanımlaması nasıl yapılır?

Hangi olgularda PCR testi istenir?
Çocuklarda ciddi COVID-19 için olası risk faktörleri nelerdir?
COVID-19 Kawasaki sendromuna yol açar mı, multisistemik inflamatuvar sendrom nedir?
COVID-19 olan çocuğun hastaneye yatma riski ne kadardır?
Pandemi sırasında ÜSYE/farenjit/tonsilofarenjitli bir çocuğa yaklaşım nasıl olmalıdır?
Laboratuvar bulguları:
Çocuklarda laboratuvar bulguları nasıldır, erişkinden farklı mıdır?
Çocuklarda radyolojik görüntüleme ne zaman istenir, kontrol görüntüleme ne zaman yapılır, bulguları nasıldır?
COVID-19 enfeksiyonu kesin tanısı nasıl konulur?
COVID-19 lu çocuklarda tanı:
Çocuklarda COVID-19 testi için kriterler nelerdir?
COVID-19 lu çocuklarda tedavi:
COVID-19 olan çocuklarda non steroid antiinflamutavar ilaç (ibuprofen gibi) verilebilir mi?
Evde/ayaktan izlenen çocuklar nasıl yönetilmeli?
Ev izolasyonu ne zaman kesilebilir?
Uzun süreli ev hapsinin etkileri nelerdir?
Astımlı çocuklarda kortikosteroid dahil diğer astım ilaçlarının kesilmesi gerekir mi?
COVID-19 lu PCR pozitif bir hastayla temas sonrası profilaksi gerekir mi?

Anahtar kelimeler: COVID-19, çocuk, koronavirüs, SARS CoV-2
Keywords: COVID-19, child, corona virus. SARS CoV-2

GİRİŞ

Corona virüsler önemli insan ve hayvan patojenleridir. 2019'un sonunda, Çin'in Hubei eyaletindeki Wuhan'da bir pnömoni vakası kümesinin nedeni olarak yeni bir korona virüs tanımlanmış, hızla yayılarak önce Çin'de sonra da tüm dünyada hızla yayılmıştır. Bu yeni corona virüsün oluşturduğu hastalık Şubat 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından, 2019 korona virüs hastalığı anlamına gelen COVID-19 olarak tanımlanmıştır (1).

Bu virusun oluşturduğu ağır tablolar, 2003 yılında gene Çin'de salgın yapan ağır solunum yetmezliği sendromu coronavirüsü (severe acute respiratuar syndrom; SARS-CoV) hastalığına benzetilmiştir. COVID-19'a neden olan virüs ise önceleri yeni corona virus 2019 (novel Corona virüs; n-CoV) olarak adlandırılırken daha sonra SARS-CoV-2)olarak tanımlanmıştır (1). Bu çerçevede hastalık COVID-19, etken ise SARS CoV-2 olarak kabul edilmektedir. Hastalığın tüm dünyayı sarma potansiyeli nedeniyle, DSÖ, 11 Mart 2020'de COVID-19 pandemi ilanı yapmıştır (2). COVID-19 influenza, RSV gibi solunum virüslerinin aksine erişkinleri daha çok ve daha ağır seyredecek biçimde tutmaktadır. Genel olarak çocuk ve erişkinlerde klinik ve laboratuvar buğuları benzer olup hastalık çocuklarda erişkinlere göre daha hafif seyreder. Bu yazıda esas olarak COVID-19'un çocuklara özgü olan ve erişkinlerden farklı olan yönleri sorular eşliğinde tartışılacaktır.

Epidemiyoloji

Çocuklar COVID-19 sık görülür mü?

Çocuklar diğer solunum yolu enfeksiyonlarının (influenza, RSV, metapnömovirus, parainfluenza virüs gibi) aksine COVID-19 dan daha az etkilenir. Bu etkilenme hem sıklık hem de şiddet açısından daha az orandadır. Haziran 2020 ye kadar tüm dünyadaki olguların değerlendirilmesinde, çocuklar yetişkinlerden daha az etkilenmiş görünmektedir (3-8). Sistematik bir literatür taramasında (1 Ocak-18 Mart 2020 arası), çocuk olgular tanı konulan tüm COVID-19 vakalarının yaklaşık %1-5 ini oluşturmuştur (9). Sürveyans tanımları ve test kriterleri zaman içinde ve bölgesel olarak farklı olsa bile çeşitli ülkelerden (örneğin Çin, Güney Kore, İtalya, Amerika Birleşik Devletleri, İsviçre ve Birleşik Krallık) çocuklardaki olgu oranları kabaca bu sınırlardadır (6, 10-15). Örneğin, 1 Haziran 2020 itibariyle, ABD de Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezine (CDC) bildirilen 1.787.680 laboratuvar kanıtlı vakalardan sadece %3.2'si 18 yaşın altındaki çocuk vakalardır (16).

COVID-19'un çocuklarda daha az ve daha hafif hastalık oluşturmasının nedeni nedir?

COVID-19'un neden çocuklarda yetişkinlere göre daha az yaygın ve daha az şiddetli görüldüğü kesin değildir. Bunun için değişik öngörüler yapıl-

mıştır. SARS-CoV-2 virüsü solunum yollarındaki anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE-2) reseptörüne bağlanarak enfeksiyonu başlatır. Çocuklarda ACE-2 ekspresyonunun erişkine göre daha az olması nedeniyle SARS-CoV-2 bağlanma yoğunluğunun azalmasına bağlı olarak, enfeksiyon sıklık ve şiddetinin çocuklarda daha az olmasının nedeni olabilir (3,9,17,18). Çocuklarda yetişkinlere kıyasla virüse karşı daha hafif bir bağışıklık yanıtı ve sitokin salınımın (sitokin fırtınası gibi) daha hafif ve az oranda gelişebileceği, bunun da hastalığın çocuklarda daha hafif geçirilmesini açıklayabileceği öne sürülmüştür. Çocuklarda erişkinlere kıyasla çok daha sık ve değişik viral enfeksiyonların görülmesi, viral interferans yoluyla COVID-19 un etkisini azaltabilir. Ayrıca toplumda sık görülen diğer coronavirüs tipleri olan 229E, NL63, OC43 ve HKU1 suşlarından biri ile enfeksiyon, çocuklarda erişkinlere göre daha sıktır. Çocukların bu etkenlerle yakın zamanda enfekte olmuş olması ve olası koruyucu antikor taşımaları SARS-CoV-2 enfeksiyonundan koruyabileceğini düşündürebilir. Çocuklarda hastalığın daha az görülmesi ve hafif geçirilmesinde, çocukluk döneminde uygulanan aşıların dolaylı bir koruyucu etkisinin olabileceği de öne sürülmüştür(19-22). Özellikle BCG aşısının risk grubundaki yaşlıları da içerecek şekilde uzun yıllardır, ülke çapında ve düzenli uygulandığı ülkelerde, uygulanmadığı ülkelere göre COVID 19 sıklığının hem daha az oranda (yaklaşık 4 kat) görüldüğü ve hem de mortalitesinin daha düşük (yaklaşık 20 kat) olduğu saptanmıştır (21).

Çocuklarda COVID-19 yaş gruplarına göre dağılımı nasıldır?

COVID-19 her yaştan çocuğu etkileyebilir. Çocuk yaş grubundaki COVID-19 olgularına yönelik bir metaanalizde çocuk olgularda COVID-19 medyan yaşın 6.5 olduğu ve %59 olgunun erkek çocuklarda görüldüğü (p=0.7) saptanmıştır (23). ABD de 2 Nisan 2020'ye kadar CDC ye bildirilen <18 yaş laboratuvar kanıtlı 2572 COVID-19 çocuk olgusunun % 57'si erkek olmak üzere medyan yaş 11 yaş bulunmuştur (6). Çin'den gelen vaka serilerinde, etkilenen çocukların ortanca yaşının yaklaşık 7 yaş, erkeklerde daha sık görüldüğü, (olguların yaklaşık %57-60'ı) (3,4). ABD CDC' ye 2 Nisan 2020'den önce bildirilen laboratuvar onaylı vakalar arasında vakaların yaş dağılımı <1 yaşta %15, 1-4 y % 11, 5-9 y % 15, 10-14 y % 27, 15-17 y % 32 olarak bulunmuştur (6). Bir yaşın altındaki bebeklerde kanıtlı olguların %15 lik oranı <1 yaş nüfusuna (%0,27) oranla çok daha yüksektir, bu durum <1 yaş bebeklerin COVID-19 dan daha fazla etkilendiğini göstermektedir (6).

Çocuklara COVID-19 nasıl bulaşır? Çocukların çoğu vakası, genellikle endeks hasta olan yetişkin hane halkı temasından kaynaklanır(6,14,24). Ancak hastaneye başvuru sonrasında da bulaş olabilir(25,26). Çin'de COVID-19 bulaşmasına yönelik retrospektif çalışmalarda çocuk temaslar da dahil olmak üzere sekonder atak oranı % 4 ila 7 arasında değişmiştir (27,28). New York eyaletinde<18 yaş çocuklar arasında sekonder atak hızı daha yüksek (% 27) saptanmıştır (29). COVID-19 bulaşı, genelde aktif hastalık bulguları olan ve solunum yollarında viral yükün fazla olduğu kişilerden daha fazla olmaktadır. Ancak enfeksiyon bulguları henüz çıkmamış (inkübasyon döneminin sonlarına doğru) veya asemptomatik olgulardan da bulaş olabilir. Hastalığı hafif ve tanı almadan geçiren çocuklardan da birbirlerine hastalık bulaşabilir. Bu durum özellikle önlemeleri uygulayamayan küçük çocukların bulunduğu kreşlerde veya kalabalık okul ortamlarında veya yatılı okullarda daha önemli olabilir. COVID-19 enfekte gebeden intrauterin olarak bebeğe bulaşır mı? SARS-CoV-2 nin plasentayı geçtiğine ve fetüse bulaştığına dair kesin bir kanıt yoktur; bununla birlikte, SARS-CoV-2 için pozitif olan birkaç plasental doku veya membran vakası ve birkaç intrauterin enfeksiyon vakası bildirilmiştir. Yenidoğan vakaları yanlış pozitif test sonuçları olabilir veya doğumdan kısa bir süre sonra anneden veya sağlık bakımıyla ilişkili olarak hastaneden etkeni almış ve enfeksiyona yakalanmış olabilir. Yenidoğanda COVID-19 enfeksiyonuna ilişkin yayınlar genellikle hafif hastalık olduğuna yöneliktir (30-32).

COVID-19 anne sütüyle bebeğe bulaşır mı?

Yapılan çalışmalarda vajinal sekresyonlar, amnios sıvısı ve anne sütünde virüs saptanmadığı yönündedir (33). Bu nedenle emziren annenin sütünden bebeğe COVID 19 bulaşması beklenmez. Anne ağır hasta değilse, aktif bulaştırıcılık dönemindeyse göğüs ve el hijyenini sağlayarak ve cerrahi maske takarak ve genel temas önlemlerine dikkat ederek bebeğini emzirebilir. Hastaneye yatacak kadar ağır olmayan anneleri bebekten ayırmak önerilen bir yaklaşım değildir annenin temas önlemleri olası bulaştırıcılık dönemi geçene kadar uygulanır.Bunun için annenin en az 3 gündür antipiretiksiz ateşinin olmaması ve ilk semptomlardan sonra en az 7 gün geçmesi ve 24 saat arayla 2 kez PCR negatif olması gerekir (33). PCR bakılamıyorsa ilk semptomdan sonra en az 14 gün geçmesi uygun olacaktır.

Çocuklar COVID-19'u başkalarına kolay bulaştırır mı?
Çocukların başkalarına hastalık bulaştırmasındaki rolü açık değildir (34,35). Enfekte çocuklar SARS-CoV-2 virüsünü yaymasına rağmen, sınırlı kanıtlar, viral girişim veya daha hafif semptomlar nedeniyle çocuklar tarafından bulaşmanın semptomatik ve hastalığı ağır geçiren erişkinlere göre daha nadir olduğunu göstermektedir (14, 35-37).

İsviçre'de kanıtlı SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile hastaneye yatırılan 40 çocuğun (<16 yaş) değerlendirilebilir 39 ev içi temas öyküsünde sadece 3'ünde ev içinde bir semptomatik indeks vaka olduğu ve bunların da sadece birinin çocuk olgu olduğu saptanmıştır(14). Ev içi bulaşına ilişkin diğer çalışmalarda, etkilenen çocukların %90'ından fazlasında erişkin hasta ev içi teması saptanmıştır (24, 38). Aslında tüm bu bulgular dikkatli bir şekilde yorumlanmalıdır, çünkü ev içi temasla ilgili çalışmaların olduğu çalışmalar; genellikle hastalığın salgın yapmış olması nedeniyle, yakın temasları sınırlayan, kontrol tedbirlerinin uygulandığı, okulların kapatılması da dahil olmak üzere katı fiziksel mesafeli koruma önlemlerinin olasılıkla devreye sokulduğu şartlarda yapılmıştır (35).

SARS-CoV-2'nin asemptomatik çocuklar tarafından bulaşması hakkında çok az bilgi olmasına rağmen, asemptomatik çocuklardan ve asemptomatik bir öğrenciden öğretmene muhtemel bulaşmayı içeren yayınlar vardır (39, 40). Bu yayınlar, asemptomatik çocukların bulaşmada rol oynayabileceğini düşündürmektedir (41, 42).

Klinik Bulgular

COVID-19'un klinik bulguları çocuklarda yetişkinlerden farklı mıdır?
COVID-19 semptomları çocuklarda ve yetişkinlerde benzerdir, ancak hastalık çocuklarda erişkinlere göre daha az klinik bulgu verir(6,7). COVID-19, ciddi vakalar bildirilmesine rağmen, çocuklarda yetişkinlerden daha hafif seyreder ve hastalığın başlamasından sonraki 1-2 hafta içinde tam olarak iyileşmesi beklenir (43, 44).Ateş ve öksürük çocuklarda en sık bildirilen semptomlardır (4, 6, 24, 45). ABD de bildirilen olgu serilerinde, 291 çocuk olgusunda; % 56 ateş, %54 öksürük ve %13 nefes darlığı saptanmış olup, çocukların %73'ünde bu semptomlardan en az birinin olduğu bildirilmiştir (6). Wuhan Çocuk Hastanesinde değerlendirilen ve klinik

olarak COVID-19 düşünülen 1391 çocuğun 171 inde (% 12) kanıtlı hastalık (PCR testi +) saptanmıştır (4). Bu kanıtlı çocukların yaklaşık %16'sı asemptomatik iken % 19'unda üst solunum yolu enfeksiyonu ve %65'inde pnömoni saptanmıştır. Ateş % 42, öksürük % 49 ve faringeal eritem % 46 görülmüş olup, yorgunluk, rinore / burun tıkanıklığı, ishal ve kusma daha az saptanmıştır (4). Benzer klinik bulgular Çin ve İtalya'dan başka çalışmalarda da bildirilmiştir (39,45). Yetişkinlerde bildirilen titreme veya titreme, kas ağrısı, baş ağrısı ve yeni tat veya koku kaybı çocuklarda daha az görülür (46, 47).

Çocuklarda gastrointestinal semptomlar da görülebilir ve küçük pediatrik olgu çalışmalarında gastrointestinal semptomların prevalansı %6-66 arasında değişmektedir (4, 6, 48-50). İshal, kusma ve karın ağrısı çocuklarda en sık görülen gastrointestinal semptomlardır. Gastrointestinal kanama erişkinlerde bildirilmiştir ancak çocuklarda bildirilmemiştir (48). Çocuklarda deri bulguları nadiren bildirilmiştir ve iyi karakterize edilmemiştir; makülopapüler, ürtikerial ve veziküler nitelikte veya distal ekstremitelerde kırmızımsı-mor nodüller gelişebilir (45, 51-53).

Çocuk olgularda hastalık <1 yaşta oransal olarak daha sık ve diğer yaş gruplarına göre daha ciddi seyreder (44). Çin'den yapılan bir çalışmada klinik olarak COVID düşünülen 2135 çocuktan, <1 yaş olan 376 bebeğin yaklaşık % 11'inde ciddi veya kritik hastalık saptanmıştır ama bu olguların çoğunun kanıtlı COVID-19 olguları olmadığının akılda tutulmasında yarar vardır (3).

Ülkemizde çocuklarda COVID-19 olası/kesin vaka tanımlaması nasıl yapılır?

Sağlık Bakanlığı THSK güncellenmiş son rehberine göre (3 Haziran 2020) çocuk ve erişkin olası vaka tanımlarında farklılık vardır. Çocuklarda olası vaka tanımları Tablo 1 de görülmektedir. Olası vaka tanımına uyan olgularda PCR testi endikasyonu vardır. Hastanın klinik durumuna göre yatış endikasyonu var ise yatırılarak, klinik durumu iyi ise ayaktan takibe alınır. Ayaktan takibe alınan hastalara mutlaka izolasyon önlemleri hakkında bilgi verilir ve bilgi verildiğine dair aileden imzalı onam alınır. PCR testi pozitif çıkan olgular kesin vaka olarak kabul edilerek rehbere uygun işlem yapılır. PCR testi pozitif çıkan hasta ayaktan izlemde ise hekim tarafından günaşırı aranarak genel durumu ve şikayetleri sorgulanır. Gerekli görülür

Tablo 1. Çocuklarda COVID-19 olası vaka tanımı (68)

1. Epidemiyolojik Özellikler	**2. Şikayet ve Semptom Bulguları**
• Hane halkının değerlendirilmesi - Aynı hane halkı içerisinde, son 14 gün içerisinde, solunum yolu enfeksiyonu tanısı ile yatışı olan, - Aynı hane halkı içerisinde COVID-19 tanısı alan, - Aynı hane halkı içerisinde ateşi ve öksürüğü olan, ya da ateşli veya ateşsiz solunum sıkıntısı şikayetleri olan birisinin varlığında, • COVID-19 tanısı alan birisi ile temas hikayesinin varlığı,	• Çocuğun ateş hikayesinin varlığı ya da ölçülen ateş değerinin 38.0 °C veya üzerinde olması, • Akciğer dinleme bulgularının varlığı, • Takipne varlığı, • Yeni başlangıçlı öksürük varlığı, • Oda havasında, oksijen satürasyonunun %92 veya daha düşük olması,
Aşağıdaki durumlarda COVID – 19 PCR testi istenilir; 1. I ve II'den en az birer tanesinin varlığı, 2. II'den en az ikisinin varlığı (her bir şık için, başka bir nedenle ilişkili olduğunun kesin olarak gösterilememesi), 3. Aynı hane halkı içerisinde 2 veya daha fazla sayıda COVID-19 tanısı alan kişi varlığı, 4. 9 aydan küçük, COVID - 19 tanısı alan anne bebekleri, 5. Gebeliği döneminde, COVID-19 tanısı alan anne bebekleri,	

ise maskesini takarak en yakın sağlık kuruluşuna başvurması önerilir. Her arama sonrası HSYS sistemine hastanın genel durumu hakkında not düşülür.

PCR negatif çıkan olgular ise olası vaka olarak hekim tarafından izlenir. Hekimin gerekli gördüğü durumlarda uygun tedavi verilir ve izolasyon önlemlerine devam edilir. Olası vaka kabul edilen ve PCR istenen her vakanın HSYS sistemine bildirimi yapılır ve usulüne uygun hastanede veya ayaktan (evinde) günlük takip yapılır.

Hangi olgularda PCR testi istenir?
Çocuklarda olası vaka tanımına uyan tüm olgulardan PCR testi istenir. İlk PCR negatif gelse bile eğer hekim kuvvetle COVID-19 enfeksiyonu düşünüyorsa tekrarlanan testler istenebilir. Sağlık Bakanlığı THSK güncellenmiş son rehberine göre (3 Haziran 2020) preoperatif değerlendirmede bölgede COVID-19 prevelansı veya yapılan test pozitiflik oranı >%2 ise tüm operasyon olacak olgulardan operasyondan 48 saat önce tarama amaçlı PCR testi istenir ve test sonucu negatifse 7 gün içinde operasyon planlanır. Tarama amaçlı test istenen olgularda HSYSsistemine, olası vakalarda olduğu gibi, günlük veri girişi yapılmasına gerek yoktur.

Çocuklarda ciddi COVID-19 için olası risk faktörleri nelerdir?
<1 yaş bebekler ve altta yatan ciddi durumları olan çocuklar ağır hastalık için daha büyük risk altında gibi görünmektedir (6, 54). ABD de kanıtlı COVID-19 olan 345 çocuğun % 23'ünde, keza başka bir çalışmada YBÜ e yatan çocukların %83 ünde (40/48) altta yatan risk faktörü saptanmıştır (6, 44, 55). Bunlar arasında; kronik akciğer hastalığı (orta ila şiddetli astım dahil), kardiyovasküler hastalık, immünsüpresyon durumları (örn. kanser, kemoterapi, radyasyon tedavisi, hematopoetik hücre veya katı organ nakli, yüksek dozlarda glukokortikoid ile ilgili), diyalize giren kronik böbrek hastalığı, kronik karaciğer hastalığı (örn. kronik hepatit), endokrin bozuklukları (örn. diabetes mellitus), şiddetli obezite (vücut kitle indeksi 95. persentil değerlerinin ≥% 120'si) gibi sayılabilir

Her ne kadar bazı çalışmalarda ciddi COVID-19 hastalığı olan çocuklarda immünosupresyonun altta yatan risk faktörü olduğu bildirilmiş olsa da, bağışıklık yetersizliği ile ciddi COVID-19 hastalığı arasındaki ilişki iyi belirlenmemiştir. New York'ta tek bir kurumdan kanserli 178 çocuğun değerlendirildiği bir çalışmada, 20 kanıtlı COVID-19 çocuk kanser olgusunun sadece biri hastaneye yatışı gerektirecek kadar ciddi (non-kritik olgu) saptanmıştır (56). Benzer şekilde küçük olgu serilerinde, böbrek hastalığı veya enflamatuar barsak hastalığı için immünsüpresif ilaçlar alırken COVID-19 gelişen çocukların da ağır semptomlar göstermediği bildirilmiştir (57, 58).

COVID-19 Kawasaki sendromuna yol açar mı, multisistemik inflamatuvar sendrom nedir?
COVID-19 geçiren çocuklarda nadiren Kawasaki hastalığına benzer, artmış

inflamasyon ve sitokin salınımı ile bağlantılı bulgular gelişebilir. COVID-19 a bağlı gelişen çocuklarda gelişen multisistemik inflamatuar sendrom (MIS-C, Avrupa ve Kuzey Amerika'daki çocuklarda bildirilen COVID-19 ile ilişkili nadir ancak ciddi bir durumdur. MIS-C'nin klinik özellikleri Kawasaki hastalığı, Kawasaki hastalığı şok sendromu ve toksik şok sendromuna benzer olabilir. Bunlar arasında sürekli ateş, hipotansiyon, gastrointestinal semptomlar, döküntü, miyokardit ve artmış inflamasyonla ilişkili laboratuvar bulguları bulunur; solunum semptomları her olguda olmayabilir. CDC ve DSÖ nün MIS-C tanı kriterleri Tablo 2 ve 3 te belirtilmiştir (44).

COVID-19 olan çocuğun hastaneye yatma riski ne kadardır?
COVID-19 olan çocukların az bir kısmı hastaneye yatmayı ve çok daha azı yoğun bakım gerektirir (4,6,59). ABD de 2 Nisan 2020'ye kadar CDC'ye bildirilen <18 yaş çocuklarda kanıtlı 2572 COVID-19 olgusunda, yatış oranı %6-20,ve YBÜ yatış oranı ise % 0,58-2 arasında değişmiştir (6). Gene Çin'den yapılan bir çalışmada kanıtlı SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan 171 çocuğun 3 ünde (% 1,7)YBÜ ve mekanik ventilasyon gereksinimi doğmuştur, bu olguların hepsinde eşlik eden ciddi ek hastalık tablosu (hidronefroz, lösemi ve invajinasyon gibi) görülmüştür(4). İtalya'nın Lombardiya bölgesinden yapılan bir çalışmada ise COVID-19 u olup YBÜ de tedavi edilen 1591 hastanın sadece 4'ü (<% 1) 20 yaşın altında bulunmuştur (59).

Yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde genel olarak çocuklarda hastaneye yatış ve YBÜ ihtiyacı erişkinlere göre çok daha az görülmüştür. Bu çerçevede genel durumu iyi olan ve klinik bulguları ağır olmayan COVID-19 lu bir çocuğu, korunma önlemlerine titizlikle uyarak ayaktan ve evde izlemek uygun bir yaklaşım olacaktır.

Pandemi sırasında ÜSYE/farenjit/tonsilofarenjitli bir çocuğa yaklaşım nasıl olmalıdır?
COVID-19 enfeksiyonu olan bir çocuk ailesi tarafından genellikle non-spesifik ÜSYE bulgularıyla getirilir, bazen ayrıntılı öykü alınamadığı takdirde COVID-19 lu başka bir hasta ile temas öyküsü gözden kaçırılabilir. SARS-CoV-2 nin semptomatik veya asemptomatik çocukların üst solunum yolundan yayılabileceği endişesi dikkate alındığında özellikle ajite ve

Tablo 2. CDC - Çocuklarda multisistem inflamatuvar sendrom (MIS-P) tanımlama kriterleri (71)

Tüm 4 kriter karşılanmalıdır
1. Yaş <21 yıl
2. MIS-C ile tutarlı, aşağıdakilerin tümünü içeren klinik durum: a. Ateş: • Ateşin > 24 saat boyunca 38,0 ° C (100,4 ° F) veya ≥24 saat süren subjektif ateş olması b. Enflamasyonun laboratuvar kanıtı • Aşağıdakilerden herhangi birini içeren, ancak bunlarla sınırlı olmayan: - Yüksek CRP - Yüksek ESR - Yüksek fibrinojen - Yüksek prokalsitonin - Yüksek D-dimer - Yüksek ferritin - Yüksek LDH - Yüksek IL-6 seviyesi - Nötrofili - Lenfositopeni - Hipoalbüminemi c. Hastanede yatış gerektiren ciddi hastalık d. Çoklu sistemli tutulumu • 2 veya daha fazla organ sistem tutulumu: - Kardiyovasküler (örn. şok, yüksek troponin, yüksek BNP, anormal ekokardiyogram, aritmi) - Solunum (örn. pnömoni, ARDS, pulmoner emboli) - Böbrek (ör. AKI, böbrek yetmezliği) - Nörolojik (ör. nöbet, felç, aseptik menenjit) - Hematolojik (örn. koagülopati) - Gastrointestinal (örn., karaciğer enzimlerinde yükselme, ishal, ileus, gastrointestinal kanama) - Dermatolojik (örn. eritrodermi, mukozit, diğer döküntüler)
3. Klinik tabloyu izah edebilir tanı olmaması
4. Yakın zamanda veya güncel SARS-CoV-2 enfeksiyonu veya temas öyküsü varlığı Aşağıdakilerden herhangi biri: • Pozitif SARS-CoV-2 RT-PCR • Pozitif seroloji • Pozitif antijen testi • Semptomların başlamasından önceki 4 hafta içinde COVID-19 teması

Tablo 3. DSÖ - Çocuklarda multisistem inflamatuvar sendrom (MIS-P) tanımlama kriterleri (69)

Tüm 6 kriter karşılanmalıdır
1. Yaş: 0-19 yıl
2. > 3 gün ateş
3. Çok sistemli tutulumun klinik belirtileri (aşağıdakilerin en az 2'si): • Döküntü, bilateral pürülan olmayan konjonktivit veya mukokutanöz inflamasyon belirtileri (oral, eller veya ayaklar) • Hipotansiyon veya şok • Kardiyak disfonksiyon, perikardit, valvulit veya koroner anormallikler (ekokardiyografik bulgular veya artmış troponin /BNP dahil) • Koagülopati kanıtı (uzun süreli PT veya PTT; yüksek D-dimer) • Akut gastrointestinal semptomlar (ishal, kusma veya karın ağrısı)
4. Yüksek inflamasyon belirteçleri (örn. ESR, CRP veya prokalsitonin)
5. Bakteriyel sepsis ve stafilokok / streptokok toksik şok sendromları da dahil olmak üzere inflamasyonun başka hiçbir belirgin mikrobiyal nedeni yok
6. SARS-CoV-2 enfeksiyonunun kanıtı Aşağıdakilerden herhangi biri: • Pozitif SARS-CoV-2 RT-PCR • Pozitif seroloji • Pozitif antijen testi • COVID-19 olan bir kişiyle temas

ağlayan çocukların muayenesinde muayene eden hekimin enfeksiyon kontrolü açısından dikkatli olması ve gereken önlemleri alması gerekir (60). Bu açıdan İngiltere de zorunlu olmadıkça orofarenks muayenesinden kaçınılması önerilmektedir(61).

Orofarenksin incelenmesi gerektiğinde (orofaringeal swabların elde edilmesi dahil), çocuğun COVID-19 ile uyumlu semptomları olup olmadığına bakılmaksızın kişisel koruyucu ekipman(N95 maske, gözlük, yüz koruyucu, eldiven dahil) giyilmelidir (44).

Laboratuvar bulguları

Çocuklarda laboratuvar bulguları nasıldır, erişkinden farklı mıdır?
COVID-19 u çocuklarda laboratuvar bulguları erişkine benzerdir ancak daha az oranda patolojik çıkar ve daha hafif seviyelerdedir. Özellikle ciddi enfeksiyonlarda olmak üzere, lökopeni, lenfopeni, eosinopeni, görülebilir, CRP, prokalsitonin ve sedimantasyon yükselebilir, LDH, AST, ALT, PT, PTT, D-dimer, ferritin yükselebilir. Artmış inflamatuar belirteçler ve lenfopeni çocuklarda COVID-19 ilişkili multisistemik inflamatuar sendromuna (MIS-C) işaret edebilir.

Çocuklarda radyolojik görüntüleme ne zaman istenir, kontrol görüntüleme ne zaman yapılır, bulguları nasıldır?
COVID-19 enfeksiyonunda akciğer görüntülemesi olarak genellikle akciğer grafisi ve bilgisayarlı tomografi (CT) istenir. COVID-19 lu bir çocukta akciğer radyografileri normal olabilir, tek taraflı veya bilateral konsolidasyon gösterebilir (62, 63). Kanıtlı SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan 171 çocuk olgusunda, akciğer tomografilerinde; %33 buzlu cam görünümü, %19 lokal düzensiz infiltrasyon, %12 bilateral düzensi infiltrasyon ve %1 interstisyel anormallikler gözlenmiştir (4). Radyografik bulgular semptomlardan önce de ortaya çıkabilir (64, 65). İtalya da kanıtlı COVID-19 ile hastaneye yatırılan 8 çocukta, akciğer ultrasonografisinde subplevral konsolidasyon ve bireysel veya konfluent B çizgileri saptanmış, ve bu bulgular 8 hastanın 7 sinde radyografik bulgularla uyumlu bulunmuştur (66).

Çocuklarda COVID-19 da akciğer radyoloji istemi konusunda, uzlaşı raporunda çocuklarda asemptomatik, hafif semptomlu ve ayaktan izlenebilecek çocuklarda akciğer grafisi ve CT ye rutinde gerek olmadığı, ancak akciğerlerde dinleme bulgusu varsa veya klinik kötüleşme varlığında seri akciğer grafileri çekilebileceği ve/veya akciğer CT çekilmesi önerilmiştir (67). Akciğer grafisi normal olsa bile CT de bulgu saptanabilir, bu açıdan klinik bulguları gerektirirse CT önerilir. Semptomlu hastanın takipte ve tedavi sonrasında standart 2 yönlü akciğer grafisi ile kontrolü önerilir. COVID-19 lu çocuklarda COVID -19 düşündürür tipik radyolojik bulgular (akciğer grafisi veya CT de); bilateral, periferal, subplevral buzlu cam görünümleri ve/veya opasiteler olarak tanımlanmıştır. Ancak COVID-19

enfeksiyonundaki akciğer radyolojik bulgularının diğer viral pnömonilerde ve diğer pnömoni etkenlerinde de görülebileceğini akılda tutmakta yarar vardır.

COVID-19 enfeksiyonu kesin tanısı nasıl konulur?
COVID-19 kesin tanısı erişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da virüsespesifik kesin tanı testleri (PCR pozitifliği) ile konulur. Test sonuçlarının bir gün içinde çıkması beklenir. Viral kültür güvenlik sakıncaları nedeniyle rutinde önerilmez. PCR testleri nasofarengeal sürüntü, veya solunum sekesyonlarından yapılabilir. Örnek alım uygulaması sağlık bakanlığı rehberinde mevcuttur (68). Örnek alacak sağlık çalışanının korunma önlemlerine (N95 maske dahil) titizlikle uyması gerekir (68)

PCR testleri genellikle tüm hastalara yapılmaz, hedefli (targeted) yani özellikle COVID-19 düşündüren bulguları olan hastalara önerilir. Bazı ülkeler hedefli test yaklaşımını sadece ayaktan hastalara uygularken, hastaneye yatan hastalara tamamına test uygulayabilir (ABD gibi) (44). Hangi hastalara PCR testi yapılacağı (PCR test endikasyonları) ülkelerin kendi rehberlerine göre değişebilir. Dünya Sağlık Örgütü tarafından önerilen test yapma kriterleri (69), Avrupa de ECDC tarafından önerilen kriterlerle aynıdır (70). ABD de CDC ye göre bazı farklılıklar vardır (71). Ülkemizde hem ayaktan hem de yatan hastalara, epidemiyolojik ve kinik kriterler dikkate alınarak, hedefli test uygulaması yapılmakta olup, Sağlık Bakanlığı rehberine göre olası olgulara PCR testi yapılmaktadır (Tablo 1)

PCR testlerinin duyarlıklarının (sensitivite) %100 olmadığını (ticari kitlere göre değişmekle birlikte ortalama %70 gibi) olduğunu akılda tutmak ve COVID-19 düşünülen olgularda gerekirse tekrarlayan testler (mümkünse alt solunum yolu örneklerinden alarak) yapmak uygun olacaktır.

COVID-19'lu çocuklarda tanı

Çocuklarda COVID-19 testi için kriterler nelerdir?
Erişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da COVID-19 tanısı için etkenin gösterilmesiyle (nasofarengeal veya balgam gibi solunum sekresyonlarında PCR pozitifliği) konur.

COVID-19'lu çocuklarda tedavi

COVID-19'lu çocukların tedavisi ayaktan veya yatarak, ayrıca destek tedavisi ve spesifik tedavi olmak üzere incelenebilir.

Ayaktan tedavi: Birçok çocuk hasta ayaktan ve semptomları yakın takip ederek ve klinik kötüleşme olmadığı müddetçe ayaktan güvenle izlenebilir. Aileye bu konuda bilgilendirme yapılır, gerekirse telefonla bilgi alınır. Kötüleşme olursa tekrar değerlendirilerek planlama yapılır.

Yatarak tedavi: Çocuk olgularının genel olarak <%10 kadarını kapsar, yatan olgularda destek tedavisi ve COVID-19 için spesifik tedavi yaklaşımları uygulanabilir.

Destek tedavisi; genel durum ve solunum takibinin yanı sıra rutin destekleyici bakım önlemlerini içerir.

Ayaktan olgularda, istirahat, yeterli sıvı alımı ve optimal beslenme, gereken olgularda analjesik/antipiretik tedaviler önerilir. Analjesik/antipiretik için tercihan parasetamol veya ibuprofen verilebilir.

Yatan olgularda ek destekleyici tedavilerolarak, tamamlayıcı oksijen ve kritik olgularda ventilatör desteği (noninvaziv veya invaziv) dahil solunum desteği sağlanması, sıvı ve elektrolit ve beslenme desteği sayılabilir. COVID-19 enfeksiyonunda bakteriyel koenfeksiyon sık görülmemekle birlikte klinik tablo bazı durumlarda toplum kökenli veya sağlık bakımı ile ilişkili pnömoni ile karışabilir, bunun için gerekiyorsa ampirik antibiyotikler verilmesi gerekebilir (72). Yatan olgularda hipotansiyon için kan basıncını, kötüleşen hipoksemi için oksijen saturasyonunu ve sitokin salınım sendromunun (fırtınası) izlenmesi için bazı biyobelirteçler (CRP, D-dimer, ferritin, LDH ve bakılabilirse interlökin-6 gibi) izlenebilir. Yatan olgularda CRP, D-dimer, ferritin ve LDH haftada iki veya üç kez veya kötüleşen klinik tablo varsa daha erken izlenebilir.

CoVID-19 için spesifik tedaviler: Ülkemizde Sağlık Bakanlığının rehberine göre hidroksiklorokin (antiviral kabul edilir), favipiravir (antiviral), lopinavir/ritonavir (antiviral), tocilizumab (sitokin fırtınası için) verilebilir.

Bu tedavilerin aileye bilgi verilerek uygulanması yararlı olacaktır. Ancak bu tedavilerin hiçbirinin randomize kontrollü çalışmalarda etkinliği henüz gösterilmemiştir (44).

Hidroksiklorokin <6 yaş çocuklarda aileye bilgi verilerek ve onay sonrası verilmelidir. Hidroksiklorokin ile azitromisinin mümkünse eş zamanlı verilmesinden kaçınılmalı verilecekse kardiyak yan etkilere dikkat edilerek uygun izlem yapılmalıdır. Ülkemizde SağlıkBakanlığı rehberine göre önerilen tedavi ve dozları Tablo 4'te görülmektedir. Ancak kliniği iyi olan ve izlemlerinde kötüleşme olmayan çocuk olgulara tedavi verilmeden izlemin tercih edilmesi uygun olacaktır.

Tablo 4. Çocuklarda COVID-19 tedavisi (68)

İlaç Adı	Günlük Çocuk Dozu ve Uygulama Yolu	Tedavi Süresi (gün)
İlk Tercih		
Hidroksiklorokin, 200 mg tablet	İlk gün 6.5 mg/kg/doz günde 2 kez Hidroksiklorokin sülfat; ilk gün maksimum doz: 400 mg/doz;..... .....devamında 2-5. günlerde 3.25 mg/kg/doz günde 2 kez Hidroksiklorokin sülfat: maksimum doz 200 mg/doz	5 gün
İlerleme Durumunda veya Alternatif Tedavi		
Lopinavir 200mg/ ritonavir 50mg tablet	**14 gün - 6 ay arası çocuklarda:** Lopinavir komponenti 16 mg/kg PO BID **6 ay - 18 yaş arası:** 15-25 kg: 200 mg-50 mg PO BID 26-35 kg: 300 mg-75 mg PO BID >35 kg: 400 mg-100 mg PO BID	10-14 gün
Veya 15 yaşından büyük çocuklarda		
Favipiravir 200 mg tablet	2 x 1600 mg yükleme, 2 x 600 mg idame	5 gün

COVID-19 olan çocuklarda non steroid antiinflamutavar ilaç (ibuprofen gibi) verilebilir mi?
COVID-19 hastalarında steroid olmayan antienflamatuar ilaçların (NSAID'ler) güvenliği hakkındaki belirsizlik ayrıca tartışılmaktadır. Ancak DSÖ nün son görüşü parasetamolün yanısıra ibuprofenin de COVID-19 lu çocuk olgularda güvenle verilebileceği yönündedir (73).

Evde/ayaktan izlenen çocuklar nasıl yönetilmeli?
Aşikar veya şüpheli COVID-19 ve hafif semptomları (örneğin ateş, öksürük, farenjit, diğer solunum semptomları) olan çocuklar, ciddi hastalık riskini artıran kronik bir duruma sahip olmadıkça yukarda belirtildiği gibi genellikle evde tedavi edilmelidir. Ev içinde başkalarına bulaşmanın önlenmesi için gereken önelemler (izolasyon) alınmalıdır. Evdeki çocukta klinik bozulmaların izlenmesi ve destekleyici bakım verilmesi önemlidir.

Ev izolasyonu ne zaman kesilebilir?
Ev izolasyonunun optimal süresi, bir başka deyişle kişinin bulaşıcı olduğu sürenin ne kadar olduğu net değildir. Ancak PCR yapılmayan durumlarda klinik bulguların başlamasından sonra 14 gün yeterli bir süre olarak kabul edilebilir (37).

Uzun süreli ev hapsinin etkileri nelerdir?
Uzun süreli ev hapsi ebeveyn-çocuk ilişkilerini geliştirme fırsatı sunsa da, çocukların fiziksel ve zihinsel sağlığını olumsuz yönde etkileyebilir (74-85). Çocuklar fiziksel olarak daha az aktif olabilirler, elektronik cihazlarla daha fazla zaman geçirebilirler ve daha düşük kaliteli bir diyet yiyebilirler. Sürekli evde kalan çocuklarda stres ve psikolojik sorunlar gelişebilir bunların uygun yönetilmesi gerekir. Korunmasız çocuklar ve ergenlere (örneğin, evsiz ya da koruyucu bakımda olanlar, kötü muamele öyküsü olan, cinsel ya da cinsiyet istismarı riski olan çocuklar gibi) ayrıca özen göstermek gerekebilir, hekimlerin bu tip çocuklar konusunda duyarlı olmaları ve gereken özeni göstermeleri gerekir (82).

Astımlı çocuklarda kortikosteroid dahil diğer astım ilaçlarının kesilmesi gerekir mi?
COVID-19 enfeksiyonu olan ve astım için tedavilerini alan çocuklarda, astım tedavisi için hekimin önerdiği ilaçlar COVID-19 enfeksiyonundan

bağımsız aynen devam etmelidir (44).

COVID-19 lu PCR pozitif bir hastayla temas sonrası profilaksi gerekir mi? Maruziyet sonrası hidroksiklorokin ile profilaksinin kanıta dayalı yararı gösterilmemiştir, ayrıca potansiyel yan etkileri olabilir ve klinik çalışma çerçevesi dışında verilmesi önerilmez (44, 86). Çocuklarda hastalığın daha hafif seyretmesi nedeniyle proflaktik tedavi vermemek uygun olur.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020. Erişim tarihi 18/06/2020.
2. World Health Organization (WHO). WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 -- 11 March 2020. https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020. Erişim tarihi 18.06.2020.
3. Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. Pediatrics 2020;145:e20200702.
4. Lu X, Zhang L, Du H, et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. N Engl J Med 2020;382:1663-5.
5. Wei M, Yuan J, Liu Y, et al. Novel Coronavirus Infection in Hospitalized Infants Under 1 Year of Age in China. JAMA. 2020;323:1313-4.
6. CDC COVID-19 Response Team. Coronavirus Disease 2019 in Children - United States, February 12-April 2, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2020;69:422.
7. Zimmermann P, Curtis N. Coronavirus Infections in Children Including COVID-19: An Overview of the Epidemiology, Clinical Features, Diagnosis, Treatment and Prevention Options in Children. Pediatr Infect Dis J 2020;39:355-68.
8. de Lusignan S, Dorward J, Correa A, et al. Risk factors for SARS-CoV-2 among patients in the Oxford Royal College of General Practitioners

Research and Surveillance Centre primary care network: a cross-sectional study. Lancet Infect Dis 2020.https://doi.org/10.1016/S1473-3099 (20)30371-6.
9. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. Acta Paediatr 2020;109:1088-95.
10. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72_314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA. 2020;323:1239-42.
11. Statistica. Distribution of Coronavirus cases in Italy as of May 25, 2020, by age group. https://www.statista.com/statistics/1103023/coronavirus-cases-distribution-by-age-group-italy/. Erişim tarihi 17.06.2020.
12. NYC Health. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) daily data summary. https://www1.nyc.gov/site/doh/covid/covid-19-data-archive chive.page. Erişim tarihi 17.06.2020.
13. Age distribution of coronavirus (COVID-19) cases in South Korea as of May 22, 2020. https://www.statista.com/statistics/1102730/south-korea-coronavirus-cases-by-age/. Erişim tarihi 18.06.2020.
14. Posfay-Barbe KM, Wagner N, Gauthey M, et al. COVID-19 in Children and the Dynamics of Infection in Families. Pediatrics 2020.doi: 10.1542/peds.2020-1576.
15. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, et al. Features of 20_133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. BMJ. 2020;369:m1985.
16. United States Centers for Disease Control and Prevention. Cases in the US. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/updates/cases-in-us.html. Erişim tarihi 18.06.2020.
17. Brodin P. Why is COVID-19 so mild in children? Acta Paediatr 2020; 109:1082-3.
18. Bunyavanich S, Do A, Vicencio A. Nasal Gene Expression of Angiotensin-Converting Enzyme 2 in Children and Adults. JAMA. 2020;323:2427-9.
19. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet. 2020;395:1033.
20. Yonker LM, Shen K, Kinane TB. Lessons unfolding from pediatric cases of COVID-19 disease caused by SARS-CoV-2 infection. Pediatr Pulmonol

2020;55:1085-6.
21. Miller A, Reandelar MJ, Fasciglione K, Roumenova V, Li Y, Otazu GH. Correlation between universal BCG vaccination policy and reduced morbidity and mortality for COVID-19: an epidemiological study. MedRxiv 2020.doi:https://doi.org/10.1101/2020.03.24.20042937
22. Yeşıl E, Hacımustafaoğlu M. Yenı Corona Vırus 2019 Enfeksiyonları Güncel Durum. Journal Of Current Pediatrics/Guncel Pediatri. 2020; 18:134-9.
23. Mustafa NM, Selim LA.Characterisation of COVID-19 Pandemic in Paediatric Age Group: A Systematic Review and Meta-Analysis. Journal of Clinical Virology 2020;128:104395.doi:10.1016 / j.jcv.2020.104395.
24. Gold JAW, Wong KK, Szablewski CM, et al. Characteristics and Clinical Outcomes of Adult Patients Hospitalized with COVID-19 - Georgia, March 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2020;69:545-50.
25. Schwierzeck V, König JC, Kühn J, et al. First reported nosocomial outbreak of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in a pediatric dialysis unit. Clin Infect Dis 2020.doi:10.1093 / cid / ciaa491
26. Hains DS, Schwaderer AL, Carroll AE, et al. Asymptomatic Seroconversion of Immunoglobulins to SARS-CoV-2 in a Pediatric Dialysis Unit. JAMA. 2020;323:2424-5.
27. Li W, Zhang B, Lu J, et al. The characteristics of household transmission of COVID-19. Clin Infect Dis 2020.doi:10.1093/cid/ciaa450.
28. Bi Q, Wu Y, Mei S, et al. Epidemiology and transmission of COVID-19 in 391 cases and 1286 of their close contacts in Shenzhen, China: a retrospective cohort study. Lancet Infect Dis 2020.https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30287-5.
29. Rosenberg ES, Dufort EM, Blog DS, et al. COVID-19 Testing, Epidemic Features, Hospital Outcomes, and Household Prevalence, New York State-March 2020. Clin Infect Dis 2020.DOI:10.1093/cid/ciaa549.
30. Huntley BJF, Huntley ES, Mascio D, Chen T, Berghella V, Chauhan SP. Rates of Maternal and Perinatal Mortality and Vertical Transmission in Pregnancies Complicated by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-Co-V-2) Infection: A Systematic Review.Obstetrics& Gynecology, 2020. doi: 10.1097/AOG.0000000000004010.
31. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary

of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. Jama, 2020, 323.13:1239-42.
32. Breslin N, Baptiste C, Gyamfi-Bannerman C, et al.COVID-19 Infection Among Asymptomatic and Symptomatic Pregnant Women: Two Weeks of Confirmed Presentations to an Affiliated Pair of New York City Hospitals. Am J Obstet Gynecol MFM. 2020 May; 2 (2):100118. doi: 10.1016/j.ajogmf.2020.100118.
33. AAP issues guidance on infants born to mothers with suspected or confirmed COVID-19. https://www.aappublications.org/news/2020/04/02/infantcovidguidance040220. Erişim tarihi 19.06.2020.
34. Mallapaty S. How do children spread the coronavirus? The science still isn't clear. Nature 2020;581:127-8.
35. Lee B, Raszka WV Jr. COVID-19 Transmission and Children: The Child is Not to Blame. Pediatrics 2020.doi: 10.1542/peds.2020-004879.
36. Danis K, Epaulard O, Bénet T, et al. Cluster of coronavirus disease 2019 (Covid-19) in the French Alps, 2020. Clin Infect Dis 2020.doi:10.1093/cid/ciaa424.
37. Lu Y, Li Y, Deng W, et al. Symptomatic Infection is Associated with Prolonged Duration of Viral Shedding in Mild Coronavirus Disease 2019: A Retrospective Study of 110 Children in Wuhan. Pediatr Infect Dis J. 2020;39:e95-9.
38. Cai J, Xu J, Lin D, et al. A Case Series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features. Clin Infect Dis 2020.doi: 10.1093/cid/ciaa198.
39. Qiu H, Wu J, Hong L, et al. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. Lancet Infect Dis 2020;20:689-96.
40. Wong J, Jamaludin SA, Alikhan MF, Chaw L. Asymptomatic transmission of SARS-CoV-2 and implications for mass gatherings. Influenza Other Respir Viruses. 2020;00:1-3.
41. Kelvin AA, Halperin S. COVID-19 in children: the link in the transmission chain. Lancet Infect Dis 2020; 20:633-4.
42. Huff HV, Singh A. Asymptomatic transmission during the COVID-19 pandemic and implications for public health strategies. Clin Infect Dis 2020. doi:10.1093/cid/ciaa654.
43. Mehta NS, Mytton OT, Mullins EWS, et al. SARS-CoV-2 (COVID-19):

What do we know about children? A systematic review. Clin Infect Dis 2020.doi: 10.1093/cid/ciaa556.
44. Deville JG, Song E, Ouelette CP. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Considerations in children. https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-considerations-in-children. Erişim tarihi 18.06.2020.
45. Parri N, Lenge M, Buonsenso D, Coronavirus Infection in Pediatric Emergency Departments (CONFIDENCE) Research Group. Children with Covid-19 in Pediatric Emergency Departments in Italy. N Engl J Med 2020.doi: 10.1056 / NEJMc2007617.
46. United States Centers for Disease Control and Prevention. Symptoms of coronavirus. Available at: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html. Erişim tarihi 17.06.2020.
47. Tong JY, Wong A, Zhu D, et al. The Prevalence of Olfactory and Gustatory Dysfunction in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. Otolaryngol Head Neck Surg 2020.doi: 10.1177/0194599820926473.
48. Tian Y, Rong L, Nian W, He Y. Review article: gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission. Aliment Pharmacol Ther 2020;51:843-51.
49. Xia W, Shao J, Guo Y, et al. Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: Different points from adults. Pediatr Pulmonol 2020;55:1169-74.
50. Wang D, Ju XL, Xie F, et al. [Clinical analysis of 31 cases of 2019 novel coronavirus infection in children from six provinces (autonomous region) of northern China]. Zhonghua Er Ke Za Zhi 2020;58:269-74.
51. Galván Casas C, Català A, Carretero Hernández G, et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. Br J Dermatol 2020.doi:10.1111/bjd.19163.
52. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. J Eur Acad Dermatol Venereol 2020;34:e212-3.
53. Manalo IF, Smith MK, Cheeley J, Jacobs R. A dermatologic manifestation of COVID-19: Transient livedo reticularis. J Am Acad Dermatol 2020.doi: 10.1016 / j.jaad.2020.04.018.
54. United States National Institutes of Health Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines. https://www.covid19 treatment-

guidelines.nih.gov/. Erişim tarihi 18.06.2020.
55. Shekerdemian LS, Mahmood NR, Wolfe KK, et al. Characteristics and Outcomes of Children With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection Admitted to US and Canadian Pediatric Intensive Care Units. JAMA Pediatr 2020.doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.1948.
56. Boulad F, Kamboj M, Bouvier N, Mauguen A, Kung AL. COVID-19 in Children With Cancer in New York City. JAMA Oncol 2020.doi:10.1001/jamaoncol.2020.2028.
57. Marlais M, Wlodkowski T, Vivarelli M, et al. The severity of COVID-19 in children on immunosuppressive medication. Lancet Child Adolesc Health. 2020;4:e17-8.
58. Turner D, Huang Y, Martín-de-Carpi J, et al. COVID-19 and Paediatric Inflammatory Bowel Diseases: Global Experience and Provisional Guidance (March 2020) from the Paediatric IBD Porto group of ESPGHAN. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2020;70:727-33.
59. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. JAMA. 2020;323:1574-81.
60. Lu D, Wang H, Yu R, et al. Integrated infection control strategy to minimize nosocomial infection of coronavirus disease 2019 among ENT healthcare workers. J Hosp Infect. 2020;104:454-5.
61. Royal College of Paediatrics and Child Health. COVID-19 guidance for pediatric services. https://www.rcpch.ac.uk/resources/covid-19-guidance-paediatric-services#tonsillar-examination---infection-control-implications. Erişim tarihi 17.06.2020.
62. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med 2020;382:1708-20.
63. Myers LC, Parodi SM, Escobar GJ, Liu VX. Characteristics of Hospitalized Adults With COVID-19 in an Integrated Health Care System in California. JAMA. 2020;323:2195-8.
64. Hu Z, Song C, Xu C, et al. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. Sci China Life Sci 2020;63:706-11.
65. Wang Y, Liu Y, Liu L, et al. Clinical Outcomes in 55 Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Who Were Asymptomatic at Hospital Admission in Shenzhen, China. J Infect Dis. 2020;221:1770-4
66. Denina M, Scolfaro C, Silvestro E, et al. Lung Ultrasound in Children

With COVID-19. Pediatrics 2020.doi: 10.1542 / pedler.2020-1157.
67. Foust AM, Phillips GS, Chu WC, et al. International Expert Consensus Statement on Chest Imaging in Pediatric COVID-19 Patient Management: Imaging Findings, Imaging Study Reporting and Imaging Study Recommendations. Radiology: Cardiothoracic Imaging. Apr 23, 2020. doi:10.1148/ryct.2020200214.
68. T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, COVID-19 Rehberi (03.06.2020). https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/covid-19-rehberi/COVID-19_REHBERI_COCUK_HASTA_YONETIMI_VE_TEDAVI.pdf. Erişim tarhi 19.06.2020.
69. Coronavirus disease (COVID-19) technical guidance: Surveillance and case definitions. https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/surveillance-and-case-definitions. Erişim tarihi 18.06.2020.
70. Case Definition for coronavirus disease 2019 (COVID-19), as of 29 May 2020. https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/surveillance/case-definition. Erişim tarihi 18.06.2020.
71. Overview of Testing for Sars-CoV-2. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/testing-overview.html?CDC_AA_refVal=https %3A %2F%2Fwww.cdc.gov %2Fcoronavirus%2F2019 -ncov%2Fhcp%2Fclinical-criteria.html. Erişim tarihi 18.06.2020.
72. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, et al. Bacterial and fungal co-infection in individuals with coronavirus: A rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. Clin Infect Dis 2020.doi: 10.1093 /cid/ciaa530.
73. The use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in patients with COVID-19. https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/the-use-of-non-steroidal-anti-inflammatory-drugs-(nsaids)-in-patients-with-covid-19. Erişim tarihi 18.06.2020.
74. Wang G, Zhang Y, Zhao J, et al. Mitigate the effects of home confinement on children during the COVID-19 outbreak. Lancet 2020;395:945-7.
75. Brazendale K, Beets MW, Weaver RG, et al. Understanding differences between summer vs. school obesogenic behaviors of children: the structured days hypothesis. Int J Behav Nutr Phys Act 2017;14:100.doi:10.1186/s12966-017-0555-2.
76. Brooks SK, Webster RK, Smith LE, et al. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. Lancet

2020;395:912-20.
77. Cluver L, Lachman JM, Sherr L, et al. Parenting in a time of COVID-19. Lancet 2020;395:e64.doi: 10.1016 / S0140-6736 (20) 30736-4.
78. Wong CA, Ming D, Maslow G, Gifford EJ. Mitigating the Impacts of the COVID-19 Pandemic Response on At-Risk Children. Pediatrics 2020.doi: 10.1542 / pedler.2020-0973.
79. United Nations Policy Brief: The impact of COVID-19 on children. April 2020. https://unsdg.un.org/resources/policy-brief-impact-covid-19-children Erişim tarihi 18.06.2020.
80. The Lancet Child Adolescent Health. Pandemic school closures: risks and opportunities. Lancet Child Adolesc Health 2020;4:341.
81. Xie X, Xue Q, Zhou Y, et al. Mental Health Status Among Children in Home Confinement During the Coronavirus Disease 2019 Outbreak in Hubei Province, China. JAMA Pediatr 2020.doi: 10.1001 /jamapediatrics.2020.1619.
82. Silliman Cohen RI, Adlin Bosk E. Vulnerable Youth and the COVID-19 Pandemic. Pediatrics 2020.doi: 10.1542 / pedler.2020-1306.
83. Green P. Risks to children and young people during covid-19 pandemic. BMJ 2020;369:m1669.
84. Jiao WY, Wang LN, Liu J, et al. Behavioral and Emotional Disorders in Children during the COVID-19 Epidemic. J Pediatr 2020;221:264-6.
85. Lee J. Mental health effects of school closures during COVID-19. Lancet Child Adolesc Health 2020;4:421.
86. Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, et al. A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19. N Engl J Med 2020.doi: 10.1056 / NEJMoa2016638.

TÜRK TABİPLERİ BİRLİĞİ
BURSA TABİP ODASI

BÖLÜM 06

Enfeksiyon Hastalıkları Uzmanı Gözünden COVID-19 SSS ve Nörolojik Tutulum

Prof. Dr. Emel YILMAZ

UÜTF-EnfHast ve KlMikrob AD, Görükle-Bursa

Akut ağır solunum yetmezliği sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2)'nin neden olduğu Koronavirüs hastalığı (COVID-19) Aralık 2019'dan beri tüm dünyada hızla yayılmaya devam etmektedir. Günümüze kadar 213 ülkede, yaklaşık 8,5 milyondan fazla kişi etkilenmiş ve yaklaşık 450 bin kişi hayatını kaybetmiştir (1). Olgu sayıları ve klinik tecrübeler arttıkça sadece akciğer, kalp tutulumu değil, merkezi sinir sistemi (MSS), periferik sinir sistemi (PSS), gastrointestinal sistem de dahil olmak üzere bir çok organ ve sistemi tuttuğunu görmekteyiz.

İnsan korona virusları arasında yer alan HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 ve HCoV-HKU1 dünyada yaygın bulunmaktadır ve endemiktir. Mevsimsel üst solunum yolu enfeksiyonları olan rinit, farenjit, otit etkenidirler. Bazen bronşit, bronşiyolit, astım atağına neden olabilirler. SARS-CoV2'nin yüksek oranda homoloji gösterdiği SARS-CoV ve MERS-CoV (Ortadoğu Solunum Sendromu) ise daha çok ciddi solunum semptomları ile gündeme gelmiştir. Endemik koronaviruslar, MERS-CoV ve SARS-CoV'lerin solunum yolu semptomları yanında menenjit, ensefalit, Gullian-Barre Sendromu (GBS), nekrotizan ensefalopati, miyelit gibi nörolojik klinik tablolara neden oldukları bilinmektedir. Özellikle HCoV-OC43'ün nöroinvaziv olduğu ve nöroimmün hastalıkların patogenezinde rol oynadığı hayvan modellerinde ve otopsilerde ispatlanmıştır (2-8). SARS-CoV ve MERS-CoV salgınında akciğer dışında ensefalit, menenjit, GBS, iskemi, intrakraniyal hemorajiler olgu sunumları şeklinde sunulmuştur. Bazı olgularda ise BOS 'da (beyin omurilik sıvısı) etken gösterilmiş, mortal seyreden bazı olgularda yapılan otopsilerde ise beyin dokusunda viral partiküller, beyin ödemi, iskemik değişiklikler, demiyelinizasyon,

mononükleer hücre infiltrasyonu gibi histopatolojik olarak kraniyal tutulumun olduğu ispatlanmıştır (9-12).

COVID-19 enfeksiyonunun oluşturduğu tüm klinik tabloların açıklanmaya çalışıldığı bugünlerde merkezi sinir sistemini etkiler mi? nöroinvaziv midir? soruları gündeme gelmeye başlamıştır. SARS-CoV2'nin yüksek oranda homoloji gösterdiği SARS-CoV, MERS-CoV ve diğer koronavirüslere ait gözlemlere, salgın döneminde yapılan otopsilere, histopatolojik değişikliklere ve bildirilen olgu sunumlarına, klinik tecrübelere dayanarak nöroinvaziv olabileceğini düşünebiliriz (13, 14).

Ayrıca asemptomatik taşıyıcılardan, ciddi pnömoniden, çoklu organ yetmezliğine kadar farklı klinik tablolarla karşımıza çıkan COVID-19 hastalarında görülebilen koku duyusunda azalma olması bile tek başına nörolojik tutulumun habercisi olabilir (15).

SARS-CoV2'nin MSS'ne nasıl ulaştığı henüz kesin olarak bilinmemekle birlikte, diğer viral etkenlerden yola çıkarak hematojen ya da periferik nöronlarla ulaştığı düşünülmektedir. Viremi ile seyreden enfeksiyonlarda kan-beyin bariyerindeki endotel hücreleri ya da koroid pleksustaki kan-beyin omurilik sıvısı bariyerindeki epitel hücreleri virüsle enfekte olur, ortama salınan sitokinlere bağlı kan-beyin bariyerinin geçirgenliğinde artış olabilir ve sonuçta ensefalit, menenjite yol açabilir. Ancak SARS-CoV2'nin MSS'ne hematojen yol ile geçebildiğine dair henüz bir kanıt yoktur. Bu tezi savunmak için daha fazla veriye ihtiyaç vardır (6).

Aslında nörotropik virüsler, duyusal ya da motor nöronları invaze ederek, retrograd ya da antegrad nöral transport ile MSS'ne geçebilirler. Bazı kraniyal (olfaktör sinir, trigeminal sinir, glossofarengeal sinir, vagus siniri) ya da periferik sinirlerle virüsün retrograd aksonal transportu ile MSS'ne ulaşabileceği varsayılmaktadır.

Olfaktör sinir solunum yolu virüslerinin MSS'ne ulaşması konusunda en çok suçlanan nöral yoldur. Burun mukozasının bir parçası olan olfaktör mukozada bulunan olfaktör sinir aracılığıyla geçtiği düşünülmektedir. Olfaktör mukozada yer alan ACE-2 reseptörler aracılığı ile hücreye tutunan virüsün burada çoğaldığı, enflamasyona ve lokal sitokin fırtınasına yol

açtığı ve ethmoid kribriform tabakasından MSS'ne ulaştığı düşünülmektedir (16). Pandeminin çıktığı dönemden günümüze kadar klinik tecrübelerin yayınlandığı makalelerde BOS'nda virüs genomunun gösterilmesi, virüsün nöroinvaziv olduğunu düşündürmektedir. SARS CoV-2'nin nörolojik komplikasyon insidansı henüz bilinmemekle birlikte, pandemi döneminde klinisyenlerin virüsün MSS üzerine etkilerinin farkında olmaları uygun olacaktır.

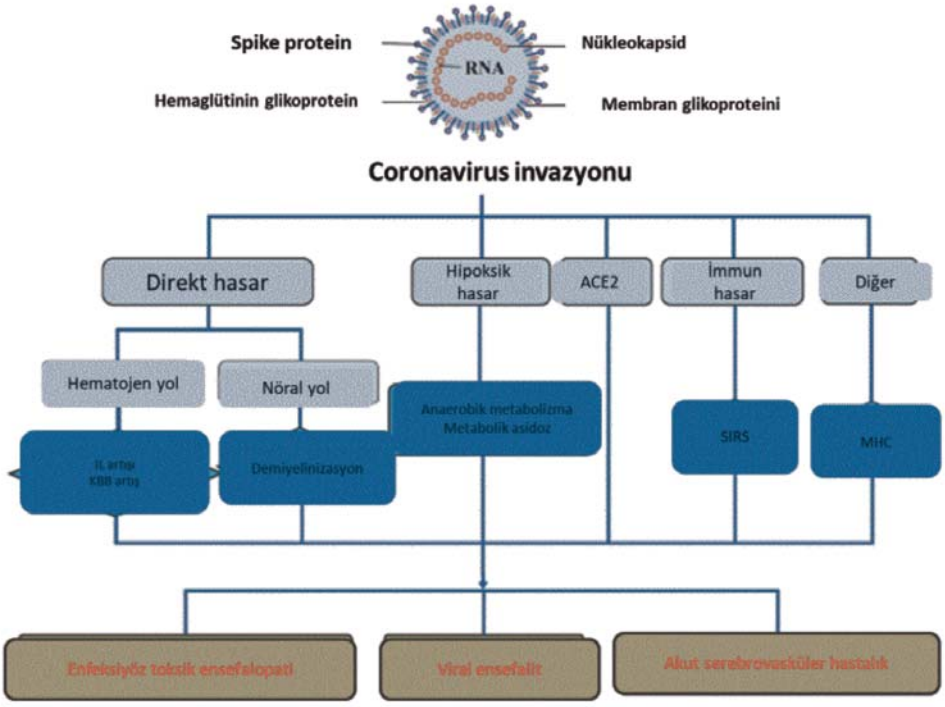
Tablo 1'de bugüne kadar yayınlanmış derleme, olgu serilerinde bildirilmiş nörolojik semptom ve bulgular mevcuttur (17).

Tablo1. Bugüne kadar literatürde COVID-19 hastalarında bildirilmiş nörolojik semptom ve bunların kendi içlerinde ki dağılımı (17).

Nörolojik semptom/bulgu	%
Baş ağrısı	52.1
Şuur bozukluğu	11,2
Tat duyusunda azalma	3,2
Hiposmi	2,9
Akut serebrovasküler hastalık	1,6
Ensefalit	0,8
Miyelit	0,3
Ataksi	0,3
Okülomotor sinir felci	0,3
Dizziness	18,7
İskelet kası semptomları	6,1
Nöropatik ağrı	1,3
Epilepsi	0,5
Guillain-Barre Sendromu	0,3
Refleks solunum kaybı	0,3

SARS-CoV2'nin MSS'ne etkileri ve nöron hasarını açıklayan birkaç mekanizma üzerinde durulmaktadır; virüsün direkt invazyonu, hipoksik hasar, immün hasar, virüsün MSS'nde bulunan ACE-2 reseptör üzerine etkisidir. (Şekil 1) (12).

Şekil 1. Coronavirusler'in sinir sistemi hasarında düşünülen patogenez (12).



SARS-CoV2'nin direkt invazyonu; MSS'ne ulaşan virüs nöronda hasar yapar ve meningoensefalit ile sonuçlanır. Otopsi yapılan olgularda beyin dokusunda ve nörolojik semptomu olan olguların BOS'nda virüse ait genetik materyalin gösterilmesi ve hücre artışı bunu ispatlamaktadır (12).

Hipoksik hasar; SARS-CoV2'nin alveollerde bulunan ACE-2 reseptörüne bağlanarak çoğaldığı, akciğerde enflamasyon, eksüdasyon ve ödeme yol açtığı bilinmektedir. Bu durum hastada ciddi hipoksiye yol açar, başta beyin olmak üzere birçok doku ve organ bu durumdan etkilenebilir. Hipoksi varlığında beyin hücrelerinin mitokondrilerinde anaerobik metabolizma gelişir. Böylece serebral vazodilatasyon, hücre içi ve hücreler arası ödem, serebral kan akımının yavaşlaması, iskemi ortaya çıkar. Hastalarda başlangıçta şiddetli baş ağrısı olur, dolaşım bozukluğu ve ödem devam ederse, kafa içi basıncında artış, buna bağlı beyin fonksiyonlarında bozulma ve hatta koma gelişebilir (18).

MSS'ni etkileyen bir diğer olası mekanizma da ağır enfeksiyonlarda görülen inflamatuar yanıt sendromudur (SIRS). SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV2 gibi bazı viral enfeksiyonlarda SIRS ya da SIRS benzeri tablonun neden olduğu çoklu organ yetmezliğine bağlı ölümler bildirilmiştir. Nörotropik virüslerin glial hücreleri enfekte etmelerine bağlı MSS'nde proinflamatuar sitokinler (IL-6, IL-12, IL-15 ve TNF-α) salınır ve sitokin fırtınası gelişebilir. Başta IL-6 olmak üzere salınan sitokinler MSS'nde enflamasyona ve beyin hasarına yol açabilir (19).

Bir başka olası mekanizma da MSS'ne ulaşan virüs, nöronlarda MHC (Major Histocompatibility Complex) antijen salınımını azaltır, bu durum virüsün ortadan kaldırılması için sitotoksik T lenfositlerinin devreye girmesine, dolayısıyla matür nöronlarda apopitoz gerçekleşmesine ve nöron hasarına neden olabilir (12).

MSS'i tutulumunu düşündüren baş ağrısı, vertigo, uyku bozukluğu, bilinç kaybı, akut serebrovasküler hastalık, menenjit, ensefalit bildirilmiştir. SARS-CoV2'nin sadece MSS'ni tutmadığı, periferik sinir sistemi ve kas iskelet sistemi hasarına da yol açtığı konusunda yayınlar da mevcuttur. Periferik sinir sistemi tutulumunu işaret eden tat ve koku alma bozukluğu, olgu sunumları şeklinde bildirilen GBS, Miller Fisher sendromu, multipl kraniyal nöropati, miyelit, okülomotor sinir felci bunlar arasında yer alır (20-23). Kaslarda yorgunluk, ekstremite ve sırtta yaygın ağrı olması, kreatin kinaz enzim (CK) yüksekliği, kaslarda da ACE-2 reseptörünün bulunması virüsün direkt kas hasarı yaptığını düşündürmektedir (13).

Ayrıca dikkat çekilen bir diğer konu da virüsün ilk giriş kapısı nazofarenks olduğu için MSS'ne invazyonu önlemek için salgın döneminde mümkünse transsfenoidal girişimlerden kaçınılmasıdır (12).

Salgın başladığından beri bugüne kadar yayınlanmış derleme, olgu serileri, olgu sunumları ve editöre mektuplar incelenerek, aşağıda özet halinde nörolojik tutulumlardan bahsedilecektir.

Koku ve Tat Bozuklukları; COVID-19 hastalarının en sık görülen periferik sinir tutulumudur. Solunum yolu virüslerinin giriş kapısı olan nazal kavitede skuamöz, solunumsal, olfaktör mukoza olmak üzere üç tip

mukozadan bulunur. ACE-2 reseptörü özellikle olfaktör mukozada eksprese edilir. Bilindiği gibi SARS-CoV2'nin de hücreye girişi bu reseptör üzerinden olmaktadır. Virüs reseptöre tutunur ve replike olur. Koku alamama ya virüsün direkt ya da mukozada gelişen lokal sitokin fırtınası ve enflamasyona bağlı olfaktör sinir disfonksiyonundan kaynaklanır (24).

ACE-2 reseptörleri dilde yanak mukozası ve diş etine göre daha yoğun bulunmaktadır. Reseptöre bağlanan virüs çoğalır ve lokal enflamasyona yol açar. Buna bağlı olarak tat alamama geliştiği düşünülmektedir. Mao ve ark. (13) 21 hastayı retrospektif incelemişler ve koku alamama %5,1; tat alamama %5,6 olduğunu belirtmişlerdir. Ancak sonradan yapılan yayınlarda bu oranın daha fazla olduğu, pandemi başlangıcında olguların ağır olması nedeniyle bazı semptom ve bulguların daha az irdelendiği düşünülmektedir. Koku ve tat alamama durumunun ne kadar süreceği, kalıcı olup olmadığı konusunda kesin bir bilgi yoktur. Bazı hastalarda farklı zamanlarda düzeldiği, bazılarında ise düzelmediği bildirilmiştir (15).

Ensefalopati; bilinç seviyesinin akut ya da subakut bozukluğu olarak ortaya çıkan geçici beyin fonksiyon bozukluğudur. Akut herhangi bir ciddi enfeksiyon sürecinde toksemi, metabolik bozukluklar, hipoksi ensefalopatiye neden olabilir. Bu tabloda temel patoloji enflamasyon olmadan serebral ödemin olmasıdır. Hafif olgularda baş ağrısı olabilir, daha ağır olgularda mental değişiklik, deliryum, bilinç kaybı, koma gelişebilir.

COVID-19'lu hastalarda viremi sırasında ciddi hipoksi olabildiği bilinmektedir. Mao ve ark.'nın (13) izledikleri hastaların yaklaşık %40'ında baş ağrısı, %14,8'inde bilinç değişikliği bildirilmiştir. İleri yaş, hipertansiyon, diyabetes mellitus gibi komorbiditesi olan hastalarda COVID-19'un ağır seyrettiği ve toksik, metabolik, hipoksik ensefalopatinin olabileceği ya da hidroksiklorokin gibi kullanılan ilaç yan etkilerine bağlı da bu tablonun olabileceği vurgulanmaktadır (13, 24, 25).

Menenjit/Ensefalit/Meningoensefalit; Baş ağrısı, ateş, kusma, konvülsiyon, bilinç değişikliği ile karakterize, beyin parankimi ve/veya meninklerin enflamasyonudur. COVID-19 pnömoni salgını sırasında ilk defa Pekin Ditan Hastanesinde viral ensefalit gelişen ve BOS'nda SARS-CoV2'nin

gösterilmesi ile nöroinvaziv olduğunu düşündüren olgu rapor edilmiştir. Hemen ardından Japonya'da, epileptik nöbet ve şuur kaybı ile acile başvuran 24 yaşındaki bir erkek hastada COVID-19 ile uyumlu akciğer bulgusu, kraniyal MR'ında sağ lateral ventrikülde, temporal lopta ve hipokampusta hiperintens lezyonlar tespit edilmiş ve BOS'nda hücre artışı, PCR ile SARS-CoV2 gösterilmiştir (26).

Akut Hemorajik Nekrotizan Ensefalopati; nispeten nadir görülen ve influenza gibi solunum yolu virüs enfeksiyonlarında görülebilen ağır klinik bir tablodur. Poyiadji ve ark. (26) ateş, öksürük, şuur değişikliği ile acile başvuran bir hastanın nazofarengeal sürüntü örneğinde SARS-CoV2, kraniyal BT'sinde ise talamus, insula, temporal loplarda yaygın hemorajik lezyonlar tespit etmişlerdir. COVID-19'da görülebilen intrakraniyal sitokin fırtınasına bağlı intrakraniyal hemoraji olabileceği düşünülmüştür (26-27).

Guillain-Barre Sendromu; akut, enfamatuar, demyelinizan bir nöropatidir. Gastroenterit, solunum yolu enfeksiyonları sonrasında da görülebilir. İlk olgu Çin'den bildirilmiştir, önce alt ekstremitelerde güçsüzlük başlamış, ardından ateş, öksürük şikayeti gelişen 62 yaşındaki hastada nazofarengeal sürüntüde SARS-CoV2 gösterilmiştir. Daha sonra İtalya'da 5 olgu, ülkemizde de bir olgu bildirildi. Olguların çoğunda solunum semptomları olduğu ve salgın dönemine denk geldiği için gönderilen nazofarengeal sürüntü örneğinde etken gösterilirken, lomber ponksiyon yapılan olgularda etken gösterilemediği bildirilmiştir. Bazı yazarlar SARS-CoV2 ile Guillain–Barre sendromunu ilişkilendirirken, bazı yazarlar da koinsidans olarak düşünmüşlerdir (20).

Serebrovaküler Komplikasyonlar; SARS-CoV2'nin patogenezinde ACE-2 reseptörüne bağlanarak hücre içine girdiği bilinmektedir. Birçok dokuda bulunan ACE-2 reseptörü endotel hücrelerinde de mevcuttur. Hastalığın seyrinde enflamasyon, D-dimer yüksekliği, trombositopeni gibi koagulasyon parametrelerinde bozulma, kan basıncında yükselme ile iskemik, hemorajik serebrovasküler olaylara zemin hazırlamaktadır. Ayrıca ileri yaş, hipertansiyon, diyabetes mellitus, serebrovasküler hastalığı olanlarda ciddi seyrettiği de bir gerçektir. Bu durumda COVID-19 hastalarının serebrovasküler komplikasyonlara aday oldukları tahmin edilebilir (28-30).

Miyopati; COVID-19'lu hastalarda yaygın kas ağrısı olduğu bilinmektedir. Bu durum birçok sistemik enfeksiyonlarda görülebilir. ACE-2 reseptörünün kas dokusunda da bulunması dolayısıyla virüsün direkt invazyonu ile de açıklanabilir. Ancak COVID-19 ile ilişkili myopati diyebilmek için CK, LDH (laktatdehidrogenaz) gibi kas enzimlerinde artış, EMG (Elektromyografi) ve histopatolojik olarak ispatlanması gerekir. Myopatinin nedeni sadece virüs invazyonu olmayıp, hastalara uygulanan hidroksiklorokin, azitromisin gibi nöromüsküler yan etkisi olan ilaçlarla da ilişkili olabilir. Bu klinik tabloların birçoğu klinik gözleme dayalı ve retrospektif olduğu için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (12).

Sonuç olarak, SARS-CoV2'nin nöroinvaziv olup olmadığı tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte menenjit, meningoensefalit olgularının varlığı nöroinvaziv virüs olduğunu düşündürmelidir. Tanı için BOS'da SARS-CoV2'nin gösterilmesi, mortal seyreden olgularda daha fazla otopsi yapılması, histopatolojik olarak ispatlanması önemlidir. Ayrıca koku ve tat alamama basit bir periferik sinir tutulumu mu yoksa santral tutulumun bir habercisi mi sorusuna yanıt bulunmalıdır. Nöroimmün hastalıkların patogenezinde birçok viral etken sorumlu tutulduğundan, COVID-19 geçiren hastalar iyileşse bile nörolojik semptom ve bulgular açısından ileriye yönelik takip edilmelidirler.

Salgın döneminde her olguya lomber ponksiyon, kraniyal görüntüleme, EEG, EMG vs yapılması her zaman mümkün olamamaktadır. Ancak şuur değişikliği, nörolojik tutulumu düşündüren spesifik bulgular varlığında ayrıntılı nörolojik muayene, EEG, kraniyal görüntüleme yapılmalı ve hastalar taburcu olduktan sonra da nörolojik açıdan takip edilmelidirler.

KAYNAKLAR

1. WHO (19 haziran 2020) https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019
2. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J et al. A novel corona virus from patients with pneumonia in China, 2019. N Engl J Med 2020; 382: 727-33.

3. Xu X, Chen P, Wang J, Feng J, Zhou H, Li X et al. Evolution of the novel corona virus from the on going Wuhan out break and modelling of its spike protein for risk of human transmission. SciChina Life Sci 2020; 63: 457-60.
4. Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of the SARS-CoV-2 by full-lenght human ACE2. Science 2020; 367: 1444-8.
5. Bohmwald K, Galvez NMS, Rios M, Kalergis AM. Neurologic alterations due to respiratory virüs infections. Front Cell Neurosci 2018; 12: 386.
6. Desforges M, Le Coupanec A, Dubeau P, Bourgouin A, Lajoie L, Dube M et al. Human corona viruses and other respiratory viruses: underestimated opportunistic pathogens of the central nervous system? Viruses 2019; 12: 14.
7. Gu J, Gong E, Zhang B, Zheng J, Gao Z, Zhong Y et al. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. J ExpMed 2005; 202: 415-24.
8. Kim JE, Heo JH, Kim HO, Song SH, Park SS, Park TH et al. Neurological complications during treatment of Middle East respiratory syndrome. J ClinNeurol 2017; 13: 227-33.
9. Morfopoulou S, Brown JR, Davies EG, Anderson G, Virasami A, Qasim W et al. Human coronavirus OC43 associated with fatal encephalitis. N Engl J Med 2016; 375: 497-8.
10. Kim JE, Heo JH, Kim HO et al. Neurological complications during treatment of middle east respiratory syndrome. J ClinNeurol 2017; 13: 227-33.
11. Gu J, Gong E, Zhang B et al. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. J Exp Med 2005; 202: 415-24.
12. Wu Y, Xiaolin X, Chen Z, et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other corona viruses. Brain, Behavior, and Immunity 2020; doi:10.1016/j.bbi.2020.03.031 (baskıda).
13. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with corona virus disease 2019 in Wuhan, China. JAMA Neurol 2020; 77: 1-9.
14. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVI-19 associated with acute respiratory distress syndrome. Lancet Respir Med 2020; 8: 420-2.
15. Gautier JF, Ravussin Y. A new symptom of COVID-19: loss of taste and smell. Obesity 2020; 28: 848.

16. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. J MedVirol 2020;92: 552-5.
17. Özdağ-Acarlı AN, Samancı B, Ekizoğlu E et al. Nörolog gözüyle koronavirus hastalığı 2019 (COVID-19): pandemi ile mücadele sırasında dikkat edilmesi gereken nörolojik bulgu ve semptomlar. Arch Neuropsychiatry 2020; (baskıda).
18. Guo YR, Cao QD, Hong ZS et al. The origin, transmission and clinical therapies on corona virus disease 2019 (COVID-19) outbreak-an update on the status. Mil MedRes 2020; 7:1-11.
19. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neutropic mechanism. ACS Chem Neurosci 2020; 11: 995-8.
20. Zhao H, Shen D, Zhou H, Liu J, Chen S. Guillain-Barre syndrome associated with SARS-CoV2 infection: causality or coincidence? Lancet Neurol 2020;19: 383-5.
21. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S et al. GuillainBarre Syndrome associated with SARS-CoV2. N Engl J Med 2020; doi: 10.1056/NEJMc2009191 (baskıda).
22. Gutierrez-Ortiz C, Mendez A, Rogrigo-Rey S et al. Miller Fisher Syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. Neurology 2020; doi:10.1212/WNL.0000000000009619. (baskıda).
23. Wei H, Yin H, Huang M, Guo Z. The 2019 novel corona virüs pneumonia with onset of oculomotor nevre palsy: a case study. J Neurol 2020;267: 1550-3.
24. Ralli M, DiStadio A, Greco A, de Vincentiis M, Polimeni A. Defining the burden of olfactory dysfunction in COVID-19 patients. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2020; 24: 3440-3441.
25. Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, Takamino J et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS Coronavirus2. In J Infect Dis 2020; 94: 55-8.
26. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffth B. COVID-19 associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: CT and MRI features. Radiology 2020;doi: 10.1148/radiol.2020201187 (baskıda).
27. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ et al. COVID-19: consider cytokin storm syndromes and immun suppression. Lancet 2020; 395: 1033-4.

28. Li Y, Wang M, Zhou Y, Chang J, Xian Y, Mao L et al. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single, retrospective, observational study. Lancet 2020; (baskıda).
29. Wang Y, Chen Y, Qin Q. Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel corona virus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures. J Med Virol 2020; (baskıda).
30. Giovannoni G, Hawkes C, Lechner –Scott L, Levy M, Waubant E, Gold J. The COVID-19 pandemi can do the use of MS disease-modifying therapies. Mult Scler Realt Disord 2020; doi: 10.1016/j.msard.2020.102073 (baskıda).

TÜRK TABİPLERİ BİRLİĞİ
BURSA TABİP ODASI

Enfeksiyon Hastalıkları Uzmanı Gözünden COVID -19 Hastalığında Böbrek

Doç. Dr. Esra KAZAK

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı
eskazak@uludag.edu.tr

Anahtar Sözcükler: COVID 19 Hastalığı, Böbrek yetmezliği, Akut Böbrek Hasarı
Keywords: COVID 19 Disease, RenalFailure, Acute Renal Injury

İlk ortaya çıktığında sadece akciğer tutulumu vurgulanan COVID 19 hastalığında olguların yayılması, yayınlanması ile farklı klinik bulgular ve organ tutulumları da olabileceği gösterildi. Bu yazımızda COVID 19 hastalarında görülen böbrek tutulumundan, kronik böbrek yetmezliği veya böbrek nakli olanlarda hastalığın seyrinden ve diyalize giren hastalarda alınacak önlemlerden bahsedilecektir.

Genel olarak kronik böbrek yetmezliği mevcut hastalar yaş, DM, yüksek tansiyon gibi eşlik eden komorbid faktörleri nedeni ile COVID 19 hastalığına duyarlı kişilerdir. Ancak hastalık seyrinde daha önce böbrek fonksiyonlarında bozukluk olmayan kişilerde de böbrek hasarı gelişebildiği gösterilmiştir.

Guan ve arkadaşları'nın (1) 1099 hastayı irdelediği, mortalitenin %1,4 olarak bildirildiği çalışmada hastalardaki komorbid faktörler arasında kronik böbrek yetmezliği olanların oranı % 0,7 (n=8) dir. Bu hastaların 3 tanesi ciddi seyretmiştir. Çalışmada takip edilen hastaların % 0,5 (n=6)'sında hastalık seyri sırasında akut böbrek hasarı oluşmuş, akut böbrek hasarı gelişmiş hastaların 5 tanesi ciddi seyretmiş olup, devamlı renal replasman

tedavisi (CRRT) uygulanmış. Hu ve arkadaşları (2) 323 hastanın takip edilip, risk faktörlerinin değerlendirildiği çalışmalarında mortalite oranını % 10,8 (n=35) olarak bildirmişlerdir. Bu hastalar arasında başlangıçta kronik renal yetmezliği olanların oranı % 2,2 (n=7) olup hiç biri kritik seyretmemişti. Ancak COVID 19 hastalığının ciddi seyrettiği hastaların % 3,4'ünde, durumu kritik hastaların ise % 38,5'unda hastalık sırasında akut böbrek hasarı izlenmiştir. Sürekli renal replasman tedavisi ciddi seyirli hastaların % 28,8, kritik hastaların % 15,4'ünde uygulanmıştır. COVID 19 hastalarının risk faktörlerinin irdelendiği çalışmalarda altta yatan hastalıklar arasında kronik böbrek yetmezliği % 0,7-6,5 arasında, akut böbrek hasarı olguların % 0,5-7'sinde, yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların % 2,9-38,5'ünde izlenmiş (1-5). Oranlardaki farklılığın sebebi yayınlarda "akut böbrek hasarı" tanımının farklı olmasının yanı sıra COVID 19'un etkenin viral yükü, virülansı ve genetik değişkenlik nedeni ile farklı klinik tablolarda seyretmesi olabilir.

Akut böbrek hasarı kendisini kreatinin artışı, idrarda protein, eritrosit, lökosit varlığı ile gösterebilir. Genel olarak yayınlarda akut böbrek hasarı 48 saatte serum kreatininde 0,3 mg/dl artış, 7 gün içinde % 50 artış olarak tanımlanmıştır (5). Böbrek hasarı ile ilk kendisini gösteren olgulara bir örnek A.B.D.'de bildirilmiştir. Daha önceden bilinen DM, hipertansiyon, kronik böbrek yetmezliği (6 ay önceki kreatinin 1,4 mg/dl) olan, 44 yaşındaki kadın hasta idrar yolu enfeksiyonu düşündürür şikayetler ile hastaneye başvurmuş. Başvuru sırasında kreatinin 4 mg/dl olup, tam idrar tetkikinde ertirosit ve protein mevcuttu. Akut böbrek hasarı bulguları gösteren hastanın takibi sırasında böbrek fonksiyon testleri daha da bozulmuştur. Şöyle ki idrar çıkışı iyi olmasına rağmen hastanın kreatinini 8.gün 11,4 mg/dL'e çıkmış. Renal ultrasonografide özellik saptanmamış olan hastanın renal biyopsi örneği "fokal segmental glomeruloskleroz" olarak yorumlanmış. Bu hastanın takipleri sırasında diyaliz ile durumu toparlamış, yapılan testlerinde SARS-COV2 PCR (+) testi saptanmıştır (6).

701 Hastanın tarandığı bir yayında hastaların % 2'sinde kronik renal yetmezliği vardı. Başvuru sırasında hastaların % 43,9'unda proteinüri, % 26,7'sinde hematüri, % 14,4'ünde kreatinin artışı görülmüş. Çoğunluğu erkek olan bu hastalarda hastalık ciddi seyretmiştir. Takip sırasında ise % 5,1 hastada akut böbrek hasarı izlenmiştir. Çalışmada hematüri, proteinürive

önceden böbrek hastalığı bulunması yüksek ölüm riski ile bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur (5). Almanya'da yapılmış bir çalışmada Gross ve arkadaşları (7) hastaların idrar tetkiklerini değerlendirmişler. Yoğun bakıma yatan hastalarda düşük antitrombinIII, ciddi hipoalbuminemi (1,4-1,9 mg/dL), idrar tetkiklerinde de protein, eritrosit ve lökosit olduğu izlenmiştir. Klinikte takip edilen hastalarda ise albümin 2 mg/dL ve üstü, antitrombin düzeylerinin düşük ancak normal sınırlarda, tam idrar tetkiklerinin normal olduğu görülmüş. Bunun üzerine yoğun bakıma alınma kriterleri içine tam idrar tetkiki de eklenmiş ve bir algoritma düzenlenmiştir. Bu algoritmaya göre hastada albuminüri, lökositüri veya idrarda eritrosit, bunlardan iki veya üçü de var ise, kan albumin ve antitrombin III düzeylerine bakılması, hastanın serum albumin 2 mg/dL altı veya antitrombin III konsantrasyonu % 70'den az ise, "kapiller kaçak sendromu" açısından değerlendirilmesi önerilmektedir. Bu kriterler de mevcut ise hasta ciddi seyir ve yoğun bakım açısından yüksek riskli sayılması, orta riskli veya yüksek riskli değil ise üç günde bir hastanın idrar tetkikinin risk açısından değerlendirilmesi önerilmiştir.

Hastalık seyri sırasında akut böbrek hasarının nedeni hemodinamik değişiklikler mi, sitokin hasarı mı, yoksa virüsün kendisinin neden olduğu hasar mı olduğu net değildir. Bu konuda yapılmış çalışmalar vardır. COVID 19'a bağlı solunum sıkıntısı ile ölmüş 26 hastada otopsi yapılmıştır. Çalışmaya alınan hastaların 11'inde diyabet, hipertansiyon, ve/veya kronik böbrek hastalığı mevcuttu. Dokuz hastada hastanede yatarken, hastalık seyri sırasında kreatinin artışı veya proteinüri şeklinde kendisini gösteren böbrek hasarı ortaya çıkmıştı. Patoloji preparatları incelendiğinde tüm hastalarda çeşitli düzeylerde akut tübüler hasar bulguları mevcuttu. Fırçalı kenar kaybı ile düffüz proksimal tübül hasarı, vakuoler dejenerasyon ve frank nekroz izlenmiştir. Ayrıca kapiller lümenlerinde trombosit ve fibrinoid materyal olmaksızın eritrosit agregatları mevcut olup, vaskülit veya enflamasyon bulguları saptanmamıştır. Dokuz hastanın yedisinin patolojik preparatında, elektron mikroskopi ile yapılan incelemede tübüler epitelde ve podositlerde Coronavirus partikülleri tespit edilmiştir. Örneklerde ACE II reseptörlerinin artmış olduğu gösterildi, 7 hastanın 3'ünde immün boyama ile SARS-CoV nükleoproteine karşı antikor saptandı (8).

Seksenbeş olgunun takip edildiği başka bir çalışmada, daha çok hiper-

tansiyon ve kalp yetmezliği olanlarda olmak üzere, % 27,6 (n=23) hastada hastalık seyrinde akut böbrek yetmezliği gelişmiş. Bu hastalardan 6'sının post mortem böbrek dokularına bakılmıştır. Patoloji örnekleri H-E boyandığında akut tübüler nekroz bulguları ve lenfosit infiltrasyonu görülmüş. İmmunohistokimyasal çalışmalarda böbrek tübüllerinde SARS-CoV-2 NP antijeninin biriktiği görülmüştür. Bu çalışmada böbrek hasarına sadece direkt sitotoksik etkinin değil, virüsün uyardığı CD 68 makro-fajlarının, C5b-9 kompleman birikiminin de neden olduğu gösterilmiştir (9). COVID 19 salgınında akut böbrek hasarının mekanizmasının tanımlanması için tek hücre transkriptom (ssRNA sekans) analizi ile bir çalışma yapılmıştır (10). Çalışmada SARS- CoV2-2'nin bağlanması için gerekli ACE2 and TMPRSS genlerinin podosit ve proksimal tübül hücrelerinde yüksek oranda, ayrıca SARS-CoV-2 hücreiçinegirmesiiçinönemliolan TMPRSS2 geninin de podositlerde ACE 2 reseptörleri ile eksprese edildiği gösterilmiştir. Çalışma sonuçlarına gore ACE2 ve TMPRSS reseptörü genlerinin akciğer, ösofagus, incebağırsak, kolon kadar, böbrekte de azımsanmayacak düzeyde olduğu, bu nedenle böbreğin de hedef organ olabileceği ifade edilmiştir. Bunların yanı sıra podosit ve proksimal tübül hücrelerinin idrar filtrasyonu, reabsorbsiyon ve eksresyonda kritik rol almasından dolayı podositlerdeki hasarın ciddi proteinüri ile sonuçlanabileceği belirtilmiştir (10). Virüsün sistemik dolaşıma girmesinin yani viremi yapmasının ortalama 7 gün içinde akut böbrek hasarına neden olabileceği ortaya konulmuştur (3). Sonuç olarak özellikle viremik hastalarda podositlerde ve proksimal tübüllerdeki SARS-CoV-2 sitopatik etkinin akut böbrek hasarına neden olduğu gösterilmiş. Nitekim 116 hastalık bir seride 53 hastanın idrarında SARS COV 2 PCR (+) saptanmış. Hastaların sadece 5 tanesi kronik böbrek yetmezliği(KRY) hastası imiş. KRY öyküsü olan hastalar ciddi pnömoni ile seyretmiş, ancak akut respiratör distres sendromu (ARDS) izlenmemiş. 116 hastadan % 10,8 (n=12) sinde takiplerde kreatinin yüksek seyretmiş. 8 hastada idrarda albümin saptanmıştır (11).

Virüsün direkt etkisi yanı sıra hastalık nedeni ile oksijenasyonun bozulması ve düşük oksijen basıncı da böbrek hücrelerine hasar verebilir. Sistemik hipoksiye bağlı kardiyopulmoner sendrom görülebilir. Ayrıca sitokin fırtınası böbrek dahil organlara hasar verebilir. Bir diğer durum da SARS-COV2'nin neden olduğu koagulasyon nedeni ile böbreklerde pıhtı gelişebilmesidir. Böbreklerin süzgeç görevi olduğunu düşünürsek, kan

akımındaki ince pıhtılar böbrekteki küçük damarları tıkayarak fonksiyonunu bozar. Ana organlardaki hasar tüm sistemi etkilediği için COVID 19 hastalık seyrinde görülen böbrek hasarı hastalığı kötü seyrinin de göstergesi olabilir. Genel olarak COVID 19 hastalığı sonucu ortaya çıkan akut böbrek yetmezliği durumunda pulmoner ödem ve yüklenme, dolaşım yetmezliği görülebilir, böbreklerden immune globulin kaçışı nedeni ile immune yetmezlik açısından dikkatli olunmalıdır. Hastalarda hipoalbuminemi olduğu için ilaçların bağlanma ve yanıtında zayıflama görülebilir. Ayrıca antitrombin eksikliği nedeni ile tromboembolik olaylar takip edilmelidir.Yüksek tansiyon böbrek hasarı nedenlerinden biridir. Bu nedenle altta yatan komorbid faktörler açısından hipertansif hastalarda şu anki veriler ile ACE Inhibitörü ve ARB kullananlar ilaçlarını almaya devam etmelilerdir (12) .

Akut böbrek hasarı olan kişiler mümkünse yakın takip edilecek alanlarda ya da yoğun bakım ünitelerinde takip edilmelidir. Yan yana odalarda takip ise bir diyaliz hemşiresinin birden fazla hastaya bakmasına olanak sağlar. Eğer hasta negatif basınçlı odada ise hasta hemşire oranı 1:1 olmak durumundadır. Bunlar mümkün değil ise hasta COVID olası veya kesin ama kritik durumda değil, yine de diyaliz ihtiyacı var ise hastaneden diyaliz ünitesine götürülmek yerine izolasyon odasında diyalize alınmalıdır (13).

Genel olarak böbrek hasarının tedavisinde hastaların solunumunu kötüleştirecek hipervolemiden kaçınılmalıdır. Hasarın pek çok nedeni olabileceği için tedavi yaklaşımında bunlara dikkat edilerek çok yönlü değerlendirilmelidir. Örneğin hem etkenin tetiklediği, hem de ECMO gibi tedavilere bağlı sitokin hasarı durumunda,sitokinleri ortadan kaldırmak için farklı filtrelerin kullanıldığı çeşitli hemoperfüzyon yöntemleri kullanılabilir. Bu hemoperfüzyonların ardışık 3 gün, heparin veya sitrat kullanarak yapılması, 2 saatten uzun sürmesi önerilir. ARDS, alveolar hasar durumunda venövenöz ECMO, miyokardite bağlı kardiyomiyopati durumunda ventriküler assit device (LVAD), arteriovenöz ECMO, yüksek basınçlı oksijen tedavisi yardımcı olabilir. İntraabdominal hipertansiyona bağlı renal kompartman sendromu durumunda ise renal perfüzyon bozulabilir, venövenöz ECMO, Left ventriküler assist device tedavide yardımcı olabilir. Rabdomiyolize bağlı tübüler toksisite durumunda ise HCO veya MCO kullanılarak sürekli renal replasman tedavisi (CKRT) yapılabilir. Sıvı

yüklenmesine bağlı renal kompartman sendromu ve böbrek hasarı durumunda sürekli UF veya diuretic uygulanması, hipotansiyon, 3. boşluklara kaçış, endotelyal hasar ve buna bağlı renal perfüzyon bozukluğunda ise vasopressor ve sıvı yüklenmesi uygulanabilir (14). Sürekli replasman tedavisinin akut böbrek hasarını düzeltme üzerinde etkisine dair Yang ve arkadaşları'nın (15) yaptığı çalışmada mekanik ventilasyona bağlı 36 COVID-19 Hastanın 22'sinde (%61,1) CRRT (sürekli renal replasman tedavisi) uygulanmıştır. Bu 22 hastanın 12'si (%54,5) hayatını kaybetmiş. Diğer 14 (%38,9) hastaya ise konvansiyonel yaklaşılmış. Bu gruptaki hastaların 11 i (% 78,6) hayatını kaybetmiş. Yazıda sürekli replasman tedavisinin üremik durumu düzeltip, septik toksinleri temizlemede yardımcı olduğu vurgulanmış. CRRT (sürekli renal replasman tedavisi) kritik durumdaki hastalar için tercih edilebilir. Hemodinamik olarak stabil ve intemitant hemodiyalizi tolere edebiliyor ise, CRRT veya uzamış intermitant replasman tedavisi (PIRRT) tercih edilmelidir. Bunun sebebi bire bir hemodiyaliz hemşiresi gerektirmemesidir. Böylece koruyucu ekipmanın fazla kullanımı, virüse maruziyet azalır. Karantina kliniklerinde CRRT yapılacak diyaliz makineleri oda içerisinde olabilir ya da hortum yardımı ile dışında bulunabilir. Makinenin dışarıda oluşu tekrar tekrar odaya girerek koruyucu ekipman kullanımını azaltır, ancak bu sefer de hortumları eklemek, bağlantıda bozukluğa neden olabilir. Alarm duyarlılığı azalması nedeni ile uyarı gecikebilir, pıhtlaşma riski artar (13). COVİD 19 hastalarında diyaliz sırasında daha çok tromboz olduğu bildirilmiştir. Kontrendike değil ise bu hastalar diyaliz süresince antikoagulan almalıdır. Fraksiyone olmayan heparin veya sitrat gibi bölgesel antikoagulan veya düşük molekül ağırlıklı heparin gibi sistemik formda olabilir. Hemodiyaliz veya CRRT aletleri az olduğunda periton diyalizi de seçenek olarak düşünülebilir. Benzer mortalite ve enfeksiyon oranlarına rağmen periton diyalizi daha az ekipmana ihtiyaç duyar. Ancak periton diyalizi batın içi basıncı arttırır. Bu nedenle özellikle solunum desteği alanlarda solunum sıkıntısına neden olabilir. O nedenle mekanik ventilasyondaki ve yüz üstü pozisyonda yatan hastalarda diğer diyaliz yöntemleri uygulanmalıdır. Otomatik periton diyaliz makineleri hasta ve personel arasındaki teması en aza indirir. Periton sıvısı atıkları ile bulaş olduğuna dair veriler henüz net değildir (13). Hastalık sırasında ortaya çıkan akut böbrek hasarının geri dönüşümlü olup olmayacağı daha sonraki süreçte netleşecektir. Eğer hastalık seyri sırasında bu hasar nedeni ile diyaliz ihtiyacı gerekmedi ise

takip eden süreçte daha iyi seyredebileceğini ifade edebiliriz.

COVID-19 Hastalığında bir başka durum da öncesinde böbrek yetmezliği olan, hemodiyalize giren veya böbrek nakli yapılmış olan hastalarınne derece risk altında olduğu ve hastalıktan ne şekilde etkilendiğidir. Ma ve arkadaşları'nın (16) çalışmasında230 hemodiyaliz hastasının 37 si, 33 personelin 4'üne COVID-19 tanısı konulmuş. Ölümler daha çok kardiyovasküler, serebrovasküler olaylar ve hiperkalemi nedeni ile olmuş. Hastaların daha hafif semptom gösterdiği ve pnömoni bulgularının hemodiyaliz hastalarında daha az görüldüğü ifade edilmiş. Çalışmada enflamatuvar sitokinlerin seviyesi hemodiyaliz hastalarında daha düşük olduğu saptanmış. Bu nedenle diyaliz hastalarındaki immün süpresyonun sitokin fırtınasından koruyabileceği yorumu yapılmıştır. İtalya'da bir çalışmada 20 böbrek nakli, 21 diyaliz hastası, 5 kompanse kronik böbrek yetmezliği hastası COVID 19 tanısı ile izlenmiştir. Hastalardan sırasıyla böbrek nakli olanların 19/20, diyaliz altındakilerin 17/21, kronik böbrek yetmezliklilerin 4/5'i antiviral tedavi ve hidroksilorokin verilmiş. Deksametazon nakil hastalarından 11, diyaliz hastalarından 4, KBY hastalarından 1'inde ve tocilizumab nakil hastalarından 6, diyaliz hastalarından 1'inde kullanılmış. Hiç birine immün süpressif ajan glomerulonefrit nedeni ile verilmemiş. Nakil ve diyaliz hastalarından 5'i, kronik böbrek hastalarından 2 si hayatını kaybetmiş (17). Yazıda bu hastaların öncelikli olarak nefroloji bölümü takibinde olması önerilmektedir. Bunun haricinde tedavide viral replikasyon ve sitopatik etkiye yönelik (Klorokin, Lopinavir/ritonavir, Darunavir/ritonavir, Darunavir/cobicistat) ve semptomlar başladıktan 7-10 gün sonra da ilerleyici akciğer tutulumu ilişkili, oksijen desteği gerekli dönem, sitokin salınımı veya hiperenflamasyon döneminde immünsüpressif ilaçlarönerilmiştir (17).

Genel olarak böbrek nakil ve diyaliz altındaki hastalar enfeksiyonlara daha duyarlı gruptur. Bu hastaların hem primer hastalıkları dolayısıyla immün süpressif olması, hem de sık hastane/sağlık kurumu teması olması nedenlerdendir. Hem dünyada, hem de ülkemizde bu gruba yönelik koruma ve control önlemleri mevcuttur. Salgın sürecinde evde diyaliz alan hastaların sağlık kuruluşuna kontrole gelmelerinden ziyade telefon ile takipleri, sağlık personellerinin ev ziyaretini en aza indirmesi önerilir. Hastalarının diyaliz merkezlerinde veya takipleri süresince ayrı alanda

ve en az temas ile takipleri önerilmektedir. Sağlık Bakanlığı rehberinde diyaliz merkezlerinde hastaların ve personelin eğitimi, hasta ve yakınlarının semptomlarının sorgulaması, maske takılması, hasta ve temaslı takibi vurgulanmaktadır (18). Hasta veya sağlık personelinden COVID 19 uyumlu bulgusu olanların diyaliz alanına gelmemesi, durumlarını telefon ile bilgi vermeleri, gerekirse uygun merkeze yönlendirilmeleri, diyaliz ünitelerinde tiraj alanı bulunması ve temizlik kurallarına uyum önerilmektedir.

Temizlikte yine kılavuzda önerilen 1/100 sulandırılmış çamaşır suyu veya klor tablet ile yer ve yüzey dezenfeksiyonu, hasta çıkartıları ile kirlenmiş alanların da 1/10 sulandırılmış çamaşır suyu veya klor tablet veya % 70'lik alkol ile silinmesidir. Eğer olası ve kesin COVID 19 hastası diyalize girmek zorunda ise mümkünse yatak başı portabl hemodiyaliz makinesi ile işlem yapılmalı, bu imkan yok ise kapalı, ayrı bir alanda diyalize alınması, eğer buna da imkan yok ise diyaliz makineleri arasında en az 1 metre mesafe olması önerilir. Temizlik için makine dış yüzeyi 1:100 çamaşır suyu veya klor tablet ile temizlenir. Hortum ve diyalizer tıbbi atık kutusuna atılır (18, 19).

Sonuç olarak COVID 19 Hastalığı sadece akciğer değil böbrek dahil farklı organ tutulumu ile karşımıza gelmektedir. Henüz bir yandan deneyimlerken ayrıntılarını öğrendiğimiz bu hastalıkta hastalığa, organ tutulumu, risk faktörleri ve tedavilerine ait bilgiler şimdilik değişken olup, ileri dönemde olguların ve çalışmaların artması ile daha netleşecektir.

KAYNAKLAR

1. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J. Liu L. et al . Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 In China. N Eng J Med. 2020; 382 (18): 1708-1720. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032
2. Hu L, Chen S, Fu Y, Gao Z, Long H, Wang J. Risk Factors Associated with Clinical Outcomes in 323 COVID-19 Hospitalized Patients in Wuhan, China. Clin Infect Dis. 2020; 3: ciaa539. doi: 10.1093/cid/ciaa539

3. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y et al. Clinical Features Of Patients Infected with 2019 Novel Coronavirus In Wuhan, China. The Lancet. 2020; 395(10223):497-506. https://doi.org/10.1016/S0140_6736 (20)30183_5
4. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J et al. (2020) Clinical Characteristics Of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA. https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585
5. Cheng Y, Luo R, Wang K., Zhang M, Wang Z, Dong L , Li J , Yao Y , Ge S, Xu G. Kidney Disease is Associated Within Hospital Death of Patients With COVID-19. Kidney International. 2020; 97: 829-838
6. Larsen CP, Bourne TD, Wilson JD, Saqqa O, Sharshir MD. Collapsing Glomerulopathy in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Kidney Int Rep.2020;https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.04.002
7. Gross O, Moerer O, Weber M, Tobias B, Scheithauer S. COVID-19-associated Nephritis: Early Warning For Disease Severity and Complications. The Lancet. 2020; 395: 87-88 https://doi.org/10.1016/ S0140-6736(20)31041-2
8. Su H, Yang M, Wan C, Yi LX, Tang F, Zhu HY. et al. Renal Histopathological Analysis of 26 Post Mortem Findings of Patients with COVID -19 In China. Kidney International. 2020. Doi :10.1016/j.kint.2020.04.003.
9. Diao B, Wang C, Wang R. Human Kidney is A Target For Novel Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-COV-2) Infection. 2020. https://doi.org/10.1101/2020.03.04.20031120
10. Pan XW, Xu D, Zhang H, Zhou W, Wang LH, Cui X. Identification Of A Potential Mechanism Of Acute Kidney Injury During The COVID-19 Outbreak: A Study Based On Single-Cell Transcriptome Analysis. Intensive Care Med. https://doi.org/10.1007/s00134-020-06026-1
11. Wanga L, Lia X, Chen H, Yana S, Li D, Li Y, Gonga Z. Coronavirus Disease 19 Infection Does Not Result in Acute Kidney Injury: An Analysis of 116 Hospitalized Patients from Wuhan, China. Am J Nephrol 2020; 51: 343 -348.
12. Aktoz M, Altay H, Aslanger E, Atalar E, Aytekin V, Baykan AO. Ve ark. Türk Kardiyoloji Derneği Uzlaşı Raporu: COVID-19 Pandemisi ve Kardiyovasküler Hastalıklar Konusunda Bilinmesi Gerekenler (25 Mart 2020). Turk Kardiyol Dern Ars. 2020; 48 (Sup 1): 1-48. Doi: 10.5543/tkda. 2020.97198

13. Palevsky P, Radhakrishnan J, Townsend RR. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Issues related to Kidney Disease And Hypertension. Acute Kidney Injury. Uptodate.com/contents/coronavirus-diseases-2019-covid-19-issues-related-to-kidney-disease-and-hypertension H37529-79725
14. Ronco C, Reis T. Kidney Involvement In COVID-19 and Rationale For Extracorporeal Therapies. Nature Reviews. https://doi.org/10.1038/s41581-020-0284-7.
15. Yang Y. Shi J, Ge S, Guo S, Xing X, Wang Y et al. Effect of Continuous Renal Replacement Therapy On All-Cause Mortality In COVID-19 Patients Undergoing Invasive Mechanical Ventilation: A Retrospective Cohort Study. https://doi.org/10.1101/2020.03.16.20036780.
16. Ma Y, Diao B, LvXifeng at al. 2019 Novel Coronavirus Disease In Hemodialysis HD Patients: Report from one HD Center In Wuhan, China. https:/doi.org/10.1101/2020.02.24.20027201
17. Alberici F, Delbarba E, Manenti C. Management of Patients on Dialysis and With Kidney Transplantation During the SARS-CoV-2 (COVID-19) Pandemic in Brescia, Italy. Kidney International Reports (2020) 5, 580–585
18. Sağlık Bakanlığı Diyaliz Merkezleri İçin Enfeksiyonları Önleme ve Kontrol Önerileri. Https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/enfeksiyon-kontorl-önlemleri/COVID19-Diyaliz Merkezlerinde Enfeksiyonları Önleme ve Kontrol Önerileri.pdf
19. Kliger AS, Cozzolino M, Vivekanand J,_Harbert G, _Ikizler TA. Managing The COVID-19 Pandemic: International Comparisons In Dialysis Patients. Kidney International. 2020; https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.007

BÖLÜM 08

Enfeksiyon Hastalıkları Uzmanı Gözünden COVID-19 Hastalığı ve Karaciğer

Doç. Dr. Esra KAZAK

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı
eskazak@uludag.edu.tr

COVID-19 HASTALIĞI VE KARACİĞER

KAYNAKLAR

Anahtar Sözcükler: COVID-19 Hastalığı, Karaciğer Fonksiyon Testi Bozukluğu , Akut Karaciğer Hasarı, Karaciğer Hastalıkları
Keywords: COVID-19 Disease, Liver Function Test Abnormality, Acute Liver Injury, Liver Diseases

SARS CoV2, *Coronavirus* türlerinden olup, bu virüse bağlı COVID-19 hastalığı daha çok üst solunum yolu ve akciğer bulguları ile kendisini göstermektedir. Ancak SARS-CoV2'nin kardeş virüsleri olan SARS-CoV ve MERS CoV enfeksiyonlarında olduğu gibi COVID-19 hastalığında da karaciğer tutulumu karşımıza çıkmaktadır. Ayrıca genel olarak komorbid faktörü olanlarda hastalık daha ciddi seyrettiği bilinen bir durumdur. Bu yazımızda COVID-19 hastalığında karaciğer tutulumu ve öncesinde karaciğer hastalığı mevcut kişilerde hastalığın seyri, alınacak önlemler ve takipleri gözden geçirilecektir.

Karaciğer tutulumu çalışmalarda AST, ALT veya bilirubin değerlerinde artış ile değerlendirilmiştir. Yayınlarda SARS-CoV2 ile enfekte hastaların %16,1-53,1'inde karaciğer enzimlerinde yükseklik saptanmıştır (1). Sadece 3 hastanın ciddi seyrettiği 70 hastadan oluşan bir seride, başvuru sırasında

olguların yaklaşık yarısında (% 45,71 - n= 32) karaciğer enzim yüksekliği mevcuttu. Bu hastaların çoğunluğu erkek cinsiyette idi. Karaciğer hasarı olanların % 65,6 (n=21)'inde C-reaktif protein artmış olup, hastaneye başvuru süreleri daha uzundu (2). Guan ve arkadaşları'nın(3) 1099 COVID-19 olgusunun verilerini paylaştıkları çalışmasında AST yüksekliği hastaların % 22,2, ALT yüksekliği % 21,3, total bilirubin yüksekliği % 10,5'inde görülmüştür. Hastalık gidişatı ile değerlendirildiğinde bu oranların ciddi seyirli olanlarda anlamlı olarak daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Şöyleki AST yüksekliği ciddi seyirli olguların % 39,4'ünde, diğerlerinin % 18,2'ünde, ALT yüksekliği ciddi seyirli olguların % 28,1'inde, diğerlerinin % 19,8, total bilirubin yüksekliği ise ciddi seyirli olanların % 13,3, diğer klinik seyirde % 9,9'unda izlenmiştir (3). Cai ve arkadaşları (4) 417 COVID-19 hastasını yatış süresince, 2 hafta karaciğer fonksiyon testleri (KCFT) ile izlemiştir. Çalışmada AST-ALT değerlerinde 3 kat ve üzeri, GGT, bilirubin değerlerindeki 2 kat ve üzeri artış durumu"karaciğer hasarı"olarak tanımlanmıştır. İzlenen hastaların % 50'sinde başlangıçta karaciğer fonksiyon testi bozukluğu mevcut olup, genelde 1-2 kat artış şeklindedir. Başvuru sırasında karaciğer hasarı olanların oranı% 5'tir. Genel olarak karaciğer fonksiyon testlerinde GGT yüksekliği daha belirgindir. Bu hastaların özellikleri incelendiğinde yaşlı, erkek ve vücut kitle indeksi yüksek olanların daha fazla olduğu görülmüştür. Başvuru sırasında karaciğer enzimi yüksek olanlarda COVID-19 hastalığı ciddi seyretmektedir. Hastalık seyri sırasında ise hastaların % 76,3'ünde (n=318) karaciğer fonksiyon testinde bozukluk görülmüş, bu grubun % 26,7'si ciddi pnömoni ile seyretmiştir. Çalışmada 90 hastada (% 21,5) hastalık seyrinde "karaciğer hasarı" görülmüş. Bunların yarısında da hastalık ciddi seyretmişti (4). New York'ta 5700 hastanın paylaşıldığı çalışmada, hastaların başvuruda % 58,4'ünde AST değerleri >40 U/L ve % 39'unda ALT >60 U/L idi. Çalışmada "akut karaciğer hasarı" AST, ALT düzeylerinin 15 kat üstü olarak değerlendirilmiştir. Buna göre 56 hastada (% 2.1) akut karaciğer hasarı gelişmiştir. Bu hastaların ise 53'ü hayatını kaybetmiştir (5). Hastalık seyri ve karaciğer fonksiyon testi ile ilişkili başka bir çalışmada radyolojik olarak pnömoni tablosu olmasına rağmen semptomları silik ya da henüz başlamamış olanlardaAST ve ALT yüksekliklerinin daha az olduğu gösterilmiştir (6). Bu çalışmalar değerlendirildiğinde, KCFT yüksekliği ile hastalık ciddiyeti arasında parallellik olup, "akut karaciğer hasarı" durumunda hastalığın kötü seyrettiğini, erkek cinsiyette ve başvuru süresi

uzadığında, semptomlar belirginleştiğinde karaciğer tutulumunun daha fazla olduğunu söyleyebiliriz.

İki yüz iki hastalık bir çalışmada, başvuruda %50, takibinde %75,2 hastada KCFT yüksekliği izlenmiştir. Başvuru anında %50 hastada ALT, %16,8 hastada AST, %22,8 hastada GGT, % 8,4 hastada total bilirubin, %1 hastada GGT ve ALP yüksekliği mevcuttur. Genel olarak karaciğer tutulumu hafif hepatosellüler tiptedir. % 2,6'sı duktular tiptir (7).

Caive arkadaşları'nın (4) çalışmasında hastaların başvuruda KCFT yüksekliği bulunan hastaların %90'ından fazlasında hafif olduğu, bunların % 24'ünde ALT ve GGT değerlerinde hastanede yatış süresince 3 kat ve üstüne çıkacak artış görülmüştür. ALP'da artış olmamış, AST ve T.bilirubinde daha ılımlı artış izlenmiştir. Karaciğer fonksiyon bozukluklarının %20,75 hepatosit tipi, %29,25 kolestatik tip, %43,4'ü miks tiptir. Hepatosit veya miks tip hasarı olanlarda daha yüksek ALT, AST, T. bil, GGT seviyesi vardır. Ancak bu hastalarda COVID-19 hastalığı daha ciddi seyretmektedir. Sadece 3 hasta yaşamını kaybettiği için mortalite üzerine etkisini söyleyememişlerdir. Takip sırasında lopinavir/ritonavir kullanımında GGT, total bilirubin düzeyleri yüksek seyretmiş olup, artmış karaciğer hasarı ile ilişkili saptanmıştır. Antibiyotik kullanımının KCFT yüksekliği üzerine etkisi gösterilse de, geleneksel Çin tıbbi ilaçlarının etkisi gösterilmemiştir. Çalışma sonucunda yazarlar hastalık seyri sırasında 3-5 günde bir KCFT takibi önermişlerdir (4). Chen ve Zhou (8) bu yazıya bazı eleştiriler getirmişler, çalışma gruplarının doğru seçilmediğini, tedavi sırasında pozitif basınçlı tedavinin hepatik konjesyona neden olarak karaciğer fonksiyon testlerini etkileyeceğini, bu durumdaki hastaların olup olmadığının çalışmada belirtilmediğini, ayrıca tedavide kullanılan remdesivirin de KCFT değişikliğine neden olup, altta yatan karaciğer hastalıkları dahil bu konularda çalışmada bilgi verilmediğini eklemişlerdir. Cai ve Chen (9) ise çalışmanın çok merkezli olduğunu, ancak o bölgedeki referans hastane olarak tüm hastaların bu hastaneye başvurduklarını, çalışmaya katmak için gereken, prosedürlerden kaynaklı hasta seçim hatalarından kaçınılmaya çalışıldığı,tedavide remdesivir kullanılmadığı, başvuru öncesi antipiretik, steroid, antibiyotik gibi ilaç kullanımı çok düşük olduğu için KCFT üzerine etkisinin belirtilmediğinden, %5,04 hastada karaciğer ile ilişkili komorbidite olduğunu belirterek bu eleştirileri

yanıtlamışlardır. Bangash ve arkadaşları (10) ciddi olgularda karaciğer hasarının fazla olduğu belirtilse de, çalışmalardaki verilere göre aslında karaciğer tutulumunun hafif, geçici olup, sonuçları etkilemediğini iddia etmiştir. İlaç ilişkili karaciğer hasarı olabileceği, CK, LDH yüksekliği de düşünülünce, AST yüksekliğinde hastalık seyrinde görülen miyozitin de neden olabileceğini belirtmişlerdir. Karaciğerin direkt viral hasar dışında, sitotoksisiteye veya immün sistemdeki denge bozukluğuna bağlı olarak veya koagulasyon ve fibrinolitik yolun aktivasyonu ile de etkilenebileceği öne sürülmüştür. Yazıda COVID-19 ilişkili hepatik hasar terimine takılmaktan ziyade viral etkenle mücadele ve doğal immün yanıt üzerine eğilmek gerektiği vurgulanmıştır.

Karaciğer hasarı virüse, immün yanıta, ortaya çıkan sitotoksik yanıta, aktifleşen koagulasyon mekanizması ve fibrinolitik sisteme,tedavi öncesi veya tedavide kullanılan ajanlara, hipoksiye, solunum desteğinde kullanılanlara bağlı olabilir. Bu durumu aydınlatmak için karaciğer biyopsi sonuçları bize yardımcı olabilir. Altmışdokuz yaşında erkek hastanın karaciğer biyopsisinde portal alanda belirgin enflamasyon izlenmemiş, çok az sayıda hepatositte muhtemel iskemi ve hipoksi ile ilgili değişiklikler izlenmiştir (4). COVID-19 nedeni ile hayatını kaybetmiş, 50 yaşında bir hasta steroid, moksifloksasin, lopinavir/ritonavir, interferon alma öyküsü mevcut olup, post mortem karaciğer biyopsisinde orta derecede mikroveziküler steatoz, hafif lobular, portal aktivite saptanmış. Bu durum SARS-CoV-2 enfeksiyonu veya ilaç ilişkili karaciğer hasarını düşündürmektedir. Ancak viral partiküller izlenmemiştir (11).

SARS-CoV2 virüs enfeksiyonu patogenezinde önemli rol oynayan ACE2 reseptörleri daha çok kalp, böbrek ve testislerde yer alırken, kolon gibi dokularda daha az görülür. Ancak hastalar %2-10 ishal ile karşımıza gelmektedir. Bu durumda acaba bu reseptör karaciğerde mevcut mu? Mevcut ise virus direct karaciğer hasarına neden olabilir. Kolonda reseptör az ise dışkıda virüsün kaynağının ne olduğu gibi sorular akla gelmektedir. Chai ve arkadaşları (12) sağlıklı insanların ve kolorektal kanser hastalarının karaciğer örneklerinde kolanjiositlere özgü ACE2 ekspresyonu tanımlamışlardır. Virüs için hepatositlerin en azından ACE2 yolu ile direkt hedef organ olmadığını belirtmişlerdir. Kolanjiositlerin ise çok fonksiyonlu olup karaciğer rejenerasyonu ve immün yanıtta rol oynadığını, o nedenle

hastalıkta karaciğer tutulumunun daha ziyade ilaç ilişkili ve sitotoksisiteye bağlı olduğunu iddia etmişlerdir (12). Bu durumda kolanjiositlerdeki ACE2 reseptörü varlığı dışkıdaki viral dökülmeyi de açıklamaktadır. Ancak daha önce bahsettiğimiz çalışmalara bakınca bir çalışmada karaciğer fonksiyon bozukluklarının % 20,75 hepatosit tipi, % 29,25 kolestatik tip, % 43,4 miks tiptir, diğer çalışmada ise çoğunlukla hepatosellüler tip, sadece %2,6 kolestatik tiptir (4, 7). O halde, tek başına virüsün kolanjiositlerde ACE2 reseptörlerine bağlanması bu tabloları açıklamamaktadır. Bir diğer olasılık, sistemik viral enfeksiyonlar KCFT'de geçici artış yapabilir. "Bystander hepatit" olarak tanımlanan bu tabloda karaciğer fonksiyonunda baskılanma olmaz, ancak dolaşan sitokinlere bağlı olarak genel immün aktivasyon veya enflamasyonun sonucu olarak KCFTartabilir. Yine de karaciğer hasarından virüsün tek başına sorumlu olmadığı söylenilebilir.

Çalışmalardaki farklı oranlara dikkat edilirse ilaç toksisitesi de nedenler arasında sayılabilir. Sık kullandığımız favipravir ile ilgili bu konuda bir veri henüz mevcut değil. Genel olarak favipravir CYTP450 mekanizmasını etkilemez, hepatositlerde vakuolizasyona neden olabilir. Karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk yapabilir. Bizim de hastalarımızda favipravir kullanımı ile KCFT değerlerinde geri dönebilen artışa dair gözlemlerimiz oldu. Bazı ülkelerde sık kullanılan remdesivir tenofovire benzer yapıdadır. Bilinen ilaç etkileşimi yoktur. ALT yüksekliği yapabilir. Sirozda deneyim olmasa da kronik hepatit B ve C tedavisinde kullanılabildiği göz önüne alınabilir. Ancak yayınlarda remdesivir ile KCFT yüksekliğinden bahsedilmektedir. ABD'deki ilk 12 hastalık bu seride, 7 hasta pnömoni nedeni ile hastanede takip edilmiş, remdesivir alan 3 hastada bu tedavi ile KCFT yüksekliği gözlenmiştir. Hastanede yatırılan 7 hastanın AST değerleri ortalama 129 U/L (46-190 U/L), ALT değerleri ortalama 136 U/L (66-389) arasındadır. Yedi hastadan 3'ünde ortalama 14. günde (6-23 gün) ALP'de hafif artış (>115 U/L) izlenmiştir.Total bilirubin ve PT zamanında uzama saptanmamıştır (13). Başka bir seride remdesivir alan 53 hasta değerlendirilmiş, hastaların %23'ünde karaciğer enzimlerinde yükseklik saptanmış, 2 hastada remdesivir kesilmek zorunda kalınmıştır (14).

Antiviral ajanlar arasındaki lopinavir/ritonavir için %2-10 arasında hepatotoksisite bildirilmiştir (15). Klorokin kullanımı için G6PDH eksikliği araştırılmalıdır. Karaciğerde metabolizma olmasına rağmen, ALT yüksekliği

ve karaciğer hasarı nadirdir (16).

Tedavide kullanılan diğer ajanlar arasında bulunan toculizumab klinik olarak belirgin karaciğer hasarı mevcut olmasa da ALT yüksekliği sık görülebilir (17). Hepatit B aktivasyonu görülebilir (18). Dekompanse siroz hastaları toculizumab ile tedavi edilmemelidir. Bir diğer ajan Arbidol karaciğer ve bağırsakta metabolize olur, CYP3A4 inhibitörleri ile arasında muhtemel ilaçreaksiyonu mevcuttur. Sirozda kaçınılmalıdır

Yazımızın bir başka noktası altta yatan karaciğer hastalıklarında virüsün nasıl etkilediğidir. Şöyle ki COVID-19 hastalığında komorbid faktörlerin mortalitede önemi biliniyor. Buradan yola çıkarak siroz, kronik kolestatik karaciğer hastaları, karaciğer nakli yapılmış olanlarda ya da karaciğer kanseri hastalarında mortalite farklı mıdır? Hepatik ensefalopati, karaciğer yetmezliği, GIS kanama üzerinde virüsün etkileri nelerdir? ACE2 reseptörlerinin kolanjiositlerde bulunduğu verisi dikkate alınırsa COVID-19 salgınında primer bilier kolanjit hastalarında kolestaz tetkilenir mi? İmmüntoleran fazda veya tedavi altındaki kronik hepatit B hastalarında SARS-CoV2 ile enfeksiyonu sonrası aktif viral replikasyon olur mu? Otoimmün hepatitte steroid kullanımının etkisi nedir? Karaciğer nakil hastalarında tedavi değişikliği gerekir mi gibi pek çok soru akla gelmektedir.

Altta yatan hastalık ile SARS-Cov2 enfeksiyonu arasındakibağlantı arasında çok sınırlı veri vardır. Genel olarak çalışmalarda altta yatan karaciğer hastalığı % 2-11 hastada saptanmıştır (1). Guan ve arkadaşları'nın (3) yayınında kanıtlanmış COVID-19 hastalarının % 2,1'inde hepatit B enfeksiyonu mevcuttu. Ciddi olgularda ise, ciddi seyretmeyenler ile karşılaştırıldığında daha çok hepatit B enfeksiyonu izlenmiştir (2,4 % vs 0,6 %). Başka bir yayında hepatit B oranı % 3,5 olup, progressif olanlarda % 5,1'dir (7). A.B.D.'de 5700 hastanın verilerine bakıldığında sadece % 0.4'ünde öncesinde siroz mevcuttu (5).Çin'de 202 kişide yapılan çalışmada non alkolik yağlı karaciğer hastalarında (NAKH) başlangıçtan itibaren ve takip sürecinde daha yüksek KCFT izlenmiştir. Bu hastalarda hastalık daha ciddi seyretmiş olup, progresyon için NAKH bağımsız risk faktörü olarak bildirilmiştir. Hastalarda enflamasyonu tetikleyen makrofaj (M1) aktivasyonu ciddi seyire neden olarak suçlanmıştır (7).

A.B.D. karaciğer hastalığı ve immün baskılayıcı durumları ciddi hastalık için potansiyel risk faktörü olarak kabul etmiştir(19). Aslında karaciğer hastalığı olanlarda bu durumu destekleyen veri sayısı azdır. Ancak unutulmamalıdır ki bu hastalarda eşlik eden DM gibi ek komorbid faktörler mevcuttur. Ayrıca sık hastane ziyareti de riski artıran nedenler arasındadır. Genel olarak sirozda, immünsupressif alan otoimmün karaciğer fonksiyon bozukluğu olanlarda, nakil hastalarında immün fonksiyon bozukluğu nedeni ile enfeksiyon riski artar. Öte yandan bu immün baskılanmanın akciğer hasarlanmasına nedenolan aşırı immün yanıt üzerine koruyucu etkisi olabilir mi?

Çalışmalara bakıldığında COVID-19 nedeni ile ortaya çıkan karaciğer hasarı hafif olgularda sıklıkla geçicidir, ciddi hasar durumunda karaciğer koruyucu ilaçlar vermekgerekebilir. Hastalığın henüz kanıtlanmış kesin bir tedavisi olmadığından bulaşın engellenmesi, bu nedenle el hijyeni, sosyal mesafe gibi koruma önlemleri son derece önemlidir (20). Salgın süresince kronik karaciğer hastalığı olanların takipleri telefon ile yapılabilir,kontrol laboratuvar tetkikleri, ilaç düzeyleri lokal alanlarda ve gerekli durumlarda yapılmalıdır.Pnömokok ve grip aşıları unutulmamalıdır. Kronik viral hepatit gibi durumlarda tedaviyi aksatmamaları için uzaktan reçete yazılabilir. Kompanse karaciğer hastalıkları, HCC ve varis için tarama ve takipler hastadaki durum ve risk analizine göre karar verilmelidir. Dekompanse sirozu olanlarda portal hipertansiyon, asit, hepatik ensefalopati, spontan bakteriyel peritonit gibi durumların tedavi kılavuzları hastaneye başvuruyu azaltmak için yakın takip edilmelidir. Bir başka durum da; İshal, iştahsızlık, karaciğer fonksiyon testlerinde artış gibi farklı karaciğer ve gastrointestinal sistem hastalığı bulguları COVID-19 enfeksiyonunu taklit edebilir. Bu durumda hastalık aktivasyonuna ya da COVID-19'a bağlı olup olmadığını ayırt etmek zor olabilir.Bu nedenleakut dekompansasyon veya kronik hepatit akut alevlenmesinde SARS-COV2 için test yapılmalıdır. Karaciğer biyopsisi KCFT değerleri 5 kat artmış, nedeni bilinmeyen durumlarda, malignite olasılığında yapılmalıdır. Hastada COVID-19 hastalığı durumunda karaciğer biyopsisi bulaş riski ve enflamatuvar yanıtın etyolojiye yönelik histolojik bulguları maskeleme ve kafa karışıklığına neden olma olasılığı nedeni ile ertelenmelidir. HCC tedavisinde lokal tedaviler mümkün olduğu kadar ertelenmelidir. Yatış gerektiren hastalarda mümkün olduğu kadar kirli ve temiz klinik ayrımı

yapılmalıdır. Bunun yapılmasının zor olduğu durumlarda farklı hastaneler seçilerek, oradaki uzmanlar ile iletişime geçilebilir (20, 21)

Yoğun bakım koşullarına ihtiyaç ve salgın sırasında kısıtlılık, kullanılacak immune supressanların riski artırma olasılığı nedeni ile karaciğer naklinin acil veya çok gerekli olgulara yapılması önerilir. Nakil yapılacaksa hem donor, hem alıcı SARS COV-2 için test edilmelidir (20).

Karaciğer hastalıklarında COVID-19 hastalığı tedavisi sırasında kullanılan ilaçların kendi yan etkilerinin dışında, immünsupressif ajanlarla etkileşimi de önemlidir. Alkol tüketimi olmayan siroz hastalarında 2-3 g/gün asetoaminofen dozu güvenlidir. Daha fazlasından kaçınılmalıdır. Non steroidal antienflamatuvar ilaçlar siroz ve portal hipertansiyonu olanlarda uygulanmamalıdır. Steroid alan hastalarda tedavi aniden kesilmemeli, ancak mümkün olan en düşük dozda kullanılmalıdır. Otoimmün karaciğer hastalığı, nakil hastası olanlarda alevlenme olmaması, hastaneye yatış gerektirmemesi için immünsupressif doz azaltılmaması önerilir. Bu hastalarda immünsupressif tedavilerin COVID-19 hastalığı sırasında sitokin fırtınasından koruduğunu iddia ederek, hafif seyredebileceğini belirten çalışmalar da mevcuttur (22, 23). Ancak ciddi COVID-19 olmayan olgularda kinaz inhibitörlerinden vazgeçme ya da dozunu düşürme kararı olguya dayalı olarak alınmalıdır. Azotiopürin veya mikofenolat dozu lenfopeni veya solunumda bozulma durumunda azaltılabilir (24). Karaciğer nakli sonrası kalsinörin ve/veya mTOR inhibitörlerinin doz ayarı COVID-19 için başlanan tedaviye göre yapılmalıdır. Siklosporin, takrolimus, sirolimus gibi ilaçların düzeyleri özellikle klorokin, azitromisin, lopinavir/ritonavir gibi ilaç alanlarda takip edilmelidir.

COVID-19 hastalığı ayrıntıları yeni öğrenilen bir hastalıktır. Olgular çoğaldıkça, deneyimler arttıkça ve çalışmalar yayınlanmaya başladıkça bilgiler daha netleşecektir. Karaciğer tutulumu COVID 19 hastalığında sık görülen, ancak etyolojisi net belli olmayan bir durumdur. Viral tutulumdan daha ziyade ilaç toksisitesi, sitotoksisite, hipoksiye bağlı gibi görülen bu durumun dışında altta yatan karaciğer hastalığı olanlarda primer hastalığın ve COVID-19 hastalığının, sürecinin yönetimi önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: Management and challenges. Lancet Gastroenterol Hepatol 2020;5:428–30. http://dx.doi.org/10. 1016/S2468-1253(20)7-13005.
2. Xiaolong Qi, Chuan Liu, Zicheng Jiang, Ye Gu, Guo Zhang, Chuxiao Shao, Hongmei Yue. Journal of Hepatol. 2020. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.04.010 .
3. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus infection in China. N Eng J Med 2020; S1198-743X. 30177-4.
4. Cai Q, Huang D, Deliang H, Hong Y, Zhibin Z, Zhang X, Yinan S. et al. COVID 19: Abnormal Liver Function Tests. Journal of Hepatol. 2020. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.04.006
5. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting characteristics comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. JAMA. 2020; 323 (20): 2052-2059. http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.6775.
6. 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. *Lancet Infect Dis* 2020; 20: 425-34 published online Feb 24. http://dx.doi.org/10.1016/S1473- 3099(20)30086-4
7. Ji D, Qin E, Xu J, Zhang D, Cheng G, Wang Y, et al. Implication of non-alcoholic fatty liver diseases (NAFLD) in patients with COVID-19: A preliminary analysis. Journal of Hepatol 2020, http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.044.
8. Chen P, Zhou B, Clinical characteristics of COVID-19 patients with abnormal liver tests. Journal of Hepatol. 2020-j1–2. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.04.028
9. Cai Q, Chen J. Reply to: "Clinical characteristics of COVID-19 patients with abnormal liver tests". Journal of Hepatol.2020. https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(20)30288-9/pdf)
10. Bangash MN, Patel J, Parekh D. COVID-19 and the liver: Little cause for concern. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020; 5(6): 529-530. http://dx.doi.org/10.1016/S2468- 1253(20)30084-4.

11. Xu Z, Shi L, Wang Y et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. Lancet Respir Med, 2020. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X
12. Chai X, Hu L, Zhang Y, Han W, Lu Z, Ke A. et al. Specific ACE2 Expression in Cholangiocytes May Cause Liver Damage After 2019-nCoV Infection. Biorxiv Preprint 4 February 2020: 2020.2002.2003.931766 https://doi.org/10.1101/2020.02.03.931766
13. Midgley CM, The COVID 19 Investigation Team. First 12 patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the United States. https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.09.20032896v1 https://doi.org/10.1101/2020.03.09.20032896.
14. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, et al. Compassionate use of remdesivir for patients with severe covid-19. N Engl J Med 2020, http:// dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2007016.
15. 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. N Engl J Med 2020. http://dx.doi. org/10.1056/NEJMoa 2822001.
16. Hydroxychloroquine. LiverTox: Clinical and research information on drug-induced liver injury. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548738/
17. Tocilizumab. LiverTox: Clinical and research information on drug-induced liver injury. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/
18. Chen L-F, Mo Y-Q, Jing J, Ma J-D, Zheng D-H, Dai L. Short-course tocilizumab increases risk of hepatitis B virus reactivation in patients with rheumatoid arthritis: a prospective clinical observation. Int J Rheum Dis 2017; 20: 859–69. http://dx.doi.org/10.1111/1756-185X.13010.
19. Centers for Disease Control and Prevention. People who are at higher risk for severe illness https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-at-higher-risk.html (Accessed on April 01, 2020).
20. Boettler T, Newsome PN, Mondelli MU, Maticic M, Cordero E, Cornberg M, et al. Care of patients with liver disease during the COVID-19 pandemic: EASL- ESCMID position paper. JHEP Rep 2020;2:100113, http://dx.doi.org/10.1016/j. jhepr.2020.100113.

21. Ridruejo E, Soza A. The liver in times of COVID-19: What hepatologists should know. Ann Hepatol (2020), https://doi.org/10.1016/j.aohep.2020.05.001.
22. D'Antiga L. Coronaviruses and immunosuppressed patients. The facts during the third epidemic. Liver Transpl 2020, http://dx.doi.org/10.1002/lt. 25756.
23. Monti S, Balduzzi S, Delvino P, Bellis E, Quadrelli VS, Montecucco C. Clini- cal course of COVID-19 in a series of patients with chronic arthritis treated with immunosuppressive targeted therapies. Ann Rheum Dis 2020;79:667–8, http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217424.
24. Fix OK, Hameed B, Fontana RJ, Kwok RM, McGuire BM, Mulligan DC, et al. Clinical best practice advice for hepatology and liver transplant providers during the COVID-19 pandemic: AASLD expert panel consensus statement. Hepatology 2020, http://dx.doi.org/10.1002/hep.31281

TÜRK TABİPLERİ BİRLİĞİ
BURSA TABİP ODASI

BÖLÜM 09

Enfeksiyon Hastalıkları Uzmanı Gözünden COVID-19 ve Kalp

Doç. Dr. Yasemin HEPER

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
yheper@uludag.edu.tr

Giriş

1- Kardiyovasküler hastalıklar ve Covid-19
- Hipertansiyon ve Covid-19
- Covid-19'da Kardiyak Biyobelirteçler
  - Troponin
  - Natriüretik Peptidler
  - D-dimer

2- Covid-19'da görülebilen kardiyak tablolar
- Akut Koroner Olaylar
- Kalp Yetmezliği
- Miyokardit

3- İlaçlar
- KVH nedeniyle kullanılan ilaçların etkisi
- Covid-19'da kullanılan ilaçların kardiyak etkileri
- İlaç etkileşimleri

Kaynaklar

Anahtar kelimeler: Covid-19, kalp, kardiyovasküler sistem, hipertansiyon, miyokardit
Keywords: COVID-19, heart, cardiovascular system, hypertension, myocarditis

Giriş

Covid-19 ile ilgili deneyimler arttıkça ve patogenezi anlaşıldıkça hastalığın sadece bir solunum yolu enfeksiyonu olmadığı, pek çok organı ve sistemi etkilediği ortaya çıkmış, bu nedenle özellikle de risk faktörü taşıyan olgularda multidisipliner yaklaşımın önemi bir kez daha anlaşılmıştır. Covid-19 ve kalp ilişkisi şu başlıklar altında değerlendirilebilir:

1- Kardiyovasküler hastalığı (KVH) olanların enfeksiyonu ağır geçirme ve ölüm açısından risk grubunda olmaları
2- Covid-19'un kardiyovasküler sisteme etkileri
3- Gerek Covid-19 tedavisinde kullanılan, gerekse hastanın KVH nedeniyle kullandığı ilaçların Covid-19'un seyrine ve kardiyovasküler sisteme istenmeyen etkileri

Covid-19'da solunum sisteminden sonra en çok etkilenen veya etkileri olan sistem kardiyovasküler sistemdir. Bu bölümde Covid-19 ve kardiyovasküler sistemle ilgili her hekimin bilmesi gerekenler özetlenmiş, kardiyoloji uzmanlarına yönelik detaylara yer verilmemiştir. Özellikle kardiyologları ilgilendiren detaylar kitapta ayrı bir bölümde yer almıştır.

1- Kardiyovasküler hastalıklar ve Covid-19

Önce Çin, sonra Dünyanın her bölgesinden yayınlanan tüm olgu serilerinde KVH, yaşla birlikte en önemli risk faktörü olarak saptanmıştır. Yaş ilerledikçe KVH sıklığının artması bu grup hastayı özellikle ciddi bir risk grubu haline getirir. Sadece iki çalışmayı örnek verecek olursak;

Çin'de yapılan ve 72.314 olgu içeren bir çalışmada, %87'si 30–79 yaş aralığında olan hastalarda toplam olgu ölüm hızı %2,3 iken, 70–79 yaş arasında %8, 80 yaş ve üzerinde ise %14,8 saptanmış, eşlik eden hastalıkları olanlarda ölüm oranlarına bakıldığında ise, KVH'lar %10,5 ile en yüksek oranı göstermiştir. Ölüm oranı diyabeti olanlarda%7.3, kronik akciğer hastalığında %6.3, hipertansiyonda (HT) %6, kanser hastalarında %5.6 bulunmuştur. KVH ve HT birlikte ele alınırsa %16,5 gibi yüksek ölüm oranı olduğu görülmektedir (1).

İtalya'da, ölen 3200 hastanın incelendiği bir çalışmada, verileri tam olan 481 hastaya bakıldığında ölenlerde ortalama yaş 78.5 (31-103, IQR 73-85) bulunmuş ve tümünde eşlik eden en az bir komorbid durum olduğu görülmüştür. 6'sında (%1.2) altta yatan bir hastalık, 113'ünde (%23.5)iki hastalık, 28'inde (%26.6) üç hastalık, 234'ünde (%48,6) dört veya daha fazla hastalık saptanmıştır (2). Bu çalışmada altta yatan hastalıklar sıklık sırasına göre; hipertansiyon %73.8, diyabet %33.9, iskemik kalp hastalığı %30.1, atriyal fibrilasyon %22.0, kronik böbrek yetersizliği %20.2, kanser %19.5, kronik obstrüktif akciğer hastalığı %13.7, demans %11.9, inme %11,2 ve kronik karaciğer hastalığı %3.7 olarak bildirilmiştir. Yine KVH'ların büyük çoğunluğu oluşturduğu dikkati çekmektedir. Aynı çalışmada 50 yaş altında ölen 36 hasta değerlendirildiğinde bu grupta da KVH ve obezitenin önemli birer risk faktörü olduğu görülmüştür.

Burada sadece iki örnek verilmiş olsa da değişik ülke ve bölgelerden yapılan pek çok çalışmada bazı oransal farklar görülmesine rağmen, KVH tümünde önemli bir risk faktörü olarak öne çıkmaktadır (3–5). Bu nedenle Covid-19 kuşkusu veya tanısı alan böyle hastaların gerek ilk değerlendirmeleri, gerekse izlem ve tedavileri özel dikkat ve işbirliği gerektirir.

COVID-19 nedeniyle solunum sıkıntısı yaşayan ve acil servise başvuran hastalarda gerek miyokart tutulumu, gerekse mikrovasküler hasar nedeniyle, EKG değişikliği (ST yükselmesi, özgül olmayan ST-T segment değişiklikleri) ve kardiyak biyobelirteçlerde yükselme saptanabilir. Bu durum Covid-19'a bağlı olabileceği gibi, tek başına kardiyak kaynaklı da olabilir. Salgın hastalık yaşanırken bu ayrımı yapmak kolay olmayabilir ve hastalar kardiyoloji servislerine ve koroner yoğun bakım ünitelerine kardiyak patoloji ön tanısıyla yatırılabilir. Bunun yanında Covid-19 seyrinde gelişen akut kardiyak sorunlar nedeniyle de hastaların kardiyoloji ünitelerinde izlenmeleri gerekebilir. Bu nedenle kardiyoloji uzmanları gerek risk faktörü taşıdığı bilinen hastaların ilk değerlendirmelerinde gerekse izlemlerinde aktif görev almalıdır. Kardiyoloji klinik, yoğun bakım ve girişim laboratuvarları virüsün bulaşmasını önlemek amacıyla pandemiye uygun olarak düzenlenmelidir. Dinamik bir şekilde güncellenen American College of Cardiology (ACC), European Society of Cardiyology (ESC) ve Türk Kardiyoloji Derneği'nin (TKD) rehberleri bu açıdan yol göstericidir (6–8).

Öngörülebileceği gibi, KVH olan hastaların günlük yaşamlarında virüsü kapmalarının önlenmesi son derece önemlidir. Bu hastaların izolasyonları, acil durumlar dışında hastaneye gelmemeleri, rutin izlemlerinin uzaktan yapılacağı izlem sistemlerinin planlanması, ancak ihmal de edilmemeleri gerekir. Hangi durumlarda mutlaka hastaneye başvurmaları gerektiği konusunda eğitilmeleri yaşam kurtarıcı olabilir.

Hipertansiyon ve Covid-19

HT yukarıda da belirtildiği gibi önde gelen bir komorbiditedir. Covid-19'dan ölenlerde HT, sağ kalanlara göre bir misli fazla olup, HT varsa ARDS de daha sık gelişmektedir. Ancak bu ilişkiyi dikkatle değerlendirmek gerekir. Ağır ve mortal seyreden hastaların büyük çoğunluğu 60 yaş üzerinde olup bu grupta bildirilen HT (ve KVH) oranları normal topluma benzer gözükmektedir. Yayınlarda HT için standart bir tanım kullanılmamış ve HT ile morbidite/mortalite ilişkisi yaşa göre düzeltilmiş regresyon modellerinde incelenmemiştir. Bu nedenle en azından şimdilik HT ile nedensellik ilişkisi kurmak için kanıtlar yetersizdir (3,6–8).

Buna rağmen bir bağlantı kurmak için bazı nedenler öne sürülebilir. Örneğin HT'da dolaşımdaki lenfositlerde ve CD8 T hücrelerinde disfonksiyon olduğu ve bunun da KVH'a götürdüğü bilinmektedir. Aynı disfonsiyonun antiviral aktivitede de sorun oluşturması olasıdır ve araştırma konusudur. İleri yaş, obezite, hipertansiyon gibi durumlarda virüsle ilgili ACE2, TMPRSS2, SLC6A19, CS146 ve ligandları gibi bazı reseptör ve immun yanıt regülatörlerinin solunum yolları epitelinde ve immün sistem hücrelerinde hastalığın daha ağır seyretmesini açıklayacak şekilde farklı olduğu gösterilmiştir(9). Ayrıca ilaçlar bölümünde daha ayrıntılı olarak değinileceği gibi, ACE2 reseptörü–Renin angiotensin sistemi (RAS) üzerinden HT ve Covid-19 arasında fizyopatolojik bir ilişki olabileceği ilk akla gelen olasılıklardandır.

Covid-19'da Kardiyak Biyobelirteçler

Yanlış tanılara yol açmaması açısından salgında kardiyak biyobelirteçlerin dikkatle değerlendirilmeleri gerekir. Troponin (Tp), natriüretik peptid (Brain Natriüretik Peptid–BNP) ve D-dimer, Covid-19 hastalarında en sık

istenen ve kardiyovasküler sistemle de ilişkisi olan belirteçlerdir. Bunların yüksek saptanmasının her zaman akut kardiyak olay (AKO) veya kalp yetmezliği (KY) anlamına gelmediği unutulmamalı, öte yandan bir AKO veya KY de atlanmamalıdır. Kaldı ki Covid-19 ve bunlar bir arada da olabilir.

Troponin: Covid-19'da sıklıkla artar. Farklı serilerde Covid-19'da genel olarak hastaların %7-30'unda, hastaneye yatırılanların ise %30'unda yüksek saptandığı bildirilmiştir. Daha da önemlisi, giderek artması kötü prognoz belirtisidir. 28 pg/ml üzerindeki Tp-Ideğerleri ölen hastaların %46'sında saptanmışken bu oran sağ kalanlarda sadece %1'dir($p<0.0001$)(10). Tp artışı KVH'dan bağımsız olarak da kötü prognoz göstergesidir: Hastalık süresince Tp düzeyleri normal seyreden Covid-19 olgularında mortalite oranı beraberinde KVH yoksa %7,62, varsa %13,33 iken, Tp değerleri giderek yükselenlerde beraberinde KVH olmayanlarda mortalite %37,5, KVH da varsa %69,44'e çıkmaktadır (11).

Covid'de Tp artışının nedenleri ARDS, miyokard infarktüsü (Mİ), virüsün doğrudan kardiyak invazyonu veya miyokardiyal inflamasyon olabilir.

AKO açısından tek başına Tp yüksekliği anlamlı değildir. Hasta semptomları, EKG, CK-MB ile birlikte değerlendirilmeli, kardiyoloji uzmanlarının görüşü alınmalıdır. Covid-19 hastalarında kardiyak bulgu yoksa rutin olarak Tp bakılmaması, ancak Mİ düşünülüyorsa bakılması önerilmektedir (6–8). Klinik bulgu yoksa 2-3 misli artış Mİ açısından ileri tetkik gerektirmez.

Öte yandan prognoz tayini amacıyla Covid-19 hastalarında Tp düzeylerinin izlenmesi tartışmalıdır. Diğer kötü prognoz belirteçlerine (yaş, SOFA skoru, IL-6, D-dimer, lenfosit sayısı gibi) bir üstünlüğü olmaması ve gereksiz ek tetkik yapılmasını tetikleyebilmesi yanında tedavi yaklaşımını değiştirmemesi izlenmesinin gereksiz olduğunu düşündürmektedir.

Natriüretik Peptidler: KY ve intrakardiyak basınç yüksekliği olmayan ciddi solunum yetmezliklerinde yükselebilir. ARDS'de yükselmesi kötü prognoz belirtisidir. Covid-19'da BNP veya NTproBNP artışı olabilir, ancak önemi bilinmemektedir. Önceden var olan hastalıklara bağlı bir yükseklik olabileceği hesaba katılmalı, ancak Covid-19'a bağlı bir KY gelişme olasılığı

da atlanmamalıdır. Rutin bakılması önerilmez, klinik olarak KY düşünülen Covid-19 hastalarında bakılmalıdır. Nefes darlığı ile acil servise başvuran ve akciğer filmi ve/veya bilgisayarlı tomografi (BT) incelemesinde bulguları olan hastalarda KY ve Covid-19 ayrımı kolay olmayabilir. Her ikisi bir arada da karşımıza çıkabilir.

D-dimer: COVID-19 ile hastaneye yatırılan olgularda sıklıkla yükselmiş saptanır. Hastaların %32'inde ≤0.5 g/mL, %26'sında 0.5–1 g/mL, %42'inde >1 g/mL saptandığı bildirilmiştir. Covid-19'da mortalitenin güçlü bir göstergesi olup ölen olgularda ölmeyenlere göre anlamlı derecede yüksek olduğu görülür (sırasıyla 5.2 g/mL ve 0.6 g/mL, p<0.0001). D-dimer'in >1 g/mL olmasının hastane içi mortalitenin bağımsız bir göstergesi olduğu gösterilmiştir (risk oranı 18.42, 2.64–128.55, p=0.0033)(10).

Sistemik pro-inflamatuvar aktivasyon sonucunda protrombotik süreç aktive olur ve D-dimer yükselir. Bazı kaynaklar Covid-19'da pulmoner emboli kuşkusu yoksa rutin olarak D-dimer takibi önermemekle birlikte, Çin ve ESC rehberleri aktive koagülasyon ve azalmış fibrinolizisin koroner arterleri ve kapilleri de etkileyerek kardiyak hasara yol açabilmesi nedeniyle D-dimer, APTT, PT testleri ile monitörizasyon önermektedir. Hastalığın fizyopatolojisi daha iyi anlaşıldıkça yaklaşım ve öneriler değiştiğinden, güncel yayın ve rehberleri izlemek gerekir. Örnek olarak düşük molekül ağırlıklı heparin gibi tedaviler başlangıçta hiç önerilmemişken zamanla ağır hastalara, şu anda da tüm hastalara önerilmektedir.

Covid-19'da tüm bu biyobelirteçlerin yükselme nedenleri şöyle özetlenebilir (3, 4,6–8, 12):

- Direkt (non-koroner) miyokard hasarı
- Miyokardit
- Septik şok
- Ağır solunum yetmezliği
- Sistemik hipoksi
- Tako-Tsubo sendromu
- Tip-1 Mİ
- Sitokin fırtınası, virüsün invazyonu ve hipoksi nedeniyle miyozitlere aşırı kalsiyum girişi sonucunda gelişen miyozit apoptozu

- Sitokin fırtınası
- İntrakardiak dolum basıncı ve end-diastolik duvar stresi (BNP/NT-proBNP artışı için)

2- Covid-19'da görülebilen kardiyak tablolar (3,6–8)

Covid-19'a bağlı gelişen kardiyak komplikasyonlar sıklıkla semptomların (özellikle ateş) 15. gününden sonra gelişmektedir. Ancak hasta doğrudan böyle bir tablo ile de karşımıza gelebilir. Gelişebilecek tablolar şunlardır:

- Akut kalp yetmezliği
- Akut koroner olaylar: Tip 1 veya Tip2 Mİ
- Miyokardit
- Aritmiler, ani kardiyak arrest

Covid-19'da kardiyovasküler sistemi doğrudan ve dolaylı etkileyen pek çok süreç bir arada işlemektedir: Önceden var olan KVH, hipoksi, ARDS, sitokin fırtınası, hipotansiyon, şok, mikrovasküler trombozlar, aritmiler, stresle tetiklenen kardiyomiyopati, kardiyojenik şok, perikardiyal effüzyon, viral miyokardiyal invasyon veya inflamasyon hep birlikte kardiyak zedelenmeye yol açar. Bu nedenle bazı otörler "Akut Covid-19 Kardiyovasküler Sendrom" terimini önermişlerdir. Durumu gayet güzel özetleyen bu terim giderek daha çok kullanılmaktadır (12).

Akut Koroner Olaylar: Tip 1 veya 2 Mİ şeklinde gelişebilir. Tip-1 Mİ'de inflamasyon → protrombotik sistem aktivasyonu → plak rüptürü oluşurken, Tip-2 Mİ miyokard inflamasyonu → oksijen sunumunda azalmaya bağlı olarak gelişen Mİ'dır. Covid-19'da her ikisi gelişebilir. Tanı klinik, EGK, enzimler ve görüntüleme yöntemleri ile konur. Pandemi süresince kardiyak yakınmalarla gelen ve Covid-19 kuşkusu olan hastalarda AKO için invaziv girişim planlanması öncesinde hızlı test yararlı olabilir. Zaten Covid-19 tanısı almış hastada hastalık seyri sırasında da AKO gelişebilir. Pandemi süresince erken invaziv girişim gerektiren yüksek riskli hastalar dışında kalan hastalarda kalp kateterizasyonu yerine trombolitik tedaviye öncelik verilebilir ve kateterizasyon yerine noninvaziv görüntülemeler öncelik taşıyabilir. Ancak hastaların bu açıdan kardiyologlar tarafından hızla ve dikkatle değerlendirilmesi gerekir. ESC ve TKD rehberlerinde risk grupları

ve yaklaşımlar detaylı olarak tanımlanmıştır.

Kalp Yetmezliği: Covid-19'dan ölen hastaların yarısında KY, üçte birinde dilate kardiyomiyopati saptandığı bildirilmiştir. Altta yatan KY'nin alevlenmesi yanında yeni gelişen bir KYde söz konusu olabilir. Covid-19'a bağlı gelişen KY'nin mortalitesi yüksektir. Yukarıda da değinildiği gibi Covid-19 ve KY klinik ve radyolojik olarak karışabilir, bir arada da olabilir. Ayırıcı tanıda BNP ve EKO, BT bulgularından yararlanılır, ancak Covid-19 pnömonisinde, özellikle sepsis de eşlik ediyorsa BNP artışı olacağı unutulmamalıdır. Akciğer görüntüleme bulguları da benzer olup, kolayca karışabilir. Nefes darlığı gibi, her ikisinde de olabilecek bulgularla başvuran hastalarda KY ile Covid-19 ayırımında şu farklılıklar yardımcı olabilir:

- Epidemiyolojik temas öyküsü, ateş ve solunum semptomları: Covid-19 lehinedir
- Oksijen satürasyonu: Covid-19'da daha düşük
- Lökosit sayısı: Covid-19'da daha düşük
- Akciğerde buzlu cam görünümü ve lobüler septal kalınlaşma her ikisinde de görülür
- Akciğerde dairesel lezyonlar Covid-19'da daha fazla
- Akciğer lezyonlarının merkezi ve aşamalı dağılım göstermesi Covid-19'da daha fazla
- Pulmoner ven konjesyonu, kardiyomegali, plevral efüzyon akut KY düşündürmelidir.

Zaten KY olan bir hasta Covid-19'a yakalanır ise dikkatli olmak ve kardiyologlarla birlikte izlemek gerekir. Genelde hafif enfeksiyon + KY varsa KY tedavisi değiştirilmez. Ciddi enfeksiyon + KY varsa ARDS açısından yakın izlem gerekir, bu hastalar yüksek risk altındadır. ARDS ve septik şok gelişirse hipotansiyona yol açacak ilaçlar kesilir (anti-hipertansifler, diüretikler gibi). ARDS gelişenlerde %25 oranında sağ kalp yetmezliği ve akut kor pulmonale gelişme riski vardır. Mortalitesi yüksek olup, tanı EKO ile konur. Bu hastalar yoğun bakımda izlenmelidirler.

Miyokardit: Kesin tanı endomiyokardiyal biyopsi ile konduğundan ve zaten nadir uygulanan bu girişim pandemide genelde önerilmediğinden

gerçek insidansı bilinmemektedir. Viral miyokardit diyebilmek için dokuda SARS-CoV-2 PCR pozitif olmalıdır. ACE2 reseptörleri üzerinden virüsün doğrudan miyokard infiltrasyonu söz konusu olabilir. Hedef hücreler perisit, kardiyomiyosit, fibroblast veya makrofajlar olabilir. Miyokardit virüsün invazyonuna değil, inflamasyona bağlı da gelişebilir. Covid-19'da yayınlanmış otopsi veya miyokardiyal biyopsi son derece azdır (12–15). Bu yayınlarda bildirilen toplam beş olgunun tümünde miyokarda inflamasyon, dördünde kalp dokusunda virüs saptanmıştır. ACE2 kalpte kardiyomiyositlerde, fibroblastlarda ve koroner endotel hücrelerinde bulunmaktadır. Ancak kalp dokusunda virüs kardiyomiyositlerde değil, diğer hücrelerde saptanmıştır.İnflamasyonun nedeni immün yanıt ve sitokin fırtınası da olabilir. Viral yükte değişiklik olmaksızın miyokard fonksiyonlarının düzelmesi immün mekanizma lehine bir bulgudur. SARS'da olduğu gibi ACE2 disregülasyonunun rolü olması mümkündür, ancak bunun anlaşılması için çok daha fazla biyopsi/otopsi çalışması yapılması gerekmektedir. ACE disregülasyonuna bu bölümün ilaçlar kısmında değinilecektir.

Hastada göğüs ağrısı, yeni başlayan nefes darlığı, yorgunluk, çarpıntılar (aritmiler), senkop veya açıklanamayan kardiyojenik şok gelişmesi akla miyokarditi getirmelidir. Covid-19 olgularında laboratuvar testlerinde Tp artışı (Tip-1 Mİ ekarte edilmeli), IL-6 ve BNP düzeylerinde anlamlı artış, EKO'da SVEF'da (sol ventrikülejeksiyon fraksiyonu) ileri derecede azalma, görüntüleme yöntemlerinde kardiyomegali ve MR'da ödem görülmesi miyokardit lehinedir.

Miyokardit tanısında rehberlerde belirtilmiş olan miyokardit tanı kriterlerinden yararlanılır (6–8). Kesin tanı için biyopsi gerekse de riskli olduğundan ve tedaviyi de değiştirmediğinden pandemide önerilmemekte, ancak instabil olduğundan zaten anjiyo için kateterize edilecek olan hastalarda yapılabileceği belirtilmektedir.

Miyokarditte ani kardiyojenik şok ve arrest ile hasta kaybedilebilir. Covid-19'da otopsi çalışmaları yapılmadığı sürece bunun oranı bilinemeyecektir.

Standart bir tedavi önerisi yoktur. Diğer viral enfeksiyonların seyrinde gelişen miyokarditler gibi pozitif inotrop tedavi, geçici mekanik destek,

steroid, IVIG, IL-6 inhibitörleri ve konvelesan plazma denenebilir. Troponin ve MR normale dönenen kadar 3-6 ay istirahat gerekir (12).

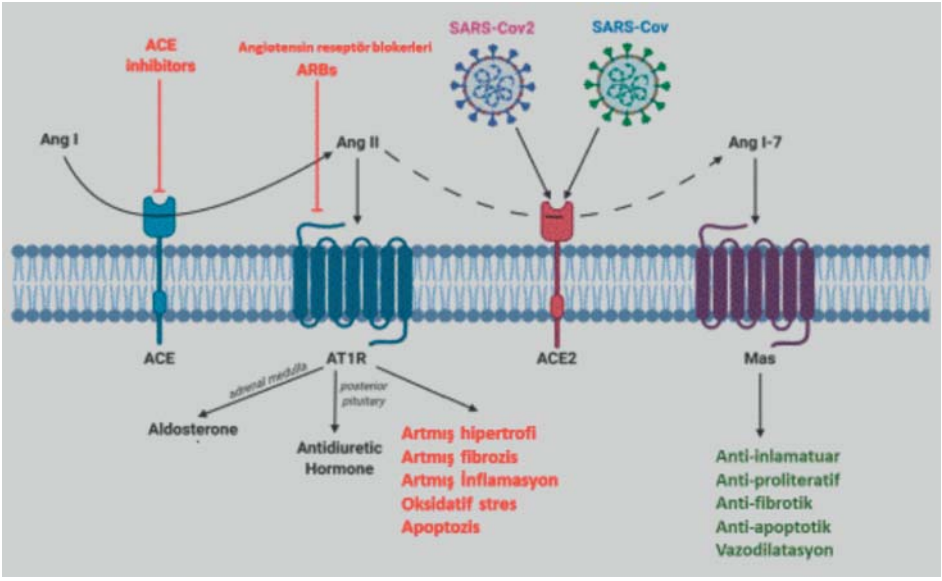
Uzun vadede viral persistans, kardiyak otoantikor gelişimi, kronik dilate kardiyomiyopati gelişip gelişmeyeceği bilinmemektedir.

4- İlaçlar

KVH nedeniyle kullanılan ilaçların Covid-19'a etkisi, Covid-19 için kullanılan ilaçların kardiyak etkileri ve ilaç etkileşimleri olmak üzere üç açıdan değerlendirilebilir.

KVH nedeniyle kullanılan ilaçların etkisi

ACE2'nin SARS'da olduğu gibi Covid-19'da da virüsün hücreye giriş reseptörü olması nedeniyle gözler hemen çok yaygın olarak kullanılan ACE inhibitörleri (ACEİ), Angiotensin reseptör blokerleri (ARB) gibi RAS üzerine etkili olan ilaçlara, yani RAS inhibitörlerine çevrilmiştir.



Şekil-1: Renin-Angiotensin sistemi ve Covid-19 [(16) numaralı referanstan uyarlanmıştır]

Şekil 1'de görüldüğü gibi Angiotensin I (Ang I), ACE aracılığı ile AngiotensinII'ye (Ang II) dönüşür. Ang II pek çok etkileri yanında KVH patogenezinde de rol oynayan zararlı etkilere yol açar: hipertofi, fibrozis ve inflamasyonu arttırır, oksidatif stes ve apoptozu tetikler. ACEİ ve ARB grubu ilaçların kullanılma amacı Ang II oluşumunu baskılayarak bu etkiyi azaltmaktır. Öte yandan Ang II, ACE2 yardımıyla Angiotensin 1-7'ye dönüştürülür. Ang 1-7 ise Ang II'nin tam tersi bir etkiye sahiptir: anti-inflamatuar, anti-proliteratif, anti-fibrotik ve anti-apoptotik olup vazo-dilatasyon yapar. Fizyolojik olarak Ang II ve Ang 1-7 arasında bir denge vardır. Bu dengede ACE2 önemli bir rol oynar. Bu nedenle SARS ve Covid-19'da virüsün reseptörü olduğu bilinen ACE2'nin virüsle bloke olmasının Ang 1-7 oluşmasını önlemek yoluyla Ang II'de artışa, sonuçta da inflamasyon ve doku hasarına yol açtığı düşünülmektedir. Bu mekanizma SARS'da gösterilmişse de Covid-19 için halen net değildir. Öte yandan ACEİ ve ARB kullananlarda azalan Ang II'ye yanıt olarak ACE2 miktarı artmakta, yani upregüle olmaktadır *(bunun az olan Ang II'nin mümkün olduğu kadar çok Ang 1-7 dönüştürebilme çabası olduğu düşünülebilir).* RAS inhibitörlerinin kardiyoprotektif özellikleri de buradan gelmektedir.

ACE2 miktarı ve upregülasyon derecesi ACE2 içeren tüm organlarda aynı değildir. Bununla ilgili çalışmalar daha çok invitro ve hayvan modellerine dayandığından, bunun insanlar için geçerli olduğu kesin değildir. Teorik olarak ACE2 miktarının artmasının virüse daha çok reseptör sağlayarak daha çok hücreyi enfekte etme olanağı vermesi, dolayısıyla viral yükü arttırması mümkündür. Bu nedenle RAS inhibitörleri kullananların Covid-19'a yakalanmaları durumunda prognozun kötü olabileceği düşüncesi doğmuştur. Öte yandan ACE2 artışının Ang II'yi düşürüp Ang 1-7 düzeyini arttırarak anti-inflamatuar etki ile prognozu olumlu etkilemesi de olasıdır. ACEİ'lerinin diğer viral pnömonilerde akciğer hasarını azalttığı bildirilmiştir. Bu da RAS inhibitörlerinin zararlı değil, tam tersine Covid-19'da inflamasyonu azaltarak yararlı olabileceği fikrini doğurmuştur (5,16–18).

Covid-19'da bu tam ters olasılıkların hangisinin doğru olduğu henüz tam anlaşılamamıştır ve aydınlatmaya yönelik çalışmalar halen yürümektedir. Ancak RAS inhibitörleri kullanan ve kullanmayan Covid-19 hastalarında mortalite açısından bir farklılığın saptanmadığını gösteren çalışmalar mevcuttur (5, 19).

Şu anda tüm rehberler RAS inhibitörleri kullanan hastalarda yukarıda özetlenen teorik riskler nedeniyle tedavinin değiştirilmemesi veya kesilmemesi gerektiğini vurgulamaktadır (6–8). Tedaviyi kesmenin veya değiştirmenin tedavi oturana kadar KVH açısından hastayı daha büyük riske sokacağı, dekompanse olabileceği, bunun Covid-19 açısından da prognozu kötü etkileyeceği konusunda görüş birliği vardır.

Statin kullanan hastaların da statin tedavilerine devam etmesi önerilmektedir. Statinlerin immünmodülatör ve anti-inflamatuar etkileri vardır ve statin kullananlarda pnömoni tedavisinin daha iyi sonuç verdiği iyi bilinmektedir. Covid-19'da bu amaçla statin kullanımı değerlendiren çalışmalar mevcuttur (20, 21).

TKD rehberi sistemik inflamasyonun plak rüptürü ve AKO'ları tetikleyebilmesi nedeniyle plak stabilizasyonu sağlayan aspirin, statin ve beta blokerlerin yararlı olabileceğini belirtmektedir.

KVH'da kullanılan ilaçların Covid-19'da etkilerine yönelik yeni çalışmalar yoldadır. Bunlara örnek olarak RAS inhibitörleri alan ve almayanların karşılaştırılması, RAS inhibitörleri ve diğer kardiyovasküler ilaçların karşılaştırılması, hiç almamışlarda RAS inhibitörlerinin verilmesinin Covid-19'a etkisi ve rekombinan human ACE2'nin Covid-19 tedavisinde kullanılıp kullanılamayacağı ile ilgili çalışmalar sayılabilir.

Covid-19'da kullanılan ilaçların kardiyak etkileri

Burada özellikle vurgulanması gereken ilaç kardiyotoksisiteleri gayet iyi bilinen klorokinlerdir (hidroklorokin ve klorokin sülfat). Özellikle romatoid artritte uzun süreli kullanım sonucunda diyabet riskinde azalma, aterojenik lipit profilinde düzelme, trombosit agregasyonunu önleyerek antitrombotik etki, KVH riskinde ciddi azalma (%72) sağladığı anlaşılmıştır. İnvitro viral enfeksiyon modellerinde viral interferon yanıtını inhibe etmesi, virüs-hücre füzyonu için gerekli olan endozomal pH'yı arttırarak ve reseptörlerde glikozilasyonu etkileyerek antiviral etkinlik sağlamasına dayanarak Covid-19 tedavisinde yaygın olarak kullanılmıştır. Covid-19'da gerçekten etkili olup olmadığı ile ilgili çelişkili sonuçlar elde edilmiş ve etkinliği tartışmalıdır, ancak ülkemiz dahil, pek çok ülkede halen kullanılmaktadır.

Klorokinlerin kardiyak yan etkileri kardiyak aritmi, hatta Torsades de pointes (TdP), QT'de uzama, ventriküler ekstrasistol, ventriküler fibrilasyon, atrioventriküler bloklar ve Na/K/ Ca kanalları üzerinde olan etkileri şeklinde özetlenebilir.

Her ne kadar Covid-19'da kısa süreli kullanım söz konusu olsa da, uzun vadede kalıcı hasar bırakıp bırakmayacağı belli değildir. Uzun süreli kullanan hastaların kalıcı hasar açısından değerlendirildiği 86 çalışmadan hazırlanan bir derlemede kümülatif dozla ilişkili olarak ciddi kalıcı hasarların olduğu gösterilmiştir (22).Toksisite gelişen 127 hastanın 3-35 yıl (median 7 yıl) sürdürülen izlemlerinde; %85 ileti bozuklukları, %22 ventrikül hipertrofisi, %9.4 hipokinezi, %26.8 KY, %3.9 pulmoner hipertansiyon, %7.1 kapak disfonksiyonu geliştiği saptanmış, tedaviyi bırakmak zorunda kalan 78 hastanın %44.9'unda tam iyileşme, %12.9'unda geri dönüşsüz bazı hasarlar ve %30.8'inde ise ölüm gerçekleştiği gösterilmiştir.

Covid-19'da klorokine bağlı akut kardiyak etkiler açısından özellikle dikkatli olunmalıdır. Klorokin tedavisi planlanan her hastaya bazal olarak 12 derivasyonlu EKG çekilmesi; ritim, PR intervali, QRS süresi ve düzeltilmiş QT mesafelerinin değerlendirilmesi gerekir. Bazal QTc >500 msn. (QRS ≥120 ise >550 msn), PR mesafesinde ileri derecede uzama ve hasta sinüs sendromu öyküsüyle birlikte trifasiküler blok gibi bulgular varsa ikincil nedenlerin sorgulanması ve tedavi alternatiflerinin düşünülmesi gerekir. Böyle hastalar kardiyologlar tarafından da değerlendirilmelidir.

Tedavi başlanmış hastada ilk QTc intervali ölçümünün klorokin yükleme dozunun (2x400 mg) ikinci dozundan 2-3 saat sonra yapılması önerilir. Tedavi süresince günlük ritim, QTc intervali, PR intervali ve QRS genişliği izlemi yapılmalı, ayrıca kalsiyum, magnezyum ve potasyum düzeylerinin kontrolü, gerekirse replasmanı sağlanmalıdır. Tedavi sırasında QTc intervalindeki her 10 msn.'lik uzama TdP riskini %5-7 arttırır. TdP gelişeceği kesin olan bir QTcintervali eşiği yoktur, ancak >500 msn. veya son EKG'ye göre >60 msn. uzama ciddi bir risk kabul edilir. İlaç dozlarının EKG intervallerindeki değişimlere göre ayarlanması gerekebilir. Hastaların kardiyologların aktif katılımıyla izlenmesi yaşam kurtarıcı olabilir.

Covid-19 hastalarında nadir olmayarak kinolon ve makrolidler de kullanılmaktadır. Bunların da kardiyotoksik yan etkileri olduğu, özellikle de klorokinle kombine kullanımlarında riskin önemli ölçüde arttığı iyi bilinmektedir. Bu nedenle endikasyonun titizlikle değerlendirilmesi ve mutlaka kullanılması gerekiyorsa özellikle riskli hastaların yine kardiyologlarla birlikte takibi uygun olacaktır.

İlaç etkileşimleri

Birden fazla ilaç kullanan her hastada ilaç etkileşimleri zaten çok önemli olduğundan ve daima dikkate alınması gerektiğinden bu konuya girilmeyecektir. Covid-19'da kullanılan çoğu ilacın pek çok ilaçla ciddi etkileşim potansiyeli olduğu unutulmamalıdır. Tedavi gerektiren ağır seyirli hastaların çok büyük bir kısmının komorbiditeleri olduğu ve bu nedenle çeşitli ilaçlar kullananan bireyler oldukları unutulmamalıdır. Konu kitap içinde başka bölümlerde de ele alınmıştır.

Sonuç olarak Covid-19'da solunum sisteminden sonra en çok etkilenen ve prognozada çok etkisi olan sistemin kardiyovasküler sistem olması nedeniyle bu hastaların izleminde kardiyologlar ile yakın işbirliğinin şart olduğu, multidisipliner ve bütüncül yaklaşımın yaşam kurtarıcı olacağı bir gerçektir.

KAYNAKLAR

1. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2020;323(13):1239-1242. doi:10.1001/jama.2020.2648
2. *Characteristics of COVID-19 Patients Dying in Italy.*
3. Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. doi:10.1093/cvr/cvaa106

4. Cheng P, Zhu H, Witteles RM, et al. Cardiovascular Risks in Patients with COVID-19: Potential Mechanisms and Areas of Uncertainty. *Curr Cardiol Rep.* 2020;22(5):1-6. doi:10.1007/s11886-020-01293-2
5. Mehra MR, Desai SS, Kuy S, Henry TD, Patel AN. Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19. *N Engl J Med.* Published online 2020:1-8. doi:10.1056/nejmoa2007621
6. ACC's COVID-19 Hub - American College of Cardiology. Accessed June 24, 2020. https://www.acc.org/latest-in-cardiology/features/accs-coronavirus-disease-2019-covid-19-hub#sort=%40fcommonsortdate 90022 descending
7. European Society of cardiology. ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic. Published online 2020:1-115.
8. Aktoz M, Altay H, Aslanger E, et al. Türk Kardiyoloji Derneği Uzlaşı Raporu: COVID-19 Pandemisi ve Kardiyovasküler Hastalıklar Konusunda Bilinmesi Gerekenler (25 Mart 2020). *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2020;48:1-3. doi:10.5543/tkda.2020.97198
9. Radzikowska U, Ding M, Tan G, et al. *Distribution of ACE2, CD147, CD26 and Other SARS_CoV_2 Associated Molecules in Tissues and Immune Cells in Health and in Asthma, COPD, Obesity, Hypertension, and COVID_19 Risk Factors.*; 2020. doi:10.1111/all.14429
10. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-1062. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3
11. Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;2019. doi:10.1001/jamacardio.2020.1017
12. Hendren NS, Drazner MH, Bozkurt B, Cooper LT. Description and Proposed Management of the Acute COVID-19 Cardiovascular Syndrome. *Circulation.* 2020;141(23):1903-1914. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047349
13. Sala S, Peretto G, Gramegna M, et al. Acute myocarditis presenting as a reverse Tako-Tsubo syndrome in a patient with SARS-CoV-2 respiratory infection. *Eur Heart J.* 2020;41(19):1861-1862. doi:10.1093/eurheartj/ehaa286
14. Tavazzi G, Pellegrini C, Maurelli M, et al. Myocardial localization of

coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail.* 2020; 22(5):911-915. doi:10.1002/ejhf.1828
15. Zhou R. Does SARS-CoV-2 cause viral myocarditis in COVID-19 patients? *Eur Heart J.* 2020;41(22):2123. doi:10.1093/eurheartj/ehaa392
16. Brojakowska A, Narula J, Shimony R, Bander J. Clinical Implications of SARS-CoV-2 Interaction With Renin Angiotensin System: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(24):3085-3095. doi:10.1016/j.jacc.2020.04.028
17. Guo J, Huang Z, Lin L, Lv J. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Cardiovascular Disease: A Viewpoint on the Potential Influence of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors/Angiotensin Receptor Blockers on Onset and Severity of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infec. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(7):e016219. doi:10.1161/doi:10.1161/JAHA.120.016219
18. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(17):1653-1659. doi:10.1056/NEJMsr2005760
19. Rico-Mesa JS, White A, Anderson AS. Outcomes in Patients with COVID-19 Infection Taking ACEI/ARB. *Curr Cardiol Rep.* 2020;22(5):20-23. doi:10.1007/s11886-020-01291-4
20. Lee KCH, Sewa DW, Phua GC. Potential role of statins in COVID-19. *Int J Infect Dis.* 2020;96:615-617. doi:10.1016/j.ijid.2020.05.115
21. Castiglione V, Chiriacò M, Emdin M, Taddei S, Vergaro G. Statin therapy in COVID-19 infection. *Eur Hear journal Cardiovasc Pharmacother.* Published online 2020. doi:10.1093/ehjcvp/pvaa042
22. Chatre C, Roubille F, Vernhet H, Jorgensen C, Pers YM. Cardiac Complications Attributed to Chloroquine and Hydroxychloroquine: A Systematic Review of the Literature. *Drug Saf.* 2018;41(10):919-931. doi:10.1007/s40264-018-0689-4

BÖLÜM 10

COVID-19 ve Akciğerler

Uz. Dr. Nilüfer Aylin ACET ÖZTÜRK [1]
Uz. Dr. Özge AYDIN GÜÇLÜ [2]
Doç. Dr. Aslı GÖREK DİLEKTAŞLI [1]

[1] *Uludağ Üniversitesi Göğüs Hastalıkları AD, Bursa*
[2] *Boyabat 75. Yıl Devlet Hastanesi, Sinop*

Sorumlu yazar
Dr. Aslı Görek Dilektaşlı
Uludağ Üniversitesi Göğüs Hastalıkları AD, Bursa
İletişim: asligorekd@gmail.com, Tel: 224 295 09 11

1. Giriş ve Epidemiyoloji

2. Klinik Bulgular ve Tanı
- a. Klinik seyir
- b. Radyoloji
- c. Komplikasyonlar
- d. Mikrobiyolojik tanı
  - i. Nükleik asit amplifikasyon testleri
  - ii. Serolojik tanı

3. Tedavi
- a. Hidroksiklorokin/klorokin
- b. Azitromisin ve Hidroksiklorokin
- c. Lopinavir-ritonavir
- d. Favipiravir
- e. Konvelesan plazma
- f. IL-6 inhibitörleri
- g. Tosilizumab
- h. Interferon
- i. Diğer immunmodulator ilaçlar
- j. Remdesevir

Anahtar sözcükler: COVİD-19, akciğer, tedavi

Giriş ve Epidemiyoloji

Koronavirüsler iyi bilinen insan ve hayvan patojenleridir. 2019 yılı Aralık ayında Çin'in Wuhan kentinde pnömoni vakalarının kümelenmesiyle fark edilen yeni bir koronavirüs, süratle Çin'e ve ardınndan tüm Dünya'ya yayılmıştır. Şubat 2020'de DSÖ, pandemi ilanında bulunmuştur. Etken virüs, şiddetli akut solunum sendromu (SARS) virüsü ile aynı alt cinste fakat farklı bir grupta olan bir beta-koronavirüstür. Bu nedenle SARS-CoV-2 olarak adlandırılmıştır (1).

15 Haziran 2020 tarihi itibariyle, tüm dünyada sekiz milyondan fazla sayıda insan virüs ile infekte olmuş ve dört yüz otuz yedi binin üzerinde insan yaşamını COVID-19 hastalığı nedeniyle kaybetmiştir (2). Türkiye'de yine aynı tarih itibariyle, toplam vaka sayısı yüz yetmiş dokuz bin'e ulaşmış olup, 4.825 kişi COVID-19 nedeniyle yaşamını yitirmiştir.

Reseptör bağlayan gen bölgesinin yapısının, SARS koronavirüsünü yapısına çok benzer olduğu ve virüsün hücre girişi için aynı reseptörü, anjiyotensin dönüştürücü enzim 2'yi (ACE-2) kullandığı gösterilmiştir. ACE-2 hücre yüzeyinde bulunan bir protendir. ACE-2 reseptörleri vücutta en yoğun olarak akciğerlerde, kal, kan damarları, böbrek, karacier ve gastrointestinal sistemde yer almaktadır (3). Virüs yüzeyindeki *spikeprotein* aracılığıyla ACE-2 reseptörüne bağlanmaktadır.

SARS-CoV-2 insandan-insana geçiş özelliği nedeniyle büyük çaplı bir pandemiye yol açabilmiş olup virüs tanımlanan iki ana bulaş yolu; solunum damlacıkları ve temastır. Solunum damlacıkları, enfekte bir kişi öksürdüğünde veya hapşırdığında ortaya çıkar. Hapşırma, öksürme gibi solunum semptomları olan kişiyle 1 metreden az mesafede yakın temasta olan bireylerin enfektif solunum damlacıklarına maruz kalma riski vardır. Bulaşma ayrıca enfekte olmuş kişinin çevresindeki yüzeylerle temas etmesi yoluyla da meydana gelebilir (4, 5).

Hava yoluyla bulaş, genellikle çapı <5μm olan partiküller olarak kabul edilen damlacık çekirdeği içindeki mikropların varlığını ifade ettiğinden damlacık bulaşından farklıdır, uzun süre havada kalabilir ve 1 m'den fazla mesafelere iletilebilir (5).

Klinik Bulgular ve Tanı

Mevcut bilgilerimiz, COVID-19 enfeksiyonun en sık klinik prezantasyonunun pnömoni ile olduğunu göstermektedir. Hastaların başvuru semptomları ateş, halsizlik, kuru öksürük, iştahsızlık, kas ağrısı, nefes darlığı ve balgam olarak sıralanmaktadır (6). Özellikle başvuru anında ateş yüksekliği (>38 °C) %31-99 sıklıkla bildirilmiş olup, çalışmalar arasında belirgin farklılık gösterebilmektedir (6, 7). Solunumsal semptomlara ek olarak hastada tat ve koku duyusunda bozulma da sıklıkla (%34-87) bildirilmiştir (8-10). Gastrointestinal yakınmalardan bulantı ve ishal de olguların %18'inde izlenmiştir (11). Baş ağrısı, boğaz ağrısı, rinit ve konjonktivit de daha az sıklıkla olmakla beraber COVI-19 olgularında izlenebilen semptomlar arasındadır.

Hastaların klinik bulguları dikkate alınarak sağlık bakanlığı tarafından olası vaka tanımları yapılmıştır (12). 1 Haziran 2020 tarihli Sağlık Bakanlığı COVID-19 Tanı ve Tedavi Rehberi'ne göre olası vaka tanımları Tablo-1'de gösterilmiştir. Kesin vaka ise olası vaka tanımına uyan olgularda moleküler yöntemler SARS-CoV-2 saptanan olgular olarak tanımlanmıştır (12).

Tablo-1. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Tanı ve Tedavi Rehberi'ne göre olası vaka tanımları

VAKA TANIMI ve VAKA YÖNETİMİ TANIMLARI (S.B. COVID-19 TANI ve TEDAVİ REHBERİ, 1 Haziran 2020 versiyonu esas alınarak hazırlanmıştır)	
Olası vaka (A):	
• Ateş **VE** Yurtdışı temas **VE** Başka neden yok	→ OLASI VAKA (A)
• Öksürük **VE** Yurtdışı temas **VE** Başka neden yok	→ OLASI VAKA (A)
• Nefes darlığı **VE** Yurtdışı temas **VE** Başka neden yok	→ OLASI VAKA (A)
• Boğaz ağrısı **VE** Yurtdışı temas **VE** Başka neden yok	→ OLASI VAKA (A)
• Baş ağrısı/kas ağrısı **VE** Yurtdışı temas **VE** Başka neden yok	→ OLASI VAKA (A)
• Tat ve koku almada bozulma **VE** Yurtdışı temas **VE** Başka neden yok	→ OLASI VAKA (A)
• İshal **VE** Yurtdışı temas **VE** Başka neden yok	→ OLASI VAKA (A)
Olası vaka (B):	
• Ateş **VE** Doğrulanmış vaka ile temas	→ OLASI VAKA (B)
• Öksürük **VE** Doğrulanmış vaka ile temas	→ OLASI VAKA (B)
• Nefes darlığı **VE** Doğrulanmış vaka ile temas	→ OLASI VAKA (B)

- Boğaz ağrısı **VE** Doğrulanmış vaka ile temas → OLASI VAKA (B)
- Bağ ağrısı/kas ağrısı **VE** Doğrulanmış vaka ile temas → OLASI VAKA (B)
- Tat ve koku almada bozulma **VE** Doğrulanmış vaka ile temas → OLASI VAKA (B)
- İshal ve **VE** Doğrulanmış vaka ile temas → OLASI VAKA (B)

Olası vaka (C):

- **Ateş VE** Öksürük **VE** Ağır solunum yolu enfeksiyonu delili → OLASI VAKA (C)
- **Ateş VE** Nefes darlığı **VE** Ağır solunum yolu enfeksiyonu delili → OLASI VAKA (C)

Olası vaka (D):

- Ateş, öksürük, nefes darlığı, boğaz ağrısı, baş ağrısı, kas ağrıları, tat ve koku alma kaybı veya ishal belirti ve bulgularından **EN AZ** ikisi **VE** Başka neden yok → OLASI VAKA (D)

* **Ateş:** Vücut ısısı ≥37.8ºC: hasta beyanı (evde ölçüm olmaksızın) veya on-site ölçüm esas alınabilir.

Ağır solunum yolu infeksiyonu delili: son 14 gün içinde gelişen akut solunum yolu enfeksiyonu olan bir hastada, ATEŞ, ÖKSÜRÜK, DİSPNE, TAKİPNE, HİPOKSEMİ, HİPOTANSİYON, AKCİĞER GÖRÜNTÜLEMESİNDE YAYGIN RADYOLOJİK BULGU ve BİLİNÇ DEĞİŞİKLİĞİ nedeniyle hastaneye yatış gerekliliği.

Klinik Seyir

Hastalık şiddeti asemptomatik seyir ile akut solunum yetmezliği arasında geniş bir yelpazede yer almaktadır. Asemptomatik hasta oranı örneklenen popülasyonlara göre değişkenlik göstermektedir. Tanı anında enfekte olguların %50-88 'inde semptom izlenmez iken takip süresince olguların ancak %18'inde hiç semptom gelişmediği gösterilmiştir (13). Asemptomatik olguların radyolojik incelemelerinde Toraks BT'de hastalık tutulumu ile ilişkin bulgulara sıklıkla rastlanmaktadır (14).

Wu ve arkadaşlarının 72314 olguyu değerlendirdikleri çalışmalarında (6) hastaların %81'inde hafif-orta bulgular ve %14'ünde şiddetli bulgular izlenir iken %5'inde hayatı tehdit eden klinik bulgular saptanmıştır. Şiddetli olgular dispne varlığı, solunum sayısı ≥30/dk, oksijen satürasyonu ≤%93, PaO2/FiO2<300 ve/veya akciğerin ≥%50'sini kapsayan infiltrat varlığı olarak tanımlanmıştır. Kritik hastalar ise solunum yetmezliği, septik şok, multiorgan yetmezliği kliniğine sahip olan olguları kapsamaktadır. Bu çalışmada mortalite oranı %2,3 olarak hesaplanmıştır.

Toplumdaki tüm bireyler COVİD-19 enfeksiyonu için duyarlıdır ancak belirli popülasyonların daha hassas olduğu gözlenmiştir. COVID-19 enfeksiyonu gelişimi için tanımlanan risk faktörleri Tablo-2'de sıralanmıştır (12, 15).

Tablo-2: COVID-19 enfeksiyonu gelişimi için tanımlanan risk faktörleri

Erkek cinsiyet	Obezite (BMI≥30 kg/m²)
Yaş (>65 yaş)	Biyolojik ajan kullanımı (TNF-inh, interlökin inh)
Hipertansiyon	Solid organ nakli alıcıları
Kardiyovasküler hastalıklar	İmmunsupresyon varlığı
Diyabet	HIV
Malignite	Mevsimlik tarım işçileri
KOAH	Bakım ve rehabilitayson merkezlerinde kalan
Kronik renal yetmezlik	Ceza evleri ve göçmen kamplarında kalan

Klinik seyir ve hastalık şiddeti olgular arasında farklılık göstermektedir. Klinik olarak ağır seyretmesi olası olguların tanımlanması, bu olgularda yakın takip ihtiyacı nedeniyle sağlık kuruluşunda izlenmesinin sağlanması açısından önem taşımaktadır. Sağlık Bakanlığı'nın 12 Nisan 2020 tarihli erişkin tedavi algoritmasında klinikte yatarak takip edilmesi önerilen bireyler Tablo-3'te belirtilen laboratuvar parametrelerine göre belirlenmektedir.

Tablo-3: Şiddetli klinik seyir ile ilişkilendirilen parametreler

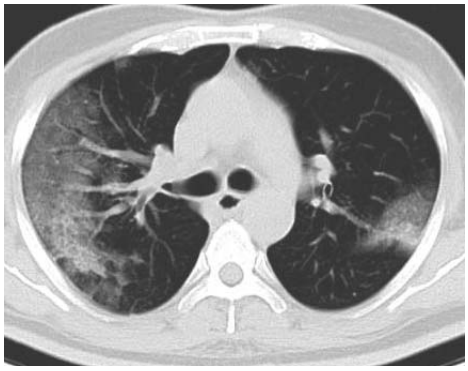
D-dimer	> 1000 ng/mL (normal sınır <500 ng/mL)
CRP	> 40 mg/L (normal sınır <5 mg/L)
Kan lenfosit sayısı	<800 /μL
Ferritin	> 500 ng/mL

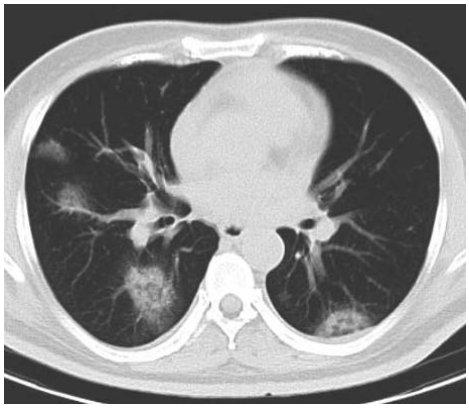
Çeşitli çalışmalarda başvuru anında serum LDH > 245 unit/L (normal aralık 100 – 210 unit/L) yüksekliği, troponin yüksekliği (laboratuar üst sınırının >2 katı) de ağır klinik tablo ile ilişkilendirilmiştir (1,16). Takip süresinde lenfosit sayısında progresif düşüş ve d-dimer düzeyinde süregelen artış da mortalite ile ilişkilendirilmiştir (6). Solunum yolu örneklerinde viral yükün daha fazla olması da ağır klinik tablo ile sonuçlanabilmektedir (17).

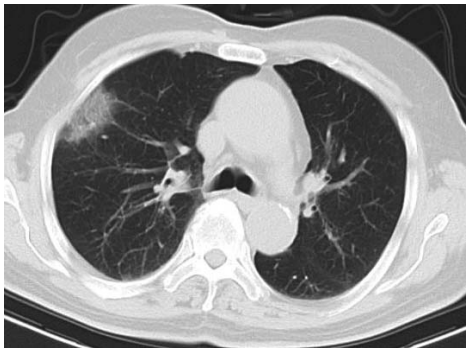
Radyoloji

Hastalığın erken dönemlerinde ve hafif hastalıkta akciğer direk grafisinde herhangi bir bulgu saptanamamasına rağmen Toraks Bilgisayarlı Tomografi (BT) hastalığın tanısında ve takibinde önemli rol oynamaktadır (18).

Bao ve arkadaşlarının meta-analizlerinde 2738 olgu değerlendirilmiş ve saptanan radyolojik bulgular sıklık sırasına göre sıralanmıştır; buzlu cam opasiteleri (%83,3), buzlu cam opasiteleri ve beraber konsolidasyon (%58,4), komşu plevrada kalınlaşma (%52,4), interlobular septal kalınlaşma (%48,4), hava bronkogramı (%46,4), kaldırım taşı görünümü (%14,8) (19). Toraks BT bulgularının COVİD-19 enfeksiyonunu düşündürmesine rağmen hastalığa spesifik olmadığı da vurgulanmaktadır.







Toraks BT bulguları hastalık seyri içinde değişimi Li ve arkadaşları tara-fından tanımlanmıştır. Görüntüleme bulguları erken evre, progresif evre, pik evre ve rezolüsyon evresi olarak sınıflandırılmıştır (20). Toraks BT'de bilateral periferal ve özellikle alt loblarda buzlu cam dansitesinde tutulumların varlığı COVİD-19 enfeksiyonu lehine yorumlanmaktadır (Resim 1-3). Sağlık Bakanlığı'nın COVİD-19 rehberinin 1 Haziran 2020 versiyonunda Toraks BT bulgularının özellikleri ve sınıflandırılması tanımlanmıştır (12).

Komplikasyonlar

COVİD-19 enfeksiyonu ile ilişkilendirilen komplikasyonlar şöyle özetlenebilir:

- Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (ARDS): hastaneye yatırılan olguların %12-24 'ünde (7 ,21)
- Aritmi, akut kardiyak hasar: %9 -17,7 (6)
- Tromboembolik komplikasyonlar: postmortem değerlendirmede %45-52 (21-23), yoğun bakım takibinde %12-43 (20), klinik takibinde %3-21 (25, 26)
- Hiperinflamatuar yanıt: sitokin fırtınası ile karakterize makrofaj aktivasyon sendromu (27)
- Diğer inflamatuar komplikasyonlar: erişkinlerde Gullian Barre, çocuklarda Kawasaki hastalığı olguları bildirilmiştir

Mikrobiyolojik Tanı

Hastada diğer solunum yolu patojenleri tespit edilse dahi eşlik eden enfeksiyonların oluşabileceği dikkate alınarak COVID-19 olası vaka tanımına uyan tüm hastanumuneleri SARS-CoV-2 için de değerlendirilmelidir.

Nükleik asid amplifikasyon testleri (NAAT):

COVID-19 olgularının rutin doğrulaması gerçek zamanlı reverse transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (rRT-PCR) gibi bir NAAT testi ile virus RNA'sının özgül dizilerinin saptanması ve gerekli olduğunda nükleik asit dizi analizi yöntemi ile doğrulanması temeline dayanmaktadır. Klinik ve diğer laboratuvar/radyolojik bulguları ile COVID-19 şüpheli olguların ancak %30-60'ında RT-PZR testinin pozitif bulunabildiği bildirilmiştir.

Ülkemizde üretilen ve Sağlık Bakanlığı tarafından yetkilendirilen tanı laboratuvarlarına ücretsiz olarak temin edilen kit, RdRp genini hedef almaktadır. Kitin duyarlılığı %99,4, özgüllüğü %99 ve tespit eşik değeri 5,6 genom/reaksiyon olarak belirtilmiştir. Ancak klinik ve diğer laboratuvar/radyolojik bulguları ile COVID-19 şüpheli olguların ancak

%30-60'ında RT-PZR testinin pozitif bulunabildiği bildirilmektedir (28). Bir veya daha fazla negatif sonuç ile COVID-19 olasılığı dışlanamamaktadır. Enfekte bireyde aşağıda belirten faktörler negatif sonuca neden olabilmektedir.

- Hasta materyalinin çok az olduğu kalitesiz örnek
- Örneğin enfeksiyonun çok erken ya da geç evresinde alınması,
- Örneğin uygun bir şekilde işlenmemesi ve gönderilmemesi,
- PCR inhibisyonu veya virüs mutasyonu gibi testin doğasında bulunan teknik nedenler
- SARS-CoV-2 virüsünün semptomatik ve asemptomatik vakalarda dalgalı saçılım göstermesi

COVID-19 şüphesi yüksek olan bir hastadan negatif sonuç elde edildiğinde, özellikle sadece üst solunum yolu örnekleri toplanmış ise, mümkünse alt solunum yolu örneklerini içeren ek örnekler alınmalı ve çalışılmalıdır.

SARS-CoV-2 enfeksiyonunda viral yükün hastalık başlangıcından sonraki 1 hafta içinde pik değerlere ulaştığını saptanmıştır. 2020 Şubat ayı bulguları, hastalık klinik bulgularının heterojen olduğunu göstermektedir. Çin'de COVID-19 tanısıyla yatırılan 76 hastanın orofarengeal örneklerin viral yükleri ΔCt (Ct örnek – Ct referans) yöntemi ile tahmin edilmiş. Ağır olguların yatış sırasındaki ΔCt değerleri, hafif olgulara kıyasla belirgin şekilde daha düşük saptanmıştır. Ağır olguların ortalama viral yükünün hafif olgulardan 60 kat daha yüksek saptanması nedeniyle, yüksek viral yükün ağır hastalık klinik bulguları ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Örneğin alındığı günde hastalık başlangıcından itibaren geçen süreye göre stratifikasyon veri analizi de gerçekleştirilmiş olup, ağır olguların ΔCt değerinin hafif olgulara kıyasla, hastalık başlangıcından itibaren 12 gün boyunca düşük seyrettiği izlenmiştir. Hafif olgularda erken viral klirens izlenirken bu hastaların %90'ında RT-PCR testlerinin hastalık başlangıcından itibaren 10. günden beri negatif sonuçlandığı saptanmıştır. Ağır olgularda ise 10. günde ve takip eden günlerde PCR pozitifliğinin devam ettiği izlenmiştir. Sonuç olarak, ağır COVID-19 olgularının viral yüklerinin daha fazla ve bulaştırıcılıklarının daha uzun süre olduğunu desteklemektedir (29).

Serolojik testler:

COVID-19'u asemptomatik veya semtomatik geçirenlerde genel olarak belirli birsüre sonra antikor cevabı (IgM, IgA ve IgG) gelişmektedir. Bu nedenle serolojik testler hastalığın erken döneminde tanı amacıyla kullanılamaz. İlk antikor yanıtı (IgM) 6-7 günden sonra başlamakla birlikte hastaların çoğunda antikor pozitifliğibelirtilerin başlamasından 10 gün sonra gelişmektedir. Serolojik cevabı belirlemek için, ELISA ya da IgM/IgG saptayan hızlı antikor testleri hali hazırda kullanılmaktadır.

Güvenilir antikor testleri farklı amaçlarla kullanılabilir:

1. NAAT testlerinin negatif olduğu ve COVID-19 enfeksiyonu ile kuvvetli epidemiyolojik ilişkisi olan olgularda akut ve/veya konvalesan fazda alınan serum örneklerinde serolojik testlerin çalışılması tanıyı destekleyebilir.
2. Serolojik testler süre giden salgının araştırılmasına yardımcı olur, atak hızı ve salgının şiddetinin retrospektif olarak değerlendirilmesini sağlar.
3. İzleme ve değerlendirmede UTS kayıtlı valide testler kullanılabilir
4. Antikor testlerinin performansı incelenen toplumdaki seroprevalense bağlı olarak değişebilmektedir. Özellikle seroprevalensin düşük olduğu durumlarda bu testlerde yalancı pozitiflik oranlarının yanıltıcı sonuçların elde edilmesine ve yorumlara neden olabilmesinden dolayı seroprevalens çalışmalarının dikkatli bir şekilde kurgulanması ve yorumlanması gerekir.
5. Şu anda mevcut kitlerin performans özelliklerine ilişkin olarak üreticilerinin belirtikleri veriler dışındaki veriler ve deneyimler kısıtlı olup yukarda belirtilen amaçlar dışındaki kullanımlarına ilişkin genel önerilerde bulunmak güçtür.

Ülkemizde, Sağlık Bakanlığı tarafından dağıtılan SARS-CoV-2 için kullanılan antikor testleri arasında IgM ve IgG'yi ayrı ayrı iki bant, ya da ikisini birlikte (total antikor) tek bir bant oluşturacak şekilde göstererek sonuç veren testler bulunmaktadır.

Tedavi

Hastalığın ağır seyretmesi ve komplikasyon riski yüksek olması nedeniyle

hastaneye yatarak tedavi edilmesi önerilen hasta grupları aşağıda özetlenmiştir:

- 50 yaşın üzerinde olanlar,
- Altta yatan hastalığı olanlar (kardiyovasküler hastalıklar, DM, HT, kanser, kronik akciğer hastalıkları başta olmak üzere diğer immunsüpresif durumlar),
- Ağır pnömoni ölçütü bulunanlar (konfüzyon veya taşikardi (>125/dk) veya solunum sıkıntısı veya takipne (>30/dk) veya hipotansiyon <90/60 mmHg veya
- SpO2 <%92 veya akciğer görüntülemesinde bilateral yaygın tutulumu olanlar), sepsis, septik şok, kardiyomyopati, aritmi veya akut böbrek hasarı gelişenler ve başvuruda alınmış kan tetkiklerinde kötü prognostik ölçütü (kan lenfosit sayısı <800/μl veya serum CRP>40 mg/l veya ferritin >500ng/ml veya D-Dimer >1000 ng/ml, vb) saptananlar.

Pnömoni saptanmış olası COVID-19 olgularında bakteriyel veya influenza pnömonisi ekarte edilemiyorsa, bu etkenleri de kapsayan ampirik tedavi başlanmalıdır. Ampirik tedavide kullanılacak antibiyotiğin seçimi hastanın klinik durumuna (toplum kökenli pnömoni, sağlık bakımı ilişkili pnömoni, sepsis durumu, komorbiditeler, immünsüpresyon, son 3 ayda sağlık bakımı için başvuru, önceden antibiyotik kullanımı) lokal epidemiyolojik verilere ve tedavi rehberlerine göre yapılır. Antibiyotik tedavisiverilecekse, atipik pnömoniyi de içerecek şekilde (beta-laktam antibiyotik+makrolidveya solunum kinolonu) planlanmalıdır.

Oseltamivir, influenzayla uyumlu klinik bulguları olan, mevsime ve diğer faktörlere göre influenzanın dışlanamadığı veya influenza tanı testi pozitif olgularda verilmelidir. Oseltamivir COVID-19 tedavisi için önerilmemektedir.

Hidroksiklorokin/Klorokin

Hidroksiklorokin ve klorokinin COVID-19 tedavisinde etkili olduğuna dair yeterli çalışma verileri bulunmamakla birlikte her iki ilacın SARS-CoV-2 virüsünü invitro inhibe ettiği bildirilmiştir. Hidroksiklorokinin daha potent bir antiviral etkinliği bulunmaktadır (30). Klinik kullanımlarını

değerlendiren randomize çalışmalar devam etmektedir.COVID-19 için bir dizi potansiyel tedaviyi değerlendiren büyük bir randomize çalışmanın ön, yayınlanmamış bir raporunda, hidroksiklorokin hastanede yatan hastalar için bir fayda göstermediği bildirilmiştir. Çalışmanın, standart tedavi alan 3132 hasta ile karşılaştırıldığında, hidroksiklorokin alan randomize edilen 1542 hastada 28 günlük mortalitede hiçbir farklılık olmadığı bildirilmiştir (%25.7 vs%23.5, HR 1.11, 95% CI 0.98-1.26). Ayrıca her iki tedavi grubunda hastanede kalış süresinde de farklılık bulunmamıştır. Bu verilere dayanarak, deneyin hidroksiklorokin kolu sonlandırılmıştır(31).

Açık etiketli randomize bir klinik çalışmada hafif-orta COVID-19 (pnömoninin eşlik etmediği ya da hipoksemik olmayan pnömoni) olan hastaneye yatırılmış 150 hastanın, hidroksiklorokinin standart tedaviye eklenmesi ile SARS-CoV-2 klerensi oranının iyileştirmediği (%84 hidroksiklorokin + standart tedavi vs %81 standart tedavi) sadece standart bakımla yüzde) veya 28 gün içinde semptomatik iyileşme açısından fark yaratmadığı (%60 hidroksiklorokin + standart tedavi vs %66 standart tedavi) saptanmıştır (32).

Hidroksiklorokin ve klorokin ile ilgili yayınlanmış klinik verilerin çoğu metodolojik limitasyonlara sahip olmakla birlikte, çalışmalar açık bir fayda bildirmemektedir. Hidroksiklorokin QT aralığını uzatıp, ventriküler taşikardiye eğilim yaratabilir. Özelikle ileri yaşlı, kardiyak komorbiditesi olan, QT'yi uzatan başka ilaç kullanan, elektrolit bozuklukları olan hastalarda bu risk daha yüksektir(33). Bu nedenle COVID-19 nedeniyle hidroksiklorokin başlanacak veya almakta olan hastalarda QT uzaması açısından risk değerlendirmesi ve gereğinde kardyoloji konsültasyonu yapılarak karar verilmesi gereklidir.

Sağlık Bakanlığı'nın 14 Nisan 2020 tarihli güncellenmiş COVID-19 tedavi rehberinde hem ayaktan tedavi ile izlenecek hem de hastaneye yatırılarak tedavi edilecek hastalarda hidroksiklorokin önerilmektedir.

Azitromisin ve Hidroksiklorokin

İn vitro ve ön klinik araştırmalar, hidroksiklorokinin (HCQ) tek başına veya azitromisin ile kombinasyon halinde (HCQ+AZM) COVID-19

tedavisinde etkili olabileceğini göstermiştir. Ancak klorokin (CQ), HCQ ve AZM'in QT aralığını uzatması ve aritmi riski, aritmiye bağlı ölüm riskini akla getirmiştir. Bu ilaçların COVID-19 enfeksiyonunda kullanım süreleri kısadır (akut hastalık için 5-10 gün)ve QT-uzatan ilaçlar artmış mortalite ile ilişkili olsa da, COVID-19 enfeksiyonunda YBÜ'de tedavi gören ve ayaktan tedavi edilen 70 yaşın üzerindeki hastalar gibi belirli alt grup hastalar için mutlak yararı daha büyüktür. Bu ilaçların COVID-19'un viral klirensini hızlandırması, potansiyel olarak halk sağlığına fayda sağlar. İlaca bağlı QT uzaması, uzun süredir ilaca bağlı torsades de pointes (TdP-potansiyel ölümcül polimorfik ventriküler taşikardi) riski için bir gösterge olsa da aslında TdP riski ile QT süresi arasında lineer bir ilişki bulunmamaktadır. Kombinasyon tedavisinin güvenilirliğini değerlendiren veriler sınırlıdır, in vivo çalışmalarda CQ+AZM veya AZM'in sinerjik aritmik etkilerinin olmadığı gösterilmiştir. Kadın cinsiyet, yapısal kalp hastalığı, konjenital uzun QT sendromları, elektrolit bozuklukları, karaciğer/böbrek yetmezliği, eş zamanlı kullanılan diğer QT uzatan ilaçlar gibi faktörler TdP riskini artırabilmektedir. COVID-19 hastalarında, bazal QTc'nin uzun olması durumunda; komorbid hastalıklar da varsa potansiyel aritmi riski artar (34). Sağlık Bakanlığı'nın 14 Nisan 2020 tarihli güncellenmiş COVID-19 tedavi rehberinde hem ayaktan tedavi ile izlenecek hem de hastaneye yatırılarak tedavi edilecek hastalarda azitromisin (birinci gün 500 mg tablet, takip eden 4 gün 250 mg/gün; 5 günlük tedavi) önerilmektedir.

Lopinavir-ritonavir

2003 yılında SARS etkeni olan SARS-CoV'un ortaya çıkmasından sonra, onaylı ilaç taramasında; HIV tip 1 aspartat proteaz inhibitörü olan Lopinavir'in SARS-CoV'ye karşı in vitro inhibitör etkinliği tespit edilmiştir. Benzer şekilde, Lopinavirin, hem in vitro hem de bir hayvan modelinde, MERS-CoV'a karşı aktivitesi olduğu saptanmıştır (35). Lopinavir sabit dozda farmakokinetik güçlendirici olarak ritonavirle kombine edilmiştir. Sağlık bakanlığını COVID-19 tedavi rehberinde; Lopinavir/ritonavir (lop/r) (2 x 400/100, 10-14 gün) COVID- 19 kesin tanılı gebelerde HCQ'e alternatif ajan olarak yer almaktadır. (Rehber; gebelerde komplike olmayan COVID-19 için tedavisiz izlem seçeneğinin düşünülmesini, olası tanı almış olan gebelerde risk faktörü varsa veya ağır seyir söz konusu ise tedavi verilmesini önermiştir) (12).

Favipiravir

Bir nükleotid analoğu olan olan favipiravir Japonya'da influenza tedavisi için onay almış bir antiviral ajandır. İnfluenza ve Ebola'nın yanı sıra pek çok RNA virusuna etkilidir. Virusun RNA polimerazını inhibe ederek viral replikasyonu durdurur (36).Çin'de yapılan, COVID-19 vakalarının tedavisinde favipiravir (birinci gün 2x1600 mg/gün, sonraki günler 2x600 mg/gün, 10 gün) ile umifenoviri (3x200 mg/gün, 10 gün) karşılaştıran randomize çalışmada 116 hasta favipiravir, 120 hasta umifenovir kullanmıştır. Yedinci günde iyileşme hızına bakıldığında tüm vakalarda iki ilaç arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p=0.139). Ancak favipiravirle ateş ve öksürüğün iyileşmesine kadar geçen süre daha kısa bulunmuştur (p<0.0001). Favipiravirin yan etkilerinin ılımlı ve başa çıkılabilir olduğu belirtilmiştir (37).

Favipiravir, Sağlık Bakanlığı'nın COVID-19 tedavi rehberinde; ağır pnömonili olası/kesin olgularda, tek başına veya HCQ ile birlikte önerilmektedir. Ayrıca HCQ tedavisi alırken kliniği ağırlaşan ya da pnömoni bulguları ilerleyen olgularda birinci gün 2x1600 mg/gün, sonraki 4 gün 2x600 mg/gün olmak üzere 5 günlük tedavi şeklinde önerilmiştir.

Konvelesan plazma

Konvelesan plazmanın (KP) etki mekanizmaları arasında virüsü direkt bağlayarak nötralize etmek, kompleman aktivasyonu, antikor bağımlı selüler sitotoksisite ve/veya fagositoz yollarıyla virüs eliminasyonunu başlatmak sayılabilir. Nötralizan antikorlar bu etki mekanizmalarında çok önemlidir. Virüsü inaktive ederek viral replikasyonu engellemesi iyileşmedeki en önemli noktadır. Bu yüzden KP'da nötralizan antikor titresi ölçümü önemlidir (38).

Duan ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 200 ml KP ortalama 16,5. günde, 10 hastaya uygulanmıştır (39). Nötralizan antikor titreleri 1:640 üzerinde olan KP uygulamasının ardından 3 gün içinde ateş, öksürük, nefes darlığı şikayetleri gerileyip, oksijen saturasyonlarının arttığı gösterilmiştir. Klinikle eş zamanlı olarak lenfosit sayısında artış ve CRP değerlerinde anlamlı bir düşüş, bir haftanın sonunda ise akciğerin radyolojik

bulgularında gerileme olduğu saptanmıştır. KP uygulanmasından 1-2 gün sonra tüm hastalarda nötralizan antikor titrelerinin 1:640 üzerine çıkması ve 7 hastada serum SARS-CoV-2 RNA'sının negatif bulunması bu çalışmanın dikkat çekici sonuçları arasındadır. Yine bu çalışmada KP donörlerinin kanları incelendiğinde 40 donörün 39'unda nötralizan antikor titresi1:160 üzerinde bulunmuş; iyileşen hastaların hemen hepsinin plazmasında nötralizan antikor geliştiğini bu çalışma ile desteklenmiştir. Shen ve arkadaşlarının yaptığı diğer çalışmada KP alan 5 kritik düzey hasta sonuçları verilmiştir (40). Virüs spesifik antikor (IgG) titresi 1:1000, nötralizan antikor >40 olduğu gösterilmiş ve KP ortalama olarak 10ile 22. günler arasında verilmiş. İlk 3 gün içinde 5 hastadan 4'ünde ateşin gerilediği, 12 gün içerisinde ise virüsün kanda negatifleştiği ve 2 hafta içinde 3 hastanın mekanik ventilasyondan ayrıldığı gözlemlenmiştir.

Ülkemizde de Nisan ayı içerisinde Sağlık Bakanlığımız COVİD-19 İmmün (Konvelesan) Plazma Tedarik ve Klinik Kullanım Rehberini yayınlamış ve alacak hasta grubu, ürün özellikleri ve donör kriterlerini standartize etmiştir (41, 42).

Hem FDA hem de Sağlık Bakanlığı'mızın yayınlamış olduğu rehberde uygun hasta kriterleri yayınlanmıştır (41, 42). Bu kriterler arasında;

- Kesin (moleküler laboratuvar test pozitif) veya kuvvetle olası (klinik/radyolojik bulgular +, PCR bekleniyor) COVID-19 tanısı olan
- 18 yaşın üzeri
- Hastalığın ilk 14 gününde, tercihen semptomların başlamasından 7-10 gün sonra
- Serum IgA düzeyi normal olan

VE

Kritik düzey hastalık belirteçlerinden birisi mevcut hastalar:

- Solunum Sayısı ≥ 30/dk
- Oksiyen saturasyonu SO2 ≤ %93
- Parsiyel arteriel O2 basıncı (PaO2) / Fi O2 <300 mmHg
- 5 litre/dakika ve üstünde nazal oksijen desteğine rağmen oksijen saturasyonu <%90
- 5 litre/dakika ve üstünde nazal oksijen desteğine rağmen parsiyel oksijen basıncı <70 mmHg

- Mekanik ventilasyon ihtiyacı
- 24-48 saat içinde %50' den fazla akciğer infiltrasyonunda artış görülmesi
- Sepsis İlişkili Organ Yetmezliği Değerlendirmesi Skoru (Sepsis Releated Organ Failure Assessment = SOFA Skoru) ≥ 2
- Kan laktat düzeyi >2 mmol/L
- Vazopressör ihtiyacı olması
- Hızlı klinik progresyon beklenen hastalara, kötü prognostik parametreleri olanlara (lenfopeni; CRP, ESH, ferritin, LDH, D-dimer yüksekliği)
- Yoğun bakım şartı gerektiren organ yetmezliği, solunum yetmezliği, septik şok tablosu

Tüm bağışçı adaylarının mutlaka COVID-19 enfeksiyonu tanısı aldığına dair pozitif laboratuvar test sonucunun olması (nazofarengeal sürüntü, moleküler kan testleri ile), bağışçı adayı, hastanede yatarak tedavi gören kişi ise taburculuk öncesi alınan (24 saat ara ile) iki nazofarenks sürüntü örneğinin SARS-CoV-2 moleküler test sonuçlarının "negatif" bulunması ve negatif test sonucundan sonra klinik olarak tam iyileşmesinin üzerinden en az 14 gün geçmiş olması, taburcu edilirken test yapılmayan hastalar veya COVID-19 tanısı almış ancak tedavi ve/veya karantina sürecini evde tamamlayan bağışçı adaylarının klinik olarak tam iyileşmesinin üzerinden en az 28 gün geçmiş ve bağış öncesinde nazofarenks sürüntü örneğinden çalışılmış SARS-CoV-2 moleküler test sonucunun "negatif" olarak sonuçlanmış olması, erkek donör veya gebelik öyküsü olmayan kadın donör olması, eğer ölçülebiliyorsa nötralizan antikor titresinin en az 1/160 olması gerekmektedir.

Donörden 200-600 ml arasındaki miktarda (donörün vücut ağırlığı ile değişkenlik gösterir) plazma aferez yöntemi ile toplanır. Hastaya verilecek optimal plazma dozunun ne kadar olduğu netleşmemiş bir noktadır. Genelde çalışmalarda 200 ml bir ünite olarak tanımlanmış ve hastalara ortalama 1-2 Ü plazma uygulanmıştır. Konvelesan plazma ile verilen antikorların etkinlik süresi hakkında da net bir bilgi bulunmamaktadır.

IL-6 inhibitörleri

Farklı enfeksiyonlara bağlı gelişen sepsislerin seyrinde immün yanıtta farklılıklar olabileceği vebazı hastalarda hiperinflamatuvar yanıta bağlı

sitokin fırtınası ile karakterize makrofaj aktivasyonu sendromu (MAS) ya da başka bir ifade ile sekonder hemofagositik lenfohistiyositozis (sHLH) bulgularının gelişebildiği bilinmektedir. Sepsis hastalarında yapılan tedavi çalışmalarının alt grup incelemelerinde de, eşlik eden MAS bulguları olan hastaların anti-sitokin tedavilerden yararlanabildiği görülmüştür. COVID-19 enfeksiyonun seyri sırasında, sepsis ve ARDS bulguları olsun ya da olmasın MAS tablosunun gelişebildiği gözlenmiştir ve bu hastaların anti-sitokin tedavilerden yararlanabileceği bildirilmiştir. Bugüne kadar bildirilen vaka serileri ve gözlemler, COVID-19 hastalarında görülen MAS bulgularının kalıtımsal HLH ya da romatizmal hastalıklarda görülen MAS tablolarına genel olarak benzerlik gösterse de, hastalığın seyrine bağlı olarak bütün MAS/HLH bulguların gelişmeyebileceği ve diğer hastalıkların tanısında kullanılan skor ya dakriterlerin her zaman yardımcı olmayabileceği akılda tutulmalıdır.

Tedaviye rağmen devam eden dirençli ateş, devamlı yüksek seyreden ya da artmaya devam eden CRP ve ferritin değerleri, D-dimer yüksekliği, lenfopeni ve trombositopeni şeklinde sitopeniler, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, hipofibrinojenemi veya trigliserid değerlerinde yükselme gibi bulgularının varlığı hastalık seyrine MAS tablosunun eşlik ettiğine işaret eder. Bu laboratuvar bulguları için bir eşik değer belirlen-mesinden ziyade, ardışık ölçümlerde CRP, ferritin, D-dimer değerlerinde artış ve/veya lenfosit, trombosit sayılarındaki düşmelerin dikkate alınması gelişmekte olan MAS bulgularını yakalamak açısından önem taşır. Ayrıca, eşlik eden sekonder enfeksiyonun olmadığının kültür ve normal prokalsitonin değerleri ile gösterilmiş olması da gerekmektedir. MAS yakın takip ve erken tedavi gerektiren bir komplikasyondur ve tanı konduğunda saatler içerisinde tedavi edilmediğinde gelişen sitokin fırtınasını baskılamak çok daha güç ya da imkânsız hale gelebilir. Sitokin fırtınası ile endotel hasarını önlemek için hiperpireksi hızla kontrol edilmelidir. MAS tanısının doğrulanması konusunda gereğinde romatoloji ve/veya hematoloji uzmanlarından yardım alınmalı ve tanı konan hastalara en kısa zamanda tedavi başlanmalıdır.

Tosiluzomab

Tosilizumabın COVID-19 ilişkili MAS tablosunda olumlu etkisinin olduğu bildirilmiştir (42, 43). Halen hem tosilizumab ve diğer IL-6 blokajı yapan

biyolojik ilaçların, hem de IL-1 blokajı yapan anakinra ilacının ciddi seyirli COVID-19 hastalığındaki etkinliği kontrollü klinik çalışmalarla araştırılmaktadır. Bugün için, ilaca erişim kolaylığı açısından MAS bulguları gelişen COVID-19 hastalarında tosilizumab tedavisi tecih edilebilmektedir. Tosilizumab 8 mg/kg dozunda (en fazla 800 mg) uygulanabilmektedir.

Hastadaki bulguların ciddiyetine göre bir seferde 400 mg ya da 800 mg IV olarak uygulanabilir. İlk doz 400 mg olarak yapıldığında, klinik ve laboratuvar bulgularındaki değerlerdeki değişimler göz önüne alınarak12-24 saat içinde 200-400 mg şeklinde doz tekrarı yapılabilir. Toplam 800 mg uygulamaya yanıt alınmakla beraber, hala MAS bulguları devam eden hastalarda bir kez daha (200 veya 400 mg) tosilizumab uygulaması konusunda çekimser kalınmalı ve mutlaka romatoloji ve/veya hematoloji uzmanları ile yapılacak konsültasyon ile ve alternatif tedavi olasılıkları göz önüne alınarak karar verilmelidir. Tosilizumab gebelik, nötropeni (<500/-mm3), aktif tüberküloz, aktif hepatit B veya C, allerji, hipersensitivite varlığında kullanılmamalı, karaciğer fonksiyonları ve trombosit sayısı izlenmeli, divertikülit öyküsü olan hastalar gastrointestinal perforasyon açısından yakından izlenmelidir.

Tosilizumab tedavisi sonrasında, ilacın klinik etkinliğinden bağımsız olarak CRP değerleri düşebileceğinden, akut faz yanıtının takibinde ek incelemeler (serum IL-6 düzeyleri, serum amiloid A proteini gibi) kullanılmalıdır. Tedaviye yanıt olduğunda ferritin değerlerinde düşmenin hızlı olmayacağı bilinmelidir ve bir süre değerlerin yüksek kalması tedavi başarısızlığı olarak değerlendirilmemelidir. Ayrıca, tedavi etkinliğini değerlendirmede inflamasyon bulguları (ateş, lökosit, CRP, ferritin, vb.) mutlaka yanı sıra hipoksi, solunum yetmezliği, şok ve çoklu organ yetmezliği bulguları da dikkate alınmalıdır.

Anti-sitokin tedavi alan hastalarda, sekonder enfeksiyonlar geliştiğinde ateş, CRP, lökosit artışı gibi inflamasyon göstergelerinin baskılanmış olabileceği göz önünde bulundurulmalı ve tanı için kan ve diğer kültürler ile birlikte prokalsitonin gibi ek inceleme-lerden yararlanılmalıdır (44).

Sarilumab ve siltuximab halen klinik çalışmaları devam etmekte olan IL-6 blokajı yapan diğer hedefe yönelik tedavilerdendir.

Interferon

Interferon (IFN), MERS-CoV'a in vitro etkinliği olan, bu nedenle SARS-CoV-2'ye de etkili olacağı umulan bir ajandır. Genellikle ribavirin ya da lop/r ile kombine kullanılmıştır. Çin COVID-19 tedavi kılavuzu; ribavirin (2-3 x 500mg /gün iv)+ inhale IFNα (2 x 5milÜ, nebül) kombinasyonunu tedavide önermektedir. Ribavirinin, IFN ve diğer antivirallerle kombine kullanımı ile ilgili klinik çalışmalar yürütülmektedir. IFN tedavisinin ciddi yan etkilerinin olabileceğini (sitopeni, hepatotoksisite gibi) ve bu yan etkilerin özellikle ribavirin ile kombine edilmesi halinde şiddetlenebileceğini akılda bulundurmak gerekir. İn vitro sonuçların çelişkili olması, klinik çalışmaların da şimdilik yetersiz olması nedeniyle SARS-CoV-2 tedavisinde kullanılması önerilmemektedir (45).

Diğer immunmodulator ilaçlar

MAS bulguları gelişen hastalarda, temin edilebildiğinde anakinra (rekombinan IL-1 reseptör antagonisti, Kineret 100 mg hazır enjektör) tedavisi de güvenli bir seçenektir. Kısa yarı ömrü (4-6 saat) ve ihtiyaca göre doz (2-10 mg/kg) ve uygulama yolunu (deri altı ya da intravenöz) ayarlama avantajları daha güvenli bir tedavi olanağı sunabilir (46). Hastanın klinik bulgularının şiddetine göre günde bir ya da iki kez 100 mg deri altına enjeksiyondan, çok şiddetli bulgular varlığında günde 3 kez 200 mg İV uygulamaya kadar doz ayarlaması yapılabilir. Yanıt alınan hastalarda günlük doz düşürülebilir ve ihtiyaca göre gereken dozda kullanımı sürdürülebilir. Tosilizumab gibi doğrudan CRP sentezini engellemediğinden, anakinra tedavisi alan hastalarda CRP akut faz yanıtını takipte güvenli bir test olarak kullanılabilir.

Kortikosteroidlerden mümkün olduğunca kaçınılması, ancak zorunlu durumlarda 0.5-1 mg/kg dozlarını aşmayan dozlarda kullanılması, dirençli şok ve ARDS geliştiğinde European Society of Intensive Medicine (ESICM) kılavuzunda belirtildiği şekilde uygulanması önerilmektedir (47).

Anti-sitokin tedavilerin yetersiz olduğu durumlarda JAK inhibitörleri (ruksolitinib ve diğerleri) de kullanılabilir. IVIg tedavisi de, Ig düzey takibi ile (IgA eksikliğinde kullanılmamalı) 2 g/kg/gün toplam 2 gün verilebilir (48).

Remdesivir

Remdesivir, ciddi akut solunum sendromu SARS-CoV-2'ye karşı in vitro aktiviteye sahip yeni bir nükleotit analoğudur (49). Amerika Birleşik Devletleri'nde FDA, hastaneye yatırılan çocuklar ve şiddetli COVID-19'lu yetişkinler (SpO2 oda havasında yüzde ≤94, oksijen desteği, mekanik ventilasyon veya ekstrakorporeal membran oksijenasyonu [ECMO] gerektiren olgular) için remdesivir için acil kullanım izni vermiştir (50).

Önerilen yetişkin dozu, mekanik ventilasyon veya ECMO uygulanan hastalarda ilk günde intravenöz olarak 200 mg, ardından 10 gün boyunca 100 mg/gün'dür. Toplam tedavi mekanik ventilasyon veya ECMO gerektirmeyen olgularda 5 gün önerilmekle birlikte klinik iyileşme olmaması halinde tedavinin 10 güne uzatılması önerilmektedir (51). Remdesivir, ALT normalin üst sınırının 5 katı olan hastalarda önerilmemektedir. Tedavi esnasında bu düzeyin üzerine çıkması veya başka karaciğer hasarı belirtileri olması halinde tedavi kesilmelidir. Remdesivir'in böbrek yetmezliğinde farmakokinetiği belirsizdir ve renal yetmezlikte birikip toksik olabilecek bir siklodekstrin aracılığı ile sentezlenmiştir.Potansiyel fayda potansiyel riske ağır basmadığı sürece tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) <30 mL/dak olan hastalarda remdesivir önerilmemektedir.

Mevcut randomize kontrollü çalışmalardan elde edilen veriler remdesivir için muhtemel bazı klinik yararlar olduğunu göstermektedir.Bir çalışmanın ön sonuçlarında remdesivir'in şiddetli COVID-19'da iyileşme süresini azalttığı zayıf kanıt nedeniyle erken sonlandırılmış ikinci bir çalışmada ise, remdesivir ile istatistiksel anlamlı olmayan iyileşme süresinin kısalmış olduğu tespit edilmiştir (52, 53) .

Çok merkezli, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada, 1059 hastaya remdesivir 10 gün veya taburculuk ya da hastanın ölümüne kadar uygulanmış, hastaneye başvurudan taburculuğa kadar olan süre iyileşme süresi olarak tanımlamış ve bu sürede azalma olduğu ya da hastanede yatan hastaların oksijen desteği gereksiniminin kalktığı tespit edilmiştir (54). Bir diğer çift kör randomize kontrollü çalışmada, remdesivir plasebo ile karşılaştırıldığında klinik iyileşmenin istatistiksel anlamlı olmadığı, mortalite oranlarının remdesivir ile plasebo arasında benzer olduğu, viral

klirens açısından da farklılık olmadığı saptanmış. Remdesivir 10 günlük tedavi ile istatistiksel anlamlı olmasa da klinik iyileşme ve mortalitede azalma saptanmıştır. Ancak çalışmada remdesivir kullanan hastaların çoğunun komorbid hastalığının olması, az sayıda hastanın çalışmaya dahil edilmiş olması ve birçok hastada lopinavir-ritonavir, interferon alpha-2b, ve/veya kortikosteroid gibi ek tedavilerin uygulanmış olması bu çalışmanın kısıtlılıklarındandır (54).

Bildirilen yan etkiler arasında bulantı, kusma ve transaminaz yükselmeleri bulunmaktadır. Bir çalışmada en sık görülen yan etkiler anemi, akut böbrek hasarı, ateş, hiperglisemi ve transaminaz yüksekliği olarak değerlendirilmiş ancak plasebo ile karşılaştırıldığında remsidevir ile benzer oranlarda bu yan etkiler saptanmıştır.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020 (Accessed on February 12, 2020).
2. John Hopkins University of Medicine, Coronavirus Resource Center, https://coronavirus.jhu.edu/, son erişim 16 Haziran, 2020.
3. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature. 2020 Mar; 579 (7798): 270-273. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7. Epub 2020 Feb 3.)
4. World Health Organization. https://www.who.int/publications-detail/water-sanitation-hygiene-and-waste-management-for-COVID-19. (erişim tarihi 11.05.2020).
5. Gemicioğlu B, Börekçi Ş, Görek Dilektaşlı A, Ulubay G, Azap Ö, Saryal S. Türk Toraks Derneği Uzman Görüşü Raporu: COVID 19 Pandemisi Sırasında ve Sonrasında Solunum Fonksiyon Testleri İçin Öneriler. https://www.toraks.org.tr/userfiles/file/Rapor(3).pdf, son erişim tarihi 16 Haziran, 2020.
6. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized

Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA 2020
7. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. JAMA 2020
8. Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, et al. Self-reported olfactory and taste disorders in SARS-CoV-2 patients: a cross-sectional study. Clin Infect Dis 2020
9. Spinato G, Fabbris C, Polesel J, et al. Alterations in Smell or Taste in Mildly Symptomatic Outpatients With SARS-CoV-2 Infection. JAMA 2020
10. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Hans S, et al. Loss of Smell and Taste in 2013 European Patients With Mild to Moderate COVID-19. Ann Intern Med 2020
11. Cheung KS, Hung IF, Chan PP, et al. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples from the Hong Kong Cohort and Systematic Review and Meta-analysis. Gastroenterology 2020
12. TC. Sağlık Bakanlığı COVİD-19 Rehberi, 1 Haziran 2020 versiyonu https://covid19 bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/covid-19 rehberi/-COVID-19_REHBERI_GENEL_BILGILER_EPIDEMIYOLOJI_VE_TANI.pdf
13. Hu Z, Song C, Xu C, et al. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. Sci China Life Sci 2020; 63:706
14. Wang Y, Liu Y, Liu L, et al. Clinical Outcomes in 55 Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Who Were Asymptomatic at Hospital Admission in Shenzhen, China. J Infect Dis 2020; 221:1770
15. https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-clinical-features-and-diagnosis
16. Chan JF, Yuan S, Kok KH, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. Lancet 2020; 395:514
17. Liu Y, Yan LM, Wan L, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. Lancet Infect Dis 2020; 20:656
18. Wong HYF, Lam HYS, Fong AH, et al. Frequency and Distribution of

Chest Radiographic Findings in COVID-19 Positive Patients. Radiology 2019; :201160
19. Bao C, Liu X, Zhang H, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) CT Findings: A Systematic Review and Meta-analysis. J Am Coll Radiol 2020; 17:701
20. Li M, Lei P, Zeng B, et al. Coronavirus Disease (COVID-19): Spectrum of CT Findings and Temporal Progression of the Disease. Acad Radiol. 2020;27(5):603_608. doi:10.1016/j.acra.2020.03.003
21. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. BMJ 2020; 369:m1966
22. Lewnard JA, Liu VX, Jackson ML, et al. Incidence, clinical outcomes, and transmission dynamics of severe coronavirus disease 2019 in California and Washington: prospective cohort study. BMJ 2020; 369:m1923
23. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, et al. Features of 20_133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. BMJ 2020; 369:m1985
24. Bajema KL, Oster AM, McGovern OL, et al. Persons Evaluated for 2019 Novel Coronavirus - United States, January 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2020; 69:166
25. Verity R, Okell LC, Dorigatti I, et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. Lancet Infect Dis 2020; 20:669
26. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. JAMA 2020
27. Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu WC, et al. Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19. Cell. 2020;181(5):1036_1045.e9. doi:10.1016/j.cell.2020.04.026
28. Öcal D, Vezir S, Karahan ZC (2020). Mikrobiyolojik Tanı Yöntemleri In: Memikoğlu O, Genç V (Eds), COVID-19, Ankara: Ankara Üniversitesi Basımevi
29. Pan Y, Zhang D, Yang P, Poon LL, Wang Q (2020) Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. The Lancet Infectious Diseases 20 (4):411-412
30. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, Liu X, Zhao L, Dong E,

Song C (2020) 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
31. https://www.recoverytrial.net/news/statement-from-the-chief-investigators-of-the-randomised-evaluation-of-covid-19-therapy-recovery-trial-on-hydroxychloroquine-5-june-2020-no-clinical-benefit-from-use-of-hydroxychloroquine-in-hospitalised-patients-with-covid-19 RtiNcb-fuohihpwC- ((Accessed on June 08, 2020).).
32. Tang W, Cao Z, Han M, Wang Z, Chen J, Sun W, Wu Y, Xiao W, Liu S, Chen E (2020) Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. bmj 369
33. Chen C-Y, Wang F-L, Lin C-C (2006) Chronic hydroxychloroquine use associated with QT prolongation and refractory ventricular arrhythmia. Clinical Toxicology 44 (2):173-175
34. Juurlink DN (2020) Safety considerations with chloroquine, hydroxychloroquine and azithromycin in the management of SARS-CoV-2 infection. CMAJ 192 (17):E450-E453
35. Choy K-T, Wong AY-L, Kaewpreedee P, Sia S-F, Chen D, Hui KPY, Chu DKW, Chan MCW, Cheung PP-H, Huang X (2020) Remdesivir, lopinavir, emetine, and homoharringtonine inhibit SARS-CoV-2 replication in vitro. Antiviral research:104786
36. Mentré F, Taburet A-M, Guedj J, Anglaret X, Keïta S, de Lamballerie X, Malvy D (2015) Dose regimen of favipiravir for Ebola virus disease. The Lancet Infectious Diseases 15 (2):150-151
37. Cai Q, Yang M, Liu D, Chen J, Shu D, Xia J, Liao X, Gu Y, Cai Q, Yang Y (2020) Experimental treatment with favipiravir for COVID-19: an open-label control study. Engineering
38. Chen C, Huang J, Cheng Z, Wu J, Chen S, Zhang Y, Chen B, Lu M, Luo Y, Zhang J (2020) Favipiravir versus arbidol for COVID-19: a randomized clinical trial. MedRxiv
39. Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, Li J, Yuan J, Wang F, Li D, Yang M, Xing L (2020) Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma. Jama 323 (16):1582-1589
40. Duan K, Liu B, Li C, Zhang H, Yu T, Qu J, Zhou M, Chen L, Meng S, Hu Y (2020) Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe

COVID-19 patients. Proceedings of the National Academy of Sciences 117 (17):9490-9496
41. https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/investigational-new-drug-ind-or-device-exemption-ideproces-cber/investigational-covid 19-convalescent-plasma-emergency-inds FIc-cpeI.
42. Turkish Ministry of Health Immune Plasma Guidelines UhdsgtE, covid-19-immun-plazma-rehberi-12-nisan-2020 sonv1tineopdfpdf. pdf?0&_tag1D61DB6867EF68EE9A7FE73C870D9BBA- 04AACC05C.
43. Luo P, Liu Y, Qiu L, Liu X, Liu D, Li J (2020) Tocilizumab treatment in COVID_19: A single center experience. Journal of medical virology
44. Sciascia S, Aprà F, Baffa A, Baldovino S, Boaro D, Boero R, Bonora S, Calcagno A, Cecchi I, Cinnirella G (2020) Pilot prospective open, single-arm multicentre study on off-label use of tocilizumab in patients with severe COVID-19. Clin Exp Rheumatol 38 (00)
45. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, Collaboration HAS (2020) COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet (London, England) 395 (10229):1033
46. McCreary EK PharmD; BCPS; BCIDP; and Pogue, JM COVID-19 Treatment: A Review of Early and Emerging Options. In: Open Forum Infectious Diseases, ofaa105, 2020.
47. Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, Della-Torre E, Ripa M, Canetti D, Oltolini C, Castiglioni B, Din CT, Boffini N (2020) Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. The Lancet Rheumatology
48. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, Oczkowski S, Levy MM, Derde L, Dzierba A (2020) Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Intensive care medicine:1-34
49. Xie Y, Cao S, Li Q, Chen E, Dong H, Zhang W, Yang L, Fu S, Wang R (2020) Effect of regular intravenous immunoglobulin therapy on prognosis of severe pneumonia in patients with COVID-19. The Journal of Infection
50. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, Shi Z, Hu Z, Zhong W, Xiao G (2020) Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell research

30 (3):269-271
51. US FDA. Remdesivir letter of EUA. https://www.fda.gov/media/137564/download (Accessed on May 01.
52. Goldman JD, Lye DC, Hui DS, Marks KM, Bruno R, Montejano R, Spinner CD, Galli M, Ahn M-Y, Nahass RG (2020) Remdesivir for 5 or 10 days in patients with severe Covid-19. New England Journal of Medicine
53. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, Hohmann E, Chu HY, Luetkemeyer A, Kline S (2020) Remdesivir for the treatment of Covid-19—preliminary report. New England Journal of Medicine
54. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, Fu S, Gao L, Cheng Z, Lu Q (2020) Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. The Lancet

TÜRK TABİPLERİ BİRLİĞİ
BURSA TABİP ODASI

BÖLÜM 11

COVID-19 Kritik Hasta: Yoğun Bakımda Tedavi ve Yönetim

Prof. Dr. Ferda Ş. KAHVECİ

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD
Yoğun Bakım BD
e-posta: ici@uludag.edu.tr

1- GİRİŞ

2- Yüksek Riskli İşlemler ve Önleyici Yaklaşımlar
3- Tanı
4- Yoğun Bakım Yönetimi
a. Akut Solunum Yetersizliği ve ARDS
i. Klinik uygulamalar
1. Yoğun bakım öncesi, entübe olmayan hastalar
2. Yoğun bakımda, entübe hastalar
b. COVID-19 İlişkili Septik Şok Tedavisi
c. Nütrisyon

5- KAYNAKLAR

Anahtar sözcükler: Coronavirus, COVID-19, sepsis, solunum yetersizliği, ARDS, yoğun bakım
Keywords: Coronavirus, COVID-19, sepsis, respiratory failure, ARDS, intensive care

GİRİŞ

Yeni tip Coronavirüs Hastalığı (COVID-19), SARS-CoV-1 (Severe Acute Respiratory Syndrome coronoavirus 1) ve MERS-CoV (Middle East Respiratory Syndrome coronavirus) hastalığından sonra yirmi yılda ortaya çıkan üçüncü koronavirüs enfeksiyonudur (1).

Hastalık primer olarak solunum yolunu etkisi altına alırken, çoklu organ yetersizliğine yol açabilir ve fatal seyredebilir. Akut solunumsal komplikasyonlar uzun süre yoğun bakım ünitesinde yatışı gerektirebilir ve bu hastalarda mortalite ve morbiditenin majör nedenlerinden birini oluşturur (2, 3).

Diğer birçok bulaşıcı hastalığın aksine COVID-19'da semptomların başlangıcından yoğun bakıma kabule kadar genel olarak saatler yerine günler içinde, öncelikle akciğer fonksiyonlarında yavaş seyirli bir bozulma olmaktadır. Hastalarda semptomların başlamasından sonra şiddetli hipoksemi gelişmesi ve yoğun bakıma kabul edilmesine kadar yaklaşık 7-12 günlük bir süre geçtiği bildirilmiştir. Enfekte olan hastaların yaklaşık %5'inde şiddetli bir akciğer fonksiyon bozukluğu, mekanik ventilasyon ihtiyacı, şok veya akciğer dışı organ disfonksiyonu görülmektedir (4-6).

Çin'de yapılan bir araştırmada, laboratuar ile doğrulanmış olguların %13.8'inin ciddi (ilk 24-48 sat içinde dispne, solunum sayısı≥30 soluk/dk, periferik oksijen satürasyonu≤%93, akciğerlerde infiltrasyonlar>%50), %6.1'inin ise kritik (solunum yetersizliği, şok, çoklu organ yetersizliği) olduğu saptanmıştır (7).

İtalya'da tüm pozitif olguların %12'si yoğun bakıma kabul edilmiştir (8,9). Akut hipoksemik solunum yetersizliği, bazen şiddetli hiperkapni ve akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) tablosu, yoğun bakıma kabul edilen hastaların %60-70'inde oluşan en yaygın komplikasyondur. Bunun dışında yoğun bakım olgularında %30 oranında şok, %20-30 miyokard disfonksiyonu, %10-30 civarında akut renal hasar oluştuğu ve hastaların %44'ünde aritmi geliştiği bildirilmektedir (5, 10, 11).

Mortalite oranı, ülkeler ve koşullara göre değişmektedir. Çin'de COVID-

19'lu 2087 yoğun bakım hastasında mortalitenin %49 olduğu bildirilmiştir. Daha az sayıda hasta içeren bildirimlerde ise bu oran %62 ve %67 olarak gerçekleşmiştir (11,12).

Yoğun bakıma kabul edilen hastalar daha yaşlı, hipertansiyon ve diyabet dahil polimorbiditesi daha fazla olan bireylerdir. Mortalite artışı ile ilişkili olan faktörler ise; ileri yaş, yandaş hastalıklar (hipertansiyon, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, kronik akciğer hastalıkları, kanser), hastalık şiddet skorunun yüksek olması, yüksek D-dimer, yüksek C-reaktif protein düzeyi, yüksek serum ferritin düzeyi, lenfopeni ve sekonder enfeksiyonlardır (13).

Yüksek Riskli İşlemler ve Önleyici Yaklaşımlar

Damlacık yolu ile geçişe bağlı olarak, aerosol oluşturan tüm işlemlerde bulaşma riski artar. **Tablo 1**'de yoğun bakımda uygulanan riskli işlemler ve risk olasılığını azaltıcı uygulamalar görülmektedir (6).

Tablo 1. Aerosol oluşturan işlemler ve riskin azaltılması (6)

Aerosol oluşturan işlemler	Riskin azaltılması için olası yöntemler
Entübasyon	Sadece deneyimli çalışanlar tarafından Erken ve hazırlıklı olunmalı Acil entübasyondan kaçınılmalı Ventilasyondan kaçınılmalı, RSI, videolaringoskop önerilir Yeterli anestezi derinliği ve kas gevşemesi sağlanmalı Kullanılmış gereçler derhal sarılmalı
Bronkoskopi	Uyanık bronkoskopiden kaçınılmalı
Resüsitasyon	Acil durumlarda KKE ihmal edilmemeli Hızlı havayolu yönetimi yapılmalı, maske ventilasyonu en aza indirilmeli Ekip üyeleri azaltılmalı

Aspirasyon	Kapalı aspirasyon sistemi kullanılmalı
NIV / HFNO	Sınırlı endikasyon Spesifik personel talimatı HFNO hastalarına ağız-burun koruması
Trakeotomi	Sadece deneyimli çalışanlar tarafından Ekip üye sayısı azaltılmalı Yeterli kas gevşemesi Trakeaya giriş ve kanülün yerleştirilmesi arasındaki sürede ventilatör bekleme modunda tutulmalı Haklı bir neden varsa negatif PCR beklenmeli
Ventilasyondan ayrılma Ekstübasyon	Endotrakeal tüp klemplenir HME filtresi kullanılır Standart prosedürler değerlendirilmeli (aspirasyon, rekruitment manevrası) Ventilatör zamanında ayrılmalı

HFNO: Yüksek akımlı nazal oksijen, **HME:** Sıcaklık ve nem değiştirici, **NIV:** Noninvaziv ventilasyon, **PCR:** Polimeraz zincir reaksiyonu, **RSI:** Hızlı ardışık entübasyon, **KKE:** Kişisel koruyucu ekipman

Yoğun bakım çalışanlarının akut solunum yetersizliği olgularında yüksek şüphe ile gerekli yaklaşımda bulunması, tanı testlerini hızla uygulaması ve kişisel koruyucu ekipman (KKE) kullanımına önem vermesi gereklidir.

Tanı

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün ileri sürdüğü COVID-19 enfeksiyon şüphesi taşıyan olguların yoğun bakım açısından değerlendirilmesi ve uygulanacak yaklaşım önerileri **Şekil 1**'de özetlenmiştir (13, 14).

Ateş ve solunum yolu enfeksiyonu bulguları olan hastalarda;

- Solunum sayısı≥30/dk ve/veya
- Ağır solunum sıkıntısı (dispne, ekstra solunum kaslarının kullanımı) ve/veya
- Oda havasında oksijen saturasyonu<%90 (oksijen alan hastada PaO2/FiO2≤300) ise toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) planlanır (15).

Şekil 1. COVID-19 şüphesi bulunan kritik hastalarda ilk yaklaşım (13, 14)

Şiddetli akut solunumsal hastalık ve aşağıdakilerden herhangi birinin varlığı: toplumsal yayılmanın bildirildiği bir bölgeye yakın zamanda seyahat edilmesi ya da ikamet edilmesi, doğrulanmış ya da olası COVID-19 olgusu ile yakın temas ya da klinik durumu tamamen açıklayacak alternatif bir tanının olmaması

⇩

Güçlü COVID-19 şüphesi

⇩

YB çalışanları için tam KKE kullanımı

⇩

Pandemide kısıtlı kaynakların paylaşımı için YB triyajı yapılmalı, YB'den yararlanabilecek hastalar önceliklendirilmeli

⇩

YB'de negatif basınçlı tek kişilik izolasyon odasına hasta yatışı yapılmalı

⇩

Negatif basınç odasının olmaması halinde YB'de normal basınçlı tek kişilik odaya hasta yatışı yapılmalı

⇩

Tek kişilik odanın olmaması halinde benzer yandaş hastalığı olan hastalar YB'de aralarında boşluk bırakılmış yataklara yatırılmalı

⇩

YB'nin olmaması halinde YB dışında yatak kullanımı değerlendirilmeli

⇩

YB dışında yatak olmaması halinde belirlenmiş hastane ve YB'lere hastaların transfer edilmesi değerlendirilmeli

⇩

Tercihen endotrakeal aspirat ya da balgam olmak üzere RT-PCR için solunum yolu örnekleri toplanmalı

⇩

Negatif olması halinde şüphe indeksine göre gerekli görüldüğü ölçüde adımlar tekrar edilmeli

COVID-19: Yeni tip Coronavirüs Hastalığı, **YB:** Yoğun bakım, **KKE:** Kişisel koruyucu ekipman, **RT-PCR:** Ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu

Tablo 2. Laboratuvar verilerindeki tipik değişiklikler ve görüntüleme sonuçları (6, 16-19)

Bulgular	Sıklık	Yorum
Görüntüleme- akciğerler		Hastaların %40'ında göğüs x-ray incelemesindedeğişiklik saptanmamaktadır. BT'de buzlu cama benzer değişiklikler ve tek ya da bilateral infiltrasyonlar görülür.
Troponin	Olguların %12'si kadarında artış	YB hastalarında daha sık görülmektedir. Miyokardın hasarlanma şiddeti hasta sonlanımı ile ilişkilidir.
Aspartat veya Alanin aminotransferaz (AST/ALT)	Olguların %22-38'inde artış	YB hastalarında daha sık görülmektedir. Önemi belirsizdir.
Lenfositopeni	Olguların %32-83'ünde görülür	COVID-19 enfeksiyonlarında sıktır. Lenfositopeninin şiddeti ve yetersiz iyileşme, hastalığın şiddeti ve sonlanım ile ilişkilidir.
Laktat dehidrogenaz (LDH)	Olguların %21-76'sında artış	Düzeyi hastalığın şiddeti ve sonlanım ile ilişkilidir.
C-reaktif protein (CRP)	Olguların %60-80'inde artış	ARDS, miyokard hasarı gibi komplikasyonlar ile ilişkilidir.
Prokalsitonin (PCT)	Olguların %10'undan azında artış	COVID-19 için PCT artışı gerekli değildir. Sekonder enfeksiyona bağlı olabilir.
Ferritin		Düzeyinde artış olması, ARDS gelişmesi ve mortalite artışı ile orantılıdır.
Interlökin-6 (IL-6)	Olguların %52'sinde artış	Düzeyinde artış olması hastalığın şiddeti ve mortalite ile ilişkilidir.
D-dimer	Olguların %44-69'unda artış	YB hastalarında daha yüksektir. Düzeyinde artış olması ARDS gelişimi ve mortalite ile ilişkilidir.

BT: Bilgisayarlı tomografi, **YB:** Yoğun bakım, **COVID-19:** Yeni tip Coronavirüs Hastalığı, **ARDS:** Akut solunum sıkıntısı sendromu

Ağır pnömonisi olan hastaların büyük çoğunluğunda akciğer grafisinde ve toraks BT'de bilateral opasiteler saptanmaktadır. Genel olarak toraks BT bulguları; bilateral lobüler yapıda, periferik yerleşimli, yaygın konsolidasyon ve buzlu cam opasiteleridir. Erken dönem, progresyon dönemi, pik evre ve rezolüsyon evresi olmak üzere dört evreye ayrılarak değerlendirilir (15).

Tanı, gerçek zamanlı ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyon (RT-PCR) testine dayanır. Pnömoni olgularında üst solunum yolu örneklerinden yapılan testlerde yanlış negatif sonuç olasılığı mevcuttur. DSÖ, endotrakeal aspirat veya balgam gibi alt solunum yolu örneklerinin alınmasını önermektedir. Ancak, bu işlemler aerosol oluşturması nedeniyle yoğun bakımda gerekli önlemler alınarak yapılmalıdır. Bronkoalveolar lavaj ise, tanı değeri yüksek olsa da aerosol riski nedeniyle kaçınılması gereken bir işlemdir. Yoğun bakım hastasında RT-PCR testinin duyarlılığı bilinmemektedir (14). Sık görülen laboratuar ve radyolojik değişiklikler **Tablo2**'de görülmektedir (6, 16-19).

Toraks BT tanıda duyarlıdır ancak, spesifik olmayan bulgular nedeniyle sadece görüntüleme veya sadece laboratuvara dayanarak tanı koyabilmek ya da tanıyı dışlayabilmek uygun görünmemektedir.

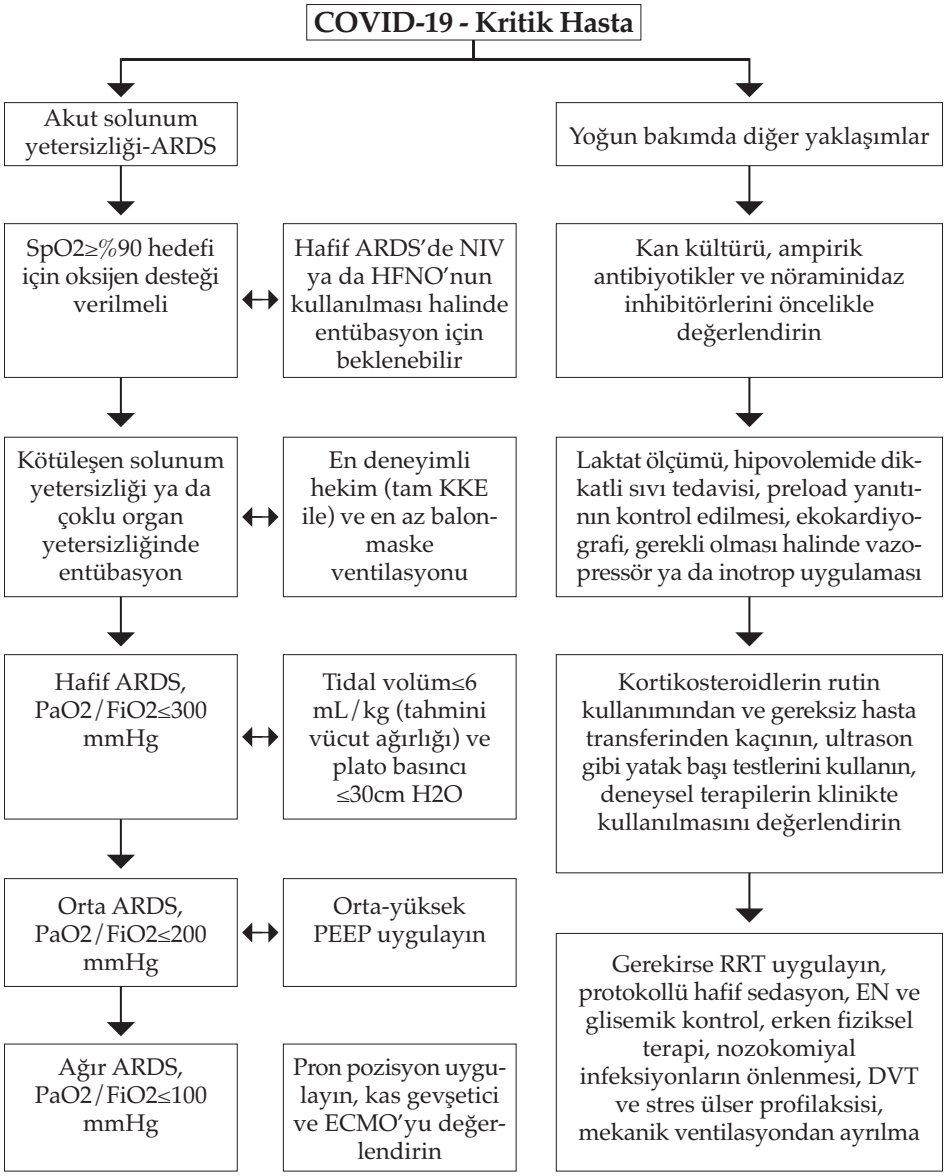
Yoğun Bakım Yönetimi

COVID-19'a özgü yoğun bakım tedavisine ilişkin veriler yetersizdir ve mevcut öneriler diğer viral solunum yolu enfeksiyonları ve genel yoğun bakım yönetiminden elde edilen kanıtlara dayanmaktadır **(Şekil 2)** (20). Akut solunum sıkıntısının ilerlediği olgular, ARDS, sepsis, septik şok ve çoklu organ yetersizliği olguları yoğun bakımda izlenir ve tedavi edilirler.

a. Akut Solunum Yetersizliği ve ARDS

Kritik COVID-19 hastalarının büyük bir çoğunluğu şiddetli solunum yetersizliği ile seyreder. Dispne bulgusunun görülmediği şiddetli hipoksemi olgularının yanısıra, yaşlı hastalarda solunum sıkıntısı olmadan da hipoksemi gelişebilmektedir (21). İtalya'da yapılan ve 1591 kritik hastayı inceleyen retrospektif bir çalışma; hastaların %99'una solunum desteği

Şekil 2. COVID-19'lu kritik hastanın yoğun bakım yönetimi (Genel Yaklaşım)(20)



ARDS: Akut solunum sıkıntısı sendromu, **COVID-19:** Yeni tip Coronavirüs Hastalığı, **ECMO:** Ekstrakorporal membran oksijenasyonu, **HFNO:** Yüksek akımlı nazal oksijen, **NIV:** Noninvaziv ventilasyon, **PaO2/FiO2:** Parsiyel arteriyel oksijen basıncının inspire edilen oksijen fraksiyonuna oranı, **KKE:** Kişisel koruyucu ekipman, **SpO2:** Periferik oksijen satürasyonu, **PEEP:** Pozitif ekspirasyon sonu basınç, **RRT:** Renal replasman tedavisi, **EN:** Enteral nütrisyon, **DVT:** Derin ven trombozu

uygulandığını göstermektedir. Bu hastaların %88'i entübe edilerek invaziv ventilasyon uygulanmış, %11 hasta ise noninvaziv ventilasyon (NIV) desteği ile tedavi edilmiştir. Bu araştırmanın sonucuna göre, laboratuar olarak doğrulanan kritik COVID-19 olgularında mekanik ventilasyon gereksinimi ve mortalite yüksektir (22).

Çin'de kritik COVID-19 hastalarının üçte biri ile üçte ikisi arasında bir oranda NIV ve yüksek akımlı nazal oksijen (HFNO) kullanıldığı bildirilmektedir. Zayıf olan kanıtlara göre, akut hipoksemik solunum yetersizliği olan hastalarda HFNO'nun mortaliteyi etkilemeden entübasyon oranını azaltabileceği düşünülse de gecikmiş entübasyon mortaliteyi artırabilir. Bu nedenle NIV ve HFNO, daha fazla veri elde edilinceye kadar, yakın izlenebilen ve tercihen tek kişilik odada yatırılan hafif solunum yetersizliği hastaları için ayrılmalıdır. Solunum yetersizliğinin artması ve tek kişilik odaların bulunmaması durumunda entübasyon kararı geciktirilmemelidir (23, 24).

Bazı olgularda akut solunum yetersizliğinin ilerlemesi ile ARDS tablosu oluşur.

ARDS tanısında;

1. Son bir haftada ortaya çıkan veya kötüleşen solunum sıkıntısı
2. Radyolojik olarak plevral efüzyon, kollaps ile açıklanamayan bilateral multilober buzlu cam dansiteleri
3. Kalp yetmezliği veya volüm fazlalığı ile açıklanamayan solunum yetmezliği (transtorasik ekokardiyografi ile sol ventrikül disfonksiyonunun olmadığının gösterilmesi) ve;

- Hafif ARDS: $200< PaO2/FiO2 \leq 300$ (PEEP $\geq$ 5 cmH20)
- Orta ARDS: $100< PaO2/FiO2 \leq 200$ (PEEP $\geq$ 5 cmH20)
- Ağır ARDS: $PaO2/FiO2 \leq 100$ (PEEP $\geq$ 5 cmH20)

kriterleri kabul edilmektedir (15).

Kritik COVID-19 hastalarında da diğer etiyolojilere bağlı ARDS'den farklı olmayarak mekanik ventilasyonda en önemli yaklaşım; akciğeri koruyucu ventilasyon yoluyla gaz alışverişini kolaylaştırmak ve ventilatöre bağlı akciğer hasarından kaçınmaktır. Gattinoni ve ark.'nın (25) yakın zamanda yayımladığı ve üzerinde tartışmaların sürdüğü, ancak COVID-19'a özgü

olması açısından özellikle önem taşıyan tanımlamaya göre COVID-19 ilişkili ARDS hastaları; Tip 1 (viral pnömoni ve normal pulmoner komplians) ve Tip 2 (azalmış pulmoner komplians) olarak ayrılmaktadır. Tip 1 hastalarda akciğerlerde gaz volümü artmıştır, kazanılabilecek alanlar sınırlıdır ve hipoksemi; hipoksik pulmoner vazokonstriksiyonun kaybı ve pulmoner kan akımının bozulmuş regülasyonuna bağlanmaktadır. Yüksek pozitif ekspirasyon sonu basınç (PEEP) ve pron pozisyonu kapalı alanların açılması yoluyla oksijenlenmeyi iyileştirmez, ventilasyon perfüzyon ilişkisini düzelterek pulmoner perfüzyonun redistribüsyonunu sağlar. Tip 2 hastalar total gaz volümünde azalma ve akciğer ağırlık ve ödeminde artma ile karakterizedir. Bu olgular yoğun bakıma alınmadan önce NIV uygulanan, güçlü solunum dürtüsü olan, aşırı negatif intratorasik basınca sahip hipoksemik hastalardır. Bu nedenle Tip 2 hastalar viral pnömoninin yanı sıra, kendi ventilasyonlarına bağlı olarak da akciğer hasarına maruz kalır. Bu hastalar inspirasyon eforu yönünden dikkatle izlenmeli, solunum sıkıntısı halinde hastanın kendisinin indüklediği akciğer hasarını sınırlandırmak için endotrakeal entübasyon geciktirilmemelidir.

i. Klinik uygulamalar

1. Yoğun bakım öncesi, entübe olmayan hastalar:

Hastaneye çok sayıda hasta geldiğinde ilk basamak tedavi yöntemleri; oksijen tedavisi, HFNO, CPAP ve NIV uygulanmasıdır. Acil servis veya kliniklerde bu uygulamaların yapılması genellikle oksijenlenmeyi iyileştirir. Elde edilen verilere göre, diğer viral pnömonilerde olduğu gibi, COVID-19 pnömonisine bağlı akut hipoksemik solunum yetersizliğinin erken dönemlerinde aerosol oluşumu açısından gerekli önlemler eşliğinde HFNO ve NIV yararlıdır. Solunum sıkıntısı artmaya devam ederse, hastanın kendinden kaynaklanan akciğer hasarı ile Tip 1'den Tip 2'ye geçişi önlemek ya da sınırlandırmak için endotrakeal entübasyon kuvvetle düşünülmelidir (25).

2. Yoğun bakımda, entübe hastalar:

Tidal volüm: Tip 2 hastalara düşük tidal volüm uygulanmalıdır. Tip 1 hastalarda ise, daha yüksek tidal volümler (7-8 ml/kg) dispneyi azaltır ve hipoventilasyondan kaçınmayı sağlayabilir.

PEEP: Tip 1 hasta akciğeri rekruitment koşullarını taşımadığından, PEEP düzeyi 8-10 cmH2O ile sınırlandırılmalıdır. Aksine daha yüksek düzeylerde uygulanacak PEEP, pulmoner kompliansda azalmaya yol açabilir ve sağ kalp fonksiyonuetkilenebilir. Tip 2 hastalarda ise, PEEP'in 14-15 cmH2O'ya kadar kademeli bir şekilde artması yararlı olabilir. Artan PEEP uygulandığında, sağ kalp fonksiyonunu değerlendirmek için kardiyak ultrasonografi de yararlı olabilir.

Pron pozisyon: Hastanın pron pozisyona alınması, ARDS'de mortalite azalması ile ilişkilidir ve erken uygulanması gereken bir girişimdir. Pron pozisyon, akciğerlerin periferik ve dorsal bölgelerindeki gaz değişimini olumlu yönde etkiler. Uyanık, spontan soluyan hastalarda veya entübe hastalarda uygulanır. Özellikle Tip 2 hastalarda, şiddetli ARDS'de olduğu gibi uzun süreli bir tedavi (12-16 saat) şeklinde kullanılabilir. Bununla birlikte, Tip 1 hastalarda, pron pozisyon kapalı alanları açmak yerine pulmoner kan akımının yeniden dağılımını kolaylaştırmak için bir kurtarma manevrası olarak düşünülmelidir. Akciğer kompliansı yüksek olan hastalarda uzun süreli döngüler halinde pron ve supin pozisyon uygulamanın yararı fazla değildir ve sağlık çalışanında yüksek düzeyde stres ve yorgunluğa yol açabilir (25).

Nitrik oksit (NO): Nitrik oksite karşı oluşan oksijenlenme yanıtı değişkenlik gösterir. Yeterli veri olmamakla birlikte, pulmoner hipertansiyonun eşlik ettiği orta ve ağır ARDS hastalarında daha iyi bir yanıt oluşturabilir.

Kortikosteroid tedavisi: Kısa bir süre önce yayımlanan Sepsiste Sağkalım Kampanyası COVID-2019 İlişkili Kritik Hastaların Yönetimi Kılavuzu'nda; sadece mekanik ventilasyon uygulanan ARDS olguları için 1-2 mg/kg/gün metil-prednizolon 5-7 gün süre ile önerilmiştir. Ancak bu önerinin kanıt düzeyi zayıftır (20).

ECMO (Venö-venöz ekstrakorporal membran oksijenasyonu): MERS dahil olmak üzere ağır ARDS hastaları için düşünülebilir. Ancak, COVID-19 ARDS hastalarında ilk veriler, ECMO açısından cesaret verici değildir (13).

İmmun plazma uygulaması: İmmun plazmanın transfüzyonu yoluyla pasif antikor uygulaması, duyarlı bireylere hemen bağışıklık kazandırmayı

amaçlayan bir yaklaşımdır. Maruziyet sonrası profilaksi ya da tedavi amacıyla SARS-CoV-1, MERS gibi bulaşıcı hastalıklarda kullanılmıştır. COVID-19 pandemisinde Çin'den elde edilen sınırlı veriye dayanarak, radyolojik bulgularda gerileme, viral yükte azalma ve daha iyi sağkalım gibi olumlu klinik sonuçlar olduğu düşünülmektedir (26). COVID-19 pozitif klinik semptomları olan ve tomografi ile bilateral infiltrasyonu görülen ARDS olgularında immun plazma uygulamasıiçin T.C. Sağlık Bakanlığı'nın ilgili kurullarının izni gereklidir (15).

b. COVID-19 İlişkili Septik Şok Tedavisi

COVID-19 ilişkili septik şok hastalarında ARDS'nin de eşlik ettiği düşünülerek, akut sıvı resüsitasyonu için liberal yaklaşım yerine konservatif yaklaşım ve vazopressör tedavisinin erken dönemde başlanması şok tablosunun daha iyi bir şekilde kontrol edilmesini sağlayacaktır. Üstelik, kardiyak komorbidite varlığında ilk bir saat içerisinde 30 ml/kg izotonik kristalloid sıvı uygulanması oksijenlenmenin daha da kötüleşmesi ile sonuçlanabilir. Sepsiste Sağkalım Kampanyası COVID-2019 İlişkili Kritik Hastaların Yönetimi Kılavuzunda belirtilen ve Türk Yoğun Bakım Derneği'nin bu yöndeki önerileri doğrultusunda; COVID-19 ve septik şok varlığında akut sıvı resüsitasyonunda liberal sıvı resüsitasyonu yerine konservatif sıvı resüsitasyonu uygulanmalıdır (20, 27).

c. Nütrisyon

Kritik COVID-19 hastalarının yoğun bakım yönetiminde, malnütrisyonun önlenmesi, tanısı ve tedavisi de önemli bir konudur. Avrupa Klinik Nütrisyon ve Metabolizma Derneği (ESPEN), COVID-19 hastalarının nütrisyonel yönetimi için öneriler içeren bir kılavuz geliştirmiştir (28). Bu kılavuz özellikle yoğun bakımda yatan veya sağ kalımın azaldığı ileri yaş ve polimorbidite varlığı gibi malnütrisyon riskinin arttığı kişilerin tedavisine yönelik olarak hazırlanmıştır. Buna göre;

1- Yoğun bakımda malnütrisyonun tanınması için NRS-2002 skoru kullanılmalıdır.
2- Entübe olmayan yoğun bakım hastaları oral diyet hedefleri karşılamıyorsa, sırasıyla oral nütrisyon suplemanı, enteral nütrisyon ve periferal parenteral nütrisyon uygulanmalıdır.

3- Entübe hastalara NG sonda yoluyla enteral nütrisyon başlatılmalıdır. İlk hafta tam doz enteral nütrisyon tolere edilemezse parenteral nütrisyon uygulanmalıdır.
4- Ekstübe edilen ve disfajisi olan hastalarda yumuşak gıda veya enteral beslenme düzenlenmelidir.
5- Malnütrisyonlu hastalara A vit., D vit. ve diğer mikrobesin takviyesi verilmelidir.
6- COVID-19 kritik hastalarda düzenli fiziksel aktivite gereklidir.

KAYNAKLAR

1- Morens DM, Daszak P, Taubenberger JK. Escaping Pandora's box- another novel coronavirus. N Engl J Med. 2020; published online Feb 26. DOI:10.1056/NEJMp2002106.
2- Zhu N, Zang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. N Engl J Med. 2020;382:727-33.
3- Bouadma L, Lescure FX, Lucet JC, Yazdanpanah Y, Timsit JF. Severe SARS-CoV-2 infections: practical considerations and management strategy for intensivists. Intensive Care Med. 2020; 46:579-582.
4- WHO-China Joint Mission. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Feb 28, 2020. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf .
5- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet2020;395:497-506.
6- Thomas-Rüddel D, Winning J, Dickmann P, Quart D, Kortgen A, Janssens U, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): update for anesthesiologists and intensivists March 2020. Anaesthesist, https://doi.org/10.1007/s00101-020-00760-3.
7- WHO-China Joint Mission. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Feb 28, 2020. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china- joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf [accessed March 7, 2020].
8- Grasselli G, Pesenti A, Cecconi M. Critical care utilization for the

COVID-19 outbreak in Lombardy, Italy: early experience and forecast during an emergency response. JAMA2020; published online March 13. DOI:10.1001/jama.2020.4031.

9- Remuzzi A, Remuzzi G. COVID-19 and Italy: what next? Lancet 2020; published online March 13. https://doi.org/10.1016/S0140- 6736(20) 30627-9.

10- Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. JAMA 2020; published online Feb 7. DOI:10.1001/jama.2020.1585.

11- Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M, et al. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. JAMA 2020;323;1612-14.

12- Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single- centered, retrospective, observational study. Lancet Respir Med2020; published online Feb 24. https://doi.org/10.1016/S2213- 2600(20)30079-5.

13- Phua J, Weng L, Ling L, Egi M, Lim CM, Divatia JV, et al. Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): challenges and recommendations. Lancet Respir Med 2020;8;506-17.

14- WHO. Global surveillance for COVID-19 caused by human infection with COVID-19 virus: interim guidance. March 20, 2020. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/global-surveillance-for-covid-v-19-final200321-rev.pdf [accessed March 22, 2020].

15- T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 SARS-CoV-2 Enfeksiyonu Bilimsel Danışma Grubu Çalışması [erişim 11 Haziran 2020].https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/covid-19-rehberi/COVID19_REHBERI_AGIR_PNOMONI_ARDS_SEPSIS_VE_SEPTIK_SOK_YONTEMI.pdf

16- Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med 2020;382;1708-20. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.

17- 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. Lancet Infect Dis 2020;20;425-34.

18- Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv3 W, et al. Correlation of

chest CT and RT-PCR testing in coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases. Radiology 2020; published online Feb 26.DOI:10.1148/ radiol.2020200642.

19- Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis E, Sergentanis TN, Politou M, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. Am J Hematol. 2020;1-14.DOI:10.1002/ajh.25829.

20- Alhazzani W, Moller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Intensive Care Med2020;published online March 28. DOI:10.1007/s00134-020-06022-5.

21- Xie J, Tong Z, Guan X, Du B, Qiu H, Slutsky AS. Critical care crisis and some recommendations during the COVID-19 epidemic in China. Intensive Care Med 2020;46;837-840. DOI:10.1007/s00134-020-05979-7.

22- Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. JAMA 2020;323;1574-81. DOI:10.1001/jama.2020.5394.

23- Rochwerg B, Granton D, Wang DX, Helviz Y, Einav S, Frat JP, et al. High flow nasal cannula compared with conventional oxygen therapy for acute hypoxemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. Intensive Care Med 2019;45;563–72.

24- Kang BJ, Koh Y, Lim CM, Huh JW, Baek S, Han M, et al. Failure of high-flow nasal cannula therapy may delay intubation and increase mortality._Intensive Care Med 2015;41;623-32.

25- Gattinoni L, Chiumello D, Rossi S. COVID-19 pneumonia: ARDS or not? Crit Care 2020;24;154.

26- Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, Li J, Yuan J, et al. Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma. JAMA 2020;323;1582-1589.

27- Türk Yoğun Bakım Derneği[erişim 12 Haziran 2020]. http://www.yogunbakim.org.tr/haberler/7670

28- Barazzoni R, Bischoff SC, Krznaric Z, Pirlich M, Singer P. ESPEN of expert statements and practical guidance for nutritional management individuals with SARS-CoV-2 infection. Clinical Nutrition. DOI:10.1016/j.clnu.2020.03.022. Türkçe Tercüme: Abbasoğlu O, Demirkan K, Sezin Aşık S [erişim 12 Haziran 2020]. (http://www.kepan.org.tr/userfiles/nutr_ESPEN-COVID_rehber_son.pdf)

TÜRK TABİPLERİ BİRLİĞİ
BURSA TABİP ODASI

BÖLÜM 12

COVID-19 Tedavi Stratejileri

Dr. Öğr. Üyesi Zülfiye GÜL [1]
Prof. Dr. R. Levent BÜYÜKUYSAL [2*]

[1] Bahçeşehir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul.
[2] Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Bursa.

Sorumlu yazar
Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Bursa, 16059, Türkiye.
Telefon numarası: +90 533 766 65 23
E-mail: lrbuyuk@uludag.edu.tr

Bölüm Anahatları:

GİRİŞ

Viral inhibisyon amacıyla kullanılan ilaçlar

Bağışıklık sisteminin modülasyonuna yönelik kullanılan ilaçlar

Tedavide kullanılan diğer ilaçlar

SONUÇ

Anahtar kelimeler: COVID-19, ilaç tedavisi, antiviraller, immünosüpressifler

ÖZET

Pandemi sonrası tüm dünyada oluşturulan bilimsel kurullar aşı ve ilaç geliştirilmesi için yoğun çaba sarf etmekle birlikte, bu çalışmalara ilgili olumlu bir sonuç alınıp alınmayacağı, alınsa bile bunun ne kadar zaman alacağını şu an için öngörmek olanaksızdır. 2000'li yılların başında yine Uzakdoğu ülkelerinde ortaya çıkan, ancak bu kadar yayılım göstermeyen SARS ve benzeri koronovirüslere karşı ilaç veya aşı geliştirilmemiş olması, bu konunun o kadar da kolay olamayacağını düşündürmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), COVID-19 için şu anda herhangi bir spesifik tedavi bulunmadığını belirtmiştir. Halen tedavide SARS-CoV tedavisinde karşı geliştirilmiş veya kullanılmış ilaçlar kullanılmaktadır. Burada COVID-19 tedavisinde kullanılan söz konusu bu ilaçlar ile ilgili son aylarda yapılmış ve yayınlanmış, çoğu az sayıda hasta içeren, randomize olmayan ve editörler tarafından değerlendirilmemiş klinik çalışma sonuçları özetlenmeye çalışılmıştır. Halen konu ile ilgili o kadar yoğun klinik araştırmalar yürütülmektedir ki, belki de bu yayın siz okuyuculara ulaştığında, burada verilen bilgilerin en azından bir kısmının güncellenmesinin gerekeceği kanısındayız.

GİRİŞ

İçinde bulunduğumuz milenyum Şiddetli Akut Solunum Sendromu (SARS), Orta Doğu Solunum Sendromu (MERS) ve en son olarak da COVID-19 un neden olduğu Şiddetli Akut Solunum Sendromu (SARS-Cov-2) birlikte 3 koronavirus salgınına şahit olmuştur. Ancak COVID-19 dünyada yaşanılan vaka ve ölüm sayısı bakımından diğer iki salgını geride bırakmıştır. Salgının küresel etkisi, dünyada aşı geliştirme ve potansiyel tedavileri belirleme yarışına yol açmıştır.

Aşı geliştirme çalışmalarını gerçekçi bir bakış açısıyla incelediğimizde, insan çalışmalarına başlanmasına rağmen, üretilmesi ve halka uygulanabilir hale gelmesinin çok uzun süre alacağı aşikardır (1). Bu esnada, standart destekleyici bakım tedavilerine ek olarak potansiyel tedavi amacıyla birçok çalışma da yapılmaktadır (2).

Bu çalışmaları genel olarak, viral inhibisyon ve sitokin fırtınasının sekonder etkilerinin baskılanması veya konakçı bağışıklık sisteminin modülasyonuna yönelik çalışmalar olarak 2 gruba ayırabiliriz.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), COVID-19 için şu anda herhangi bir spesifik tedavi bulunmadığını belirtmiş ve araştırma için kullanılacak tedavilerin sadece onaylanmış, randomize, kontrollü çalışmalarda kullanılmasını önermiştir (3). Tıp dünyası, devam etmekte olan büyük ölçekli klinik çalışmaların sonuçlarını beklerken, yapılan birtakım küçük çalışmalar ise bazı tedavilerin klinik sonucu iyileştirebileceğine dair erken kanıtlar ortaya koymuştur.

Birçok ülkede ulusal meslek kuruluşları klinik deneyimleri, yayınlanmış kanıtları ve uzman görüşlerini baz alarak COVID-19 tedavisi üzerine kılavuzlar hazırlamıştır.

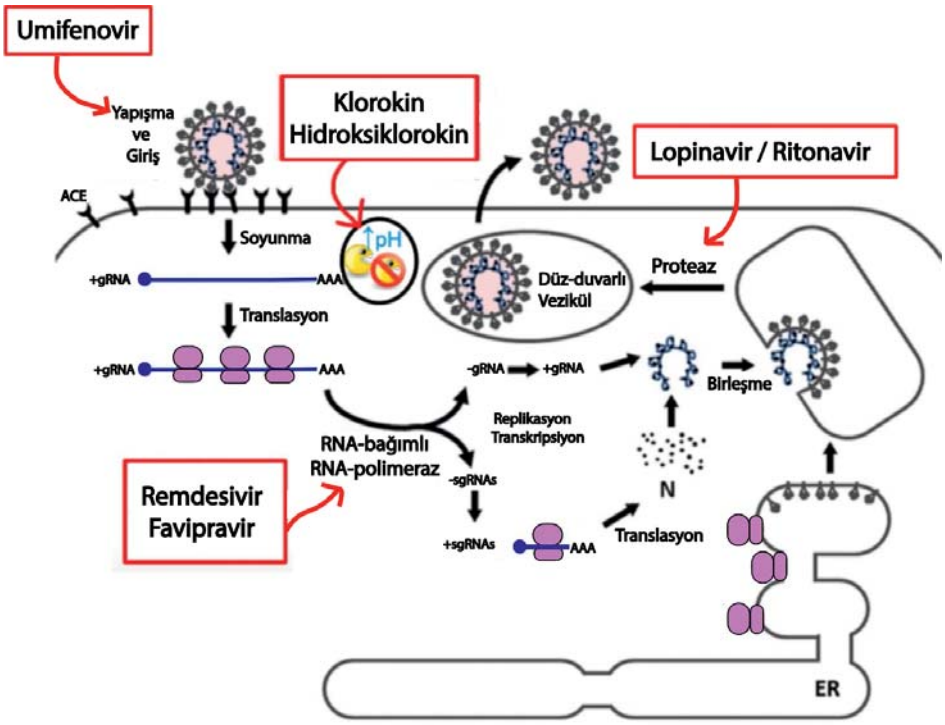
Bu bölümün amacı, COVID-19 hastalarında şu anda kullanılan tedavilerin klinik kanıtlarını gözden geçirmek ve ampirik ilaçların kullanımını desteklemek yerine, kısa süre içinde ortaya konmuş kanıtları eleştirel olarak değerlendirmektir. Zaman içinde literatürdeki bilgi birikiminin artmasının, bu hastaların tedavi seçeneklerine açıklık getireceğini umuyoruz.

SARS-COV-2 tedavisine karşı olası ilaç hedefleri:

Koronovirüs Covid-19'un, diğer koronovirüsler gibi, akciğerlere yerleşmesinde, çinko metallopeptidaz olan anjiyotensin dönüştürücü (converting) enzim 2 (ACE-2) rol oynadığı bilinmektedir. Virüsün reseptöre bağlanması sonrası, konakçı tip-2 transmembran serin proteaz (TMPRSS2), S protein aracılığı ile virüsün hücre içine girişini hızlandırır. Hücre içinde ilk olarak replikaz-transkriptaz kompleksini kodlayan viral poliproteinlerin sentezi gerçekleşir.

Takiben virüs, RNA'bağımlı RNA-polimeraz aracılığı ile RNA sentezlemeye başlar. Oluşumun tamamlanmasını sağlayan yapısal proteinlerin sentezi sonrası viral partiküllerin salıverilmesi gerçekleşir. Virüsün özetlenen bu yaşam siklusundaki basamaklar, enfeksiyonun tedavisinde potansiyel hedefler olarak düşünülmektedir (Şekil 1).

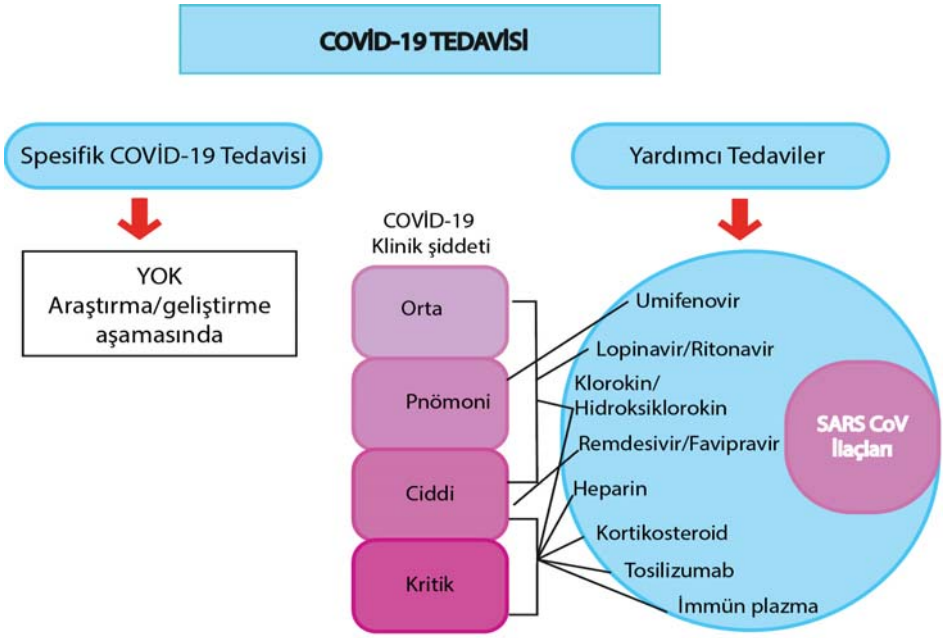
Şekil 1. Koronovirüs COVID-19'un yaşam siklusu ve antiviral ilaçların potansiyel hedefleri (84 nolu kaynaktan esinlenerek çizilmiştir).



SARS ve MERS tedavisinde kullanılan ilaçların COVID-19 tedavisinde kullanımı ve yararlılığı:

Daha önceki yıllarda ortaya çıkan SARS-CoV ve MERS-CoV tedavisinde bazı ilaçlar kullanılmış olmakla birlikte, yapılan meta analizler bu tedavilerin kesin yararlılığını ortaya koymamıştır. Buna karşın günümüzde COVID-19 pandemisinde söz konusu ilaçlar yeniden kullanılmaya başlanmıştır.

Aşağıda bu ilaçların etkinliği ile ilgili çalışmalar özetlenmiştir.



Şekil 2. SARS CoV tedavisi için geliştirilmiş ve/veya kullanılan ilaçlar ve bunların COVID-19'un klinik şiddetine kullanımları (67 nolu kaynaktan esinlenerek çizilmiştir).

Tedavi Kılavuzları

Yukarıda da belirtildiği gibi günümüzde COVID-19 için güvenilirliği ve etkinliği kanıtlanmış spesifik bir tedavi bulunmamaktadır. Bu hastalığa etkili bir tedavi bulabilmek veya hastalıktan korunmak amacı ile 1000'den fazla klinik çalışma yapılmakta, bir kısmının önümüzdeki aylar içinde sonuçlarının açıklanması beklenmektedir.

COVID-19 salgınının Çin'de başlamasından dolayı, Çin bu yeni virüse karşı nasıl bir tedavi yöntemi uygulanacağı ile ilgili olarak ilk deneyimleri ışığında bir kılavuz yayınlamış ve bunu araştırma sonuçlarına göre sürekli yenilemiştir. Salgının diğer ülkelere yayılması ile DSÖ (3), Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (4) başta olmak üzere Türkiye dahil birçok ülke kendi ulusal kılavuzlarını oluşturmuştur. DSÖ ve Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği kılavuz ilkeleri, araştırma tedavilerinin sadece klinik

araştırmalar çerçevesinde uygulanması konusunda anlaşmaya varmıştır. Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği, klinik çalışmalar bağlamında azitromisin ile birlikte veya yalnız klorokin/hidriksiklorokin, lopinavir-ritonavir, tosilizumab ve plazma tedavisi kullanılmasını önermiştir (4). Bu kılavuzda, hastalığın durumuna (yaygın, ciddi, kritik) göre tedaviler belirlenmiş ve özellikle hakkında daha az bilgi sahibi olunan plazma ve intravenöz immünoglobulin benzeri tedavilerin sadece kritik hastalarda kullanılması önerilmiştir.

Türkiye'de Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan kılavuzda, komplike olmayan ve hafif seyirli olgularda azitromisin (1 x 250 mg) kombinasyonu veya yalnız hidroksiklorokin (2 x 200 mg), ağır seyirli olgularda bu ilaçlara ek favipravir (2 x 600 mg) tedavisi önerilmektedir (5). Bunlara ek olarak, kritik hastalarda kılavuzda belirtilen kriterlere uygun olarak lopinavir + ritonavir (200 mg/50mg), tosilizumab, osetalmivir, heparin tedavisi ve en son olarak da plazma tedavisi önerilmektedir. Bu kılavuzlardan yola çıkarak, spesifik bir tedavisi olmayan, ancak yardımcı tedavi amacı ile kullanılan ilaçlar ile ilgili literatürde yer alan ve son birkaç ay içinde yayınlanmış bilgiler derlenerek aşağıda okuyucuya aktarılmaya çalışılmıştır. Ancak şurası vurgulanmalıdır ki, bu derleme yayına hazırlandığı sırada kullanılan ilaçların yararlılıkları ile ilgili gözlemsel ve/veya devam eden çalışma sonuçları yayınlanmaya devam etmiş ve halen de devam etmektedir. Bunların önemli bir kısmının akran incelemesinden geçmemiş çalışmalardır (peer-reviewed) ve hangi dergide yayınlanmış olursa olsunlar, sonuçlarına biraz temkinli yaklaşılmalıdır. Örneğin 96.032 hasta verilerinin değerlendirildiği ve 22 Mayıs'ta Lancet dergisinde "online" olarak yayınlanan "Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis" başlıklı çalışma, yazarları tarafından verilerdeki değerlendirme hataları/eksiklikleri nedeni ile 3 Haziran günü yayından çekilmiştir.

1. Viral inhibisyon amacıyla kullanılan ilaçlar

Klorokin / Hidroksiklorokin

Klorokin, sıtma tedavisi ve profilaksisinde kullanılan anti-malaryal bir ilaçtır (6). Hidroksiklorokin ise sistemik lupus eritematozus ve romatoid

artrit gibi otoimmün hastalıklarda kullanılan bir klorokin analoğudur (6). Her iki ilacın da SARS-CoV-2'ye karşı in vitro anti-viral etkinlik gösterdiği, ikisi arasında hidroksiklorokinin daha güçlü olduğu yapılan çalışmalar ile ortaya konmuştur (7, 8). Anti-viral etki mekanizmaları net değildir; ancak her iki ilacın da konakçı hücrelerinde glikolizasyonu, proteolitik basamakları ve endosomal asidifikasyonu baskılayıp, viral replikasyonun pH'ya bağlı adımlarını inhibe ederek etki gösterdiği düşünülmektedir. Diğer taraftan bu ilaçların, sitokin oluşumunu baskılamak ve konakçı hücrelerinde otofaji ve lizozomal aktiviteyi inhibe ederek immünomodülatör etkilere de sahip olduğu yapılan çalışmalar ile ortaya konmuştur (9,10). Her iki ilacın da yıllardır kullanıldığı göz önünde bulundurulduğunda, ekonomik olmaları ve güvenilir profilleri ile COVID-19 tedavisi için uygun potansiyel ilaç adayları olduğu düşünülebilir.

Bu ilaçların COVID-19'daki yararlılığı ile ilgili ilk çalışma Çin'den rapor edilmiştir; klorokin ile tedavi edilen 100'den fazla hastada radyolojik verilerde düzelme ve hastalığın ilerlemesinde yavaşlama bildirilmiştir (11). Diğer taraftan,14 tanesinin kontrol grubunda olduğu 36 hastanın dahil edildiği Fransız kaynaklı randomize olmayan bir vaka kontrol çalışmasında hidroksiklorokin kullanan hastalarda (oral 200 mg x 3) virolojik klerensde anlamlı iyileşme rapor edilmiştir (12). Bu verilere ek olarak, çalışmada bakteriyel superenfeksiyonu engellemek için tedaviye eklenen azitromisinin, hidroksiklorokin monoterapisine göre viral klerensi anlamlı ölçüde arttırdığı bildirilmiştir ($p < 0.001$). Hidroksiklorokinin (n=31) kontrol grubuna (n=31) göre etkisinin test edildiği randomize diğer bir çalışmada, hidroksiklorokin grubundaki hastaların klinik ve radyolojik bulgularındaki düzelmelerin daha kısa sürede gerçekleştiği rapor edilmiştir (13). Ancak bu çalışmanın vaka sayısının az olması, takip süresinin kısa olması (çalışmaya kayıttan sonra 5 gün) ve sonuçların istatistiksel analizinin net olmaması gibi önemli kısıtlılıkları bulunmaktadır.

Yukarıda belirtilen çalışmaların aksine, bu ilaçlar ile tedavinin olumlu sonuçları olmadığına dair çalışmalar da bulunmaktadır. Bunlardan Çin'de yapılan ve 30 hastanın dahil edildiği bir çalışmada hidroksiklorokin tedavisinin (5 gün boyunca günlük 400 mg) standart tedaviye göre anlamlı bir etkisi gözlenmemiştir (14). ABD'de yapılan ve 1438 yatan hastanın dahil edildiği çok merkezli retrospektif cohort çalışmasında da hidrok-

siklorokin, azitromisin veya bunların kombinasyonunun, bu ilaçları kullanmayanlara göre ölüm oranında anlamlı bir fark yaratmadığı bildirilmiştir (70).

ABD Gaziler Sağlık İdaresi tıp merkezlerinde tedavi gören 368 erkek hastanın yer aldığı retrospektif bir çalışmada, hidroksiklorokin, hidroksiklorokin + azitromisin ve hidroksiklorokin almayan hastaların verileri analiz edilmiştir. Bu analiz sonuçlarına göre, ölüm riskinin hidroksiklorokin grubunda kontrole oranla daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu verilere ek olarak, ventilasyon riskinin ve ventilasyon sonrası ölüm riskinin 3 grupta da farklı olmadığı saptanmıştır. Ancak, hastaların erkek ve ağırlıklı olarak Afrikalı Amerikalı olması gibi önemli kısıtlılıkları bulunmaktadır (15).

Klorokin ve hidroksiklorokin ile ilgili ciddi durumdaki COVID-19 hastalarında yapılan çalışmaların erken bulguları da literatürde mevcuttur. Bununla ilgili randomize çift kör, kontrollü faz 2b çalışmasında, yüksek doz (2 x 600 mg, 10 gün) klorokin alan ciddi durumdaki hastalarda düşük doza oranla (ilk gün 2 x 450 mg, sonrasında günlük 450 mg) QT aralığının uzadığı ve klinik bulguların ölüme doğru eğilim gösterdiği rapor edilmiştir (16). Konu ile ilgili 181 kişilik bir kohort çalışmasında, hidroksiklorokin tedavisinin yoğun bakıma girişi, hastaneye yatış sonrası ölüm sayılarını veya akut solunum sıkıntısı sendromu riskini değiştiremediği belirtilmiştir (17). Diğer taraftan bu çalışmada, hastaların 8'inde gelişen QT aralığının uzaması veya birinci derece atriyoventiküler blok nedeniyle hidroksiklorokin tedavisine son verilmiştir. Bu durumun, yoğun bakım hastalarında değişen renal ve hepatik fonksiyonlara bağlı doz değişikliklerinden kaynaklanabileceği vurgulanmıştır. Doz değişiklikleri ile ilgili Perinel ve arkadaşlarının (18) yoğun bakım hastalarında hidroksiklorokinin dozunun farmakokinetik özelliklerini inceledikleri çalışmada, böbrek disfonksiyonuna sahip hastalarda hidroksiklorokin kan düzeylerinin diğer hastalara oranla daha yavaş arttığı gözlenmiştir. Bu bulgulara göre çalışmada, terapötik seviyelere hızla ulaşmak için ilk gün bir kez 800 mg, ardından yoğun bakım hastalarında 7 gün boyunca günde iki kez 200 mg hidroksiklorokin önerilmiştir (18).

Klorokin ile ilgili bir önemli bir endişe, dar terapötik penceresi ve bunun sonucu olarak toksisite riskidir. Özellikle yüksek kümülatif dozlarda

böbrek ve karaciğer üzerinde dejeneratif etkileri bulunan klorokin ve hidroksiklorokin, hepatik veya renal disfonksiyona sahip olma olasılığı yüksek olan yoğun bakım hastalarında kardiyotoksisite, QT aralığının uzaması ve aritmi riskini önemli ölçüde arttırmaktadır (19). Özellikle QT aralığının uzama riski açısından klorokinin makrolidler (azitromisin dahil) ve kinolonlar ile birlikte kullanılmaması önerilmiştir (20). Bu yan etkiler göz önünde bulundurulduğunda, hastaların kan sayımlarının (günlük), kardiyak enzimlerinin (2 günde 1) ve elektrokardiyogramlarının (tedavi öncesi, tedavi sonrası 5. ve 10. gün olmak üzere) düzenli izlenmesi şiddetli bir şekilde tavsiye edilmektedir (20). Konu ile ilgili son haftalarda yayınlanan diğer iki çalışmada da hidroksiklorokin ile anlamlı QT uzamasının saptandığı ve bu etkinin tedaviye eklenen azitromisin tarafından arttırıldığı rapor edilmiştir (71, 72). Klorokin ve hidroksiklorokinin uzun sureli kullanımları retinopati, makülopati ve kardiyomiyopati riskleri taşıdığından COVID-19 tedavisinde de kısa sureli kürler önerilmektedir. Amerikan Oftalmoloji Akademisi kısa süreli klorokin kullanılmadan önce retina taramasını önermese de (21) hastaların tedavi sırasında görsel değişiklikleri sorgulanmalıdır.

Bu ilaçların yalnız veya diğer ilaçlar ile kombine kullanımları ile klinik çalışmaların sonuçları yayınlandıkça terapötik yararlılıkları ile ilgili net bir şey söylenebilir. Ancak bu ilaçların sıtma tedavisinde kullanıldıkları ve COVID-19'un sıtmanın yaygın olduğu ülkelerde diğer yerlere göre daha az ölüme neden olduklarının görülmesi, bu ilaçların koruyucu etkilerinin de olabileceğini düşündürmektedir (22). Buna karşın bu ilaçları kullanan romatoid artritli hastalarda böyle bir koruyucu etkinin gözlenmediği de bildirilmiştir (23).

Lopinavir-ritonavir

Lopinavir HIV-1 proteaza karşı yüksek seçicilik gösteren proteaz inhibitörü bir ilaçtır. Oral yoldan alındığında aşırı derecede metabolize olduğu için biyoyararlanımı düşüktür. Bu nedenle metabolizmasını inhibe ederek biyoyararlanımının artmasına neden olan ritonavir ile kombine edilerek kullanılır. Lopinavir-ritonavir kombinasyonları SARS ve MERS salgınlarında kullanılmış olup yapılan çalışmalar, SARS ve MERS hastalarında klinik sonucu iyileştirdiğini rapor etmiştir (24).

Lopinavir-ritonavir (400 mg/100 mg) kombinasyonu ile yapılan açık etiketli, randomize, kontrollü bir çalışmada (toplam 199 hasta), 14 gün süre ile oral yoldan günde 2 kez verilen kombinasyonun şiddetli COVID-19 hastalarında standart tedaviye karşılık herhangi bir üstünlüğü gösterilememiştir (25). Benzer şekilde, Çin'de 191 COVID-19 hastası ile yapılan retrospektif bir kohort çalışmasında, lopinavir-ritonavir kombinasyonunun hastaların iyileşme süreleri üzerine herhangi bir etkisinin olmadığını rapor edilmiştir (26). Orta şiddetli COVID-19 hastalarının dahil edildiği diğer bir çalışma da ise (toplam 44 hasta), lopinovir/ritonavir kombinasyonunun etkinliği arbidol ile karşılaştırılmış ve hastalığın prognozu açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (27). Kombinasyon tedavisine erken başlanmasının hastalığın şiddetini azalttığı yönünde etki yaptığı bildirilmiş ise de bu sonucun yapılacak daha kapsamlı çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir (28). Lopinovir/ritonavir etkinliğinin (kontrol grubu), tedaviye eklenen ribavirin ve interferon beta-1b (tedavi grubu) ile karşılaştırıldığı diğer bir çalışmada, tedavi grubundaki hastalarda iyileşmenin ve virüsten arınmanın daha hızlı olduğu rapor edilmiştir (73). Lopinavir-ritonavir tedavisi esnasında, karaciğer hasarı, pankreatit, lökopeni, anemi, ciddi deri döküntüleri, QT uzaması ve CYP3A enzim inhibisyonundan kaynaklanan ilaç etkileşme potansiyeli gibi riskler göz ardı edilmemelidir (29).

Umifenovir (Arbidol)

S protein/ACE2 etkileşmesini ve sonuçta virüsün membran füzyonunu inhibe ederek etki gösteren, Rusya ve Çin'de influenza tedavisi ve profilaksisisi için onay almış antiviral bir ilaçtır (30). İn vitro koşullarda hepatit A ve B virüsleri, Ebola virüs, Lassa virüs, insan herpes virüs, poliovirüs gibi birçok virüse karşı etkisi gösterilmiş geniş spektrumlu bir antiviraldir (31, 32).

Çin'in Wuhan kentinde Ocak 2020 'de yapılan pilot bir klinik çalışmada (toplam 69 hasta), 9 gün boyunca günde 3 kez 400 mg umifenovir ile tedavi edilen hastalarda (36 kişi) iyileşme oranında düzelme, mortalite de ise anlamlı azalma saptanmıştır (33). Tek merkezli, retrospektif kohort çalışmasında ise, lopinavir/ritonavir tedavisine ek olarak umifenovir (3 x 200 mg oral) kullanan hastalarda, kullanmayanlara göre akciğer tomografi bulgularında daha fazla veya hızlı bir iyileşme saptanmıştır (34). Arbidolün

etkinliğinin (16 hasta) lopinavir/ritonavir (34 hasta) karşılaştırıldığı retrospektif çalışmada, virüsten arınma ve hastalığın prognozu açısından arbidol monoterapisinin daha etkili olduğu bildirilmiştir (74). Bu umut verici bulguların aksine yoğun bakımda yatmayan 81 COVID-19 hastası üzerinde yürütülen bir çalışmada, umifenovir tedavisinin (45 hasta), hastalıktan iyileşme ve virüsten arınma açısından kontrol grubuna göre anlamlı bir etkisi görülmemiştir (75).

Favipiravir

RNA'ya bağımlı RNA polimerazı selektif bir şekilde inhibe eden pürin nükleotidi antiviral bir ön-ilaçtır. İnfluenza dahil birçok virüse karşı etkili olan favipiravirin, az da olsa Ebola virüsüne karşı etkinliği söz konusudur (35). SARS-CoV-2'ye karşı in vitro EC50 değeri Vero E6 hücrelerinde 61.88 μM/L kadar bulunmuştur (7).

Hastaların yarısının favipiravir, diğer yarısının ise arbidol ile tedavi edildiği randomize klinik bir çalışmada (240 hasta), orta derecedeki COVID-19 hastalarında, klinik iyileşme oranının favipiravir grubunda anlamlı olarak yüksek olduğu gözlenmekle birlikte, oksijen tedavisine veya mekanikventilasyona bağlı hasta oranları arasında belirgin bir fark saptanmamıştır (36).

Açık etiketli, kontrollü diğer bir çalışma da ise (80 hasta), favipiravirin etkinliği lopinavir/ritonavir ile karşılaştırılmış, favipiravir kullanan hasta grubunda viral klerensin arttığı, akciğer görüntü bulgularının daha fazla azaldığı bildirilmiştir (37).

Remdesivir

Ebola virüsüne karşı kullanılmak üzere geliştirilen remdesivir, RNA'ya bağımlı RNA polimerazı selektif bir şekilde inhibe eden pürin nükleotidi antiviral bir ön-ilaçtır (38). Ancak, güvenilirliğini ve etkinliğini değerlendiren bir çalışmada sağ kalım oranlarında belirgin bir azalma meydana gelmesi nedeniyle kullanımı askıya alınmıştır (39). İn vitro çalışmalar remdesivir'in SARS-CoV ve MERS-CoV replikasyonunu etkili bir şekilde inhibe ettiğini, son yapılan çalışmalar ise SARS-CoV-2 replikasyonu üzerinde de etkili olduğunu ortaya koymuştur (7). Remdesivir, COVID-19 salgınına kadar

FDA veya Avrupa İlaç Ajansı dahil olmak üzere düzenleyici kurumlar tarafından herhangi bir durumu tedavi etmek için onaylanmamıştır. Ancak FDA, COVID-19 tedavisi için bu antiviral ilaca "acil durum onayı" verdiğini duyurmuştur.

Dokuz ülkeden 61 COVID-19 hastasının yer aldığı açık etiketli bir kohort çalışmasında remdesivirin, hastaların oksijen desteğine olan ihtiyaçları konusunda iyileşme sağladığı, ancak hepatik enzim düzeylerinde artış, ishal, döküntü, böbrek yetmezliği ve hipotansiyon gibi yan etkilerinin sıklıkla görüldüğü rapor edilmiştir (40). Bu çalışmanın örneklem büyüklüğünün önceden tanımlanmamış olması, kısa takip süresi, antiviral etkileri belirlemek için viral yük hakkında veri eksikliği ve kontrol grubunun olmaması gibi önemli sınırlılıkları bulunmaktadır. Diğer taraftan, çalışmayı remdesiviri geliştiren ilaç şirketinin fonlaması, çalışma tasarımını ve hasta seçimini onaylaması ve makalenin hazırlanmasından sorumlu olması akıllarda soru işaretlerine neden olmuştur. Fransa'da durumları ciddi olan 3 yoğun bakım hastasına remdesivir tedavisi uygulanmış, bunlardan ikisi iyileşip taburcu edilirken, üçüncü hasta multiorgan yetmezliği nedeniyle vefat etmistir (41). Amerika Birleşik Devletleri'nde ise, ilk koronavirus hastasına, hastalığının 11. günde remdesivir tedavisi uygulandığı ve ertesi gün klinik durumu düzelip, oksijen tedavisinin kesildiği rapor edilmiştir (42).

Son haftalarda yayınlanan ve 1059 kişinin dahil edildiği diğer bir çalışmada (538 kişi remdesivir grubu, 521 kişi plasebo), 10 günlük remdesivir tedavisinin (ilk gün 200 mg, sonraki günler 100 mg), plaseboya göre iyileşme süresini hızlandırdığı gözlenmiştir (76). Plasebo grubunun olmadığı 397 hastanın dahil edildiği bir faz III çalışmada ise, 5 günlük remdesivir tedavisinin sonuçlarının, aynı dozlarda (ilk gün 200 mg, sonraki günlerde 100 mg) kullanılan 10 günlük tedaviden anlamlı bir fark göstermediği saptanmıştır (77).

Remdesivir ile ilgili randomize kontrollü ve örneklem sayısı büyük çalışmalar ile ilgili veriler henüz yayınlanmamıştır. Eldeki verilere dayanarak, COVID-19'un tedavisinde remdesivir'in terapötik etkinliği veya güvenlik profili hakkında bir sonuç çıkartmak zor gibi görülmektedir. Ancak yayınlanan çalışmalarda, karaciğer enzim düzeylerindeki artış

ortak bir yan etki olarak bildirilmiştir.

Ribavirin

Guanin analoğu bir ilaçtır ve viral RNA'ya bağımlı RNA polimerazı inhibe ederek etki gösterir. Diğer koronovirüslere karşı etkili olması nedeni ile COVID-19 tedavisi için gündeme gelmiş ise de SARS-CoV-2'e karşı in vitro etkinliği oldukça düşüktür ve viral replikasyonu inhibe etmek için oldukça yüksek dozlarda kullanılması gerekmektedir (43).

Oseltamivir

İnfluenze tedavisi için onay almış nöroamidaz inhibitörü bir ilaçtır. COVID-19 salgınının Çin'de ortaya çıktığı, ancak başlangıçta salgının influenza sanıldığı dönemde hastaların büyük bir kısmı ampirik olarak oseltamivir kullanmasına karşın, SARS-CoV-2'ye yakalanmışlardır (44). Diğer taraftan, oseltamivirin de kullanıldığı karşılaştırılmalı çalışmalarda bu antiviralin herhangi bir yararlılığına rastlanmamıştır (45).

2. Bağışıklık sisteminin modülasyonuna yönelik kullanılan ilaçlar

Kortikosteroidler

Bu grup ilaçların kullanılmasındaki ana amaç, akciğerlerdeki enflamatuvar yanıtı azaltmak ve böylece bunun neden olabileceği akut akciğer hasarının ve akut solunum yetmezliği sendromunun gelişmesini önlemektir. Ancak viral klerensdeki azalma veya sekonder bir enfeksiyonun gelişme riski, bu ilaçların terapötik yararlılıklarını kısıtlayan en önemli risklerdir. COVID-19 hastalarında sistemik kortikosteroid kullanımının araştırıldığı 5 kohort çalışmanın dahil edildiği bir meta-analiz, kortikosteroid tedavisinin mortalite riskini azaltmadığı, pnömoni süresi veya COVID-19 hastalarında hastanede kalış süresi üzerinde de herhangi bir etkisinin olmadığını ortaya konmuştur (46). Bununla birlikte bu çalışmada, kortikosteroid alan COVID-19 hastalarında ateş süresinin, almayan hastalara göre anlamlı derecede düşük olduğu rapor edilmekle birlikte, elde edilen bulgular COVID-19 tedavisinde sistemik kortikosteroidlerin rutin kullanımının gereksiz olduğunu ortaya koymuştur (46).

Orta ve şiddetli akut solunum sıkıntısı sendromu olan 15 kritik COVID-19 hastasından oluşan bir kohort çalışmasında kortikosteroid tedavisinin, arteriyel oksijenasyonunu düzeltirken, genel sağ kalım üzerine etkisinin olmadığı gözlenmiştir (47). Diğer bir kohort çalışmasında ise (toplam 137 hasta), sürekli yüksek ateşi olan veya tomografi görüntülemesinde belirgin kötüleşme gösteren 40 hastaya sitokin fırtınasını önlemek amacıyla intravenöz metilprednizolon (3-5 gün boyunca 30-80 mg/gün) uygulanmıştır. Araştırmacılar, düşük dozlu ve kısa süreli intravenöz metilprednizolon tedavisinin hastaların klinik sonuçları üzerine olumlu etkisinin olmadığını bildirmişlerdir (48).

Her ne kadar kortikosteroidlerin COVID-19'da yararlılıkları ile ilgili bilgiler çok değilse de, diğer viral pnömonilerdeki etkinlikleri bu anlamda bir fikir verebilir. SARS ve MERS hastalarında yapılan gözlemsel çalışmalar bu ilaçların sağ kalım üzerine bir etkilerinin olmadığını, aksine solunum yolundaki viral klerensi geciktirdiği, hiperglisemi, psikoz ve vasküler nekroz gibi komplikasyonlara neden olduğunu ortaya koymuştur (49,50). Diğer taraftan influenza pnömonili 6548 hastayı kapsayan 10 gözlemsel çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde, kortikosteroid tedavisinin gerek mortalite açısından gerekse de sekonder bir enfeksiyon açısından risk oluşturduğu ortaya konmuştur (51). Dolayısı ile kortikosteroidlerin COVID-19 tedavisindeki yararlılıkları şüpheli gibi gözükmektedir, ancak belki de viral enfeksiyonlardan çok bakteriyel enfeksiyonlarda daha fazla yararlı olabilirler (52).

Antisitokin ve immünomodülatör ilaçlar

Aşırı sitokin salıverilmesinin ve immün yanıttaki artışın akciğerler ve diğer organlardaki hasarlardan önemli ölçüde sorumlu olduğu gerçeği nedeni ile, enflamatuvar sitokinleri hedef alan monoklonal antikorlar COVID-19 tedavisi için düşünülebilecek diğer bir yardımcı ilaç grubudur (53). Çin'den bildirilen olgu vakalarında enflamasyon açısından en önemli sitokinin IL-6 olduğu görülmektedir (26). Dolayısı ile IL-6'ya karşı kullanılacak monoklonal antikorların enflamasyonla ilgili basamakları önleyeceği düşünülebilir. Monoklonal antikor IL-6 reseptör antagonisti ***tosilizumab*** FDA tarafından romatoid artrit ve sitokin salıverilme sendromu için onay almış bir ilaçtır.

21 COVİD-19 hastasının dahil edildiği ve hastaların çoğunun tek doz 400 mg tosilizumab aldığı bir çalışmada, hastaların yaklaşık %90'ında solunum fonksiyonlarında düzelme, ateşin hızla düşmesi gibi olumlu sonuçlar gözlenmiştir (54). Çalışmadaki hasta sayısının azlığı ve karşılaştırma grubunun olmaması en önemli eksiklik olmakla birlikte, tosilizumabın yalnız veya kombine kullanıldığı klinik çalışmalar halen devam etmektedir. Fransa'da kritik düzeyde 30 hasta üzerinde yapılan bir diğer çalışmada, tosilizumab'ın kontrole kıyasla mekanik ventilasyon gereksinimini önemli ölçüde azalttığı ve yoğun bakım ünitesi dışında tedavi edilenlerde yoğun bakıma geçiş oranını azalttığı rapor edilmiştir. Ancak tedavinin, mortalite üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı da bu çalışma ile ortaya konmuştur (55). Aksine diğer bir çalışmada (toplam 45 kişi), tosilizumab tedavisinin (20 kişi), yoğun bakıma yatış ve mortalite oranında anlamlı azalmaya neden olduğu bildirilmiştir (80). Şiddetli COVID-19 hastasının (65 kişi) dahil edildiği retrospektif kohort çalışmasında, standart tedaviye eklenen tosilizumabın klinik iyileşme ve mortalite üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir (78). İtalya'da yapılan, COVID-19 ile ilişkili pnömonisi olan, solunum sıkıntısı çeken, fakat mekanik ventilasyon gerektirmeyen 85 hastanın dahil edildiği çalışmada, standart tedaviye ek olarak (hidroksiklorokin, lopinavir/ritonavir; 23 kişi) kombinasyona eklenen tosilizumabın (62 kişi), eğer erken kullanılırsa standart tedavinin etkinliğini arttırdığı gözlenmiştir (79). Mevcut kanıtlar klinik araştırmalar dışında tosilizumab kullanımını desteklemek için yetersiz olmakla birlikte, diğer bir IL-6 reseptör antagonisti olan ve romatoid artrit için onanmış ***sarilumab***, anti-vasküler endotelial growth faktörü ***bevasizumab*** ve antikor inhibe edici terminal komplement olan ***esulizumab*** ile ilgili klinik araştırmalarda halen yürütülmektedir.

İmmün plazma tedavisi

İmmün plazma, enfeksiyondan kurtulmuş kişinin geçirilen enfeksiyona karşı nötrleştirici antikorları içeren bir kan plazmasıdır. İmmün plazmanın SARS ve şiddetli influenza tedavisinde etkinliğini değerlendiren çalışmaların yeniden değerlendirildiği bir meta-analizde mortalitenin azaldığı rapor edilmişse de bu analizdeki birçok çalışmanın düşük kalitede olduğu ve çoğunda kontrol gruplarının bulunmadığı vurgulanmıştır (56).

İmmün plazmanın COVID-19'a karşı kullanımı ile ilgili literatür tarandığında konu ile ilgili çalışmaların hızla arttığı gözlemlenmektedir. Çin'de durumu kritik 10 COVID-19 hastasında, nötralize edici antikor titrlerine (1:640) sahip iyileşen donörlerden elde edilen 200 ml plazma kullanılmıştır (57). Bu hastalar plazmadan önce ayrıca umifenovir, remdesivir, ribavirin, peramivir ve metilprednizolon gibi çeşitli tedaviler de almıştır. Plazma tedavisi uygulanan hastaların 3 gün içinde klinik semptomlarında, göğüs tomografi bulgularında ve lenfosit sayısında düzelmeler olduğu rapor edilmiştir. Plazma tedavisinden 6 gün sonra 7 hastada yapılan testte virüse rastlanamamış ve hastalar taburcu edilmiştir. Bu sonuçlara ek olarak söz konusu tedavinin, herhangi bir yan etkiye de neden olmadığı bildirilmiştir. Yine Çin'de yapılan diğer bir çalışmada, akut solunum sıkıntısı sendromlu 5 kritik hastaya nötrleştirici antikorlar içeren plazma (200-250 ml x 2; 1:1000 antikor miktarı) uygulanmış ve ateş, enflamatuar belirteçler ve tomografi bulgularının plazma tedavisinden sonra düzeldiği gözlenmiştir (58). Bu hastalarda plazma tedavisinin yani sıra viral yükleri negatif olana kadar anti-viral tedavi uygulandığını da belirtmek gerekir. Kore'de akut solunum sıkıntısı sendromlu 2 kritik COVID-19 hastasına lopinavir-ritonavir ve hidroksiklorokin tedavisi uygulanmış, ancak durumlarının kötüleşmesi üzerine tedaviye metilprednizolon ve plazma tedavisi ile devam edilmesine karar verilmiştir (antikor miktarı değerlendirilmemiştir). Bu hastalarda, plazma tedavisi sonrasında viral klerensin yanı sıra hastaların klinik semptomlarında, lenfosit sayılarında ve radyolojik bulgularında iyileşme görülmüş ve hastalar taburcu edilmiştir (59). Geçtiğimiz haftalarda yayınlanan bir çalışmada, durumu kritik olan 25 hastaya uygulanan plazma tedavisi sonrası 19 hastanın klinik durumunun düzeldiği ve bunların 11 tanesinin taburcu edildiği bildirilmiştir (81). Yine durumu kritik 39 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, plazma tedavisinin etkinliği gösterilmiş ve özellikle entübe olmayan hastalarda yararlılığının daha fazla olduğu vurgulanmıştır (83). Aksine Çin'de yapılan bir çalışmada ise, durumu çok kritik 6 hastaya plazma tedavisi uygulanmış ve mortalite açısından herhangi bir düzelme saptanmamıştır. Bu sonuçlardan yola çıkarak araştırmacılar plazma tedavisinin hastalığın son evresinde yararlı olamayacağını belirtmiş ve tedaviye daha erken başlanması gerektiğini belirtmişlerdir (60). Benzer şekilde, Çin'de (Whuan) yapılan çok merkezli randomize klinik bir çalışmada (103 hasta), prognozu çok ciddi olan hastalarda, standart tedaviye

eklenen plazma tedavisinin anlamlı bir etkisinin olmadığı görülmüş ve çalışma planlanan hasta sayısına ulaşılmadan (200 hasta) sonlandırılmıştır (82).

Plazma tedavisi ile ilgili ilk sonuçlar umut verici olsa da çalışmaların gözlemsel ve örnek sayılarının küçük olması bu konuda net bir sonuca varılmasını güçleştirmektedir. Ancak, ülkemiz dahil olmak üzere birçok ülkede plazma tedavisine onay verilmiştir ve bu çalışmaların sonuçlarının tedavinin yararlılığı konusunda yol gösterici olacağı kanısındayız. Diğer taraftan, plazma tedavisi ile ilgili olarak patojen iletimi, alerjik transfüzyon reaksiyonları, transfüzyonla ilişkili dolaşıma aşırı sıvı yüklenmesi ve akut akciğer hasarı gibi potansiyel riskler de göz önünde bulundurulmalıdır (61).

3. Tedavide kullanılan diğer ilaçlar

Koagülasyon Tedavisi

Ciddi ve kritik durumda olan COVID-19 hastalarının sepsise bağlı koagülopati, yaygın damar içi pıhtılaşma veya uzamış yatak istirahatinden kaynaklanan venöz tromboembolizm benzeri komplikasyonlara yatkın olduğu bilinmektedir. Hollanda'da yoğun bakım ünitesindeki 184 kritik COVID-19 hastasında yapılan bir çalışmada, bu hastalarda iskemik inme, sistemik arteriyel emboli ve miyokard enfarktüsü gibi komplikasyonların insidansının %31 olduğu bildirilmiştir (62). Benzer şekilde, Çin'de yoğun bakım ünitesindeki 81 kritik COVID-19 hastası üzerinde yapılan bir çalışmada, venöz tromboembolik komplikasyon insidansının %25 olduğu gözlenmiştir (63). Bu popülasyonda, yüksek seviyelerde olan D-dimer, fibrin yıkım ürünü düzeyleri, enflamatuvar belirteçler, uzamış protrombin zamanı ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı gibi pro-koagülasyon durum göstergelerinin mortalite riski ile yakından ilişkili olduğu bildirilmiştir (26).

Heparin tedavisini konu alan klinik durumu ciddi COVID-19 hastalarında yapılan bir kohort çalışmasında (toplam 449 hasta), tedavinin 28 günlük mortalite oranında anlamlı bir fark ortaya koyamadığı gözlenmiştir (%30,3'e karşı %29,7). Ancak, sepsise bağlı koagülopati kriterlerini karşılayan veya kan D-dimer düzeyi belirgin şekilde yüksek olan hastalarda, heparin

tedavisinin 28 günlük mortalite oranını anlamlı derecede düşürdüğü ortaya konmuştur (%40,0 vs %64,2) (64). Durumu ciddi 42 COVID-19 hastası üzerinde yapılan retrospektif bir kohort çalışmasında ise, heparin tedavisinin viral klerens ve hastanede yatış süresi üzerinde hiçbir etkisi olmadığı rapor edilmiştir (65). Bununla birlikte heparin tedavisi alan grupta kontrol grubuna kıyasla daha yüksek lenfosit seviyeleri ve daha düşük IL-6 düzeyleri saptanmıştır.

DSÖ, ciddi ve kritik durumda olan COVID-19 hastalarında venöz tromboembolizme karşı profilaktik heparin kullanımını önermektedir (3). Ek olarak, Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği sadece yoğun bakım hastalarına değil, hastaneye yatırılan tüm COVID-19 hastaları için kontrendikasyon (aktif kanama, trombosit sayısı <25 x109 / L) yokluğunda profilaktik heparin tedavisini önermektedir (66).

Mezenkimal Kök Hücre Tedavisi

Mezenkimal kök hücre tedavisine ilgi, söz konusu hücrelerin immünomodülatör etkilerine dayanmaktadır. Bu hücrelerin, bağışıklık sistemi tarafından SARS-CoV-2 virüsüne karşı gelişen sitokin fırtınasını hafifletmek için potansiyel anti-enflamatuar etkileri olabileceği düşünülmektedir (67).

Çin'de 7 hastada (1 kritik, 4 ağır ve 2 orta düzeyde hastalık, Ulusal Sağlık Organizasyonu kriterlerine göre) yapılan pilot çalışmada, mezenkimal kök hücre tedavisinin kontrol grubuna oranla tüm hastalarda oksijen satürasyon oranını yükselttiği, 10 gün içinde 3 hastanın (1 şiddetli, 2 orta) taburcu edildiği ve tedavi grubunda herhangi bir komplikasyon görülmediği rapor edilmiştir (68). Bu çalışmada durumu kritik olan hastaların, periferik lenfosit düzeylerinde artış ve enflamatuar sitokin düzeylerinde ise azalma meydana geldiği gözlenmiştir. Araştırmacılar, özellikle kritik derecede ağır olan COVID-19 hastalarının tedavisinde mezenkimal kök hücrelerin intravenöz transplantasyonunun güvenli ve etkili olduğu sonucuna varmışlardır. Konu ile ilgili diğer bir deneyim ise yine Çin'den bildirilmiştir; çoklu organ yetmezliği olan entübe edilmiş 65 yaşında kritik durumda olan bir hastaya mezenkimal kök hücre tedavisi uygulanmıştır (69). Mezenkimal kök hücre tedavisinden önce hastaya

lopinavir/ritonavir, interferon-alfa inhalasyonu, oseltamivir, geleneksel Çin tıbbı (Xuebijing), metilprednizolon, immünoglobulin ve timozin α1 dahil bir ilaç kokteyli verilmiştir. Mezenkimal kök hücre tedavisinden 8 gün sonra virüs testinin negatif sonuçlandığı ve hastanın yoğun bakım ünitesinden kliniğe transfer edildiği rapor edilmiştir.

Bu çalışmada, tedavi sırasında hiçbir yan etki gözlenmediği de belirtilmiştir. Çalışmaların çok az sayıda hasta içermesi, kontrol grubunun eksikliği ve özellikle bu tedavinin bağışıklık sistemi üzerindeki potansiyel uzun vadeli olumsuz etkilerinin çok net bilinmemesi nedeni ile mezenkimal kök hücre tedavisi hakkında olumlu veya olumsuz bir yargıya varmak için erken olduğu kanısındayız.

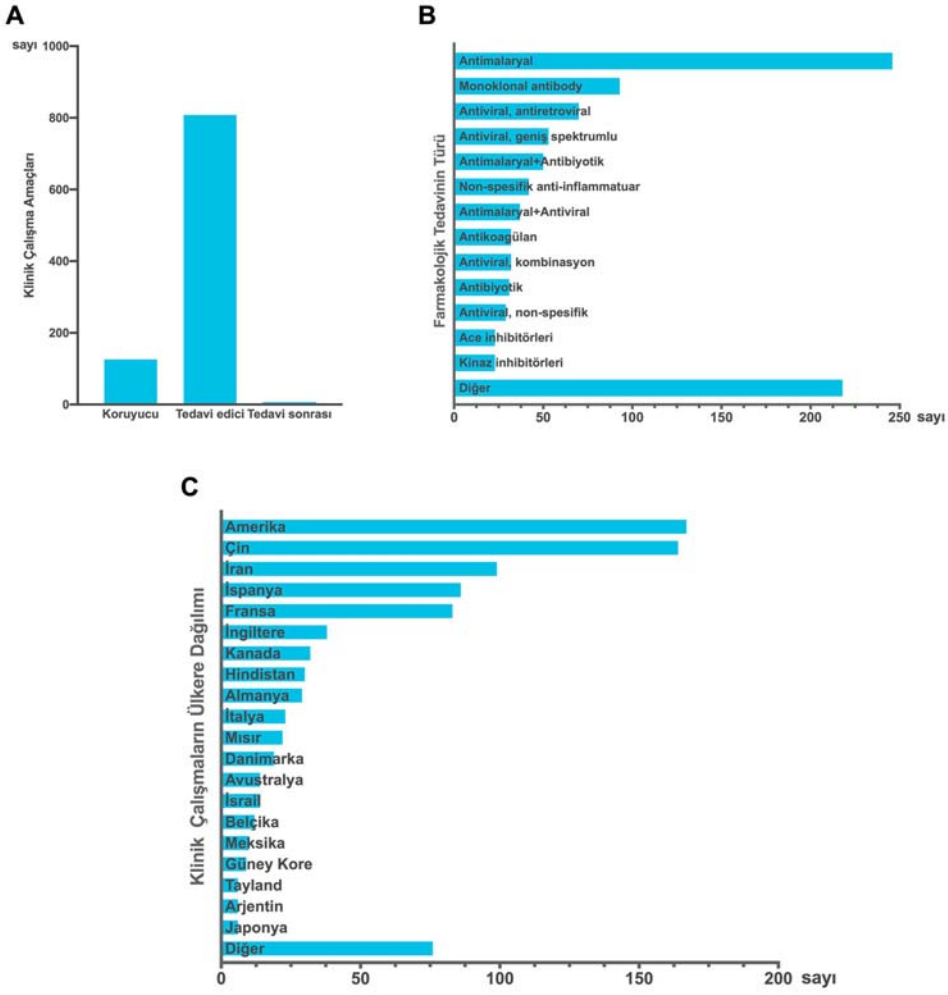
SONUÇ

Yukarıda ifade edildiği gibi Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), COVID-19 için şu anda herhangi bir spesifik tedavi bulunmadığını belirtmiş ve araştırma için kullanılacak tedavilerin sadece onaylanmış, randomize, kontrollü çalışmalarda kullanılmasını önermiştir (3).

Halen tedavide kullanılan ilaçlar daha önce SARS-CoV tedavisinde denenmiş ve/veya kullanılmış ilaçlardır. Aşağıdaki grafiklerden de anlaşılacağı gibi tıp dünyası, önemli bir kısmı hastalığın tedavisine ve korunmasına yönelik yoğun bir araştırma yapmaktadır. Bu makalenin yazıldığı ilk günlerde 900 civarında olan toplam araştırma sayısı, makalenin editöre gönderildiği gün 1052 ulaşmıştır ve bu satırları okuduğunuzda sayının çok daha fazla olacağı şüphesizdir.

Birçok ülkede ulusal meslek kuruluşları klinik deneyimleri ve birtakım eksikliklerine karşın yayınlanmış veriler ve uzman görüşlerini baz alarak hazırlanan COVID-19 tedavi kılavuzlarını kullanmaktadır. Ancak söz konusu kılavuzların, devam eden büyük ölçekli klinik çalışmaların sonuçları yayınlandıkça yeniden şekilleneceğini ve terapötik yararlılıkları daha yüksek protokollerin geliştirileceğini düşünüyoruz.

Şekil 3. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre COVID-19 ile ilgili başlamış ve devam eden çalışmalar (https://www.covid-nma.com/dataviz/; verilerin alındığı tarih 8 Haziran 2020). A) Yürütülen klinik araştırmaların niteliği, B) Klinik araştırmalarda kullanılan ilaçlara göre çalışılan farmakolojik tedaviler, C) Yürütülen klinik araştırmaların ülkeler göre dağılımı.



KAYNAKLAR

1. Fauci AS, Lane HC, Redfield RR. Covid-19 - navigating the uncharted. *N Engl J Med.* 2020;382(13):1268–9.
2. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19) a review. *JAMA*. 2020. https://doi.org/10.1001/jama.2020.6019. [Epub ahead of print].
3. Clinical management of severe acute respiratory infection when COVID-19 is suspected 2020 [Internet]. World Health Organization [erişim 31 Mart 2020]. https://www.who.int/publications-detail/clinical- management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected.
4. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, *et al*. Infectious Diseases Society of America guidelines on the treatment and Management of Patients with COVID-19 [Internet] [erişim 11 Mayıs 2020].https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19- guideline-treatment-and-management/.
5. COVID-19 Rehberi [Internet]. T.C. Sağlık Bakanlığı [erişim 25 Mayıs 2020]. https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/COVID19_Rehberi.pdf?type=file.
6. Savarino A, Boelaert JR, Cassone A, Majori G, Cauda R. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases? *Lancet Infect Dis.* 2003;3(11):722-727. doi:10.1016/S1473-3099(03) 00806-5.
7. Wang M, Cao R, Zhang L, *et al*. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020;30(3):269–71.
8. Yao X, Ye F, Zhang M, *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). *Clin Infect Dis.* 2020. https://doi.org/10.1093/cid/ciaa237.
9. Zhou D, Dai SM, Tong Q. COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. [published online March 20, 2020]. *J Antimicrob Chemother.* 2020; dkaa114. doi:10. 1093/jac/dkaa114;
10. Devaux CA, Rolain JM, Colson P, Raoult D. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? *Int J Antimicrob Agents.* 2020; 105938. doi:10.1016/j. ijantimicag. 2020.105938.

11. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends.* 2020; 14(1):72-73. doi:10.5582/bst.2020.010479.
12. Gautret P, Lagier JC, Parola P, *et al.* Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents.* 2020; 105949.doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
13. Chen Z, Hu J, Zhang Z, *et al.* Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. *medrxiv.*2020;03(22):20040758.
14. Chen J, Liu D, Liu L, *et al.* A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). *J Zhejiang Univ (Med Sci).* 2020;49(2): 215-219. doi:10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03.
15. Magagnoli J, Narendran S, Pereira F, *et al.* Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with Covid-19. *medrxiv.* 2020;04(16):20065920.
16. Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, *et al.* Chloroquine diphosphate in two different dosages as adjunctive therapy of hospitalized patients with severe respiratory syndrome in the context of coronavirus (SARS-CoV-2) infection: preliminary safety results of a randomized, double-blinded, phase IIb clinical trial (CloroCovid-19 study). *medRxiv.* 2020. https://www. medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.07.20056424v1.full.pdf
17. Mahevas M, Tran V-T, Roumier M, *et al.* No evidence of clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients hospitalized for COVID-19 infection with oxygen requirement: results of a study using routinely collected data to emulate a target trial. *medrxiv.* 2020;04(10): 20060699.
18. Perinel S, Launay M, Botelho-Nevers E_, *et al.* Towards Optimization of Hydroxychloroquine Dosing in Intensive Care Unit COVID-19 Patients. *Clin Infect Dis.* 2020;ciaa394. https://doi.org/10.1093/ cid/ciaa394.
19. Schrezenmeier E, Dorner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16(3):155–66.
20. Multicenter collaboration group of Department of S, Technology of Guangdong P. Health Commission of Guangdong Province for chlo-

roquine in the treatment of novel coronavirus p. Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia. *Chin J Tuberc Respir Dis.* 2020;43(3):185–8.
21. Marmor MF, Kellner U, Lai TY, Melles RB, Mieler WF. Recommendations on screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine retinopathy. *Ophthalmology.* 2016; 123(6):1386–94.
22. Meo SA, Klonoff DC, Akram J. Efficacy of chloroquine and hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences.* 2020; 24: 4539-4547.
23. Romão VC, Cruz-Machado AR, Fonseca JE. No evidence so far on the protective effect of hydroxychloroquine to prevent COVID-19: response to the comment by Joob and Wiwanitkit. *Ann Rheum Dis Month.* 2020; 217665:1-11. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217665.
24. Yao TT, Qian JD, Zhu WY, Wang Y, Wang GQ. A systematic review of lopinavir therapy for SARS coronavirus and MERS coronavirus-a possible reference for coronavirus disease-19 treatment option. *J Med Virol.* 2020;92(6):556-563. doi: 10.1002/jmv.25729.
25. Cao B, Wang Y, Wen D, *et al.* A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(19): 1787-99.
26. Zhou F, Yu T, Du R, *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054–62.
27. Li Y, Xie Z, Lin W, *et al.* An exploratory randomized controlled study on the efficacy and safety of lopinavir/ritonavir or arbidol treating adult patients hospitalized with mild/moderate COVID-19 (ELACOI). *medrxiv.* 2020. https://www.medrxiv.org/ content/10.1101/2020.03.19.20038984v2.
28. Wu J, Li W, Shi X, *et al.* Early antiviral treatment contributes to alleviate the severity and improve the prognosis of patients With novel coronavirus Disease (COVID-19). *Journal of Internal Medicine.* 2020;1-11. doi: 10.1111/joim.13063.
29. Kaplan SS, Hicks CB. Safety and antiviral activity of lopinavir/ritonavir-based therapy in human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection. *J Antimicrob Chemother.* 2005;56(2):273–6.
30. Kadam RU, Wilson IA. Structural basis of influenza virus fusion inhibition by the antiviral drug Arbidol. *Proc Natl Acad Sci U S A.*2017;114(2): 206- 214. doi:10.1073/pnas.1617020114.

31. Pécheur EI, Borisevich V, Halfmann P, *et al*. The synthetic antiviral drug arbidol inhibits globally prevalent pathogenic viruses. *J. Virol.* 2016; 90 (6):3086–3092.
32. Hulseberg CE, Fénéant L, Szymanska de Wijs KM, *et al.* Arbidol and other low-molecular-weight drugs that inhibit Lassa and Ebola viruses. *J. Virol.* 2019;93 (8):e02185–18.
33. Wang Z, Yang B, Li Q, Wen L, Zhang R. Clinical features of 69 cases with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *Clin. Infect.* Dis. 2020; ciaa272:1-9. https://doi.org/10.1093/cid/ciaa272.
34. Deng L, Li C, Zeng Q, *et al.* Arbidol combined with LPV/r versus LPV/r alone against corona virus disease 2019: a retrospective cohort study. *J. Infect.* 2020; S0163-4453(20)30113-4.doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.002.
35. Sissoko D, Laouenan C, Folkesson E, *et al.* Experimental treatment with favipiravir for Ebola virus disease (the JIKI trial): a historically controlled, single-arm proof-of-concept trial in Guinea. *PLoS Medicine.* 2016; 13: e1001967. doi: 10.1371 /journal.pmed. 1001967.
36. Chen C, Huang J, Cheng Z, *et al.* Favipiravir versus arbidol for COVID-19: a randomized clinical trial. *Medrxiv.* 2020. Website https://www.medrxiv.org/content/medrxiv/early/2020/04/08/2020.03.17.20037432.full.
37. Cai Q, Yang M, Liu D, *et al.* Experimental treatment with favipiravir for COVID-19: an open-label control study. *Engineering.* 2020. doi: 10.1016/j.eng.2020.03.007
38. Warren TK, Jordan R, Lo MK, *et al.* Therapeutic efficacy of the small molecule GS-5734 against Ebola virus in rhesus monkeys. *Nature.* 2016; 531(7594):381–5.
39. Mulangu S, Dodd LE, Davey RT Jr, *et al.* A randomized, controlled trial of Ebola virus disease therapeutics. *N Engl J Med.* 2019;381(24):2293–303.
40. Grein J, Ohmagari N, Shin D, *et al.* Compassionate use of Remdesivir for patients with severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007016.
41. Lescure FX, Bouadma L, Nguyen D, *et al.* Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: a case series. *Lancet Infect Dis.* 2020; S1473–3099(20):30200–0.
42. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, *et al.* First Case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N Engl J Med.* 2020; 382(10):929–36.
43. Dong L, Hu S, Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease

2019 (COVID-19). Drug Discoveries & Therapeutics. 2020;14(1):58-60. DOI: 10.5582/ddt.2020.01012.
44. Wang D, Hu B, Hu C, *et al.* Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. JAMA. 2020;323(11):1061-1069. doi:10.1001/jama.2020.1585.
45. ClinicalTrials.gov. [Internet]. [erişim 18 Mart 2020].https://clinicaltrials.gov/.
46. Lu S, Zhou Q, Huang L, *et al.* Effectiveness and Safety of Glucocorticoids to Treat COVID-19: A Rapid Review and Meta- Analysis. *medrxiv.*2020; 04(17):20064469.
47. Zhou W, Liu Y, Tian D, *et al.* Potential benefits of precise corticosteroids therapy for severe 2019-nCoV pneumonia. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5(1):18.
48. Liu K, Fang YY, Deng Y, *et al.* Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J.* 2020. https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000744.
49. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med.* 2006;3(9):e343. doi:10.1371/journal.pmed.0030343.
50. Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, *et al.* Saudi Critical Care Trial Group. Corticosteroid therapy for critically ill patients with Middle East respiratory syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;197(6):757-767. doi:10.1164/rccm.201706-1172OC.
51. Ni YN, Chen G, Sun J, Liang BM, Liang ZA. The effect of corticosteroids on mortality of patients with influenza pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2019;23(1):99. doi:10.1186/ s13054-019-2395-8.
52. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet.* 2020;395 (10223):473-475. doi:10.1016/S0140-6736(20) 30317-2.
53. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ; HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;395(10229): 1033-1034. doi:10.1016/S0140- 6736(20)30628-0).
54. Xu X, Han M, Li T, *et al.* Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *chinaXiv.* 2020;202003(00026):v1.doi:10.12074/202003.00026.
55. Roumier M, Paule R, Groh M, Vallee A, Ackermann F. Interleukin-6

blockade for severe COVID-19. *medrxiv.* 2020;04(20):20061861.
56. Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, *et al.* The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis. *J Infect Dis.* 2015; 211(1):80–90.
57. Duan K, Liu B, Li C, *et al.* Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020; 202004168.
58. Shen C, Wang Z, Zhao F, *et al.* Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma. *JAMA.* 2020;323(16): 1582–89.
59. Ahn JY, Sohn Y, Lee SH, *et al.* Use of convalescent plasma therapy in two COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome in Korea. *J Korean Med Sci.* 2020;35(14):e149.
60. Zhang B, Liu S, Tan T, *et al.* Treatment with convalescent plasma for critically ill patients with SARS_CoV_2 infection. *Chest.*2020;S0012_ 3692(20):30571_30577.
61. COVID-19 Treatment Guidance Writing Group [Internet]. JHMI clinical guidance for available pharmacologic therapies 2020 [erişim 25 Mart 2020]. https://www.hopkinsguides.com/hopkins/view/Johns_Hopkins_ABX_Guide/540747/all/Coronavirus_COVID_19__SARS_CoV_2_.
62. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, *et al.* Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases. *Transl Res.* 2020; S1931-5244(20):30070-0. doi: 10.1016/j.trsl.2020.04.007.
63. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020. https://doi.org/10.1111/jth.14830.
64. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1094–99.
65. Shi C, Wang C, Wang H, *et al.* Clinical observations of low molecular weight heparin in relieving inflammation in COVID-19 patients: A retrospective cohort study. *medrxiv.* 2020. https://doi.org/10. 1101/ 2020.03.28.20046144.
66. Thachil J, Tang N, Gando S, *et al.* ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1023–26.

67. Xu X, Ong YK, Wang DY. Role of adjunctive treatment strategies in COVID-19 and a review of international and national clinical guidelines. *Military Medical Research.* 2020;7(22):1-18.https://doi.org/10.1186/s40779-020-00251-x.
68. Leng Z, Zhu R, Hou W, *et al.* Transplantation of ACE2- Mesenchymal stem cells improves the outcome of patients with COVID-19 pneumonia. *Aging Dis.* 2020;11(2):216–28.
69. Liang B, Chen J, Li T, *et al.*, Clinical remission of a critically ill COVID-19 patient treated by human umbilical cord mesenchymal stem cells. *ChinaXiv.* 2020; 202002:00084.
70. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, *et al.*, Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State. *JAMA.* 2020; e208630. doi: 10.1001/jama.2020.8630
71. Ramireddy A, Chugh HS, Reinier K. *et al.*, Experience with Hydroxychloroquine and Azithromycin in the COVID-19 Pandemic: Implications for QT Interval Monitoring. *Medrxiv.* https://doi.org/10.1101/2020.04.22.20075671
72. Mercuro NJ, Yen CF, Shim DJ, *et al.*, Risk of QT Interval Prolongation Associated With Use of Hydroxychloroquine With or Without Concomitant Azithromycin Among Hospitalized Patients Testing Positive for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020; e201834. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1834.
73. Hung IF-N, Lung K-C, Tso EY-K, *et al.*, Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir–ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet.* 2020; 395:1695-1704.
74. Zhu Z, Lu Z, Xu T, *et al.*, Arbidol monotherapy is superior to lopinavir/ritonavir in treating COVID-19. *Journal of Infection.* 2020; 10; S0163-4453(20)30188-2. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.060.
75. Lian N, Xie H, Lin S, *et al.*, Umifenovir treatment is not associated with improved outcomes in patients with coronavirus disease 2019: a retrospective study. *Clinical Microbiology and Infection.* 2020; 25: S1198-743X(20)30234-2. doi: 10.1016/j.cmi.2020.04.026.
76. Beigel JH, Tomashek KM, Lori E, *et al.*, Remdesivir for the Treatment of Covid-19-Preliminary Report. *The New England Journal of Medicine.* 2020; NEJMoa2007764. doi: 10.1056/NEJMoa2007764.

77. Goldman JD, Lye DCB, Huiet DS, *et al.*, Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *The New England Journal of Medicine.* 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2015301.
78. Campochiaro C, Della-Torre E, Cavalli G, *et al.*, Efficacy and Safety of Tocilizumab in Severe COVID-19 Patients: A Single-Centre Retrospective Cohort Study. *Eur J Inter Med.* 2020; 76:43-49. doi:10.1016/j.ejim.2020.05.021.
79. Capra R, De Rossi N, Mattioli F, *et al.*, Impact of low dose tocilizumab on mortality rate in patients with COVID-19 related pneumonia. *Eur J Intern Med.* 2020; 76:31-35. doi: 10.1016/j.ejim.2020.05.009.
80. Klopfenstein T, Zayet S, Lohse A, *et al.*, Tocilizumab Therapy Reduced Intensive Care Unit Admissions and/or Mortality in COVID-19 Patients. *Med Mal Infect.* 2020; S0399-077X(20)30129-3. doi:10.1016/j.medmal.2020.05.001.
81. Salazar E, Perez KK, Ashraf M, *et al.*, Treatment of COVID-19 Patients with Convalescent Plasma. *Am J Pathol.* 2020; S0002-9440(20)30257-1. doi: 10.1016/j.ajpath.2020.05.014.
82. Li L, Zhang W, Hu Y, *et al.*, Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020.doi:10.1001/jama.2020.10044.
83. Liu STH, Lin HM, Baine I, *et al.*, Convalescent plasma treatment of severe COVID-19: A matched control study. *medRxiv.* 2020.doi.org/10.1101/2020.05.20.20102236.
84. Fung TS, Liu DX. Coronavirus infection, ER stress, apoptosis and innate immunity. *Frontiers in Microbiology.* 2014; 5(296): 1-13.https://doi.org/10.3389/fmicb.2014.00296.

BÖLÜM 13

İmmün (Konvelesan) Plazma Tedavisi

Doç. Dr. Yasemin HEPER

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
yheper@uludag.edu.tr

İMMÜN (KONVELESAN) PLAZMA TEDAVİSİ

Covid-19 için immün plazma nasıl hazırlanır? Kimler immün plazma bağışçısı olabilir?

İmmün plazma endikasyonları

İmmün plazma komplikasyonları

Covid-19'da İmmün plazma'nın etkinliği

Kaynaklar

Anahtar kelimeler: Covid-19, konvelesan plazma, immün plazma

Keywords: COVID-19, convalescent plasma, immun plasma

İMMÜN (KONVELESAN) PLAZMA TEDAVİSİ

İmmün plazma (İP), bir enfeksiyonu geçirip iyileşmiş olan kişilerden, bu enfeksiyon etkenine karşı gelişen iyileştirici/koruyucu antikorların hastaya nakledilmesi amacıyla alınan plazmayı ifade eder. Bu plazma has-taya transfüze edilerek iyileşmesine katkı sağlanması veya enfeksiyondan korunması (pasif immünizasyon) hedeflenir. Sıklıkla kullanım amacı korunma değil, iyileşmeye katkı sağlamaktır.

Oldukça eski bir yaklaşım olup 1880'lara uzanan bir geçmişi vardır (1,2). 1919 İnfluenza pandemisinde uygulandığı gibi daha yakın tarihlerde yaşanan İnfluenza salgınları, SARS, MERS, Kırım Kongo Kanamalı Ateşi ve yakın zamanlarda Ebola gibi pek çok enfeksiyon hastalığında kullanılmıştır (3)(4)(5)(6)(7)(8). Sıklıkla etkili bir tedavinin veya aşının olmadığı çaresiz durumlarda, kurtarma tedavisi olarak başvurulmuştur. Çeşitli hastalıklardaki etkinliği ile ilgili kaliteli, randomize kontrollü çalışma yoktur. Bu nedenle etkinliği daha çok küçük olgu serilerine dayalı gözlemsel çalışmalara dayandırılmaktadır. Standardize bir yöntem de değildir.

Bir enfeksiyon etkenine karşı gelişen farklı türde, farklı etkileri olan antikorlar söz konusu olduğu gibi, her iyileşen bireyde de antikor düzeyleri ve özellikleri aynı olmayabilir. Farklı özellikteki antikorlara örnek vermek gerekirse, örneğin Hepatit B enfeksiyonunda Anti-HBs koruyucu iken, Anti-HBe ve Anti-HBc değildir. Yine HIV'de koruyucu ve tedavi edici olmayan Anti-HIV ve Hepatit C enfeksiyonundaki Anti-HCV örnek olarak verilebilir. Covid-19'da serolojik yanıt ile ilgili bilgiler henüz yeterli değildir, ancak hızla artmaktadır.

Bireyler arasında antikor yanıtlarında farklılıklar olduğu bilinmektedir. Bu nedenle iyileşen bireylerden alınan plazmaların ticari olarak toplanıp havuzlanması ve antikor düzeylerinin titre edilip standart dozlarda standart ürünler hale getirilmesi mümkün olsa da, pratikte beklenmeyen salgın durumlarında buna zaman ve fırsat kalmamakta, iyileşmiş hastalardan -aynı kan bağışında olduğu gibi- plazma alınıp Taze Donmuş Plazma (TDP) hazırlanarak hastalara verilmektedir. Bu da her plazmanın aynı olmaması, dolayısıyla etkinliğinin de farklı olma olasılığına yol açar. İP

tedavisini değerlendirirken veya planlarken bu ayrıntıların akılda tutulması gerekir.

Terminoloji olarak "konvelesan plazma" ve "hiperimmün plazma" terimleri karışmakta, nadir olmayarak yanlış veya birbirinin yerine kullanılmaktadır. Gerek bu kitapta, gerekse ulusal rehberlerimizde İP olarak adlandırdığımız *konvelesan plazma*,viral enfeksiyondan yeni iyileşmiş kişilerden alınan plazma olup, virüse yönelik yüksek titrelerde poliklonal antikorlar içerdiği öngörülen plazmadır. *Hiperimmün plazma* ise hastanın enfeksiyonu ne zaman geçirdiğinden bağımsız olarak, dolaşımlarında etkene yönelik yüksek titrede"nötralizan antikor" (viral nötralizasyon yapan antikor) olduğu saptanmış bireylerden alınan plazmadır. Genellikle hiperimmün plazmadan proflaksi amacıyla kullanılan preparatlar (hiperimmün gamaglobulin preparatları) elde edilir, ancak tedavide de kullanılabilir.

Viral nötralizasyon plazmadaki antikorların virüsle ilgili immün yanıttaki etkilerinden sadece birisidir. Dolaşımda veya bağışçıdan alınan plazmada bulunan etkene karşı oluşmuş antikorlar virüsü yok etmeye yönelik immün yanıtta birkaç şekilde rol oynayabilir (9):

1-Viral nötralizasyon: Nötralizan antikor ile kaplanmış olan virüsün özgül reseptörüne bağlanamaması, böylece de hücreyi enfekte edememesi söz konusudur.

2- Bazı antikorlar komplemanın klasik yolağını aktive ederek virolizise yol açabilir.

3- Viral partiküllere bağlanan antikorlar, virüsün antijen sunan bağışıklık hücrelerine alınmasını kolaylaştırarak antijen sunumuna katkı sağlar ve hücresel immün yanıtı tetikler.

4- Antikor bağımlı hücresel sitotoksisite: Enfekte hücre yüzeyine bağlanan antikorlar doğal öldürücü hücreler (Naturel Killer - NK hücreleri) üzerinden enfekte hücrelerin ölümüne yol açar.

Viral nötralizasyon özel laboratuar koşulları gerektiren ve çok da kolay olmayan nötralizasyon testleri ile ölçülebilir, ancak diğer üçü nötralizasyon testleri ile ölçülemez.

Dolaşımda veya aktarılan İP'da bulunan antikorların etkisi her zaman olumlu olmayabilir. Pek çok viral enfeksiyonda, başta Dangue ve Respiratuvar Sinsityal Virüs enfeksiyon ve aşıları ile ilgili çalışmalarda görüldüğü gibi, invitro koşullarda ve hayvan çalışmalarında gösterilen"antikor bağımlı alevlenme" (ABA) fenomeni söz konusu olabilir. Bu etki antikor bazlı tedaviler (İP, hiperimmün plazma, monoklonal antikorlar gibi) ve aşılarda çok önem taşır. Etkene yönelik yeteri kadar nötralizan etkisi olmayan antikorların virüsü yok etmek yerine hücre içine girişini arttırıcı ve zarar verici immün mekanizmaları tetiklemesi mümkündür (10–13). Antikorun türü yanında dozu da bu fenomende rol oynar.

Koronavirüslerle yapılan invitro çalışmalar, korona virüs enfeksiyonlarında da ABA'nın söz konusu olabileceğini göstermiş ve bunun moleküler mekanizmaları incelenmiştir (11). Benzer epitoplara sahip akraba virüslerle önceden geçirilmiş enfeksiyon varsa ABA gelişerek daha ağır klinik tablolara yol açabileceği düşünülmektedir (13). ABA geliştiğinde lenfopeni, akut akciğer hasarı ve sitokin fırtınası gibi Covid-19'da mortaliteye götürebilen giden yolaklar tetiklenebilir. İP verilmesine rağmen sitokin fırtınasına giren ve kaybedilen hastalarda bunun doğal olarak mı, yoksa İP'nın etkisiyle mi oluştuğunu anlama olanağımız yoktur, ancak teorik olarak mümkün olabileceği akılda tutulmalıdır.

İP verildiğinde sadece bu antikorlar değil, anti-inflamatuar sitokinler, pıhtılaşma faktörleri, doğal antikorlar, defensinler, pentraksinler ve daha birçok protein de nakledilmektedir. Virüse etkili antikorlar yanında tüm bunların immünmodülatör etkileri de söz konusudur (14). Anlaşılacağı gibi İP verildiğinde yukarıda bahsedilen immün olayların tümünün etkili olabileceği öngörülebilir.

Literatürde uygulamalara bakıldığında bazı yayınlarda İP bağışçısında nötralizan veya diğer antikorlara bakıldığı, bazılarında bunların belli bir titrenin üzerinde olması durumunda İP hazırlandığı görülmektedir. İP için kabul edilen eşik değerler ülkeye/merkeze göre değişebilmekte, hatta antikor varlığı araştırılmadan enfeksiyonu geçirenlerden doğrudan da İP hazırlanabilmektedir. Ek olarak verilen dozlar da değişiklik göstermektedir. Bu nedenlerle bile yukarıda da değinildiği gibi farklı çalışmalardan İP etkinliği ile ilgili genel bir sonuca ulaşmak çok güçtür.

Çeşitli enfeksiyonlarda (İnfluenza, SARS, MERS, Ebola vs gibi) İP kullanımının mortaliteyi azalttığı, mekanik ventilasyon, yoğun bakım ve hastanede yatış süresini kısalttığı, viral klerensin daha erken geliştiğini bildiren olgu serileri mevcuttur. Sıklıkla kurtarma veya deneysel tedavi olarak uygulanmış olup genel bir sonuç çıkarmak mümkün gözükmemektedir. Geniş çapta kontrollü randomize çalışmalar olmamakla birlikte, dikkatli bir literatür değerlendirmesi ile bazı meta-analizler yayınlanmıştır. Ağır ve akut viral solunum yolları enfeksiyonlarında İP'nın etkinliğinin incelendiği bir meta-analizde SARS, H1N1 2009 İnfluenzası, H1N1 İspanyol gribi ve H5N1 Avian İnfluenzada İP kullanımının toplam mortaliteyi plasebo veya hiç tedavi verilmeyenlere göre azalttığı gösterilmiş, bu etkinin özellikle semptomların başlangıcında, yani erken dönemde verilmesi durumunda daha belirgin olduğuna dikkat çekilmiştir (15). Öte yandan benzer başka bir meta-analiz İP'nın mortaliteye etkisininin minimal veya olmadığı yönünde sonuca varmıştır (9). Benzer çelişkili sonuçlar hastane veya yoğun bakımda yatış süreleri, mekanik ventilasyon ihtiyacı, viral klerens süresi gibi parametreler için de geçerlidir. Genelde çalışmaların kanıt düzeyleri düşük, hatta çok düşük olup, kontrol grupları yoktur ve bias da diğer bir sorundur (1).

İçinde bulunduğumuz salgında da Covid-19'a özgül etkin bir tedavinin henüz bulunmamış olması İP tedavisini tekrar gündeme getirmiştir. Salgının daha ilk haftalarında SARS'dan elde edilen deneyimlere dayanarak Çin'de İP kullanılmaya başlandığı bilinmektedir (16). 28 Ocak 2020'de Dünya Sağlık Örgütü Covid-19'da da önceki salgınlarda (SARS, MERS vs) olduğu gibi İP tedavisinin kullanılabileceğini deklare etmiş, 24 Mart 2020'de Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) ulusal düzeyde İP çalışması başlatmış ve kullanımına onay vermiştir (17,18). Ülkemizde Sağlık Bakanlığı 1 Nisan 2020'de konu ile ilgili bir tebliğ yayınlamış, hemen ardından da "İmmün (konvelesan) Plazma Tedarik ve Klinik Kullanım Rehberi"ni yayınlamıştır. Bu rehber şu ana kadar bir kez revize edilmiştir (19).

Covid-19 için immün Plazma nasıl hazırlanır? Kimler immün Plazma bağışçısı olabilir?

İP bağışı bir tür kan bağışıdır. Bu nedenle İP bağışçısının öncelikle kan bağışı için gereken tüm koşulları sağlaması gerekir. Genel olarak sorgulama,

muayene ve tarama testleri rutin kan bağışından farksızdır. Her iyileşen Covid-19 hastası İP bağışlayamaz. Plazma ile gelişebilen "Transfüzyon İlişkili Akut Akciğer Hasarı" riski nedeniyle gebelik öyküsü olan kadınlar tercih edilmez. Bağışçı erkek veya hiç gebelik öyküsü olmayan kadın olmalıdır. Gebelik öyküsü olan kadınlar HLA antikorlarının taranması ve negatif saptanması durumunda İP bağışlayabilir, ancak bu her yerde yapılan bir test olmadığından pratik değildir. İP bağışçısı olabilmek için ek olarak Covid-19 ile ilgili bazı koşulların da sağlanması gerekir. Covid-19 tanısı sadece klinik olarak değil, mutlaka laboratuvar testi ile (PCR veya antikor pozitifliği) konmuş olmalı ve klinik iyileşmenin üzerinden de en az 14 gün geçmiş olmalıdır. Ayrıca iyileşmenin kanıtı olarak nazofarenks sürüntüsünden yapılmış ve negatif sonuçlanmış olan iki PCR sonucu olmalı, sonuncusu da bağış tarihinden en çok 48 saat öncesine ait olmalıdır. Negatif PCR test sonucu yok ise (tüm hastalara bakılmadığından), İP bağışı için klinik iyileşmenin üzerinden 28 gün geçmesi beklenmelidir(19).

İP Türk Kızılay'ına bağlı Bölge Kan Merkezlerinde veya provizyon almak koşuluyla, yetkilendirilmiş Süreli Bölge Kan Merkezlerinde alınır. İP bağışçılarının koordinasyonları merkezi olarak, il düzeyinde İl Sağlık Müdürlükleri içinde oluşturulmuş birimlerce yapılarak bu kişilerin istismarı önlenmeyeçalışılmaktadır. İP bağışı da, kan bağışı gibi gönüllülük esasına dayanır. İP bağışı için gelen bağışçılara rutin kan bağışındaki formlara ek olarak özel bir İP sorgulama formu ve yine İP için özel bir bilgilendirme ve onam formu doldurtulup imzalatılır (19).

Sadece plazma alınacağından plazma aferez yöntemi ile alınmalıdır. Bir İP bağışçısı 7-10 gün arayla bir ayda en çok üç kez plazma verebilir. Bir defada alınan plazma miktarı 200-600 ml arasında olabilir ve alınan plazma her biri 200 ml olacak şekilde torbalanıp saklanır. Bir bağışçıdan bir ay içinde en çok 1800 ml plazma alınabilir. İP bağışı tamamen gönüllülük esasına dayandığından, bağışçı istemez ise birden fazla defa bağış yapmaya gitmek zorunda değildir.

İP aynı TDP gibi, özel derin dondurucularda üç yıla kadar saklanabilir ve ihtiyaç durumunda eritilerek doğrudan kullanılır. Ancak acil bir durum söz konusu olduğunda alınan İP dondurulmadan hemen kullanılacak ise hemen hemen daima ölümle sonuçlanan "Transfüzyona Bağlı Graft-versus-

Host Hastalığı" riski nedeniyle mutlaka ışınlanarak kullanılmalıdır. TDP'de olduğu gibi, dondurulmuş İP'de ışınlamaya gerek yoktur.

İdeal olarak İP bağışı için gelen kişilerde veya hazırlanan İP'larda antikor varlığı test edilmeli, bunların nötralizan antikor olup olmadığı ve titresi araştırılmalıdır. Nötralizan antikor bakmak kolay değildir ve özel laboratuar koşulları gerektirir. Ayrıca genel olarak antikor varlığını araştırmak açısından da özellikle yeni etkenlerle ortaya çıkan ani salgınların (Covid-19 gibi) erken dönemlerinde henüz güvenilir test yöntemleri veya kitleri mevcut olamadığından bu mümkün olmayabilir. Bu şekilde antikor bakılmadan hazırlanıp transfüze edilen İP'nın etkinliği de sağlıklı bir şekilde değerlendirilemez. Covid-19 enfeksiyonu geçirenlerin ne kadarında nötralizan antikor geliştiği, bunların plazmada kalış süresi gibi seroloji ile ilgili pek çok konu henüz iyi bilinmemekte ve araştırmalar sürmektedir.

İmmün plazma endikasyonları

İP etkinliği kanıtlanmamış bir tedavi olduğundan sıklıkla kurtarma tedavisi olarak ele alınır ve kritik hastalarda kullanılmakta olup henüz bu tedavinin endike olduğu hasta gruplarını tanımlayan kontrollü bir çalışma da yoktur. Ancak diğer enfeksiyonlar ile ilgili çalışmalar İP'nın sitokin fırtınası gibi ağır durumlarda verilmesinin yararı olmadığını, hatta zarar verebileceğini, klinik tablo ağırlaşmadan verilmesinin daha uygun olacağını göstermiştir. SARS salgınında hastaların sağ kalımının, İP verilirken PCR (+) ancak seronegatif olanlarda, antikorları pozitifleşmiş hastalara kıyasla belirgin olarak (üç misli) daha fazla olduğunu göstermiş, ayrıca ilk 14 günde verilmesinin de 14 günden sonra verilmesine göre daha yararlı olduğunu ortaya koymuştur(10). Gerek FDA gerekse güncel rehberimiz İP'nın özellikle sitokin fırtınasında olan ağır hastaya verilmemesini, klinik tablonun 7-14 günlerinde olan riskli hastalarda mevcut tedavilere ek olarak kullanılmasını önermektedir.

Klinik, görüntüleme yöntemleri ve laboratuvara dayalı olarak kesin veya kuvvetle olası Covid-19 tanısı olan ve aşağıdaki riskli bulgulardan bazıları ortaya çıkan 18 yaş üzeri hastalara İP verilebilir (19):

- 7. günde halen düşmeyen ateş

- COVID-19 ile uyumlu BT bulguları olup 24-48 saat içinde akciğer infiltrasyonunda >%50 artış

- Solunum sayısı > 30/dakika

- PaO2 / FiO2 <300 mm Hg

- 5 litre/dakika ve u_stu_nde nazal oksijen desteğine rağmen oksijen saturasyonu <%90 veya parsiyel oksijen basıncı <70 mm Hg

- Mekanik ventilasyon ihtiyacı

- SOFA skorunda en az 2 puanlık artış

- Vazopressör ihtiyacı

- Hızlı klinik progresyon beklenen hastalar

- Kötü prognostik parametreleri olan hastalar (ciddi lenfopeni; ciddi CRP yüksekliği, ESH, ferritin, LDH, D-dimer yüksekliği)

İP endikasyonu, enfeksiyon hastalıkları, göğüs hastalıkları ve yoğun bakım uzmanı olmak üzere 3 uzmanın ortak onayı ile konur. Hasta veya birinci derece yakınından bu amaçla hazırlanmış özel bilgilendirilmiş onam formu ile onam alınmalı ve yine özel hazırlanmış izlem formu doldurulmalıdır. İP dozu 200 ml olup, gereğinde 48 saat sonra ikinci bir kez verilebilir. Maksimum doz 600 ml, yani üç ünite olarak belirtilmektedir. Ancak Covid-19 için henüz yeterli verinin olmadığı İP kullanımında gerek endikasyon, gerekse dozların zamanla değişebileceği akılda tutulmalı ve güncel yayınlar ve rehberler izlenmelidir.

İmmün plazma komplikasyonları

Genel olarak bakıldığında beklenen komplikasyonlar TDP transfüzyonu ile aynıdır. İP kullanımı ile ilgili olgu serileri de bunu desteklemektedir. Gebelik öyküsü olan kadınlardan bağış kabul edilmediği sürece Transfüzyon İlişkili Akut Akciğer Hasarı beklenmez. Verilen volüm düşük olduğundan, çok yüksek riskli hastalar dışında volüm yüklenmesi için de aynı şey söylenebilir. Transfüzyona bağlı bir enfeksiyonun bulaşma riski

her transfüzyonda olduğu kadardır. Nonhemolitik Febril Reaksiyon gelişebilir, antipiretik ile düzelir. Her TDP transfüzyonunda olduğu gibi alerji riski söz konusu olabilir. En çok korkulan alerjik reaksiyon olan anaflaksi özellikle IgA eksikliği olan hastalarda söz konusu olabilir. IgA eksikliği olan kişilerde sadece TDP veya İP ile değil, her türlü kan komponentinin transfüzyonunda anaflaksi riski vardır. Ancak transfüzyonla ilgili hiçbir rehber transfüzyon planlanan her hastaya IgA bakılmasını önermemektedir. Öneri, transfüzyon sırasında bir kez bile olsa anaflaksi veya anaflaktiod reaksiyon geçirenlerde IgA bakılması şeklindedir. Her ne kadar İP rehberimizde İP verilecek hastalarda IgA düzeyi bakılması istense de bu pratikte anlamlı gözükmemektedir. IgA düzeyi her yerde hemen ölçülemediği gibi, anaflaksi riski herhangi bir transfüzyondan fazla değildir. Sonuçta IgA düzeyi bakılabiliyorsa bakılması yararlıdır, ancak nasıl herhangi bir türde transfüzyon yapılacak her hastaya IgA bakılmıyorsa, bakılamaması İP transfüzyonuna engel olmamalıdır. Daha önce transfüzyonlar almış ve anaflaksi / anaflaktoid reaksiyon gelişmemiş bir hastada IgA bakmanın zaten pratik bir anlamı da yoktur.

Covid-19'da İmmün plazma'nın etkinliği

Günümüze kadar Covid-19'da İP kullanımı ile ilgili bazı olgu serileri yayınlanmış olsa da genel bir sonuç çıkarmak henüz mümkün değildir(14,16,20). Önümüzdeki aylarda Çin'in yanında Avrupa, Amerika Birleşik Devletleri, Amerika ve Asya'daki çeşitli ülkelerden giderek artan sayıda veri hızla gelecektir. Ülkemizde İP verilen tüm olgular ve bunlara ait detaylı veriler Sağlık Bakanlığına online olarak hemen iletilmektedir. Ülke çapında İP ile ilgili verilerimizin yakın zamanda paylaşılması umulmaktadır. Ancak yine de Covid-19'da İP ile ilgili randomize kontrollü çalışmalar yapmak güç olduğundan, kanıt değeri yüksek sonuçlara ulaşılamayabilir. Şu ana kadar yayınlanmış olan ve Covid-19 için İP'nın etkinliğinin değerlendirildiği iki meta-analize baktığımızda yine etkinliği ile ilgili net çıkarımlar yapılamadığını, ancak en azından güvenli bir tedavi olarak değerlendirildiğini görebiliriz(21,22). Halen 47 çalışmanın yürütülmekte olduğu, bunlardan 22 tanesinin randomize kontrollü klinik çalışma olduğu bildirilmiştir (22, 23).

Önümüzdeki dönemlerde tekrar pikler yapma olasılığı nedeniyle şimdiden

Covid-19 İP stoklarımızı hazırlamak, önümüzdeki aylarda kolayca ulaşılabilir hale geleceğini umduğumuz güvenilir test yöntemleri ile antikor düzeylerine bakılarak daha standart ürünler hazırlamak yararlı olabilir. Ancak SARS-CoV-2'nin beklendiği gibi çeşitli mutasyonlar nedeniyle zaman içinde farklı ülke ve bölgelerde farklı varyantlarının veya suşlarının oluştuğu bilinmektedir. Dolayısıyla uzunca bir süre önce elde edilip depolanmış veya farklı bir bölgeden getirilmiş İP'nın lokal ve güncel suşlara etkili olup olmayacağı da diğer bir bilinmeyendir (24, 25).

En azından şu an için etkili bir aşı veya özgül bir antiviral ajan bulunana kadar İP'nın pek çok bilinmeyene rağmen, kullanılmış olduğu diğer enfeksiyonlara benzer şekilde Covid-19'da da riskli hastalarda yararlı olabileceği umulan bir destek ve kurtarma tedavisi konumunda olduğu söylenebilir.

KAYNAKLAR

1. Sullivan HC, Roback JD. Convalescent Plasma: Therapeutic Hope or Hopeless Strategy in the SARS-CoV-2 Pandemic. *Transfus Med Rev.* Published online 2020. doi:10.1016/j.tmrv.2020.04.001
2. Brown BL, McCullough J. Treatment for emerging viruses: Convalescent plasma and COVID-19. *Transfus Apher Sci.* 2020;59(3):102790.doi:10.1016/j.transci.2020.102790
3. Marano G, Vaglio S, Pupella S, et al. Convalescent plasma: New evidence for an old therapeutic tool? *Blood Transfus.* 2016;14(2):152-157. doi:10.2450/2015.0131-15
4. Cheng Y, Wong R, Soo YOY, et al. Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2005;24(1):44-46. doi:10.1007/s10096-004-1271-9
5. Soo YOY, Cheng Y, Wong R, et al. Retrospective comparison of convalescent plasma with continuing high-dose methylprednisolone treatment in SARS patients. *Clin Microbiol Infect.* 2004;10(7):676-678.doi:10.1111/j.1469-0691.2004.00956.x
6. Griensven J Van, Edwards T, Lamballerie X De, Semple MG, Gallian P, Baize S. Europe PMC Funders Group Evaluation of Convalescent

Plasma for Ebola Virus Disease in Guinea. 2018;374(1):33-42.doi:10.1056/NEJMoa1511812.Evaluation
7. Dean CL, Hooper JW, Dye JM, et al. Characterization of Ebola convalescent plasma donor immune response and psoralen treated plasma in the United States. *Transfusion.* 2020;60(5):1024-1031.doi:10.1111/trf.15739
8. Arabi YM, Hajeer AH, Luke T, et al. Feasibility of using convalescent plasma immunotherapy for MERS-CoV infection, Saudi Arabia. *Emerg Infect Dis.* 2016;22(9):1554-1561. doi:10.3201/eid2209.151164
9. Devasenapathy N, Ye Z, Loeb M, et al. Efficacy and safety of convalescent plasma for severe COVID-19 based on evidence in other severe respiratory viral infections: a systematic review and meta-analysis. *Can Med Assoc J.* Published online 2020:cmaj.200642.doi:10.1503/cmaj.200642
10. Tiberghien P, de Lamballerie X, Morel P, Gallian P, Lacombe K, Yazdanpanah Y. Collecting and evaluating convalescent plasma for COVID-19 treatment: why and how? *Vox Sang.* Published online 2020:1-7.doi:10.1111/vox.12926
11. Wan Y, Shang J, Sun S, et al. Molecular Mechanism for Antibody Dependent Enhancement of Coronavirus Entry. *J Virol.* 2019;94(5):1-15. doi:10.1128/jvi.02015-19
12. de Alwis R, Chen S, Gan ES, Ooi EE. Impact of immune enhancement on Covid-19 polyclonal hyperimmune globulin therapy and vaccine development. *EBioMedicine.* 2020;55. doi:10.1016/j.ebiom.2020.102768
13. Tetro JA. Is COVID-19 receiving ADE from other coronaviruses? *Microbes Infect.* 2020;22(2):72-73. doi:10.1016/j.micinf.2020.02.006
14. Rojas M, Rodríguez Y, Monsalve DM, et al. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ' s public news and information . 2020;(January).
15. Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, et al. The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: A systematic review and exploratory meta-analysis. *J Infect Dis.*2015;211(1):80-90. doi:10.1093/infdis/jiu396
16. Shen C, Wang Z, Zhao F, et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients

with COVID-19 with Convalescent Plasma. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2020;323(16):1582-1589. doi:10.1001/jama.2020.4783
17. Tanne JH. Covid-19: FDA approves use of convalescent plasma to treat critically ill patients. *BMJ.* 2020;368(March):m1256. doi:10.1136/bmj.m1256
18. US FDA. Investigational COVID-19 Convalescent Plasma - Emergency INDs. *Https://WwwFdaGov/Vaccines-Blood-Biologics/Investigational-New-Drug-Ind-or-Device-Exemption-Ide-Process-Cber/Investigational-Covid-19-Convalescent-Plasma-Emergency-Inds.* Published online 2020:1-3.https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/investigational-new-drug-ind-or-device-exemption-ide-process-cber/investigational-covid-19-convalescent-plasma-emergency-inds
19. Sağlık Bakanlığı. Covid-19 immün (konvalesan) plazma tedarik ve klinik kullanim rehberi. Published online 2020.
20. Li L, Zhang W, Hu Y, et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19. *Jama.* Published online 2020.doi:10.1001/jama.2020.10044
21. Rajendran K, Narayanasamy K, Rangarajan J, Rathinam J, Natarajan M, Ramachandran A. Convalescent plasma transfusion for the treatment of COVID-19: Systematic review. *J Med Virol.* 2020;(April):1-9.doi:10.1002/jmv.25961
22. Valk SJ, Piechotta V, Chai KL, et al. Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a rapid review. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;2020(5).doi:10.1002/14651858.CD013600
23. Barone P, DeSimone RA. Convalescent plasma to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19): considerations for clinical trial design. *Transfusion.* 2020;2019. doi:10.1111/trf.15843
24. Gasparyan AY, Misra DP, Yessirkepov M, Zimba O. Perspectives of immune therapy in coronavirus disease 2019. *J Korean Med Sci.*2020;35(18):1-9. doi:10.3346/JKMS.2020.35.E176
25. Jawhara S. Could intravenous immunoglobulin collected from recovered coronavirus patients protect against covid-19 and strengthen the immune system of new patients? *Int J Mol Sci.* 2020;21(7).doi:10.3390/ijms21072272

BÖLÜM 14

COVID-19 Aşı Platformları ve Güncel Aşı Geliştirme Çalışmaları

Prof. Dr. Kadir YEŞİLBAĞ
Dr. Gizem AYTOĞU

Bursa Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Klinik Öncesi Bilimler Bölümü
Viroloji Anabilim Dalı
kyesilbag@uludag.edu.tr

1. GİRİŞ
2. SARS Aşılarında İmmun Yanıt
3. COVID-19 Mücadelesinde Aşı Yaklaşımları
- 3.1. Komple viron aşıları
- 3.2. Viral vektör aşıları
- 3.3. Subünit aşılar
- 3.4. Nükleik asit aşıları

4. Bitki Tabanlı Aşı Teknolojileri
5. Diğer Hastalıklara Karşı Uygulanan Aşıların Olası Non-spesifik Etkileri
6. Aşı Çalışmalarındaki Kısıtlar
- 6.1. Aşı antijeni seçimi
- 6.2. İmmunopatolojik reaksiyonlar
- 6.3. Hedef kitle
- 6.4. Koruyucu yanıtın etkinlik süresi
- 6.5. Adjuvant seçimi

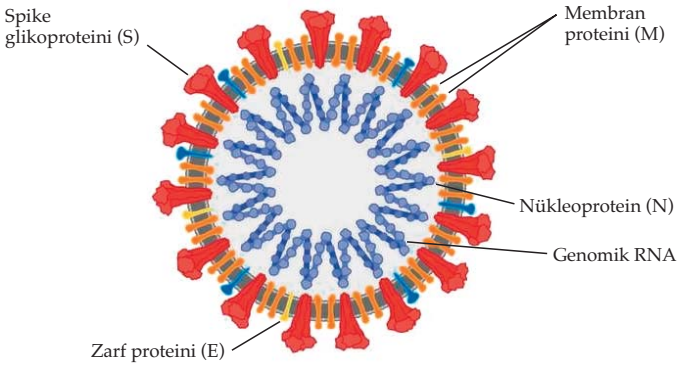
7. Preklinik ve Klinik Faz Çalışmaları
8. Aşı Çalışmalarında Güncel Durum
9. Sonuç
KAYNAKLAR

Anahtar kelimeler: COVID, SARS-CoV-2, Aşı geliştirme, Aşı platformları
Keywords: COVID, SARS-CoV-2,Vaccine development, Vaccine platforms

1. GİRİŞ

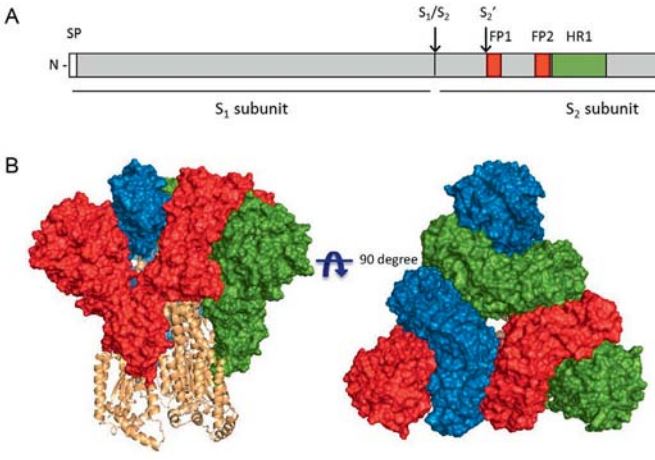
İlk olarak 31 Aralık 2019 tarihinde Çin'in Wuhan kentinde başladığı ilan edilen, fakat sonradan yapılan değerlendirmelerde Kasım ayı ortalarında da vakaların olduğu anlaşılan yeni tip coronavirus'la (novel coronavirus, nCoV) ilişkili pnömoni olgularının pandemi düzeyine ulaştığı, 11 Mart 2020 tarihinde Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından ilan edilmiştir. Sonraki değerlendirmelerde adı COVID-19 (*novel**CO**rona**VI**rus**D**isease 20**19**)* olarak tanımlanan hastalık tablosu kısa sürede tüm dünyada toplum sağlığını etkileyen bir hal almıştır. COVID-19 vakalarında saptanan yeni tip coronavirus, genomik ve elektron mikroskobik incelemelerle Coronaviridae ailesinde sınıflandırılmış ve hastalık etkeni SARS-CoV-2 olarak adlandırılmıştır. 1960'lı yıllardan bu yana insanlarda enfeksiyon oluştuduğu bilinen 6 adet coronavirus tespit edilmiş ve patojenitelerine göre gruplandırılmıştır. Bunlardan HCoV-229E, HKU1, OC43 ve NL63 düşük patojeniteli coronaviruslar olarak değerlendirilirken, Şiddetli Akut Solunum Sendromu *(Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS-CoV-1) ve Orta Doğu Solunum Sendromu (Middle East Respiratory Syndrome, MERS-CoV)* yüksek patojeniteli insan corona virusları olarak ele alınmaktadır.

Yeni tanımlanan SARS-CoV-2 enfeksiyonu, 2002- 2003 yıllarında salgına yol açan yüksek patojeniteli SARS-CoV-1 virusuna ve 2012 yılında görülmeye başlanan MERS-CoV enfeksiyonlarına klinik ve epidemiyolojik yönden benzerlikler göstermektedir. Bu etkenlerin tüm genom sekanslarının karşılaştırılması sonucunda SARS-CoV-2 virusunun SARS-CoV-1 genomu ile %79, MERS-CoV genomu ile 50% oranında benzerlik gösterdiği tespit edilmiştir[1]. Ancak SARS-CoV-2'nin neden olduğu COVID-19 hastalığının duyarlı ve şüpheli vakalar arasındaki yayılım hızı bilinen diğer coronavirus enfeksiyonlarına göre oldukça yüksek seyretmektedir[2].



Şekil 1. Corona viruslarda virion yapısının şematik gösterimi *(Kaynak: https://www.britannica.com/science/coronavirus-virus-group# ref1277304)*

Coronaviridae ailesinde yer alan viruslar zarflı ve helikal simetrili olup, tek iplikçikli (tek zincirli), pozitif polariteli ve 26-32 kb büyüklüğünde segmentsiz RNA genomu taşırlar. Coronavirus genomları; E (zarf proteini), **M** (membran proteini), **N** (nükleokapsid proteini) ve S (spike proteini) olarak 4 yapısal protein kodlar (Şekil 1). **N** proteini, viral genomun helikal ribonükleokapsid içerisinde paketlenmesinde görevlidir. **M** glikoproteini, olgun virus partikülünün oluşumu (assembly) ve immunolojik reaksiyon oluşturma yeteneğinden sorumludur[3]. S glikoproteini, virus tropizmi ile ilişkili tip I füzyon proteinidir. Bu protein virusun hücreye girişi ve hücre yüzey reseptörlerine bağlanmasında görevlidir. Bu sebeple S glikoproteini koruyucu bağışıklıkla ilişkilendirilen nötralizan antikorların ana hedefidir[4,5]. S glikoproteini iki fonksiyonel alt üniteden (S1, S2) oluşur. S1 alt ünitesi, virusun hücre reseptörüne bağlanmasından sorumluyken, S2 alt ünitesi virusun hedef hücreye girmesinde (membran füzyonu) görev alır. Bu iki alt ünite arasında yapılan karşılaştırmalı değerlendirmeye göre S2 alt ünitesi sabit (değişmeyen) bölge olarak da tanımlanır[4]. S1 alt ünitesi 4 farklı domainden oluşur (A, B, C, D). *Domain A* ve *B*, S proteininin *Reseptör Bağlanma Bölgesi*ni (RBD) oluştururlar. HCoV-NL63 ve SARS-CoV-1 virusları gibi SARS-CoV-2'de konak hücre yüzeyine tutunabilmek için S glikoproteini aracılığıyla ACE2 *(AnjiyotensinDönüştürücü Enzim-2)* moleküllerine bağlanır[7]. Yapısal ve biyokimyasal çalışmalar S glikoproteininin ACE2 reseptörüne bağlanma kısmının RBD bölgesi olduğunu göstermiştir[6]. S1 alt ünitesinde özellikle *B domaini* çok değişken bölge olarak dikkat çeker.



Şekil 2. SARS-CoV-2 spike (S) glikoproteinine ilişkin genomik organizasyon ve trimerik antijen yapısı

(A) Coronavirusspike proteininin lineer temsilinde belirtilen domain/bölgeler: (SP) sinyal peptidi, (S1/S2 ve S2') iki proteolitik ayrılma bölgesi, (FP1ve FP2) önerilmiş iki füzyon peptidi, (HR1 ve HR2) iki heptad tekrarlama bölgesi, (TD) transmembran domaini, (CT) sitoplazmik kuyruk (internal domain) (B) Fare hepatitis corona virusu trimerik spike glikoproteini eksternal domaininin kriyoelektromikroskobik analizinde önden ve üstten görüntüsü

(Kaynak: Hulswit RJG, De Haan CAM, Bosch B-J. Coronavirus Spike Protein and Tropism Changes. doi:10.1016/bs.aivir. 2016.08.004)

Coronaviruslar (CoV) doğada geniş bir konakçı spektrumuna sahiptir. Doku tropizminden sorumlu tutulan S proteinlerindeki genetik ve antijenik değişiklikler, aynı zamanda bu konakçı değişimleriyle de ilişkilendirilmektedir[2]. Pek çok insan coronavirusunun yarasadan köken aldığı bilinir. Nitekim COVID-19 enfeksiyonunun ilk kaynağı da yarasalarla ilişkilendirilmiş, fakat bir ara konak olarak muhtemelen pangolinlerin rol oynadığı öngörülmüştür. İnsandan insana yayılım ise damlacık ve aerosol yoluyla gerçekleşir. Tam kan, serum, idrar ve dışkı örneklerinde de virus tespit edilmesinin yanında solunum sekresyonları ile hızla yayılan COVID-19 enfeksiyonu için R_0 değeri 2,5-4 arasında, güncel letalite değeri (case fatality rate) ise yaklaşık %5,25 olarak hesaplanmıştır. Ancak bu değer, uygulanan tedavi seçenekleri, test edilen vaka sayısı ve sağlık sistemlerinin kapasitelerindeki farklılıklar göz önüne alındığında ülkeler arasında değişkenlik göstermektedir.

Dünya sağlık örgütü verilerine göre 22 Haziran 2020 tarihi itibariyle dünya genelinde 8.860.331 vaka tespit edilmiş ve 465.740 ölüm kaydedilmiştir[8]. Pandeminin izleyeceği muhtemel sürece ilişkin farklı öngörüler değerlendiriliyor olsa da; OC43, 229E, NL63 ve HKU1 gibi diğer insan corona viruslarında olduğu gibi COVID-19'unda belirli bir zaman dilimi içinde endemik hale dönüşebilmesi kuvvetli olasılıklar arasındadır. Ancak sadece 6 aylık bir zaman diliminde ölümle sonuçlanan vaka sayılarının 500.000'e yaklaşması, bağışık yanıtın tam olarak belirlenememiş olması, gerçek manada antiviral etkinlik gösteren ilaçların bilinmemesi vb sebeplere dayanarak, hastalığın insan popülasyonları arasında yayılımının kısıtlanması amacıyla en etkili stratejilerden biri olarak aşı uygulaması öne çıkmaktadır. COVID-19 pandemisinin 200'e yakın ülkeyi kapsayan bir soruna dönüşmesiyle birlikte SARS-CoV-2'ye karşı aşı geliştirilmesi de küresel bir amaç haline gelmiştir. Günümüzde COVID-19 aşı çalışmalarıyla ilgili olarak adenovirus tip 5 vektör aşısı, inaktif virus aşısı, mRNA içeren lipid nanopartikül aşısı ve plasmid DNA aşıları faz I ve faz II klinik deneme aşamalarına ulaşmıştır[9]. Bu aşı platformları haricinde canlı attenüe, protein subünit ve DNA aşısı gibi aşı çalışmaları da devam etmektedir[9,10].

2. SARS Aşılarında İmmun Yanıt

İlk olarak 2002 yılında yine Çin'de ortaya çıkan SARS epidemisinin yüksek

letaliteyle seyretmesi sebebiyle, salgın bitmiş olmasına rağmen hastalık etkeni olan SARS-CoV-1 virusuna karşı aşı geliştirme çalışmaları devam ettirilmiştir[11]. SARS-CoV-1 ve SARS-CoV-2 arasında tespit edilen genetik benzerliklerden dolayı geçmişte SARS-CoV-1'le yürütülen immunolojik çalışmalar güncel pandemide aşı geliştirilmesine de yol gösterici niteliktedir.

SARS corona viruslarıyla ilişkili birçok çalışmada hem humoral hem de hücresel yanıtın koruyucu rol oynayabileceği gösterilmiştir. Fare modellerinde S proteinlerine karşı gelişen antikorların enfeksiyondan koruduğu saptanmıştır[12,13]. Bunun yanında N proteinine karşı gelişen antikorların oldukça immunojenik olduğu, enfeksiyon boyunca bol miktarda üretildiği ve SARS-CoV-1 hastalarında yaygın olarak tespit edilebildiği bildirilmiştir. Ancak bu hastalarda saptanan antikorların genel olarak kısa ömürlü olduğu da görülmektedir. T hücre yanıtlarının enfeksiyondan 11 yıl sonrasına kadar sürebilen uzun vadeli koruma sağlayabileceği gösterilmiş[14] ve olası aşı tasarımlarında bu yanıt üzerinde durulması tavsiye edilmiştir. Seropozitif SARS-CoV-1 hastalarının periferal mononüklear kan hücrelerinde güçlü immunojenik T hücre yanıtlarının yapısal olmayan viral proteinlere kıyasla yapısal proteinlere karşı daha güçlü geliştiği gösterilmiştir. Söz konusu yapısal viral proteinler arasında da en dominant ve uzun ömürlü T hücre yanıtlarının S ve N proteinlerine karşı geliştiği belirlenmiştir[15].

3. COVID-19 Mücadelesinde Aşı Yaklaşımları

3.1. Komple viron aşıları

Komple virion aşıları olarak tanımlanan kategoride genel olarak attenüe canlı aşılar ve inaktif aşılar değerlendirilir. Bazı kaynaklar adenovirus vb vektör virus aşılarını da bu kategoride ele almayı tercih etse de, bu aşılarda uygulanan teknolojinin farklılığı nedeniyle genel olarak ayrı bir platformda gruplandırılması daha doğru görülmektedir. Canlı attenüe aşılar değişik yöntemler kullanılarak virülensi ortadan kaldırılmış virus suşlarıyla hazırlanır. İnaktive aşılar ise kimyasal veya fiziksel (UV, ısı) bir yöntem kullanılarak öldürülmüş patojen suşlarla hazırlanabilir. Canlı attenüe aşılar, doğal viral enfeksiyonlarda olduğu gibi hem humoral hem de hücresel immun yanıtı uyarabilir. Ancak özellikle saha viruslarıyla genetik

rekombinasyon oluşturabilme riski ve mutasyonel değişime bağlı olarak aşı virusunun yeniden virülens kazanma olasılığı nedeniyle, corona viruslara karşı attenüe aşı geliştirme çalışmaları fazla rağbet görmemektedir. Bu durumun en önemli nedeni corona virusların genel olarak yüksek oranda genetik rekombinasyona uğramalarıdır. Ayrıca bu tür aşıların soğuk zincir şartlarının korunamamasından son derece hızlı etkilenmesi de önemli dezavantajlar arasındadır[16]. İnaktive aşılar sahada güvenle kullanılmaları yanında direkt olarak patojen suşla hazırlanması ve yüksek patojen suşların epitoplarını doğal olarak bulundurması açısından avantajlar sunar. Bağışıklık süresinin kısa olması, 2 aşılama (prime-booster) gerektirmesi ve muhtemel maliyetinin yüksek olması ise dezavantajlardır. SARS-CoV-2 için canlı atenüe[17] aşı yanında faz 1 aşaması tamamlanan[18], ve Rhesus maymunlarında etkinliği gösterilen inaktive aşılar da geliştirilmiştir[19].

3.2. Viral vektör aşıları

Viral vektör temelli aşılar genel olarak uzun süre stabil kalma ve güçlü immun yanıt oluşturabilme özelliğine sahiptir. Çoğalma yeteneği olmayan adenovirus vektörüne SARS-CoV-2 spike (S) protein sekansının eklendiği aşılar diğerlerine göre daha güvenli görülmektedir. Ayrıca adenovirus temelli vektör aşıların solunum ve gastrointestinal sistem epitellerini kapsayan geniş bir doku tropizmi bulunmaktadır. Muhtemel dezavantajlarından birisi transgen olarak aktarılan SARS-CoV-2 S proteininden ziyade vektör (adenovirus) proteinlerine karşı bağışık yanıtın daha güçlü gerçekleşebilme ihtimalidir[12]. Ayrıca aşı uygulanacak birçok insanın muhtemelen daha önce adenovirus antikorlarını taşıyor olması nedeniyle aşı amaçlı uygulanan vektör adenovirusun kolaylıkla immun eliminasyona uğrayabilme potansiyeli de göz ardı edilemez[10]. Viral vektör aşısı olarak tasarlanan ve preklinik aşamada olan Kızamık, At çiçeği, Veziküler stomatitis, New castle ve İnfluenza virusu tabanlı vektör aşı çalışmaları da bulunmaktadır. Bu aşılar, adenovirus vektörlerinden farklı olarak çoğalabilen nitelikteki virus platformlarıdır.

3.3. Subünit aşılar

Subünit aşıların öne çıkan özelliği optimizasyon ve üretim çalışmalarının hızlı bir şekilde gerçekleştirilebilmesidir. Bu tip aşılar patojenlerin sadece

antijenik kısımlarını içerdikleri için bu proteinlerin immun sisteme daha kolay sunulmasını ve immun yanıtın direkt olarak uyarılmasını sağlayabilirler. Ayrıca aşı canlı virus içermediği için etkenin yeniden virülens kazanma riski de bulunmamaktadır. Bu sayede immun supresif hastalarda kullanılabilir ve görece uzun süreli bağışıklık oluşturabilirler[3]. Subunit aşılar genel olarak adjuvant ilavesiyle kullanılır ve ağırlıklı olarak hümoral immun yanıtı uyarırlar[16]. Ancak adjuvant kullanımının artışına bağlı olarak istenmeyen etkilerin sıklığında artış yaşanabilir[16].

COVID-19 hastalığına karşı kullanılacak subünit aşıların içeriğinin başlıca 2 formatta hazırlanabileceği değerlendirilmektedir. Bunlardan ilki *virus benzeri partiküller* (virus-like particules, VLP) olup adjuvanta ihtiyaç duyulmadan immunojenik yanıtı uyarabilecek kadar 3D virus benzeri yapıda antijen kopyasını taşırlar[16]. Bir diğer subünit aşı yaklaşımı ise SARS-CoV-2 virusunun spike (S) glikoproteinini antijen olarak kullanmaktadır. Bu yaklaşımda genel olarak S proteininin tamamı veya reseptör bağlanma bölgesinin (RBD) rekombinant olarak çoğaltılması ve aşı antijeni olarak kullanılması hedeflenir. Nitekim aşı çalışmaları başladıktan sonra birkaç ay içerisinde S proteinin trimerik formu ve RBD bölgesini kapsayan virus benzeri immunojenik nano partiküller üretilebilmiştir[20]. Günümüzde farklı patojenlere karşı rekombinant protein tabanlı aşıların geliştirilerek lisanslanmış olması, bu kategorideki COVID-19 aşıları için başarı potansiyelinin olabileceğini göstermektedir.

3.4. Nükleik asit aşıları

Nükleik asit aşılarında da, subünit aşılara benzer şekilde immunojenik epitop olarak hedef patojenin spesifik proteinleri seçilir, ancak bu proteinler ya plasmid DNA ya da RNA dizini olarak geliştirilir. Bu kategorideki aşılar antijen manipülasyonunda kolaylık sağlamaktadır. Bu tip aşıların geliştirilmesinde de genel olarak S proteinini kodlayan gen bölgeleri temel alınır. Direkt olarak virusla çalışılmadığı için üretim ve aşı hazırlama aşamaları daha güvenli ve kolay görülen[10] bu aşılardan özellikle RNA aşıları için liposom içerisine kapsülleme (enkapsülasyon) gibi nükleik asit degradasyonunu önleyecek teknolojiler de geliştirilmiştir[16]. Sentetik DNA'nın sıcaklık değişimlerinden çabuk etkilenmemesi de bu tip aşıların dağıtımında kolaylık sağlayabilir[21].

Nükleik asit aşıları olarak geçmişte influenza virusuna karşı hayvanlarda başarılı sonuçlar ortaya konulmuş olsa da günümüzde insan aşıları arasında bu platformda yer alan lisanslı aşı henüz bulunmamaktadır. Yeni formülasyonlar sayesinde CoVID-19 için geliştirilmekte olan DNA ya da RNA aşılarının bu alanda insan aşılarına öncülük etmesi beklenebilir[20].

4. Bitki Tabanlı Aşı Teknolojileri

Son 30 yılda geliştirilen genetik rekombinasyon çalışmalarıyla bitkilere değişik mikroorganizma genlerinin yerleştirilerek çoğaltılabilmesi konusunda çalışmalar yürütülmektedir. Bu alanda domuz influenza virusu, kuduz virusu ve hepatitis B virusuna karşı aday aşıların bulunması bu teknolojiyi umut vaat edici bir konuma getirmiştir. Bitki bazlı aşı platformlarının temel avantajı; sofistike olmayan biyoreaktörlerin kullanılması, kompleks proteinlerin (multimerik veya glikozillenmiş) sentezine imkan tanıması ve insan patojenlerininin üretilmesindeki zorluklarının ortadan kaldırılmasıdır[23]. Bitki tabanlı aşı platformlarının antijen purifikasyonuna ihtiyaç duymaması üretim maliyetini düşüren bir unsurdur. Ayrıca bu aşıların oral formulasyonları uygulama kolaylığı da sağlamaktadır.

SARS-CoV-2 için bitki tabanlı geliştirilebilecek birden fazla aşı stratejisi bulunmaktadır. Bunlar; multiepitopik aşı, immunkompleks aşısı ve elastin benzeri polipeptid füzyon yöntemiyle geliştirilen aşı olarak sıralanabilir.

Bitki tabanlı rekombinant protein ekspresyonu sayesinde SARS-CoV-1 ve MERS için yürütülen çalışmalar bulunmaktadır[23]. Ancak içlerinden sadece biri laboratuvar hayvanlarında denenmiş ve elde edilen sonuçlara göre umut verici bulunmuştur. Bu çalışmada SARS-CoV-1 S proteinin bir bölümü domates ve düşük nikotinli tütün bitkisinde eksprese edilmiştir.

Farelerin transgenik domates ile oral yolla immunize edilmelerinin ardından spesifik SARS-CoV-1 IgA ve IgG antikorları saptanmıştır[24].

5. Diğer Hastalıklara Karşı Uygulanan Aşıların Olası Non-spesifik Etkileri

Tüberküloz hastalığına karşı geliştirilmiş ve pek çok ülkede yaygın olarak kullanılan BCG (Bacillus Calmette Guerin) aşısının SARS-CoV-2'ye karşı

olası etkileri en çok üzerinde durulan konulardan biridir. Avustralyalı, Amerikalı ve Alman çalışma gruplarınca BCG aşısının non-spesifik etkisiyle SARS-CoV-2 enfeksiyonlarına karşı koruma sağlayabileceği yönündeki hipotez üzerine çalışmalar yürütülmektedir[10]. Solunum enfeksiyonlarında geniş koruma sağladığı düşünülen tüberküloz aşısının ülkeler arasındaki uygulama stratejileri farklılık göstermektedir. Bu farklılıkların da CoVID-19 enfeksiyonlarının ülkeler arasında farklı seyretmesi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir[10]. BCG aşısının çocukluk döneminde uygulanması ve beklenen immun yanıtın ortalama 20 yıl sürmesi ile çocuk ve gençlerde COVID-19 vakalarının çok az görülmesi/ vaka ve ölüm olaylarının daha çok ileri yaş bireylerde ortaya çıkması bu yaklaşımın temel dayanağını oluşturmaktadır. Ancak, farklı çalışmalarda SARS-CoV-2'nin bağlandığı hücresel protein olan ACE2 molekülü miktarının ilerleyen yaşlarda artmaya başlaması ve böylece hastalığa duyarlılığın artış göstermesi de bu hipotezle ters düşen farklı bir bakış açısını ortaya koymaktadır[21]. BCG aşılarının viral titre değerlerini azaltması makrofajlarla ilişkili bir etkidir. BCG aşısı uygulanan insanlarda monositlerin farklı patojenlerle uyarılması sonucunda IL-1β, TNF ve IL-6 gibi sitokinlerin arttığı bilinmektedir. Makrofajların uyarılması sonucunda sitokin üretimi artmaktadır. BCG aşılaması doğal bağışıklık fenotipinde de uzun süren değişikliğe yol açmaktadır. Bu durum eğitilmiş immunite olarak da adlandırılır. BCG aşısının kemik iliğindeki doğal katil hücreleri ya da monosit popülasyonlarını epigenetik olarak etkilediği düşünülmektedir[22].

6. Aşı Çalışmalarındaki Kısıtlar

6.1. Aşı antijeni seçimi

Coronavirus spike proteininin nötralizan antikor gelişiminden sorumlu olması bu proteinin aşı geliştirme çalışmalarında hedef protein olmasının temel nedenidir. SARS-CoV-1[12] ve MERS-CoV[25]spike proteinlerine karşı aşı geliştirilme uygulamalarında edinilen tecrübeler günümüzde COVID-19 aşı adaylarının geliştirilmesinde de öncülük etmiştir. SARS-CoV-2 spike (S) glikoproteini gen dizini ve yapı bakımından büyük oranda SARS-CoV-1 spike proteinine benzerlik göstermektedir[26]. Bu virusun S proteini ile SARS-CoV-2 reseptör bağlanma bölgeleri (RBD) arasında %80 benzerlik belirlenmiştir[27]. SARS-CoV-2 spike proteini MERS-CoVspike proteini ile de

ortak protein katlanma yapısına sahiptir[21]. Ayrıca anti-SARS antikorlarıyla bağlanması sebebiyle SARS-CoV-2 reseptör bağlanma bölgesi (RBD) de aşı adayı olarak öne çıkarılmıştır. Mevcut durumda aşı antijeni seçiminde; komple virion, tüm S proteini ya da S proteini RBD bölgesi arasında seçim yapma gereksinimi doğmaktadır.

Bazı çalışma grupları SARS-CoV-2'ye karşı subunit aşı tasarımında tek bir proteini dâhil etmeyi tercih etmiş[28], bazı çalışma grupları ise B hücre veya yardımcı T hücre reseptörlerinin önemini göz ardı ederek sadece sitotoksik T hücre epitoplarını seçmeyi tercih etmiştir[29]. Başka bir çalışma grubu ise aşı tasarımında 3 proteini (N, M ve S glikoproteinleri) hedef alarak T-helper, sitotoksik ve B hücre yanıtını tetikleyen 33 yüksek antijenik epitopa karşı multiepitopik subunit aşı geliştirme yoluna gitmiştir[3]. SARS-CoV-2'nin T ve B hücre epitop sekanslarının incelendiği bir çalışmada; S2 bölgesi lineer epitoplarına karşı antikor oluşumunu hedefleyen aşı çalışmalarının daha etkili olabileceği önerilmiştir[15]. S proteininin farklı bölgelerini içeren 6 prototip DNA aşısının intramüsküler yolla uygulandığı Rhesus maymunlarında virus tamamen elimine edilememiş, ancak hem üst hem de alt solunum yollarında virus replikasyonunun büyük oranda azaldığı görülmüştür. Bu çalışmada en iyi korumanın S protein sekanslarının bütün olarak kullanıldığı aşı adayı ile elde edildiği bildirilmiştir[30].

Aşı hazırlama sürecindeki en önemli sorunlardan birisi de viral proteinlerin mutasyona bağlı olarak değişime uğrama potansiyelidir. Bu sayede değişime uğrayan saha viruslarının aşıyla elde edilen immuniteden kaçması ve aşılı bireylerde hastalık oluşturması söz konusu olabileceği ileri sürülmektedir. Hatta aşı geliştirilme sürecinde bile aynı epitop üzerinde iki veya üç değişikliğin gerçekleşebileceği gösterilmiştir[31]. Olası mutasyonlar göz önüne alındığında aşı antijeni seçiminde sahada baskın olarak görülen alt tiplerin hesaba katılması gerekmektedir. Henüz S proteini farklı bileşenlerini (S1, S2, RBD) içeren aday aşıların kullanımının birbirlerine karşı olası üstünlükleri tam olarak bilinmemektedir[32].

6.2. İmmunopatolojik reaksiyonlar

SARS ve MERS viruslarıyla yapılan çalışmalarda gözlenen aşı aracılıklı immunopatoloji potansiyel bir sorun olarak görülmektedir. Bazı inaktif

komple virion[33–35], peptid[36] ve rekombinant viral vektör[37] aşı adaylarıyla gerçekleştirilen SARS-CoV-1 ve MERS38virusu çelınç çalışmalarında Th2 ilişkili eozinofili ile karakterize immunopatoloji ve antikor bağımlı artım (ABA; *antibody depended enhancement*) tablosu rapor edilmiştir. Bu durum, SARS CoV-2 aşılarıyla elde edilen antikorların da ABA gibi istenmeyen etkilere yol açabileceği endişesi yaratmaktadır. Antikor bağımlı artım durumu, patojenin kendisine veya yakın ilişkili başka bir etkene spesifik antikorların konakçıyı korumak yerine hastalık gelişimini hızlandırdığı ve patolojiye yol açtığı bir tablodur. Bu tablonun oluşumu genel olarak belirli aşı platformlarıyla ilişkili görülse de bazı SARS-CoV-1 ve MERS-CoV aşılarının akciğer immunopatolojisi gelişmeden koruyucu etki gösterdiğini bildirilen çalışmalar da bulunmaktadır[12,25]. Bildirilen immunopatoloji tablosunun Th2 hücre yanıtıyla ilişkili olduğuna dair veriler mevcuttur[21]. Nükleik asit aşılarında özellikle Th1 yanıtının gelişmesi bu aşıların ön plana çıkarılmasına bir gerekçe olarak düşünülebilir. Diğer taraftan farelerde SARS-CoV-2 RBD bölgesi kullanılarak yapılan aşılama sonrasında ABA görülmeden nötralizan yanıtın elde edilmesi SARS-CoV-2 RBD bölgesini potansiyel aşı antijeni olarak gündeme getirmektedir[39].

6.3. Hedef kitle

Her aşıdan olduğu gibi geliştirilmeye çalışılan SARS-CoV-2 aşılarından da beklenen temel özellik, uzun süreli güçlü bir antikor yanıtı oluşturmasıdır. İyileşmiş hastalardan elde edilen plazmanın tedavi sürecindeki hastalarda olumlu sonuçlar vermesi (plazma tedavisi) SARS-CoV-2'ye karşı koruyucu antikor yanıtının elde edilmesi bakımından cesaret verici bir durumdur[40]. Yakın zamanda geliştirilmesi olası COVID-19 aşılarının ilk hedef kitlesinde sağlık çalışanları gibi yüksek risk grubunda olan insanlar ile 60 yaş üstü veya kronik hastalığı olan bireylerin yer alacağı değerlendirilebilir. Farklı yaş gruplarının immun yanıtları arasında değişkenlik görülebileceği göz önüne alındığında, bu yaş grupları için uygun aşılama stratejileri geliştirilmesi gerekeceği de açıktır. Genel değerlendirme olarak, geliştirilmesi hedeflenen aşının istenmeyen etkilerinin en düşük düzeyde olması, raf ömrünün uzun olması ve değişik yaş grupları ve fizyolojik özelliklerdeki bireylere uygulanabilir olması arzu edilecektir. Günümüzde ilk etapta kullanıma hazır olabilecek aşılar olarak nükleik asit aşılarıyla yapılan çalışmalar önde gitmektedir. Ancak bu platformdaki aşıların pratiğe

aktarılmış bir örneğinin bulunmaması ve uzun vadede doğurabileceği risklerin tam olarak kestirilememesi temel kısıtlar arasındadır.

6.4. Koruyucu yanıtın etkinlik süresi

Başta Güney Kore olmak üzere bazı vakalarda iyileşen COVID-19 hastalarında tekrar tutulum olguları bildirilmiştir. Bu olgular için ileri sürülen 2 neden söz konusu olabilir: (1) yeni bir enfeksiyona maruz kalma (reenfeksiyon) (2) viral persistens şekillenmesi. Bu mekanizmalardan hangisinin geçerli olduğu henüz net değildir. Ancak her hâlükarda mevcut veriler hastalığın erken aşamasında gelişen antikorların ilerleyen zamanlarda koruma sağlamayabileceği şüphesini doğurmaktadır[31, 41]. Virusta şekillenebilecek olası mutasyonlar göz ardı edilse bile, doğal yollarla ya da SARS-CoV-2 aşılarıyla elde edilecek koruyucu bağışıklığın etkinlik süresi henüz bilinmemektedir. MERS-CoV aşılarının faz I çalışmalarında antikor seviyelerinin 30 hafta süreyle yüksek düzeyde seyrettiği, 60 hafta sonra sınır düzeylerin altına düştüğü belirlenmiştir. Benzer bir tablo MERS-CoV enfeksiyonunda iyileşen hastalarda değerlendirilmiş, nötralizan antikor seviyelerinin 6 ay sonrasında tespit edilemeyen seviyelere düştüğü görülmüştür[42]. Güncel olarak hızla aşı geliştirilmesi üzerinde durulmakla birlikte uygulanacak aşıyla elde edilecek immun yanıt düzeyi ve bunun persistensinin değerlendirilmesi de göz ardı edilmemelidir.

6.5. Adjuvant seçimi

Kazanılmış bağışıklığın düzeyini ve etkinliğini artırmak amacıyla başta inaktif ve protein bazlı aşılar olmak üzere, aşı formulasyonlarına adjuvant ilave edilmektedir. Adjuvantlar immunojeniteyi artırabildiği gibi aşıları düşük antijen dozuyla uygulanabilir kılmakta, böylece koruyuculuktan taviz vermeden daha çok insana ulaşmasına olanak sağlamaktadır[32]. Belirli bir adjuvantın farklı etkenlerle birlikte kullanılmasıyla elde edilen immun yanıtlarda değişkenlik olabilir. Bu durum temel olarak kullanılan adjuvantın bileşimiyle ilişkilidir. Adjuvantlar niteliğine göre Th 1 ve Th2 yanıtının oranını etkileyebileceği gibi bellek hücre gelişimini de artırabilir. Bu durum hem immunopatoloji gelişiminde hem de reenfeksiyon durumunda ortaya çıkacak koruyucu immun yanıtta belirleyici faktörler arasında olacaktır. Bu açıdan bakıldığında aşı geliştirme çalışmalarındaki kritik süreçlerden

birisi de adjuvant seçimi olacaktır. Bu güne kadar yaklaşık 10 aşı üreticisinin COVID-19 aşıları için adjuvant geliştirme sürecine dâhil olduğu ve yeni nesil adjuvant (AS03, MF59, CpG 1018 vb) kullanımının gündeme gelebileceği görülmektedir[32].

7. Preklinik ve Klinik Faz Çalışmaları

Birçok ülkede CoVID-19'a karşı aşı geliştirmeyi amaçlayan çalışmalar yürütülmektedir. Aşı geliştirme çalışmaları preklinik ve klinik deneylerin yapıldığı farklı aşamalardan oluşur. Preklinik aşamalar ise temel Ar-Ge, deneysel geliştirme ve hayvan deneyleri süreçlerini kapsar. Hayvan deneylerinde; güvenlik testleri, immunojenite ve koruyuculuk denemeleri gerçekleştirilir. Dolayısıyla aday bir aşının klinik faz çalışmalarına gelebilmesi bile uzun zaman alır. Pandemi gibi olağan dışı süreçlerde bazı deneysel aşamaların hızlandırılması yoluna gidilir. Ancak her durumda güvenlik ve koruma testlerinin kabul edilebilir/onaylanmış süreçlerden geçmesi zorunludur.

Öncelikle hazırlanan aşı adayı formülasyonları laboratuvar hayvan modellemelerinde denenir. Bu süreçlerde güvenlik testlerinin ilk uygulaması fare denemeleriyle başlar. SARS-CoV aşılarının çelinç ve immunojenite deneyleri için uygun laboratuvar hayvan modelleri olarak hamster, gelincik ve maymunlar gösterilmektedir[42,43]. Bu 3 hayvan modeli deneysel enfeksiyonlarda histopatolojik, immunopatolojik ve/veya klinik değerlendirmelere uygun görünmektedir. Normal şartlarda fareler SARS-CoV-2 enfeksiyonlarına duyarlı değildir. Buna karşın, insan ACE2 reseptörü eksprese eden transgenik farelerde belirgin SARS-CoV-2 patojenitesi görülmüştür[42,44]. Dolayısıyla farelerin de hayvan denemelerinde kullanılma potansiyeli bulunmaktadır.

Hayvan denemelerini takiben aşı formülasyonunun insanlardaki güvenilirliğini ve immunojenitesini belirlemek üzere genel kabul görmüş standart koşullar içeren 3 aşamalı faz çalışmaları uygulanır.

8. Aşı Çalışmalarında Güncel Durum

Nisan 2020 itibariyle küresel COVID-19 aşı geliştirme platformuna kayıtlı

toplam 115 aşı adayı bulunurken, 18 Haziran 2020 tarihinde DSÖ tarafından ilan edilen listede 13 tanesi klinik faz çalışmaları aşamasında olmak üzere toplam 141 aşı çalışması yer almaktadır[9].

Tablo 1. Klinik çalışma aşamasındaki COVID-19 aşıları (Haziran 2020 itibariyle)

Aşı platformu	Aşı ismi	Ar-Ge Merkezi/kuruluş	Klinik çalışma aşaması
Çoğalamayan viral vektör teknolojisi (Adenovirus bazlı aşılar)	ChAdOx1	Oxford Un./AstraZeneca	Faz III
	Ad5-nCoV	Can Sino Biological	Faz II
	Adenovirus vektör aşısı	Gamaleya Research Institute	Faz I
İnaktif aşı teknolojisi	İnaktif SARS-CoV2	Sinovac	Faz I, II
	İnaktif SARS-CoV2	Wuhan Ins. of Biol.Prod /Sinopharm	Faz I, II
	İnaktif SARS-CoV2	Beijing Ins. of Biol.Prod /Sinopharm	Faz I, II
	İnaktif SARS-CoV2	Inst of Med l Biology , Chinese Ac.Med Sci	Faz I
Nükleik asit aşıları	mRNA 1273	Moderna/NİAID	Faz II
	mRNA	Bio N Tech/Fosun Pharma /Pfizer	Faz I, II
	DNA plazmid aşısı: INO-4800	Inovo Pharmaceuticals	Faz I
	saRNA	Imperia ICollege London	Faz I
	mRNA	Curevac	Faz I
Protein subunit aşıları	Full length recombinant SARS CoV-2 glycoprotein nanopartikül aşısı	Novavax	Faz I-II

Aktif aşı çalışmalarının yaklaşık %70'i özel sektör kuruluşları tarafından, %30'a yakın bir kısmı ise akademik ve kamu kurumları tarafından yürütülmektedir. Virusa ve enfeksiyona ilişkin bilimsel deneyimin çok sınırlı olması ve kısa sürede etkin bir aşı elde etmeye yönelik beklentiler nedeniyle aşı geliştirme sürecindeki birçok firma, üniversite ve kamu kurumlarının işbirliği/güçbirliği platformları oluşturma mecburiyetinde kaldığı da görülmektedir. Her ne kadar çok sayıda aşı geliştirme projesi yürütülüyor olsa da proje yürüten kurumların çok büyük bir bölümü üretim deneyimi ve kapasitesinden yoksundur. Buradan hareketle küresel bir koordinasyon ihtiyacı olduğunu ileri süren yaklaşımlar bulunmaktadır[32]. Doğal olarak çalışmaların büyük çoğunluğunun Ar-Ge ölçeğinde kalması beklense de; buradan edinilen deneyimlerin daha sonraki dönemlerde çıkması olası yeni corona virus salgınlarına karşı yürütülecek çalışmalara rehber olacağı kesindir.

Yakın zamanda COVID-19 için sentetik DNA aşısı geliştirilmiş ve SARS-CoV-2 pseudovirusa ve vahşi tip SARS-CoV-2 viruslarına karşı nötralizan antikor oluşturduğu kanıtlanmıştır[21]. Bu tür aşıların muhafazasında liyofilizasyon veya dondurma işlemine ihtiyaç duyulmadığı, 2-8°C'de yıllarca, oda sıcaklığında 1 yıl ve 37°C 1 ay stabil kalabildiği değerlendirilmiştir. Her ne kadar insan çalışmaları henüz gerçekleştirilmese de tek doz uygulama sonrasında kobaylarda serokonversiyon tespit edilmiştir. Uygulamadan birkaç gün sonra SARS-CoV-1 ile çapraz reaksiyon veren hem humoral hem de hücresel yanıtın geliştiği belirlenmiştir. Hayvan deneylerinde spesifik antikorların hem serumda hem de akciğer sıvısında tespit edilmesi bu aşının COVID-19 enfeksiyonlarında solunum sistemi dokularında koruma sağlayabileceğini düşündürmektedir.

Adenovirus tip 5 vektör tabanlı COVID-19 aşısının insan denemelerine yönelik ilk sonuçları ise Mayıs 2020 itibariyle kamuoyuna duyurulmuştur[45]. Spike proteininin viral vektör aracılıklı ekspresyonunun sağlandığı bu aşının replikasyon özelliği yoktur ve sağlıklı bireylerde rahatlıkla tolere edilebildiği ve immun yanıt oluşturabileceği değerlendirilmektedir. Farklı dozlarda yapılan denemelerin tamamında kısa sürede hem spesifik antikor hem de T hücre yanıtının geliştiği görülmüştür. T hücre yanıtları tek doz uygulamadan 14 gün sonra, spesifik hümoral immun yanıt ise aşılamadan 28 gün sonra en üst seviyeye ulaşmıştır. Bununla birlikte aşı uygulanan

bazı bireylerde şiddetli ateş, dispne, kas ağrısı, baş ağrısı ve eklem ağrısı gibi istenmeyen etkiler bildirilmiştir. Ayrıca 18-60 yaş arası bireylerden oluşan deneme gruplarındaki yaş dağılımları incelendiğinde; yaşlılarda SARS-CoV-2'ye karşı aşı aracılıklı yanıtın olumsuz etkilerinin olabileceği de öne sürülmüştür[45]. Bu durum aşılama çalışmalarında hedef kitlenin ve aşılama stratejilerinin belirlenmesinde dikkate alınması gereken bir husustur.

9. Sonuç

Üzerinde çalışılan çok sayıda aşı geliştirme projesi olmasına karşın klinik faz çalışmalarının mevcut pandemide kullanıma yetişip yetişmeyeceği netlik kazanmamıştır. Bu çalışmaların farklı platformlarda olması ve her bir platformun kendine göre avantaj ve dezavantajlarının bulunması, koruma ve aşılama stratejisini belirlemeyi de güçleştirmektedir. Nükleik asit temelli aşı çalışmalarında oldukça önemli yol kat edilmesine rağmen, bu güne kadar kullanıma giren lisanslı bir nükleik asit aşısının bulunmaması mevcut salgında bu kategoride kullanıma sunulacak aşıların olası istenmeyen etkilerini sorgulama ihtiyacı doğurmaktadır. Bu anlamda özellikle uzun vadeli etki değerlendirmesi önümüzdeki 10 yıl için gündemde kalmaya namzet konulardan birisidir. Diğer taraftan klasik olarak kullanım alanı bulan komple virion aşılarında çözüm bekleyen soru işaretleri olarak da; olası immunopatoloji ve antikor bağımlı artım (ABA) mekanizmaları gösterilebilir.

Yakın geçmişten edindiğimiz tecrübelere bakıldığında; 2000'li yılların başında SARS-CoV-1, 2010'lu yılların başlarında MERS-CoV ve 2020 yılında COVID-19 gibi farklı coronavirus salgınlarının görülmesi sebebiyle bir sonraki olası salgına hazırlıklı olunması gerektiği açıktır. Buradan hareketle; mevcut salgın sonlandığında bile ilaç ve aşı geliştirme çalışmalarına ara verilmemesi, insan-hayvan-doğal yaşam kesişme alanlarının dikkatle takip edilerek korunması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *www.thelancet.com.* 2020;395:565. doi:10.1016/S0140-6736(20)30251-8
2. Yeşilbağ K, Aytoğu G. Coronavirus Host Divergence and Novel Coronavirus (Sars-CoV-2) Outbreak. *Clin Exp Ocul Trauma Infect.* 2020;2(1):6-14.
3. Kalita P, Padhi AK, Zhang KYJ, Tripathi T. Design of a peptide-based subunit vaccine against novel coronavirus SARS-CoV-2. *Microb Pathog.* 2020;145:104236. doi:10.1016/j.micpath.2020.104236
4. Hulswit RJG, De Haan CAM, Bosch B-J. Coronavirus Spike Protein and Tropism Changes. doi:10.1016/bs.aivir.2016.08.004
5. Payne S. Family Coronaviridae. In: *Viruses: From Understanding to Investigation.* 1st ed. United Kingdom: Academic Press; 2017:149-158. doi:10.1016/B978-0-12-803109-4.00017-9
6. Tai W, He L, Zhang X, et al. Characterization of the receptor-binding domain (RBD) of 2019 novel coronavirus: implication for development of RBD protein as a viral attachment inhibitor and vaccine. doi:10.1038/s41423-020-0400-4
7. Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat Microbiol.* 2020;5(4):562-569. doi:10.1038/s41564-020-0688-y
8. *Coronavirus Disease (COVID-19) Situation Report-154.;* 2020.
9. World Health Organization. *DRAFT Landscape of COVID-19 Candidate Vaccines –20 April 2020.;* 2020. https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/novel-coronavirus-landscape-ncov.pdf. Accessed June 1, 2020.
10. Checcucci E, Piramide F, Pecoraro A, et al. The vaccine journey for COVID-19: a comprehensive systematic review of current clinical trials in humans. *Panminerva Med. May* 2020. doi:10.23736/S0031-0808.20.03958-0
11. World Health Organization (WHO). *List of Candidate Vaccines Developed against SARS-CoV.;* 2020. https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/list-of-candidate-vaccines-developed-against-sars.pdf?ua=1. Accessed June 18, 2020.

12. Yang ZY, Kong WP, Huang Y, et al. A DNA vaccine induces SARS coronavirus neutralization and protective immunity in mice. *Nature.* 2004;428(6982):561-564. doi:10.1038/nature02463
13. Deming D, Sheahan T, Heise M, et al. Vaccine Efficacy in Senescent Mice Challenged with Recombinant SARS-CoV Bearing Epidemic and Zoonotic Spike Variants. 2006. doi:10.1371/journal.pmed.0030525
14. Ng O-W, Chia A, Tan AT, et al. Memory T cell responses targeting the SARS coronavirus persist up to 11 years post-infection. *Vaccine.* 2016; 34:2008-2014. doi:10.1016/j.vaccine.2016.02.063
15. Faraz Ahmed S, Quadeer AA, McKay MR. Preliminary Identification of Potential Vaccine Targets for the COVID-19 Coronavirus (SARS-CoV-2) Based on SARS-CoV Immunological Studies. doi:10.3390/v12030254
16. Sharpe HR, Gilbride C, Allen E, et al. The early landscape of COVID-19 vaccine development in the UK and rest of the world. *Immunology.* May 2020:imm.13222. doi:10.1111/imm.13222
17. Codagenix Announces the Synthesis and Preliminary Safety of Scalable, Live-attenuated Vaccine Candidate Against COVID-19. https://www.prnewswire.com/news-releases/codagenix-announces-the-synthesis-and-preliminary-safety-of-scalable-live-attenuated-vaccine-candidate-against-covid-19-301079306.html. Accessed June 22, 2020.
18. Lin J-T, Zhang J-S, Su N, et al. *Safety and Immunogenicity from a Phase I Trial of Inactivated Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Vaccine.;* 1359.
19. Gao Q, Bao L, Mao H, et al. Development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2. *Science (80-).* May 2020:eabc1932. doi:10.1126/science.abc1932
20. Chen WH, Strych U, Hotez PJ, Bottazzi ME. The SARS-CoV-2 Vaccine Pipeline: an Overview. *Curr Trop Med Reports.* 2020:1-4. doi:10.1007/s40475-020-00201-6
21. Smith TRF, Patel A, Ramos S, et al. Immunogenicity of a DNA vaccine candidate for COVID-19. *Nat Commun.* 2020;11(1):2601. doi:10.1038/s41467-020-16505-0
22. J ONeill LA, Netea MG. BCG-induced trained immunity: can it offer protection against COVID-19? *Nat Rev Immunol.* doi:10.1038/s41577-020-0337-y
23. Rosales-Mendoza S, Márquez-Escobar VA, González-Ortega O, Nieto-

Gómez R, Arévalo-Villalobos JI. What does plant-based vaccine technology offer to the fight against COVID-19? *Vaccines.* 2020;8(2). doi:10.3390/vaccines8020183

24. Pogrebnyak N, Golovkin M, Andrianov V, et al. *Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) S Protein Production in Plants: Development of Recombinant Vaccine.;* 2005. www.pnas.orgcgidoi10.1073pnas.0503760102. Accessed June 3, 2020.
25. Muthumani K, Falzarano D, Reuschel EL, et al. A synthetic consensus anti-spike protein DNA vaccine induces protective immunity against Middle East respiratory syndrome coronavirus in nonhuman primates. *Sci Transl Med.* 2015;7(301):301ra132-301ra132. doi:10.1126/scitranslmed.aac7462
26. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, et al. *Cryo-EM Structure of the 2019-NCoV Spike in the Prefusion Conformation.;* 2019. http://science.sciencemag.org/.
27. Jiang S, Elena Bottazzi M, Du L, et al. Roadmap to developing a recombinant coronavirus S protein receptor-binding domain vaccine for severe acute respiratory syndrome. *Expert Rev Vaccines.* 2012;11(12):1405-1413. doi:10.1586/erv.12.126
28. Bhattacharya M, Sharma AR, Patra P, et al. Development of epitope_based peptide vaccine against novel coronavirus 2019 (SARS-COV-2): Immunoinformatics approach. *J Med Virol.* 2020;92(6):618-631. doi:10.1002/jmv.25736
29. Dr. Seema M. T Cell Epitope-Based Vaccine Design for Pandemic Novel Coronavirus 2019-nCoV. *chemRxiv.* 2020. doi:10.26434/chemrxiv.12029523.v2
30. Yu J, Tostanoski LH, Peter L, et al. DNA vaccine protection against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. *Science (80-).* May 2020:eabc6284. doi:10.1126/science.abc6284
31. Koyama T, Weeraratne D, Snowdon JL, Parida L. Emergence of Drift Variants That May Affect COVID-19 Vaccine Development and Antibody Treatment. Pathogens. 2020;9(5):324. doi:10.3390/*pathogens*9050324
32. Thanh Le T, Andreadakis Z, Kumar A, et al. The COVID-19 vaccine development landscape. *Nat Rev Drug Discov.* 2020;19(5):305-306. doi:10.1038/d41573-020-00073-5
33. Tseng C Te, Sbrana E, Iwata-Yoshikawa N, et al. Immunization with SARS coronavirus vaccines leads to pulmonary immunopathology on

challenge with the SARS virus. *PLoS One.* 2012;7(4). doi:10.1371/journal.pone.0035421
34. Iwata-Yoshikawa N, Uda A, Suzuki T, et al. Effects of Toll-Like Receptor Stimulation on Eosinophilic Infiltration in Lungs of BALB/c Mice Immunized with UV-Inactivated Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus Vaccine. *J Virol.* 2014;88(15):8597-8614. doi:10.1128/jvi.00983-14
35. Bolles M, Deming D, Long K, et al. A Double-Inactivated Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Vaccine Provides Incomplete Protection in Mice and Induces Increased Eosinophilic Proinflammatory Pulmonary Response upon Challenge. *J Virol.* 2011;85(23):12201-12215. doi:10.1128/jvi.06048-11
36. Wang Q, Zhang L, Kuwahara K, et al. Immunodominant SARS coronavirus epitopes in humans elicited both enhancing and neutralizing effects on infection in non-human primates. *ACS Infect Dis.*2016;2(5):361-376. doi:10.1021/acsinfecdis.6b00006
37. Yasui F, Kai C, Kitabatake M, et al. Prior Immunization with Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)-Associated Coronavirus (SARS-CoV) Nucleocapsid Protein Causes Severe Pneumonia in Mice Infected with SARS-CoV. *J Immunol.* 2008;181(9):6337-6348. doi:10.4049/jimmunol.181.9.6337
38. Agrawal AS, Tao X, Algaissi A, et al. Immunization with inactivated Middle East Respiratory Syndrome coronavirus vaccine leads to lung immunopathology on challenge with live virus. *Hum Vaccines Immunother.* 2016;12(9):2351-2356. doi:10.1080/21645515.2016.1177688
39. Quinlan BD, Mou H, Zhang L, et al. The SARS-CoV-2 receptor-binding domain elicits a potent neutralizing response without antibody-dependent enhancement. *bioRxiv.* April 2020:2020.04.10.036418. doi:10.1101/2020.04.10.036418
40. Duan K, Liu B, Li C, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117(17):9490-9496. doi:10.1073/pnas.2004168117
41. Shi Y, Wang Y, Shao C, et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death Differ.* 2020;27(5):1451-1454. doi:10.1038/s41418-020-0530-3
42. Lv H, Wu NC, Mok CKP. COVID_19 vaccines: knowing the unknown. *Eur J Immunol.* May 2020:eji.202048663. doi:10.1002/eji.202048663

43. McCray PB, Pewe L, Wohlford-Lenane C, et al. Lethal Infection of K18-hACE2 Mice Infected with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus. *J Virol.* 2007;81(2):813-821. doi:10.1128/jvi.02012-06
44. Bao L, Deng W, Huang B, et al. The pathogenicity of SARS-CoV-2 in hACE2 transgenic mice. *Nature.* May 2020:1-6. doi:10.1038/s41586-020-2312-y
45. Zhu F-C, Li Y-H, Guan X-H, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. *Lancet.* 2020. doi:10.1016/S0140-6736(20)31208-3

TÜRK TABİPLERİ BİRLİĞİ
BURSA TABİP ODASI

BÖLÜM 15

COVID-19 Pnömonisinde Akciğer Görüntüleme

Dr. Öğr. Gör. Gökhan ÖNGEN
Doç. Dr. Gökhan GÖKALP

Sorumlu Yazar
Dr. Gökhan Öngen
Öğretim Görevlisi
E-mail: drgokhanongen@gmail.com
Tel: 0505 704 74 33
İş Tel: 0224 295 33 41
Faks: 0224 442 81 42
Yardımcı Yazar
Doç. Dr. Gökhan Gökalp
E-mail: drgokhangokalp@yahoo.com
Tel: 0532 375 72 09

1. GİRİŞ
2. COVID-19'DA GÖRÜNTÜLEME BULGULARI
3. HASTALIK EVRESİNE GÖRE BT BULGULARI
4. SONUÇ VE TAVSİYELER
5. TABLOLAR
6. KAYNAKLAR

Anahtar Kelimeler: Pandemi, buzlu cam opasiteleri, konsolidasyon
Keywords: Pandemic, groundglass opacities, consolidation

ÖZET

Yeni tip coronavirüs (COVID-19) pnömonisi insandan insana damlacık yoluyla ve direk temas ile bulaşan Şubat 2020 itibariyle tüm dünyayı etkileyen pandemik bir virüs enfeksiyonudur. Hızlı yayılması ve bazı kişilerde çok hızlı seyir göstermesi bu enfeksiyonda önemli problemlerin başında gelmektedir. Tanısında altın standart test gerçek zamanlı ters transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PZR) olmakla beraber örnek alımının kişiden kişiye değişiklik gösterebilmesi ve testin duyarlılığının düşük olması erken tanıda sorun oluşturabilmektedir. Diğer akciğer hastalıkları gibi COVID-19 pnömonisinde de radyolojik modaliteler tanı ve takipte çok önemli rol oynamaktadır. Özellikle akciğer BT incelemesinde tipik tutulum paternlerinin tanımlanması önemlidir. Direkt grafi ise daha sıklıkla hastalığın takibinde kullanılmaktadır.

1. GİRİŞ

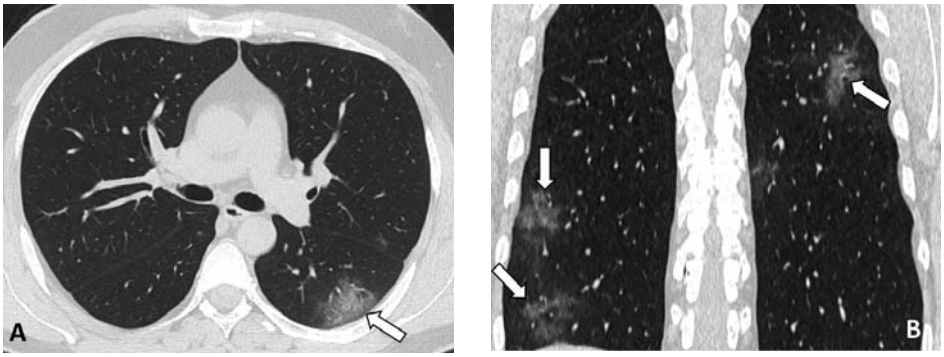
Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 31 Aralık 2019'da, Çin'in Wuhan kentinde kaynağı belirlenemeyen şiddetli solunum yolu bulgularının görüldüğü bir enfeksiyonun görüldüğünü bildirdi (1). Daha sonra 7 Ocak 2020'de bu solunum yolu bulgularının yeni tip koronavirüs kaynaklı olduğu (SARS-CoV-2) belirlendi ve enfeksiyon COVID-19 olarak adlandırıldı (2). Sonrasında 30 Ocak 2020'de ise bu enfeksiyonun tüm ülkeleri etkileyen bir pandemi olduğu bildirildi (3).

Yeni tip coronavirüs (COVID-19) pnömonisi insandan insana damlacık yoluyla ve direk temas ile bulaşmaktadır (4). İnkübasyon periyodu en fazla 14 gün ortalama 3-7 gün olarak bildirilmiştir (5). En sık görülen semptomları arasında ateş, halsizlik ve kuru öksürük olmakla beraber nadiren de olsa nazal dolgunluk, burun akıntısı ve ishal de görülebilen bulgular arasında yer almaktadır. Şiddetli olgularda ise akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), koagülasyon parametrelerinde bozulma, metabolik asidoz ve septik emboli görüldüğü bildirilmiştir (5).

Direkt solunum yollarını etkileyen bir virüs enfeksiyonu olması nedeniyle akciğer görüntülemesi hastalığın seyrinde önemli bir yer tutmaktadır.

Direkt grafi (DG), bilgisayarlı tomografi (BT) ve uygun hastalarda ultrasonografi (US) tercih edilmesi gereken radyolojik modalitelerdir. Direkt grafi hastalığın erken evresinde düşük tanı değeri göstermekle beraber özellikle hastalığın takibinde BT incelemesine göre düşük doz radyasyon içermesi ve kolay ulaşılabilmesi nedeniyle tercih edilmelidir (6-8).

COVID-19 pnömonisinde altın standart test olarak gerçek zamanlı ters transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PZR) kabul edilmektedir. Testin özgüllüğü çok yüksek olmakla beraber yapılan çalışmalarda özellikle hastalığın başlangıç aşamasında duyarlılığının %30-60 arasında olduğu bildirilmiştir (9). Testin duyarlılığın düşük olması yanlış negatif sonuçlara neden olmaktadır. Bu nedenle klinik şüphesi yüksek olgularda, RT-PZR testi negatif olsa bile, toraks BT incelemesi erken tanıda önemli rol oynamaktadır (Resim 1), (10, 11).



Resim 1: Ateş ve öksürük şikayeti olan hastanın aksiyel (A) ve koronal (B) reformat BT görüntülerinde dağınık, periferal yerleşimli buzlu cam opasiteleri görülüyor (Beyaz ok). COVID-19 pnömonisi için tipik bulgular arasındadır. Ancak olgunun aralıklı yapılan iki RT-PZR testi de negatif (-) sonuçlandı.

Direkt grafi ve BT kullanılması sırasında virüs taşıyıcısı olguların, sağlık personeline ve kendisinden sonra görüntüleme yapılacak kişiye bulaşı engellemesi için uygun dezenfeksiyon ve havalandırma dikkat edilmesi gereken hususlardandır. Virüsün özellikle damlacık yoluyla ve direkt temasla bulaş riskinin çok yüksek olması nedeniyle görüntülemesi yapılacak her olgu, olguya eşlik eden personelin ve işlemi gerçekleştirecek sağlık

personelinin maske takması, işlem bitiminde temas edilen yüzeylerin uygun dezenfektanla temizlenmesi ve diğer olgu alınmadan önce yeterli süre havalandırma yapılması gerekmektedir (12). "*Centers for Disease Control" (CDC)* önerilerine göre görüntülemeyi yapan radyoloji personelinin maske, gözlük, yüz siperliği, eldiven ve izolasyon önlüğü giymiş olması gerekmektedir. Non-invaziv ventilasyon, entübasyon, bronkoskopi ve nebulizan terapi gibi aerosol oluşturan durumların varlığında ilave önlemler alınmalıdır. Hastanın mobilizasyonunu sınırlamak ve hastalığın yayılımını engellemek amacıyla mümkünse gerekli önlemleri alan radyoloji personeli eşliğinde taşınabilir grafiler tercih edilmelidir (13).

Fleischner Derneği 7 Nisan 2020'de hasta yönetimi ve radyolojik modalitelerin kullanımı ile ilgili bir konsensus yayınladı. Bu konsensusta hipoksemi ve orta-ciddi düzeyde dispnenin varlığına göre bulgular, hafif ve orta-şiddetli olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. 65 yaş üstü olmak ve eşlik eden komorbid hastalıklar (kardiyovasküler hastalık, diyabet, kronik solunum yolu hastalığı, hipertansiyon, immün yetmelik) progresyon açısından önemli risk faktörleri olarak belirlenmiştir. Direkt grafi ve BT'nin kullanımı ile ilgili tanı değeri, hastanenin görüntüleme imkanları ve radyolojik tecrübe hesaba katılmak üzere, hangi radyolojik modalitenin seçileceği ile ilgili net bir karar belirtmemiş olup; COVID-19 ile ilgilenen klinik ve radyoloji ekibinin tecrübeleri dahilinde karar vermeleri önerilmiştir (14). *"Fleischner Derneği'nin görüntüleme kullanımı ile ilgili önerileri"* tablo 1'de *belirtilmiştir.*

Diğer akciğer hastalıkları gibi COVID-19 pnömonisinde de özellikle tercih edilmesi gereken radyolojik modaliteler DG ve BT'dir. Hastalığın daha çok subplevral alanı etkilemesi US incelemesinin faydalı olabileceğini düşündürse de hastalık yayılımını artırabileceği riski nedeniyle pratikte karşılığı pek mümkün görünmemektedir (14). Ultrasonografi yapılması gereken immobil hastalarda ise prob ve ekranın yeterli sterilizasyonu sağlandıktan sonra radyoloji hekiminin kişisel koruyucu ekipmanları kullanması şartıyla yapılmalıdır. Ultrasonografide bilateral plevral çizgilerde bozulma, subplevral konsolidasyon, kalın düzensiz vertikal artefaktların izlendiği normalden daha ekojen akciğer alanları şeklinde bulgular görülebilmektedir (15). Direkt grafi hastalığın başlangıç aşamasında ve hafif bulgularla seyreden olgularda normal olabilmektedir. Bu nedenle özellikle orta ve şiddetli bulguları olan olgularda hastalığın seyrinin

değerlendirilmesinde kullanılmasının daha uygun olacağı bildirilmiştir (14).

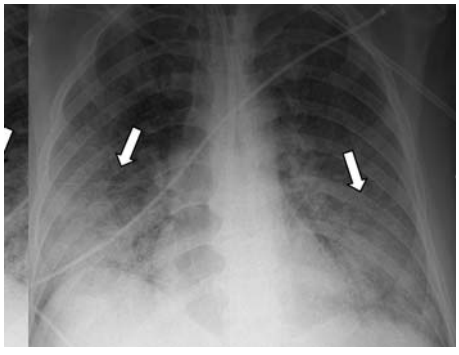
COVID-19 pnömonisi tanısında akciğer BT inceleme non-invaziv olması, RT-PZR'ye kıyasla daha hızlı sonuç alınması ve yüksek duyarlılık oranı nedeniyle önemli rol oynamaktadır. Ancak özgüllüğü belirgin şekilde düşük olup literatürde tanımlanan tipik bulguların birçok diğer akciğer hastalığında da görülebileceği bilinmektedir. Bu nedenle tanı destekleme, progresyon-regresyon değerlendirilmesinde ve komplikasyon varlığında kullanılması daha uygun olacaktır. Yapılan çalışmalarda BT'nin duyarlılığı %97, özgüllüğü %25, pozitif prediktif değeri %65, negatif prediktif değeri ise %83 olarak tespit edilmiştir. Akciğer BT'sinde daha sıklıkla periferal dağınık yerleşimli buzlu cam-konsolidasyon alanları şeklinde tutulum görüldüğübildirilmiştir. Ayrıca özellikle hastalığın pik evresinde kaldırım taşı görünümü de sıklıkla bildirilen bulgular arasındadır (16).

2. COVID-19' DA GÖRÜNTÜLEME BULGULARI

2.1. Direkt Grafi Bulguları

COVID -19 nedeni ile DG, ayakta durabilen hastalarda rutinde kullanılan PA akciğer grafisi şeklinde yapılmalıdır. İmmobil hastalarda taşınabilir röntgen cihazı ile AP akciğer grafisi çekilebilir.

Tipik tutulum paterni olarak, bilateral orta alt zonları daha çok etkileyen düşük dansiteli buzlu cam opasiteleri görülür (Resim 2). Hastalığın ilerleyen evrelerinde buzlu cam alanlarına konsolidasyon da eşlik edebilmektedir. Buzlu cam alanlarının dansitelerinin düşük olması özellikle hastalığın başlangıç aşamasında DG'nin kullanımını sınırlamaktadır. Hastalığın erken aşamasında DG'nin duyarlılığı %33 gibi düşük oranlarda bildirilmiştir. Bu nedenle DG'nin normal olması hastanın normal olduğunu düşündürmemelidir (17).



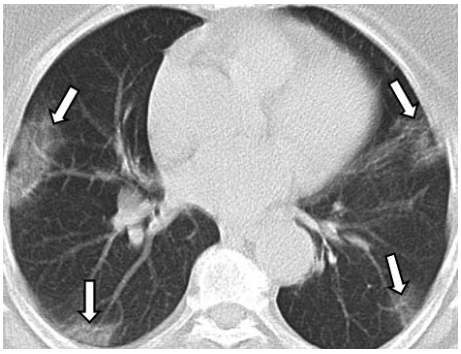
Resim 2: Direkt grafi. Her iki akciğerde dağınık buzlu cam-konsolidasyon alanları görülüyor. (Beyaz ok)

2.2. BT Bulguları

COVID-19 pnömonisinde altın standart test RT-PZR olmakla beraber son dönemde yapılan çalışmalarda toraks BT incelemesininde, özellikle test sonuçları negatif olan klinik bulguları şüpheliolgularda destekleyici bulgu olarak kullanılmasının yararı bildirilmiştir (18). Bilgisayarlı tomografi, özellikle vasküler bir komplikasyon düşünülmüyorsa intravenöz (i.v.) kontrast madde verilmeden, en az 1 mm kesit kalınlığında elde olunmalıdır. Daha sonrasında uygun kesit kalınlığı seçilerek multiplanar görüntüler elde olunabilir. Standart doz ya da düşük doz kullanılması tartışmalı olup özellikle pediatrik grupta düşük doz tercih edilebilir. Düşük doz kullanılmasında en önemli problem silik buzlu cam alanlarının gözden kaçabilme ihtimalidir. Bu hastalıkta tipik tutulum paterni olan buzlu cam alanlarının ince kesit görüntülerde daha iyi değerlendirilebileceği göz önünde bulundurulmalı, gerekli olgularda 3 plan reformat görüntüler değerlendirmeye eklenmelidir. COVID-19 tanısında görülebilen BT bulguları tipik ve atipik olarak iki ana gruba ayrılmıştır (18). Tipik ve atipik BT bulguları tablo 2'de belirtilmiştir.

a) Buzlu Cam Görünümü

Akciğer parankim dansitesinde artış olan bölgelerde dansitenin altındaki damar ve bronş duvarları seçilebiliyorsa buzlu cam, seçilemiyorsa konsolidasyon görünümü olarak adlandırılır. Bu iki bulgu sıklıkla bir arada görülmektedir. Buzlu cam görünümü akciğer enfeksiyonu, travmalı olgularda akciğer kontüzyonu, pulmoner ödem, malignite vb. birçok hastalıkta görülebilen bir bulgudur. COVID-19 hastalarında en sıklıkla görülen BT bulgusu olarak bildirilmiştir. Sıklıkla bilateral olmak üzere akciğerlerin periferal kesimlerinde dağınık olarak görülmesi viral pnömoniler açısından önemli bir bulgudur. Bu görünümün oluşmasındaki patogenez pulmoner ödem ve hyalen membran hasarı olarak bildirilmiştir. Buzlu cam alanlarına eşlik eden küçük konsolidasyonlar, akciğer hasarına bağlı organize pnömoni tablosunu düşündürmelidir. Tipik buzlu cam alanları görüldüğünde klinik olarak anlamlı bulguları olan olgularda COVID-19 pnömonisi pandemi süresince ayırıcı tanı listesinin başında yer almalıdır. (18). (Resim 3)

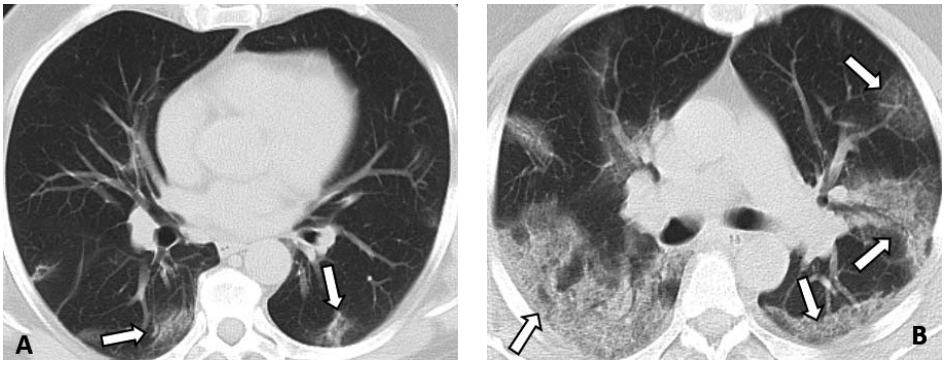


Resim 3. Ateş ve kuru öksürüğü olan olguda aksiyel kesit BT incelemesinde her iki akciğerde dağınık periferal yerleşimli buzlu cam dansiteleri görülüyor.

Bilateral simetrik periferal buzlu cam alanları COVID-19 pnömonisinde tipik bulgular arasında yer almaktadır. (Beyaz ok)

b) Konsolidasyon

Konsolidasyon normalde hava ile dolu olan alveollerin sıvı (transüda, eksüda,kan) ya da hücre (malign, enfeksiyöz, inflamatuar) ile dolması olarak bilinmektedir (19). COVID-19 pnömonisinde sıklıkla periferal bölgeleri etkileyen multifokal, segmenter ve peribronkovasküler demet boyunca görülmektedir. Bu görünüme alveollerde hücresel fibromiksoid eksüda birikiminin neden olduğu düşünülmektedir. COVID-19 pnömonisinde tipik bulgular arasında yer almakla beraber, diğer birçok akciğer hastalığında da konsolidasyon görünümünün olabileceği unutulmamalıdır. COVID-19 pnömonisinde buzlu cam alanlarının konsolidasyona ilerlemesi ise progresyon belirtisi olduğu bildirilmiştir (18). (Resim 4).



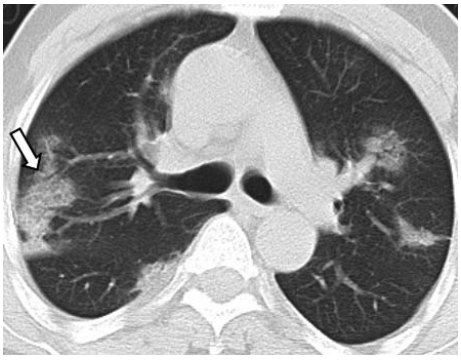
Resim 4: Herhangi bir sistemik hastalığı olmayan, ani başlayan ateş,kuru öksürük ve halsizlik şikayeti olan olgunun aksiyel BT görüntüsü. Her iki akciğerde dağınık, subplevral, periferal buzlu cam alanları görülüyor (Beyaz ok), (A). Üç gün sonra solunum güçlüğü gelişmesi üzerine kontrol BT görüntüsünde buzlu cam alanlarında belirgin progresyon, konsolidasyona ilerleyiş ve bronşektazi görülmektedir (Beyaz ok) (B).

c) Retiküler Patern

Retiküler patern, pulmoner interstisyel yapılarda belirginleşme yani intralobüler-interlobüler septaların kalınlaşması ile ortaya çıkar (18). Bu görünümlere interstisyel aralıktaki lenfosit infiltrasyonun neden olduğu düşünülmektedir. Diğer birçok akciğer hastalığında görülebilmektedir. COVID-19 pnömonisinde tipik bir bulgu olmaktan ziyade buzlu cam-konsolidasyon alanlarının ilerleyen dönemlerinde görülebilir (20).

d) Kaldırım Taşı Görünümü

Buzlu cama eşlik eden intralobüler ya da interlobüler septal kalınlaşma olması durumunda ortaya çıkan görünüme kaldırım taşına benzediği için bu isim verilmiştir. Daha önce görülen SARS virüs enfeksiyonu patogenezinde, alveoler ödeme eşlik eden interstisyel inflamatuar hasara bağlı ortaya çıktığı düşünülmektedir. Bu hastalıkta %5-36 oranında bildirilmiştir (18). Diffüz buzlu cam ve konsolidasyonla birlikte görülmesi progresyon veya hastalığın pik dönemini düşündürmelidir (21) (Resim 5).



Resim 5: Aksiyel BT görüntüsü.
Sağ akciğerde tipik kaldırım taşı görünümü izleniyor (Beyaz ok).

Kaldırım taşı görünümü COVID-19 pnömonisinde tipik bulgular arasında yer almakta olup özellikle hastalığın pik evresinde daha sık görüldüğü tespit edilmişti.

e) Hava Bronkogramı

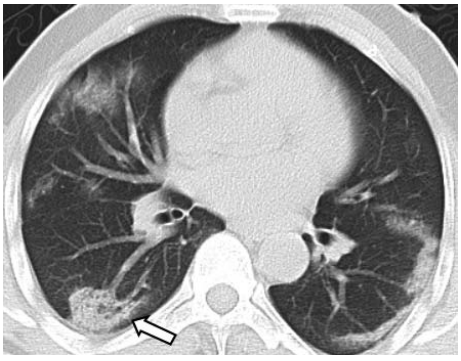
Bronş çevresindeki akciğer dokusunun hava yerine infiltrasyonla dolması sonucu bronşların normale kıyasla olarak daha net görülebilmesi sonucunda ortaya çıkan bir bulgudur. COVID-19 olgularında bronş içindeki jelatinöz yapışkan mukusun, bronşta kalınlaşma veya bronşiyal dilatasyonu sonucu ortaya çıkmaktadır. Mukusun bronş içindeki stazı da olgularda görülen kuru öksürüğün nedeni olarak düşünülmektedir (18).

f) Hava Yolu Değişiklikleri

Bronş çevresindeki inflamatuar değişiklikler bronş duvarının harabiyetine, bronşiyal obstrüksiyona ve traksiyon bronşektazisine neden olabilmektedir (19). Bu hastalarda bronş duvarındaki kalınlaşma %10-20 oranında bildirilmiştir (22, 23). Bu bulgunun şiddetli hastalıkta, hafif klinik bulgusu olanlara kıyasla daha fazla görüldüğü bildirilmiştir. Bu nedenle buzlu cam ve konsolidasyon komşuluğundaki bronşektazi görünümü hastalığın seyrinin tahmini açısından önemlidir (23) (Resim 6).

g) Hava Kabarcığı İşareti

Bu görünüm ya genişlemiş bir hava yolu (bronşiolektazi) ya da konsolidasyonun gerileme döneminde ortaya çıkan bir bulgu olarak görülmektedir. Hava kisti ve kavite ile karıştırılmaması ayırıcı tanı açısından önemlidir (18) (Resim 6).



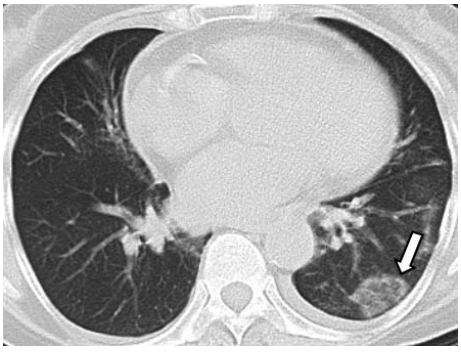
Resim 6: Aksiyel BT görüntüsünde sağ akciğerde konsolidasyon içerisinde hava kabarcığı ve bronş dilatasyonu görülüyor. (Beyaz ok)

h) Halo İşareti

Nodül veya konsolidasyon çevresinde görülen buzlu cam görünümüdür. Daha sıklıkla anjioinvaziv fungal enfeksiyonlarda ve hipervasküler metastatik lezyonlar ile organize pnömoni gibi durumlarda görülen bir bulgudur. COVID-19 pnömonisinde nadir bir bulgu olarak bildirilmiştir. Mekanizması tam bilinmemekle birlikte lezyon çevresindeki hemorajiyi gösterdiği düşünülmektedir (18).

ı) Ters Halo İşareti

Fokal bir buzlu cam ve onu çevreleyen halkasal konsolidasyon görünümüne verilen bulgudur (19). İlk organize pnömoni için tanımlanmış olup sonrasında birçok hastalıkta görülebildiği anlaşılmıştır. COVID-19 pnömonisi olgularının bazılarında da görülebildiği tespit edilmiştir. Bu bulgu buzlu camın konsolidasyona doğru progresyonunu ya da konsolidasyonun rezorbsiyonu sırasında görülebilmektedir (18). Bu nedenle ters halo işareti görülen olgularda hastalığın aktivasyonu, progresyonu ya da regresyonu gibi ileri bir değerlendirme yapılmamalıdır (Resim 7).



Resim 7: Aksiyel BT görüntüsünde beyaz ok sol akciğer alt lobda periferal ince konsolidasyonun çevrelediği buzlu camı göstermekte. (Ters Halo Bulgusu)

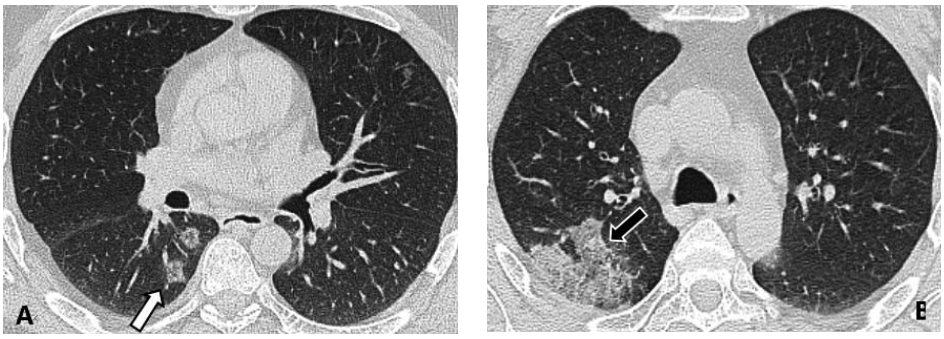
i) Lenfadenopati

Mediastinal ve hiler lenfadenopati (LAP), COVID-19 pnömonili olgularda nadir görülen bir bulgudur. Bu hastalarda 1 cm'den büyük LAP görme olasılığı %4-8 olarak literatürde bildirilmiştir. Sıklıkla klinik durumu şiddetli olan olgularda görülmektedir. (18).

Mediastinal LAP'lara eşlik eden plevral efüzyon ve çok sayıda küçük nodüller varlığında ise daha sıklıkla bakteriyel süper-enfeksiyon varlığından şüphe edilmelidir (24).

j) Nodül

Multifokal, solid kenarları düzensiz nodüler yapılar viral pnömonilerde görülen bulgulardan biridir. COVID-19 olgularında %3-13 görülebildiği bildirilmiştir. Çevrelerinde minimal buzlu cam da eşlik edebilir (18) (Resim 8).



Resim 8: Aksiyel BT görüntüsünde sağ akciğerde nodüler buzlu cam görünümü (A) (beyaz ok) izleniyor. Aynı hastada daha üst kesimden geçen kesitte buzlu cam-konsolidasyon alanı (B) mevcuttu. (Siyah ok).Olgunun RT-PZR testi pozitif olarak sonuçlandı.

k) Fibrozis

Fibrozis, COVID-19 pnömonisinde görülebilen bulgulardandır. Bazı yazarlar fibrozis görülmesinin hastalığın iyileşme evresine geçtiğini, bazıları ise kötü prognostik bir süreç olduğunu savunmaktadır (18). Yapılan bir çalışmada fibrozis görülme sıklığı %17 olarak bildirilmiştir (25). Fibrozisin iyi ya da kötü prognostik faktör olup olmadığı hastaların uzun dönem takipleri sonucunda ortaya çıkacaktır.

3. HASTALIK EVRESİNE GÖRE BT BULGULARI

Jin ve ark. hastalığın gidişatına göre BT bulgularını 5 evreye ayırmışlardır. Virüs maruziyetinden sonraki asemptomatik dönemde tek ya da multiple buzlu cam opasiteleri, düzensiz konsolidasyon alanları, eşlik eden nodüller ve hava bronkogramı görüldüğünü bildirmişlerdir. Semptomların ortaya çıkmasıyla beraber buzlu cam alanlarına eşlik eden interlobuler septal kalınlaşmalar ve konsolidasyon alanlarının belirginleşmesi, semptomların başlamasının 2 hafta sonrasında ise konsolidasyon alanlarının boyut ve dansitesinde azalma, yaklaşık 3. haftada ise konsolidasyon alanlarının yamalı hal alması ve retiküler opasitelerin görüldüğünü bildirmişlerdir (6).

Pan ve ark. yaptığı başka bir çalışmada ise, hastalığın erken döneminde buzlu cam opasiteleri, pik yaptığı düşünülen 10. gününde kaldırım taşı

görünümünün olduğu, 14. günden sonra da öncelikle kaldırım taşı bulgularının gerilemeye başladığını bildirmişlerdir. Eğer konsolidasyon alanları buzlu camdan daha fazla görülmeye başlarsa ve giderek üst zon tutulumu görülürse prognozun ağırlaştığını göstermektedir. İyileşme sonrası volüm kaybı ve subplevral bantların kalıcı olabileceği unutulmamalıdır (21).

Hastaneye yatırılan hastalarda en sık görülen komplikasyonlar ARDS, sepsis, şok, aritmi, süper-enfeksiyon ve çoklu organ yetmezliği olarak bildirilmiştir. Pnömonin progresyonu, alveol hasarına ve solunum yetmezliğine neden olmaktadır. Ölümün en sık görülen nedeni ise şok ve ARDS tablosudur (26).

Radyolojik tetkiklerin raporlama sürecinin tüm dünyada standart olması ortak dil oluşturmak amacıyla pandemi sürecinde daha da önem kazanmıştır. *"Radiological Society of North America (RSNA)"*radyoloji hekimlerinin raporlama sürecinin standardizayonunu sağlamak amacıyla bir konsensus yayınladı. (27). Tablo 3'te BT bulgularıyla ile ilgili öneriler belirtilmiştir.

4. SONUÇ VE TAVSİYELER

COVID-19 pnömonisinde erken tanı, hastalığın toplum içindeki yayılımı ve hastada gelişebilecek komplikasyonların önlenebilmesi açısından çok önemlidir. Halen devam eden çalışmalarda yeni veriler güncellenmekle beraber altın standart testin RT-PZR olduğu unutulmamalıdır. Ancak testin örnekleme sırasındaki problemleri göz önüne alındığında, şüpheli temas ve/veya klinik bulguları olan olgularda radyolojik yöntemlere başvurulmalıdır. Direkt grafinin özellikle hastalığın başlangıç aşamasında yalancı negatif bulgu verebileceği akılda bulundurulmalıdır. Bilgisayarlı tomografi ise özellikle tipik bulguların saptanmasında yada pnömoninin dışlanmasında çok yararlıdır. Radyolojik modaliteler COVID-19 pnömonisi tanısında ve takibinde çok önemli yer tutmaya devam edecektir.

5. TABLOLAR

Tablo 1. Fleischner Derneği'nin COVID-19'da görüntülemenin kullanımı ile ilgili önerileri.

GÖRÜNTÜLEME İLE İLGİLİ TAVSİYELERİN ÖZETİ
Ana Tavsiyeler
Asemptomatik olgularda COVID-19 açısından tarama testi olarak rutin görüntüleme önerilmemektedir.
Hastalık progresyonu açısından riskli olmayan olgularda hafif şiddette klinik bulguları olan COVID-19 hastalarında görüntüleme önerilmemektedir.
COVID-19 ile uyumlu orta veya ciddi klinik bulguların varlığında test sonuçlarından bağımsız olarak görüntüleme önerilmektedir.
COVID-19 olgularında solunum semptomlarının kötüleştiği her durumda görüntüleme önerilmektedir.
BT'ye ulaşımın sınırlı olduğu durumlarda solunum semptomlarının kötüleşmesi BT kullanımını gerektirmiyor ise direkt grafi ile görüntüleme tercih edilebilir.
Ek Tavsiyeler
Stabil entübe COVID-19 olgularında günlük rutin akciğer grafisi çekilmesi önerilmemektedir.
COVID-19 olgularında iyileşme sonrası fonksiyonel bozulma ve/veya hipoksemi gelişmesi durumunda BT endikasyonu vardır.
BT incelemede insidental COVID-19'u düşündüren bulgular saptandığında COVID-19 testi yapılmalıdır.

Tablo-2: COVID-19 Pnömonisinde Tipik ve Atipik BT Bulgularının Karşılaştırılması.

TİPİK BULGULAR	ATİPİK BULGULAR
Buzlu cam-konsolidasyon	Tomurcuklanan ağaç görünümü
Bilateral-multilobar tutulum	Tek taraflı üst lob tutulumu
Periferal tutulum	Santral tutulum
Kaldırım taşı görünümü	Plevral efüzyon
Orta-alt zon tutulumu	Mediestinal lenfadenomegali
Hava kabarcığı görünümü	Kavitasyon
Ters halo işareti	Pnömotoraks

Tablo 3: *"Radiological Society of North America (RSNA)'*in COVID-19 BT bulguları için tavsiye ettiği raporlama sistemi

COVID-19 pnömonisi görüntüleme sınıflaması	Açıklama	BT Bulguları	Önerilen Rapor Dili
Tipik	COVID-19 pnömonisi için sıklıkla bildirilen özgüllüğü yüksek görüntüleme bulguları	-Periferal, bilateral (multilobar) BCO* (konsolidasyon ve görülebilen interlobar çizgiler (kaldırım taşı) görünümü ile birlikte veya izole. -Yuvarlak şekilli multifokal BCO (konsolidasyon veya "kaldırım taşı" görünümü ile birlikte veya izole) -Ters halo işareti ya da organize pnömoninin diğer bulguları (hastalığın ilerleyen dönemlerinde görülür)	COVİD-19 pnömonisinin sıklıkla bildirilen görüntüleme özellikleri mevcuttur. Öte yandan influenza pnömonisi ile ilaç toksisitesi ve bağ doku hastalıklarıyla birlikte görülebilen organize pnömoni benzer görüntü bulgularına sebep olabilir.
Belirsiz	COVID-19 pnömonisi için özgül olmayan görüntüleme bulguları	-Tipik özelliklerin olmamasının yanı sıra -spesifik dağılım paterni göstermeyen, yuvarlak şekilli veya periferal yerleşimli olmayan, multifokal, diffüz, perihiler veya tek taraflı BCO (konsolidasyon ile birlikte veya değil) -Yuvarlak şekilli olmayan ve periferal dağılım göstermeyen az sayıda çok küçük BCO	COVİD-19 pnömonisinde görülebilen görüntüleme bulguları olmakla beraber bulgular nonspesifiktir. Diğer enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz süreçlerde de görülebileceği bilinmelidir.
Atipik	COVID-19 pnömonisi için nadir bildirilmiş ya da bildirilmemiş görüntüleme bulguları	-Tipik veya belirsiz özelliklerin olmaması ve aşağıdakilerin varlığı: BCO olmadan izole lober veya segmental konsolidasyon Ayrı küçük nodüller (sentrilobüler, "tomurcuklanmış ağaç") Akciğer kavitasyonu Plevral efüzyon ile birlikte düzgün interlobüler septal kalınlaşma	Görüntüleme özellikleri COVİD-19 pnömonisi için ya atipiktir ya da nadiren bildirilmiştir. Alternatif tanıların düşünülmesi önerilmiştir.
Negatif	Pnömoni bulgusunun olmaması	Pnömoniyi destekleyen BT bulgusunun olmaması	Pnömoniyi düşündüren BT bulgusu saptanmamıştır (COVID-19'un erken döneminde BT'nin negatif olabileceği unutulmamalıdır)

*BCO: Buzlu cam opasitesi

6. KAYNAKLAR

1. World Health Organization website. Pneumonia of unknown cause: China. www.who.int/csr/don/05january-2020-pneumonia-of-unkown-cause-china/en/. Accessed February 13, 2020.
2. World Health Organization website. Coronavirus disease (COVID-19) technical guidance:early investigations.www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/ technical-guidance/early investigations. Accessed February 15, 2020.
3. Johns Hopkins Whiting School of Engineering website. Coronavirus COVID-19 globalcases.gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html # /bda7594740fd40299423467b48e9ecf6. Accessed February 20, 2020.
4. Chan JF, Yuan S, Kok KH et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel corona virus indicating person- to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*.2020;395(10223):514-523.
5. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [published correction appears in Lancet. 2020 Jan 30;:]. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
6. Jin YH, Cai L, Cheng ZS, et al.; Zhongnan Hospital of Wuhan University Novel Coronavirus Management and Research Team; Evidence-Based Medicine Chapter of China International Exchange and Promotive Association for Medical and Health Care (CPAM). A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Mil Med Res* 2020; 7:4.
7. Kim JY, Choe PG, Oh Y, et al. The first case of 2019 novel coronavirus pneumonia imported into Korea from Wuhan, China: implication for infection prevention and control measures. *J Korean Med Sci* 2020; 35 (5):e61.
8. Pan Y, Guan H, Zhou S, 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. *Eur Radiol*. 2020;30(6):3306-3309.
9. Yang Y, Yang M, Shen C, Wang F, Yuan J, Li J, et al. Evaluating the accuracy of different respiratory specimens in the laboratory diagnosis and monitoring the viral sheddingof2019-nCovinfections *medRxiv* 2020.02.11.20021493.

10. Huang P, Liu T, Huang L, et al. Use of Chest CT in Combination with Negative RT-PCR Assay for the 2019 Novel Coronavirus but High Clinical Suspicion. *Radiology.* 2020;295(1):22-23.
11. Xie X, Zhong Z, Zhao W, Zheng C, Wang F, Liu J. Chest CT for typical 2019-nCoV pneumonia: relationship to negative RT-PCR testing. *Radiology* 2020 Feb 12 [Epub ahead of print].
12. Kooraki S, Hosseiny M, Myers L, Gholamrezanezhad A. Coronavirus (COVID-19) Outbreak: What the Department of Radiology Should Know. *J Am Coll Radiol* 2020;17:447-451.
13. Centers for Disease Control and Prevention: Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)Interim Infection Prevention and Control Recommendations.https:// www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/infectioncontrol/controlrecommendations. html# adhere. Updated April 1, 2020. Accessed April 1, 2020.
14. Rubin GD, Ryerson CJ, Haramati LB, et al. The Role of Chest Imaging in Patient Management during the COVID-19 Pandemic: A Multinational Consensus Statement from the Fleischner Society [published online ahead of print, 2020 Apr 7]. *Radiology.* 2020;201365. doi:10.1148/radiol.2020201365.
15. Mojoli F, Bouhemad B, Mongodi S, Lichtenstein D. Lung Ultrasound for Critically Ill Patients [published correction appears in Am J Respir Crit Care Med. 2020 Apr 15;201(8):1015] [published correction appears in Am J Respir Crit Care Med. 2020 Jun 1;201(11):1454]. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;199(6):701_714.
16. Ai T. et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases Radiology 2020 Feb 26 https://doi.org/10.1148/radiol.2020200642.
17. Yoon SH, Lee KH, Kim JY, et al. Chest Radiographic and CT Findings of the 2019 Novel Coronavirus Disease (COVID-19): Analysis of Nine Patients Treated in Korea. *Korean J Radiol.* 2020;21(4):494-500.
18. Ye Z, Zhang Y, Wang Y, Huang Z, Song B. Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review [published online ahead of print, 2020 Mar 19]. *Eur Radiol.* 2020;1-9.
19. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Müller NL, Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology.* 2008;246(3):697-722.
20. Shi H, Han X, Jiang N et al.Radiological findings from 81 patients with

COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis* https://doi.org/10.1016/ S1473-3099(20)30086-4.
21. Pan F, Ye T, Sun P et al. Time course of lung changes on chest CT during recovery from 2019 novel coronavirus (COVID19) pneumonia. *Radiology*Feb13 2020.https://doi.org/10.1148/radiol. 2020200370.
22. Wu J, Wu X, Zeng W, et al. Chest CT Findings in Patients With Coronavirus Disease 2019 and Its Relationship With Clinical Features. *Invest Radiol*. 2020;55(5):257-261. doi:10.1097/RLI.0000000000000670.
23. Kunhua Li JW, Wu F, Guo D, Chen L, Zheng F, Li C. The clinical and chest CT features associated with severe and critical COVID-19 pneumonia. *InvestRadiol*.https://doi.org/10.1097/RLI.0000000000000672.
24. Kanne JP, Little BP, Chung JH, Elicker BM, Ketai LH. Essentials for radiologists on COVID-19: an update-radiology scientific expert panel. *Radiology Feb 27* 2020.https://doi.org/10.1148/radiol. 2020200527.
25. Pan Y, Guan H, Zhou S, 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. *Eur Radiol.* 2020;30(6):3306-3309.
26. Wang D, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan. *JAMA.* 2020;323(11):1061-1069.
27. Simpson S, Kay F.U, Abbara S, et al (2020). Radiological Society of North America Expert Consensus Statement on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19. Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA. Radiology, (Epub ahead of print) https://doi.org/10.1148/ryct.2020200152.

BÖLÜM 16

Ultrasonografide COVID-19

Dr. Öğr. Gör. Başak ERDEMLİ GÜRSEL [1]
Prof. Dr. Naile BOLCA TOPAL [1]

[1] *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye*
Sorumlu Yazar
Başak Erdemli Gürsel
Tel: 0536 729 38 39, 0224 295 33 41
Faks: 0 224 442 81 42
e-posta: basakgursel@uludag.edu.tr
Yardımcı Yazar
Naile Bolca Topal

GİRİŞ

Ultrasonografinin Avantajları
Ultasonografik Değerlendirme
Ultrasonografik Bulgular
- Normal Bulgular
- Patolojik Bulgular

SONUÇ

Ultrasonografi Departmanında Dikkat Edilmesi Gerekenler
- Hasta Karşılama
- Ultrasonografi Muayenesi

KAYNAKLAR

Anahtar Sözcükler: COVID-19, Ultrasonografi, Akciğer
Keywords: COVID-19, Ultrasonography, Lung

Corona Virüs Hastalığı (COVID-19), SARSCov-2'nin neden olduğu yeni tip bir koronavirüstür. İlk defa Aralık 2019'da, Wuhan, Çin'de, hastaların alt solunum yolu örneklerinde tanımlanmıştır. Hastaların bir kısmı hastalığı asemptomatik geçirirken, semptomatik olanlarda yüksek ateş, yorgunluk, kas ağrıları, kuru öksürük, nefes darlığı ve şiddetli pnömoniye varan bulgular görülebilmektedir (1,2). Tanıda esas olan, klinik değerlendirme ile birlikte eş zamanlı yapılan polymerase zincir reaksiyon (PCR) testinin pozitif olmasıdır (3). Ancak nazofaringeal sürüntü örneği alımında yapılan hatalar ve viral yüke bağlı olarak, testin yanlış negatiflik oranları yükselmektedir. Bu durum da örneklem sıklığını artırmaktadır (4). Bu aşamada radyolojik görüntüleme yöntemleri tanıya yardımcı olma, hastalığın şiddetini ve ilerlemesini değerlendirebilme açısından oldukça önemli bir yere sahiptir.

COVID-19 hastalığının seyrinde, akciğer parankimindeki değişiklikler distallerden başlayıp ve proksimale doğru ilerlemektedir (5). Histapatolojik olarak da pnömoni bulguları distallere doğru progrese olmaktadır. Alveolar hasar, alveolar ödem, interstisiyel kalınlaşma ve yer çekiminin de etkisiyle akciğerin bazallerinde konsolidasyonlar oluşmaktadır (6). Genelde akciğerin periferinde görülen bu değişiklikler, Akciğer Ultrasonografisi gibi yüzeyel görüntüleme tekniklerinin kullanılabilmesine olanak sağlamaktadır (7). Ancak bu sonografik bulgular COVID-19 enfeksiyonu açısından spesifik ya da patogonomik olmamakla birlikte, diğer akciğer enfeksiyonlarında da görülebilmektedir (8, 9).

1. ULTRASONOGRAFİNİN AVANTAJLARI

Akciğer ultrasonografisi, akciğerleri hızlı bir şekilde değerlendirmeye imkan sağlayan, iyonizan radyasyon içermeyen bir tetkiktir. Kliniklerde veya yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalar mobilize edilmeden, tecrübeli radyologlar veya gereklilik halinde alanında uzmanlaşmış yoğun bakım sorumluları tarafından yatak başında değerlendirilebilmektedirler. Böylece hastaların akciğerlerinin güncel durumu hakkında hızla bilgi sahibi olunabilmektedir. Bu da COVID-19 gibi, klinik semptomların hızla kötüleşebildiği hastalıklarda oldukça önem kazanmaktadır. Ultrasonografinin en başarılı olduğu alanlardan biri de plevral sıvı varlığının ve içeriğinin araştırılmasıdır. Plevral sıvıdan örnek alınması veya sıvının drene edilmesinin gerektiği durumlarda da girişimsel işlemlere kılavuzluk etmesi

amacıyla kullanılabilmektedir. Tetkikin non-invaziv, ucuz ve tekrarlanabilir olması, ultrasonografi cihazının taşınabilir olması ve hastaların yatağında değerlendirilebilmesi gibi pek çok avantajları bulunmaktadır. Ayrıca tetkik bitiminde problar da kolaylıkla steril edilebilmektedir (8, 10). Böylece Akciğer Bilgisayarlı Tomografisi veya Röntgenografisi gibi tetkikler için gereken hasta transportu esnasında yaşanabilecek sağlık personeli, hasta ve hasta yakınlarının kontaminasyon riski ve tetkikler için harcanacak zaman da azaltılabilmektedir (11).

2. ULTRASONOGRAFİK DEĞERLENDİRME

Akciğerin ultrasonografik değerlendirmesinde 12 zon görüntüleme yönteminin kullanılması önerilmektedir (12). Hasta supin pozisyonunda yatarken, ön göğüs duvarı zon 1, lateral göğüs duvarı zon 2 ve posterolateral göğüs duvarı zon 3 olarak tanımlanmaktadır. Bu zonlar üst ve alt kadran olmak üzere 2 bölümden oluşmaktadır. Toplamda tek taraf için 6, iki taraf için 12 zon bulunmaktadır (12). Bu 12 zon değerlendirilerek bir skorlama sistemi oluşturulmuştur. Buna göre akciğerlerde normal sonografik bulgular varlığında (a çizgileri veya önemsiz b çizgileri) 0 puan, her interkostal aralıkta 3 veya daha fazla b çizgisi varlığında 1 puan, küçük konsolidasyonların eşlik ettiği veya etmediği, birbirleriyle birleşen b çizgileri varlığında 2 puan ve konsolidasyon varlığında 3 puan verilmektedir. Maksimum puan 36, minimum puan 0'dır. (13). Bu skorlama sistemi ile COVID-19 hastalarının akciğerlerindeki kötüleşme veya iyileşme durumu takip edilebilmekte ve bu hastalara uygulanması gereken ventilasyon teknikleri ve verilmesi gereken pozisyon hakkında fikir sahibi olunabilmektedir (14). İnceleme esnasında plevra gibi yüzeyel yapıları değerlendirebilmek için lineer problar, diyafragma veya plevral efüzyon gibi daha derindeki yapıları değerlendirebilmek için de konveks probların kullanılması daha uygun olacaktır (10).

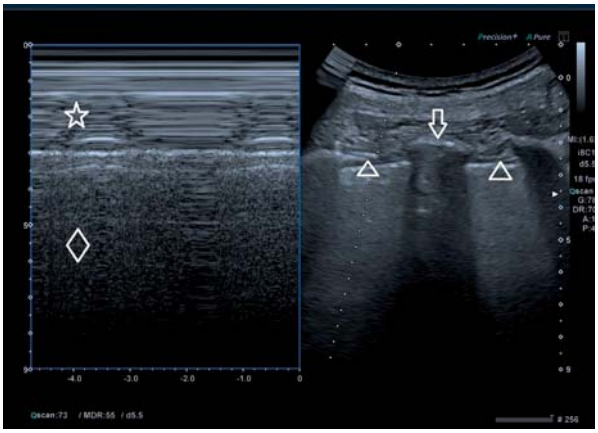
3. ULTRASONOGRAFİK BULGULAR

3.1. Normal Bulgular

a. Plevral kayma işareti/Seashore İşareti

İnterkostal aralıktan yapılan sonografik değerlendirmede, visseral ve

parietal plevra yaprakları tek bir hiperekoik çizgi şeklinde görülmektedir. Soluk alıp vermekle interkostal kasların derinliklerinde plevranın kayma hareketi gözlenebilmektedir. İnceleme esnasında M-mod kullanılarak, kumsal (seashore) işareti de tespit edilebilmektedir. Hareketsiz olan interkostal kaslar ve göğüs duvarını oluşturan dokular kıyıya vuran dalgaları, hareketli plevra ise kumlu sahili oluşturmaktadır (Resim 1). Bu görünüm plevranın normal kayma hareketi sonucu oluşmaktadır (10, 15).



Resim 1. M-Mod görüntülemede Kumsal (seashore) işareti (yıldız: hareketsiz interkostal kasların oluşturduğu çizgiler [kıyıya vuran dalgalar], eşkenar dörtgen: plevranın kayma hareketi [kumlu sahil], üçgen: plevra çizgisi, ok: kosta ve posteriorunda akustik gölgelenme).

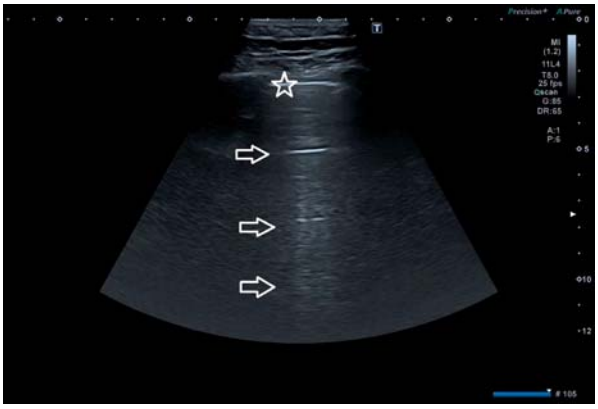
b. A çizgileri

A çizgileri, plevranın reflektif yüzeyinden kaynaklanan, horizontal yönlü reverberasyon artefaktları sonucu oluşmaktadır. Plevra çizgisine paralel olarak, eşit aralıklarla yüzeyden derine doğru izlenen çizgilerdir (Resim 2).

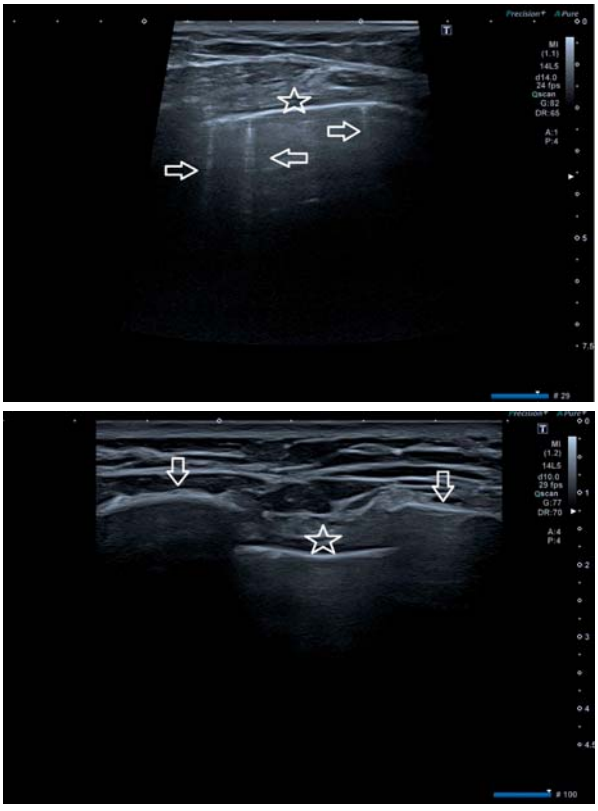
Normal havalanan akciğerde görülmektedirler. Ancak bazen pnömotoraks varlığında da, benzer A çizgileri görülebilmektedir. Böyle bir durumda, ayrım yapmak amacıyla M-mod US kullanılıp, kumsal (seashore) işareti görülerek pnömotoraks olasılığı dışlanabilmektedir (10, 15).

Pnömotoraks varlığında M-mod görüntüdeki plevranın hareketinden kaynaklanan kumsal görünümü kaybolacak ve tamamen hareketsiz ve düz çizgiler görülecektir.

Resim 2. A çizgileri (yıldız: plevra çizgisi, oklar: plevra çizgisine paralel a çizgileri).



Resim 3. B çizgileri (yıldız: plevra çizgisi, oklar: b çizgileri).



c. B çizgileri

B çizgileri de plevra çizgisinden kaynaklanan, parlak kuyruklu yıldız şeklinde, vertikal yönlü reverberasyon artefaktları sonucu oluşmaktadır (Resim 3). Bu çizgiler solunumla birlikte hareket eder ve her interkostal aralıkta 3 taneye kadar görülmesi normal kabul edilmektedir (15).

d. Plevra çizgisi

Plevra çizgisi, kostalar arasında, interkostal kasların derininde ince, ekojenik bir çizgi şeklindedir. Visseral ve parietal plevra yaprakları ayrı ayrı seçilememektedir ve tek bir çizgi şeklinde görülebilmektedir. Normal kalınlığı yaklaşık 2-3 mm'dir (16), (Resim 4).

Resim 4. Normal plevra çizgisi (yıldız: plevra çizgisi, oklar: kostalar ve posteriorlarında akustik gölgelenme).

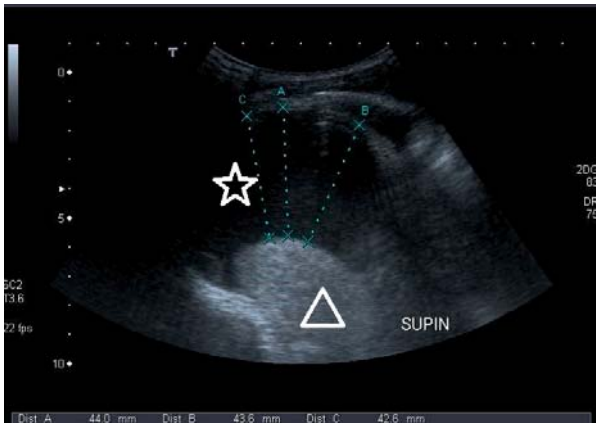
3.2. Patolojik Bulgular

a. Pulmoner Ödem

Ultrasonografinin pulmoner ödemi tespit etme konusunda duyarlılığı %94,1, özgüllüğü %92.4'tür (10). Her bir zonda 3'ten fazla B çizgisi görülmesi, akciğer parankimindeki artmış sıvıyı göstermektedir. Pulmoner ödemin sebepleri oldukça çeşitlidir. Bunlar içerisine kronik kardiyak hastalıklar, interstisiyel fibrozis, pnömoni ve diğer solunum yolu hastalıkları bulunmaktadır (10).

b. Plevral Efüzyon

Ultrasonografinin plevral efüzyonu tespit etme konusunda duyarlılığı %90, özgüllüğü ise %93 civarındadır. Plevral efüzyon, diyafragmanın üzerinde, parietal ve visseral plevra yaprakları arasında, anekoik serbest sıvı şeklinde görülmektedir. Yer çekimine bağlı olarak akciğerin dependan kesiminde birikmeye meyillidir. Sıvının yarattığı basınç sonucu komprese olan akciğer parankimi de inceleme esnasında genelde demonstre edilebilmektedir (10, 17), (Resim 5).



Resim 5. Plevral efüzyon (yıldız: anekoik serbest sıvı, üçgen: konsolide akciğer dokusu).

c. İnterstisyel Akciğer Hastalığı

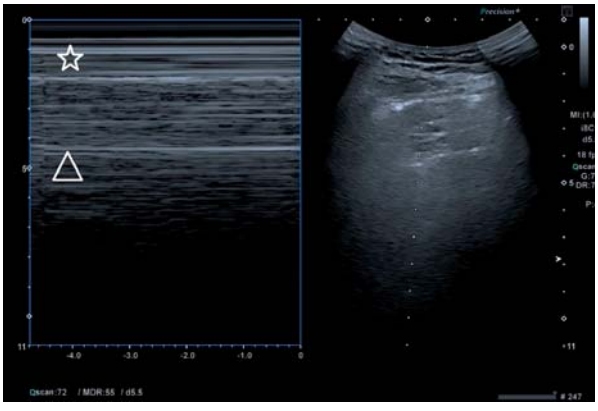
Ultrasonografinin interstisyel akciğer hastalığını tanımlamadaki duyarlılığı %85.9, özgüllüğü %83.9 civarındadır (18). En sık bulgular, her bir inceleme zonunda 3'ten fazla B çizgisi varlığı, kalın ve düzensiz plevral çizgisidir. Özellikle plevradaki bu düzensiz görünüm, öncelikle parankimal fibrozisi ve skarları düşündürmektedir (18).

d. Konsolidasyon

Ultrasonografinin konsolidasyonları tanımadaki duyarlılığı %89, özgüllüğü ise %94 civarındadır (10). Ancak US ile konsolidasyonların görülebilmesi için, plevraya komşu bir lokalizasyonda olması gerekmektedir. Konsolide parankim içerisindeki havalanmaya devam eden bronşların varlığında oluşan görüntüye ise hepatizasyon denmektedir. Bu görünüm karaciğerdeki pnömobili görüntüsüne benzediği için bu şekilde isimlendirilmektedir. Konsolidasyon varlığında görülebilecek diğer bulgular A çizgilerini silen 3 ve daha fazla sayıda B çizgisi olması ve etkilenen tarafta plevral efüzyon olmasıdır (10), (Resim 5).

e. Pnömotoraks

Ultrasonografinin pnömotoraksı tanımadaki duyarlılığı %75-%100 arasında değişmekte olup, özgüllüğü %95.6 civarındadır. Pnömotoraks varlığında A çizgileri görülmeye devam edebilirken, B çizgileri ve plevranın kayma hareketi kaybolmaktadır. İnterkostal aralıktan yapılan M-mod incelemede, plevranın kayma hareketinin yokluğuna bağlı olarak kumsal (seashore) işareti kaybolmuştur. M-modda hareketsiz, düz çizgiler görülmektedir. Bu çizgilerin oluşturduğu görüntüye 'Barkod işareti' denmektedir (10), (Resim 6).



Resim 6. Pnömotoraks varlığında M-Mod'da görülen Barkod işareti (yıldız: hareketsiz interkostal kasların oluşturduğu çizgiler, üçgen: plevranın kayma hareketinin kaybolması sonucu kumlu sahil görüntüsünün yerine oluşan düz çizgiler).

f. Kompleks Plevral Efüzyon

Kompleks plevral efüzyonun çok sayıda sebebi bulunmaktadır. En sık görülen sebepler arasında akciğer enfeksiyonlarına bağlı gelişen piyojenik kolleksiyonlar ve travmaya sekonder gelişen hemotoraks bulunmaktadır.

Kompleks plevral efüzyonun septalı ve septasız olmak üzere iki tipi bulunmaktadır. Septasız tipinde, efüzyon içerisinde ekojeniteler veya debris görülebilmektedir (17,19). Bu görünüm altta yatan hikayeye bağlı olarak, travma varlığında hemotoraks, klinik sepsis varlığında ampiyem şeklinde tanımlanabilmektedir. Septalı tipinde ise sıvı içerisinde ekojeniteler ve septasyonlar bulunmaktadır. Travma varlığında hemorajik içerik veya sepsis varlığında ampiyem şeklinde tanımlanabilmektedir (19).

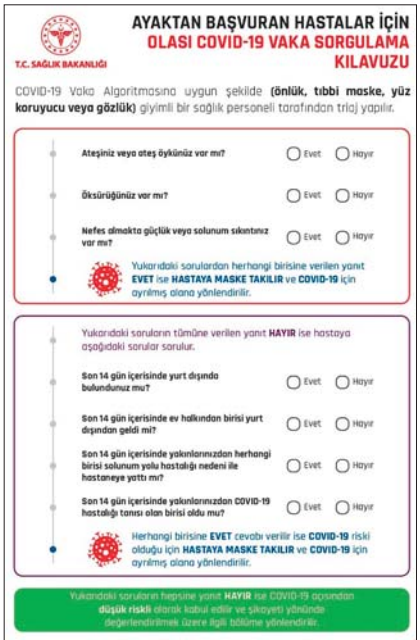
Sonuç olarak Akciğer Ultrasonografisi çeşitli akciğer hastalıklarını yüksek duyarlılık ve özgüllükle tespit edebilen, non-invaziv, radyasyon içermeyen bir görüntüleme yöntemi olarak kabul edilmektedir (8). Özellikle kliniklerde ve yoğun bakımlarda, durumu kritik olan hastaların yakından ve sık takibi açsından tercih edilebilecek bir yöntemdir. Ancak akciğer ultrasonografisinde tarif edilen bulgular aslında, akciğer patolojilerinin yarattığı artefaktlar sonucu oluştuğu için, görüntülenmesi ve yorumlanması oldukça tecrübe gerektirmektedir. Bu nedenle mecbur kalındığında sadece çok tecrübeli kişiler tarafından yapıldığında ek bilgiler sağlayabilmektedir. Ayrıca ultrasonografide tanımlanan bulguların COVID-19 açısından spesifik olmadığı, diğer akciğer hastalıklarında da benzer bulgular görülebileceği unutulmamalıdır. Yine de COVID-19 hastalarının takibinde, hastaya yüklenecek iyonizan radyasyon dozunu azaltabilmek ve hastaların radyoloji ünitelerine götürülürken veya yatağında yapılan (portable) röntgenografiler esnasında personellerin enfekte olma olasılığını azaltabilmek veya mobilize olamayan hastaları yatağında değerlendirebilmek amacıyla Ultrasonografi tercih edilebilecek bir modalite olmaktadır.

4. ULTRASONOGRAFİ DEPARTMANINDA DİKKAT EDİLMESİ GEREKENLER*

4.1. Hasta Karşılama

COVID-19 salgın döneminde Ultrasonografi departmanına yönlendirilen her hasta, hastalık açısından şüpheli kabul edilmelidir ve olası enfeksiyona karşı koruyucu önlemler mutlaka alınmalıdır. Hasta kabulünde çalışan personellerin kişisel koruyucu ekipmanları (KKE) (önlük, tıbbi maske, yüz koruyucu veya gözlük) mutlaka bulunmalı ve aynı ortamda birden fazla personel çalışıyor ise mümkünse aralarında en az 1 metre mesafe

bulundurulmalıdır. Ayaktan başvuran her hastaya Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan 'Olası COVID-19 Vaka Sorgulama Kılavuzu'nda belirtilen sorular sorulmalıdır (Tablo 1). Her hastanın ateşi ölçülmelidir. Kılavuzdaki sorulardan herhangi birine 'EVET' cevabı vermiş olan kişi COVID-19 için ayrılmış US odasına alınmalıdır. Odaya gerekmedikçe hasta yakını, refakatçi, yardımcı personel, stajyer vb. alınmamalıdır.



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI

AYAKTAN BAŞVURAN HASTALAR İÇİN OLASI COVID-19 VAKA SORGULAMA KILAVUZU

COVID-19 Vaka Algoritmasına uygun şekilde **(önlük, tıbbi maske, yüz koruyucu veya gözlük)** giyimli bir sağlık personeli tarafından triaj yapılır.

- Ateşiniz veya ateş öykünüz var mı? ○ Evet ○ Hayır
- Öksürüğünüz var mı? ○ Evet ○ Hayır
- Nefes almakta güçlük veya solunum sıkıntınız var mı? ○ Evet ○ Hayır

Yukarıdaki sorulardan herhangi birisine verilen yanıt **EVET** ise **HASTAYA MASKE TAKILIR** ve **COVID-19** için ayrılmış alana yönlendirilir.

Yukarıdaki soruların tümüne verilen yanıt **HAYIR** ise hastaya aşağıdaki sorular sorulur.

- Son 14 gün içerisinde yurt dışında bulundunuz mu? ○ Evet ○ Hayır
- Son 14 gün içerisinde ev halkından birisi yurt dışından geldi mi? ○ Evet ○ Hayır
- Son 14 gün içerisinde yakınlarınızdan herhangi birisi solunum yolu hastalığı nedeni ile hastaneye yattı mı? ○ Evet ○ Hayır
- Son 14 gün içerisinde yakınlarınızdan COVID-19 hastalığı tanısı olan birisi oldu mu? ○ Evet ○ Hayır

Herhangi birisine **EVET** cevabı verilir ise **COVID-19** riski olduğu için **HASTAYA MASKE TAKILIR** ve **COVID-19** için ayrılmış alana yönlendirilir.

Yukarıdaki soruların hepsine yanıt **HAYIR** ise COVID-19 açısından **düşük riskli** olarak kabul edilir ve şikayeti yönünde değerlendirilmek üzere ilgili bölüme yönlendirilir.

Tablo 1. Ultrasonografi ünitelerine ayaktan başvuran hastalar için olası COVID-19 vaka sorgulama kılavuzu.

4.2. Ultrasonografi Muayenesi

Ultrasonografiyi uygulayacak hekim ve işlem yapılacak olan hasta mutlaka cerrahi maske takmış olmalıdır. Muaye-ne öncesinde eller en az 20 saniye boyunca, su ve sabunla yıkanmalıdır. Eğer hastada COVID-19 şüphesi veya tanısı var ise ultrasonografi yapacak kişi KKE'leri tam olarak giyindikten sonra hasta odaya alınmalıdır. Entübe edilmiş veya nazal oksijen desteği altında tetkike gelen şüpheli veya kesin COVID-19 tanılı hasta varlığında, N95/FFP2 maske, gözlük/yüz koruyucu, önlük ve eldiven kullanılmalıdır.

Tek kullanımlık steril olmayan eldivenler her işlem sonrası değiştirilmelidir. Eldiven giymeden önce ve işlem sonrası eldiven çıkartılmasını takiben eller 20 saniye su ve sabunla yıkanmalı veya alkol bazlı el antiseptiği ile ovulmalıdır. Kullanılmış eldivenlerle ultrasonografi odasının dışına çıkılmamalıdır. Mümkünse tek kullanımlık ultrason jelleri kullanılmalıdır. Eğer yok ise jel kutusunun hasta cildine temas etmemesine özen gösterilmelidir.

Muayene öncesinde ultrason probu ve mümkünse kablosu, üretici firma tarafından önerilen tek kullanımlık koruyucu kılıfla veya tek kullanımlık kondomla kaplanmalı ya da streç film ile sarılmalıdır. Böylece kontaminasyon riski azaltılmaya çalışılmalıdır.

Her işlem sonrasında kılıf değiş-tirilmeli veya üretici firmanın önerileri doğrultusunda temizlik ve dezen-feksiyon yapılmalıdır. Spaulding sınıflamasına göre transabominal problar enfeksiyon riski bakımından düşük riskli cihazlar kategorisine, trans-vajinal/transrektal problar ise orta derecede riskli cihazlar kategorisine girmektedir (20). Bu nedenle transabdominal probların temizliğinde alkol içermeyen antimikrobial solüsyon veya mendillerin kullanımı yeterli iken, transvajinal/transrektal probların temizliğinde hidrojen peroksit, perasetik asit, glutaraldehit ve ortoftalaldehit gibi yüksek dereceli dezenfektanlar tercih edilemelidir. Alkol bazlı dezenfektanlar, transduser üzerindeki plastik kısımda zamanla aşınmaya yol açabilmektedir.

Muayene yatağı yüzey dezenfektanları ile silinmeli ve üzerine tek kullanımlık kağıt veya kumaş örtüler serilmelidir. Her muayene sonrasında bu örtüler değiştirilmelidir. Ultrasonografi yaparken bir el ile prob tutulup hasta tarafında çalışılırken, diğer el ile makine üzerinde kontrol sağlanmalıdır. Çapraz bulaşı önlemek amacıyla muayene esnasında el değişikliği yapılmamalıdır.

Muayene süresi olabildiğince kısa tutulmaya çalışılmalı ve bu amaçla hastaya muayene bulguları hakkında bilgi verilemeyebileceği açıklanmalıdır.

Her muayeneden sonra oda havalandırılmalı, havalandırma amacıyla klima kullanılmamalıdır. Muayene odası ve oda içerisindeki eşyalar uygun şekilde temizlenmeli ve dezenfekte edilmelidir. Bu nedenle muayene odasında mümkün olduğunca az sayıda eşya bulundurulmalıdır.

** T.C. Sağlık Bakanlığı'nın 'Sağlık Kurumlarında Enfeksiyon Kontrol Önlemleri' yazısı referans alınarak hazırlanmıştır.*

KAYNAKLAR

1. Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. Lancet 2020;395:470-3.
2. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients

with pneumonia in China 2019. N Engl J Med. In press.
3. Kanne JP, Little BP, Chung JH, Elicker BM, Ketai LH. Essentials for Radiologists on COVID-19: an update e Radiology scientific expert panel. Radiology 2020;1(1):1e4. https://doi.org/10.1148/radiol.2020200527.
4. Hao W, Li M. Clinical diagnostic value of CT imaging in COVID-19 with multiple negativeRT-PCR testing. *Travel Med Infect Dis* 2020; 13:101627. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101627.
5. Pan F, Ye T, Sun P, et al. Time course of lung changes of chest CT during recovery from 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia. Radiology 2020. Epub 13 February. doi.org/ 10.1148/radiol.2020200370.
6. Soldati G, Smargiassi A, Inchingolo R, et al. Is there a role for lung ultrasound during the COVID-19 pandemic? Journal of Ultrasound in Medicine 2020. Epub 20 March. doi.org/ 10.1002/jum.15284.
7. Huang Y, Wang S, Liu Y, et al. A preliminary study on the ultrasonic manifestations of peripulmonary lesions of noncritical novel coronavirus pneumonia (COVID-19). SSRN 2020. Epub 28 February. doi.org/10.2139/ssrn.3544750 (accessed 06/04/2020).
8. Poggiali E, Dacrema A, Bastoni D, et al. Can lung US help critical care clinicians in the early diagnosis of Novel Coronavirus (COVID-19) pneumonia? Radiology 2020. Available at: https://pubs.rsna.org/doi/pdf/10.1148/radiol.2020200847. [Accessed 21 March 2020].
9. Kong W, Agarwal P. Chest imaging appearances of COVID-19 infection. Radiol Cardiothorac Imag 2020;2(1):1e22. https://doi.org/10.1148/ryct.2020200028.
10. Wimalasena Y, Kocierz L, Strong D, Watterson J, Burns B. Lung ultrasound: a useful tool in the assessment of the dyspnoeic patient in the emergency department. Fact or fiction? Br Med J 2016;35(4):1e9. https://doi.org/10.1136/ emermed-2016-205937.
11. Peng Q, Wang X, Zhang L. Findings of lung ultrasonography of novel corona virus pneumonia during the 2019–2020 epidemic. Intensive Care Medicine 2020. Epub 12 March. doi.org/10.1007/s00134-020-05996-6.
12. Lichtenstein D, Meziere G. Relevance of lung ultrasound in the diagnosis of acute respiratory failure. Chest 2008; 134: 117–25.
13. Via G, Storti E, Gulati G, et al. Lung ultrasound in the ICU: from diagnostic instrument to respiratory monitoring tool. Minerva Anastesio-

logica 2012; 78: 1282–96.
14. Anderson K, Fields J, Panebianco N, et al. Inter-rater reliability of quantifying pleural B lines using multiple counting methods. Journal of Ultrasound Medicine 2013; 32: 115–20.
15. Saraogi A. Lung ultrasound: present and future. Lung India 2015;32 (2):250e7. https://doi.org/10.4103/0970-2113.156245.
16. Dietrich CF, Mathis G, Cui XW, et al. Ultrasound of the pleurae and lungs. Ultrasound Med Biol 2015;41(2):351e65. https://doi.org/ 10.1016/ j.ultrasmedbio.2014.10.002.
17. Prina E, Torres A, Roberto C. Ultrasound in the diagnosis & management of pleural effusions. J Hosp Med 2015;10(12):811e6. https://doi.org/ 10.1590/ S1806-37132014000100001.
18. Xie HQ, Zhang WW, Sun DS, et al. A simplified lung ultrasound for the diagnosis of interstitial lung disease in connective tissue disease: a meta-analysis. Arthritis Res Ther 2019;21(93):1e9. https:// doi.org/ 10.1186/s13075-019-1888-9.
19. Brogi E, Gargani L, Bignami E, et al. Thoracic ultrasound for pleural effusion in the intensive care unit: a narrative review from diagnosis to treatment. Crit Care 2017;21(325):1e11. https://doi.org/ 10.1186/ s13054-017-1897-5.
20. Global guidelines for the prevention of surgical site infection, second edition. Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

BÖLÜM 17

Girişimsel Radyoloji Ünitelerinde Yeni Tip Koronavirüs (COVID-19) Hastalarının Yönetimi

Doç. Dr. Ömer Fatih NAS

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Radyoloji Anabilim Dalı
Girişimsel Radyoloji Bölümü
İletişim Bilgileri
e-mail: omerfatihnas@gmail.com
Telefon: 0(224) 295 33 41
0(224) 295 33 70-74

ÖZET

GİRİŞİMSEL RADYOLOJİ ÜNİTELERİNDE YENİ TİP KORONAVİRÜS (COVID-19) HASTALARININ YÖNETİMİ

KAYNAKLAR

Anahtar sözcükler: Girişimsel radyoloji üniteleri, girişimsel işlem, koruyucu ekipman.
Keywords: Interventional radiology units, interventional procedure, protection equipment.

ÖZET

Yeni tip koronavirüs (COVID-19) pandemisindeki hızlı değişimler ülkemizdeki ve dünyadaki sağlık sistemlerinin pandemiye karşı mücadelesinde düzenlemelere ve güncellemelere neden olabilmektedir. Bu mücadelede sağlık sistemimizin önemli bir parçası olan girişimsel radyoloji ünitelerinde de hizmetlerinin sağlanması gerekmektedir. Bu amaçla bu zorlu dönemde girişimsel radyoloji ünitelerinde yapılan girişimsel işlemlerde günlük iş akışındaki ayarlamalar, düzenlemeler ve planlamalar yapılmalıdır. Bu durumda personellerin ve hastaların korunmasına yönelik gerekli bilgilendirmenin yapılması, koruyucu ekipmanların ve fiziksel şartların sağlanması gerekmektedir.

GİRİŞİMSEL RADYOLOJİ ÜNİTELERİNDE YENİ TİP KORONAVİRÜS (COVID-19) HASTALARININ YÖNETİMİ

Son yıllarda yeni tip koronavirüs (COVID-19) pandemisinin dünyada hızlı yayılması en önemli küresel sorunlarından birini oluşturmaktadır (1). Bu hızlı yayılımla birlikte COVID-19 pandemisini kontrol altına almak amaçlı girişimsel radyoloji ünitelerinde de personelleri ve hastaları koruma amaçlı gerekli önlemlerin alınması ve uygulanan girişimsel işlemlerde günlük iş akışındaki ayarlamalar, düzenlemeler ve planlamalar zorunlu hale gelmiştir. COVID-19 pandemisindeki hızlı değişimler girişimsel radyoloji ünitelerinde uygulanan düzenlemelerde de güncellemeler oluşturabilmektedir. Girişimsel radyoloji üniteleri COVID-19 pandemisine müdahalede ön plandaki bir birim olmamakla birlikte, sağlık sisteminin önemli bir parçası olarak görülmektedir. Bu nedenle, bu zorlu koşullarda girişimsel radyoloji hizmetlerinin sağlanması gerekmektedir (2).

COVID-19 pandemisi sırasında girişimsel radyoloji ünitelerinde akut iskemik inme, akut kanamalara yönelik embolizasyon girişimsel işlemleri gibi hayatı tehdit eden kritik acil müdahalelerin yanında onkoloji hastalarına da girişimsel işlemlerin yapılması zorunlu olabilmektedir (2). Bunun yanında girişimsel radyoloji ünitelerinde yapılan girişimsel işlemler günlük iş akışındaki ayarlamalarla elektif girişimsel işlemler ve acil girişimsel işlemler diye kategorize edilebilmektedir (3). Ayrıca günlük iş akışında ilk 24 saat içerisinde acil girişimsel işlemler, ilk 7 gün içerisinde kısa sürede

yapılması gereken girişimsel işlemler, ilk 30 gün içerisinde mümkün olan en kısa sürede yapılması gereken girişimsel işlemler ve 30 gün sonrasındaki sürede gerçekleştirilebilecek girişimsel işlemler şeklinde düzenlenmeler de yapılabilir. Girişimsel radyoloji ünitelerinde akut kanamalarda embolizasyon veya transjuguler intrahepatik portosistemik şant uygulamaları, akut aortik sendromda, akut pulmoner embolide, vasküler psödoanevrizmada, akut periferik ve visseral iskemilerde endovasküler tedaviler, akut böbrek yetmezlikli hastalarda geçici venöz kateterizasyonu, sepsisli olgularda biliyer veya koleksiyon drenajları gibi girişimsel işlemlerde ilk 24 saat içerisinde acil girişimsel işlemler; kritik ekstremite iskemisinde, yüksek riskli aortik anevrizmada, subakut dönem vena kava süperior sendromunda ve akut derin ven trombozunda endovasküler tedaviler, tünelli diyaliz kateter yerleştirilmesi, nefrostomi, transplante solid organ biyopsileri ve vena kava inferiora filtre yerleştirilmesi gibi girişimsel işlemlerde ilk 7 gün içerisinde kısa sürede yapılması gereken girişimsel işlemler; portal ven embolizasyonu, malign tümörlerde ablasyon, kemoembolizasyon ve radyoembolizasyon, akut ağrı yönetimi, tünelli periton kateteri yerleştirilmesi, plevral kateterizasyonu, iğne biyopsileri gibi girişimsel işlemlerde ilk 30 gün içerisinde mümkün olan en kısa sürede yapılması gereken girişimsel işlemler; periferik ve visseral arteriovenöz malformasyon embolizasyonu, kronik periferik ve visseral iskemide, kronik venöz obstrüksiyonda ve pelvik konjesyon sendromunda endovasküler tedaviler, veva kava inferiordan filtre çıkarımı ve venöz örnekleme gibi girişimsel işlemlerde 30 gün sonrasındaki sürede gerçekleştirilebilecek girişimsel işlemler şeklinde planlamalar yapılabilir. Girişimsel radyoloji ünitelerinde COVID-19 pozitif hastalara entübasyon ve/veya ekstübasyon gerektiren işlemlerdeki, trakeostomili hastalara yapılan işlemlerdeki ve ayrıca torasik biyopsi, torasik drenaj, bronşiyal embolizasyon ve santral venöz kateter implantasyonu gibi girişimsel işlemlerdeki yüksek yayılım riskinden dolayı gerekli önlemlerin alınması gerekmektedir (4).

COVID-19 insandan insana genellikle yakın temas ve solunum damlacıkları ile yayılabilmektedir (5, 6). Bu bilinen yayılımlar nedeniyle girişimsel radyoloji ünitelerinde uygulanan girişimsel işlemlerde 15 dakikadan fazla kapalı ortamda kalınması ve hasta ile yüz yüze 2 metreden az yakın temasta bulunulması sağlık çalışanlarında yüksek risk oluşturmaktadır (7, 8).

Girişimsel radyoloji ünitelerinde uygulanan girişimsel işlemlerin çeşitliliği ve risk seviyeleri farklılık göstermektedir. Ancak, girişimsel radyoloji ünitelerinde alınacak önlemlerde anlamlı bir değişiklik olmamaktadır. Bu önlemler doğrultusunda hastaların korunması, personelin korunması, çapraz enfeksiyonunun önlenmesi, girişimsel radyoloji ünitelerinin COVID-19 hastalarındaki rolünün belirlenmesi ve iş sürekliliğin planlaması ve iletişimin, kontrol mekanizmalarının, personel moralinin ve psikolojik destek sistemlerinin yaygınlaştırılması sağlanmalıdır (9).

Tüm girişimsel radyoloji ünitelerinin fiziksel şartları uygun olmayabilmektedir. Ancak COVID-19 pozitif ve COVID-19 şüpheli hastalar ile COVID-19 negatif hastalara yönelik yapılan girişimsel işlemlerde girişimsel radyoloji ünitelerinin fiziksel şartlarına göre uygun, geçici, birbirinden ayrılmış farklı alanlar oluşturulmalıdır. Her hastaya ve sağlık çalışanına ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) testi yapılmalıdır. Hastaların ve sağlık çalışanlarının belirsizlik ve/veya şüpheli durumları enfekte olan bireyler şeklinde yönetilmelidir. Acil olmayan girişimsel işlemlerin uygun şartlarda yapılması planlanmalıdır. Ultrason eşliğinde gerekli girişimsel işlemler pandemi servisinde hasta yatağında yapılmalıdır. Girişimsel radyoloji ünitelerinde gerekli olmayan ve mobil ekipmanlar uygun bir alana taşınmalıdır. Kullanılan sabit ekipmanlar ile kontrol panelleri hastaya uygulanan girişimsel işlemler arasında tek kullanımlık plastik örtülerle kaplanmalıdır (Resim 1).

Resim 1. Girişimsel radyoloji ünitelerinde girişimsel işlemlerde kullanılan sabit ekipmanlar ile kontrol panellerinin plastik örtülerle kaplanması.

Girişimsel radyoloji ünitelerinde hizmetlerin devamlılığı en az sayıda girişimsel radyolog ve çalışan personel (tıbbi sekreter, radyoloji teknisyeni/teknikeri, hemşire, vb.) ile gerekli rotasyonlar sağlanarak uygulanmalıdır. Personellerin giyinme ve soyunma alanları ayrılmalıdır. Personelin el hijyenine önem vermesi ve personel koruyucu ekipmanların (N95 veya FFP2 gibi maskeler, eldivenler, göz koruması, önlükler, ayakkabı kılıfları, vb.) doğru şekilde kullanılması sağlanmalıdır (2) (Resim 2).

Resim 2. Personelin koruyucu ekipmanları kullanması

Girişimsel radyoloji ünitelerinde entübe edilmeyen COVID-19 pozitif hastaların veya COVID-19 şüpheli hastaların, pnömoni veya akut solunum yolu semptomları olan hastaların ve COVID-19 pozitif hastaları ile yakın teması bilinen hastaların girişimsel işlemlerinde personelin koruyucu ekipmanları (N95 veya FFP2 maskeler, eldivenler, göz koruması, vb.) tam olmalıdır ve hastalar ise cerrahi maske takmalıdır. COVID-19 riski olmayan ayaktan tedaviye gelen hastaların girişimsel işlemlerinde personelin cerrahi maske ile girişimsel işlemleri gerçekleştirilmesi yeterli olabilir. Ayrıca girişimsel radyoloji ünitelerinde COVID-19 pozitif hastaların veya COVID-19 şüpheli hastaların aerosol üreten entübasyon, nazogastrik sonda uygulaması, kardiyopulmoner resüsitasyon vb. işlemlerinde sağlık çalışanları personel koruyucu ekipmanlarının yanında elektrikli/motorlu hava temizleme solunum cihazını (PAPR: Powered Air Purifying Respirator) da kullanmalıdır (9).

Girişimsel işlemler sonrasında personellerin koruyucu ekipmanları belirlenmiş tek kullanımlık torbalarda toplanmalıdır. Girişimsel işlemler sonrasında kontamine alanların (hasta masası, monitör, kontrol paneli, dedektör sistemleri, vb.) %70 etanol veya klorheksidin-etanol ile temizlenmesi gerekmektedir. Temizleme sonrasında girişimsel radyoloji ünitesi odası en az 30 dakika havalandırılmalıdır. Havalandırma sonrasında ise diğer hastanın girişimsel işlemi için girişimsel radyoloji ünitesi odası kapı kapalı şeklinde 30 dakika beklenmelidir (2).

Modern girişimsel radyoloji üniteleri ameliyathanelere benzer şekilde özellikle pozitif basınçlı dikey hava akımı sağlayan, ortamda saatte 12–15 hava değişimine neden olan ve yüksek etkinliğe sahip bir HEPA (High Efficiency Particulate Air) filtresi bulunan havalandırma sistemleri ile donanımlı olmalıdır. Ayrıca COVID-19 pozitif hastaları için özellikle girişimsel işlem odalarında ve potansiyel kontamine alanlarda negatif basınçlı havalandırma sistemleri bulunmalıdır (2).

Sonuçta; ülkemizde ve dünyada COVID-19 pandemisindeki hızlı değişimler, acil ve elektif vakaların girişimsel işlemlerinin gerçekleştirilmesinde, girişimsel radyoloji ünitelerinde günlük iş akışındaki düzenlemelere neden olmuştur. COVID-19 pandemisi ile mücadelede girişimsel radyoloji ünitelerinde uygulanan girişimsel işlemlerdeki çeşitlilik ve risk seviyelerindeki farklılık nedeniyle personellerin ve hastaların korunmasına yönelik gerekli koruyucu ekipmanların ve fiziksel şartların sağlanması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Park M, Cook AR, Lim JT, Sun Y, Dickens BL. A Systematic Review of COVID-19 epidemiology Based on Current Evidence. J Clin Med. 2020; 9(4):967.
2. Ierardi AM, Wood BJ, Gaudino C, et al. How to Handle a COVID-19 Patient in the Angiographic Suite. Cardiovasc Intervent Radiol. 2020;43 (6):820-6.

3. Chandy PE, Nasir MU, Srinivasan S, Klass D, Nicolaou S, B Babu S. Interventional radiology and COVID-19: evidence-based measures to limit transmission. Diagn Interv Radiol. 2020;26(3):236-40.
4. Qanadli SD, Zech CJ, Monnard E, Binkert C, Denys A, Pfammater T. Interventional radiology work flow during the COVID-19 pandemic: recommendations of the Swiss Society of Vascular and Interventional Radiology. Swiss Med Wkly. 2020;150:20261.
5. Transmission of coronavirus disease 2019 (COVID-19) CDC. Available from: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prepare/transmission.html.
6. Too CW, Wen DW, Patel A, et al. Interventional Radiology Procedures for COVID-19 Patients: How we Do it. Cardiovasc Intervent Radiol. 2020;43(6):827-36.
7. Public health management of persons, including health care workers, having had contact with COVID-19 cases in the European Union – second update. ECDC [Internet] 2020. CitedMarch 2020. Available at: https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/public-health-management-persons-including-health-care-workers-having-had-contact.
8. Ashari MA, Zainal IA, Zaki FM. Strategies for radiology departments in handling the COVID-19 pandemic. Diagn Interv Radiol. 2020 Apr 30. doi:10.5152/dir.2020.20232. Online ahead of print.
9. Gogna A, Punamiya S, Gopinathan A, et al. Preparing IR for COVID-19: The Singapore Experience. J Vasc Interv Radiol. 2020;31(6):869-75.

BÖLÜM 18

COVID-19 Pandemisinde Nöroradyoloji

Dr. Öğr. Gör. Rifat ÖZPAR

Bursa Uludağ Üniversitesi
Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı

GİRİŞ

COVID-19 Hastalığı ve Santral Sinir Sistemi Görüntülemesi

Nöroradyolojik Değerlendirmeler Esnasında Rastlantısal COVID-19 Tanısı

SONUÇ

KAYNAKLAR

GİRİŞ

COVID-19 Hastalığı; ilk olarak 2019 aralık ayında Çin Halk Cumhuriyeti'nin Vuhan kentinde ortaya çıkan yeni nesil bir koronavirüsün (SARS-CoV2) neden olduğu salgın hastalıktır. 11 Mart 2020 tarihinde Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından bu hastalık için pandemi ilan edilmiştir (1). Türkiye Cumhuriyeti'nde ise; ilk vakanın 9 Mart 2020 tarihinde hastaneye başvurduğu ifade edilmiştir (2). 13 Haziran 2020 tarihi itibarı ile; dünya üzerinde 7702513 doğrulanmış COVID-19 hastalığı bulunan vaka olduğu, 427400 COVID-19 hastasında ölüm gerçekleştiği belirtilmiştir (3).

Hastalık genellikle alt solunum yollarını etkilemekte ve pnömoni kliniği ile bulgu vermektedir. Sıklıkla görülen bulgular ateş, kuru öksürük, nefes darlığı, baş ağrısı ve miyaljidir (4). Ölüm nedeni genellikle pnömoni tablosunun ağırlaşması ve bu zeminde ortaya çıkan akut respiratuar distres sendromu (ARDS) olmaktadır. Ayrıca hastalığın ciddi seyrettiği olgularda kardiyak komplikasyonlar ve çoklu organ yetmezliği görülebilmektedir (5). Bu durum; fibrinojen, trombin zamanı ve d-dimer düzeylerinde yüksekliğe neden olmakta ve trombojenik komplikasyonlara zemin hazırlamaktadır (6).

COVID-19 pandemisinde santral ve periferik sinir sistemi yapıları görece daha az fakat önemli düzeyde sıklıkta etkilenmektedir. Bu etkilenmenin kaynağında virüsün nöroinvazyonunun, solunum yollarından sistemik yayılımın ve trombojenik komplikasyonların rol oynadığı düşünülmektedir (7). Ayrıca pandemi döneminde asemptomatik olgular; nöroradyolojik incelemeler esnasında insidental olarak tespit edilebilir (8).

Bu yazıda başlıca hedefler; COVID-19 hastalığının santral ve periferik sinir sistemi yapılarında meydana getirdiği ifade edilen, literatürde COVID-19 hastalığı ile ilişkili olarak tanımlanmış radyolojik bulguları derlemek ve pandemi sürecinde asemptomatik olguların nöroradyolojik incelemelerinde rastlantısal tanılarını kolaylaştıran bulgulara dikkat çekmektir.

COVID-19 Hastalığı ve Santral Sinir Sistemi Görüntülemesi

COVID-19 hastalığının santral sinir sisteminde (SSS) tanımlanmış çoğu

etkisi beyinde görülmektedir. Beyinde izlenen bulgular genellikle hastalığın beyin tutulumundan ziyade yol açtığı sistemik komplikasyonlara bağlı ortaya çıkmaktadır.

Mao ve ark. 214 vakalık serilerinde %36.4 olguda nörolojik semptom geliştiğini bildirmiştir (9). Bu olgularda görülen başlıca SSS klinik bulguları sıklık sırasına göre çoktan aza doğru baş dönmesi, baş ağrısı, bilinç bulanıklığı, akut serebrovasküler olay (SVO), ataksi ve nöbet olarak tanımlanmıştır.

COVID-19 hastalığı bulunan olgulardaki akut SVO'nun tanısı ve tedavisinde bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) incelemeleri kritik öneme sahiptir. Akut SVO'nun %6.5 oranında görüldüğü ve genellikle ciddi seyreden COVID-19 hastalığında ortaya çıktığı ifade edilmiştir (9). COVID-19 olgularında izlenen akut SVO tabloları genellikle iskemik tipte, bazen hemorajik tipte olmaktadır (10).

Akut SVO ile başvuran COVID-19 olgularında ilk olarak yapılması gereken tetkik kontrastsız kraniyal BT incelemesidir. Kraniyal BT ile öncelikle akut intrakraniyal hemoraji varlığı araştırılır. Tanı ve tedavi seçimi açısından iskemik SVO ve hemorajik SVO ayrımı yapılması son derece önemlidir. Ayrıca kraniyal BT'de büyük damarların lümeninde "dens damar işareti" görülmesi, ilgili vasküler yapının trombozu açısından şüphe uyandırabilir.

Kraniyal BT ile intrakraniyal kanama dışlandıktan sonra semptomların başlangıç zamanına ve olgunun diğer klinik bulgularına göre intravenöz/intraarteriyel trombolizis ve/veya mekanik trombektomi planlanıyorsa intrakraniyal vaskülariteyi değerlendirme amacı ile BT anjiografi ve kurtarılabilir dokuyu değerlendirme amacıyla BT perfüzyon incelemeleri yapılabilir. Eğer semptomların başlangıcından itibaren geçen süre terapötik pencereyi aşıyorsa iskemik SVO'nun karakterizasyonu açısından diffüzyon ağırlıklı görüntülemeyi içeren kraniyal MRG incelemesi yapılabilir. Diffüzyon ağırlıklı görüntülere izlenen diffüzyonel kısıtlanma akut-subakut iskemik enfarkt lehinedir.

COVID-19 hastalarında geliştiği ifade edilmiş iskemik SVO'larda küçük damar oklüzyonuna bağlı lakünler ve subsegmental enfarktlar veya büyük

damar oklüzyonuna bağlı ana arter sulama alanı enfarktları görülebildiği dikkati çekmektedir. Goldberg ve ark. bir olguda bilateral anterior serebral arter (ASA) ve sağ orta serebral arterin (OSA) distal dallarındaki tromboemboliye bağlı subsegmental enfarkt geliştiğini belirtmiştir (11). Radmanesh ve ark. 242 olguyu içeren çalışmalarında %5.4 olguda akut – subakut enfarkt geliştiğini, bu olguların 4'ünde distal internal karotid arter (IKA), OSA proksimal M1 segmenti, OSA M2 segmenti ve sağ posterior serebral arter P1 segmenti gibi büyük damarların tromboembolik oklüzyonuna bağlı akut-subakut enfarkt geliştiğini ifade etmiştir (12). Jain ve ark. 3218 vakalık çalışmalarında 26 (%0.8) olguda akut-subakut iskemik SVO geliştiğini, bu olguların 17'sinde geniş sulama alanı enfarktı, 9'unda lakün geliştiğini belirtmiştir (13). Morassi ve ark. COVID-19 hastalığı bulunan 6 hastalık vaka serilerinde 4 olguda iskemik SVOgeliştiğini, tüm olgularda subsegmental enfarkt-lakün geliştiğini ifade etmiştir (14). Viguier ve ark. bir olguda ortak karotid arter oklüzyonuna sekonder akut iskemik SVO geliştiğini belirtmiştir (15).

Normal popülasyonda olduğu gibi, COVID-19 hastalarında daha az sıklıkla görülen diğer SVO tipi hemorajik SVO'dur. Literatürdeki bildirilmiş vakaların çoğunda kanamalar intraaksiyel veya ekstraaksiyeldir. İntraaksiyel kanamaların çoğu supratentoryal lokalizasyondadır. Ancak bazı olgularda infratentoryal kanama da bildirilmiştir. Ekstraaksiyel kanamalar bazı olgularda intraaksiyel kanamalara eşlik etmektedir.

Radmanesh ve ark. kendi serilerinde 7 olguda intrakraniyal hemoraji geliştiğini, 4 olguda ekstraaksiyel, 1 olguda intraaksiyel ve 2 olguda kombine intraaksiyel-ekstraaksiyel hemoraji geliştiğini belirtmiştir. 6 olguda supratentoryal hemoraji, 1 olguda supratentoryal ve infratentoryal hemoraji olduğunu ifade etmiştir (12). Al-Olama ve ark. sağ frontal lobar hemoraji saptanan COVID-19 olgusu bildirmiştir (16). Jain ve ark. 3218 vakalık çalışmalarında 9 (%0.28) olguda hemorajik SVO geliştiğini belirtmiştir. Bu olguların 4'ünde (%44.4) akut SVO'nun başlangıç semptomu olduğu, 6 (%66.7) olguda ise antikoagülan kullanım öyküsü bulunduğu ifade edilmiştir (13). Morassi ve ark. 6 hastalık vaka serilerinde; ciddi düzeyde seyreden COVID-19 hastalığı ile takipli 2 olguda intraaksiyel hemoraji geliştiğini bildirmiştir. Bir olguda her iki serebellar hemisferde, diğer olguda sağ frontal lobar lokalizasyonda ventriküle açılmış görünümde

intraaksiyel hemoraji olduğu ifade edilmiştir (14). Carroll ve ark. 2 olguda ventriküle açılmış büyük lobar intraparankimal hematom geliştiğini ve bu olgularda ölüm gerçekleştiğini belirtmiştir (17). Heman-Ackah ve ark. ekstrakorporeal membran oksijenasyonu altında olan 2 olguda frontal lobar intraparankimal hemoraji geliştiğini ifade etmiştir(18).

COVID-19 olgularında intrakraniyal hemorajiler yalnız başına görülebilir. Ancak özellikle subkortikal yerleşim ve artmış çevresel ödem görülüyorsa veya hastada şiddetli baş ağrısı ve artmış kafa içi basınç bulguları gibi klinik özellikler varsa mutlaka venöz sinüs trombozu açısından BT venografi veya manyetik rezonans venografi yapılmalıdır. COVID-19 hastalığının trombojenik karakteri venöz sinüs trombozuna yatkınlık oluşturabilir. COVID-19 hastalığı bulunan iki olguda superior sagittal sinüs trombozu geliştiği bildirilmiştir (19, 20).

BT veya MRG incelemeleri; akut SVO dışında, COVID-19 hastalığı zemininde nörolojik bulgulara yol açabilecek, daha nadir olarak görüldüğü belirtilen diğer patolojileri araştırma amaçlı kullanılabilir. COVID-19 hastalarında hastalığa bağlı olası ensefalopatiyi araştırmak için kontrastlı görüntüleri de içeren geleneksel sekanslar [T1, T2, Fluid Attenuated Inversion Recovery (FLAIR)] ve DAG, kanama bulguları için gradient eko (GRE) veya suseptibilite ağırlıklı görüntüleme (SAG) sekansları tanıda kullanılabilir.

Radmanesh ve ark. 11 COVID-19 olgusunda tabloya eşlik eden beyaz cevherde mikrohemoraji ve lökoensefalopati bulguları olduğunu belirtmiştir (21). Moriguchi ve ark. MRG'de FLAIR sekansında unilateral hippokampus ve lateral ventrikülde hiperintensite görülen ve bu durum için yapılan beyin omurilik sıvısı (BOS) analizi ile COVID-19 hastalığı tanısı konan meningoensefalit olgusu bildirmiştir (22). Politi ve ark. anosmi kliniği ile başvuran COVID-19 olgusunun MRG'sinde FLAIR sekansında unilateral girus rektusta ensefalopati ile uyumlu hiperintensite saptamıştır. Olgunun takibi esnasında bu bulgularda gerileme olduğu belirtilmiştir (23). Dixon ve ark. perirolandik bölge, bilateral putamen, talamus ve beyin sapı tutulumu ile giden, mikro ve makrohemoraji alanları içeren hemorajik nekrotizan ensefalopati gelişimini ifade etmiştir (24). Franceschi ve ark. COVID-19 hastalığı tanısı konan bir olguda hemorajik posterior reversibl

ensefalopati sendromu (PRES) geliştiğini bildirmiştir (25). Jain ve ark. COVID-19 olgularının %0.03'ünde ensefalit, %0.07'sinde hipoksik beyin hasarı geliştiğini belirtmiştir (13).

Mevcut literatürde COVID-19 hastalarında spinal kord tutulumu henüz bildirilmemiştir. Ancak bu durum için ilerleyen dönemdeki çalışmaları takip etmek gerekmektedir. Spinal görüntüleme Guillain-Barré Sendromu'nun sinir kökü tutulumunu değerlendirmek için yapılabilir.

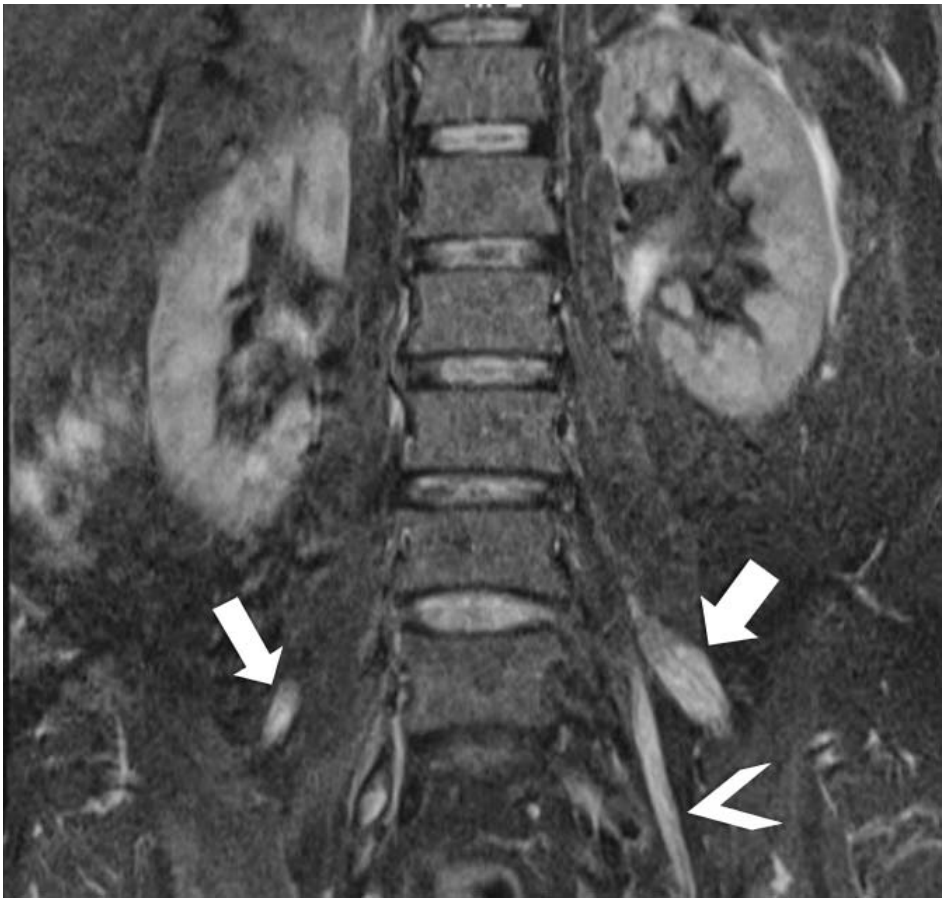
COVID-19 Hastalığı ve Periferik Sinir Sistemi Görüntülemesi

COVID-19 hastalığı periferal sinir sistemini önemli ölçüde etkileyebilmektedir. Hastalığın ilk görüldüğü dönemde periferal sinir sistemi tutulum bulguları olarak anosmi ve tat duyusu kaybı tariflenmiştir (9,26,27). Sonraları artan vaka bildirimleri ve serilerine göre Guillain-Barré Sendromu başta olmak üzere ağırlıklı olarak akut enflamatuvar demyelinizan polinöropati tabloları bildirilmiştir (28-30).

Akut enflamatuvar demyelinizan polinöropatilerde sinir bazında başlıca görüntüleme bulguları; tutulum mevcut olan sinirlerde kalınlaşma, yağ baskılı T2 ağırlıklı (T2A) veya Short-Tau Inversion Recovery (STIR) sekanslarında enflamasyon ve demyelinizasyona bağlı hiperintensite ve kontrastlı görüntülerde kontrast tutulumu bulguları görülebilir. Ancak polinöropati tablosunda radyolojik incelemeler her zaman bulgu vermeyebilir.

COVID-19 olgularında anosmi kliniği girus rektus ve/veya olfaktor bulbus tutulumuna bağlı ortaya çıkmaktadır. Politi ve ark. bildirdikleri olguda girus rektus tutulumuna eşlik eden olfaktor bulbus tutulumu olduğunu belirtmiştir (23). Ancak Galougahi ve ark. bildirdikleri anosmili COVID-19 olgusunda normal çap ve intensite özelliği gösteren olfaktor bulbusların varlığını bildirmiştir (31). Ayrıca bazı olgularda kraniyal sinir tutulumları bildirilmiştir. Dinkin ve ark. 3. Kraniyal sinirde kalınlaşma, T2A hiperintensitesi ve kontrast tutulumu ile radyolojik bulgu veren, okülomotor sinir nöropatisi ifade etmiştir (32). Gutiérrez-Ortiz ve ark. 6. Kraniyal sinirin de etkilenmiş olduğu kranial polinöropati ve Miller-Fisher Sendromu gelişen COVID-19 olgusu bildirmiştir (33).

Guillain-Barré Sendromu genellikle üst ve alt ekstremitelerin polinöropatisi ile giden, nadiren kraniyal sinirleri etkileyen, sıklıkla paraenfeksiyöz olarak gelişen akut otoimmün demyelinizan poliradikülonöropati tablosudur. Solunum semptomları ilebirlikte görülebileceği gibi hastalığın semptom veren ilk bulgusu da olabilir (29,30,34). Özellikle sinir köklerinin spinal görüntülemelerde konus medullaris ve kauda ekuina düzeylerinde kalınlaşması ve kontrast tutulumu göstermesi, brakiyal pleksus ve lumbosakral pleksus MR'da bu bulguların post-ganglionik kökler, trunkus ve pleksuslar düzeyinde izlenmesi radyolojik açıdan yönlendiricidir (Şekil 1).



Şekil 1: COVID-19 hastalığı tanısı bulunan olgunun lomber MR incelemesi. STIR sekansında her iki femoral sinirde (beyaz oklar) ve sol obturator sinirde (beyaz ok başı) kalınlaşma ve hiperintensite.

Nöroradyolojik Değerlendirmeler Esnasında Rastlantısal COVID-19 Tanısı

COVID-19 hastalığı bazı olgularda asemptomatik, bazı olgularda ise spesifik olmayan hafif semptomlarla (baş ağrısı, kusma, ishal vb…) geçirilmektedir. Bu olgular hastalığı hafif olarak atlatırken başka insanlara bulaştırabilir. Literatürde çok sayıda bu yolla bulaş olduğu belirtilmiştir (35).

Asemptomatik veya spesifik olmayan hafif semptomu olan bir hastaya COVID-19 dışı bir patoloji için bir nöroradyolojik inceleme yapılabilir. Bu olguların nöroradyolojik incelemelerinde COVID-19 hastalığı yönünden şüphe uyandırabilecek radyolojik bulguların saptanması; hasta sağlığı ve toplum sağlığı açısından son derece önem taşımaktadır.

COVID-19 hastalığı yönünden fayda sağlayan başlıca görüntüleme yöntemi toraks BT'dir. Bu tetkik ile COVID-19 pnömonisi için tipik ve şüphe uyandıran birçok bulgu elde edilebilir. Özetle bilateral periferik buzlu cam alanları, yuvarlak multifokal buzlu cam alanları, ters halo işareti ve buzlu cam alanlarına eşlik eden konsolidasyon alanları veya kaldırım taşı görünümü COVID-19 pnömonisi için tipik bulgu; unilateral, diffüz, perihiler, yuvarlak olmayan ve periferal yerleşimli olmayan buzlu cam alanları COVID-19 yönünden şüpheli bulgu olarak kabul edilmektedir (36).

Bu bulgular; akciğer alanlarından geçen kesitlerin elde olunabileceği boyun BT, servikal – torakal – lomber omurga BT ve MR incelemelerinde saptanabilir. Bu tetkiklerin yapıldığı tüm hastaların görüntü değerlendirmelerinde COVID-19 hastalığı yönünden akciğerlerin inceleme alanlarına giren kısımlarına ayrıntılı olarak bakmak; asemptomatik olguların insidental tanısına imkan verebilir.

Hossain ve ark. 2815 hastayı kapsayan çalışmalarında pandemi sürecinde akciğer dışı BT (boyun, abdomen, omurga BT) incelemeleri yapılan olguların %10.6'sında COVID-19 yönünden tipik ve şüpheli bulgular saptamıştır. Bu olgulardan %39.8'inde COVID-19 PCR testi pozitifliği saptanmıştır (37). Jain ve ark. pandemi sürecinde BTAnjiografi ve omurga BT incelemesi yapılan 17 olguda bu tetkiklerdeki akciğer bulguları ile saptanan COVID-19 hastalığı olduğunu bildirmiştir (38).

SONUÇ

COVID-19 hastalığının ilk görüldüğü andan bugüne kadar çok sayıda nöroradyolojik bulgu tariflenmiştir. Hastalığın doğrudan veya dolaylı olarak santral ve periferik sinir sisteminde birtakım patolojilere yol açtığı görülmektedir. Bu patolojilerin nöroradyolojik incelemeler ile tespiti, hastaların mortalitesi ve morbiditesi yönünden önemlidir. Ayrıca nöroradyolojik incelemeler esnasında insidental olarak COVID-19 yönünden tipik veya şüpheli bulgular görülebilir. Bu bulgulara dikkat edilmesi hasta ve toplum sağlığını kritik ölçüde olumlu yönde etkileyecektir. Literatürdeki çalışmaların sayısı arttıkça, tanı ve tedavide gelişmeler yaşandıkça ve hastalık hakkında veri toplandıkça COVID-19 hastalığı hakkındaki nöroradyolojik değerlendirmeler daha objektif şekilde yapılacaktır.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Coronavirus Disease (COVID-2019): Situation Report-78. Geneva, Switzerland; 11 March 2020.
2. Demirbilek Y, Pehlivantürk G, Özgüler ZÖ, Alp Meşe E. COVID-19 outbreak control, example of ministry of health of Turkey. Turk J Med Sci. 2020;50:489-94.
3. JHUoMCr center Journal. 2020 https://coronavirus.jhu.edu/map.html.
4. Huang C., Wang Y., Li X., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020;395:497–506.
5. Rothan H.A., Byrareddy S.N. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. J. Autoimmun. 2020;102433.
6. Gao Y., Li T., Han M., et al. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. J Med Virol. 2020 doi: 10.1002/jmv.25770.
7. Asadi-Pooya AA, Simani L. Central nervous system manifestations of COVID-19: A systematic review. J Neurol Sci. 2020;413:116832.
8. Hossain R, Lazarus MS, Roudenko A, et al. CT Scans Obtained for Nonpulmonary Indications: Associated Respiratory Findings of COVID-19. Radiology. 2020;201743.
9. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized

Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. JAMA Neurol. 2020;e201127.
10. Larson AS, Savastano L, Kadirvel R, et al. COVID-19 and the Cerebro-Cardiovascular Systems: What do we Know so Far? J Am Heart Assoc 2020:e016793.
11. Goldberg MF, Cerejo R, Tayal AH. Cerebrovascular Disease in COVID-19. AJNR Am J Neuroradiol. 2020;10.3174/ajnr.A6588.
12. Radmanesh A, Raz E, Zan E, et al Derman A, Kaminetzky M. Brain Imaging Use and Findings in COVID-19: A Single Academic Center Experience in the Epicenter of Disease in the United States. AJNR Am J Neuroradiol. 2020;10.3174/ajnr.A6610.
13. Jain R, Young M, Dogra S, et al. COVID-19 related neuroimaging findings: A signal of thromboembolic complications and a strong prognostic marker of poor patient outcome. J Neurol Sci. 2020;414:116923.
14. Morassi M, Bagatto D, Cobelli M, et al. Stroke in patients with SARS-CoV-2 infection: case series. J Neurol. 2020;1-8.
15. Viguier A, Delamarre L, Duplantier J, Olivot JM, Bonneville F. Acute ischemic stroke complicating common carotid artery thrombosis during a severe COVID-19 infection. J Neuroradiol. 2020;S0150-9861(20)3015.
16. Al-Olama M, Rashid A, Garozzo D. COVID-19-associated meningoencephalitis complicated with intracranial hemorrhage: a case report. Acta Neurochir (Wien). 2020;1-5.
17. Carroll E, Lewis A. Catastrophic Intracranial Hemorrhage in Two Critically Ill Patients with COVID-19 [published online ahead of print, 2020 May 26]. Neurocrit Care. 2020;1-5.
18. Heman-Ackah SM, Su YS, Spadola M, et al. Neurologically Devastating Intraparenchymal Hemorrhage in COVID-19 Patients on Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Case Series. Neurosurgery. 2020;nyaa198.
19. Dahl-Cruz F, Guevara-Dalrymple N, López-Hernández N. Trombosis venosa cerebral e infección por SARS-CoV-2 [Cerebral venous thrombosis and SARS-CoV-2 infection]. Rev Neurol. 2020;70(10):391-392.
20. Hughes C, Nichols T, Pike M, Subbe C, Elghenzai S. Cerebral Venous Sinus Thrombosis as a Presentation of COVID-19. Eur J Case Rep Intern Med. 2020;7(5):001691.
21. Radmanesh A, Derman A, Lui YW, et al. COVID-19 -associated Diffuse Leukoencephalopathy and Microhemorrhages. Radiology. 2020;202040.
22. Moriguchi T, Harii N, Goto J, et al. A first case of meningitis/encephalitis

associated with SARS-Coronavirus-2. Int J Infect Dis. 2020;94:55-58.
23. Politi LS, Salsano E, Grimaldi M. Magnetic Resonance Imaging Alteration of the Brain in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Anosmia. JAMA Neurol. 2020;10.1001/jamaneurol.2020.2125.
24. Dixon L, Varley J, Gontsarova A, et al. COVID-19-related acute necrotizing encephalopathy with brain stem involvement in a patient with aplastic anemia. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2020;7(5):e789.
25. Franceschi AM, Ahmed O, Giliberto L, Castillo M. Hemorrhagic Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome as a Manifestation of COVID-19 Infection. AJNR Am J Neuroradiol. 2020;10.3174/ajnr.A6595.
26. Klopfenstein T, Kadiane-Oussou NJ, Toko L, et al. Features of anosmia in COVID-19. Med Mal Infect. 2020;S0399-077X(20)30110-4.
27. Vaira LA, Salzano G, Deiana G, De Riu G. Anosmia and Ageusia: Common Findings in COVID-19 Patients. Laryngoscope. 2020;10.1002/lary.28692.
28. Wang L, Shen Y, Li M, et al. Clinical manifestations and evidence of neurological involvement in 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. J Neurol. 2020;10.1007/s00415-020-09974-2.
29. Niazkar HR, Zibaee B, Nasimi A, Bahri N. The neurological manifestations of COVID-19: a review article. Neurol Sci. 2020;1-5.
30. Montalvan V, Lee J, Bueso T, De Toledo J, Rivas K. Neurological manifestations of COVID-19 and other coronavirus infections: A systematic review. Clin Neurol Neurosurg. 2020;194:105921.
31. Galougahi MK, Ghorbani J, Bakhshayeshkaram M, Naeini AS, Haseli S. Olfactory Bulb Magnetic Resonance Imaging in SARS-CoV-2-Induced Anosmia: The First Report. Acad Radiol. 2020;27(6):892-893.
32. Dinkin M, Gao V, Kahan J, et al. COVID-19 presenting with ophthalmoparesis from cranial nerve palsy. Neurology. 2020;10.1212/WNL.0000000000009700.
33. Gutiérrez-Ortiz C, Méndez A, Rodrigo-Rey S, et al. Miller Fisher Syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-1.Neurology.2020;10.1212/WNL.0000000000009619.
34. Oguz-Akarsu E, Ozpar R, Mirzayev H, et al. Guillain-Barré Syndrome in a Patient with Minimal Symptoms of COVID-19 Infection. Muscle Nerve.2020;10.1002/mus.26992.
35. Gao Z, Xu Y, Sun C, et al. A Systematic Review of Asymptomatic Infec-

tions with COVID-19. J Microbiol Immunol Infect. 2020;10.1016/j.jmii.2020.05.001.
36. Simpson S, Kay FU, Abbara S, et al. Radiological Society of North America Expert Consensus Statement on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19. Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA. J Thorac Imaging. 2020;10.1097/RTI.0000000000000524.
37. Hossain R, Lazarus MS, Roudenko A, et al. CT Scans Obtained for Nonpulmonary Indications: Associated Respiratory Findings of COVID-19. Radiology. 2020;201743.
38. Jain R, Young M, Dogra S, Kennedy H, Nguyen V, Raz E. Surprise Diagnosis of COVID-19 following Neuroimaging Evaluation for Unrelated Reasons during the Pandemic in Hot Spots. AJNR Am J Neuroradiol. 2020;10.3174/ajnr.A6608.

COVID-19 Enfeksiyonunda Patogenez ve Histopatolojik Bulgular

Uz. Dr. Mine ÖZŞEN

Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Tıbbi Patoloji, Erzurum

COVID-19 Enfeksiyonunda Patogenez ve Histopatolojik Bulgular

KAYNAKLAR

Anahtar Kelimeler: COVID-19, histopatoloji, makroskopi, mikroskopi, patogenez
Keywords: COVID-19, histopathology, macroscopy, microscopy, pathogenesis

COVID-19 enfeksiyonunun tanımlandığı ilk tarihten itibaren etkeni olan SARS-COV-2 virüsünün özelliklerini belirlemek, virüsün yol açtığı klinik tabloyu ortaya koymak ve tedavi algoritması oluşturmak adına çok sayıda çalışma yapılmaktadır ancak virüsün organlarda yol açtığı histopatolojik değişikliklere dair çalışmalar oldukça kısıtlı sayıdadır (1).

Patogenez

COVID-19 enfeksiyonunun immünopatogenezinden virüs partikülleri (özellikle spike (S) ve nükleokapsid (N) proteini) ve virüsün sebep olduğu aşırı bağışıklık yanıtı sorumludur. SARS-COV-2 hedef hücre yüzeyindeki anjiotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE 2) reseptörüne bağlanarak S proteini

aracılığıyla hedef hücreye girer. Virüs hedef hücreye girdikten sonra antijenik peptitler major histokompatibilite kompleksi (MHC) aracılığıyla sunularak spesifik B ve T hücre aracılı hücresel ve humoral immün yanıt uyarılır. N proteinine karşı spesifik Ig M üretimi 9. günde pik yaparken, Ig G en erken 4. günde tespit edilebilir (2, 3).

Lenfopeni, COVID-19 ile enfekte hastalarda görülen yaygın bir bulgudur. Olgularda CD4+/CD8+ T hücreleri, B hücreleri, doğal öldürücü (NK) hücreleri, monosit, eozinofil ve bazofil yüzdelerinde düşüş saptanır ancak CD4+/CD8+ T hücreleri sayıca düşmelerine rağmen aşırı derecede aktivedir (4, 5).

Virüsün yol açtığı hücresel hasar, antikor bağımlı artış ve hızla çoğalan virüsün ACE 2 reseptörüne bağlanarak down regülasyona sebep olması proenflamatuar sitokinlerin aşırı miktarda üretimine yol açar. Bu durum sekonder hemofagositik lenfohistiyositoz veya makrofaj aktivasyon sendromu olarak isimlendirilen, morbidite (akut respiratuar distres sendromu, çoklu organ yetmezliği) ve mortaliteden sorumlu kontrolsüz sistemik inflamatuar bir yanıt olan sitokin fırtınası ile sonuçlanır.

Yapılan çalışmalarda hastalığın erken döneminde IL-1β, IL-1RA, IL-7, IL-8, IL-10, IFN-y, monosit kemoatraktan peptid-1 (MCP-1), makrofaj enflamatuar protein-1A ve 1B (MIP-1A ve 1B), granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF) ve tümör nekroz faktör-alfa (TNF-α) arttığı saptanırken, yoğun bakım hastalarında IL-2, IL-7, IL-17, IL-10, MCP-1, MIP-1A ve TNF-a değerleri daha yüksek saptanmıştır. Sitokin fırtınasındaki anahtar role sahip sitokin IL-6'dır. IL-6 hem hafif hem ciddi seyirli olgularda artış gösterir ancak ciddi seyirli olgularda plazma seviyeleri daha yüksektir (4, 6).

Makroskobik bulgular

COVID-19 enfeksiyonuna bağlı organlarda gözlenen makroskobik bulgular ağırlıklı olarak akciğerlerde bildirilmekte olup diğer organlarda COVID-19 enfeksiyonuna spesifik makroskobik olarak kayda değer bir bulgu henüz saptanmamıştır. Akciğer ağırlıklarında artış, ödem, konjesyon ve konsolidasyon gözlenebilen makroskobik bulgular arasındadır (7).

Mikroskobik bulgular

Akciğer

COVID-19 enfeksiyonuna bağlı akciğerlerde gözlenen histopatolojik değişiklikler diğer organlara kıyasla daha iyi tanımlanmıştır. Enfeksiyonun erken ve geç dönemine bağlı olarak akciğer bulguları da farklılık göstermektedir. Eksüdatif inflamasyonla karakterli viral pnomöni, alveolar septalarda kapiller dilatasyona bağlı genişleme ve konjesyon, alveolar boşluklarda çok sayıda monosit, lenfosit ve eozinofillerden oluşan iltihabi inflitrasyon, eritrositler, multinükleer dev hücreler ve seröz ve/veya fibrinöz eksüda, tip 2 pnömositlerde hiperplazi ve bazılarında atipi erken dönem bulguları arasındadır. İlerleyen aşamalarda bu bulgulara ek olarak olgularda bilateral diffüz alveolar hasar, akut respiratuar distres sendromu bulguları olan pnönositlerde deskuamasyon ve hyalen membran formasyonu, intersitisyel mononükleer iltihabı infiltrasyon ve fibroblastlarda proliferasyon, alveoler boşluklarda atipik pnömositler ile multinükleer sinsityal hücreler, damarlarda hyalen trombüs ile fibrozisin eşlik ettiği intersitisyel kalınlaşma bildirilmektedir (1, 5, 8).

Gastrointestinal sistem ve Karaciğer

COVID-19 enfeksiyonunda gastrointestinal sistem tutulumu ve buna dair semptomlar önem arz etmektedir. Literatürde klinik prezentasyonu başlıca gastrointestinal sistem şikayetleri olan olgular bildirilmektedir (9).

Histopatolojik olarak değerlendirilen az sayıdaki endoskobik biyopsi örneğinde lamina propria da lenfosit ve plazma hücrelerinden zengin iltihabi infiltrasyon ve ödem gözlenmektedir (10).

Karaciğere ait doku örneklerinde sinüzoidal artmış lenfosit infiltrasyonu ve dilatasyon ile belirgin iltihabi hücre infiltrasyonu olmaksızın multifokal hepatik nekroz, lobüler ve portal aktivite ve steatoz bildirilmektedir (11, 12).

Karaciğerde gözlenen histopatolojik değişikliklerin virüsten mi kaynaklı yoksa ilaç ilişkili karaciğer hasarı mı olduğu henüz net olarak ortaya konulamamıştır (13).

Böbrek

COVID-19 enfeksiyonuna bağlı böbreklerde akut tübüler hasar ve fokal segmental glomerülosklerozun klinik ve patolojik olarak bir varyantı olan çökme ("collapsing") glomerülopatisi bildirilmektedir. Akut piyelonefrit, intersitisyel ödem, değişen derecelerde inflamasyon ve fibrozis görülebilen bulgular arasındadır (14-16).

Kardiovasküler sistem

Kalp COVID-19 enfeksiyonunda akciğerlerden sonra en sık etkilenen organlardan biridir. Yapılan çalışmalarda COVID 19 enfeksiyonuna spesifik bir histopatolojik bulguya rastlanmamış olup myokardial hipertrofi, multifokal nekroz, interstisyel iltihabi infiltrasyon, intersitisyel fibrozis ve ödem gözlenebilen bulgular arasındadır (17, 18).

Vasküler sistemde çeşitli organlarda mikrosirkulasyonda diffüz hyalen trombüs, fibrinoid nekroz ve lenfositik infiltrasyon bildirilmektedir (18).

Dalak

COVID-19 enfeksiyonuna bağlı dalakta gözlenen histopatolojik bulgulara ait veriler sınırlı sayıda olgudan oluşan otopsi serilerine dayanmaktadır. Olgularda kırmızı pulpa oranının beyaz pulpaya göre değişen derecelerde arttığı, farklı seviyelerde beyaz pulpa atrofisinin gözlendiği, lenfosit sayısının düştüğü, lenfoid foliküllerin azaldığı veya hiç gözlenmediği ve nekroz bildirilmektedir (19, 20).

Deri

Viral etkenlerin yol açtığı deri lezyonlarının bir kısmında tanı koydurucu histopatolojik bulgular gözlenirken, RNA virüsleri başta olmak üzere bir kısım viral etkende histopatolojik bulgular nonspesifiktir (21).

COVID-19 enfeksiyonuna bağlı gelişen deri lezyonlarında sınırlı olguda histopatolojik değerlendirme yapılmış olup bildirilen bulgular perivasküler dermatit, intefaz dermatiti, epidermiste hafif spongioz, ekstravaze

eritrositleri içeren bazıları eozinofillerden zengin yoğun perivasküler lenfositik infiltrasyonu, hafif lenfositik satellitoz gözlenen apoptotik keratinositler, diskeratotik hücreler, Langerhans hücre yuvaları, multinükleer dev hücreler ve ekzositoz şeklindedir. Bu bulgular nonspesifik nitelikte olup diğer viral enfeksiyonlarda veya ilaç reaksiyonlarına bağlı olarak da görülebilir (21-26).

COVID-19 enfeksiyonunun gerek farklı klinik aşamalarda seyretmesi gerekse tedavide kullanılan ilaçların çeşitli cilt lezyonlarına sebep olması nedeniyle spesifik bir histopatolojik bulgunun varlığını tanımlayabilmek adına daha geniş serilere ihtiyaç duyulmaktadır (22, 23).

Oral kavite

Literatürde COVID-19 ilişkili oral lezyon bildirilen olgu sayısı 4'tür. Bu olgulardan yalnızca 1'ine histopatolojik değerlendirme yapılmış olup bulgular diğer viral enfeksiyonlarda da görülebilen nitelikte ve nonspesifiktir (27, 28).

Plasenta

COVID-19 enfeksiyonunda plesantada gözlenebilen histopatolojik bulgulara ait veriler gebeliği esnasında enfekte olmuş toplamda 23 olgudan oluşan iki seriye aittir. Chen ve ark.ı inceledikleri plasenta örneklerinde villusların içerisinde ve çevresinde değişen derecelerde fibrin birikimi ve lokal sinsityal knot artışı saptarken villitis ve/veya korioamnionitis lehine bir histopatolojik bulguya rastlamamıştır (29). Baergen ve ark.ı olgularının %45'inde fetal vasküler malperfüzyona ait histopatolojik bulgular (tromboz, intramural fibrin birikimi, avasküler villus, villöz stromal-vasküler karyoreksis) bildirmektedir ve ayrıca olguların 4'ünde villitis, 2'sinde funisitis ve 1'inde korioamnionitis mevcuttur (30). İki seride de gözlenen bulgular nonspesifik nitelikte olup COVID-19 enfeksiyonuna özgü nitelikte değildir (31).

Sonuç olarak; pandeminin altıncı ayında COVID-19 enfeksiyonunda gözlenen histopatolojik bulgulara dair veriler otopsi, postmortem biyopsi veya malignite sebebiyle opere edilen olgulardan elde edilen cerrahi

materyallerin değerlendirilmesi sonucu sağlanmıştır. Bulgular olgu sunumları veya sınırlı sayıda vakadan oluşan çalışmalara dayanmaktadır. COVID-19 enfeksiyonuna spesifik bir histopatolojik bulgu tanımlayabilmek adına farklı yaş ve fizyolojik geçmişe sahip daha fazla sayıda olgudan oluşan çalışmalar yapılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Zeng Z, Xu L, Xie XY, et al. Pulmonary Pathology of Early Phase COVID-19 Pneumonia in a Patient With a Benign Lung Lesion. Histopathology. 2020 May 6. doi: 10.1111/his.14138.
2. Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. J Adv Res. 2020;24:91–98.
3. Rokni M, Ghasemi V, Tavakoli Z. Immune Responses and Pathogenesis of SARS-CoV-2 During an Outbreak in Iran: Comparison With SARS and MERS. Rev Med Virol. 2020 May;30(3):e2107. doi: 10.1002/rmv.2107.
4. Ayhancı T, Altındiş M. COVID-19 immünpatogenezi ve Sitokin Fırtınası. J Biotechnol and Strategic Health Res. 2020;1(Özel Sayı):65-69.
5. Xu Z, Shi L, Wang Y et al. Pathological Findings of COVID-19 Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome. Lancet Respir Med. 2020 Apr;8(4):420-422. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
6. Tufan A, Avanoğlu Güler A, Cerinic MM. COVID-19, Immune system Response, Hyperinflammation and Repurposing Antirheumatic Drugs. Turk J Med Sci. 2020 Apr 21;50(SI-1):620-632.
7. Hanley B, Lucas SB, Youd E, Swift B, Osborn M. Autopsy in Suspected COVID-19 Cases. J Clin Pathol. 2020 May;73(5):239-242. doi: 10.1136/jclinpath-2020-206522.
8. Tian S, Hu W, Niu L, et al. Pulmonary Pathology of Early-Phase 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia in Two Patients With Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2020 Feb 28. pii: S1556-0864(20)30132-5. doi: 10.1016/j.jtho.2020.02.010.
9. Lee IC, Huo TI, Huang YH. Gastrointestinal and Liver Manifestations in Patients with COVID-19. J Chin Med Assoc. 2020 Apr 1. doi:

10.1097/JCMA.0000000000000319.
10. Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. Gastroenterology. 2020, 10.1053/j.gastro.2020.02.055.
11. Li Y, Xiao SY. Hepatic Involvement in COVID-19 Patients: Pathology, Pathogenesis, and Clinical Implications. J Med Virol. 2020 May 5. doi: 10.1002/jmv.25973.
12. Tian S, Xiong Y, Liu H, et al. Pathological Study of the 2019 Novel Coronavirus Disease (COVID-19) Through Postmortem Core Biopsies. Mod Pathol. 2020 Apr 14;1-8. doi: 10.1038/s41379-020-0536-x.
13. Xu L, Liu J, Lu M, Yang D, Zheng X. Liver Injury During Highly Pathogenic Human Coronavirus Infections. Liver Int. 2020 May;40(5):998-1004. doi: 10.1111/liv.14435.
14. Nasr SH, Kopp JB. COVID-19-Associated Collapsing Glomerulopathy: An Emerging Entity. Kidney Int Rep. 2020 May 4. doi: 10.1016/j.ekir.2020.04.030.
15. Peleg Y, Kudose S, D'Agati V, et al. Acute Kidney Injury Due to Collapsing Glomerulopathy Following COVID-19 Infection. Kidney Int-Rep. 2020 Apr 28. doi: 10.1016/j.ekir.2020.04.017.
16. Su H, Yang M, Wan C, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. Kidney Int. 2020 Apr 9. pii: S0085-2538(20)30369-0. doi: 10.1016/j.kint.2020.04.003.
17. Zeng JH, Liu YX, Yuan J, et al. First case of COVID-19 complicated with fulminant myocarditis: a case report and insights. Infection. 2020 Apr 10 : 1–5. doi: 10.1007/s15010-020-01424-5.
18. Kang Y, Chen T, Mui D, et al. Cardiovascular Manifestations and Treatment Considerations in covid-19. Heart. 2020 Apr 30;heartjnl-2020-317056. doi: 10.1136/heartjnl-2020-317056.
19. Xu X, Chang XN, Pan HX, et al. Pathological changes of the spleen in ten patients with new coronavirus infection by minimally invasive autopsies. Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi. 2020 Apr 27;49(0):E014. doi: 10.3760/cma.j.cn112151-20200401-00278.
20. Yao XH, Li TY, He ZC, et al. A pathological report of three COVID-19 cases by minimal invasive autopsies. Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi. 2020 May 8;49(5):411-417. doi: 10.3760/cma.j.cn112151-20200312-00193.
21. Patterson JW. Weedon's Skin Pathology: Viral diseases. 4th ed. China: Churchill Livingstone Elsevier; 2016:718.

22. Gianotti R, Zerbi P, Dodiuk-Gad RP. Clinical and histopathological study of skin dermatoses in patients affected by COVID-19 infection in the Northern part of Italy. J Dermatol Sci. 2020 Apr 30. pii: S0923-1811(20)30143-2.doi:10.1016/j.jdermsci.2020.04.007.
23. Young S, Fernandez AP. Skin manifestations of COVID-19. Cleve Clin J Med. 2020 May 14. doi: 10.3949/ccjm.87a.ccc031.
24. Gianotti R, Veraldi S, Recalcati S, et al. Cutaneous Clinico-Pathological Findings in three COVID-19-Positive Patients Observed in the Metropolitan Area of Milan, Italy. Acta Derm Venereol. 2020 Apr 23;100(8): adv00124. doi: 10.2340/00015555-3490.
25. Marzano AV, Genovese G, Fabbrocini G, et al. Varicella-like exanthem as a specific COVID-19-associated skin manifestation: multicenter case series of 22 patients. J Am Acad Dermatol. 2020 Apr 16. pii: S0190-9622 (20)30657-5. doi: 10.1016/j.jaad.2020.04.044.
26. Jimenez-Cauhe J, Ortega-Quijano D, Carretero-Barrio I, et al. Erythema multiforme-like eruption in patients with COVID-19 infection: clinical and histological findings. Clin Exp Dermatol. 2020 May 9. doi: 10.1111/ced.14281.
27. Martín Carreras-Presas C, Amaro Sánchez J, López-Sánchez AF, Jané-Salas E, Somacarrera Pérez ML. Oral vesiculobullous lesions associated with SARS-CoV-2 infection. Oral Dis. 2020 May 5. doi: 10.1111/odi.13382.
28. Chaux-Bodard AG, Deneuve S, Desoutter A. Oral manifestation of Covid-19 as an inaugural symptom? J Oral Med Oral Surg. 2020;26:18.
29. Baergen RN, Heller DS. Placental Pathology in Covid-19 Positive Mothers: Preliminary Findings. Pediatr Dev Pathol. May-Jun 2020;23(3): 177-180. doi:10.1177/1093526620925569.
30. Chen S, Huang, B, Luo, DJ, et al. [Pregnant women with new coronavirus infection: a clinical characteristics and placental pathological analysis of three cases]. Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi. Published online March 1, 2020. doi:10.3760/cma.j.cn112151-20200225-00138.
31. Kurman RJ, Ellenson LH, Ronnett BM. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract: Diseases of the Placenta. 6th Edition. New York: Springer Nature Science+Business Media, 2011:1000-1135.

BÖLÜM 20

COVID-19'da Bağışıklık Yanıtları ve Yangısal Olaylar

Prof. Dr. H. Barbaros ORAL

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
İmmünoloji Anabilim Dalı
Tel: 0224 295 41 14
E-posta: oralb@uludag.edu.tr

COVID-19'da Bağışıklık Yanıtları ve Yangısal Olaylar
- **GİRİŞ**
- **Covid-19 İmmünopatogenezi**

KAYNAKLAR

GİRİŞ

Yeni koronavirüs diğer adı ile SARS-CoV-2, ilk olarak Aralık 2019'da Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan kentinde ortaya çıkan bir virüstür. Virüs, asemptomatik seyirden, akut solunum yetersizliği sendromu ve çoklu organ bozukluklarına kadar çeşitlilik gösteren bir hastalığa sebep olmaktadır. 2019 yılında keşfedilen bu virüsün oluşturduğu hastalık, Kornavirüs-2019 Hastalığı (Coronavirus Disease-2019; COVID-19) olarak adlandırılmış ve ardından 11 Mart 2020 tarihinde küresel salgın (pandemi) ilan edilmiştir (1, 2). Hastalık, hasta bireylerin öksürme, hapşırma yoluyla ortaya saçtıkları damlacıkları diğer kişilerin solunum yoluyla alması veya bu damlacıklara elleri ile temas etmesi sonrasında ellerini ağız, burun veya göz mukozasına götürerek temas etmesi ile bulaşmaktadır.

Asemptomatik kişilerin solunum yolu salgılarında da virüs tespit edilebildiğinden bulaştırıcılığı kontrol edebilmek mümkün değildir. Olguların epidemiyolojik özellikleri incelendiğinde ortalama inkübasyon süresinin 4-14 gün olduğu bazı olgularda bu sürenin daha da uzayabildiği gözlenmiştir (2).

COVID-19 hastalarında ateş, kuru öksürük, solunum güçlüğü en sık karşılaşılan semptomlar olup baş ağrısı, yorgunluk, konjonktivit ve kas ağrısı gibi belirtiler de daha az sıklıkta görülebilmektedir. Bu özgül olmayan semptomlar nedeniyle COVID-19'un diğer solunum yolu hastalıklarından klinik olarak ayırt edilmesi zordur. Ayrıca, hastaların bir grubu hastalığın ilk haftasını takiben pnömoni, solunum yetmezliği ve ölümle sonuçlanan bir seyir gösterebilmektedir (1, 3).

Bu yeni patojen virüsün genom sekanslama analizi sonucunda, virüsün betakoronavirüs cinsinden tek iplikçikli RNA virüsü olduğu ve 2002-2003 yıllarında insanda ağır akut solunum yolu yetersizliği sendromu (Severe Acute Respiratory Syndrome; SARS) ilişkili koronavirüs (SARS-CoV) ile yakın benzerlik gösterdiği tespit edilmiştir. Aynı zamanda bu yeni koronavirüs tipi, çoğunlukla Asya ve Avrupa'daki bazı nalburunlu yarasa türlerinde belirlenen virüslerle benzerlik göstermektedir. Bununla beraber virüsün yayılımında yarasa ve insan arasındaki olası ara konak türü henüz netleşmemiştir (4, 5).

COVID-19 İmmünopatogenezi

SARS-CoV-2 virüsünün SARS-CoV ile kıyaslandığında daha fazla bulaşıcı özellik gösterdiği kaydedilmiştir. Fatalite hızı SARS salgınında %9,5 ve MERS-CoV'da %34,4 arasında iken, COVID-19 için %2,3 olarak bildirilmiştir (6).

Bu oranlar farklı coğrafik bölgelerde küçük farklılıklar gösterebilmektedir. Bununla beraber, COVİD-19 hastaları SARS-CoV ve MERS-CoV hastalarıyla benzer semptomlar, klinik ve laboratuvar bulgulara sahip oldukları için SARS-CoV ve MERS-CoV hastalarında yapılan daha önceki çalışmalar bu yeni hastalığın immünopatogenezini ortaya koymakta hala yol gösterici olmaktadır (2, 4).

Coronavirus Diken (Spike; S) proteininin konak hücrelerine virüsün girişi için önemli bir molekül olduğu gösterilmiştir (7). Bu protein hücre yüzeyindeki Anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (Angiotensin converting enzyme-2; ACE-2) reseptörüne bağlanmakta ve daha sonra membran füzyonu gerçekleşmektedir (8, 9). Membran füzyonu sonrasında ise virüsün genomu (RNA) sitoplazmaya salınmakta ve serbest RNA iki poliprotein (pp1a ve pp1ab) sentezlemektedir. Bu proteinler ise çift membranlı veziküller içerisinde replikasyon-transkripsiyon kompleksini (RTK) oluşturmaktadır. Sonrasında RTK sürekli olarak bir dizi subgenomik RNA'ların replikasyonuna ve sentezine başlamakta ve bunlar ise aksesuvar proteinleri ve yapısal proteinleri kodlamaktadır. Konak hücrenin endoplazmikretikulumu ve Golgi aygıtını kullanarak yeni genomikRNAlar, nükleokapsid proteinler ve virüs zarf glikoproteinlerinioluşturularak birleştirilmekte ve viralpartikül vezikülleri oluşturulmaktadır. Son olarak bu veziküllerin hücre membranı ile füzyonu ile virüsler tomurcuklanarak hücre dışına salınmaktadır, buna rağmen enfekte hücreler lize olmamaktadır (8,10-12).

Enfekte akciğer epitel hücreleri, nötrofiller ve T lenfositler için kemoatraktan etkiye sahip interlökin-8 (İL-8) üretirler (13). Doğal bağışıklık yanıtı başlangıçta akciğer epitel hücreleri, alvolarmakrofajlar ve nötrofiller tarafından tetiklenir. Sonraki evrede, edinilmiş bağışıklık yanıtının devreye girmesiyle T ve B lenfositleri olaya katılır (14). Tek iplikçikli RNA'yı (single-stranded RNA; ssRNA)içeren viralpartiküller patojen ile ilişkili moleküler örgüler (pathogen-associatedmolecularpatterns; PAMPs) olarak davranarak makrofajların ve dendritik hücrelerin yüzeyinde yer alan Toll-benzeri reseptör 7 (Toll-likereceptor 7; TLR7) tarafından tanınarak doğal bağışıklık yanıtının başlamasını sağlarlar. TLR7 çeşitli sinyal yolakları ve transkripsiyon faktörlerini aktive ederek İL-1 ve İL-6 gibi yangı ile ilgili öncül sitokinlerin monosit kemoatraktan protein-1 (monocyte chemoattractant protein-1; MCP-1) Makrofajinflamatuvar protein 1alfa (MIP-1A), tümör nekroze edici faktör α (tumor necrosis factor α; TNF-α) ve sonunda antiviral özellikli Tip 1 interferonların (IFN1) sentezine yol açar (15).

Aynı zamanda, nötrofiller enfeksiyonun olduğu alana göç ederek oksidatif patlama, defensin adı verilen antibiyotik benzeri moleküllerin ortama bırakılması ve nötrofil hücre-dışı tuzaklar (neutrophil extracellular traps; NETs) aracılığıyla virüsü ortadan kaldırmaya çalışır (16).

Bu olaylar devam ederken bir taraftan da antijen işlenişi ve sunumu gerçekleşerek sonunda vücudumuzun özgül hücresel ve sıvısal bileşenlerden oluşan edinilmiş bağışıklık yanıtı gelişir. Bu enfeksiyonu izleyen 7-14 gün içerisinde olur (15).

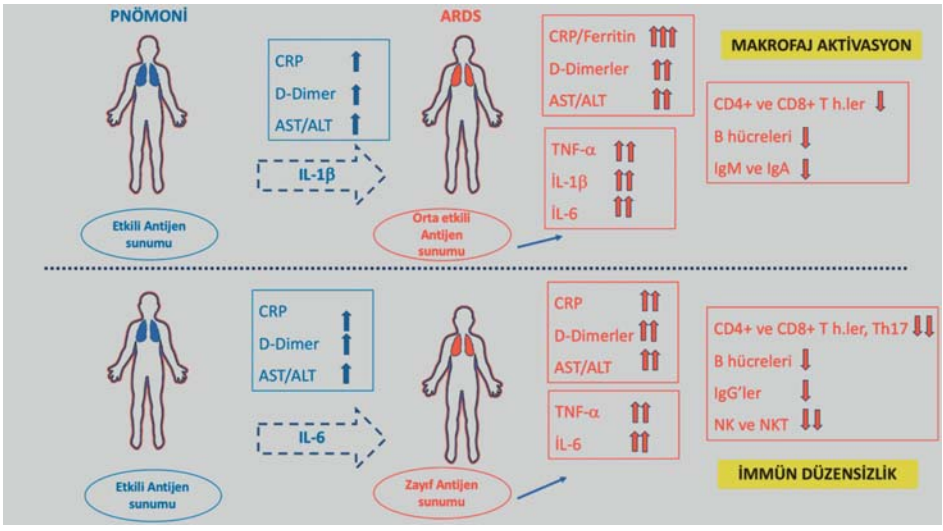
Antijenlerin CD4+ yardımcı T (T helper; Th) ve CD8+ sitotoksik T Lenfositlere (Cytotoxic T cell; CTL) sunumunu takiben de nükleer faktör-kappa B (NFkB) sinyal yolağı üzerinden de pro-enflamatuvar sitokinler yapılmaya başlanır. Antijene özgül sitotoksik T lenfositler virüsle enfekte hücreleri ortadan kaldırırlarken, aktiflenmiş B hücreleri virüse özgül antikorlar üretirler (17, 18). Ayrıca, Th17 hücreleri, nötrofiller ve granülositler İL-17 üretirler. Bu sitokin de ayrıca İL-1, İL-6, İL-8, MCP-1, Granülosit koloni stimüle edici faktör (Granuolcyte colony stimulating factor; G-CSF), Granülosit-monosit koloni stimüle edici faktör (Granuolcyte-monocyte colony stimulating factor; GM-CSF), TNF-α, ve Prostaglandin E2'nin (PGE2) yapımına yol açar. Tüm bu mediyatörler daha çok nötrofil, monosite ve diğer bağışıklık hücrelerinin enfeksiyon alanına birikimini arttırır. Tüm bu geliştirilen bağışıklık yanıtlarının hedefi aslında SARS-Cov-2'yi eradike etmektir (18).

Bir çok akut viral enfeksiyonlardaki gibi SARS-CoV'a karşı da IgM ve IgG tipi antikorlar gelişmektedir. SARS'a özgül IgM tipi antikorlar 12. haftanın sonunda kaybolurken IgG tipi antikorlar daha uzun süre dayanır ve dolayısıyla koruyucu tipte olan antikorlar IgG antikorlarıdır (19), SARS'a özgül IgG antikorlar öncelikli olarak S ve N proteinlerine özgüldür (7). SARS-Cov2'ye karşı antikor yanıtı ile ilgili yapılan çalışmalarda ilginç olarak özgül IgG düzeylerinin erken zamanda ve hatta IgM ile birlikte yüksek olduğu gözlenmektedir. Ayrıca, SARS-CoV-2 özgül IgG ve IgM semptomların başlangıcını takiben sırasıyla, 17-19 günde ve 20-22 günde en üst düzeylere çıkmaktadır (20). Diğer bir ilginç gözlem ise, antijene özgül IgG ve IgM titreleri ağır olgularda daha hafif olgulara göre daha yüksek düzeylerde bulunmuştur (21).

SARS-CoV-2'ye karşı hücresel immüniteye gelecek olursak, en dikkat çeken bulgunun periferik kandaki CD4+ ve CD8+ T hücrelerinin anlamlı derecede azaldığı ancak oldukça aktif durumda bulunduğudur (22). SARS-CoV enfeksiyonlu hastalarda da benzer olarak akut dönemde ciddi CD4+ ve CD8+ T hücre düşüşleri olsa da CD4+ ve CD8+ bellek T hücrelerinin

iyileşen hastaların bazılarında 4 yıl süresince saptanabilmiş ve işlevsel olması önemli bir bilgidir. SARS-CoV-2'ye karşı gelişen bellek T hücre yanıtları ile ilgili bilgi edinebilmemiz için yeterli süre geçmemiştir. Bu bilgilere sahip olunması SARS-CoV-2'ye karşı etkin aşı geliştirilmesi açısından çok değerli katkılar sağlayacaktır.

Akut solunum zorluğu sendromu (AcuteRespiratoryDistressSyndrome; ARDS), SARS-CoV-2, SARS-CoV ve MERS-CoV enfeksiyonlarında en sık karşılaşılan immünopatolojik durumdur (22), Ayrıca, COVID-19'da başlıca ölüm sebebi ARDS'dir. COVID-19'lu hastlarda ARDS gelişmesinde 2 ana mekanizma tanımlanmıştır: Makrofaj Aktivasyon Sendromu (MAS) ve İmmün Düzensizlik Sendromu (MDS) (23) **(Şekil 1)**.



Şekil 1. Giamarellos-Bourboulis ve ark. solunum yetersizliğine yol açan 2 farklı mekanizma tanımlamıştır. Bunlardan birincisi makrofaj aktivasyon sendromu, diğeri ise İL-6'nın sebep olduğu yetersiz antijen sunumu ile ilişkili immün düzensizlik tablosudur (23).

Makrofaj Aktivasyon Sendromu (MAS) ve Sitokin Fırtınası

Yukarıda da belirtildiği gibi COVİD-19'lu hastalarda İL-1, İL-6, İL-8, İL-17, CCL-2, TNF-α, G-CSF, IP-10, MCP-1 ve MIP gibi yangıyla ilgili sitokin ve kemokinlerin düzeyleri artmaktadır. Bu mediyatörlerin konsantrasyonları

kişinin durumuna göre değişkenlikler gösterebilmektedir. Şimdiye kadar yapılan gözlemlerde artan proenflamatuvar sitokin düzeylerinin (özellikle İL-6) hastaların kötüleşmesiyle ile direkt ilişkili olduğunu göstermiştir (24). Bu mediyatörlerdeki hızlı artış hastanın durumunun kötüleşmesi ve bazen ölüm ile sonuçlandığından klinikte prognostik belirteç olarak kullanılabilmektedir. Sitokin fırtınası, aslında tipik bir makrofaj aktivasyon sendromudur. Bunun sonucunda doku hasarı (özellikle akciğer) ve ARDS gelişmektedir (25). Yakın zamanda ciddi COVID-19'lu hastaların periferik kanında otoimmün ve enflamatuvar hastalıklarla ilişkili olduğu bilinen İL-17'nin de arttığı rapor edilmiştir. Mukozal bağışıklık yanıtında, IL-17, IL-22 ve TNF-α'nınantimikrobiyalpeptit üretimine yol açmaktadır. Ayrıca İL-22, müsinleri, fibrinojeni ve antiapoptotik proteinlerin artılına yol açarak hayatı tehdit eden ödemin (akciğer ödemi) gelişmesine katkı sağlamaktadır. Sonuçta akciğerler müsin ve fibrin ile dolarak ARDS'nin ilerlemesine yol açar (26). Bu yukarda sözünü ettiğimiz faktörler, ağırlaşan pnömoni ve ARDS'ye sebep olmanın yanı sıra D-dimer, C reaktif protein (CRP), kan üre azotu ve kreatinin değerlerindeki artışla birlikte karaciğer, kalp ve böbrekleri de içine alan çoklu organ yetmezliğinin gelişmesine katkıda bulunurlar (27, 28).

İmmün Düzensizlik Sendromu

COVİD-19'lu hastaların alveolar makrofajlar tarafından salınan İL-6 etkisiyle monositlerden bol miktarda proenflamatuvar sitokinlerin üretilmesine yol açar. İnterlökin-6 başlangıçta CD4+ T hücrelerin daha ileri dönemde de B hücrelerin sayısında azalmaya yol açarlar ve gelişen lenfopeninin sebebidirler. Bu sitokin aynı zamanda hem CD14+ monositlerin yüzeyindeki HLA-DR ifadesini azaltarak etkin antijen sunumunu bozar hem de CD4+T hücrelerden IFN-γ üretimini baskılar (22).

Özetleyecek olursak, nötrofiller ve proenflamatuvar sitokinler, enfeksiyonu sınırlamaya ve virüsün üstesinden gelmeye çalışırken yoğun enflamatuvar yanıta sebep olmakta ve sitokin fırtınasını başlatmaktadır. Ardından MAS veya MDS gelişimiyle doku hasarı daha da artar müsin ve fibrin birikimi ile hayatı tehdit eden akciğer ödemi gelişir. Ne yazık ki, bu durum ciddi olarak etkilenen hastalarda ağır solunum yetersizliği ve hatta ölümle sonuçlanabilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Chan JF, Yuan S, Kok KH, et al. A familialcluster of pneumoniaassociatedwiththe 2019 novelcoronavirusindicatingperson-to-persontransmission: a study of a familycluster. Lancet. 2020;395(10223):514-523. doi:10.1016/S0140-6736(20)30154-9.
2. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinicalfeatures of patientsinfectedwith 2019 novelcoronavirus in Wuhan, China[publishedcorrectionappears in Lancet. 2020 Jan 30;:]. Lancet. 2020;395(10223):497-506.
3. Singhal, T. 2020. "A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19).", TheIndianJournal of Pediatrics, 87, 281-286.
4. Peiris JS, Yuen KY, Osterhaus AD, Stöhr K. The severe acuterespiratorysyndrome. N Engl J Med. 2003;349(25):2431-2441.
5. Corman VM, Landt O, Kaiser M, et al. Detection of 2019 novelcoronavirus (2019-nCoV) byreal-time RT-PCR. Euro Surveill. 2020;25(3):2000045.
6. Petrosillo N, Viceconte G, Ergonul O, Ippolito G, Petersen E. COVID-19, SARS and MERS: aretheycloselyrelated?.ClinMicrobiolInfect. 2020; 26(6):729-734. doi:10.1016/j.cmi.2020.03.026
7. de Wit E, vanDoremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recentinsightsintoemergingcoronaviruses. NatRevMicrobiol. 2016;14(8): 523-534.
8. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, et al. Angiotensin-convertingenzyme 2 is a functionalreceptorforthe SARS coronavirus. Nature. 2003;426(6965): 450-454.
9. Simmons G, Bertram S, Glowacka I, et al. Differenthostcellproteasesactivatethe SARS-coronavirusspike-protein forcell-cellandvirus-cellfusion. Virology. 2011;413(2):265_274.
10. Sawicki SG, Sawicki DL. Coronavirustranscription: a perspective. Curr Top MicrobiolImmunol. 2005;287:31_55.
11. Hussain S, Pan J, Chen Y, et al. Identification of novelsubgenomicRNAsandnoncanonicaltranscriptioninitiationsignals of severe acuterespiratorysyndromecoronavirus. J Virol. 2005;79(9):5288_5295.
12. de Wilde AH, Snijder EJ, Kikkert M, vanHemert MJ. Host Factors in Coronavirus Replication. Curr Top MicrobiolImmunol. 2018;419:1-42.
13. Groeneveld AB. Vascularpharmacology of acutelunginjuryandacuterespiratorydistresssyndrome. VasculPharmacol. 2002;39(4-5):247_256.
14. Rokni M, Ghasemi V, Tavakoli Z. Immuneresponsesandpathogenesis

of SARS-CoV-2 during an outbreak in Iran: Comparisonwith SARS and MERS. RevMedVirol. 2020;30(3):e2107.
15. Prompetchara E, Ketloy C, Palaga T. Immuneresponses in COVID-19 andpotentialvaccines: Lessonslearnedfrom SARS and MERS epidemic. AsianPac J AllergyImmunol. 2020;38(1):1-9.
16. Barnes BJ, Adrover JM, Baxter-Stoltzfus A, et al. Targetingpotentialdrivers of COVID-19: Neutrophilextracellulartraps. J ExpMed. 2020;217(6): e20200652.
17. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecularimmunepathogenesisanddiagnosis of COVID-19. J Pharm Anal. 2020;10(2):102-108. doi:10.1016/j.jpha.2020.03.001
18. Yazdanpanah F, Hamblin MR, Rezaei N. Theimmunesystemand COVID-19: Friendorfoe?. Life Sci. 2020;256:117900.
19. Li G, Chen X, Xu A. Profile of specificantibodiestothe SARS-associated-coronavirus. N Engl J Med. 2003;349(5):508-509.
20. Long QX, Liu BZ, Deng HJ, et al. Antibodyresponsesto SARS-CoV-2 in patientswith COVID-19. NatMed. 2020 *(in press).*
21. Azkur AK, Akdis M, Azkur D, et al. Immuneresponseto SARS-CoV-2 andmechanisms of immunopathologicalchanges in COVID-19. Allergy. 2020;10.1111/all.14364.
22. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathologicalfindings of COVID-19 associatedwithacuterespiratorydistresssyndrome[publishedcorrectionappears in LancetRespirMed. 2020 Feb 25;:]. LancetRespirMed. 2020;8(4):420-422.
23. Giamarellos-Bourboulis EJ, Netea MG, Rovina N, et al. ComplexImmuneDysregulation in COVID-19 Patientswith Severe RespiratoryFailure. Cell Host Microbe. 2020;27(6):992-1000.
24. Wan S, Yi Q, Fan S, et al. Relationshipsamonglymphocytesubsets, cytokines, andthepulmonaryinflammationindex in coronavirus (COVID-19) infectedpatients. Br J Haematol. 2020;189(3):428-437.
25. Tufan A, Avanoğlu Güler A, Matucci-Cerinic M. COVID-19, immunesystemresponse, hyperinflammationandrepurposingantirheumaticdrugs. Turk J MedSci. 2020;50(SI-1):620_632. Published 2020 Apr 21. doi:10.3906/sag-2004-168
26. Wu D, Yang XO. TH17 responses in cytokinestorm of COVID-19: An emergingtarget of JAK2 inhibitorFedratinib. J MicrobiolImmunolInfect. 2020;53(3):368-370.

27. Lin L, Lu L, Cao W, Li T. Hypothesisforpotentialpathogenesis of SARS-CoV-2 infection-a review of immunechanges in patientswithviralpneumonia. EmergMicrobesInfect. 2020;9(1):727-732.
28. Li X, Xu S, Yu M, et al. Risk factorsforseverityandmortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. J AllergyClinImmunol. 2020;S0091-6749(20)30495-4.

TÜRK TABİPLERİ BİRLİĞİ
BURSA TABİP ODASI

BÖLÜM 21

COVID-19 ve Oftalmoloji

Op. Dr. Osman Okan OLCAYSÜ [1]
Doç. Dr. Berna AKOVA [2]
Doç. Dr. Sertaç Argun KIVANÇ [2]

[1] İstanbul Beşiktaş Sait Çiftçi Devlet Hastanesi
[2] Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı
İletişim
Doç. Dr Berna Akova
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı
E-posta: bernaab@uludag.edu.tr
Cep tel: 0 532 4923134

1. ÖZET
2. GİRİŞ
3. COVİD-19 hastalarında oftalmolojik bulgu ve komplikasyonlar
3.1. İnsan Korona virüsü ve göz bulgularının kanıtı
3.2. COVİD-19'lu hastalarda göz bulguları
4. Oftalmolojide COVİD-19 pandemisi için yapılan uygulamalar ve algoritmalar
4.1. Göz hekimleri ve hastalar için COVİD-19 Riski
4.2. Pandemide acil olarak kabul eden oftalmolojik işlemler
4.3. Pandemi döneminde poliklinik muayenesi sırasında bulaşmayı önlemek için yapılan uygulamalar/algoritmalar
5. COVİD-19 hastalarının acil oftalmolojik sorunlarının tanı ve tedavisi için önerilen yaklaşımlar
6. KAYNAKLAR

Anahtar Sözcükler: COVİD -19; konjonktivit, RT-PZR; Sars-COV-2, göz
Keywords: COVID-19; conjunctivitis; RT-PCR ;Sars-COV-2; eye

1. ÖZET

Amaç: Korona virüs hastalığı (COVİD-19) dünyayı tehdit eden, hızla yayılan bulaşıcı bir hastalıktır. Bu derlemede solunum yolu yanı sıra daha az sıklıkla da olsa COVİD-19'un konjonktiva sekresyonları ve gözyaşı ile bulaşabileceği ayrıca biyomikroskopla muayene esnasında hasta ile göz hekimleri arasındaki mesafenin yakın olması ve oftalmolojik muayene süresinin uzun olması nedeniyle göz hekimlerinin hem de hastaların virüs bulaşma riskinin fazla olduğu vurgulanmıştır. COVİD-19'lu hastalarda konjonktival konjesyon, konjonktivit, konjonktival hiperemi gibi bulgular izlenirken optik koherens tomografide görmeye etkisi olmayan retina tutulum bulguları tariflenmiştir. Bu bağlamda oftalmoloji pratiğinde COVİD-19 pandemisi için dünyada ve ülkemizde yapılan uygulamalar ve algoritmalara değinilmiş ve COVİD-19'lu hastaların acil oftalmolojik sorunlarının tanı ve tedavisi için önerilen yaklaşımlar irdelenmiştir.

2. GİRİŞ

Korona virüs hastalığının (COVİD-19) etkeni Aralık 2019'da ilk Çin'de görülen dünyaya hızla yayılan Korona virüs (CoVs) ailesinden yeni tip Şiddetli Akut Solunum Sendromu Korona virüs 2' dir (SARS-CoV-2). Bu virüsün kaynağı bilinmemekle beraber virüs konağı olarak yarasa türünden şüphelenilmiştir. (1) Kuluçka süresi 2 ile 14 gün (ortalama 4-8) olmakla beraber nadir vakalarda 24 güne uzayabildiği bildirilmiştir. (2) COVİD-19 bulaşıcılık oranı yüksek olmakla beraber esas olarak enfekte hastalarla temas veya damlacık yoluyla geçer. (3) SARS-COV ve MERS-COV virüsünün ölüm oranı sırası ile % 10 ve % 35 iken COVİD-19'un ölüm hızı daha düşüktür (% 4,2).(4) Fakat ölüm oranı ülkeden ülkeye değişebilmektedir. 60 yaş üzerinde olma, kanser, altta yatan hastalıklar (hipertansiyon, diyabet) veya majör enfeksiyon mevcudiyeti, izolasyon ile erken dönem COVİD-19 hastalarının balgam PZR ile tespiti ile hem bulaş hem de ölüm oranını değiştirmektedir. (4, 5) Yapılan bir çalışmada COVİD-19 havada 3 saat asılı kalırken bakır yüzeylerde 4 saat, karton yüzeylerde 24 saat, plastik ve paslanmaz çelik yüzeylerinde 3 güne kadar bulunabilmektedir. (6, 7) En sık ateş, öksürük, güçsüzlük, kas ağrısı, nefes darlığı ve ishal bulguları ile seyretmektedir. Bilgisayarlı tomografi görüntüleri olarak; buzlu cam, konsolidasyon ve kaldırım taşı manzarası görünmektedir. (8)

3. COVID-19 hastalarında oftalmolojik bulgu ve komplikasyonlar

3.1. İnsan Korona virüsü ve göz bulgularının kanıtı

İnsanları enfekte eden 7 tip CoVs vardır. Bunlar; 229 E (alfa korona virüs), NL63 (alfa korona virüs), OC43 (beta korona virüs), HKU1 (beta korona virüs), MERS-CoV (beta korona virüs), SARS-CoV (beta korona virüs) ve en güncel SARS-CoV-2'dir. Çoğu CoVs araştırmaları yaşamı tehdit ettiğinden dolayı solunum sistemine odaklanmıştır. (9) Bu virüslerin solunum sistemi dışında gastrointestinal sistem ve göz dokularında da görüldüğü bilinmektedir. Bu açıdan bakıldığında CoVs'un başka yollarla geçiş yapabileceği için diğer organlardaki bulguları göz ardı edilmemelidir. (10, 11)

2003 yılındaki Hong Kong SARS-CoV salgınının ev kaynaklı olarak kanalizasyon sistemi vasıtasıyla yayıldığı bildirilmiştir. (12) Oftalmolojik açıdan bakıldığında 2004 yılında SARS-CoV salgının sonuna doğru yeni korona virüsü HCoV-NL63 olarak tanımlanmıştır. HCoV-NL63'lü yedi aylık çocukta bronşiolit ve konjonktivit bulguları saptanmıştır. (13) 2005 yılında Fransa'da yapılan bir çalışmada 2000 ile 2003 yılları arasında solunum sıkıntısı çeken nazal sürüntüde HCoV-NL63 saptanan 17 çocuk hasta retrospektif olarak taranmış ve 18 HCoV-NL63 hastasının 3'ünde (%17) konjonktivit geliştiği tespit edilmiştir. Fakat şu ana kadar HCoV-NL63 enfekte göz dokuları ile ilgili patojenik mekanizmayı değerlendiren ileriye dönük çalışma yapılmamıştır. (14)

2004 yılında yapılan bir çalışmada 36 şüpheli SARS-CoV'lu hastadan gözyaşı örnekleri alınarak RT polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PZR) testine tabi tutulmuş ve hastaların 3'ünde SARS-CoV RNA'sı saptanmıştır. Bu bulgular eşliğinde SARS-CoV gözyaşında bulunabileceği gibi göz sekresyonu ve gözyaşı yoluyla bulaş söz konusu olabilmektedir. (10)

3.2. COVİD-19'lu hastalarda göz bulguları

22 Ocak 2020 tarihinde Guangfa Wang adlı doktorda Wuhan'da salgının başlangıç noktasında gözlem yaparken konjonktivit gelişmiştir. Yapılan testler sonucu SARS-CoV-2 pozitif saptanmıştır. Doktorun gözlük haricinde

koruyucu ekipmanları kullandığı görülmüştür. (15) Göz SARS-CoV-2 geçişinde olası geçiş yollarından biri olarak değerlendirilmelidir. (16, 17) Genomik ve yapısal olarak SARS-CoV-2 ile SARS-CoV benzer reseptör bağlanma şekline sahiptir. Konakçı hücreleri Renin- Anjiotensin-Converting-Enzim-2 (ACE-2) reseptörleri üzerinden enfekte eder. ACE-2'nin, hümör aközde bulunmakla beraber daha fazlasının kornea ve konjonktivada da bulunduğu belirlenmiştir. (18) ACE-2'nin yanı sıra tip II transmembran serin proteazın da ekspresyonu (TMPRSS2) virüsün girişinde önemlidir. Korneada daha çok eksprese edildiği gösterilen bu proteinden yola çıkılarak konjonktivadan ziyade virüsün bulaşmasında korneanın daha önemli rol oynayabileceği ileri sürülmüştür. (19)

26 Ocak ile 9 Şubat 2020 tarihleri arasında Çin'de yapılan başka bir prospektif çalışmada COVİD-19 ile enfekte hastaların konjonktival sekresyonlarında ve gözyaşlarında yeni tip Korona virüsü bulunup bulunmadığına bakılmıştır; COVİD-19'lu 30 hastanın 2-3 gün aralıklarla gözyaşı ve konjonktival sekresyonu 2 defa sürüntü alınıp RT-PZR ile değerlendirilmiştir. Konjonktivit bulgusu olan 1 hastanın 2 örneğinde de RT-PZR pozitif saptanmıştır. (%3,33). Sürüntü alınmadan önce hastalara antiviral tedavi başlandığı için RT-PZR test sonuçlarının olumsuz etkilenebileceği belirtilmiştir. (20)

Çin'de yapılan başka bir çalışmada COVİD-19 nedeniyle hastanede tedavi gören hastaların konjonktivadaki viral yükü ile göz bulguları retrospektif olarak araştırılmıştır. Tedavi süresince göz bulguları, şikâyetleri, kan testleri ve nazofarengeal ve konjonktival RT-PZR testleri değerlendirilmiştir. Klinik olarak COVİD-19 olduğu doğrulanan 38 hastanın 28'inde (%73,7) nazofarengeal sürüntü RT-PZR pozitif iken 2 hastada (%5,2) nazofarengeal sürüntü ve konjonktival sürüntü RT-PZR pozitif saptanmıştır. Otuz sekiz hastanın 12'sinde (%31,6) konjonktival hiperemi, kemozis, epifora veya artmış sekresyonu içeren dirençli konjonktivit bulguları görülmüştür. Göz bulguları olan 12 hastanın 11'inde (%91,7) sadece nazofarengeal sürüntü RT-PZR pozitif iken bunların 2'sinde (%16,7) her ikisi pozitif çıkmıştır. Bu çalışmada; COVİD-19'lu hastaların üçte birinde göz bulguları olurken sıklıkla ciddi seyirli COVİD-19'lu hastalarda görüldüğü belirtilmiştir. (21) Tam tersi ağır seyirli olmayan hastalarda göz bulgularının daha fazla olduğunu ileri süren çalışma da mevcuttur. (22)

Ülkemizden yakın tarihte yapılan bir çalışmada 93 COVİD-19 hastasının 20'sinde en az bir oküler bulgu saptanmıştır. En sık rastlanan semptom fotofobi olup en çok görülen bulgular hiperemi, epifora, artmış sekresyon, kemozis, folliküler konjonktivit ve episklerittir. Diğer semptomlar kaşıntı, yanma, kum hissi ve bulanık görmedir. İleri yaş, ateş, artmış nötrofil/lenfosit oranı ve yüksek akut faz reaktan düzeyleri oküler tutulumla ilişkili bulunmuştur (23). Literatürde tariflenen konjonktivit genellikle folliküler tiptedir. Bir vakada hemorajik ve psödomembranla seyreden konjonktivit bildirilmiştir. (24) İspanya'da takip edilen COVİD-19'lu 543 hastanın 14'ünde konjonktivit tespit edilmiş ve bu hastalarda RT- PZR pozitifliği %7 olarak bulunmuştur. Konjonktivitin viral replikasyondan ziyade inflamatuar bir yanıt olabileceği veya RT-PZR zamanlamasının virüsü tespit etmede önemli olabileceği vurgulanmıştır. (25)

Literatürde konjonktiva tutulumu haricinde retinada görme kaybıyla ilintili olmayan ve optik koherens tomografi kesitlerinde görülen ganglion hücre düzeyi ve iç pleksiform tabakada özellikle papillomaküler demet üzerinde hiperreflektif lezyonlar görülmüştür. Bu lezyonların görme kaybı yapmadığı izlenmiştir.(26) Ayrıca COVİD-19 ile ilişkili oftalmopleji, ataksi ve arefleksi ile seyreden Miller Fisher sendromu ve oftalmoparezi abdusens felci vakaları ve bir hastada keratokonjonktivit tarif edilmiştir. (27-29)

4. Oftalmolojide COVİD-19 pandemisi için yapılan uygulamalar ve algoritmalar

4.1. Göz Hekimleri ve hastalar için COVİD-19 riski

Dünya sağlık örgütüne göre, COVİD-19'un yayılma yolları önceki SARS virüsleri ile benzerlik göstermektedir. (30) 14 Şubat 2020 tarihine kadar Çin'de 1716 sağlık çalışanı COVİD-19 ile enfekte olurken bunların 6'sı vefat etmiştir (31) Vefat edenlerden biri Wuhan merkez hastanesinde göz hekimi olan Dr. Li Wenliang idi. Asemptomatik glokom hastasından virüs bulaşan doktor ve 1 ay sonra vefat etmiştir. (32) Virüs insanlara klinik belirti vermeyen hastalar tarafından damlacık ya da doğrudan hastaların sekresyonlarına temas ile mukozal membranlara inokülasyon yoluyla bulaşabilmektedir. Göz koruyucu kullanmadığımız takdirde havada kalan partiküllerin konjonktiva yoluyla temas ile virüsün bulaşabileceği

bildirilmiştir. (33). Dolayısı ile biyomikroskop muayenesi ve direkt oftalmoskopi süresince hasta ile göz hekimi arasındaki mesafenin yakın oluşu bulaş riskini arttırmaktadır. Öksürük ve ateş gibi bulgular olmadan da sadece konjonktivit saptanan hastalarda bu bulgu COVİD-19'un ilk bulgusu olabileceği için göz hekimlerinin çok dikkat etmesi gerektiği belirtilmiştir. (16, 34) Amerikan Oftalmoloji Akademisi solunum şikâyeti olan konjonktivitli hastalarda maske takılmasını ve koruyucu gözlük takılmasını önermektedir. (35)

Göz hekimleri olarak yaşlanan bir toplum ile yüz yüze olduğumuz için ve cerrahi girişim gerektiren göz problemleri genç ve yaşlı toplumun her kesiminde görülebildiğinden göz klinikleri genelde çok yoğun ve kalabalık olmaktadır. Yaşlı hastalar artmış ciddi COVİD-19 enfeksiyon ve ölüm riski taşımaktadırlar. (8, 36) Buna ek olarak oftalmolojik muayene; görme keskinliği, göz içi basınç ölçümü, pupil dilatasyonu ve arka segment muayenesini kapsayan uzun zamanı alan bir muayenedir. Tüm bu faktörler birleşince ayaktan muayene esnasında hastalar ve sağlık çalışanları arasında çapraz enfeksiyon riski artar. (37). Sağlık Bakanlığı rehberi özellikle COVID -19 hastalarında oftalmolojik muayeneyi entübasyon gibi yüksek riskli işlemler arasında sınıflandırmıştır. (38)

Tüm bu riskleri azaltmak için değişik stratejiler izlemek gerekir. Pandemi döneminde Sağlık Bakanlığı'nın önerisiyle aciliyet gerektiren göz muayeneleri ve ivedilikle yapılmazsa görme kaybıyla sonuçlanabilecek göz hastalıkları haricinde bütün muayeneler ve işlemler ertelenmiştir. Türk Oftalmoloji Derneği kendi birimlerinin görüşüyle ve dünyadaki uygulamayla paralel olarak aşağıda belirtilen göz ameliyatlarını acil kabul etmiştir; (39)

4.2 Pandemide acil olarak kabul edilen oftalmolojik işlemler

Glokom Birimi ile ilgili işlemler

1. Yüksek basınçla ve klinik bulgular ile beraber seyreden belirgin konjenital glokomlar,
2. Medikal tedavi ya da laser işlemleri ile kontrol edilemeyen ve hızlı progresyon gösteren, görsel kayba yol açacak açık veya kapalı açılı glokomlar,

3. Yüksek basınç ile seyreden ve akut açı kapanmasına yol açan hipermür kataraktlar,
4. Glokom cerrahisi sonrasında gelişen ön kamara silinmesi, malign glokom gibi acil durumlar,
5. Medikal tedaviye rağmen rahatlamayan ağrılı glokomlar

Kornea ve Oküler Yüzey Birimi ile ilgili işlemler

1. Kornea bütünlüğünü bozan durumlara müdahale (doku yapıştırıcısı, perforasyon onarımı, tektonik keratoplasti)
2. Keratit ve kimyasal yanık tedavisinde cerrahi işlemler (amnion örtülmesi, çapraz bağlama, intrastromal enjeksiyon, tektonik keratoplasti)
3. Travmatik hifema lavajı

Katarakt Refraktif Cerrahi Birimi ile ilgili işlemler

1. Konjenital ve pediyatrik katarakt
2. Fakolitik Glokom
3. Fakomorfik Katarakt

Okülоplasik Cerrahi Birimi ile ilgili işlemler

1. Optik sinir kompresyonu yapan tüm acillerde (travma, kanama, hematom, tümör/kitle, Graves vb. durumlara bağlı) orbita dekompresyonu
2. Görme fonksiyonlarında ani/hızlı kayıpla ilerleyen ve medikal tedaviye cevap vermeyen idyopatik intrakraniyel hipertansiyon papilödeminde optik sinir kılıf dekompresyonu
3. Göz fonksiyonlarının geri dönüşümsüz bozulduğu ve göz bütünlüğünün tamamen kaybolduğu durumlarda eviserasyon/enükleasyon
4. Kas sıkışmasına (entrapment) neden olan veya geç onarıldığında kesin enoftalmiye neden olacak blow-out yaralanmaları
5. Onarılmadığında ciddi açıkta kalmaya (ekspojur) neden olacak kapak defektleri
6. Onarılmadığında kalıcı hasara neden olacak boyutta punktokanalikül travmalar
7. Yüz felci veya başka bir sebeple ciddi açıkta kalma keratopatisine neden olacak durumlarda tarsorafi

8. Bebek/çocuk hastalarda aksın tam kapanmasına neden olan ve düzeltilmediğinde erken kesin amblyopiyle sonuçlanacak konjenital ptozis
9. Hızlı büyüme gösteren, 10mm den büyük ve göz, orbita tutulumu yapması ya da metastaz potansiyeli yüksek kapak tümörleri

Oküler Onkoloji Birimi

1. Malignite düşünülen tüm oküler onkoloji hastaları

Oküler Travma ve Medikolegal Oftalmoloji Birimi ile ilgili işlemler

1. Perforan glob yaralanmaları
2. Penetran glob yaralanmaları
3. Göz içi ve orbita içi yabancı cisimler
4. Kapak ve lakrimal sistem laserasyonları
5. Kimyasal yanıklar ve ilişkili durumlar
6. Göz yaralanması ve ilişkili durumlar

Tıbbi Retina Birimi

1. Retina yırtığı, retina dekolmanı
2. Endoftalmi
3. Akut retinal nekroz
4. Temporal arterit şüphesi
5. Retinal arter tıkanıklığı
6. Prematür retinopatisi
7. İntravitreal enjeksiyon gereken tek gözlü hastalar

Uvea Behçet Birimi ile ilgili işlemler

1. Endojen endoftalmiler

Vitreoretinal Cerrahi ile ilgili işlemler

1- Muayeneler:

- Işık çakması ve sinek uçuşması şikayeti

- Ani görme kaybı şikayeti
- ROP muayenesi

2- İşlemler

- Retina yırtığı lazeri
- ROP için lazer ve/veya intravitreal enjeksiyon

3- Retina Cerrahileri

- Retina dekolmanı
- Endoftalmi
- Göz travmaları (açık, kapalı, GİYC)
- Tek gözlü vitre içi kanamalar
- Yoğun makular subretinal hemoraji
- Ekspulsif hemoraji
- Yüksek göz içi basıncı ve vitre içi lens materyali
- Ekspoze veya infekte skleral sponge/serklajveya implant
- Tek gözlü hastada yeni gelişmiş makula deliği
- ROP Cerrahisi

Bunlara ilaveten kornea nakli ameliyatları ülkemizde acil endikasyonu olan hastalar dışında yapılmamaktadır ve sadece 2 merkezden kornea teminine izin verilmiştir. Hastaların ve sağlık çalışanlarının el göz temasına sık neden olması nedeniyle kontakt lenslerini kullanmamaları ve gözlükle devam etmeleri önerilmektedir. (40) Göz kiniklerinde ciddi randevu yoğunluğuna neden olan diyabetik retinopati ve yaşa bağlı makula dejenerasyonu için yapılan intravitreal enjeksiyonlar mümkünse hasta bazlı değerlendirilerek ertelenmeli, etkisi uzun süren ajanlar tercih edilmeli, ancak tek gözlü hastalarda kişisel koruyucu ekipman kullanımı sağlanarak gerçekleştirlmelidir. (41) Pandemi süresince çocukların refraksiyon kusurları, amblyopi taramaları aksamıştır. Bu nedenle tedaviler zamanında başlatılamadığından çocuklarda görme gelişimi ve amblyopinin önlenmesinde olumsuz sonuçlarla karşılaşılması olasıdır. (42)

4.3. Pandemi döneminde poliklinik muayenesi sırasında bulaşmayı önlemek için yapılan uygulamalar/algoritmalar

3 aşamalı bir kontrol sistemi (43-45)

1- Yönetimsel Kontrol:

a) Hasta poliklinik sayısının azaltılması ve acil olmayan vakaların ertelenmesi: Hastaların kısa mesaj ile hastaneye gelmemeleri konusunda bilgilendirilmeleri, kronik hastaların ilaçlarının yazılıp mesajla bildirilmesi, acil olmayan servis hastalarının yatışı ile acil olmayan cerrahi operasyonların bulaşma riskini azaltmak için ileri tarihlere ertelenmesi

b) Hasta triajı:

Bulaşma çoğunlukla damlacık yoluyla olduğundan hastanedeki tüm çalışanlar maske kullanmalıdırlar. Son çalışmalarda COVİD-19 hastalarınını çoğunda ateş eşlik ettiği bildirimiştir. (46) Bu nedenle göz kliniği kabullerinde ateş ölçümü yapılmalıdır.

Eğer göz durumları acil değilse ateşli hastalar gerekli yerlere yönlendirilip göz randevuları tekrar düzenlenmelidir. Acil durumu olup ateş beraberinde varsa izolasyon
odasında uygun kıyafetler eşliğinde hasta muayene edilmelidir.

Ateşi olmayan hastalara triaj hemşiresi/teknisyeni/doktoru tarafından aşağıdaki sorgulamalar yapılmalıdır:

- Ateş veya üst solunum sistemi şikâyetleri
- Yakınlarında veya ailede aynı tarz şikâyetler
- Sağlık çalışanı olma veya market gibi riskli alanlarda çalışma
- Son 14 gün içinde COVİD-19 doğrulanmış biri ile temas
- Konjonktivit/kırmızı göz durumu

Eğer bu kriterlerden biri varsa ve acil bir göz şikayeti yok ise 14 gün sonraya randevu ertelenmelidir. Acil göz durumu olup kriterlerden her hangi biri mevcut ise özel bir odada uygun koruyucu ekipman eşliğinde hasta muayene edilmelidir.

c) Havada asılı kalan partiküllerin eliminasyonu:

Son zamanlarda COVİD-19'un aerosol yoluyla geçebildiği öne sürül-

mektedir (47) Mikroaerosolların potansiyel kaynağı havalı tonometredir. Britt ve arkadaşları yaptıkları çalışmada göze hava ile atış yapıldığında gözyaşının parçalandığını ve mikroaerosol şekline girdiğini göstermiştir(48). Böylece mikroaerosoller salgının yayılmasına neden olabilir. Bir diğer çapraz enfeksiyon sebebi Goldmann Aplanasyon tonometrisi kullanımıdır.

d) Enfeksiyon kontrol eğitimi ve çalışan takibi:

Tüm personeller el temizliği, koruyucu ekipman giyimi ve çıkartımı açısından eğitilmelidir. Tüm klinik çalışanlarının mesai öncesi vücut sıcaklığı ölçülmeli, ateş, miyalji, öksürük, ishal, nefes darlığı şikâyetleri olup olmadığı sorgulanmalıdır. Personellerin seyahat öyküsü sorgulanmalıdır.

2- Çevresel Kontrol

Taze hava ile (havalandırarak) bulunduğumuz ortamdaki havadaki enfeksiyöz partükül yoğunluğunu azaltarak enfeksiyonun yayılması önlenmiş olur. Gerekli durumlarda HEPA ünitesi ile kuvvetlendirilebilir. Biyomikroskopik muayenede hasta ile göz hekimi arasındaki yakın mesafe nedeniyle damlacık yoluyla bulaşı önlemek için biyomikroskoplara koruyucu kalkan eklenilmelidir. Hasta ve hekim mutlaka maske takmalıdır ve muayene sırasında kesinlikle konuşulmamalıdır. Her muayene sonrası biyomikroskop ünitesi koruma kalkanı ve oftalmolog ile hastaların temas ettiği yüzeyler sıklıkla dezenfekte edilmelidir.

Akademik toplantılar ya ertelenmeli ya da video konferans yöntemi ile sürdürülmelidir.

3- Kişisel koruyucu ekipmanların kullanımı

İlk iki kontrol mekanizması SARS-CoV-2 virüsüne maruz kalma alanlarını azaltırken virüsün hala bulunduğu alanların riskini yok etmez. (Örneğin COVİD-19'lu hastaların izolasyon odasında muayenesi).

COVİD-19'lu hastalardan damlacık yoluyla bulaşmayı önlemek için sağlık çalışanlarının kişisel koruyucu ekipman kullanması gerekmektedir.

5. COVİD-19 hastalarının acil oftalmolojik sorunlarının tanı ve tedavisi için önerilen yaklaşımlar

COVİD-19 hastaları için de oftalmolojide COVİD-19 pandemisi için yapılan uygulamalar, düzenlemeler, muayene ve ameliyat kısıtlamaları geçerlidir (Bkz. 4. bölüm) Bu hastalar pandemi kliniklerinde yatıyorsa mümkünse klinik doktorlarıyla görüşülerek tele konsültasyon ile göz problemleri için tavsiyede bulunulabilir. Çekilen fotoğraflar üzerinden mümkünse değerlendirmeler yapılabilir. Bu şekilde bir kanaate varılamazsa hastanın yattığı kliniğe kişisel koruyucu ekipmanla kliniğe gidilerek muayenesi yapılabilir. Ancak göz muayeneleri sıklıkla biyomikroskopik muayene gerektirdiği için COVİD-19 hastaları için ayrılmış mümkünse negatif basınçlı özel bir odada muayenesi kişisel koruyucu ekipmanlarla hızlıca gerçekleştirilir. Bu durumda hastanın gözünü uzaktan muayene etmeye yarayan akıllı telefona dayalı biyomikroskop adaptörü kullanımı tavsiye edilebilir. (49, 50) Biyomikroskopta hasta ve hekimin arasında koyulan bir kalkanın mevcudiyetinde ve hasta ve hekimin maskeyi doğru kullanımında damlacıkların karşı tarafa taşınmasının minimal olduğu simülasyon ile gösterilmiştir. (51)

Yukarıda, 4. bölümde belirtilen acil göz durumları için COVİD-19 hastaları için ayrılmış özel bir ameliyathanede ameliyatlar gerçekleştirilmeli ve mümkünse lokal anestezi tercih edilmelidir.

COVİD-19 hastalarında daha önce anlatıldığı gibi COVİD-19 ile ilişkili sıklıkla konjonktival tutulum gözlenmektedir. Bu konjonktivitlerde sekonder bakteriyel enfeksiyon olasılığına karşılık topikal antibiyotik içeren damlalar verilmelidir. Topikal azitromisin içeren damlalar tercih edilebilir. Literatürde antiviral etkinliği olan ribavirin ve azitromisin kullanılmıştır. (29, 52)

KAYNAKLAR

1. Zhang L, Shen FM,Chen F, Lin Z. Origin and Evolution of the 2019 Novel Coronavirus. Clin Inf Dis. 2020:ciaa112.
2. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708-1720
3. World Healt Organization (WHO). Novel Coronavirus (2019-nCoV) Situation Report-29 (18 February 2020).Geneva, Switzerland: World Healt Organization; 2020.
4. World Healt Organization (WHO). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), Situation Report-63.
5. Lai CC, Shih TP, Ko WC, Tang HJ,Hsueh PR. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS CoV-2) and Coronavirus Disease2019 (COVİD-19): The Epidemic and the Challenges. Int J Antimicrob Agents 2020;105924.
6. Van Doremalen N, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Wlliamson BN et al. Aerosol and surface stablity of SARS-CoV-2 as comparedwith SARS-CoV-1. N Eng J Med.2020.
7. Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surface and their inactivation with biocidal agents. JHosp Infect. 2020;104:246-251.
8. Team TNCPERE (2020). The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Disease (COVID-19). China CDC Weekly 2020.
9. Coran VM, Muth D, Niemeyer D, Drosten C. Hosts and Sources of Endemic Human Coronaviruses. Adv Virus Res. 2018;100:163-188.
10. Loon SC, Teoh SCB, Oon LLE et al. The Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus in Tears. British J Ophthalmol. 2004;88 (7): 861-863.
11. Yeo C, Kaushal S, Yeo D. Enteric İnvolvement OF Coronaviruses: İs Faecal and Oral Transmission of SARS-CoV-2 Possible? Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020.
12. Hung LS. The SARS Epidemic in Hong Kong: What Lessons Have We Learned? J R Soc Med. 2003;96(8):374-378.
13. Van der Hoek L, Pyrc K, Jebbink MF et al. Identification of a New Human Coronavirus. Nat Med. 2004;10(4):368-373.
14. Vabret A, Mourez T, Dina J et al. Human Coronavirus NL63, France. Emerg Infect Dis.2005;11(8):1225-1229.

15. Yan A. Chinese Expert Who Came Down With Wuhan Coronavirus After Saying İt Was Controllable Thinks He Was İnfected Through His Eyes China: South China Morning Post.
16. Lu CW, Liu XF, Jia ZF. 2019-nCoV Transmission Through The Ocular Surface Must Not Be İgnored. Lancet. 2020;395(10224):e39.
17. Seah I, Su X, Lingam G. Revisiting The Dangers of the Coronavirus in the Ophtalmology Practice. Eye (Lond). 2020.
18. Ivan S, Rupesh A. Can The Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Affect The Eyes? A Review Of Coronaviruses And Ocular Implications In Humans And Animals. Ocular Immunol Inflamm 28(3):391-395.
19. Ma D, Chen CB, Jhanji V, et al. Expression of SARS-CoV-2 receptor ACE2 and TMPRSS2 in human primary conjunctival and pterygium cell lines and in mouse cornea [published online ahead of print, 2020 May 7]. Eye (Lond). 2020;1-8
20. Jianhua MM, Jianping Tong MD, Mengyun Liu MM, Ye Shen MD, Dongyu Guo MD. Evaluation Of Coronavirus İn Tears And Conjunctival Secretions Of Patients With SARS-COV-2 Infection J Med Virol. 2020;1-6.
21. Ping WU, Fang D, Chunhua L, QiAng L, Xingguang Q et all. Characteristics Of Ocular Findings Of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) İn Hubei Province, China JAMA Ophthalmol. 2020 Mar 31 (Online Ahead Of Print).
22. Liu M, Dai C, Lv X, Li B. Letter to the Editor: Are severe COVID-19 patients more susceptible to conjunctivitis? [published online ahead of print, 2020 May 29]. *J Med Virol.* 2020;10.1002/jmv.26084.
23. Bostanci Ceran B, Ozates S. Ocular manifestations of coronavirus disease 2019 [published online ahead of print, 2020 Jun 6]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2020;1_5
24. Navel V, Chiambaretta F, Dutheil F. Haemorrhagic conjunctivitis with pseudomembranous related to SARS-CoV-2 [published online ahead of print, 2020 May 6]. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2020;19:100735.
25. Güemes-Villahoz N, Burgos-Blasco B, Arribi-Vilela A, et al. SARS-CoV-2 RNA detection in tears and conjunctival secretions of COVID-19 patients with conjunctivitis [published online ahead of print, 2020 Jun 3]. *J Infect.* 2020;S0163-4453(20)30346-7.
26. Marinho PM, Marcos AAA, Romano AC, Nascimento H, Belfort R Jr. Retinal findings in patients with COVID-19. *Lancet.* 2020;395(10237):1610
27. Lantos JE, Strauss SB, Lin E. COVID-19-Associated Miller Fisher

Syndrome: MRI Findings [published online ahead of print, 2020 May 28]. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2020;10.3174/ajnr.A660
28. Dinkin M, Gao V, Kahan J, et al. COVID-19 presenting with ophthalmoparesis from cranial nerve palsy [published online ahead of print, 2020 May 1]. *Neurology.* 2020;10.1212/WNL.0000000000009700.
29. Douglas KAA, Douglas VP, Moschos MM. Ocular Manifestations of COVID-19 (SARS-CoV-2): A Critical Review of Current Literature. *In Vivo.* 2020;34(3 Suppl):1619-1628.
30. Coronavirus Disease 2019(COVID-19). Situation Report-38.(2020) World Health Organization.
31. WHO Director- General's Remarks At The Media Briefing ON COVID-19 Outbreak On 14 February 2020.
32. Coronavirus Kills Chinese Whistleblower Ophtalmologist. (2020) American Academy Of Ophthalmology 15 Feb 2020.
33. Chang D, Xu H, Rebaza A, Sharma L, Dela Cruz CS. Protecting healthcare workers from subclinical coronavirus infection. *Lancet Respir Med.* 2020;8(3):e13.
34. Zhou Y, Zeng Y, Tong Y, Chen C (2020) Ophthalmologic Evidence Against The Interpersonal Transmission Of 2019 Novel Coronavirus Though Conjunctiva. Med Rxiv:2020.202.2011.20021956.
35. Alert: Important Coronavirus Context For Ophthalmologists. (2020) American Academy Of Ophthalmology. 18 Feb2020
36. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus- Infected Pneumonia In Wuhan, China. Jama.2020.1585.
37. https://www.webmd.com/eye-health/video/inside-an-eye-exam 16 Jun 2020.
38. https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/covid-19 rehberi/COVID19_REHBERI_TEMASLI_TAKIBI_EVDE_HASTA_IZLEMI_VE_FILYASYON.pdf
39. https://koronavirus.todnet.org/pandemi-nedeni-ile-acil-kabul-edilen-gz-ameliyatlar
40. Kösekahya P . Being a cornea specialist in Coronavirus pandemic. CEOTI. 2020; 2(1): 24-26.
41. Çıtırık M . Retinal Disease and Retina Clinics in time of global pandemic of SARS-CoV-2. CEOTI. 2020; 2(1): 27-29.
42. Koçak Altıntaş A . COVID-19 Pandemic and Ophthalmic Effect on

Strabismus and Pediatric Eye Disorders. CEOTI. 2020; 2(1): 30-32
43. Tracy TL, Emily HT, Sandy YC, Kitty CF, Kenneth WL. Stepping Up Infection Control Measures In Ophthalmology During The Novel Coronavirus Outbreak: An Experience From Hong Kong. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 3 Mar 2020
44. Sun CB, Wang YY, Liu GH, Liu Z. Role of the Eye in Transmitting Human Coronavirus: What We Know and What We Do Not Know. *Front Public Health.* 2020;8:155. Published 2020 Apr 24.
45. https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/covid-19-rehberi/COVID-19_REHBERI_ENFEKSIYON_KONTROLU_VE_IZOLASYON.pdf
46. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J et al. Clinical Features Of Patients Infected With 2019 Novel Coronavirus İn Wuhan, China. Lancet Feb 2020.
47. Shanghai Officials Reveal Novel Coronavirus Transmission Modes. Chinadaily.com. 15 Feb 2020.
48. Britt JM, Clifton BC, Barnebey HS,Mills RP. Microaerosol Formation In Noncontact Air-puff Tomometry. Arch Ophthalmolo 1991 109(2):225-228.
49. https://eyewiki.aao.org/Smart_Phoneography_-_How_to_take_slit_lamp_photographs_with_an_iPhone
50. http://www.uludag.edu.tr/haber/view/8379/buulu-akademisyenler-salgin-riskini-uludag-ile-asacak
51. https://www.aao.org/clinical-video/infection-control-measures-during-simulated-slit-l
52. Chen L, Liu M, Zhang Z, et al. Ocular manifestations of a hospitalised patient with confirmed 2019 novel coronavirus disease. *Br J Ophthalmol.* 2020;104(6):748-751.

BÖLÜM 22

COVID-19 Pandemisinde Nörolojik Hastalıklar

Doç. Dr. Özlem TAŞKAPILIOĞLU

Özel Bursa Acıbadem Hastanesi,
Nöroloji Uzmanı
İletişim Bilgileri:
Tel : 0224 270 44 44
Faks : 0224 452 99 39
E-posta: taskapiliogluo@gmail.com

COVID-19'da Nörolojik Tutulum

Anahtar kelimeler: Başağrısı; COVID-19; İnme; Kas hastalıkları; Miyastenia Gravis; Multipl Skleroz; Nöroloji; Pandemi;Tele-tıp

Keywords: COVID-19; Headache; Myastenia Gravis; Multiple Sclerosis; Muscle disease; Neurology; Pandemic; Stroke; Tele-medicine

ÖZET

COVID-19 enfeksiyonunda sinir sistemi tutulumu olması beklenmedik değildir. En sık bildirilen nörolojik bulgular hiposmi, baş ağrısı, halsizlik, bilinç değişiklikleridir. COVID-19 ile ilintilendirilen ensefalit, demiyelinizasyon, nöropati ve inme olguları bildirilmiştir. Şiddetli COVID-19 enfeksiyonu olanlarda gözlenen refrakter solunum yetmezliğine SARS-Cov-2'nin beyin sapı kardiyorespiratuvar merkez tutulumunun katkısı olabileceği bildirilmiştir. Bu yayında, COVID-19 ile enfekte olgularda görülen nörolojik bulgular ve enfekte olmasa da bilinen eski nörolojik hastalığı olanlarda pandemisi boyunca alınması önerilen önlemler sunulmuştur.

ABSTRACT

Nervous system involvement in COVID-19 infection is not unexpected. hyposmia, headaches, weakness, altered consciousness are the most commonly reported neurological symptoms. COVID-19 infections patients associated with encephalitis, demyelination, neuropathy, and stroke have been reported. SARS-CoV-2 involving the brainstem cardiorespiratory center's possible contribution to the refractory respiratory failure has been reported in severe COVID-19 infected patients. In this manuscript, neurological symptoms encountered in COVID-19 infections and suggested precautions to be taken into account in patients with neurological disease history during COVID-19 pandemic are disscussed.

Koronavirüsler zarflı RNA virüsleri olup insanda ve diğer memelilerde ve kuşlarda öncelikle solunum yolu hastalıklarına neden olmakla beraber bağırsak, karaciğer ve sinir sistemini de etkileyebilir. İnsanlarda enfeksiyon oluşturan iki tip HCoV-229e ve HCoV-oc43 1960larda saptanmıştır. 2003 yılında 30 ülkede pnömoni oluşturup 800 kişinin ölümüne neden olan " severe acute respiratory syndrome (SARS) CoV" ile insanda enfeksiyon oluşturan 3. tip de tanımlanmıştır. HCoV-NL63, HCoV-HKU1, "East respiratory syndrome (MERS)" da insanı enfekte edebilir (1, 2).

Aralık 2019'a dek insanlarda hastalık oluşturan altı tip koronovirüs bilinmekte idi: 229E, OC43, nl63, hku, SARS CoV ve MERS CoV. İlk dört tip bağışıklık sistemi sağlam bireylerde grip, nezle benzeri bulgular oluştururken son iki tipin zoonoz yaparak insanda ciddi hastalık yaptığı bilinmektedir. Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinde bir grup olguda zatürre oluşması sonrası insan solunum yolu epitelinden yeni bir koronovirüs izole edildi ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafınca "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)" adı verildi. Bu, insanı enfekte eden ve solunum yollarını tutan yedinci koronovirüs idi. DSÖ, SARS-CoV-2 tarafınca oluşturulan solunum yolu hastalığına "2019'un koronovirüs hastalığı" "**co**rona**vi**rus **d**isease of 20**19**= **COVID-19**" adını vermiştir.

2 Şubat 2020 tarihine dek COVID-19'un sinir sistemi tutulumu ile başladığı bildirilmemişken ateş, öksürük, baş ağrısı, bilinç bozukluğu olmaksızın boğaz kuruluğu ve baş dönmesi, sersemlik hissi ile başvuran hastanın beyin magnetik rezonans görüntülemesinde anormallik yokken toraks bilgisayarlı tomografide erken dönem pnömoni bulguları saptanmıştır. Bu olguda 2019-nCoV varlığı gösterilip hasta antiviral tedavi ile iyileşmiştir. Bu olgu, beklendiğinden farklı olarak solunum yolu tutulumu belirtileri olmaksızın sinir sistemi tutulumu ile de bu virüsün enfeksiyon oluşturabileceğine örnek oluşturmuştur (3).

COVID-19 enfeksiyonlarının iki fazı vardır: İlki kuluçka dönemi, diğeri de klinik semptomatik fazdır. İlk fazda bulaştırıcılık fazldır ama silik de olsa belirti ve bulgular olabilir. Klinik semptomatik dönemde solunum yolu belirti ve bulguları iyi bilinmektedir. Nörolojik belirti ve bulgularında semptomatik dönemin ilk 1-2 gününde görülebildiği akıldan çıkarılmamalıdır. İskemik inmenin ise klinik semptomatik dönemin 2. haftasında görüldüğü bildirilmiştir (4)

Geçirilmiş inme öyküsü olan COVID-19 ile enfekte olguların prognozunun daha köt. ü olduğu, hastaneye yatırılmış COVID-19 hastalarının yaklaşık %6'sında iskemik inme bildirilmiştir. Şiddetli COVI19 efeksiyonu geçirenlerin, daha hafif geçirenlere göre akut inme riskinin daha fazla olduğu rapor edilmiştir (5).

Asya'daki COVID-19 olgularında ateş, öksürük, balgam, miyalji, artralji, baş ağrısı, ishal, burun akıntısı ve boğaz ağrısı gözlenirken Avrupa'daki olgularda koku ve tad alma bozuklukları tanımlanmıştır. Başka virüslerde de koku alma bozukluğu görüldüğünden 2019-nCoV'in benzer şekilde nazal mukozanın enflamasyon yanıtı olarak gerçekleştiği ancak diğer virüslerden farklı olarak burun tıkanıklığı ve burun akıntısına neden olmadığı fark edildi. Avrupa'daki on iki hastanede izlenen, hafif ve orta şiddetteki COVID-19 olguları incelendiğinde, bunların %79.7'sine burun tıkanıklığı veya akıntısı eşlik etmediği görülmüştür. Bir anket kullanıldığında, tüm olgular içinde %85.6'sında koku ve %88'inde tad alma bozukluğu saptanmıştır. Bu olguların daha çok kadın olduğu görülmüştür. Koku ve tad alma bozukluğu olanların %25'inde genel şikayetler düzeldikten 4 hafta sonra bu şikayetler düzelme gösterirken olguların %56'sında

koku alma bozukluğu düzelmemiştir. Bazı olgularda koku fonksiyonları düzelirken tad alma bozukluğu devam etmiştir. Bunun altında yatan mekanizmalar aydınlatılmamıştır. Ancak hasta verileri, sadece nazal mukoza enflamasyonu ile açıklanamamaktadır. Aniden gelişen koku veya tad alamamanın COVID-19 enfeksiyonu düşündürmesi gerektiğine vurgu yapılmıştır (6). Passali PC ve Bentivoglio AR, Lechien ve ark'nın kullandığı koku bozukluğunu sorgulayan anketin koku bozukluğunun psikojen etkileri için geliştirilmiş olduğuna, nazal ve olfaktör semptomlara odaklanan bir anket kullanmanın daha doğru sonuçlar vereceğine, aksi takdirde sayıların abartılı bulunabileceğine dikkat çekmiştir. Yazarlar çalıştıkları hastanede COVID-19 olgularının anemnezlerinin alınması ile hastaların %25-30'unda koku fonsiyon bozukluğu saptamıştır (7). Giacomelli ve ark COVID19 enfeksiyonunda %39'unda koku ve tad alma bozukluğu eşlik ettiğini bildirmiştir (8).

Pek çok virüsün periferik nöronları enfekte edip aktif transportu kullanarak santral sinir sistemine ulaşabildiği bilinmektedir. İnsan anjiotensin-konverting enzim2 (ACE2) reseptörünün, SARS-CoV reseptörü olduğu, transgenik farelerde SARS-CoV'un bulbus olfactorius yoluyla beyne hızla girebildiği saptanmıştır. Enfeksiyondan 60-66 saat sonra virüs antijeni ilk kez ve en fazla miktarda bulbus olfactoriusta bulunmuştur. Virüs, korteks *(piriform ve infralimbik korteksler),* bazal çekirdekler *(ventral pallidum ve lateral preoptik alanlar)* ve orta beyinde *(dorsal raphe)* de gözlenmiştir. Bu alanların hepsinin bulbus olfactorius ile bağlantıları vardır. Beyinde hızla yayılımının nöron ölümü ile ilintili olduğu, otopsi çalışmalarında gösterilmiştir. SARS-CoV'un nöroinvazyon potansiyelinin, COVID-19 olgularındaki solunum yetmezliğinin gelişiminde önemli rolü olduğu düşünülmektedir. Akciğerde alveolar hücrelerde ekspre olduğu bilinen ACE2 reseptörünün yaygın olarak beyin sapındaki kardiyores-piratuvar nöronlar, motor korteks, refe çekirdeği ve diğerlerinde de olduğunu kemirgenlerde yapılan bir çalışma ile gösterilmesi virüsün beyne giriş yolları açısından bilgi verici olmuştur (9,10).

Asya'daki olgularda solunum yolu şikayetlerinin bildirilmemesi ya olmadığı ya da sorgulanmadığını gösterir. Bu bulguların Avrupalılarda olmaması, virüsün yüzey proteinlerinin mutasyona uğraması ile açıklanabilir. Virüsün hücreye girişinden sorumlu spike-S-proteini ile

transkripsiyonundan sorumlu nükleokapsid-N-proteini, viral partikülün stabilitesinden sorumludur. S-proteini mutasyonu, virüsün bağlanacağı insan reseptörünü ve dolayısıyla virüsün biyolojik davranışını belirler. Dahası farklı dokuların ACE2 ekspresyon düzeyleri, o dokuların virüsle enfekte olmaya yatkınlığına, oluşan bulgulara ve COVID-19 enfeksiyonunun sonucuna etki edebileceği de bilinmektedir. Asya ve Avrupalılarda, pek çok ACE2 polimorfizmi ve ACE2 ekspresyon seviyelerinin varlığı da ACE2 ekspresyon farklılığı yaratacağından bunun COVID-19 enfeksiyonu ilintisinin ortaya konulması gerekecektir (11-13).

COVID-19 enfeksiyonu hakkında hızla biriken yayınlar, yukarıda belirtilen olgularla nörolojik tutulumun da önemli olduğu, hatta klasik COVİD-19 enfeksiyonu bulguları olmaksızın da sinir sisteminin tutulabileceğini ortaya koymuştur. COVID-19 ile enfekte hastalardaki nörolojik semptomları olgu sunumu olarak yayınlanmıştır. COVID-19 olgularında gelişen nörolojik semptomların çoğu, solunum yetmezliğinin sekel değişiklikleridir. Örneğin, hastaların %20'sinde hipoksik ensefalopati gösterilmiştir (10).

Nisan 2020'de Wilson ve Jack tarafınca COVID-19 literatüründeki nörolojik semptomatoloji, prognozu olumsuz etkileyen nörolojik risk faktörleri, nöroinvazyonun patofizyoloji ile nörolojik ve nörojirurji kliniklerinde COVID-19 krizinde dikkat edilecek hususlar konusunda 10 yayının dahil edildiği bir derleme hazırlanmıştır. Buna göre COVID-19 enfeksiyonunda baş ağrısı, bulantı, sersemlik, tad alamama ve/veya koku alamama, bilinç bozukluğu, akut serebrovasküler hastalık, nöbet(ler), ataksi, polinöropati, kranyal sinir nöropatisi, ensefalit gibi nörolojik bulgular bildirilmiştir. Öncesinde serebrovasküler hastalığı geçirmenin COVID-19 enfeksiyonunun olumsuz sonuçlanması için altta yatan bir risk faktörü olabileceği bulunmuştur. Giriş yolu net değildir. Direkt invazyon, hematolojik yok, nöronal yolak, hipoksik hasar, immün hasar/sitokin fırtınası sendromu, ACE2 reseptör ekspresyonu olasılıklardır. Nöroinvazif olduğu bilinen virüsün mezyal temporal yapılarda (mezyal temporal lob ve talamik çekirdekler), viral ensefalit ± hemorajik nekroz gösterilmiştir. COVID-19'un uzun dönem nörodejeneratif etkileri aydınlatılmayı beklemektedir. ACE2 reseptörünün toraks ve batında yoğun olduğu, beyinde az olduğu sanılırken serebrumda, serebellumdan fazla, dolayısıyla glial hücrelerde ACE2 bulunduğu anlaşılmıştır. Bu konuda, diğer beta koronovirüslerle

(SARS-CoV, MERS-CoV, HCoV-229E, HCoV-229E, fare hepatit virüsü, domus hemagglutinating ensefalomiyelit koronavirüs=HEV) yaşanan deneyimlere dayanan bazı teoriler vardır. Nöroloji ve beyin cerrahisinde hasta yaklaşımı yeni yayınlar ışığında güncellenmekte ve değişmektedir (14).

Yaşlılar ve özellikle kardiyovasküler ilave hastalıkları (hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, diyabetes mellitus ve renal hastalık) olanlar COVID-19 enfeksiyonu için artmış riskin olduğu gruptur ve bunlarda sonuçlar iç açıcı değildir (10). COVID-19'un enflamasyon, immobiizasyon, hipoksi ve diffüz intravasküler kagülasyon yaparak serebrovasküler hastalığa meyil yaratabileceği bilinmektedir (15).

Şu ana dek yapılan 6 derlemede, COVID-19 enfeksiyonu sırasındaki nörolojik tutulumlar, baş ağrısı, sersemlik, şuur bozukluğu, akut serebrovasküler olaylar (tıkayıcı inme, venöz sinüs trombozu, serebral hemoraji), ataksi ve nöbet, status epileptikus bildirilmiştir. Bu derlemelerde bildirilen olguların BOS'larında virüsün varlığına yönelik çalışma yapılmamıştır. Nisan 2020'de İran'dan yapılan yedinci sistematik bir derlemede ciddi COVID-19 enfeksiyonu geçirenlerde SSS tutulumu ve nörolojik bulgu olmasının yüksek olası olduğu, COVID-19 enfeksiyonu geçirenlerde nörolojik bulguların, detaylı klinik, nörolojik ve elektrofizyolojik yöntemlerin seyirde belirtilmesinin ve mümkünse BOS'tan virüsün izole edilmesinin çalışılmasının ve COVID-19 nedeniyle ölen kişilerin otopsilerinin virüsün nörolojik bulgulara neden olmadaki rolünü aydınlatabileceğine vurgu yapılmıştır (16-22).

Li ve ark'nın yayınladığı inme serisinde, COVID-19 enfeksiyonuna ait ilk belirtinin başlangıcı ile inmenin ortaya çıkışına dek geçen ortalama süre 10 gün iken ülkemizden yapılan 4 olgu serilik bir yayında olgulara inme ve COVID-19 enfeksiyonu tanısı aynı anda konmuştur. Sorgulamada COVID-19 enfeksiyon belirtilerinin inmeden 2 gün önce ortaya çıktığı öğrenilmiştir. Dört olgunun biri hariç hepsi yaşlı ve eşlik eden hipertansiyon hastasıdır. Hiçbirinde COVID-19 enfeksiyonu şiddetli değildir (17, 23).

İnme, nörolojinin en sık karşılaşılan hastalıklarından biri olup COVID-19 pandemisi sırasında hastanede yatan COVID-19 pozitif olguların %2'inde

bildirilmiştir. Eşlik eden risk faktörleri olmadan sadece COVID-19 ile enfekte olmanın artan enflamasyon ve protrombotik faktörler nedeniyle kalp ve vasküler endotelde hasar yartamasına ikincil inme riski artmaktadır. COVID-19 ile enfekte inme olgusunda, standart inme değerlendirme basamakları uygulanmalıdır. Ayrıca bu hastalarda9 D-dimer, fibrinojen seviyelerinin ve CRP ve IL-6 gibi koagülasyon belirteçlerinin takibi önerilmiştir (24).

İnme hastalarının tedavisi konusunda pandemi sırasında tekrar organizasyon gerekliliği doğmuş ve Avrupa'da çeşitli ülkelerde bu konularda kılavuzlar yayınlanmıştır. Bunlardan biri de "Ictus Madrid multidisciplinary group and its Neurology Committeee" tarafınca yayınlanan kılavuzdur. İnme olgularının bakım verilecekleri hastanelere ulaşmasının garantil edileceği koordinasyonun sağlanması; inme olgularının içindeki olası COVID-19 ile enfekte olanların tanınması; sağlık çalışanlarının COVID-19 enfeksiyonundan korunmasının sağlanması; COVID-19 enfeksiyonu ile ilintili potansiyel risk taşıyan nörogörüntüleme ve diğer işlemlerin azaltılması veya bulaşın engeleneceği şekilde yapılmasının sağlanması; mümkün olan en kısa sürede evde bakımla takibe devam edilerek hastanede kalışın optimalize edilmesi CORONA (Coordinate, Recognize, Organize, Neuroimaging, At home) kısaltması altında şematize edilmiştir (25).

COVID-19 varlığının akut inme gelişen olgularda gerekli ise endovasküler tedavi seçeneklerinin kontraendike olmadığı kararına varılmıştır. Hastanın hazırlanması sırasında gerekli önlemlerin alınması ve uygulamayı yapacak sağlık ekibi için işlemin en az riskli hale getirilmesi önerilmiştir (26). İnme gelişen olgularda dolaşım parametreleri stabil değilse transport yapılamayacağından bu olgulara endovasküler tedavi seçeneği önerilmemesi notu düşülmüştür. Bunun yanı sıra COVID-19 hastaları nedeniyle yatak kapasitesi azalmış hastanelerin varlığında, inme gelişen olgunun sevki hakkında da kılavuzlar yayınlanmıştır.

Başağrısı, nörolojik açıdan COVID-19'e bağlı olarak ortaya çıktığı en çok bildirilen belirti idi. Singapur'dan yapılan bir yayında, N-95 yüz maskesi ve koruyucu gözlük takması zorunlu sağlık personelinde bu maskelerin kullanıma bağlı gelişen başağrıları veya eski başağılarında kötüleşme bildirilmiştir (27). Migren hastalarının takibi sırasında dikkat edileceklere

vurgu yapılan bir yayında bu olguların poliklinik veya acil servisie başvurmadan takiplerinin ve koruyucu araçları kullanmaları ve sosyal mesafeye dikkat etmeleri önerilmiştir (28).

Hastaneye yatırılan COVID-19 olgularının %11-34'unda yayınlarda başağrısının bulunduğu bildirilirken bu yayınlarda başağrısının özelliğinden bahsedilmediğine Bolay, Gül ve Balkan dikkat çekmiştir. Yeni başlangıçlı baş ağrısı, pulsatil vasıfta, çeşitli bölgelerde ortaya çıkabilen özellikte iken akut enfeksiyon sırasında özellikle orta şiddete veya çok şiddetli olduğu, aniden veya giderek artan şiddette ortaya çıktığı, sık kullanılan analjeziklere yanıt vermediğine vurgu yapılmıştır. Başağrısının olası patofizyolojik nedenleri de periferik trigeminal sinir sonlanımlarının COVID-19 ile direkt veya vaskulopatiye sekonder aktivasyonu ve/veya artmış proenflamatuvar sitokinlerin dolaşımdaki varlığı ve hipoksidir. Pandemi sırasında başağrısı özellikleri titizlikle incelenmelidir. Dahası COVID-19 enfeksiyonu geçirenlerde başağrısının kronikleşmesi olasılığının akılda tutulup olguların bu açıdan da izlenmesi önerilmektedir (29).

Başağrısı uzmanları gerçek yaşam deneyimlerine dayanarak pandemide migren tedavisinin kılavuzunu yayınlamıştır. Akut migren atağında kullanılacaklar, 2015 yılında AHS'nin kılavuzunda olan nonsteroidl antienflammatuvar ilaçlar, triptanlar, ve antiemetiklerle başlamış, ardından yeni onay alan gepants sınıfı ilaçlar, lasmiditan ve nöromodülasyon aletleri ile devam etmişlerdir. Gepants sınıfı ilaçlar, ondan önceki tedavi yöntemlerine yanıtsız olguları tedavi eden nöroloji uzmanları için heyecan vericidir (28). Yine de gerçekten etkilerinin klinik anlamlılığı sorgulanmaktadır (30). Bu kılavuzun yayınlandığı dergide editör bir yazı yazarak kılavuzda yer alan veya almayan bazı noktalara vurgu yapmıştır: Lasmiditan kullanımının 8 saat devam eden sürüş yasağı gibi bazı durumlar, onay almış bu ilaçların kullanımında pandemi öncesinde uzmanların tereddütlü olmalarına neden olmuştur. Ancak pandemideki yavaşlayan hayat, evde kalma zorunlulukları, bu ilaçların denenmesi için uygun bir sürenin varlığını da sağlayabilir. Nöromodülasyon cihazları, ücretli olmaları nedeniyle maddi sorunu olan hastalarda -ki bu maddi sorunlar pandemide daha da artmış olabilir- denenmesi zor bir yöntem olabilir. Stresörlerin, kaygının arttığı ve günlük rutinlerin bozulduğu pandemi döneminde migrenlilerin zorlanma ihtimaline karşın relaksasyon

teknikleri ve "mindfulnes" denilen anda kalmanın da kullanılması kanıta dayalı önerilerdir (31).

Parkinson Hastalığı (PH)'nın da içinde yer aldığı nörodejeneratif süreçlerde yaş risk faktörü olduğundan COVID-19 pandemisisinde bahsedilen yüksek riskli gruba nörolojnin ilgi alanındaki hastaların çoğu girmektedir. Dahası parkinsonizm, pek çok viral ensefalitin iyi bilinen bir sonucudur (32,33). Dolayısı ile PH'nın COVID-19 için bir yatkınlık yaratıp yaratmadığı da pandemi sırasında sorulan sorulardan biri olmuştur. Şu ana dek İtalya'dan gelen veriler PH'ları için COVID-19 riskinin artmadığı yönünde olsa da sistematik veri henüz yoktur. Dahası COVID-19 pozitifliği gelişen olgularda gelecekte PH gelişme riski açısından da bir yorumda bulunmak için daha çok erkendir (34). Yapılması en çok önerilen şey PH'larının risk grubunda olması nedeniyle enfekte olmalarının önlenmesi için gerekenerin yapılması, enfeksiyon gelişmesi durumunda hastaların parkinson belirtilerinin kötüleşmesi yönünden izlenip dokümente edilmesidir. Özellikle ileri evre PH olanların solunum fonksiyonlarının da etkilenmesi nedeniyle COVID-19 enfeksiyonunun ciddi gelişmesi açısından asıl risk grubunu oluşturduğu akılda tutulmalıdır. BU olguların ek komorbiditelerin varlığında mortalite riski daha da fazladır. PH veya herhang bir nörolojik hastalığı bulunmayan COVID-19 enfeksiyonu geçiren olguların seronegatif hale gelseler bile parkinsonizm gelişimi açısından izlenmesi önerilmektedir (35).

Nöroloji uzmanları, özellikle epileptologlar, epilepsi olgularını COVID-19 pandemisi boyunca mümkün olduğunca evde tutmaya ve hem epileptik olguları hem de onlara bakım veren kişileri mümkün olduğunca acil servisleren uzak tutmaya odaklanmıştır. Elbette bu sırada epilepsi tedavisini aksatmamaları için uygun şekilde ilaca erişim sağlamalarının sağlanması ve antiepileptik kullanmamaya bağlı nöbet olasılığının azaltılması hedeflenmiştir. İleri yaş, hareketsizlik, eşlik eden solunum yolu enfeksiyonları, DM, HT, şiddetli kalp hastalığı veya immunosupresyon epilepsi hastalarına eşlik etmiyorsa COVID-19 için daha riskli olmadıkları konusunda bilgi verilmelidir. Bunun dışındaki öneriler epilepsinin genel önerileri ile benzerdir (36).

Nöroloji uzmanlarının COVID-19 pandemisi sırasında endişeli olduğu bir hasta grubunu da multipl skleroz (MS) hastaları oluşturmuştur. Zaman

içinde yayınlanan olgular, birinci basamak tedavileri kullanan MS olgularında COVID-19 gelişme riskinda artış veya COVID-19 pozitifliğinde enfeksiyon şiddetinde artış görülmemiştir. Brownlee ve ark., MS'te kullanılan ilaçları kategorilere ayırmıştır. Birinci basamakta kullanılan ilaçların pandemi sürecince devam edilmesinin veya yeni tanı alanlarda başlanmasının güvenli olduğu; MS tedavisinde oldukça etkin olduğu bilinen natalizumab tedavisinin de aktif MS hastalarında COVID-19'u kötüleştirmeyeceği bilgisi ile rahatça başlanabileceği veya devam edileceği, ani kesilmesinde MS aktivitesinin geri geleceğine vurgu yapmıştır. İkinci basamak tedavide kullanılan etkili bir ilaç olan fingolimodun pandemi sırasında riskli olabileceği, pandemi sırasında başlanmamasının tercih edilmemesi, kullanmakta olan olgularda geri çekilmesinin yaratacağı sorunların hasta ile doktorun tartışılıp ortak karar verilmesi önerilmiştir. Alemtuzumab, rituksimabi okrelizumab ve kladribin başlanması planlanan MS olgularında ertelemeye gidilmesi, bunların pandemi sırasında yüksek riskli, ofatumumab ve siponimodun da pandemide başlanmasının risk taşıdığı bildirilmiştir (36).

Coles ve ark, İtalyan Nöroloji Derneği ve enfeksiyon hastalıkları uzmnalraının da önerilerini dikkate alarak pandemi sırasında MS'in kısa vadede yönetimi hakkında kılavuz yayınlamıştır. Bu kılavuzda MS olgularının özellikle birinci basamak tedavi veya fingolimod veya natalizumab ile tedavilerine devam etmeleri, ilaçlarının kesmenin onları atak riski ile karşı karşıya bırakacağı, okrelizumab, alemtuzumab, rituksimab veya kladribin başlanmasının ertelenmesi, okrelizumab, alemtuzumab veya kladribinin önceki dozları verilmiş ve pandemi sırasına tekrar doz almaları gerekirse bu dozun 6-12 ay ertelenmesi, mitoksantron, alemtuzumab ve hematopoietik kök hücre nakline pandemi sırasında başlanmaması, pandemiye denk gelen doz şeması olursa durdurulması, bunları almış olguda COVID-19 gelişirse de tedavinin durudurulması, tüm bunların hastanın klinik durumu, yaşanan atağın ciddiyeti göz önünde bulundurularak yapılması önerilmiştir (37).

İtalyan Nöroloji Derneği'nin pandemi sırasındaki MS önerilerine göre uzun sürecek pandemide MS olgularının ele alınışı konusunda noksan olduğuna vurgu yapan Giovannoni ve ark, pandemi sırasında endişe ile nörologların MS olgularının tedavilerinde değişim kararı almalarının

gelecekte bu hastaların dezavantajı ile sonuçlanabileceğine dikkati çekmiştir. MS tedavi eden hekimlerin "Zaman, beyindir." gerçeği ile tedaviye başlayıp hastaların aleyhine olan tedavi socuçları piramidini tersine çevirmeyi başardığını, riskin ne olduğunun henüz belli olmadığı pandemide hızlı karar verip hasta aleyhine sonuçlanacak durumların oluşmaması için çağrıda bulunmuştur (38).

Rituksimab ve okrelizumab da pandeminin ilk dönemlerinde devamı veya başlanması riskli bulunurken biriken tecrübelerle tedaviye devam kararı alındığı görülmüştür. Nisan 2020'de fingolimod kullanırken şiddetli COVID-19 enfeksiyonu gelişen olgunun akciğer dışında organ tutulumu gerçekleşmerek hızlıca stabilize olduğu bildirilmiştir. Bu olguda fingolimodun, akciğer endotel hücre bütünlüğünün sağlanmasına katkısı olduğu ve risk faktörleir olan olgunun iyileşmesine bunun neden olabileceği öne sürülmüştür (39). Alemtuzumabın pandemide MS'te kullanımının güvenli olduğuna dair -önceki yayından farklı olarak -Haziran 2020'de 10 hastalık bir seri yayınlanmıştır. Alemtuzumab kullanan MS olgularından COVID-19 enfeksiyonu geçirenlerde hafif seyir bildirilmiş ve yazarlar COVID-19 komplikasyonlarının tedavisinde alemtuzumabın olası rolü olabileceği hipotezini geliştirmişlerdir (40).

COVID-19, miyastenia gravis (MG) hastalarında atağı tetikleyebilir (41). MG'te COVID-19 sürecinin yönetilmesi hakkındaki mevcut tedavi kılavuzları ortak uzman görüşlerine dayalıdır (42). Şiddetli COVID-19 olgularında solunum yetmezliğine bağlı entübasyon gerekliliği ortaya çıkmaktadır. MG olgusunda COVID-19 geliştiğinde nöromusküler hastalığın entübasyon gerekliliğine katkısı, olgunun yönetimini iyice zorlaştıracaktır. Dahası deneysel olarak COVID-19 tedavisinde kullanılan azitromisin and hidroksiklorokin de miyastenik kötüleşmeye neden olabilir. Bu iki ilacın MG olgusunda COVID-19 tanısı konduğunda kullanılmaması önerilmektedir (43).

Şiddetli COVID-19 solunum yetmezliğinde deneysel kullanılan tosilizumabın eşlik eden MG'i olan olguda MG'i kötüleştirmediği görülmüştür (44). Zaten COVID-19 olmaksızın MG olgularında tosilizumabın atağı tedavi ettiği de bilinmektedir. Uluslararası MG/COVID-19 Çalışma Grubu ve MG Nadir Hastalık Ağı, MG olgularında hangi

şiddette olursa olsun COVID-19 enfeksiyonunun sonuçlarını belirtlemek üzere CARE-MG (**C**OVID-19 **A**ssociated **R**isks and **E**ffects in **M**yasthenia **G**ravis) adında açık bir kayıt sistemi oluşturmuştur (45).

Akut polinöropati (PNP), nöroloji acilllerinden biridir ve COVID-19 pandemisi sırasında erişkinde de pediyatrik yaş grubunda da Guillaine-Barre Sendromu (GBS) saptanmıştır. GBS tanısı alan olguların sayısının pandemi ve sonrasında da izlenmesi, pandeminin olmadığı zamanlardakinden daha fazla sayda olguda GBS saptanması durumunda COVID-19 ve GBS arasındaki nedensel ilişkinin kurulmasının mümkün olacağı belirtilmiştir (46).

COVID-19 enfeksiyonu sırasında GBS dışında iki olguda Miller Fisher Sendromu (MFS) ve multipl kranyal nöropati bildirilmiştir. Nöroloji uzmanları için bilindik olan MFS ve kranyal nöropati olguları ile pandemi sırasında karşılaşılınca bunların COVID-19'un nörolojik bulguları olabileceğinin akılda tutulması uygun olacaktır (47).

Duchenne ve Becker musküler ile distrofiler (DBMDler) distrofin geninde mutasyonların neden olduğu X-'e bağlı resesif progresif kas hastalıklarıdır. Bu hastalarda erken genetik tanı ile gen bazlı restorasyon ilaçlarının kortikosteroid(KS)lerle birlikte kullanılması, hastalığın doğal seyrinde yeni bir sayfa açmıştır. DMDlerde kortikosteroid alımına bağlı immunosupresyon, solunum yollarının temizlenmesini yetersiz hale getiren ve uzun vadede ventilasyon ihtiyacı doğuran solunum yetmezliği ve kardiyak fonksiyon bozukluğu varlığı, bu olguları COVID-19 enfeksiyonu ve bunun komplikasyonları için riskli hale getirmektedir. COVID-19 pandemisi sırasında bu olguların nöroloji uzmanları aksini belirtmediği sürece ilaçlarına (KSleri de dahil) devam etmesi önerilmektedir. KS'in aniden kesilmesinin ve ya COVID-19 ile enfekte olunmasının adrenal krize yol açabileceği dolayısıyla hastanın KS dozu, sıklığının buna göre düzenlenmesinin gerekbileceği hem hasta yakınlarına hem de nöroloji uzmanına ulaşılmadığında ilk basamak hekimine önceden öğretilmelidir. Nöroloji ve endokrinoloji uzmanının konsülte etmesinin uygun olacağı bu durumlarda pandemi döneminde gerekirse teletıp yöntemleri kullanılmalıdır; dünyada bu şekilde çözüm planı yapılmıştır. Yine COVID-19 ile enfekte olgularda kusma bilinen bir belirti olup DBMDlerde olması

duurmunda parenteral olarak steroidlerin verilmesi, parenteral beslenme sağlanması, hatta gerekirse hastanede müdahaleye ulaşana dek aile üyelerinden birinin hastaya intramusküler hidrokortizon yapabilecek şekilde eğitilmesi de kılavuzlara girmiştir. Eteplirsen, golodirsen ve viltolarsen haftada bir kez 35-60 dakikada intravenöz infüzyon olarak verilen ekzon atlama tedavileridir. Bu tedavilere pandemi sırasında devam edilmesi önerilir. Elbette bu infüzyonları hastane ortamında almanın pandemi sırasındaki riskleri ve tedavinin faydalarının nöroloji uzmanı ile konuşulması, hastaneye mümkün olduğunda az başvuru yapılması ve başvuru esnasında hastanın tedavisinde görevli kişilerin uygun koruyucu şartları oluşturması önerilmektedir. DBMD olgularının çoğu kardiyomiyopati profilaksi veya tedavisinde ACE reseptör blokeri kullanmaktadır. COVID-19 pandemisi sırasında bunların kullanımı ile ilgili de farklı görüşler oluşmasına rağmen The American Heart Association, the American College of Cardiyology ve the Heart Failure Society of America ortak bir bildiri yayınlayıp bu ilaçlara devam etmeleri önerilmiştir. Hidroksiklorokin tedavisinin iskelet ve kalp kazındaki olası yan etkileri göz önünde bulundurulup DBMDlerde COVID-19 tanısı durumunda hidroksiklorokin verilmemesi benimsenmiştir. Yine bu hastalarda entübasyon durumunda nöromusküler blokaj yapıcı ilaçlardan mümkünse kaçınılmalı ve suksinilkolin gibi depolarizan ilaçlar kullanılmamalıdır. DBMDli çocuklarda nörodavranışsal pek çok şikayet görülebilmektedir. BU olguların bakım verenlerinde de duygudurm bozukluğu riski artar. Pandemi sırasında rutinin bozulması, COVID-19'un yarattığı korku ve kaygı varlığı, teletıp ile psikolojik ve davranışsal destek gerekliliğini ortaya çıkarmıştır (48).

Fransa'da kas ve nöromusküler kavşak hastalarına COVID-19 pandemisi sırasında yaklaşımı ele alan kılauzda enfekte olup iyileşme açısından iyi prognoza sahip hastalıklar otoimmün ve konjenital MG, defisitsiz metabolik miyopatiler (McArdle Hastalığı gibi), pulmoner fibrosis eşlik etmeyen enflamatuvar miyopatiler, kas kanalopatileri, ister edinsel ister herediter olsun çoğu nöropatiler olarak belrirtilmişti. (49).

Uykuda tekrarlayıcı apne/hipopne ve havayolu kolapsı ve hipoksi ile seyreden obstrüktif uyku-apne sendromunda (OUAS) COVID-19 riskinin, hatta mortalite ve morbiditesinin artabileceği, COVID-19 enfeksiyonu

geçirenlerin uzun dönem takiplerinde OUAS geliştirebileceğinin akılda tutulması gerektiği bildirilmiştir (50).

Yaşlı serebellar ataksi (SA) olguları ve immunosupresif tedavi altındaki immun aracılı SA olguları -immunosupresiflerin enfeksiyonun yarattığı sitokin fırtınasına karşı koruyucu olma olasılığı olsa da-, COVID-19 enfeksiyonu geliştirmeleri halinde COVID-19 komplikasyonlarının gelişmesi için yüksek risk barındırmaktadır. Bu nedenle bu olguların da el hijyeni, sosyal mesafe ve koruyucu kişisel malzemeleri kullanarak enfekte olmamasının sağlanması önerilmiştir. Yoğun bakım ünitesie giren COVID-19 geçiren SA olgularında hastayı düzenli takip eden nöroloji uzmanının konsülte etmesi yarar sağlayacaktır. Pandemi sırasında fizik tedavi olanaklarından uzak kalma, yalnızlık, bilinmezliğin yarattığı kaygının COVID-19 ile enfekte olmayan SA olguları için sorun oluşmasını engellemek üzere teletıp uygulamalarının gündemde tutulması önerilmiştir (51).

COVID-19 tedavisinde kullanılan ve haklarında çokça yayın biriken ve QT aralığında uzama gibi ciddi yan etkileri olabildiği bilinen klorokin, hidroksiklorokin ve azitromisin dışında antiviral olma özelliği olduğu bilenen adamantan derivelerinin yaşlı ve kardiyak hastalığı olan PH veya parkinsonizmi olan olgularda kullanımının işe yarayıp yaramayacağı konusu ortaya çıkmıştır (43,52). Amantadin, matriks-2 (M2) protein iyon kanalını bloke ederekhostun hücresinde endozomda viral uncoatingi inhibe etmektedir. Bananin ise viral nükleik asit replikasyonu için gerekli olan helikaz enzimini inhibe ederek SARS koronovirüse karşı işe yaramaktadır. Memantin, HCoV-OC43 protein E'nin iyon kanal aktivitesini, bananinin helikazı inhibe etmesi gibi, inhibe eder (53, 54).

Son olarak nörolojik açıdan COVID-19 pandemisinde basit bir bulantı, seremlik hissinden, başağrısına, inmeye, kranyal ve periferik sinir tutulumuna kadar yeni klinikle bulgularla görülebilmektedir. Yeni olguların yanı sıra nörolojik hastalığı olan olgulara pandemi sırasında nasıl yaklaşılacağının da kılavuzları tüm dünyada ve ülkemizde oluşturulmuştur. Pandemi sırasında makalelerin çok hızlı yayına kabul edilmeleri nedeniyle bazı noktaların hakemlerin gözünden kaçabileceği ve bunları değerlendirirken dikkatli olunması gerektiği internet ortamında yapılan toplantılarda görüş olarak bildirilmiştir. Buna rağmen hızla biriken tecrübenin online paylaşılması, pande-

minin daha sonra görüldüğü yerlerdeki sağlık profesyonellerinin hazırlıksız yakalanmamasını sağlamıştır. Elbette dünyada yazılan kılavzların ülkemizin şartlarına uygun hale getirilmiş olmaları da çok önemlidir. Tüm branş uzmanlarının birbirleriyle iletişimde kalarak ülkemizde COVID-19 pandemisini kontrol altına alma savaşı şimdilik başarıyla devam etmektedir.

COVID-19 pandemisinin kişisel olarak bana öğrettiği konuladan biri de tele-tıp uygulamalarının nöroloji pratiğine de uygulanabilir hale gelme potansiyelini fark etmemdir. Teorik olarak hasta ile aynı odada bulunup bire bir hikaye almaya, bu sırada afektini ve davranışlarını, yürüyüşünü izlemeye, tonusunu fark etmek üzere dokunup nörolojik muayenesini yapmaya önem veren nörologlar pandemi gibi bir durumda karantinada bile kronik hastalarına online olarak destek vermenin hasta açısından önemini fark etmiştir. Telefonda elde edilmesi zor verilerin tele-tıp ile bir kısmının elde edilmesi ve hastanın hastane ortamına başvurmasının gerekliliğinin bazı muayeneleri online görerek hastaya bildirmenin yararı ortaya konmuştur. Gelecekte tele-tıp pandemisiz hayatın rutini haline gelirse hukuksal düzenlemeler gerekecektir.

KAYNAKLAR

1. Su S, Wong G, Shi W, et al. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. Trends Microbiol. 2016;24(6):490-502.
2. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. Nat Rev Microbiol. 2019;17(3):181-92.
3. Kong Z, Wang J, Li T, et al. 2019 novel coronavirus pneumonia with onset of dizziness: a case report. Ann Transl Med. 2020;8(7):506.
4. Zhou Y, Li W, Wang D, et al. Clinical time course of COVID-19, its neurological manifestation and some thoughts on its management. Stroke Vasc Neurol. 2020;svn-2020-000398.
5. Larson AS, Savastano L, Kadirvel R, et al. COVID-19 and the Cerebro-Cardiovascular Systems: What do we Know so Far? J Am Heart Assoc. 2020;May 12:e016793.
6. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European

study. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2020; Apr 6:1-11.
7. Passali GC, Bentivoglio AR. Comment to the article "Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study". Eur Arch Otorhinolaryngol. 2020; May 7: 1-2.
8. Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, Bernacchia D, et al. Self-reported olfactory and taste disorders in SARS-CoV-2 patients: a cross-sectional study. Clin Infect Dis. 2020; Mar 26:ciaa330.
9. Doobay MF, Talman LS, Obr TD, et al. Differential expression of neuronal ACE2 in transgenic mice with overexpression of the brain renin-angiotensin system. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2007;29(1): R373–R381.
10. Chen T, Wu Di, Chen H, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. BMJ. 2020; 368: m1091.
11. Chan JF, Yuan S, Kok KH et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. Lancet . 2020;395(10223):514–523.
12. Li W, Zhang C, Sui J, et al. Receptor and viral determinants of SARS-coronavirus adaptation to human ACE2. EMBO J. 2005; 24(8):1634–1643.
13. Cao Y, Li L, Feng Z, et al. Comparative genetic analysis of the novel coronavirus (2019-nCoV/SARS-CoV-2) receptor ACE2 in different populations. Cell Discov. 2020;6:11.
14. Wilson MP, Jack AS. Coronavirus disease (COVID-19) in neurology and neurosurgery: A scoping review of the early literature. Clin Neurol Neurosurg. 2020;193:105866.
15. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. Thromb Res 2020; 191:145-147.
16. Mao L, Wang M, Chen S, et al. Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China: a Retrospective Case Series Study. JAMA Neurol. 2020 Apr 10;e201127.
17. Li Y, Wang M, Zhou Y, et al. Acute Cerebrovascular Disease Following COVID-19: A Single Center, Retrospective, Observational Study. BMJ Open Diabetes Res Care. 2020;8(1):e001343.
18. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020; 395: 497–506.

19. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. Lancet Respir Med. Lancet Respir Med. 2020;8(5):475-481.
20. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. JAMA. 2020; 323(11):1061-1069.
21. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet. 2020;395(10223):507-513.
22. Asadi-Pooya AA, Simani L. Central nervous system manifestations of COVID-19: A systematic review. J Neurol Sci. 2020;15;413:116832.
23. Tunç A, Ünlübaş Y, Alemdar M, Akyüz E. Coexistence of COVID-19 and acute ischemic stroke report of four cases. J Clin Neurosci. 2020; S0967-5868(20)31081-X.
24. Valderrama EV, Humbert K, Humbert A, Frontera J, Yaghi S. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection and Ischemic Stroke. 2020;51: STROKEAHA.120.030153.
25. Rodríguez-Pardo J, Fuentes B, Alonso de Leciñana M et al. Acute stroke care during the COVID-19 pandemic. Ictus Madrid Program recommendations. Neurología. 2020;35(4):258-263.
26. Smith MS, Bonomo J, Knight WA, et al. Endovascular Therapy for Patients With Acute Ischemic Stroke During the COVID-19 Pandemic A Proposed Algorithm. Stroke. 2020; 51(6):1902-1909.
27. Ong JJY, Bharatendu C, Goh Y, et al. Headaches associated with personal protective equipment – A cross-sectional study smong frontline healthcare workers during COVID-19. Headache. 2020;60(5):864-877.
28. Szperka CL, Ailani J, Barmherzig R, et al. Migraine care in the era of COVID-19: Clinical pearls and plea to insurers. Headache. 2020;60(5):-833-842.
29. Bolay H, Gül A, Balkan B. COVID-19 is a Real Headache. Headache. 2020; May 15:10.1111/head.1385.
30. Tfelt-Hansen P, Loder E. The emperor's new gepants: Are the effects of the new oral CGRP antagonists clinically meaningful? Headache. 2019;59(1):113–117.
31. Wells RE, Strauss LD. The Value of Headache-Specific Recommendations During COVID-19. Headache. 2020;60(5):820-823.

32. Fishman PS, Gass JS, Swoveland PT, Lavi E, Highkin MK, Weiss SR. Infection of the basal ganglia by a murine coronavirus. Science. 1985; 229(4716):877-879.
33. Fazzini E, Fleming J, Fahn S. Cerebrospinal fluid antibodies to coronavirus in patients with Parkinson's disease. Mov Disord. 1992;7(2): 153–158.
34. Papa SM, Brundin P, Fung VSC, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on Parkinson's disease and movement disorders. Mov Disord. 2020;-35(5):711-715.
35. Bhidayasiri R, Virameteekul S, Kim JM, Pal PK, Chung SJ. COVID-19: An Early Review of Its Global Impact and Considerations for Parkinson's Disease Patient Care. J Mov Disord. 2020;13(2):105-114.
36. French JA, Brodie MJ, Caraballo R, et al. Keeping people with epilepsy safe during the Covid-19 pandemic. Neurology. 2020; 94(23):1032-1037.
37. Coles A and the MS Advisory Group, in consultation with: Lim M on behalf of paediatric MS group, Giovannoni G on behalf of MS Academy, Anderson P for the MS Society, Dorsey-Campbell R for MS pharmacists, Qualie M for NHS England. Association of British Neurologists (ABN) guidance on the use of disease-modifying therapies in multiple sclerosis in response to the threat of a coronavirus epidemic. https://cdn.ymaws.com/www.theabn.org/resource/collection/65C334C7-30FA-45DB-93AA74B3A3A20293/02.04.20_ABN_Guidance_on_DMTs_for_MS_and_COVID19_ VERSION_4_April_2nd.pdf
38. Giovannoni G, Hawkes C, Lechner-Scott J, Levy M, Waubant E, Gold J. The COVID-19 pandemic and the use of MS disease-modifying therapies. Mult Scler Relat Disord. 2020;39:102073.
39. Foerch C, Friedauer L, Bauer B, et al. Severe COVID-19 infection in a patient with multiple sclerosis treated with fingolimod. Mult Scler Relat Disord.2020;42:102180.
40. Matias-Guiu J, Montero-Escribano P, Pytel V, Porta-Etessam J, Matias-Guiu JA. Potential COVID-19 infection in patients with severe multiple sclerosis treated with alemtuzumab. Mult Scler Relat Disord. 2020;44: 102297
41. Gummi RR, Kukulka NA, Deroche CB, Govindarajan R. Factors associated with acute exacerbations of myasthenia gravis. Muscle Nerve. 2019;60(6):693-699.
42. International MG/COVID-19 Working Group: Jacob S, Muppidi S,

Guidon A, et al. Guidance for the management of myasthenia gravis (MG) and Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS). J Neurol Sci. 2020;412:116803.
43. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized. Int J Antimicrob Agents. 2020; Mar 20:105949.
44. Xu X, Han M, Li T, et l. Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients With Tocilizumab. Proc Natl Acad Sci USA. 2020;117(20):10970-10975.
45. COVID-19 Associated Risks and Effects in Myasthenia Gravis (CARE-MG) Registry. https://myasthenia.org/For-Professionals/Resources-for-Professionals/ CARE-MG
46. Ottavianni D, Boso F, Tranquillini E, et al. Early Guillain-Barré syndrome in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a case report from an Italian COVID-hospital. Neurol Sci. 2020; 41(6):1351-1354.
47. Gutiérrez-Ortiz C, Méndez A, Rodrigo-Rey S, et al. Miller Fisher Syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. Neurology. 2020;Apr 17:10.1212/WNL. 0000000000009619.
48. Veerapandiyan A , Wagner KR, Apkon S, et al. The care of patients with Duchenne, Becker, and other muscular dystrophies in the COVID-19 pandemic. Muscle Nerve. 2020 Apr 24;10.1002/mus.26902
49. Solé G, Salort-Campana E, Pereon Y, et al. Guidance for the care of neuromuscular patients during the COVID-19 pandemic outbreak from the French Rare Health Care for Neuromuscular Diseases Network. Rev Neurol (Paris). 2020;176(6):507-515.
50. Pazarlı C, Ekiz T, İlik F. Coronavirus disease 2019 and obstructive sleep apnea syndrome. Sleep Breath. 2020 Apr 28:1
51. Manto M, Dupre N, Hadjivassiliou M, et al. Management of Patients with Cerebellar Ataxia During the COVID-19 pandemic: Current Concerns and Future Implications. Cerebellum. 2020;May 13;1-7.
52. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. Biosci Trends. 2020; 14(1): 72–73.
53. Brison E, Jacomy H, Desforges M, Talbot PJ. Novel treatment with neuroprotective and antiviral properties against a neuroinvasive human respiratory virus. J Virol. 2014;88(3):1548-1563.
54. Tipton PW, Wszolek ZK. What can Parkinson's disease teach us about COVID-19? Neurol Neurochir Pol. 2020;54(2):204-206.

TÜRK TABİPLERİ BİRLİĞİ
BURSA TABİP ODASI

BÖLÜM 23

COVID-19 Dermatolojik Bulguları

Prof. Dr. Kenan AYDOĞAN

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Deri ve Zührevi Hastalıkları AD
Tıbbi Mikrobiyoloji PhD
e-mail: aydogank@uludag.edu.tr

GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER
COVID-19 İLİŞKİLİ DERMATOLOJİK BULGULAR

1. **Sağlık çalışanlarında kişisel koruyucu ekipmanlara bağlı deri hasarı bulguları**
2. **COVID-19 ilişkili mukokutanöz bulgular**
   - **a.** SARS-CoV-2 ilişkili dermatolojik bulguların patogenezi
   - **b.** İspanyol cohort çalışmasındaki sınıflamaya uygun COVID-19 ilişkili deri lezyonları
     I. AKRAL ERİTEM, VEZİKÜL PÜSTÜL (PSÖDOCHİLBLAİN =COVİD PARMAĞI)
     II. MAKÜLOPAPÜLER ERUPSİYON VE MAKÜLER ERİTEM
     III. ÜRTİKER
     IV. PAPÜLO-VEZİKÜLER LEZYONLAR
     V. LİVEDO, RETİFORM PURPURA, NEKROTİK LEZYONLAR
   - **c.** COVID-19 sık görülen deri bulgularının tanısal ve prognostik değerleri
   - **d.** Multisistem enflamatuvar sendrom
   - **e.** Diğer mukokutanöz lezyonlar
3. **COVID-19 tedavisinde kullanılan ilaçların potansiyel dermatolojik yan etkileri**

KİŞİSEL GÖRÜŞLER
KAYNAKLAR

Anahtar kelimeler: SARS-CoV-2, COVID-19, Dermatolojik bulgular
Key words: SARS-CoV-2, COVID-19, Dermatologic manifestations

GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER

Çin'in Hubei eyaletinin Vuhan şehrinden başlayan atipik ve hızlı yayılabilen bir pnömoniye neden olan yeni beta-Coronavirus enfeksiyonunu, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Coronavirus Hastalığı 2019 (COVID-19), nedeni olan bu yeni Corona virüsün adını da şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüsü-2 (SARS-CoV-2) olarak adlandırmıştır. COVID-19 hızla birçok ülkeye yayılarak dünyada global bir sorun olmaya başlaması ve 11 Mart 2020 tarihinde 4000'den fazla insanın ölümüne yol açmasıyla WHO tarafından bu tarihte resmen pandemi olarak ilan edilmiş ve durumun bir Uluslararası Kamu Sağlığı Acil Durumu olduğunu açıklamıştır (1, 2).

SARS-CoV-2, *Coronaviridae* olarak bilinen geniş bir virüs familyasına aittir. Pozitif-polariteli tek zincirli bir RNA virüsüdür. SARS-CoV-2 insanları enfekte ettiği bilinen yedinci koronavirüs türüdür. Diğer bilinen türler 229E, NL63, OC43, HKU1, MERS-CoV ve orijinal SARS-CoV'dur. Diğer koronavirüsler gibi SARS-CoV-2 de S (spike), E (envelope), M (membrane), ve N (nükleokapsid) proteinler olarak bilinen dört yapısal proteine sahiptir. N proteini RNA genomunu tutar ve S, E ve M proteinleri birlikte viral zarfı oluşturur. Spike proteini konakçının hücre zarına yapışmasına neden olmaktadır. Corona virüsler genel olarak dış ortamda dayanıklılığı pek fazla olmayan virüslerdir. Ortamın nem ve sıcaklığına, dışarı atıldığı organik maddenin miktarı, kontamine ettiği yüzeyin dokusu gibi faktörlere göre değişen bir dayanma süresi söz konusudur. Yapılan araştırmalar, Coronavirus'ların oda sıcaklığında cam ve plastik yüzeylerde 9 güne kadar bulaşıcı kalabildiğini göstermiştir. Aynı zamanda, düşük sıcaklıklarda, paslanmaz çelik bir yüzeyde 5-28 gün arasında tüm nem seviyelerinde hayatta kalabilir. Etanol (%78-95), 2-propanol (%70-100), glutardialdehid (%0.5-2.5), formaldehit (% 0.7-1) ve povidon iyot (%0.23-7.5) gibi biosidal ajanlar ile 30 saniye-10 dakika içinde virus aktifliğini kaybetmektedir. SARS-CoV-2 gibi zarflı virüsler etanole propanolden daha iyi yanıt verir ve inaktivasyon için minimum temas süresi 30 saniyedir (1, 3, 4).

SARS-CoV-2 spike1 (S1) glikoproteininin insan hücrelerine endositoz yoluyla girişi esnasında hücre zarı transmembran metalloenzimi olan anjiyotensin dönüştürücü enzim 2'ye (ACE2) bağlandığı gösterilmiştir.

ACE2, bir N-terminalli peptidaz M2 alanı ve bir C-terminalli kollektrin renal amino asit taşıyıcı etki alanı içeren tip I membran proteinidir. ACE2, esas olarak kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olup; üst solunum yolu ve oral mukoza epitel hücreleri, akciğerdeki tip II alveol hücreleri, kalp, böbrek proksimal tubül hücreler, özefagustaki çok katlı epitel hücreleri, ileum ve kolondaki enterositler, deride (differansiye keratinositlerde-bazal hücrelerde, fibroblast ve melanositlerden daha fazla) ve adipoz dokularda eksprese edilir (5, 6). Her ne kadar SARS-CoV-2 dermotropik bir virüs değildir ve deri viremi esnasında keratinositler potansiyel olarak etkilenmektedir denilse de keratinositlerdeki bu yüksek ACE2 ekspresyonu özellikle bariyer fonksiyonu bozulmuş deriden virusun yeni bir giriş yolu bulabileceğini de düşündürmektedir (7).

COVID-19 İLİŞKİLİ DERMATOLOJİK BULGULAR

COVID-19 hastalığında görülen dermatolojik bulguları üç sekilde sınıflamak mümkündür;

1. Sağlık çalışanlarında kişisel koruyucu ekipmanlara bağlı deri hasarı bulguları
2. COVID-19 ilişkili mukokutanöz bulgular
3. COVID-19 tedavisinde kullanılan ilaçların potansiyel dermatolojik yan etkileri

1. Sağlık çalışanlarında kişiselkoruyucu ekipmanlara bağlı deri hasarı bulguları

Gerek 1. basamak gerekse de pandemi hastanelerinde COVİD-19 nedeniyle kullanılan Kişisel Koruyucu Ekipmanları (KKE) ve hijyen yöntemlerine bağlı olarak sağlık personelinin %43-97'sinde çeşitli deri hasarları ve hastalıkları bildirilmiştir. Epideminin şiddetli olduğu hastanelerde, yatan hasta servislerindeki çalışanlarda ve günde 6 saatten daha fazla süreli KKE (N95 veya FFP2 maskesi, koruyucu gözlük, yüz koruyucu), eldiven ve el hijyen temizleyicileri kullananlarda çeşitli deri reaksiyonları tanımlanmıştır (8-10).

En çok deri kuruluğu, mekanik/friksiyonel dermatit, basınç hasarı ve ürtikeri gibi bulgular gözlenmiştir. Özellikle yüz bölgesinde oluşan

irritasyon bulguları yüze dokunma ihtimalini arttırarak COVID enfeksiyon riskini arttırmada rol oynayabilir. Altı saatten uzun süre N95 maske ve koruyucu gözlük takanlarda koruyucu ekipman temas bölgesinde deri hasarı gelişme risk daha yüksek bulunmuştur. Yine uzun dönem eldiven kullanımı aşırı hidrasyona yol açarak maserasyon ve erozyonların gelişimine neden olabilir (Şekil 1A,1B). Lateks eldivendeki kimyasal materyallere bağlı maserasyon, erozyonlar kontakt dermatit gelişebilir (Şekil 1C). Gelişebilecek sekonder enfeksiyonlar durumu daha da kötüleştirebilir. Sık el yıkama (≥10/gün) uzun süre eldiven giymeye kıyasla el derisi hasarı gelişme riskini daha da arttırır. Uzun süreli maske ve koruyucu gözlük kullanımına bağlı olarak akne vulgaris (%60), kaşıntı ya da fasiyal irritan dermatit (%51), seboreik dermatit ve rozase (%36) gibi mevcut bir deri hastalığının alevlendiği bildirilmiştir (Şekil 1C).El hijyeninin sağlanması için eller en az 20 saniye su ve sabunla yıkanmalı veya 20-30 saniye alkol içeren el antiseptiği ile ovuşturulmalıdır (8-10).

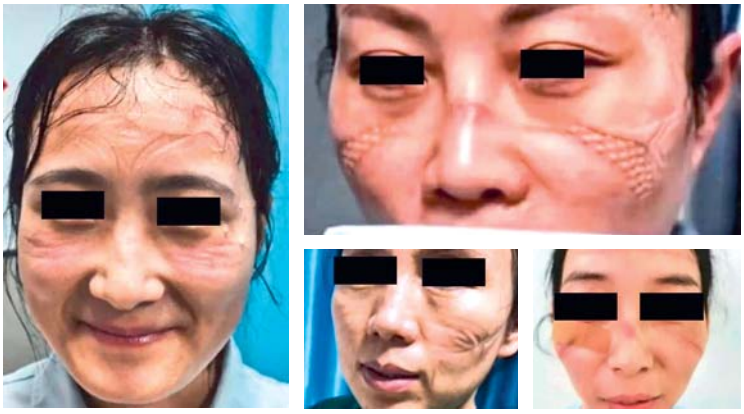
Klima ile serin ortam oluşturulması, yüze tam oturan maske kullanılması, gözlüklerde daha iyi malzeme (örn; lateks kayışlardan kaçınılması) kullanımı, maskenin çıkarılması ve yüzün terden arındırılması için düzenli molalar verilmesi dermatozların hafifletilmesine yardımcı olabilecek önlemlerdir. Dehidrasyona bağlı dermatozları ve deri kuruluğunu önlemek için yeterli hidrasyon, deri bariyer bütünlüğünü geri kazanmak için nemlendiriciler kullanılmalıdır. Maskeye zarar vermemek adına maske takmadan en az 30 dakika önce nemlendirici uygulanması önerilmektedir. Basınç yaralanmalarından kaçınmak için kemik çıkıntıların üzerindeki baskıyı azaltacak 2 saatte bir pozisyon değişikliği yapılarak bası yaralanmasının erken belirtisi olan soluk eritem yanıtının değerlendirilmesi gerekmektedir. El hijyen yöntemlerine bağlı istenmeyen deri reaksiyonlarını önlemek için; el yıkamada koku ve koruyucu madde içermeyen duyarlandırma potansiyeli olmayan sabunlar (syndet) kullanılmalı, klasik sabunlar yerine gliserin içeren alkol bazlı (% 80 etil alkol ya da % 75 izopropil alkol) el solüsyonları kullanılmalı, gün içinde her el yıkama sonrası kokusuz nemlendiriciler ve gece yine kokusuz lipitten zengin nemlendiriciler kullanılmalıdır. Alkollü el dezenfeksiyonuna diğer antimikrobial bileşiklerin eklenmesi etkinliği arttırmaz, fakat tahriş edici kontakt dermatit riskini arttırabilir. Alkollü el dezenfaktanları epidermal bariyeri sabunla el yıkamalarından daha iyi korur. Ayrıca lateks eldivenin

altına pamuk eldiven giyilerek terleme ve deri tahrişi azaltılabilir (11,12).

Tablo-1'de COVID-19 KKE nedenli dermatolojik bulgular belirtilmiştir (13).

Tablo 1. COVID-19 KKE nedenli dermatolojik bulgular (13)

Sık (%70)	Daha az	Etkilenen alanlar
• Kuruluk	• Erozyon/ülser	• Nazal dorsum (%83)
• Deride kalınlaşma	• Papül	• Yanak
• Deskuamasyon	• Fissür	• Alın
• Yanma/kaşıntı	• Maserasyon	• Eller
• Eritem	• Ödem	



Şekil 1A. KKE kullanımına bağlı deri hasarı bulguları

Şekil 1B. KKE kullanımına bağlı deri hasarı bulguları

Şekil 1C. KKE kullanımına bağlı deri hasarı bulguları ve alevlendirdiği hastalıklar

2. COVID-19 ilişkili mukokutanöz bulgular

Viral enfeksiyonlarda tanımlanan çeşitli deri bulguları tanısal ya da prognostik değere sahiptir. COVID-19 pandemisinde deri lezyonlarını tanımakta nispeten erken bir noktada olsak da, her geçen günde enfekte hastalarda dünyanın dört bir yanından farklı ve yeni kutanöz belirtiler bildirilmektedir (14-56). Çoğu derlemede bazı deri bulgularının hastalık şiddeti ile ilişkisi belirsizliğini korumaktadır.

Pandemi sürecinde mukokutanöz lezyonların insidansı konusunda Çin kaynaklarında morfolojik sınıflama yapılmaksızın % 0.2(2/1099 hasta) (14) olarak, İtalyan verilerinde ise hastalık şiddeti ile ilişkilendirilmeyen eritematöz döküntü, ürtiker ve vezikül olarak sınıflandırılıp bu oran % 20.4 (18/88 hasta)(15) olarak belirtilmiştir. Dermatoz morfolojisine göre ve hastalık şiddetine göre ilk sınıflama İspanyol cohort çalışmasında sunulmuştur(16). Bu çalışma 375 hasta üzerinde yapılmıştır ve 5 ana kategoride sınıflama olmuştur; Makulopapüler lezyonlar (% 47; perifolliküler lezyonlar, pitriazis rosea benzeri lezyonlar, nonpalpabl purpura ve palpabl purpura); Akroiskemik lezyonlar (% 1; Psödo-Chilblain=COVID parmağı), ürtiker (%19), veziküler lezyonlar (%9), Livedo/ nekrozis (%6). Bu sınıflamada ayrıca hastalık şiddeti ile deri lezyonlarının ilişkisi de irdelenmiş olup psödo-chilblain daha hafif şiddetli olgularda livedoid lezyonlar en şiddetli olgularda, veziküler lezyonlar orta şiddetli olgularda, urtikaryal lezyonlar ve makülopapüler lezyonlar ise şiddetli olgularda bildirilmiştir. Ayrıca polimorfik kutanöz morfolojiler ile hastalığın evresine göre farklılıklar görülmektedir. Bu bulguların bazıları (özellikle veziküler lezyonlar) daha çok ilişkili bulgu ve semptomlardan önce görülebilir ve bu bulgular hastaların takibinde COVID-19'un diğer belirtilerinin gösterebileceğini düşündürebilir ve bazılarının prognostik önemi (Livedo/nekroz) olup hastalığın daha ileri aşamalarında ortaya çıkabileceğinden bahsedilmektedir(16). Bir başka özellik de bazen döküntünün olduğu zamanda hastalarda PCR sonuçları negatif çıkabilir.

Tablo-2'de literatürdeki COVID ilişkili yayınlara göre bildirilmiş tüm dermatolojik bulgular bir sınıflandırma olarak sunulmaktadır(14-56). Ancak konu ile ilgili birçok derlemede bu lezyonlar yukarıdaki gibi 5 ana kategoride sınıflanmaktadır.

Tablo 2. SARS- CoV-2 ilişkili dermatolojik bulgular(14-56)

I. VASKÜLOPATİK/VASKÜLİTİK LEZYONLAR
(koagulopati, trombotik vaskülopati, vaskülit ilişkili)
1. Livedo benzeri (Livedoid) lezyonlar (Livedo retikülaris-rasemosa benzeri) ya da ***Nekrozis-gangren*** (%6), Geçici livedo retikülaris (%2.8)
2. Perniozis, Chilblain benzeri döküntü (Psödochilblain) (%15.3-19)
3. Purpurik "vaskülitik patern"/ Retiform purpura

II. ENFLAMATUVAR / EKZANTEMATÖZ LEZYONLAR
1. Egzantematöz (Morbiliform, makulopapüler) erupsiyonlar (% 36.1-47)
a. Diffüz morbiliform ya da eritematoveziküler erupsiyon
b. Pityriasis rosea benzeri
c. Eritema multiforme benzeri, hedef benzeri purpurik plaklar
d. Psödovezikül/ Eritema elevatum diutinum benzeri
e. Peteşial erupsiyon(%1.4)
f. Bilateral aksillar purpurik döküntü(SDRIFE)
g. Grover hastalığı benzeri
h. Perifolliküler erupsiyon
i. Miliari benzeri erupsiyon
j. Purpura punktiformis
k. Non-spesifik eritematöz erupsiyon
l. Multisistem enflamatuvar sendrom (Çocuklarda Atipik Kawasaki hastalığı)
2. Ürtikerial döküntü (%9.7-19)
3. Papüloveziküler ekzantem (%9-34.1)
a. Vezikül (herpetiform)
b. Büllöz erupsiyon
c. Suçiçeği benzeri papüloveziküller

III. DİĞER DERİ LEZYONLARI
a. Pruritus
b. Kutanöz hiperestezi
c. Androgenetik alopesi
d. Kutanöz beneklenme
e. Periorbital eritem
f. Konjunktivit ve göz kapağı dermatiti
g. Papuloskuamöz erupsiyonlar
h. Plak tip lezyonlar
i. Palmar eritem
j. Atipik Sweet benzeri sendrom
k. Kutanöz küçük damar vasküliti
l. Eozinofilik panniküllit
m. Atipik eritema nodozum
n. Herpes zoster aktivasyonu

IV. ORAL MUKOZAL LEZYONLAR
a. Oral vezikülobüllöz lezyonlar
b. Liken planus benzeri

a. SARS-CoV-2 ilişkili dermatolojik bulguların patogenezi

SARS-CoV-2 ilişkili dermatolojik bulguların patogenezinde kısaca üç teori sunulmuştur (30).

1. Viral ekzantemlere benzeyen klinik özelliklerde olduğu gibi **viral nükleotidlere karşı immun cevap ve viral replikasyon**; morbilliform erupsiyon, peteşial döküntü, eritematöz-purpurik maküller, yaygın ürtiker, varisella benzeri veziküller
2. **COVID-19'a bağlı sistemik sonuçlara** (hiperenflamasyon /sitokin fırtınası, koagulasyon ve endotelial hasara bağlı trombotik patern, trombotik vaskülopati ve vaskülit) sekonder kutanöz erupsiyonlar; periferal syanoz+ bül ve kuru gangren, geçici livedo retikülaris, Chilblain benzeri kırmız renkli papüller, retiform purpura
3. **COVID-19 ilaçlarına bağlı mukokutanöz yan etkiler** COVID-19 tedavi ajanlarının ve bu ilaçların etkileşimlerine bağlı artmış bir ilaç yan etki riskini de göz önünde bulundurmak gerekiyor. Bu nedenle, deri bulguların gelişiminde viral nedeni veya ilaç erüpsiyonunu destekleyen ipuçlarını bulmak esas olacaktır.

Tablo 3'de COVID ilişkili erken ve geç dönem dermatolojik bulguların olası patogenetik mekanizmaları özetlenmiştir (16-19, 27, 28, 30, 58-61).

Tablo 3. COVID ilişkili erken ve geç dönem dermatolojik bulguların olası mekanizmaları ve histopatolojik özellikleri (16-19, 27, 28, 30, 58-61)

A. ERKEN DÖNEMDEKİ VE VİRAL REPLİKASYON İLE İLİŞKİLİ OLABİLECEK LEZYONLAR
1. Vezikül, püstüler lezyonlar
a. Hafif akantolizisli intraepidermal veziküller ve balonlaşmış keratinositler
b.Lenf nodlarından enfekte aktive T hücrelerinin deriye ve Retiküloendotelial sisteme geçişi, sekonder viremi (intraepidermal)
c. *Veziküler lezyonlarda multipl RT-PCR Herpes virüs ve SARS-CoV-2 negatif (61)*
2. Kaşıntılı döküntüler
a. Küçük kan damarlarında viral replikasyon, endotelial ödem, perivasküler ödem ve T lenfositler

3. Viral ürtiker

a. Dermiste mast hücre ve bazofillerden histamin salınımı, plazma hücrelerinin dermise ekstravazasyonu

b. *DD dimerler ürtiker şiddeti ile ilişkili olabilir*

4. Makulopapüler lezyonlar

a. Hafif spongioz, bazal hücre vakulolizasyonu, hafif derecede superfisial perivasküler lenfositik infiltrasyon, orta dermiste vaskülit

b. *Deri biyopsilerinde SARS-CoV-2 PCR negatif (59)*

5. Pediatrik multisistem enflamatuvar sendrom (Kawasaki hastalığı benzeri)

a. Antikor ya da immun kompleks aracılı post enfeksiyöz enflamatuvar sendrom olabilir.

b. Viral enfeksiyon ve superantijen aracılı sitokin salınımı- SARS-CoV-2 ilişkili enflamatuvar sendrom olabilir

B. GEÇDÖNEMDEKİ VE SEKONDER İMMUN CEVAP İLE İLİŞKİLİ OLABİLECEK LEZYONLAR (VASKÜLOPATİ, VASKÜLİT)

1. Livedo retikularis benzeri-livedoid lezyonlar-purpurik lezyonlar

a. Arteriolar obstrüksiyon (vazospazm) ve venöz pleksusta venodilatasyon (otonomik-hipoksi),

b. Atrial Fibrilasyon + (Trombozis, fibrinolizis)

c. Mikrovasküler yapıda endotelial ve subendotelial alanda C4d veya C5b-9 depozisyonu

d. *Antifosfolipid antikorlar, kriptik antijen(gec dnm ve şiddetli hastalık) ile ilişkili olabilir*

e. *Purpurik deri lezyonlarında (Retiform purpura) mikrovasküler yapıda C4d ve SARS-CoV2 spike glikoprotein pozitif (60)*

2. Akroiskemik lezyonlar (az semptomlu genç hastadaki psödochilblain lezyonlar ve şiddetli ekstremite iskemisiolan kritik hastalar)

a. Derin ve yoğun likenoid infiltrasyon

b. Lenfositik perivasküler ve periadneksial infiltrasyon, dermal ödem, nekrotik keratinositler (hiperenflamasyon) ve vaskülit

c. Endotelial hücre aktivasyonu ve hasar, arterial ya da derin venöz trombozis (artmış hiperkoagulopati, endoteliopati, trombotik mikroanjiopati, immunotrombozis, pauci-enflamatuvar trombojenik vaskülopati)

d. *Antifosfolid antifosfolipid antikorları ile ilişkili olabilir*

b. İspanyol cohort çalışmasındaki sınıflamaya uygun COVID-19 ilişkili deri lezyonları

I-AKRAL ERİTEM, VEZİKÜL PÜSTÜL (PSÖDOCHİLBLAİN=COVID Parmağı) (14-33)
İnsidans: %15.3-19 (16, 29)
1. Patofizyoloji

a. Akral pernio benzeri lezyonlar COVID nedenli sistemik olaylara sekonder kendi kendini sınırlayabilen kutanöz akroiskemik erupsiyondur.
b. Akral lezyonlar için birçok mekanizma önerilmiştir fakat Tip1 interferon aracılı kompleman aktivasyonu ve sonucunda ortaya çıkan mikroanjiopati/mikrotrombüs daha muhtemel gibi görülmektedir.
c. Bazı yazarlar chilblain benzeri (perniosis) lezyonların virüs taşıyıcılığı veya geçirilmiş enfeksiyonun bir işareti olabileceğinden bahsedilmektedir.
d. Eşlik eden otoimmun durumlar az oranda saptanmış olup otoimmun hastalık ile ilişki düşünülmemiştir.
e. Sekonder chilblain açısından özellik sıklıkla yoktur.
f. Hastaların çoğunda COVID-19 pozitif hastalar ile temas öyküsü vardır.

2. Klinik özellikler

a. Çoğu olguda sistemik semptomlardan 3-4 hafta sonra başlar.
b. Bir çok hasta az semptomu olan genç hastalar olup (yaş ortalaması 19.9) büyük oranda daha geç dönemlerde (%59) ortaya çıkmaktadır ve sıklıkla negatif viral test ile ilişkilendirilmiş olup daha iyi bir prognoza sahiptir. % 7 olguda erken dönemde, % 34 oranında sistemik semptomlarla eş zamanlı görülür(16).
c. Klinik olarak akral yüzeyler (genellikle parmaklarda; ayak parmakları (3/4), el parmakları (1/4), daha az sıklıkla burun ve kulaklar) üzerinde eritematöz viyolase renkli papüller görülür. Sadece ayaklar etkilenebilir (%80-85.7). Genellikle asimetriktir. (Şekil 2A-J).
d. Şiddetli vakalarda vezikül, püstül, purpura, kabuklanma ve ülserasyon oluşabilir.
e. Perniosis benzeri tablo daha ileri evredeki livedo benzeri değişikliklerine eşlik edebilir

f. Lezyonlar çoğu kez semptomatiktir; ağrı (1/3), kaşıntı veya parestezi (1/3), bazen asemptomatik (1/3) olabilir.
g. Çok az olguda beraberinde parasetamol öyküsü tanımlanmıştır.
h. Bir vaka serisinde 3 tip akral lezyon tanımlanmıştır; psödochilblain (%60-70) dışında, eritema multiforme benzeri lezyonlar (%20) ve dizhidrotik benzeri ekzema (%10-15) tanımlanmıştır.
i. Genellikle kendi kendini sınırlar ve 1-2 haftada iyileşir. Bazen iyileşme 3 haftayı bulabilir.

3. Tanısal testler

a. Tanı aldığında SARS-CoV-2 RT-PCR pozitif hasta oranı en düşük (%41) olan gruptur (16)
b. Döküntü yeni ise ve diğer etiyoloji ile açıklanmadıysa teledermatoloji konsültasyonu düşünülmelidir
c. Diğer belirtileri olmayan birçok perniosis vakasında, daha ileri inceleme gereksizdir. Ancak başka belirgin bir nedeni olmayan, yeni başlangıçlı ve şiddetli perniyoz veya livedoid değişiklikleri olan ve 4 haftadan uzun süren hastalarda COVID-19 PCR boğaz- burun sürüntüsü, COVID-19 IgM/IgG, Total kan sayımı (TKS), ANA, RF, soğuk aglutininler, kryoglobulinler, C3, C4, CH50, CRP, ESH, D-dimer, fibrinojen ve antifosfolipid antikorlar istenebilir. Ancak % 7 olguda sistemik bulguların eşlik etmeden erken bir deri bulgusu olacağını da unutmamalıdır (16)
d. Histopatoloji- Chilblain lupusa benzer. Yoğun ve likenoid infiltrasyon, dermiste perivasküler ve periekrin infltrasyon, bazı alanlarda eritrosit ekstravazasyonu, papiller ve retiküler dermiste fokal trombozis.
e. Deri biyopsilerinde SARS-CoV-2 PCR çalışılmamıştır.

4. Tedavi

a. Rehber tedavisi yoktur.
b. Konservatif semptomatik iyileşme için önlemler (soğuk maruziyetinden kaçınma, çorap giyme, sigarayı bırakma), olası bir vaskülopatik etiyoloji için aspirin (Reye sendromu riski göz önüne alındığında pediyatrik popülasyonda dikkat edilmeli) ve bazı olgularda potent topikal kortikosteroidler, pentoksifilin, hidroksiklorokin ve kalsiyum kanal blokerleri kullanılabilir.

Şekil 2 A-J. Akral Eritem, Vezikül Püstül (Psödochilblain =COVID Parmağı)

II- MAKÜLOPAPÜLER ERUPSİYON VE MAKÜLER ERİTEM(14-33)
İnsidans: %**36.1-77.8** (16,29)
1.Patofizyoloji

a. Viral ekzantem: viral antijenlere karşı immun yanıt
b. İlaç erupsiyonu: İlaç alımından 4-14 gün sonra başlayan Tip IV ilaç hipersensitivite reaksiyonu. COVID tedavisinde kullanılan azitromisin, Lopinavir/ritonavir ile daha sık, antimalaryal ilaçlar ve parasetamol ile daha nadiren gelişir.

2. Klinik özellikler

a. COVID-19 ile en sık bildirilen deri bulguları grubunu oluştururlar. Polimorfizm vardır. Morbiliform, perifolliküler rash, eritema multiforme benzeri, pitriasis rosea benzeri (roseoliform), eritema elevatum benzeri, purpurik (Punktiform purpura), Dengue benzeri peteşial erupsiyon, pruritik purpurik fleksural erupsiyon görünümlerinde olabilir. (Şekil 3A-T)
a. Sıklıkla COVID-19 semptomları ile eş zamanlı ortaya çıkabileceği gibi (%61), hastalığın erken döneminde (%5) ya da daha ileri evrede (%34) de görülebilir (16).
b. Daha şiddetli hastalık ile ilişkilidir ve ortalama hasta yaşı 50'dir(16).
c. Sıklıkla gövdeden başlayan ve ekstremitelere doğru yayılan, simetrik pembe-eritemli makül ve papüller (morbilliform- kızamık benzeri) görülür. Diğer viral ekzantemlerdeki gibi oral mukoza tutulumu bildirilmemiştir ve ayrıca palmoplantar alanlar genellikle korunmuştur.
d. Genellikle kaşıntılıdır, asemptomatik de olabilir.
e. Şiddetli vakalarda eritroderma tablosu olabilir.
f. Özellikle trombositopenik hastalarda daha belirgin olmak üzere Dengue hummasına benzer şekilde daha viyolase /purpurik olabilir.
g. Ateş ve periferal eozinofili eşlik edebilir. Persistent ateş, eozinofili, fasial ödem, diffüz steril püstüller, akut böbrek hasarı, göğüs ağrısı ve transaminit tablosu var ise DRESS (Drug reactions with eosinophilia and systemic symptoms) ya da AGEP (acute generalized exanthematous pustulosis) akla gelmelidir. Bu iki tablo daha çok azitromisin, hidroksiklorokin, Lopinavir/ritonavir ile ilişkili olabilir.
h. Parasetamol ve diğer ilaç kullanım hikayesi chilblain ve veziküler lezyonlardan daha fazladır.
i. Lezyonlar 10-14 günde geriler.

3. Tanısal testler

a. Tanı aldığında SARS-CoV-2 RT-PCR pozitif hasta oranı: %69 (16)

b. Bu klinik spektrum içinde diğer benzer dermatolojik hastalıkları veya ilaç reaksiyonları ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

c. Çoğu ilaç erupsiyonunda olduğu gibi, böbrek ve karaciğer fonksiyon panelleri ve bir TKS incelenmelidir. Mukozal tutulum veya vezikülobüllöz lezyonlar dahil olmak üzere ciddi ilaç döküntülerinin fizik muayene bulguları da değerlendirilmelidir.

d. Döküntü yeni ise ve diğer etiyoloji ile açıklanmadıysa teledermatoloji konsültasyonu düşünülmelidir

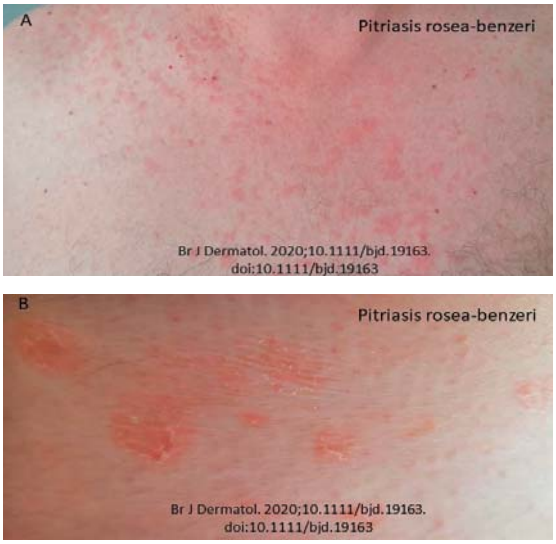
e. Histopatoloji: Hafif spongioz, bazal hücre vakuolizasyonu ve hafif perivasküler lenfosit infiltrasyonu, orta dermiste vaskülit.

f. Deri biyopsisinde SARS-CoV-2 PCR negatif saptanmıştır (59).

g. Pandemi döneminde yeni bir makülopapüler döküntü olduğunda SARS-CoV-2 için rutin test yapılması önerilmiyor. Hastanın diğer COVID-19 ilişkili belirti ve semptomları varsa boğaz- burun sürüntüsü RT-PCR ve/veya COVID-19 IgM/IgG antikor testi yapılmalıdır. Ancak %5 olguda sistemik bulguların eşlik etmeden erken bir deri bulgusu olacağını da unutmamalıdır (16).

4. Tedavi

a. Klasik morbilliform erüpsiyonuna benzer şekilde kaşıntının semptomatik kontrolü topikal kortikosteroidlerle sağlanabilir.



b. Daha ciddi bir ilaç reaksiyonundan şüpheleniliyorsa, sistemik tedaviler değerlendirilebilir.

Şekil 3A-T. Makulopapüler erupsiyonlar. A-C; Pitriasis rosea benzeri, D-G; Perifolliküler erupsiyon, H-L; Eritema multiforme benzeri erupsiyon, M-N; Psödoveziküler ya da eritema elevatum benzeri erupsiyon, O-Ö; Purpurik erupsiyonlar, P-T; Morbilliform erupsiyon.

III- ÜRTİKER (14-33)
İnsidans: % **9.7-19** (16, 29)
1. Patofizyoloji

a. Viral antijenlere ya da ilaç haptenlerine immun cevap
b. IgE aracılı Tip 1 hipersentisitivite reaksiyonu
c. Antimalarial, azitromisin ve antiviral COVID-19 ilaçları ile ürtiker bildirilmiştir.

2. Klinik özellikler

a. Sıklıkla COVID-19 semtomları ile eş zamanlı ortaya çıkarken (%61), %35 olguda geç dönemde, % 4 olguda erken dönemde görülebilmektedir (16).
b. Daha şiddetli hastalık ile ilişkilidir.
c. Jeneralize ya da lokalize olabilir
d. Ortalama hasta yaşı 40'tır.
e. Kaşıntılı, belirgin sınırlı eritemli, ödemli sıklıkla ortası soluk papül ve plaklar görülür.
f. Ürtiker geçici lezyonlardır, 24 saatten kısa sürer, önceki lezyon iyileşirken, diğer bölgelerde yeni lezyonlar oluşabilir. Vücudun herhangi bir bölgesinde olmakla beraber daha çok gövde lokalizasyonundadır. Nadiren palmar alanda da görülebilir (Şekil 4A-F).
g. Bazı olgularda ürtiker ve preksi kombinasyonu COVID-19 için SARS-CoV-2 infeksiyonu doğrulanmamış erken bir semptom olarak değerlendirilebilir.

h. Parasetamol ve diğer ilaç kullanım hikayesi makulopapüler lezyonlardan daha azdır.
i. Ortalama klinik tablo 1 hafta içinde geriler

3. Tanısal testler

a. Tanı aldığında SARS-CoV-2 RT-PCR pozitif hasta oranı: %67 (16)
b. Bu klinik tabloda geniş bir ayırıcı tanı düşünülmelidir.
c. Histopatoloji; klasik ürtikere benzer
d. Deri biyopsisinde SARS-CoV-2 PCR çalışılmamıştır.
e. Döküntü yeni ise ve diğer etiyoloji ile açıklanmadıysa teledermatoloji konsültasyonu düşünülebilir.
f. Pandemi döneminde yeni bir urtikarial döküntü olduğunda SARS-CoV-2 için rutin test yapılması önerilmiyor. Hastanın diğer COVID-19 ilişkili belirti ve semptomları varsa boğaz- burun sürüntüsü RT-PCR ve/veya COVID IgM / IgG testi yapılmalıdır. Ancak %4 sistemik bulguların eşlik etmeden erken bir deri bulgusu olacağını da unutmamalıdır (16).

4. Tedavi

a. Klasik ürtiker gibi antihistaminler ile tedavi edilir

Şekil 4A-F. Urtikaryal erupsiyonlar

IV- PAPÜLO-VEZİKÜLER LEZYONLAR

İnsidans: % **9-34.7** (16, 29)

1. Patofizyoloji

a. Viral ekzantem: viral antijenlere karşı immun cevap

2. Klinik özellikler

a. Suçiçeği benzeri monomorfik minimal kaşıntılı ya da asemptomatikpapüloveziküler lezyonlar şeklindedir ve bazen büllöz-hemorajik-ekimotik olabilir (Şekil 5A-L).

b. Orta yaş grubunda (ortalama 40.5 yaş) daha sık görülmekle birlikte asemptomatik çocuk ve adolesanlarda da bildirilmiştir.

c. Lokalize (%25) ya da diffüz (%75), multifokal ve asimetrik olabilir. Daha çok gövde lokalizasyonunda ancak bacaklarda da görülebilir. Ayaklarda görülenler daha şiddetli olup bül, morarma ve yüzeyel nekroz gösterebilir.

d. Orta şiddetli hastalık ile ilişkili olup % 56 olguda sistemik semptomlarla eş zamanlı, % 29 olguda sistemik semptomlardan sonra ortaya çıkar. Deri lezyonları içinde sistemik bulgular görülmeden erken dönemde en yüksek oranda (%15) gelişebilen bulgudur (16)

e. Olguların çoğunda herhangi bir ilaç anamnezi yoktur.

f. Ortalama 7 günde (4-15 gün) geriler.

3. Tanısal testler

a. Tanı aldığında SARS-CoV-2 RT-PCR pozitif hasta oranı: %50 (16).

b. Bu klinik tabloda diğer viral enfeksiyonlar, otoimmün durumlar ve ilaç reaksiyonları dahil olmak üzere diğer dermatolojik hastalıkları içeren daha geniş bir ayırıcı tanı düşünülmelidir. Bu ayırıcı tanılar içinde olası bir ciddi bir ilaç reaksiyonları (SJS/TEN) da akla gelmelidir.

c. Döküntü yeni ise ve diğer etiyoloji ile açıklanmadıysa teledermatoloji konsültasyonu düşünülmelidir

d. Histopatoloji: İntraepidermal veziküller, balonlaşmış keratinositler, apoptotik keratinositler, interfaz dermatiti.

e. Vezikül sıvısı SAR-CoV2 PCR negatifdir(61).

f. Pandemi döneminde yeni bir veziküler döküntü olduğunda SARS-CoV-2 için rutin test yapılması önerilmiyor. Hastanın diğer COVID-19 ilişkili belirti ve semptomları varsa boğaz- burun sürüntüsü RT-PCR ve/veya COVID IgM / IgG testi yapılmalıdır. Ancak % 15 olguda sistemik bulguların eşlik etmeden erken bir deri bulgusu olacağını da unutmamalıdır (16).

4. Tedavi

a. Tedavisi konusunda bilgiler kısıtlıdır, hastalık 1 hafta içinde kendi kendini sınırlandırır.

Şekil 5A-L. Papüloveziküler erupsiyonlar

V- LİVEDO, RETİFORM PURPURA, NEKROTİK LEZYONLAR (14-33)
İnsidans: % **2.8-6** (16, 29)

1. Patofizyoloji

a. COVID-19 nedenli sekonder olaylar sonucu iskemik kutanöz bulgulardır
b. Derin dermiste arterial trombüslerden, yüzeyel mikrotrombüslere kadar değişen vasküler oklüzyon sonucudur. Daha şiddetli hastalıkta kompleman aktivasyonu yada viral inklüzyonlara karşı gelişen yaygın sistemik koagulopatiye bağlı endotelit ve epitelial hücre disfonksiyonu yada kompleman aktivasyonuna ikincil olabilir.

2. Klinik özellikler

a. COVID-19 hastalarında livedo retikülaris, retiform purpura ve livedoid lezyonlar tanımlanmıştır.
b. Livedoid vaskülopati/vaskülit/nekrotik lezyonları daha şiddetli hastalığı olan ve daha yaşlı hastalarda saptanmıştır.
c. Hastalığın şiddetine göre değişen şiddette mikrotrombüsler ve DIC nedeni ile hafif ve orta şiddetli hastada geçici livedo retikülaris, çok şiddetli hastalıkta akrosyanoz, bül ve nekroz şeklinde bulgular olabileceği düşünülmektedir.
d. Livedo ya da nekroz olguların % 86'sında sistemik semptomlar ile birlikte, % 10 olguda sistemik semptomlardan sonra, % 5 olguda erken dönemde görülebilmektedir(16).
e. Livedo, gövdede ve alt ekstremitelerde akral bölgedeağ benzeri/retiküler renk değişikliği olarak ortaya çıkan, derinin "beneklenmesi" olarak ortaya çıkan vasküler reaksiyon paternini ifade eder. Bulgular simetrik ve kesintisiz olduğunda, livedo retikularis olarak, asimetrik ve kesintili olduğunda, livedo rasemoza olarak adlandırılır. Lived retikülaris unilateral olabilir. Sınırlar genellikle anguler veya retiformdur ve bazen ağrılı olabilir.(Şekil 6A-F).
f. Bazı olgularda geçici livedoid erupsiyon bildirilmiş olup hospitalizasyon gerektirmez.
g. Özellikle ciddi akciğer tutulumu olan hastalarda retiform purpura, bül ve nekrotik vasküler bulgular olabilir ve bu lezyonlar atrofik, beyaz veya fildişi renkli skar dokusu izleriyle ortalama 10 günde iyileşir
h. Özellikle kalçalarda daha yoğun bu vaskülopatik değişikliklerinin daha kötü prognozlu olduğu veya daha şiddetli hastalık ile ilişkili

olabileceğini ifade edilmektedir. Ancak bu konudaki veriler şu anda henüz kısıtlıdır.

3. Tanısal testler

a. Tanı aldığında SARS-CoV-2 RT-PCR pozitif hasta oranı en yüksek (%81) olan gruptur(16).

a. Trombotik koagulopati ve kompleman aracılı mikrovasküler bir olay olduğu için uygun klinik ortama göre şu testler yapılmalıdır: COVID-19 PCR, COVID-19 IgM / IgG, ANA tam kan sayımı, RF, soğuk aglütininler, kriyoglobülinler, C3, C4, CH50, CRP, ESR, D-dimer, fibrinojen, Antifosfolipid antikorları (antikardiolipin IgM/IgG, anti-β2-glikoprotein I IgM / IgG ve lupus antikoagülanı). Ancak bunlar akut enfeksiyona bağlı olarak da yükselebilir ve ≥12 hafta içinde doğrulayıcı tekrar testi gerektirebilirler.

b. Ek olarak, C ve S proteinleri, homosistein seviyeleri, Faktör V Leiden, protrombin gen mutasyonu ve plazminojen aktive edici faktör-1 gen mutasyonu dahil olmak üzere COVID-19'a alternatif bir etiyolojiden şüpheleniliyorsa, seçili vakalarda diğer nedenleri dışlamak için tam bir trombofili çalışması düşünülebilir.

c. Histopatoloji-trombotik vaskülopati, mikrovasküler yapıda endotelial ve subendotelial alanda C4d veya C5b-9 depozisyonu saptanmıştır.

d. Purpurik deri lezyonlarında (Retiform purpura) mikrovasküler yapıda C4d ve SARS-CoV2 spike glikoprotein pozitif saptanmıştır

4. Tedavi

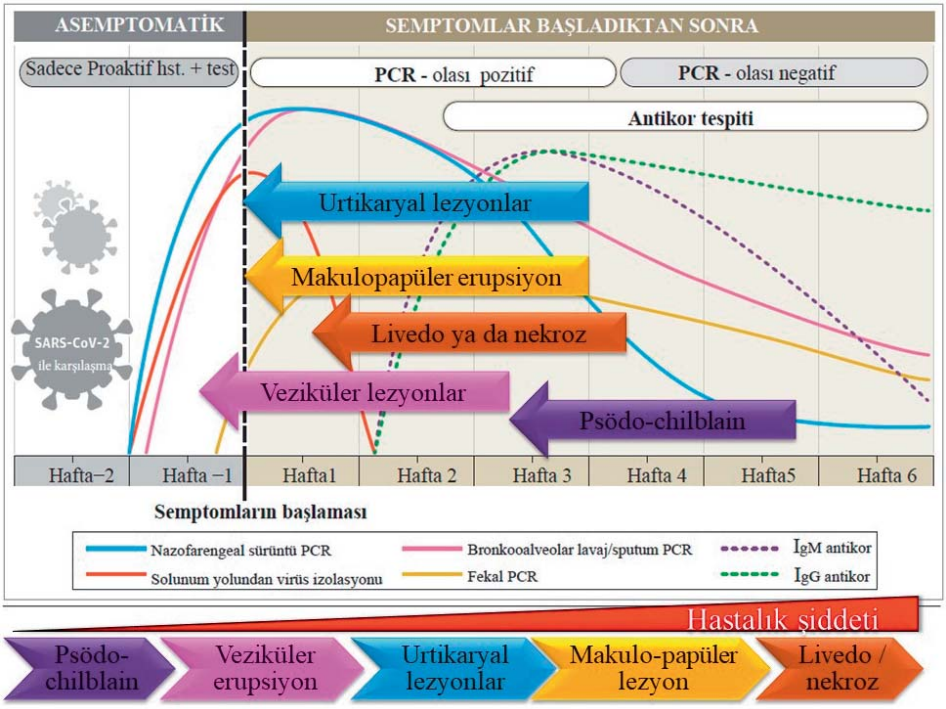
a. Livedo retikülaris; Tedavi gerektirmeyen geçici bulgu olabilir. Kalıcı ve potansiyel iskemi/nekroz endişesi varsa, terapötik antikoagülasyon tedavi düşünebiliriz.

b. Livedo rasemoza / nekroz /gangren; devam eden tromboz ile kanama riskleri nedeniyle antikoagülan tedavi düşününülmelidir.

Şekil 6A-F. Livedo, retiform purpura, nekrotik lezyonlar

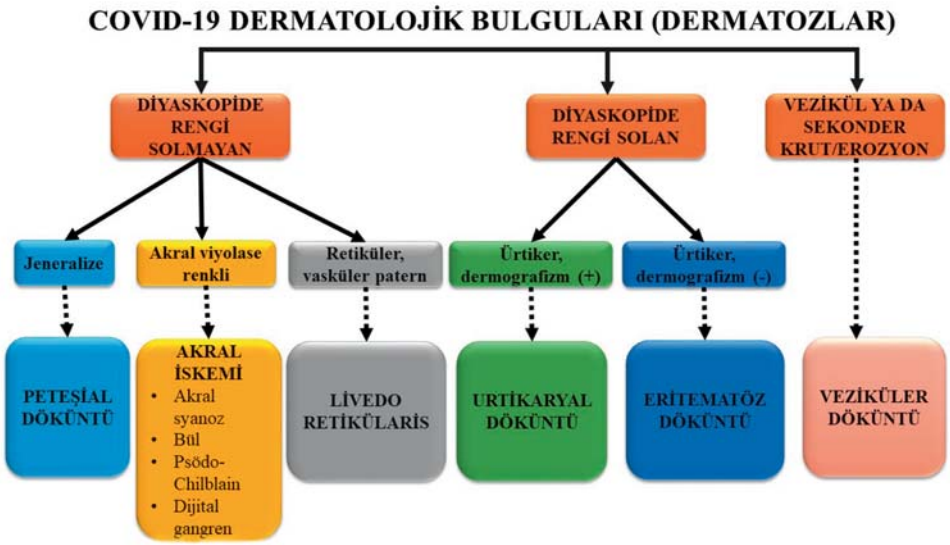
Şekil 6A-F. Livedo, retiform purpura,nekrotik lezyonlar

Şekil 7'de COVID-19 dermatolojik bulgularının hastalığın evrelerine göre görülme zamanları özetlenmiştir (62).



Şekil 7. COVID-19 dermatolojik bulgularının hastalığın evrelerine göre görülme zamanları *(Nandini Sethuraman N, Sundararaj Stanleyraj Jeremiah S, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. JAMA. Published online May 6, 2020. doi:10.1001/jama.2020.8259'den uyarlanmıştır.)*

Şekil 8'de COVID-19 ile ilişkili sık görülen kutanöz bulguları için bir tanısal algoritma özetlenmiştir (23).



Şekil 8. COVID-19 kutanöz bulgularını için bir tanısal algoritma (23)

c. COVID-19 sık görülen deri bulgularının tanısal ve prognostik değerleri

COVID-19 ilaçların yan etkilerini bağlı sekonder deri lezyonlarını bir tarafta tutarsak daha önce bahsedildiği gibi primer olarak iki ana dermatoz grubu olarak da tanımlanabilir (30);

(1) Viral ekzantemlere benzeyen klinik özelliklerdeki deri lezyonları (morbilliform erupsiyon, peteşial döküntü, eritematöz-purpurik maküller, yaygın ürtiker, varisella benzeri veziküller).

(2) Trombotik vaskulopati ve vaskülit ile ilişkili vaskulopatik deri lezyonlar (periferal syanoz+ bül ve kuru gangren, geçici livedo retikülaris, Chilblain benzeri kırmız renkli papüller, retiform purpura).

Ürtikeryal ve makülopapüler lezyonların çoğu virüs ile ilişkili olmayabilir. Bu klinik tablolar multifaktöryaldir. Bu döküntüler COVID-19 ilaç reaksiyonlarına bağlı olabilir ve bunun ayırımını yapmak ta zordur. Bu bulgular çoğu daha şiddetli hastalığı olan ve daha fazla ilaç kullanılan hastalardaki bulgulardandır (16-19, 26, 27, 30). Sadece ürtiker ve ateş kombinasyonu COVID-19 erken bir semptom olarak değerlendirilebilir (26).

Monomorfik yaygın veziküler lezyonlar daha erken dönemlerde ortaya çıkmakta olup diğer viral ekzantemlerdeki lezyonlara benzer şekildedir. Bu tür lezyonlar viral hastalığa oldukça spesifik gibi görünmektedir (16-19, 26, 27, 30).

Akral alanların eritemli vezikül ve püstülleri (Pseudo-chilblain) geç dönemde ortaya çıkan (ve bu nedenle daha az virolojik doğrulaması olan) bulgular olup, hastaların çoğunda daha önce chilblain hikayesinin olmaması, çoğu hastanın COVID 19 + hasta teması hikayesinin olması ve bazı olgularda beklenenin aksine sıcak iklimlerde de ortaya çıkması COVID-19 ilişkisini güçlendirmektedir. Livedoid ve nekrotik lezyonlar en az görülen bulgulardan olup çoğunlukla yaşlılarda ve şiddetli hastalarda görülür. Geçici unilateral livedo retikülarisli olgular da bildirilmiştir. Bu bulgular COVID-19'un primer lezyonu ya da COVID-19 ilişkili hiperkoagulapati ve vasküler hasara sonucu oluşan vasküler oklüzyon komplikasyonunun bir göstergesi olabilir (16-19, 26, 27, 30).

Sonuçta COVID-19 ile ilişkili dermatozlar açısından bakıldığında; psödo-chilblain, veziküler lezyonlar, livedoid/nekrotik lezyonlar ve belki ateşin eşlik ettiği ürtiker, bu ilişkiyi karşılar gibi görünmektedir.

d. Multisistem enflamatuvar sendrom

COVID-19 pandemisi döneminde son literatürlerde özellikle önce İtalya'da daha sonra da, İngiltere, ABD ve Avrupa'nın diğer ülkelerinde çocuk olgularda toksik şok sendromu ve Kawasaki hastağı benzeri ölümcül sonuçlara neden olabilecek şiddetli bir atipik bir tablodan bahsedilmektedir. Patogenezinde SARS-CoV2 ilişkili superantijene antikor, immun kompleks aracılı postenfeksiyöz bir enflamatuvar olay olarak bakılmaktadır. Bu tablo ateş ile beraber eritematöz, polimorfik döküntü, el ve ayaklarda eritem ve endürasyon, oral mukozit, bilateral nonpürülen konjunktivit gibi mukokutanöz bulgular (Şekil 9), en az iki organ (kardiak, renal, solunum, hematolojik, gastoinestinal, nörolojik ve dermatolojik) sistemi tutulumu gibi sistemik bulguların yanında enflamasyonu destekleyen çeşitli laboratuvar (SARS-CoV-2 PCR ya da seroloji pozitifliği dışında; artmış CRP, ESH, fibrinojen, prokalsitonin, D-dimer, ferritin, LDH, IL-6, nötrofil, azalmış lenfosit ve albümin) ve görüntüleme yöntemleri sonuçları ile Kawasaki hastalığına benzeri bir tablodur. Çocuklarda ve adolesanlarda belirtilen bu tablo "Multisistem Enflamatuvar Sendrom"olarak tanımlanmış olup WHO ve CDC tarafından da kabul edilmiştir (34-37).

Şekil 9. Atipik Kawasaki Hastalığı (Multisistem Enflamatuvar Sendrom)

e. Diğer mukokutanöz lezyonlar

Daha nadir tanımlanmış klinik tablolar içerisinde; diğer makülopapüler lezyonlar (perifolliküler döküntü, eritema induratum bazin, eritema multiforme benzeri döküntü, pitriazis rosea benzeri döküntü), diğer akral lezyonlar (eritema multiforme benzeri döküntü, dizhidrotik benzeri ekzema), papuloskuamöz erupsiyon, Grover hastalığı benzeri, SDRIFE (Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema), miliari benzeri erupsiyon, non-spesifik eritematöz erupsiyon, purpura punktiformis infantil geçici makulopapüler erupsiyon, kaşıntı, topuklarda plak tipi lezyonlar, androgenetik alopesi, atipik Sweet benzeri sendrom, kutanöz küçük damar vasküliti, eozinofilik pannikülit, atipik eritema nodozum, oral mukozalezyonları (vezikülobüllöz lezyonlar ve liken benzeri tablo) (Şekil 10A-D) ve konjunktivit ve göz kapağı dermatiti, periorbital eritem gibi oküler bulgular bildirilmiştir (38-56).

Şekil 10A-D. Oral mukoza lezyonları

3. COVID-19 tedavisinde kullanılan ilaçların potansiyel dermatolojik yan etkileri

Aşısı ve özel antiviral ilacı bulunmayan COVID-19, semptomatik tedavi, izolasyon ve deneysel yöntemler ile yönetilir. Araştırma ve deneysel tedaviler hastalığın önlenmesine yönelik; aşı geliştirme çalışmaları, viral yanıt evresinde eski antiviral ilaçların kullanımı, konak enflamatuvar yanıt aşamasında sitokin fırtınasını önlemeyi ve pasif bağışıklamayı içermektedir

COVID-19 tedavisine bağlı bildirilmiş ve diğer potansiyel çeşitli dermatolojik yan etkiler **Tablo-4**'de özetlenmiştir (24, 30, 63-70)

Tablo-4. COVID-19 tedavisinde kullanılan ajanların potansiyel tüm mukokutanöz yan etkileri (24, 30, 63-70)

İLAÇLAR	**KUTANÖZ POTANSİYEL YAN ETKİLER**
ANTİMALARİAL - ANTİBİYOTİKLER	
Klorokin, hidroksiklorokin ve diğer antimalarialler	**Sık:** *Morbiliform ilaç döküntüsü, ürtiker, kaşıntı, kserozis, mukokutanöz dispigmentasyon* **Nadir:** *AGEP, psoriasis alevlenmesi SJS, alopesi, lökotrişi, eritroderma, ekzematöz döküntü, eritema annulare sentrifigum, fotosensitivite*
Azitromisin	**Sık:** *Morbiliform ilaç döküntüsü, ürtiker/anjioödem* **Nadir:** *DRESS, AGEP, SJS/TEN, vaskülit, fiks ilaç erupsiyonu*, anaflaksi, lökositoklastik vaskülit, toksik püstüloderma, deride yanma, yaygın eritemli ya da livid renkli deri döküntüsü, büllöz lezyonlar, gözlerde yanma, deride soyulma, ateşin eşlik ettiği ciddi deri reaksiyonu
Nitazoksanid	**Sık: ?** **Nadir:** Alopesi, kaşıntı, ürtiker

ANTİVİRALLER	
Remdesivir	**Sık: ?** **Nadir:** Deri döküntüleri
Oseltamivir/Umifenovir	**Sık: ?** **Nadir:** Ürtiker, anjioödem, anaflaksi, EM, SJS/TEN, anjioödem, idiosenkratik kutanöz reaksiyonlar.
Favipiravir	**Sık: ?** **Nadir:** Aşırı duyarlılık reaksiyonları
Ribavirin	**Sık: ?** **Nadir:** Ürtiker, makülopapüler erupsiyon, SJS, fiks ilaç erupsiyonu, akneiform erupsiyon, alopesi, lokalize skleroderma, makulopapüler ve ekzematöz lezyonlar, kserozis, kaşıntı
Lopinavir/Ritanavir ve diğer antiretroviral ajanlar	**Sık:** *Morbiliform ilaç döküntüsü* **Nadir:** *AGEP, alopesi, ürtiker, anjioödem, EM, SJS, TEN,* eritroderma, enjeksiyon alanı reaksiyonları: kist, nodül, endürasyon, skleroderma-benzeri lezyonlar, likenoid ilaç allerjisi, lipodistrofi, annuler eritem, fotosensitivite, tırnak, oral mukoz ve deride hiperpigmentasyon, kaşıntı, alopesi, paronişi, ürtiker, haşere hipersensitivitesi
Kamostat mesilat	Kaşıntı, deride ve konjunktivada sarı renk değişikliği
ANTİENFLAMATUVAR – İMMUNOMODÜLATÖRLER	
Kolşisin	Yaygın, dallanma özelliğinde, viyolase, morbiliform döküntü, likenoid ilaç erupsiyonu, alopesi, TEN, eritematöz büllöz ve eritema nodozum benzeri lezyonlar

Rekombinan interferonlar	**Sık:** Saç dökülmesi, kaşıntı, kserozis, enjeksiyon yeri reaksiyonu **Nadir:** Jinjivit, psoriasis alevlenmesi, makulopapüler döküntü, ağız kuruluğu, eritematöz döküntü, ürtiker, anjioödem, anafilaksi, psoriasis, ekzematöz ilaç reaksiyonu, sarkoidoz, lupus, kutanöz vaskülitik lezyonlar, likenoid ilaç reaksiyonu
Kortikosteroidler	*Deri atrofisi, akneiform erupsiyon, telenjiektazi, peteşi, ekimoz, stria, hirsutizm,* kaşıntı, follikülit, papüler ve püstüler döküntüler, geçici hafif ya da orta şiddetli kaşıntı, kserozis, ödem, ürtiker
Tosilizumab	**Sık: ?** **Nadir:** *Anafilaksi, morbiliform döküntü, ekzematöz döküntü, eritroderma, lökositoklastik vaskülit, papülopüstüler erupsiyon, psoriasiform dermatit, SJS,* deri enfeksiyonları, kaşıntı
Kanakinumab	**Sık: ?** **Nadir:** Ürtiker, DRESS, anaflaksi
Anakinra	Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları, deri enfeksiyonları; yara yeri enfeksiyonu ve sellülit
Barisitinib ve diğer JAK inhibitörleri	Palmoplantar püstülozis benzeri erupsiyon, herpes zoster, herpes simpleks aktivasyonu, melanoma ve melanom dışı deri kanserleri, anjiödem, ürtiker
Anti-TNF biyolojikler	İnfüzyon ve enjeksiyon alanı reaksiyonları, psoriasis ve psoriasiform lezyonlar, lupus benzeri sendrom, kutanöz vaskülit, kutanöz enfeksiyonlar,

	ekzematöz reaksiyonlar, likenoid erupsiyonlar, granulomatöz reaksiyonlar, kutanöz lenfoma, epitelial deri kanserleri ya da melanoma
IVIG	**Nadir:** Anaflaktik reaksiyon, fasiyal vaskülitik döküntü, ürtiker, peteşi makülopapüler erupsiyon, ekzema, EM, alopesi
İmmün checkpoint inhibitörleri (PD-1, PD-L1 inhibitörleri)	Kaşıntı, kserozis, alopesi, stomatit, ürtiker, fotosensitivite, vitiligo, hiperhidrozis, eritroderma, saç renk değişiklikleri, bozulmuş deri yara iyileşmesi, periungual pyojenik granulom benzeri lezyonlar, sarkoidoz benzeri reaksiyonlar, granulomatöz pannikülit, granuloma annulare, granulomatöz dermatit
Konvalesan plazma	*Morbiliform döküntü, kaşıntı, geçici eritem*
Aşılar	Ürtiker, skleroderma, enjeksiyon bölgesinde makulopapüler döküntü

AGEP; Acute generalized exanthematous pustulosis, EM; Erythema multiforme, SJS; Steven Johnson Syndrome, TEN; Toxic Epidermal Necrolysis, DRESS; Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, IVIG; Intravenous Immunglobulin G, JAK; Janus kinase, PD-1; Programmed death 1, PD-L1; programmed death ligand 1.

Not: İtalik yazılanlar bildirilmiş yan etkiler, diğerleri potansiyel yan etkidir.

Şekil 11. COVID-19 tedavisine bağlı bildirilmiş çeşitli dermatolojik yan etkiler gösterilmiştir.

Şekil 11. COVID-19 tedavisine bağlı bildirilmiş çeşitli dermatolojik yan etkiler. A-C; Hidroksiklorokine bağlı Akut jeneralize ekzantematöz püstülosis(AGEP), D;Tosilizumaba bağlı toksik eritroderma, E; Lopinavir/Ritonavir, ya da hidroksiklorokine bağlı urtikarial vaskülit, F; Hidroksiklorokine bağlı DRESS sendromu, G-H; Lopinavir/Ritonavir, ya da hidroksiklorokine bağlı AGEP ve eritema multiforme benzeri lezyonlar

KİŞİSEL GÖRÜŞLER

Bu hastalığın polimorfik mukokutanöz belirtileri hakkında her geçen gün birçok yeni bilgiler öğreniyoruz. Kutanöz bulgulara ilişkin tüm makaleler Nottingam Üniveristesinin ilgili web sayfasında güncellenmiş makaleler ile sınıflandırılarak düzenli olarak paylaşılmaktadır.
(https://www.nottingham.ac.uk/research/groups/cebd/resources/coronavirusresource/skin-manifestations.aspx)

Ancak hala cevaplanması gereken bana göre 4 ana soru var;

1) COVID-19 hastalarında deri döküntülerinin insidansı hala belirsizdir. İtalyan kohortundakibu oran % 20.4 (15) Çin kohortunda ise %0.2'sinde (14) olarak belirtilmiştir. İnsidans konusunda ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

2) Hastalık süresince hastalara birçok ilaç kullanılmakta olup bazı döküntülerin ilaçlara bağlı olması da mümkün gibi görünmektedir. Örneğin kullanılan antimalarial, antiviral ve azitromisine bağlı makulopapüler döküntüler, vasopressörler bağlı olarak akral purpurik döküntülerde ortaya çıkabilmektedir. Ayrıca, etkili ilaçlar bulunduğunda ve spesifik tedavi algoritmalarında yer aldığında, bu ilaçlar yeni kutanöz yan etkiler de oluşturabilirler. Bu nedenlerle kesin COVID-19 tanısı konmamış hastalardaki bu 5 tip döküntüde ilaç reaksiyonları da dahil diğer olası nedenlerin dışlanması gerekmektedir. Bugüne kadar veziküler, makülopapüler ve purpurik lezyonlardan deri PCR incelemesi yapılmış ve sadece retiform purpurik lezyonlarda SARS-CoV-2 PCR testi pozitif saptanmıştır. Dolayısıyla bu döküntülerden hangisi ya da hangilerinin SARS-CoV-2 enfeksiyonuna özgü olup olmadığı bilinmemektedir. Bu ikilemlerin çözülmesi için daha fazla histopatolojik ve deri SARS-CoV-2PCR incelemesinin olduğu yayına ihtiyaç vardır.

3) Diğer bir soru da eğer spesifik COVID-19 kutanöz belirtileri varsa? herhangi bir klinik değere sahip olup olmadığının belirlenmesidir. Örneğin, bir hastanın SARS-CoV-2 ile enfekte olduğunu düşündüren spesifik erken kutanöz anormallikler var mı? Erken enfeksiyon için patognomonik olan kutanöz belirtiler varsa, bu bulgular test yapılabilirliğinin kısıtlı olduğu bölgelerde test yerine teşhis için yeterli olabilir mi? Ayrıca, daha şiddetli bir seyri öngörüp potansiyel olarak erken agresif müdahaleye teşvik edebilecek kutanöz belirtiler var mı? Chilblain benzeri akral lezyonlar, purpurik, EM benzeri akral lezyonlar veatipik şiddetli Kawasaki hastalığı benzeri multipl enflamatuvar sendromu daha çok asemptomatik ya da hafif şiddetli çocuk ve genç olgularda, akroiskemik ve makülopapüler döküntüler daha çok erişkin/ yaşlı, daha ileri evredeki ve daha ciddi olgularda saptanmıştır. Bazı olgularda ürtiker ve ateş kombinasyonu da bir erken dönem semptomu olarak değerlendirilebilir (26). Bu tür soruları cevaplamak için, mümkün olduğunca kesin tanı almış hastada ortaya çıkan kutanöz bulguları iyi dökümante etmek çok önemli olacaktır.

(4) Bir diğer konu da SARS-CoV-2 virüsünün latent özelliği olup olmaması da henüz netleşmiş bir konu değildir. SARS-CoV-2'nin fonksiyonel reseptörü olan ACE2 ekspresyonunun obezlerde adipositlerde arttığı ve adipositlerin virüs için hem potansiyel hedef hem de rezervuar görevi olabileceğinden

bahsedilmektedir (71). İmmunolojik bir hücre olan adipositler virüs için olası rezervuar görevi dışında, var ise latent özelliği için de dorman olarak kaldığı alanlar olabilir. Virüse karşı koruyucu immunite ne kadar sürüyor? Belki altı ay sonra bu koruyuculuk kayboluyor. Hem olabilecek latent özellik hem de olabilecek kısa sürekli koruyucu immunite nedeniyle virüs ile enfekte olmuş kişilerde ileri dönemlerde aktif hastalıkta da bildirilen vaskülopatik ya da vaskülitik lezyonlar da tüm bulgular ya da yeni bazı otoimmun olaylar ile karşılaşabiliriz.

Sonuçta COVID-19 ile ilişkisi kesinleşen bazı mukokutanöz bulguların erken tanı, hastalık seyri ve tedaviye rehberlik sağlayabilecek klinik ipuçları olabileceğini ve bu özellikleri ile tanı ve takip algoritmaları içinde yer alabileceğini düşünüyorum.

KAYNAKLAR

1. Y.R. Guo, Q.D. Cao, Z.S. Hong, Y.Y. Tan, S.D. Chen, H.J. Jin, K.S. Tan, D.Y. Wang, Y. Yan, The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak–an update on the status, Mil. Med. Res. 13 (March (1)) (2020) 11.
2. World Health Organization, Coronavirus Disease (COVID-19) Outbreak Situation [Internet] [cited 2020 Apr 22]. Available from:, World Health Organization, 2020. https://covid19.who.int/.
3. Zhou Y, Yang Y, Huang J, Jiang S, Du L. Advances in MERS-CoV Vaccines and Therapeutics Based on the Receptor-Binding Domain. Viruses. 2019 Jan 14; 11 (1).
4. Tan W, Zhao W, Ma X, et al. A Novel Coronavirus Genome Identified in a Cluster of Pneumonia Cases — Wuhan, China 2019_2020, Notes from the Field, China CDC Weekly
5. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. N Engl J Med. 2020; 382(8): 727_733.
6. Li MY, Li L, Zhang Y, Wang XS. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. Infect Dis Poverty. 2020; 9 (1): 45.
7. Xue X , Mi Z, Wang Z, Pang Z, LiuH , Zhang FHigh Expression of ACE2 on the Keratinocytes Reveals Skin as a Potential Target for SARS-

CoV-2 J Invest Dermatol . 2020 May 23; S0022-202X(20) 31602-X.doi: 10.1016/j. jid. 2020.05.087. Online ahead of print.
8. Lan J, Song Z, BS,Xiaoping Miao X et al. Skin damage among health care workers managing coronavirus disease-2019. J Am Acad Dermatol 2020 May; 82 (5): 1215–1216.
9. Lin P, Zhu S, Huang Y, et al. Adverse skin reactions among healthcare workers during the coronavirus disease 2019 outbreak: a survey in Wuhan and its surrounding regions. Br J Dermatol 2020. April doi.org/10.1111/bjd.19089
10. Jiang Q, Song S, Zhou J, et al. The Prevalence, Characteristics, and Prevention Status of Skin Injury Caused by Personal Protective Equipment Among Medical Staff in Fighting COVID-19: A Multicenter, Cross-Sectional Study. Adv Wound Care (New Rochelle) 2020.
11. Campanati A, Brisigotti V, Diotallevi F, D'Agostino GM, Paolinelli M, Radi G, Rizzetto G, Sapigni C, Tagliati C, Offidani A.Active implications for dermatologists in "SARS-CoV-2 era": Personal experience and review of literature. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020 May 19. doi: 10.1111/jdv.16646. [Epub ahead of print]. Review / commentary. https://doi.org/10.1111/jdv.16646
12. Madigan LM, Micheletti RG, Shinkai K. How dermatologists can learn and contribute at the leading edge of the COVID-19 global pandemic. JAMA Dermatol. 2020 Apr 30. doi: 10.1001/jamadermatol. 2020.1438. [Epub ahead of print] No abstract available. Editorial. https://doi.org/10.1001/jamadermatol. 2020.1438
13. Zheng Y, Lai W. Dermatology staff participate in fight against Covid-19 in China. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020 Mar 23. doi:10.1111/jdv.16390. [Epub ahead of print].
14. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020;382(18):1708_1720 15. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective [published online ahead of print, 2020 Mar 26]. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020;10.1111/jdv.16387. doi:10.1111/jdv.16387
16. Galván Casas C, Català A, Carretero Hernández G, et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases [published online ahead of print, 2020 Apr 29]. Br J Dermatol. 2020;10.1111/bjd.19163. doi:10.1111/bjd.19163

17. Marzano AV, Cassano N, Genovese G, Moltrasio C, Vena GA.Cutaneous manifestations in patients with COVID-19: A preliminary review of an emerging issue.Br J Dermatol. 2020 Jun 1. doi: 10.1111/bjd.19264. [Epub ahead of print]. Review. https://doi.org/10.1111/bjd.19264
18. Kaur I, Sharma A, Jakhar D, Das A, Aradhya SS, Sharma R, Jindal V, Mhatre M. Coronavirus disease (COVID-19): An updated review based on current knowledge and existing literature for dermatologists. Dermatol Ther. 2020 May 24. doi: 10.1111/dth.13677. [Epub ahead of print]. Review. https://doi.org/10.1111/dth.13677
19. Suchonwanit P, Leerunyakul K, Kositkuljorn C. Diagnostic and prognostic values of cutaneous manifestations in COVID-19.Dermatol Ther. 2020 May 23:e13650. doi: 10.1111/dth.13650. [Epub ahead of print] No abstract available. Commentary/review. https://doi.org/10.1111/dth.13650
20. De Giorgi V, Recalcati S, Jia Z, Chong W, Ding R, Deng Y, Scarfi F, Venturi F, Trane L, Gori A, Silvestri F, Gao XH, Lotti T. Cutaneous manifestations related to coronavirus disease 2019 (COVID-19): A prospective study from China and Italy. J Am Acad Dermatol. 2020 May 19. pii: S0190-9622(20)30941-5. doi: 10.1016/j.jaad.2020.05.073. [Epub ahead of print] No abstract available. Prospective cross-sectional study. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.05.073
21. Guarneri C, Venanzi Rullo E, Gallizzi R, Ceccarelli M, Cannavò SP, Nunnari G. Diversity of clinical appearance of cutaneous manifestations in the course of COVID-19. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020 May 22. doi: 10.1111/jdv.16669. [Epub ahead of print]. Case series. https://doi.org/10.1111/jdv.16669
22. Jia JL, Kamceva M, Rao SA, Linos E. Cutaneous manifestations of COVID-19: A preliminary review.J Am Acad Dermatol. 2020 May 15. pii: S0190-9622(20)30924-5. doi: 10.1016/j.jaad.2020.05.059. [Epub ahead of print] No abstract available. Review. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.05.059
23. Ortega-Quijano D, Jimenez-Cauhe J, Selda-Enriquez G, Fernandez-Guarino M, Fernandez-Nieto D. Algorithm for the classification of Covid-19 rashes. J Am Acad Dermatol. 2020 May 14. pii: S0190-9622 (20) 30865-3. doi: 10.1016/j.jaad.2020.05.034. [Epub ahead of print] No abstract available. Diagnostic algorithm. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.05.034

24. Young S, Fernandez AP. Skin manifestations of COVID-19. Cleve Clin J Med. 2020 May 14. doi: 10.3949/ccjm.87a.ccc031. [Epub ahead of print]. Review. https://doi.org/10.3949/ccjm.87a.ccc031
25. Ghazal S, Litvinov IV, Aljahani N, Jfri A, Netchiporouk E. Cutaneous manifestations of coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection - What do we know so far? J Cutan Med Surg. 2020 May 11:1203475420928375. doi: 10.1177/1203475420928375. [Epub ahead of print] No abstract available. Review. https://doi.org/10.1177/1203475420928375
26. Wollina U, Karadağ AS, Rowland-Payne C, Chiriac A, Lotti T. Cutaneous signs in COVID-19 patients: A review.Dermatol Ther. 2020 May 10. doi: 10.1111/dth.13549. [Epub ahead of print]. Review. https://doi.org/10.1111/dth.13549
27. Tang K, Wang Y, Zhang H, Zheng Q, Fang R, Sun Q. Cutaneous manifestations of the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): a brief review. Dermatol Ther. 2020 May 7. doi: 10.1111/dth.13528. [Epub ahead of print]. Review.https://doi.org/10.1111/dth.13528
28. Gianotti R, Zerbi P, Dodiuk-Gad RP. Clinical and histopathological study of skin dermatoses in patients affected by COVID-19 infection in the Northern part of Italy. J Dermatol Sci. 2020 Apr 30. pii: S0923-1811(20)30143-2. doi: 10.1016/j. jdermsci. 2020.04.007. [Epub ahead of print] No abstract available. Case reports & commentary. https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2020.04.007
29 Sachdeva M, Gianotti R, Shah M, Lucia B, Tosi D, Veraldi S, Ziv M, Leshem E, Dodiuk-Gad RP. Cutaneous manifestations of COVID-19: Report of three cases and a review of literature. J Dermatol Sci. 2020 Apr 29. pii: S0923-1811(20) 30149-3. doi: 10.1016/j. jdermsci. 2020.04.011. [Epub ahead of print]. Review. https://doi.org/10.1016/j. jdermsci. 2020.04.011
30. Suchonwanit P, Leerunyakul K, Kositkuljorn C. Cutaneous manifestations in COVID-19: Lessons learned from current evidence. J Am Acad Dermatol. 2020 Apr 24. pii: S0190-9622 (20) 30710-6. doi: 10.1016/j. jaad.2020.04.094. [Epub ahead of print] No abstract available. Commentary. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.04.094
31. Tammaro A, Adebanjo GAR, Parisella FR, Pezzuto A, Rello J. Cutaneous manifestations in COVID-19: the experiences of Barcelona and Rome. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020 Apr 24. doi: 10.1111/jdv.16530. [Epub ahead of print]. Case series. https://doi.org/10.1111/jdv.16530

32. Grant-Kels JM, Sloan B, Kantor J, Elston DM. Letter from the Editors: Big data and cutaneous manifestations of COVID-19. J Am Acad Dermatol. 2020 Apr 16. pii: S0190-9622 (20)30663-0. doi: 10.1016/j. jaad. 2020.04.050. [Epub ahead of print] No abstract available. Editorial. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.04.050
33. Mahé A, Birckel E, Krieger S, Merklen C, Bottlaender L. A distinctive skin rash associated with coronavirus disease 2019? J Eur Acad Dermatol Venereol 2020 Apr 15. doi:10.1111/jdv.16471
34. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. Lancet. 2020 May 13 doi: 10.1016/S0140-6736 (20)31103-X [Epub ahead of print]
35. Russell M Viner, Elizabeth Whittaker. Kawasaki-likedisease: emerging complication during the COVID-19 pandemic Lancet. 2020 May 13 doi: 10.1016/S0140-6736 (20)31129-6 [Epub ahead of print]
36. Teresa R. Hennon, Michelle D. Penque, Rabheh Abdul-Aziz, Omar S. Alibrahim, Megan B. McGreevy, Andrew J. Prout, Beverly A. Schaefer, Steven J. Ambrusko, John V. Pastore, Stephen J. Turkovich, Oscar G. Gomez-Duarte, Mark D. Hicar. COVID-19 associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) guidelines; a Western New York approach. Prog Pediatr Cardiol. 2020 May 23 : 101232. doi: 10.1016/j.ppedcard.2020.101232 [Epub ahead of print]
37. Suowen Xu, Mingwu Chen, Jianping Weng. COVID-19 and Kawasaki disease in children Pharmacol Res. 2020 Sep; 159: 104951. Published online 2020 May 25. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104951
38. Martín Carreras-Presas C, Amaro Sánchez J, López-Sánchez AF, Jané-Salas E, Somacarrera Pérez ML. Oral vesiculobullous lesions associated with SARS-CoV-2 infection. Oral Dis. 2020 May 5. doi: 10.1111/odi.13382. [Epub ahead of print]. Case reports. https://doi.org/10.1111/odi.13382
39. Routray S, Mishra P. A probable surge in oral lichen planus cases under the aura of coronavirus in females in India Oral Oncol. 2020 Apr 15:104714. doi: 10.1016/j.oraloncology.2020.104714. [Epub ahead of print] No abstract available. Letter. https://doi.org/10.1016/-j.oraloncology. 2020.104714
40. Ehsani AH, Nasimi M, Bigdelo Z. Pityriasis rosea as a cutaneous manifestation of COVID-19 infection. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020 May 2. doi: 10.1111/jdv.16579. [Epub ahead of print]. Case report.

https://doi.org/10.1111/jdv.16579
41. Torrelo A, Andina D, Santonja C, Noguera-Morel L, Bascuas-Arribas M, Gaitero-Tristán J, Alonso-Cadenas JA, Escalada-Pellitero S, Hernández-Martín Á, de la Torre-Espi M, Colmenero I. Erythema multiforme-like lesions in children and COVID-19. Pediatr Dermatol. 2020 May 23. doi: 10.1111/pde.14246. [Epub ahead of print]. Case reports. https://doi.org/10.1111/pde.14246
42. Krajewski PK, Szepietowski JC, Maj J. Cutaneous hyperesthesia: a novel manifestation of COVID-19. Brain Behav Immun. 2020 May 25. pii: S0889-1591(20)31079-5. doi: 10.1016/j.bbi.2020.05.064. [Epub ahead of print] No abstract available. Letter.
https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.05.064
43. Taşkın B, Vural S, Altuğ E, Demirkesen C, Kocatürk E, Çelebi İ, Ferhanoğlu B, Alper S. COVID-19 presenting with atypical Sweet's syndrome J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020 May 26. doi: 10.1111/jdv.16662. [Epub ahead of print]. Case report.
https://doi.org/10.1111/jdv.16662
44. Dominguez-Santas M, Diaz-Guimaraens B, Garcia Abellas P, Moreno-Garcia Del Real C, Burgos-Blasco P, Suarez-Valle A. Cutaneous small-vessel vasculitis associated with novel 2019 coronavirus SARS-CoV-2 infection (COVID-19). J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020 May 26. doi: 10.1111/jdv.16663. [Epub ahead of print]. Case report.
https://doi.org/10.1111/jdv.16663
45. Labé P, Ly A, Sin C, Nasser M, Chapelon-Fromont E, Ben Saïd P, Mahé E. Erythema multiforme and Kawasaki disease associated with COVID-19 infection in children. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020 May 26. doi: 10.1111/jdv.16666. [Epub ahead of print]. Case reports.
https://doi.org/10.1111/jdv.16666
46. Leis-Dosil VM, Sáenz Vicente A, Lorido-Cortés MM. Eosinophilic panniculitis associated with COVID-19. Actas Dermosifiliogr. 2020 May 22. pii: S0001-7310(20)30163-0. doi: 10.1016/j.ad.2020.05.003. [Epub ahead of print] Spanish, English. No abstract available. Case report.
https://doi.org/10.1016/j.ad.2020.05.003
47. Wambier CG, Vaño-Galván S, McCoy J, Gomez-Zubiaur A, Herrera S, Hermosa-Gelbard Á, Moreno-Arrones OM, Jiménez-Gómez N, González-Cantero A, Pascual PF, Segurado-Miravalles G, Shapiro J, Pérez-García B, Goren A. Androgenetic alopecia present in the majority

of hospitalized COVID-19 patients - the "Gabrin sign". J Am Acad Dermatol. 2020 May 21. pii: S0190-9622(20)30948-8. doi: 10.1016/j.jaad.2020.05.079. [Epub ahead of print] No abstract available. Cross-sectional study. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.05.079

48. Goren A, Vano-Galvan S, Wambier CG, McCoy J, Gomez-Zubiaur A, Moreno-Arrones OM, Shapiro J, Sinclair R, Gold MH, Kovacevic M, Mesinkovska NA, Goldust M, Washeni K. A preliminary observation: male pattern hair loss among hospitalized COVID-19 patients in Spain-A potential clue to the role of androgens in COVID-19 severity.J Cosmet Dermatol. 2020 Apr 16. doi: 10.1111/jocd.13443. [Epub ahead of print]. Cross-sectional study.https://doi.org/10.1111/jocd.13443
49. Elsaie ML, Youssef EA, Nada HA. Herpes zoster might be an indicator for latent COVID 19 infection. Dermatol Ther. 2020 May 23:e13666. doi: 10.1111/dth.13666. [Epub ahead of print]. Case reports. https://doi.org/10.1111/dth.13666
50. Ordieres-Ortega L, Toledo-Samaniego N, Parra-Virto A, Fernández-Carracedo E, Lavilla-Olleros C, Demelo-Rodríguez P. Atypical erythema nodosum in a patient with COVID-19 pneumonia. Dermatol Ther. 2020 May 23:e13658. doi: 10.1111/dth.13658. [Epub ahead of print] No abstract available. Case report. https://doi.org/10.1111/dth.13658
51. Mayor-Ibarguren A, Feito-Rodriguez M, Quintana Castanedo L, Ruiz-Bravo E, Montero Vega D, Herranz-Pinto P. Cutaneous small vessel vasculitis secondary to COVID-19 infection: A case report. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020 May 22. doi: 10.1111/jdv.16670. [Epub ahead of print]. Case report. https://doi.org/10.1111/jdv.16670
52. Cohen AJ, DiFrancesco MF, Solomon SD, Vaduganathan M. Angioedema in COVID-19. Eur Heart J. 2020 May 22. pii: ehaa452. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa452. [Epub ahead of print] No abstract available. Case report. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa452
53. Kalner S, Vergilis IJ. Periorbital erythema as a presenting sign of Covid-19. JAAD Case Rep. 2020 May 11. doi: 10.1016/j.jdcr. 2020.05.001. [Epub ahead of print] No abstract available. Case reports. https://doi.org/10.1016/j. jdcr. 2020.05.001

54 Castelnovo L, Capelli F, Tamburello A, Maria Faggioli P, Mazzone A. Symmetric cutaneous vasculitis in COVID-19 pneumonia J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020 May 7. doi: 10.1111/jdv.16589. [Epub ahead of print]. Case reports. https://doi.org/10.1111/jdv.16589

55. Stefaniak AA, Bia_ynicki-Birula R, Krajewski P, Matusiak _, Goldust M, Szepietowski JC. Itch in the era of COVID-19 pandemic: an unfolding scenario. Dermatol Ther. 2020 May 1:e13477. doi: 10.1111/dth.13477. [Epub ahead of print]. Systematic review. https://doi.org/10.1111/dth.13477
56. Wu P, Liang L, Chen C, Nie S. A child confirmed COVID-19 with only symptoms of conjunctivitis and eyelid dermatitis. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2020 Apr 24. doi: 10.1007/s00417-020-04708-6. [Epub ahead of print] No abstract available. Case report. https://doi.org/10.1007/s00417-020-04708-6
57. Chapman Wei , Adam J. Friedman. COVID-19 Pandemic: Are There Unique Cutaneous Manifestations in Patients Infected With SARS-CoV-2?. J Drugs Dermatol May 2020 | Volume 19 (Issue 5) Features 554
58. Fernandez-Nieto D, Ortega-Quijano D, Jimenez-Cauhe J, Burgos-Blasco P, de Perosanz-Lobo D, Suarez-Valle A, Cortes-Cuevas JL, Carretero I, Garcia Del Real CM, Fernandez-Guarino M. Clinical and histological characterization of vesicular COVID-19 rashes: A prospective study in a tertiary care hospital. Clin Exp Dermatol. 2020 May 8. doi: 10.1111/ced.14277. [Epub ahead of print]. Prospective observational study. https://doi.org/10.1111/ced.14277
59. Ahouach B , Harant S , Ullmer A , Martres P , Bégon E, Blum L , Tess O, Bachmeyer C. Cutaneous Lesions in a Patient With COVID-19: Are They Related?. Br J Dermatol 2020 Apr 30; 10.1111/bjd. 19168. doi: 10.1111/bjd.19168. Online ahead of print.
60. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases [published online ahead of print, 2020 Apr 15]. Transl Res. 2020; S1931-5244(20)30070-0. doi:10.1016/j.trsl.2020.04.007
61. Guarino M. Clinical and histological characterization of vesicular COVID-19 rashes: A prospective study in a tertiary care hospital. Clin Exp Dermatol. 2020 May 8. doi: 10.1111/ced.14277. [Epub ahead of print]. Prospective observational study. https://doi.org/10.1111/ced.14277
62. Nandini Sethuraman N, Sundararaj Stanleyraj Jeremiah S, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. JAMA. Published online

May 6, 2020. doi:10.1001/jama.2020.8259'
63. Torres-Navarro I, Abril-Pérez C, Roca-Ginés J, Sánchez-Arráez J, Botella-Estrada R. A case of cefditoren-induced Acute Generalized Exanthematous Pustulosis during COVID-19 pandemics. Severe Cutaneous Adverse Reactions (SCARs) are an issue. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020 May 26. doi: 10.1111/jdv.16664. [Epub ahead of print]. Case report. https://doi.org/10.1111/jdv.16664
64. Sakaida T, Isao T, Matsubara A, Nakamura M, Morita A. Unique skin manifestations of COVID-19: Is drug eruption specific to COVID-19? J Dermatol Sci. 2020 May 16. doi: 10.1016/j. jdermsci. 2020.05.002. [Epub ahead of print]. Case report. https://doi.org/10.1016/j. jdermsci. 2020.05.002
65. Skroza N, Bernardini N, Balduzzi V, Mambrin A, Marchesiello A, Michelini S, Tolino E, Proietti I, Di Cristofano C, Petrozza V, Potenza C. A late onset widespread skin rash in a previous Covid-19 infected patient: viral or multidrug effect? J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020 May 18. doi: 10.1111/jdv.16633. [Epub ahead of print]. Case report. https://doi.org/10.1111/jdv.16633
66. Litaiem N, Hajlaoui K, Karray M, Slouma M, Zeglaoui F. Acute generalized exanthematous pustulosis after COVID-19 treatment with hydroxychloroquine. Dermatol Ther. 2020 May 13: e13565. doi: 10.1111/dth.13565. [Epub ahead of print] No abstract available. Case report. https://doi.org/10.1111/dth.13565
67. Sernicola A, Carnicelli G, Di Fraia M, Chello C, Furlan C, Muharremi R, Paolino G, Grieco T. "Toxic erythema" and eosinophilia associated to tocilizumab therapy in a COVID-19 patient. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020 May 9. doi: 10.1111/jdv.16620. [Epub ahead of print]. Case report. https://doi.org/10.1111/jdv.16620
68. Robustelli Test E, Vezzoli P, Carugno A, Raponi F, Gianatti A, Rongioletti F, Sena P. Case report. Acute generalized exanthematous pustulosis with erythema multiforme-like lesions in a COVID-19 woman. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020 May 9. doi: 10.1111/jdv.16613. [Epub ahead of print].https://doi.org/10.1111/jdv.16613
69. Mauro Grandolfo, Paolo Romita, Domenico Bonamonte, Gerardo Cazzato, Katharina Hansel, Luca Stingeni, Claudio Conforti, Roberta Giuffrida, Caterina Foti. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome to hydroxychloroquine, an old drug in the

spotlight in the COVID_19 era. Dermatol Ther. 2020 May 22 : e13499. doi: 10.1111/dth.13499
70. Türsen U, Türsen B, Lotti T Cutaneous Sıde-Effects of the Potential COVID 19 Drugs .Dermatol Ther 2020 May 1;e13476. doi: 10.1111/dth. 13476. Online ahead of print.
71. Kruglikov IL, Scherer PE. The role of adipocyte-like cells in the severity of COVID-19 infections. Obesity (Silver Spring) 2020 Apr 27;10.1002/oby. 22856.doi: 10.1002/oby.22856.

TABLO VE ŞEKİLLER

Tablo 1. COVID-19 KKE nedenli dermatolojik bulgular
Tablo 2. SARS- CoV-2 ilişkili dermatolojik bulgular
Tablo 3. COVID ilişkili erken ve geç dönem dermatolojik bulguların olası mekanizmaları ve histopatolojik özellikleri
Tablo 4. COVID-19 tedavisinde kullanılan ajanların potansiyel tüm mukokutanöz yan etkileri

Şekil 1A. KKE kullanımına bağlı deri hasarı bulguları
Şekil 1B. KKE kullanımına bağlı deri hasarı bulguları
Şekil 1C. KKE kullanımına bağlı deri hasarı bulguları ve alevlendirdiği hastalıklar
Şekil 2A-J. Akral Eritem, Vezikül Püstül (Psödochilblain=COVID Parmağı)
Şekil 3A-T. Makulopapüler erupsiyonlar. A-C; Pitriasis rosea benzeri, D-G; Perifolliküler erupsiyon, H-L; Eritema multiforme benzeri erupsiyon, M-N; Psödoveziküler ya da eritema elevatum benzeri erupsiyon, O-Ö; purpurik erupsiyonlar, P-T; Morbilliform erupsiyon
Şekil 4A-F. Urtikaryal erupsiyonlar
Şekil 5A-L. Papüloveziküler erupsiyonlar
Şekil 6A-F. Livedo, retiform purpura, nekrotik lezyonlar
Şekil 7. COVID-19 dermatolojik bulgularının hastalığın evrelerine göre görülme zamanları
Şekil 8. COVID-19 kutanöz bulgularını için bir tanısal algoritma
Şekil 9. Atipik Kawasaki Hastalığı (Multisistem Enflamatuvar Sendrom)
Şekil 10A-D. Oral mukoza lezyonları
Şekil 11. COVID-19 tedavisine bağlı bildirilmiş çeşitli dermatolojik yan etkiler. A-C; Hidroksiklorokine bağlı Akut jeneralize ekzantematöz püstülosis (AGEP), D; Tosilizumaba bağlı toksik eritroderma, E; Lopinavir/Ritonavir ya da hidroksiklorokine bağlı urtikarial vaskülit, F; Hidroksiklorokine bağlı DRESS sendromu, G-H; Lopinavir/Ritonavir ya da hidroksiklorokine bağlı AGEP ve eritema multiforme benzeri lezyonlar.

TÜRK TABİPLERİ BİRLİĞİ
BURSA TABİP ODASI

BÖLÜM 24

COVID-19 ve Endokrin Sistem Hastalıkları

Prof. Dr. Canan ÖZYARDIMCI ERSOY

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları
Bilim Dalı

ÖZET
GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER
COVID-19 VE DİABETES MELLİTUS
COVID-19 VE OBEZİTE
COVID-19 VE VİTAMİN D EKSİKLİĞİ
COVID-19 VE ADRENAL YETMEZLİK
COVID-19 VE TİROİD HASTALIKLARI
COVID-19 VE GONADAL HASTALIKLAR
SONUÇLAR
KAYNAKLAR

Anahtar Kelimeler: COVID-19, endokrin sistem, diabetes mellitus, obezite, vitamin D, adrenal yetmezlik, tiroid hastalıkları, gonadal hastalıklar

Keywords: COVID-19, endocrine system, diabetes mellitus, obesity, vitamin D, adrenal insufficiency, thyroid diseases, gonadal diseases

ÖZET

Akut respiratuvar sendrom koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) konakçı hücrelere giriş için anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2)' yi reseptör olarak kullanır. ACE2 reseptörleri başta solunum sistemi olmak üzere endokrin organların da dahil olduğu pek çok farklı dokuda ve organda bulunur. Klinik olarak, dokulardaki ACE2 yoğunluğu o dokudaki veya organdaki hastalığın şiddetini etkileyebilir. Farklı endokrinolojik ve metabolik hastalıklarda var olan artmış proinflamatuar sitokin üretimi ve endotel disfonksiyonu, yeni koronavirüs 2019 hastalığında (New Corona virus disease-2019: COVID-19) da görülür ve bu birliktelikler COVID-19'un prognozunun olumsuz olmasına ve artmış mortaliteye neden olabilir. COVID-19 ile ilgili mevcut bilgilerin çoğu nispeten küçük ölçekli gözlemsel verilere ve vaka bildirimlerine dayanmaktadır ve yeni yayınlanan verilerle hızla güncellenmektedir. Bu yazıda COVID-19 ve endokrin sistem hastalıklarının birbirleri üzerine olası etkileri mevcut literatür bilgilerinin ışığında tartışılacaktır.

COVID-19 AND ENDOCRINE SYSTEM DISEASES

ABSTRACT

Acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) uses angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) as a receptor for entry into host cells. ACE2 receptors are found in many different tissues and organs, including the respiratory system and endocrine organs. Clinically, ACE2 density in tissues can affect the severity of the disease in that tissue or organ. Increased proinflammatory cytokine production and endothelial dysfunction present in different endocrinological and metabolic diseases are also seen in the new Corona virus disease-2019 (COVID-19), and these associations may lead to poor prognosis and increased mortality in COVID-19. Most of the available information about COVID-19 is based on relatively small-scale observational data and case reports and is rapidly being updated with newly published data. In this article, the possible effects of COVID-19 and endocrine system diseases on each other will be discussed in the light of current literature.

GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER

Akut respiratuvar sendrom koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) konakçı hücrelere erişmek için spike (sivri uç) olarak bilinen bir yüzey glikoproteini (peplomer) kullanır. SARS-CoV-2'nin hücrelere giriş için anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2)'yi reseptör olarak kullandığı gösterilmiştir (1, 2). Ayrıca insan hücre yüzeyinde bulunan transmembran serin proteaz 2 (TMPRSS2)'nin, siyalik asit reseptörlerinin, hücre dışı matriks metalloproteinaz indükleyicisi CD147'nin, katepsin B ve L enzimlerinin SARS-CoV-2'nin hücreye girmesine aracılık ettikleri düşünülmektedir (3-5).

SARS-CoV-2'nin hücrelere giriş için kullandığı ACE2 reseptörlerinin başta solunum sistemi olmak üzere kalp, böbrekler, bağırsaklar, serebral nöronlar, endotel, bağışıklık hücreleri ve pankreas da dahil olmak üzere pek çok farklı dokuda ve organda bulunduğu bilinmektedir. Klinik olarak, dokulardaki ACE2 yoğunluğunun o dokudaki veya organdaki hastalığın şiddetini etkileyebileceği düşünülmektedir (1, 6-8).

ACE2 reseptörlerinin akciğerlerde yaygın olması, SARS-CoV-2 virüsünün neden olduğu yeni koronavirüs 2019 hastalığının (New Corona virus disease-2019: COVID-19) sıklıkla şiddetli akut respiratuvar sendrom ile kendini göstermesini açıklamaktadır. Hastalarda en sık görülen semptomlar öksürük, ateş ve nefes darlığıdır. Nadiren bulantı, diyare, koku ve tat duyularında kayıp bildirilmiştir. COVID-19 hastalarında laboratuvar değerlendirmede ise özellikle ciddi hastalıkta ilk başvuruda genellikle lenfositopeni, daha az sıklıkta trombositopeni ve lökopeni görülmektedir. Ayrıca, artmış proinflamatuar sitokinlerin [interlökin (IL)-6, C-reaktif protein, ferritin] ve artmış pıhtılaşma aktivitesinin (yüksek D-dimer düzeyleri) COVID-19'un şiddeti ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (1,6-9). COVID-19 hastalarında yüksek tansiyon, pulmoner embolizm, tromboz, böbrek hastalığı, serebrovasküler ve nörolojik bozuklukların saptanması, genç hastalarda Kawasaki hastalığının görülmesi, SARS-CoV-2'nin endoteli de hedeflediğini göstermektedir. Endotel disfonksiyonunun COVID-19 hastalarında bulunan ortak bir klinik özellik olduğu düşünülmektedir. Endotel disfonksiyonunda endotelin fizyolojik özelliklerini kaybettiği, vazodilatasyon, fibrinoliz ve antiaggregasyon ile ilişkili problemlerin ortaya çıktığı bilinmektedir. Endotel disfonksiyonu aynı zamanda insülin

direnci ve insülin direnci ile ilişkili diyabet, obezite, hipertansiyon, dislipidemi ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklarda da görülen bir durumdur (1, 10-12).

SARS-CoV-2 reseptörlerinin endokrin organlar da dahil olmak üzere birçok organ ve dokuda yaygın olarak bulunması, farklı endokrinolojik ve metabolik hastalıklarda artmış proinflamatuar sitokin üretiminin ve endotel disfonksiyonunun zaten var olması, bu tür komorbiditeleri olanlarda COVID-19'un seyrinin daha olumsuz olmasına ve artmış mortaliteye neden olabilmektedir.

COVID-19 ile ilgili mevcut bilgilerin çoğu küçük ölçekli gözlemsel verilere ve vaka bildirimlerine dayanmaktadır. Ayrıca daha önce farklı koronaviruslere bağlı olarak görülmüş olan "Orta Doğu Solunum Sendromu (MERS-CoV)" ve "Şiddetli Akut Solunum Sendromu (SARS-CoV)" hastalıklarından ve influenza gibi diğer viral hastalıklardan elde edilen klinik veriler ve tecrübelerden de yararlanılmaya çalışılmaktadır.

Bu yazıda COVID-19 ve endokrin sistem hastalıklarının birbirleri üzerine olası etkileri mevcut literatür bilgilerinin ışığında tartışılacaktır, ancak COVID-19 ile ilişkili literatür ve bilgilerin her gün değişebildiği ve güncellendiği unutulmamalıdır.

COVID-19 ve Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus ve COVID-19 birlikteliği 3 farklı yönüyle ele alınabilir.

- Diabetes mellitus, COVID-19 hastalarında sık görülen bir komorbiditedir ve kötü prognoz nedenidir (1, 6-9),
- SARS-CoV-2 enfeksiyonu glisemik kontrolün bozulmasına veya yeni diyabetin açığa çıkmasına neden olabilir (1, 9),
- Pandemi sürecinde diyabetik hastanın takip ve tedavisinde ortaya farklı sorunlar çıkabilir (1, 6-9).

Diabetes mellitusun inflamatuvar bir hastalık olduğu bilinmektedir. Ayrıca diyabette pıhtılaşma ve fibrinoliz arasında dengesizlik de bulunmaktadır. Pıhtılaşma faktörleri artmış, fibrinolitik sistem baskılanmıştır. İnsülin

direnci ve diyabet, endotel disfonksiyonu, artmış trombosit agregasyonu ve aktivasyonu ile ilişkilidir (7). Diyabetiklerde SARS-CoV-2 enfeksiyonu sıklıkla glisemik kontrolü bozar, hiperglisemiye bağlı olarak immün yanıt bozulur, SARS-CoV-2 replikasyonu kontrol edilemez, proinflamatuar sitokinlerin salınımı artar, böylece diyabetin varlığı COVID-19'da daha kötü prognoza neden olabilir. Ayrıca COVID-19'lu diyabetik hastalarda IL-6, C-reaktif protein, ferritin ve D-dimer serum seviyelerinin diyabetik olmayanlara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (7, 9, 13). Bu bulgular sitokin salınımının ve tromboza eğilimin diyabetiklerde daha fazla olmasını ve COVID-19'da görülen olumsuz prognoz eğilimini açıklayabilmektedir.

Diyabetik hastalarda COVID-19'un semptomları diyabetik olmayanlarla benzerdir ancak başlangıçta ateş yüksekliği daha nadir bir bulgu olabilir. Enfeksiyonun başında semptomlar daha hafif gibi görünse de ileri evrelerde genel durumun kötüleşmesi daha hızlı olmaktadır. Enfeksiyona bağlı olarak glisemik kontrolün bozulması, hastaneye ilk başvuru nedeni olabilmektedir. Hipoglisemik veya hiperglisemik aciller gelişirse hastaların genel durumu daha hızlı bozulur (6, 9, 13). COVID-19 olan diyabetiklerde pnömoniye bağlı klinik tablonun sıklıkla medikal tedavilere refrakter olduğu bildirilmektedir. Bu olgularda oksijen desteğine ve yoğun bakım şartlarında izleme daha fazla ihtiyaç duyulmaktadır (1). Yoğun bakımda izlenmesi gereken ciddi enfeksiyonu olanlarda diyabet sıklığı 2 kat fazladır (14). Bir başka çalışma COVID-19'lu diyabetiklerde olumsuz hastalık sonuçlarının diyabetik olmayanlara göre 2.26 kat daha fazla olduğunu göstermektedir (15).

Amerika Birleşik Devletleri'nden yayınlanan bir çalışmada COVID-19 nedeniyle hospitalize edilen 5700 hastada diyabetin %33.8 ile hipertansiyon ve obeziteden sonra en sık eşlik eden 3. sıradaki komorbid hastalık olduğu bildirilmiştir (10). Çin'den yayınlanan bir çalışmada 1099 COVID-19 hastasının % 7.4'ünde diyabet olduğu ve bu oranın ciddi hastalığı olanlarda %16.2'ye kadar yükseldiği, ciddi hastalığı olmayanlarda % 5.7 civarında olduğu bildirilmektedir. Bu çalışmada yoğun bakım ünitesinde izlem gereken, mekanik ventilasyon ihtiyacı olan ve ölüm görülen hastaların %35.8'inde diyabetin eşlik ettiği gösterilmiştir (16). Çin'den yayınlanan 72314 vakadan oluşan büyük bir seride diyabetli hastalar daha yüksek mortaliteye sahip olarak bildirilmektedir, (%7.3 karşı, tüm grupta %2.3), (17). İtalya'dan

yayınlanan serilerde COVID-19 nedeniyle ölen hastalarda diyabetin yüksek oranda eşlik ettiği bildirilmiştir. Bu serilerde mortalite görülen hastaların %20 ve üzerindeki oranlarda diyabetik oldukları vurgulanmıştır (18,19). Bu sonuçlarla, diyabet COVID-19 hastalarında sık görülen bir morbidite ve bağımsız bir prognostik faktördür.

COVID-19'un insülin direncini artırarak ya da Langerhans adacıkları üzerinde doğrudan etkiyle glisemik kontrolü bozabildiği veya yeni başlangıçlı diyabeti indükleyebileceği düşünülmektedir. ACE2 reseptörlerinin hem egzokrin hem de endokrin pankreasta bulunduğu, pankreas adacıklarında bulunan beta (β) hücreleri tarafından ACE2'nin eksprese edildiği bilinmektedir. Pankreas β hücrelerinde antijen aracılı immün yıkımının yanı sıra egzokrin pankreasın virüsle enfekte olması sırasında açığa çıkan tümor nekrozis faktör-alfa (TNF-α) ve interferon gamma (IF-γ) komşu β hücrelerinin yıkımına neden olabilir. Öte yandan COVID-19'da, artan proinflamatuar sitokinlerin IL-6, IL-1β, TNF-α, monosit kemoatraktan protein (MCP)-1 ve uyarılabilir (inducible) protein-10'un katkısıyla insülin duyarlılığı azalabilir. Enfeksiyonlar sırasında stres hormonu kortizolün artışı nedeniyle de insülin direncinin arttığı bilinmektedir (1, 8, 9, 20).

Ayrıca COVID-19'da, pulmoner ACE2'nin aşağı (down) regülasyonuna, azalmış anjiyotensin II degradasyonuna ve artmış aldosteron sekresyonuna sekonder hipokalemi görülebilmektedir. Hipokalemi ve tüm diğer faktörler diyabetik hastalarda glisemik kontrolü kötüleştirebilir. COVID-19'da diyabetik ketoasidoz görülme sıklığı artmıştır (1, 8).

Pandemi döneminde öz bakımı sağlama, tedavi uygulanması ve sağlık ünitelerinde hastaların düzenli takibi sosyal izolasyon, dışarı çıkma kısıtlamaları gibi zorunluluklar nedeniyle kesintilere uğrayabilmektedir. Bu dönemde diyabet gibi kronik bir hastalığın yönetimi, diyet uyumu, düzenli egzersiz ve düzenli ilaç kullanımının sağlanması oldukça zor olabilmektedir. Evde kan glukozu ve özellikle tip 1 diyabetiklerde hiperglisemi varlığında keton takibi önemlidir. Acil durumlar dışında (ayak sağlığını tehdit eden diyabetik ayak durumları, görmeyi tehdit eden retinopatiler, glisemik aciller gibi) rutin kontroller mümkün olduğunca telefon kontağı gibi yollarla sağlanmalı ve hastaların hastane girişleri ve kalabalık teması mümkün olduğunca azaltılmalıdır (6, 9, 21).

Diyabetik hastalarda gelişen COVID-19 enfeksiyonu hafif şiddette ise evden genel durum ve glisemik değerlerin yakın takibi ile izlenebilmektedir. Ancak şiddetli enfeksiyonu varsa hasta hospitalize edilmelidir. Hafif COVID-19'lu hastalar, yeterli düzeyde gıda ve sıvı alımı yapabildikleri sürece daha önce kullandıkları glukoz düşürücü ajanlar ile takip edilebilirler. Ancak bu dönemde yakın kan glukozu takibi yapılmalıdır. Şiddetli enfeksiyon gelişen hastalarda, antidiyabetik tedavide değişiklik gerekebilmektedir. Tedavi değişikliği kararında glisemik durum, hemo dinamik stabilite, beslenme durumu, böbrek fonksiyonları, hipoglisemi riski, ilaç etkileşimleri ve ilaç tedariki gibi faktörler göz önüne alınmalıdır. COVID-19'lu diyabetik hastalarda glukoz düşürücü ilaçlar ile ilgili olası bazı sorunlara dikkat edilmelidir (Tablo 1), (6, 9).

Tablo 1. COVID-19 sırasında antidiyabetik ilaçların kullanımı ve dikkat edilmesi gereken durumlar

Tedavi	COVID-19 sırasında kullanımı	Pratikte dikkat edilmesi gerekenler
Biguanidler (Metformin)	Hipoksi ve akut hastalıkta laktik asidoz riski vardır	Hemodinamik instabilite veya hipoksi saptanan şiddetli enfeksiyonu olan olgularda kesilmelidir
Sülfonilüreler	Oral alım kötü ise veya hidroksiklorokin ya da klorokin ile birlikte kullanımı varsa hipoglisemi riski artar	Yeterli oral gıda alımı sağlanamıyorsa veya hipoglisemi riski varsa kesilmelidir
Tiyazolidinedionlar (Pioglitazon)	Sıvı retansiyonu ve ödem riski vardır, hemodinamik instabilitede kontrendikedir	Hemodinamik instabilitesi olan ciddi hastalıkta, hepatik veya kardiyak disfonksiyonda kesilmelidir
Sodyum glukoz kotransporter-2 (SGLT-2) inhibitörleri	Dehidratasyon ve öglisemik ketoasidoz riski artmıştır	Oral alım tolere edilemiyorsa, hidrasyon yetersizse ya da şiddetli enfeksiyon varsa kesilmelidir
Glukagon benzeri peptid-1 reseptör (GLP-1R) analogları	Gastrointestinal yan etkiler ve aspirasyon riski vardır	Şiddetli enfeksiyonu olanlarda kesilmelidir
Dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörleri	Hipoglisemi riski düşüktür, renal fonksiyon bozukluğunun değişik derecelerinde kullanılabilme imkanı bulunmaktadır	Ciddi kritik hastalığı olmayanlarda kullanımına devam edilebilir
İnsülinler	Hipoglisemi riski nedeniyle sık monitorizasyon gerektirir	Kritik hastalığı olanlarda seçilmesi gereken ilaçtır

Diyabetiklerde kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon ve dislipidemi sıklıkla eşlik eden komorbiditelerdir. Pek çok diyabetik hasta bu hastalıkların tedavisi için farklı ilaçlar kullanmak zorundadır. COVID-19 sırasında bu ilaçların kullanımına devam konusunda bazı noktalara dikkat edilmelidir, (Tablo 2), (6).

Tablo 2. Diyabetiklerde farklı komorbiditelerin tedavisinde kullanılan başlıca farmakoterapilerin COVID-19 sırasında kullanımı

Tedavi	COVID-19 sırasında kullanımı	Pratikte dikkat edilmesi gerekenler
Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEI) ve anjiotensin reseptör blokörleri (ARB)	Enfeksiyona eğilimi artırıp artırmadıkları, inflamatuvar hasarlanmayı azaltıp azaltmadıkları halen tartışmalıdır	Hipotansiyon, hiperkalemi ve akut böbrek hasarı gibi özel bir kontrendikasyon gelişmedikçe kullanılabilir
Aspirin	COVID-19 sırasında kardiyovasküler hastalık riski artmaktadır	Sekonder prevansiyon için aspirin alanlarda kontrendikasyon gelişmedikçe kullanılmaya devam edilir
Statinler	Transaminaz artışı yapabilir, miyozit riskini artırabilir	İlaç devamındaki risk ve yarar hastaya göre bireysel olarak değerlendirilmelidir

Diyabetiklerde COVID-19 için tedavi başlanması gerektiğinde kullanılan ilaçların diyabet ve glisemi kontrolü üzerine etkileri de mutlaka dikkate alınmalıdır, (Tablo 3), (6,9).

Tedavide kullanılan bazı ilaçların immünmodülatör etkilerinden, bazılarının ise antiviral etkilerinden yararlanılmaktadır.

Tablo 3. COVID-19 tedavisinde kullanılan bazı ilaçların diyabetiklerde etkileri

Tedavi	Olası mekanizma	Diyabetiklerde dikkat edilmesi gerekenler
*Hidroksiklorokin ya da klorokin *Klorokine göre daha güvenli yan etki profili, daha potent etki	İmmünmodulatör etki, konak hücrenin endozomal PH'sını artırır, hücreye viral girişi engeller	Hipoglisemi: İnsülin ve insülin salgılatıcıları ile birlikte kullanımda dikkatli olunmalıdır QT aralığının uzaması: Kardiyovasküler komorbid hastalığı olanlarda dikkatli olunmalıdır Azitromisin ile birlikte kullanımda QT aralığının uzaması ve glisemik disregülasyon riskleri artar
Lopinavir/ Ritonavir	Proteaz inhibitörü, antiviral etki, hücreye viral girişi bloke eder	İnsülin direnci artar: Hiperglisemi, glisemik kontrolün bozulması riski vardır Statinlerle etkileşim: Artmış karaciğer ve kas toksisitesi riski vardır
Remdesivir	Adenozin analoğu, antiviral etki, viral replikasyonu inhibe eder	Hepatotoksisite: Statinler ve önceden var olan yağlı karaciğer hastalığı ile birlikte kullanımda dikkatli olunmalıdır
Glukokortikoidler	İmmünmodulatör ve antiinflamatuar etki	İnsülin direnci artar: Hiperglisemi ve sekonder bakteriyel enfeksiyona yatkınlık artar

COVID-19 ve Obezite

Dünya Sağlık Örgütü, obeziteyi COVID-19 için önemli bir risk faktörü olarak değerlendirmektedir. Obezite hastaları sıklıkla solunum mekanizmalarındaki değişiklikler, artmış hava yolu direnci, bozulmuş gaz değişimi, düşük akciğer hacmi ve kas gücü ile karakterize solunum fonksiyon bozukluğuna sahiptir. Obezitede ekspiratuar rezerv hacmi ve fonksiyonel kapasite azalmıştır. Abdominal obezite, özellikle sırtüstü pozisyonda diyafragmatik kapasite azalması ile solunum fonksiyonunu ve ventilasyonu zorlaştırır, kanda oksijen saturasyonu azalır (22-25).

Obeziteli kişiler hipoventilasyonla ilişkili pnömoniye, pulmoner hipertansiyona, kardiyak disfonksiyona ve bozulmuş bağışıklık yanıtı

ile enfeksiyona yatkındırlar. Enfeksiyon varlığında obezitesi olan kişilerin daha ciddi komplikasyonlar geliştirme eğilimi, insülin direnci, kronik inflamatuar durum ve gecikmiş veya yetersiz bağışıklık yanıtı gibi birçok faktöre bağlanabilmektedir (10, 22, 25).

ACE2, insanda adipoz dokuda da eksprese edilir. Renin anjiyotensin aldosteron sisteminin aktivasyonunun, obezite ve viseral adipozite ile ilişkili kardiyak risk patofizyolojisinde önemli rol oynadığı bilinmektedir. SARS-CoV-2, adipoz doku, ACE2 ve renin anjiyotensin aldosteron sistemi arasındaki etkileşim, COVID-19'lu obeziteli hastaların yüksek morbidite ve mortalite riskini kısmen açıklayabilir görünse de daha net verilere ulaşmak için konunun araştırılması gereklidir (22).

ACE2 ve renin anjiyotensin aldosteron sisteminin yanı sıra, adipoz dokunun COVID-19 hastalığının gelişimine ve ilerlemesine katkıda bulunabileceği olası başka mekanizmalar üzerinde de durulmaktadır (26). Bağışıklık sistemi ve adipoz doku arasında karmaşık bir etkileşim bulunmaktadır. İnflamatuar sitokinlerin viseral yağ depolarından aşırı ekspresyonunun bağışıklık yanıtını etkileyebileceği, kemotaksiyi bozabileceği ve makrofaj farklılaşmasını değiştirebileceği bilinmektedir. Epikardiyal ve mediastinal bölgelerde bulunan torasik viseral yağ depolarından salgılanan anti ve proinflamatuar sitokinler arasındaki dengesizliğin şiddetli SARS-CoV-2 hastalarında görülen sitokin fırtınasında rol oynayabileceği düşünülmektedir. Bir adipositokin olan adiponektin düzeyinin, yoğun bakım ünitesindeki kritik hastalarda mortaliteyi öngördüğü bildirilmiştir. Yaşlı bireylerde COVID-19'un daha komplikasyonlu ve kötü prognozlu seyretmesinin, yaşlanmanın viseral yağ birikimi, yağ dokusu iltihabı ve fibrozuna yol açması ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (22, 26). Ancak bu konunun da ileri araştırmalara ihtiyaç gösterdiği unutulmamalıdır.

Amerika Birleşik Devletleri'nden yayınlanan bir çalışmada COVID-19 nedeniyle hospitalize edilen hastaların %41.7'sinin obeziteli kişiler olduğu bildirilmiştir (10). Birleşik Krallık Yoğun Bakım Ulusal Denetim ve Araştırma Merkezi tarafından yapılan bir araştırma, ciddi veya ölümcül COVID-19 ile ilişkili komplikasyonlar geliştiren kişilerin üçte ikisinin aşırı kilolu veya obez olduğunu göstermektedir. Çalışma, kritik hasta bakım ünitelerinde bulunan hastaların yaklaşık %72'sinin aşırı kilolu veya obez olduğunu

ortaya koymuştur (22). Fransa'da yapılan 124 COVID-19'lu hastanın verilerinin değerlendirildiği bir çalışmada olguların %47.6'sında obezite (Beden kitle indeksi (BKİ)> 30 kg/m^2), %28.2'sinde şiddetli obezite (BKİ> 35 kg/m^2) olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada 85 hastanın (%68.6) invazif mekanik ventilasyona ihtiyaç gösterdiği ve invazif mekanik ventilasyona gereksiniminin yaş, diyabet ve hipertansiyondan bağımsız olarak erkek cinsiyet ve BKİ ile anlamlı derecede ilişkili olduğu gösterilmiştir. BKİ > 35 kg/m^2 olan hastalarda BKİ<25 kg/m^2 olanlara göre invazif mekanik ventilasyon ihtiyacı 7.36 kat yüksek bulunmuştur (24).

Pandemi döneminde obeziteli hastalarda öz bakımı sağlama, tedavi uygulanması ve sağlık ünitelerinde hastaların düzenli takibi bazı kısıtlamalar nedeniyle kesintilere uğrayabilmektedir. Bu dönemde obezite gibi kronik bir hastalığın yönetimi, diyet uyumu, düzenli egzersiz ve psikososyal iyilik halinin sağlanması oldukça zor olabilmektedir. Uzun süreli evde geçirilen dönemler, beslenme programlarının farklı nedenlerle bozulması ve egzersizden uzak kalınması hastaların motivasyonlarının bozulmasına, depresif olmalarına, kilo kontrolünün zorlaşmasına neden olmakta ve obezite ile mücadeleyi olumsuz etkilemektedir. Kilo kontrolünün bozulması ve kilo alımı insülin direncinin artmasına neden olarak varsa insülin direnci ilişkili diyabet, hipertansiyon, dislipidemi ve kardiyovasküler hastalıkların kontrolünü zorlaştırmakta ve COVID-19 gibi enfeksiyonlara eğilimi artıran ortama katkı sağlamaktadır.

COVID-19 ve Vitamin D Eksikliği

Son yıllarda, farklı yayınlarda vitamin D'nin solunum yolu enfeksiyonu riskini azaltmada olası olumlu etkileri üzerinde durulmaktadır. Vitamin D, enfeksiyon riskini birkaç farklı mekanizma ile azaltabilir. Bu mekanizmalardan başlıcaları katelisidin ve defensinlerin indüksiyonu veya transkripsiyonu ile viral replikasyon hızının ve proinflamatuar sitokin konsantrasyonlarının azaltılması ve antiinflamatuar sitokin konsantrasyonlarının artırılmasıdır. Proinflamatuar sitokin konsantrasyonlarının azalması inflamasyonu, akciğerlerin hasarlanmasını ve pnömoni gelişimini azaltır. Deneysel kanıtlar aktif vitamin D'nin (1,25-dihidroksi vitamin D: Kalsitriol), anjiyotensin dönüştürücü enzim I ve II ekspresyonunu modüle ederek lipopolisakkarit kaynaklı akciğer hasarından koruyucu etkilere sahip

olduğunu göstermektedir (27-29). Literatürde farklı veriler olmakla birlikte farklı yayınlarda vitamin D düzeyinin pnömoni, sepsis, akut respiratuar distres sendromu (ARDS), kalp yetmezliği ve diyabet gelişme riskleri ile ters korelasyon gösterdiği, sigara içiciliği ve hava kirliliğinin vitamin D düzeylerini azalttığı bildirilmektedir (27). Vitamin D eksikliği veya yetersizliğinin insülin direnci ve insülin direnci ile ilişkili hastalıklarla bağlantısı bilinmektedir (30). COVID-19 ilişkili ölüm oranlarının ileri yaş ve düşük 25 hidroksi (OH) vitamin D konsantrasyonu ile ilişkili kronik hastalık birlikteliğinde arttığı bildirilmiştir (28). Bu nedenlerle vitamin D'nin SARS-CoV-2 enfeksiyon riskini azaltmak, olumsuz prognozu ortadan kaldırmak ve COVID-19 hastalarında gözlenen proinflamatuar durumu veya sitokin fırtınasını yönetmek için yardımcı bir tedavi olabileceği düşünülmektedir (27, 28, 31), ancak bu konuda henüz yeterli klinik kanıt bulunmamaktadır.

İsviçre'den yapılan ve COVID-19 hastalarında vitamin D düzeyini araştıran bir çalışmada 107 hastanın verileri değerlendirilmiştir. Bunlardan SARS-CoV-2 pozitif olan 27 hastanın 25(OH) vitamin D sonuçları (Ortanca: 11.1 ng/mL), negatif olan 80 hastanın sonuçları (Ortanca: 24.6 ng/mL) ile karşılaştırıldığında, pozitif olanlarda D vitamini düzeyinin anlamlı düşük olduğu ve yaşı >70 olanlarda bu farkın belirgin olduğu gösterilmiştir (31). Vücudumuzda bulunan D vitamininin %80-90'ı güneşten gelen ultraviyole B ışınları aracılığı ile deride sentez edilmektedir (30). Dışarı çıkma kısıtlamaları ve güneşe maruziyetin azalması bu dönemde ilaç ve gıda takviyeleri ile vitamin D alımının önemini artırmaktadır. Vitamin D takviyesinin, özellikle eksiklik veya yetersizlik (<20 ng/mL) saptanan kişilerde akut solunum yolu enfeksiyonlarından koruma sağladığı gösterilmiştir ancak yine de bu takviyeler vitamin D düzeyi biliniyorsa ve <20 ng/mL ise uygulanmalıdır. Farklı araştırmaların sonuçları dayanak alındığında vitamin D düzeyi normal aralığa (30-50 ng/mL) getirilmelidir. Ancak tüm bu konular hakkında COVID-19 için kesin ve net veriler bulunmamaktadır ve rastgele vitamin D takviyeleri kullanılmamalıdır (27, 31, 32).

COVID-19 ve Adrenal Yetmezlik

SARS-CoV-2 enfeksiyonu hipotalamopituiter-adrenal (HPA) aksı da

etkileyebilir. 2003 yılında görülen SARS salgınında HPA aks tutulumunun olabileceğinin ilk biyokimyasal kanıtı SARS enfeksiyonundan sonra sağ kalan 61 hastada gösterilmiştir. Bu hastalar iyileştikten 3 ay sonra ve daha sonra periyodik olarak değerlendirilmişlerdir. Hastaların %40'ında çoğu bir yıl içinde düzelen santral hipokortizolizm, %5 kadarında santral hipotiroidizm ve düşük dehidroepiandrosteron sülfat düzeyleri saptanmış ve bu durumun geçici hipotalamopitüiter fonksiyon bozukluğuna yol açabilecek geri dönüşümlü bir hipofizit veya doğrudan hipotalamik hasar olasılığı ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (33). SARS-CoV enfeksiyonunda virüsün kullandığı temel immünoinvaziv stratejilerden biri, konağın kortizol stres yanıtını bozmaktır. SARS-CoV'un konak adrenokortikotropik hormonun (ACTH) molekülüne benzerlik gösteren bazı amino asit sekansları eksprese ettiği gösterilmiştir. Konakçı tarafından virüse karşı üretilen antikorlar, konakçının kendi ACTH'sını yıkabilir ve kortizol artışı beklenen düzeyde olmayabilir (34). Öte yandan ACE2 reseptörlerinin adrenal bezlerde de bulunduğu gösterilmiştir. 2003 yılında görülen SARS salgınında SARS-CoV virüsü otopsi serilerinde adrenal kortekste tespit edilmiş ve bu durum virüsün sitopatik etkisini gösteren bir bulgu olarak yorumlanmıştır (35). Tüm bu bulgulardan hareketle vücuttaki kortizol dinamikleri SARS enfeksiyonunda olduğu gibi COVID-19'da da etkileniyor olabilir ancak SARS veya COVID-19 hastalarında serum ACTH ve kortizol düzeyleri hakkında henüz yeterli klinik veri bulunmamaktadır (34, 35).

Glukokortikoidlerin COVID-19'da kullanımı, virüsün konakçıda oluşturabileceği sitokin fırtınasını önlemek esasına dayanmaktadır. Glukokortikoidler diğer viral enfeksiyonların tedavisinde de kullanılmışsa da, septik şok dışında herhangi bir net fayda gösterecek klinik veri mevcut değildir. COVID-19'lu hastalarda şok, vakaların yaklaşık %5'inde görülmektedir. Şiddetli kritik hastalık ve şok dışında, COVID-19'da glukokortikoidlerin kullanımı tartışmalıdır. SARS hastalarının yaklaşık yarısında görülen lenfositopeninin, mevcut serum kortizol düzeyleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Lenfositopeni olan hastalarda serum kortizolü, lenfositopeni olmayanlara göre daha yüksek olarak bildirilmiştir. COVID-19 için benzer veriler henüz bulunmamakla birlikte, COVID-19'lu hastalarda lenfositopeni olmamasının hipokortizolizmin bir belirteci olarak kabul edilebileceği ve şok veya akut solunum sıkıntısı sendromu varlığında glukokortikoid tedavisine daha erken başlanabileceği öne sürülmektedir. (35-37).

Adrenal yetmezliği olan bireylerde, bağışıklık fonksiyonunun bozulması nedeniyle solunum yolu enfeksiyonuna bağlı ölüm oranlarında artış görülebileceğinden, COVID-19 pandemisi sırasında bu hastaların takibi, tedavisi ve bulaşın önlenmesi için ciddi önlemler alınmalıdır (35, 38). Daha önceden bilinen adrenal yetmezliği olan ve glukokortikoid tedavisi alanlarda akut enfeksiyon sırasında doz ikiye katlanmalıdır. Adrenal yetmezliği olan hastalarda yorgunluk, halsizlik, gastrointestinal semptomlar ve ishal gibi COVID-19'daki semptomlara benzeyen semptomlar yaygındır. İnflamatuar durumun derecesine ve bağışıklık sistemi üzerinde istenen etkiye göre stres dozu uygulamasının doğru zamanlamasını belirlemek ve doğru doz artışını yapmak çok önemlidir (38).

Adrenal yetmezliği olan hastalarda sürekli ateş veya şiddetli pnömoni varsa, 50 ila 100 mg hidrokortizonun bolus olarak verilmesi, ardından 24 saat boyunca 200 mg hidrokortizonun sürekli intravenöz infüzyonunun sağlanması uygun replasman için önerilmektedir. Hipotansiyona eğilim yönünden hasta takip edilmeli, yeterli hidrasyon sağlanmalı, elektrolit dengesi düzeltilmelidir. Şiddetli COVID-19'da dissemine intravasküler koagülasyon sıklığı artmaktadır, bu nedenle glukokortikoid kullanımı ile ilişkili pıhtılaşma anormallikleri de göz önüne alındığında, düşük moleküler ağırlıklı heparinin bu olgularda erken dönemde uygulanmaya başlanması önemlidir (38-40).

Altta yatan farklı hastalıklar nedeniyle 3 aydan uzun süreli glukokortikoid tedavi alan hastalar, kullanılan steroidlerin immünosüpresif etkileri, hastalığın kendisi veya kullanılan diğer ilaçlarla ilişkili olarak gelişen immün sistem bozuklukları nedeniyle COVID-19'a karşı artan duyarlılığa sahip olabilirler. Bu hastalarda da enfeksiyon sırasında steroid ihtiyacı artmakta, tedavinin düzenlenmesi hayati önem taşımaktadır. Bu tür olgular da, COVID-19 sırasında yakın takip edilmeli, glukokortikoid tedavi dozları ihtiyaca göre düzenlenmelidir (41).

COVID-19 ve Tiroid Hastalıkları

Literatürde koronavirüsün tiroid tutulumu ile ilgili veriler oldukça azdır. SARS-CoV-2 enfeksiyonunun koku ve tat alma ile ilişkili kraniyal sinirlerin de dahil olduğu sinir sistemini etkilediği bilinmektedir (42). COVID-19

hastalarında hipotalamik tutulumun santral hipotiroidizme yol açıp açmadığının veya tiroid bezinin doğrudan etkilenip etkilenmediğinin gösterilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır (8, 33, 43).

2003 yılında SARS salgını sırasında, SARS hastalarında serum T3 ve T4 düzeylerinin akut ve iyileşme dönemlerinde, kontrollere göre daha düşük olduğu gösterilmiş, bunun ötiroid hasta sendromu ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Yoğun bakımda izlenen SARS hastalarında ötiroid hasta sendromu sırasında tiroid folikül boyutunun ve ortalama tiroid ağırlığının azaldığı gösterilmiştir (44). SARS hastalarında yapılan otopsi çalışmalarında tiroidin foliküler ve parafoliküler hücrelerinde belirgin yıkım olduğu gösterilmiştir. Foliküler hücrelerin yıkımının düşük T3 ve T4 düzeylerine, parafoliküler hücrelerin hasarının ise teorik olarak düşük serum kalsitonin seviyelerine neden olabileceği bildirilmiştir. SARS hastalarında görülen femur başı osteonekrozu ise kalsitonin eksikliği ve buna bağlı olarak osteoklastik aktivitenin inhibe edilememesiyle açıklanmaya çalışılmıştır (45). SARS salgını sırasında elde edilen bu bilgilere karşın, COVID-19'a bağlı tiroid bezinin fonksiyonu veya hücre yapısı ile ilgili olası değişiklikler hakkında yeterli veri mevcut değildir.

Genel yaklaşımda, COVID-19 salgını sırasında tiroid fonksiyon bozukluğu olan hastaların, hipotiroidizm veya hipertiroidizm ile ilgili almakta oldukları ilaçlarına aynı şekilde devam etmeleri önerilir. Bununla birlikte, antitiroid ilaç kullanan hastalar, nadiren de olsa, agranülositoz riski altındadır. Agranülositoz belirtileri sıklıkla COVID-19'la örtüşür ve klinik olarak ayırıcı tanıyı zorlaştırabilir. Bu nedenle, antitiroid ilaç kullanan hastalar agranülositozu düşündüren semptomlar ile başvurduklarında tam kan sayımı yapılmalı, ilaçları sonuca ve klinik tabloya göre gözden geçirilmelidir (8, 46).

Graves orbitopatisi nedeniyle glukokortikoid veya farklı immünosupresif tedavi (mikofenolat, azatiyoprin, teprotumumab, rituksimab, tocilizumab, gibi) alanlarda, tiroid kanseri tanısı olup tirozin kinaz inhibitörü gibi kemoterapötik ajan kullanımı veya eksternal radyoterapi uygulanmış olanlarda immün sistem etkilendiği için COVID-19'a yakalanma riski artmıştır, bunların dışındaki tiroid disfonksiyonlarında risk artışı bildirilmemektedir (46).

COVID-19 ve Gonadal Hastalıklar

Testislerde yüksek düzeyde ACE2 ekspresyonu görüldüğü bilinmektedir. Leydig hücreleri, Sertoli hücreleri ve spermatogonia ACE2 eksprese eder. Herhangi bir akut kritik hastalıkta hipotalamopitüiter-testis aksının baskılanabileceği, lüteinizan hormon (LH), folikül uyarıcı hormon (FSH) ve testosteron düzeylerinin azalabileceği bilinmektedir. Buna karşın, COVID-19'lu erkek hastalarda yapılan bir çalışmada, serum total testosteron düzeyinin yaş benzer sağlıklı erkeklere göre daha düşük, serum LH düzeyinin ise yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada serum testosteron: LH oranı COVID-19 olanlarda anlamlı olarak düşük bulunmuş ve bu oranın hastalık şiddeti ile negatif korelasyon gösterdiği öne sürülmüştür (47). COVID-19 olan erkeklerde serum LH düzeyinin artmış olması, Leydig hücre hasarına yönelik bir bulgu olarak kabul edilmekte ve hipotalamopitüiter-testis aksının baskılanmadığını düşündürmektedir. Hayvan deneylerinde de, erkek farelerde SARS-CoV enfeksiyonunun serum testosteronunu önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir. Orşitin SARS'ta bir komplikasyon olarak görülmesi tüm bu bulgularla uyumludur (8, 48).

Günümüzde SARS ve COVID-19'un erkek cinsiyette, gonadal fonksiyonlar üzerine etkileri hakkındaki veriler yetersizken, kadın cinsiyette, kadın gonadal fonksiyonlar üzerine etkileri bilinmemektedir ve araştırılmaya ihtiyaç göstermektedir.

SONUÇLAR

Endokrin sistem hastalıklarının bazıları toplumda yaygın olarak görülmekte, COVID-19'a yakalanma riskini doğrudan artırmasa bile prognozu olumsuz etkileyebilmekte, takip ve tedavide zorluk oluşturabilmektedir. COVID-19 pandemisi sürecinde endokrin sistem hastalıklarına yönelik yapılması zorunlu olan cerrahiler, immün supresif tedaviler, radyoaktif iyot tedavileri, eksternal radyoterapiler ve kemoterapiler mümkünse elektif şartlarda yapılmalı, bu gibi tedavi kararlarında hastalar konuyu ilgili hekimleriyle görüşmeli, risk ve yarar oranı değerlendirilmelidir. Toplumu oluşturan tüm bireyler gibi endokrin hastalığı olan bireyler de hijyen, maske ve sosyal mesafe kurallarına çok dikkat etmelidir. Bu hastaları takip eden hekimlerin birebir yaptıkları

öneriler ve Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği gibi ilgili kuruluşların bu grup hastalar için hazırladıkları ve yayınladıkları COVID-19 salgınında uyulması gereken kurallara yönelik öneriler (21) takip edilmeli, hastalar ve toplum mümkün olduğunca bilinçlendirilmelidir. Öte yandan, COVID-19 ve endokrin sistem hastalıkları hakkında yayınlanan güncel verileri takip etmek, hekimlerin hastalara doğru takip ve tedavi protokollerini uygulamaları yönünden gerekli ve önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Sardu C, Gambardella J, Morelli MB, Wang X, Marfella R, Santulli G. Hypertension, Thrombosis, Kidney Failure, and Diabetes: Is COVID-19 an Endothelial Disease? A Comprehensive Evaluation of Clinical and Basic Evidence. J Clin Med. 2020;9(5):E1417. doi: 10.3390/jcm 9051417.
2. Wang Q, Zhang Y, Wu L, et al. Structural and functional basis of SARS-CoV-2 entry by using human ACE2. Cell. 2020;181(4):894-904.e9. doi: 10.1016/j.cell.2020.03.045.
3. Matsuyama S, Nao N, Shirato K, et al. Enhanced isolation of SARS-CoV-2 by TMPRSS2-expressing cells. Proc Natl Acad Sci USA. 2020; 117(13):7001-7003. doi: 10.1073/pnas.2002589117.
4. Tortorici MA, Walls AC, Lang Y, et al. Structural basis for human coronavirus attachment to sialic acid receptors. Version 2. Nat Struct Mol Biol. 2019;26(6):481-489. doi: 10.1038/s41594-019-0233-y.
5. Ou X, Liu Y, Lei X, et al. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. Version 2. Nat Commun. 2020;11(1):1620. doi: 10.1038/s41467-020-15562-9.
6. Katulanda P, Dissanayake HA, Ranathunga I, et al. Prevention and management of COVID-19 among patients with diabetes: an appraisal of the literature. Diabetologia. 2020:1-13. doi: 10.1007/s00125-020-05164-x.
7. Hussain A, Bhowmik B, do Vale Moreira NC. COVID-19 and diabetes: Knowledge in progress. Diabetes Res Clin Pract. 2020;162:108142.doi: 10.1016/j.diabres.2020.108142.

8. Pal R, Banerjee M. COVID-19 and the endocrine system: exploring the unexplored. J Endocrinol Invest. 2020:1-5. doi: 10.1007/s40618-020-01276-8.
9. Pal R, Bhadada SK. COVID-19 and diabetes mellitus: An unholy interaction of two pandemics. Diabetes Metab Syndr. 2020;14(4):513-517. doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.049.
10. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. JAMA. 2020;323(20):2052-9. doi: 10.1001/jama.2020.6775.
11. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up. J Am Coll Cardiol. 2020:S0735-1097(20)35008-7. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.031.
12. Poissy J, Goutay J, Caplan M, et al, Lille ICU Haemostasis COVID-19 group. Pulmonary Embolism in COVID-19 Patients: Awareness of an Increased Prevalence. Circulation. 2020. 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047430.
13. Guo W, Li M, Dong Y, et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. Diabetes Metab Res Rev. 2020:e3319. doi: 10.1002/dmrr.3319.
14. Li B, Yang J, Zhao F, et al. Prevalence and Impact of Cardiovascular Metabolic Diseases on COVID-19 in China. Clin Res Cardiol. 2020;109(5):531-538. doi: 10.1007/s00392-020-01626-9.
15. Fadini GP, Morieri ML, Longato E, Avogaro A. Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2. J Endocrinol Invest. 2020;43(6):867-869. doi: 10.1007/s40618-020-01236-2.
16. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al, China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020;382(18):1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
17. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72_314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA. 2020. doi: 10.1001/jama.2020.2648.
18. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. JAMA. 2020. doi:

10.1001/jama.2020.4683.
19. Remuzzi A, Remuzzi G. COVID-19 and Italy: what next? Lancet. 2020; 395(10231):1225-1228. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30627-9.
20. Yang JK, Lin SS, Ji XJ, Guo LM. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. Acta Diabetol. 2010; 47(3):193-9. doi: 10.1007/s00592-009-0109-4.
21. Hastalarımız İçin Koronavirüs İnfeksiyonu (COVID-19) Salgını Önerileri [İnternet].Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, [Erişim 11 Haziran 2020]. http://temd.org.tr/covid-19-bilgilendirme-ve-sikca-sorulan-sorular.
22. Malavazos AE, Corsi Romanelli MM, Bandera F, Iacobellis G. Targeting the Adipose Tissue in COVID-19. Obesity (Silver Spring). 2020:10.1002/oby.22844. doi: 10.1002/oby.22844.
23. Dietz W, Santos-Burgoa C. Obesity and Its Implications for COVID-19 Mortality. Obesity (Silver Spring). 2020;28(6):1005. doi: 10.1002/oby.22818.
24. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, et al, Lille Intensive Care COVID-19 and Obesity study group. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. Obesity (Silver Spring). 2020;10.1002/oby.22831. doi: 10.1002/oby.22831.
25. Stefan N, Birkenfeld AL, Schulze MB, Ludwig DS. Obesity and Impaired Metabolic Health in Patients With COVID-19. Nat Rev Endocrinol. 2020;1-2. doi: 10.1038/s41574-020-0364-6.
26. Huttunen R, Syrjänen J. Obesity and the risk and outcome of infection. Int J Obes (Lond). 2013;37(3):333-40. doi: 10.1038/ijo.2012.62.
27. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, et al. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. Nutrients. 2020;12(4):988. doi: 10.3390/nu12040988.
28. McCartney DM, Byrne DG.Optimisation of Vitamin D Status for Enhanced Immuno-protection Against Covid-19. Ir Med J. 2020;113(4):58.
29. Xu J, Yang J, Chen J, Luo Q, Zhang Q, Zhang H. Vitamin D alleviates lipopolysaccharide-induced acute lung injury via regulation of the renin-angiotensin system. Mol Med Rep. 2017;16(5):7432-7438. doi: 10.3892/mmr.2017.7546.
30. Ersoy C, Ersoy A. Current Approaches in Vitamin D Treatment. Uludağ

Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.2019; 45(2): 219-223. doi: 10.32708/uutfd.529506.
31. D'Avolio A, Avataneo V, Manca A, et al. 25-Hydroxyvitamin D Concentrations Are Lower in Patients with Positive PCR for SARS-CoV-2. Nutrients. 2020;12(5):E1359. doi: 10.3390/nu12051359.
32. Carter SJ, Baranauskas MN, Fly AD. Considerations for Obesity, Vitamin D, and Physical Activity Amid the COVID-19 Pandemic. Obesity (Silver Spring). 2020. doi: 10.1002/oby.22838.
33. Leow MK, Kwek DS, Ng AW, Ong KC, Kaw GJ, Lee LS. Hypocortisolism in survivors of severe acute respiratory syndrome (SARS). Clin Endocrinol (Oxf). 2005;63(2):197-202. doi: 10.1111/j.1365-2265.2005.02325.x.
34. Wheatland R. Molecular Mimicry of ACTH in SARS- Implications for Corticosteroid Treatment and Prophylaxis. Med Hypotheses. 2004;63 (5):855-62. doi: 10.1016/j.mehy.2004.04.009
35. Pal R. COVID-19, hypothalamo-pituitary-adrenal axis and clinical implications. Endocrine. 2020;68(2):251-252. doi: 10.1007/s12020-020-02325-1.
36. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. Lancet. 2020;395 (10223):473-475. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30317-2.
37. Panesar NS. What caused lymphopenia in SARS and how reliable is the lymphokine status in glucocorticoid-treated patients? Med Hypotheses. 2008;71(2):298-301. doi: 10.1016/j.mehy.2008.03.019.
38. Isidori AM, Pofi R, Hasenmajer V, Lenzi A, Pivonello R. Use of glucocorticoids in patients with adrenal insufficiency and COVID-19 infection. Lancet Diabetes Endocrinol. 2020;8(6):472-473. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30149-2.
39. Prete A, Taylor AE, Bancos I, et al. Prevention of Adrenal Crisis: Cortisol Responses to Major Stress Compared to Stress Dose Hydrocortisone Delivery. J Clin Endocrinol Metab. 2020;105(7):dgaa133. doi: 10.1210/clinem/dgaa133.
40. Isidori AM, Minnetti M, Sbardella E, Graziadio C, Grossman AB. Mechanisms in endocrinology: The spectrum of haemostatic abnormalities in glucocorticoid excess and defect.Eur J Endocrinol. 2015;173(3): R101-13. doi: 10.1530/EJE-15-0308.
41. Kaiser UB, Mirmira RG, Stewart PM. Our Response to COVID-19 as Endocrinologists and Diabetologists. J Clin Endocrinol Metab.

2020;105(5):dgaa148. doi: 10.1210/clinem/dgaa148.
42. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2020:1-11. doi: 10.1007/s00405-020-05965-1.
43 Wei L, Sun S, Zhang J, et al. Endocrine cells of the adenohypophysis in severe acute respiratory syndrome (SARS). Biochem Cell Biol. 2010; 88(4):723-30. doi: 10.1139/O10-022.
44. DeJongh FE, Jöbsis AC, Elte JW. Thyroid Morphology in Lethal Non-Thyroidal Illness: A Post-Mortem Study. Eur J Endocrinol. 2001;144(3): 221-6. doi: 10.1530/eje.0.1440221
45. Wei L, Sun S, Xu CH, et al. Pathology of the thyroid in severe acute respiratory syndrome. Hum Pathol. 2007;38(1):95-102. doi: 10.1016/j.humpath.2006.06.011.
46. Boelaert K, Visser WE, Taylor PN, Moran C, Leger J, Persani L. Endocrinology in the Time of COVID-19: Management of Hyper- And Hypo- Thyroidism. Eur J Endocrinol. 2020;EJE-20-0445.R1. doi: 10.1530/EJE-20-0445.
47. Ma L, Xie W, Li D, et al. Effect of SARS-CoV-2 infection upon male gonadal function: a single center-based study [Internet]. [Accessed 11 June 2020]. https://medrx iv.org/looku p/doi/10.1101/2020.03.21.20037 267.
48. Xu J, Qi L, Chi X, et al. Orchitis: A Complication of Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). Biol Reprod. 2006;74(2):410-6. doi: 10.1095/biolreprod.105.044776.

TÜRK TABİPLERİ BİRLİĞİ
BURSA TABİP ODASI

BÖLÜM 25

Romatoloji ve COVID-19

Doç. Dr. Ediz DALKILIÇ
Uzm. Dr. Belkıs Nihan COŞKUN

Uludağ Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ve Romatoloji Bilim Dalı
Uzm. Dr. Belkıs Nihan Coşkun
İlker Çelikcan Hastanesi
İç Hastalıkları ve Romatoloji Uzmanı

GİRİŞ

Romatolojik Hastalıklar Covid-19 için risk oluşturuyor mu?

Romatoloji hastaları için Covid-19 ile ilgili yayımlanmış bir kılavuz veya öneriler var mıdır?

Romatoloji'de özellikle lupus ve romatoid artrit hastalarında sık kullanılan hidroksiklorokinin Covid-19'dan korunmada veya tedavisinde etkisi var mıdır?

Romatoloji hastalarının tedavisinde kullanılan ve bağışıklık sistemine etkili olan ilaçları kesmeye veya doz değişikliği yapmaya gerek var mıdır?

Romatolojik hastalığı olmayan Covid-19 tanısı almış hastaların tedavisinde Romatoloji uzmanlarının yeri var mıdır?

Tablo-1: Stabil Romatolojik hastalığı olan hastalar için öneriler,

Tablo-2: Tedavi arttırma veya yeni tedavi başlanması gereken hastalar için öneriler

KAYNAKLAR

Anahtar Kelimeler: COVID-19, Romatolojik hastalıklar
Keywords: COVID-19, Rheumatologic disease

GİRİŞ

Koronavirüs ailesinden SARS-Cov-2 virüsünün neden olduğu enfeksiyon Dünya Sağlık Örgütü tarafından Covid-19 olarak adlandırılmış ve 12. Mart 2020 tarihi itibarıyla pandemi olarak kabul edilmiştir. Bir virüs olması nedeniyle ön planda enfeksiyon hastalıkları ve akciğer bulgularından zengin olması nedeniyle Göğüs Hastalıkları branşlarını ilgilendiren bir hastalık olarak görülmektedir. Ancak bazı hastalarda gerek sitokin fırtınası ve makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) şeklinde seyrederek yoğun bakım ihtiyacı doğurması ve gerekse Romatoloji'de kullanılan ilaçların Covid-19 tedavisinde de yer bulması nedeniyle Romatoloji Bilim Dalı ile de birçok ortak noktalar bulunmaktadır. Bunun yanında Romatoloji hastalarının hemen hepsi kronik, sistemik, enflamatuar bir hastalık nedeniyle takip edilmektedir. Romatoloji'de kullanılan ilaçların bağışıklık sistemi üzerine etkileri olduğundan bu hastaların risk durumu ve romatolojik tedavilerinin nasıl devam edeceği de bu konu içerisinde ele alınmalıdır.

Romatolojik Hastalıklar Covid-19 için risk oluşturuyor mu?

Romatolojinin ilgilendiği hastalıklara baktığımız zaman Romatoidartrit (RA), Kollajen doku hastalıkları, Spondiloartritler, Vaskülitler, Behçet Hastalığı, Ailevi Akdeniz Ateşi, Gut hastalığı gibi kronik, sistemik, enflamatuar hastalıklar olduğunu görmekteyiz. Covid-19 enfeksiyonu için belirlenen risk faktörleri ileri yaş, hipertansiyon, kronik obstruktif akciğer hastalığı, sigara ve diabetes mellitus olarak kabul edilmektedir. Yaş ilerledikçe mortalite riski de artış göstermektedir.

Daha önceki Ortadoğu ve SARS pandemilerinde romatizmal hastalıkların, organ nakli hastalarının ve kanser hastalarının artmış bir risk oluşturduğu gösterilememiştir (1). Bunun yanında romatolojik hastalıklar sanılanın aksine daha çok genç, orta yaş grubunu etkilemektedir. Bugün için de bu romatolojik hastalıklarda artmış bir risk gösterilememiş olmasına karşılık romatoloji hastalarının önemli bir kısmının immun sistemi etkileyen güçlü tedaviler kullanmakta olduklarını da akılda tutmak ve dikkatli olmak gerekir.

Romatoloji hastaları için Covid-19 ile ilgili yayımlanmış bir kılavuz veya öneriler var mıdır?

Hastalık pandemi olarak ilan edildikten ve Türkiye'de ilk vaka bildirildikten hemen sonra Türkiye Romatoloji Derneği (TRD) hastalara yönelik olarak öneriler içeren bir kılavuz yayımlamış ve bu kılavuz yaklaşık 10 gün sonra bir kez daha güncellenmiştir. Tablo-1'de TRD'ninUlusal Romatoloji Dergisinde "Stabil Romatolojik hastalığı olan hastalar için öneriler" ve Tablo-2'de "Tedavi arttırma veya yeni tedavi başlanması gereken hastalar için öneriler" şeklinde 2 başlık altında son yayımladığı kılavuz yer almaktadır (2). Bu kılavuz dışında yine TRD bünyesinde hastalara yönelik canlı yayınlarla bilgilendirmeler yapılmıştır.

Romatoloji'de özellikle lupus ve romatoidartrit hastalarında sık kullanılan hidroksiklorokinin Covid-19'dan korunmada veya tedavisinde etkisi var mıdır?

Aslında bir anti-malaryal ilaç olan hidroksiklorokin (HQ) uzun süredir sistemik lupuseritematozus (SLE) ve RA tedavisinde hastalık düzenleyici rol oynayan bir ilaç olarak kullanılmaktadır. Bunun dışında anti-malaryallerin anti-viral etkinliği olduğunu gösteren bazı veriler de vardır ancak bugüne kadar herhangi bir hastalıkta anti-viral olarak kullanılmamıştır. Zayıf bazik yapıda olan HQ'in etki mekanizmasına baktığımız zaman endozom, lizozom ve golgi aparatında PH'yı arttırarak etkili olur. Hücresel düzeyde Toll Like Reseptörler (TLR) üzerinden sinyalizasyon ve sitokin üretimini engelleyerek immün aktivasyonu inhibe eder (3). Exvivo olarak viral replikasyonu durdurucu etkisi vardır, ancak bu hiçbir zaman randomize kontrollü çalışmalarda gösterilmemiştir. Covid-19 tedavisinde Çin tedavi kılavuzlarında yer almasına karşılık veriler küçük hasta gruplarına dayanmaktadır. HQ'in etkinliğinin belirlenmesi için bugün vaka toplanması devam etmektedir. Pandeminin ilk günlerinde A.B.D Başkanı Donald Trump'ın da bu ilacı anmasıyla birlikte HQ'e bir talep patlaması yaşanmış, sağlık personelinden birçok kişi koruyucu amaçla bu ilacı kullanmıştır. Bugün için HQ'in koruyucu olarak kullanımını destekleyen bir veri yoktur ve kılavuzlarda yer almamaktadır. İtalya'da 320 kronik romatoloji hastasından 4'ünde Covid-19 pozitif saptanmış ve bu 4 hasta da HQ kullanmaktayken enfekte olmuşlardır. Aynı zamanda

biyolojik tedavi de kullanan, yaş ortalaması 58 ± 5 olan bu hastaların hiçbirisinde ciddi respiratuvar bir sendrom veya ölüm olmamıştır (4-5).

En son Lancet'te Mehra ve ark. (6-7) Klorokin ve HQ'in makrolidlerle beraber veya makrolid olmadan kullanım verilerini yayınlamışlardır. Test pozitif 96.032 olguda klorokin ve HQ'in yararı olmadığı hatta ölüm riskini arttırdığı belirtilmektedir. Ancak romatoloji uzmanlarının ve kendi tecrübeme dayanarak 60 yıldan uzun süredir kullanılan bu ilacın mortalitede artış yapabileceğine inanmadım ve nitekim 3 gün sonra Lancet bu yazıyı geri çekmiştir (8).

Romatoloji hastalarının tedavisinde kullanılan ve bağışıklık sistemine etkili olan ilaçları kesmeye veya doz değişikliği yapmaya gerek var mıdır?

Romatolojik hastalıklarda kortizon dahil hastalığı düzenleyen konvansiyonel ilaçlar – metotreksat, sülfasalazin, HQ, leflunomid, azatiopurin, mikofenolat – olduğu gibi, TNF-Alfa blokerleri başta olmak üzere çeşitli biyolojik tedaviler de kullanılmaktadır. Romatolojik hastalıklarda ilaç tedavileri uzun sürebilmekte, birçok hastada ilaç tedavisini sonlandırmak mümkün olamamaktadır. İlaçlar kesildiğinde hastalığın tekrar aktive olma riski yüksektir. Kullanılan ilaçların çoğunun immünsupresif etkileri nedeniyle pandemi döneminde bu ilaçları kesmek ilk akla gelen yaklaşım olabilir veya hastalar kendileri ilaçları kesmeyi düşünebilir. Bugün için ilaç tedavisinin düzenlenmesi hasta bazında değerlendirilmelidir. İyi giden, remisyonda olan hastalarda doz aralıklarının açılması veya dozlarda ufak oynamalar romatoloji uzmanının insiyatifindedir. Tedavinin bir anda kesilmesi hastalık aktivasyon riskini arttıracak, bunun sonucunda oluşabilecek enflamatuar sürecin ilaçlardan daha fazla risk oluşturabileceği mutlaka akılda tutulmalıdır.

Romatolojik hastalığı olmayan Covid-19 tanısı almış hastaların tedavisinde Romatoloji uzmanlarının yeri var mıdır?

Makrofaj Aktivasyonu Sendromu (MAS) Erişkin Still Hastalığı ve SLE hastalarında görülebilen nadir ancak fatal seyredebilen bir sendromdur. Ateş, ferritin ve D-Dimer yüksekliği, sedimantasyonda düşme, lenfopeni,

trombositopeni, KC fonksiyon testlerinde artma, trigliserid artışı hastalık seyrine MAS tablosunun eşlik ettiğine işaret edebilir. Sağlık Bakanlığı COVID-19 rehberinin 61 ve 62. sayfalarında Romatoloji ve Hematoloji uzmanlarını da işin içine katan şu ifadeler yer almaktadır : "COVID-19 hastalığı seyrinde de MAS gelişebildiği bilinmektedir ama sıklığı ve kesin tedavisi ile ilgili yüksek kanıt düzeyi olan veriler bulunmamaktadır. COVID-19 hastalarının %10'unun kritik tabloda olabileceği ve kritik sürecin gelişmesinde ve kötüleşmesinde MAS sonucu gelişen sitokin fırtınasının katkısının olabileceği düşünülmektedir. MAS tanısının doğrulanması konusunda gereğinde romatoloji ve/veya hematoloji uzmanlarından yardım alınmalı ve tanı konan hastalara en kısa zamanda tedavi başlanmalıdır."Tosilizumab, bugün için RA ve Dev Hücreli Arterit tedavisinde kullanılan IL-6 Reseptör blokeri bir ajandır, MAS tedavisinde etkili olabileceğini bildiren açık çalışmalar vardır (9).

Tablo-1

Stabil Romatolojik hastalığı olan hastalar için öneriler

1. Otoimmün ve otoenflamatuvar hastalığı olan bireyler, mevcut hastalığın organ tutulumu (solunum sistemi, kardiyovasküler, renal, hematolojik vs.), kullandıkları immünosüpresif ve/veya immünomodülatör tedaviler ve olası komorbiditeler (ileri yaş, hipertansiyon, diabetesmellitus, kardiyovasküler veya solunum sistemi hastalıkları) nedeniyle ciddi enfeksiyon riskine sahip olabilir.

a. Hastalar yukarıda belirtilen faktörlere göre değerlendirilerek, ciddi enfeksiyon riski taşıdığı ön görülenlere uygun görülen koruyucu sosyal değişiklikler (ev izolasyonu, evden çalışmanın desteklenmesi, çalışma saatlerinin değiştirilmesi, maske kullanımı vs.) açıklanmalıdır.

2. Hastaları remisyonda tutmak bu dönemde fazlasıyla önemlidir. Acil olmayan elektif işlemlerden kaçınmak olası COVID-19 maruziyetini engelleyebilir. Aksine bir kanıt yayınlanmadığı sürece romatizmal hastalığı olan ve COVID-19 tanısı kesinleşmiş hastalarla teması olmayan bir hasta, ya da tanı konmuş COVID-19 veya aktif enfeksiyonu olmayan hastaların pandemi öncesinde kullandıkları tedavi rejimlerine devam edilmeli,

kullanmakta oldukları immünsüpresif, immünomodülatör veya biyolojik tedavileri kesilmemelidir.

3. Klinik olarak uygun durumlarda ilaç dozu azaltılabilir veya doz aralığı açılabilir.

a. Hastaların altta yatan komorbiditeleri (ileri yaş, hipertansiyon, eşlik eden kardiyovasküler veya solunum problemleri, diabetesmellitus), kullandığı tedavi rejimi, hastalığın tipi veya şiddetine, virüs maruziyet olasılığına göre tedavide geçici ertelemeler veya intravenöz kullanımdan subkutan kullanıma geçiş gibi kararlar hastaya göre kişiselleştirilerek alınabilir.

4. COVID-19 yüksek risk maruziyeti (COVID-19 enfeksiyonu kesinleşmiş bireyle 15 dakikadan uzun süre, 2 metreden kısa mesafede temas) durumunda hidroksiklorokin, sulfasalazin ve glukokortikoid dışındaki tedavilerinin kesilmesi açısından değerlendirilmelidirler.

5. COVID-19 şüphesi olan akut solunum yolu enfeksiyonu veya kesin COVID-19 enfeksiyonu durumunda hidroksiklorokin ve glukokortikoid dışındaki tedavilerinin kesilmesi açısından değerlendirilmelidirler.

6. Mevcut kullanılan steroid dozu aniden kesilmemeli, klinik olarak elverişli ise azaltılmalıdır.

Tablo-2

Tedavi arttırma veya yeni tedavi başlanması gereken hastalar için öneriler

1. Hastalar, enfeksiyon riskini artırabilecek herhangi bir tedaviye başlama konusunda tedirgin olacaklardır. Hastalığın ciddiyeti ve hasar bıraktırıcı özelliği değerlendirilerek yeni tedaviye (biyolojik veya DMARD'lar) başlama ve tedavinin ertelenmesi halinde gelişebilecek sonuçlar dahil olmak üzere tedavi kararları hastalarla konuşularak alınmalıdır.

Komorbiditelerin COVID-19 ile ciddi enfeksiyon riskini önemli ölçüde arttırdığı dikkate alınarak tedaviye başlama kararı özenle verilmelidir.

2. DMARD tedavisinin başlanması gereken hastalar için, klinik durum izin veriyorsa daha kısa yarı ömre sahip olanlar düşünülmelidir.

3. Biyolojik veya küçük molekül tedavisine yeni başlayan veya biyolojik ilaçları değiştirilmesi planlanan hastalara genel enfeksiyon riskinin tedaviye başladıktan sonraki ilk 4-6 ay içinde yüksek olduğu belirtilmelidir.

4. Eğer ciddi bir hastalık aktivitesi, hasar veya morbidite riski mevcut ise hastanın riski anladığından emin olduktan sonra ileri tedaviye geçilmelidir.

5. Pandemi sırasında steroid başlanması gerekiyorsa, mümkün olan en düşük dozda başlanmalı ve klinik durum izin verdiğinde olabildiğince hızlı bir şekilde azaltılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Monti S, Balduzzi S, Delvino P, *et al* Clinicalcourse of COVID-19 in a series of patientswithchronicarthritistreatedwithimmunosuppressive-targetedtherapies *Annals of theRheumaticDiseases* 2020;79:667-668
2. Babaoğlu H. Türkiye Romatoloji Derneği Romatoloji Uzmanları için Koronavirüs (Covid-19) salgını sırasında hastalık yönetimi önerileri. JTurkSocRheumatol 2020;12:1-2
3. Schrezenmeier, E.,Dörner, T. Mechanisms of action of hydroxychloroquineandchloroquine: implicationsforrheumatology. *NatRevRheumatol* 16, 155–166 (2020)
4. Spinelli FR, Ceccarelli F, DiFranco M, Conti F. Toconsideror not antimalarials as a prophylacticintervention in the SARS-CoV-2 (Covid-19) pandemic. *AnnRheumDis.* 2020;79(5):666-667.doi:10.1136/annrheumdis-2020-217367
5. McInnes I. Responseto: 'Hydroxychloroquineshortagesduringthe COVID-19 pandemic' byMendel et al AnnRheumDisEpubahead of print: doi:10.1136/annrheumdis-2020-217954

6. Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka F, Patel AN. Hydroxychloroquine-orchloroquinewithorwithout a macrolidefortreatment of COVID-19: a multinationalregistryanalysis. *Lancet.* 2020; (publishedonline May 22)
7. Christian Funck-Brentano, Joe-ElieSalem.Chloroquineorhydroxychloroquinefor COVID-19: whytheymight be hazardous *Lancet.* 2020; (publishedonline May 22)
8. Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka F, Patel AN. Retracted : Hydroxychloroquineorchloroquinewithorwithout a macrolidefortreatment of COVID-19: a multinationalregistryanalysis. *Lancet.* 2020; (publishedonline May 22)
9. COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Rehberi - Bilim Kurulu Çalışması. T.C Sağlık Bakanlığı 14.Nisan.2020 Ankara.

RETRACTED: Hydroxychloroquineorchloroquinewithorwithout a macrolidefortreatment of COVID-19: a multinationalregistryanalysis

• Prof. Mandeep R Mehra, MD
• Sapan S Desai, MD
• Prof. Frank Ruschitzka, MD
• Amit N Patel, MD

BÖLÜM 26

Gastrointestinal Traktus ve COVID-19

Prof. Dr. Selim Giray NAK

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Gastroenteroloji Bilim Dalı
e-posta: selimnak@uludag.edu.tr

GASTROİNTESTİNAL TRAKTUS VE COVID-19
COVİD-19 VE GASTROENTEROLOJİK UYGULAMALAR
ENDOSKOPİK İŞLEMLERLE İLGİLİ ÖNERİLER
ENDOSKOPİ ÜNİTELERİNDE ALINMASI GEREKEN ÖNLEMLER
KAYNAKLAR

Anahtar kelimeler: COVID 19, gastrointestinal traktus, gastroenteroloji
Keywords: COVID 19, gastrointestinal tractus, gastroenterology

GASTROİNTESTİNAL TRAKTUS VE COVID-19

Covid 19 un tipik kliniğinde ateş, öksürük, kas ağrıları, yorgunluk olmasına karşın, gastrointestinal sistem ile ilişkili yakınmalara oldukça sık rastlanmaktadır. (1)

Lancet Gastroenteroloji ve Hepatoloji'de Ren Mao ve meslektaşları, 1 ocak 2020 ve 4 nisan 2020 tarihleri arasında yayınlanan COVID-19 olan 6686 hastayı içeren 35 çalışmadan elde edilen verileri sistematik olarak inceleyip bir meta analiz yayınladılar. Bu çalışmada COVID-19 hastalarında gastrointestinal semptomları bildiren 29 yayında (6064 vaka), mide bulantısı veya kusma, ishal ve iştahsızlığı içeren gastrointestinal yakınmaların oranı %15 (%95 CI 10-21) idi. Karaciğer fonksiyon testlerinde (ALT, AST ve Total bilirübin) saptanan anormalliklerin oranı ise % 19 olarak rapor edildi. (2)

Yine bu yazıda gastrointestinal semptomları bildiren hastaların % 10 unda hiçbir solunum sistemi yakınması bulunmamaktaydı.

Jin ve arkadaşları, toplam 611 covid 19 hastasını içeren çalışmalarında hastaların 74 ünde (%11.4) en az bir gastrointestinal semptom (ishal, bulantı, kusma, karın ağrısı) bulunduğunu gösterdiler. GI semptomları olanların% 28'inde solunum semptomları yoktu. Bu çalışmada GIS yakınması olan hastalar genel olarak daha şiddetli hastalığı, 38.5 dereceden yüksek ateşi, daha fazla aile kümelenmesi ve yüksek aspartat transaminaz değerleri olan hastalardır. (3)

SARS-CoV-2 ile enfekte kişilerde gastrointestinal yakınmaların görülmesi akla virüsün sindirim sistemini enfekte etmesi olasılığını getirmektedir. Çok sayıdaki çalışmada, fekal örneklerde uzun süreli SARS-CoV-2 viral RNA varlığı belgelenmiştir

Örneğin bir çalışmada, Lin ve arkadaşları GI semptomları 95 SARS-CoV-2 enfekte hastayı araştırdı. (4) 95 hastanın 58 inde (%61.1) en az bir gastrointestinal semptomun bulunduğunu, vakaların% 24.2sında diyare, %17.9 unda bulantı, %4.2 sinde kusma ve %32.6 sında karaciğer fonksiyonlarında artış olduğunu gösterdiler. Önemli olarak, altı denekte endoskopi yaptılar ve endoskopi sırasında alınan biyopsilerde altı denekten üçünde (%50 oranında) özefagus, mide, duodenum ve rektum mukozasında SARS-CoV-2'nin bulunduğunu gösterdiler. Bu bulgu virüsün GI traktusu enfekte ettiğinin kanıtıdır. Son olarak, değerlendirilen dışkı örneklerinin % 52.4'ünde (n = 22) virüs tespit ettiler. (4)

ABD'den bildirilen ilk SARS-CoV-2 enfeksiyonu vakasında, virüs hastalığın 7. gününde dışkıda da gösterildi. (5)

Yong jian Wu ve arkadaşları tarafından yapılan ve 7 Mayıs 2020'de Lancet'te yapılan bir yayında 74 hastanın 41 inde (%54) dışkıda ve solunum yolu örneklerinde viral RNA saptandı. Bu hastalarda dışkıda viral RNA pozitifliği ortalama 27.9 gün sürdü. Buna karşın solunum yolu örneklerinde viral RNA 16.7 gün pozitif kaldı. 74 Covid-19 hastasının fekal RNA saptanmayan 33 ünde ise (%45) solunum yolu örneklerinde viral RNA ortalama 15.4 gün pozitif kaldı. 4 hastada semptomların başlangıcından sonra 47. Güne

kadar devam eden viral RNA pozitifliği mevcut idi. 74 hastanın 3 ünde dışkı ve solunum yolunda aynı anda viral RNA çıkışı başlarken, 9 hastada solunum yolu örnekleri negatifleştikten 1-16 gün arasında değişen bir aradan sonra dışkıda viral RNA çıkışı başladı. Kalan hastalarda ise dışkıda virüs RNA sı gecikmiş olarak solunum yolunda virüs RNA sı görüldükten günler sonra görülmeye başladı. Bu aradaki periyod 1-16 gün arasında değişmekteydi. Tüm vakalarda dışkı örneklerinde viral RNA solunum yolu negatifleştikten sonra, uzun süre pozitif olarak kalmaya devam etti. Ayrıca dışkıda viral RNA gözlenen hastaların bir kısmında gastrointestinal yakınmalar bulunmamaktaydı. (6)

Xiao ve arkadaşları Çin'deki 73 SARS-CoV-2 ile enfekte hastahanede yatan 73 hastanın dışkılarında SARS-CoV-2 RNA araştırdı ve 39 hastanın (% 53.4) dışkısında 1. gününden 12. gününe kadar dışkıda SARS-CoV-2 RNA nın bulunduğunu saptadı. Önemli olarak, bu çalışmada enfekte17 hastada (23.29%) solunum sisteminde virüs kaybolduktan sonra dışkıda virüs çıkışı devam etti. (7)

Singapur'dan yapılan bir çalışmada COVID-19 hastalarının %50'sinin dışkılarında virüs saptandı. Ancak bu hastaların sadece yaklaşık yarısının diyare gibi gastrointestinal semptomları olduğunu gösterdi. (8)

Wang W ve arkadaşları, ishali olmayan iki hastanın dışkı örneklerinde elektron mikroskopisinde canlı SARS-CoV-2 tespit edilmiştir. Bu çalışma fekal-oral bulaşma potansiyelini destekler. (9)

COVID-19'daki gastrointestinal semptomların özellikleri, solunum semptomlarından daha sinsidir, bu da göz ardı edilmelerini kolaylaştırır. Bazı hastalar bu hastalığın tüm seyri boyunca sadece gastrointestinal semptomlara sahip olabilir ve bazıları da, solunum sistemi örneklerinde viral RNA testleri negatif olmasına rağmen, virüsü dışkıda çıkarmaya devam ederler.

Vücudumuzdaki bazı hücrelerde SARS-CoV-2'nin hücrelere girmesine yardımcı olan 2 ayrı protein bulunmaktadır. Bunlar ACE2 (angiotensin-converting enzyme 2) ve TMPRSS2 (transmembran proteaz serin 2) proteinleridir. (10, 11) Araştırmalar vücudun birçok yerindeki hücrelerde

SARS-CoV-2 ye hücre kapılarını açacak bu reseptörlerin üretildiğini saptadı. Bu reseptörlerin solunum sisteminin yanı sıra kalp, mesane, pankreas, böbrekler, gözler, burun ve beyin de dahil olmak üzere pek çok organda bulunduğunu ve bu organların potansiyel olarak virusun hedefleri arasına girdiğini göstermektedir.

Tüm bu araştırmalar gastrointestinal sistemin virüs tarafından enfekte edildiğini, hastaların %50 sinin dışkılarında canlı Covid-19 virüsünün bulunduğunu ve hastaların dışkılarının potansiyel bir bulaşma kaynağı olabileceğini, solunum yolunda virüs negatifleştikten ortalama 11 gün sonrasına kadar dışkıda virüs çıkışının sürdüğünü, yani GIS tutulumunun gecikmiş olarak başladığını, gastrointestinal sistem yakınması olmayan hastalarda bile gastrointestinal tutulumun bulunduğunu göstermektedir. Yine de kesin olarak fekal oral bulaşmanın olduğu halen gösterilememiştir. Dışkıda SARS-CoV-2'nin canlılığını ve enfektivitesini ve dolayısı ile gastrointestinal sistemin potansiyel olarak gözden kaçan bir bulaşma aracını temsil edip etmediğini belirlemek için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

COVİD-19 VE GASTROENTEROLOJİK UYGULAMALAR

Covid-19 Pandemisinde gastroenterologlar ve endoskopi ünitelerinde çalışan diğer sağlık personeli çok zor bir durumla karşı karşıya kaldılar.

Öncelikle hastaların boğazına endoskoplar ile sosyal mesafeyi koruyamadan, çok yakın olarak çalışmak zorundalar. Ayrıca üst gastrointestinal endoskopi öksürmeye veya şiddetli öğürmeye yol açarak, enfekte mukus ve tükürük damlacıkların endoskopi odasına yayılmasına yol açan, aeresol oluşturan bir işlemdir. Ayrıca, endoskoplar ile kuvvetli aspirasyonlar yapma ve endoskopun çalışma kanallarından çok sayıda kateter kullanımı gibi işlemler endoskopi personelini hastanın sekresyonlarının sıçramasına maruz bırakabilir. Ek olarak dışkı ile virüsün atıldığı bilinmektedir ve dışkı potansiyel bir bulaş yolu olarak kabul edilmelidir. Bu nedenle kolonoskopi sırasında maruz kalınan hasta dışkısı ayrı bir tehdit oluşturur. Ayrıca endoskopi için verilen anestezi esnasında acil olarak endotrakeal tüp yerleştirilmesini gerektiren solunum komplikasyonları gelişebilir. Sonuç olarak endoskopik işlemler yüksek risklidir. Endoskopi esnasında

öncelikle sağlık personelinin enfeksiyondan korunması, enfeksiyonun çalışanların evdeki yakınlarına enfeksiyonu taşınmasının önlemesi, en son olarak hastadan hastaya bulaşmayı engellemek amacı ile özel önlemler alınması gerekir. (12-14)

Covid-19 bulguları olmasa bile potansiyel olarak tüm hastalar potansiyel olarak bulaştırıcılık riski taşıyabilirler. Gastroenterologlar yüksek oranda asemptomatik olarak seyreden veya enkübasyon döneminde bulaşıcı olan covid-19 vakaları ile farkında olmadan karşılaşırlar. ayrıca solunum yollarında virüs kaybolduktan sonra, dışkı ile virusun ortalama 11 gün daha atılması nedeni ile nazofarengeal testler negatif olsa bile dışkı bulaşıcı olmaya devam eder. Son olarak da covid 19 testleri her zaman güvenilir değildir. (12-14)

Endoskopi aynı zamanda önemli derecede insan yoğunluğuna sahip bir yerdir (personel, hastalar, bakıcılar, akrabalar, vb.) (15). Ayrıca enfekte olmuş kişiden elde edilen biyopsi örneklerinde 2003 yılında SARS pandemisi sırasında aktif viral replikasyon tespit edildiğinden bir enfeksiyon kaynağı olabilir. Tüm bu nedenler ile endoskopi ünitelerinde ayrıntılı ve katı kurallar oluşturmak hem personeli hem de hastaları korumak için büyük önem taşımaktadır (12-14).

ENDOSKOPİ ÜNİTELERİNDE ALINMASI GEREKEN ÖNLEMLER

1. Elektif girişimler ertelenmelidir. (14, 15, 16), Bu öneri T.C. Sağlık Bakanlığı, Türk Gastroenteroloji Derneği, American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE), Asian Pacific Society for Digestive Endoscopy (APSDE) gibi tüm otoritelerin ortak önerisidir.

Endoskopi ünitelerinin iş yükü hastalığın dönemlerine göre ayarlanmalı, azaltılmalıdır. pandemi döneminde sadece acil prosedürler yapılırken, tüm rutin prosedürler ve tarama endoskopileri ertelenmelidir. Bu strateji, hastanelerin çok sayıda şüpheli veya kesin COVID vakasını yönetmesi için yüksek kapasitenin korunmasına yardımcı olur (14)

Endoskopinin yerini alabilecek daha az riskli radyolojik yöntemler gibi işlemler kullanılabilir. (13)

Covid-19 Pandemisi Sırasında Tıbbi Endikasyona Göre Endoskopi Zamanlaması (Türk Gastroenteroloji Derneğinin önerisi) 17: Acil endoskopik işlemler her zaman yapılmalıdır.

- Hemodinamik instabilite ile birlikte olan akut üst ve alt gastrointestinal kanama
- Acil kanamalar için kapsül endoskopi
- Hemodinamik instabilite ile birlikte olan anemi
- Özofagusta yabancı cisim ya da midede yüksek riskli yabancı cisim
- Tıkanma ikteri
- Akut asendan kolanjit

Aşağıdaki işlemler 12 haftadan daha ileri bir tarihe ötelenmelidir (düşük öncelikli işlemler) (17):

- Sürveyans işlemleri: Barrett Özofagusu (displazisi olmayan ya da düşük dereceli displazi olanlar veya endoskopik tedavi sonrası), Gastrik atrofi, intestinal metaplazi, İnflamatuar barsak hastalığı, Primer sklerozan kolanjit için.
- Post endoskopik rezeksiyon, cerrahi rezeksiyon veya post polipektomi sürveyans
- Lynch sendromu ve diğer herediter sendromların tanı ve sürveyansı
- İBS benzeri semptomu olan hastalarda tanı
- Alarm semptomları olmayan reflü ve dispepsi hastalarında tanı
- Özofagus, mide ve kolon kanseri için yüksek riskli hastaların primer tarama endoskopisi
- Bariatrik GI endoskopik işlemler (intragastrik balon, endoskopik sleeve gastroplasti)
- Özofagus ya da midedeki low grade displazilerde endoskopik tedavi
- Duodenal polip
- Ampullektomi
- Band ligasyon (acil olmayan)
- Demir eksikliği anemisi
- Pankreatik kist
- Biliyer darlık (kolanjit ve sarılık olmayan)
- Submukozal lezyonlardan EUS ile örnekleme
- Akalazya (POEM, balon dilatasyon)

Tıbbi zorunluluk temelinde vaka bazlı değerlendirilmesi gereken endoskopik işlemler, Yüksek öncelikli (hemen veya 12 hafta içinde) müdahale gerekenler (12-18) :

- High-grade displazi veya erken intra-mukozal özofagus kanserinin, submukozal invazyon riski yüksek büyük kolonik veya mide poliplerinin endoskopik tedavisi
- Malign darlıklarda stentleme
- PEG/PEJ/NJ tüp
- Üst GI fistül ya da kaçaklar
- Disfajiyada alarm semptomu olan dispepsi
- Hemodinamik instabilitesi olmayan üst GI kanama
- Rektal kanama
- Üst GI endoskopisi negatif melanası olan hastalar için kolonoskopi
- Ciddi anemi (hemodinamisi stabil)
- GGK pozitif kolorektal kanser taraması için kolonoskopi
- Midede düşük riskli yabancı cisim
- Benign darlıklarda dilatasyon/ stentleme
- EUS ile lenf nodu örneklemesi
- Safra taşı pankreatiti
- Pankreatik kitle/darlık
- Biliyer darlık dilatasyonu
- Acil olmayan pankreatiko-biliyer stent replasmanı
- Nekrozektomi

2. Normale geçiş kademeli olarak yapılmalı, *(APSDE önerisi)* endoskopi yükü kademeli olarak arttırılmalıdır. (17. 18) Bu geçiş; onaylanmış COVID-19 vakalarının sayısı ve salgın eğrisi; uygun KKD de dahil olmak üzere tıbbi ekipmanın bulunabilirliği; ve ertelenmiş endoskopi vakalarının birikmiş hacmine göre düzenlenmelidir. Örneğin, başlangıç, aşamasında endoskopik prosedürlerin günlük hacmi normal kapasitenin %50'si kadar olmalıdır. (16)

3. Eğitim: *[Bu öneri TC sağlık bakanlığı, Türk Gastroenteroloji Derneği, American society for gastrointestinal endoscopy (ASGE), Asian Pacific Society fo rDigestive Endoscopy (APSDE) gibi tüm otoritelerin ortak önerisidir.]* Tüm endoskopi personeline covid-19 belirtileri ve koruma yöntemleri, enfeksiyon kontrol

önlemleri hakkında kişisel koruyucu ekipmanın kullanımı, giyilmesi ve çıkarılması, uygun şekilde bertarafı konusunda yeterli periyodik eğitimler verilmelidir (12,15-18). Verilen tüm eğitimler kayda alınmalıdır. (16)

Tüm endoskopi çalışanları kendilerinde ve ailelerinde COVID-19 enfeksiyon belirti ve bulgularını izlemeleri ve saptandığında bunu bildirmeleri istenmelidir. *(T.C. Sağlık Bakanlığı önerisi)* (12, 16)

4. Endoskopi odası dışında, ayaktan gelen hastaların bulundukları ortamlarda (bekleme odaları, ayılma odaları, muayene ortamlarında, tuvaletlerde) alınacak önlemler. (12)

- **Bu ortamların dekontaminasyonu / dezenfeksiyonu yapılmalı:** (ASGE ve T.C. Sağlık Bakanlığı önerisi) Tüm bekleme alanlarının sık ve düzenli temizlik ve dezenfeksiyon işlemleri yapılmalıdır. Temizlik ve dezenfeksiyon özellikle elle sık temas edilen yerlere. Masalar, sayaçlar, klavyeler, bilgisayar fareleri, telefonlar, kapı kolları, musluklar, vb. Günde en az iki kez dezenfekte edilmelidir. (12, 15, 16)

Temizlik su ve deterjan ile yapıldıktan sonra dezenfeksiyon aşağıdaki şekilde yapılır (TC sağlık bakanlığı önerisi). (16)

- Yer ve yüzey dezenfeksiyonunda, 1/100 sulandırılmış çamaşır suyu ya da klor tablet kullanılabilir. (16)
- Hasta çıkartıları ile kirlenmiş alanlar 1/10 sulandırılmış çamaşır suyu ya da klor tablet kullanılır. Bu amaçla %70 lik alkol de kullanılabilir. Dezenfektanın temizlenen yüzeyde en az 1 dakika kalması sağlanır. (16)

- **Bu ortamlarda minimum sayıda insan bulunması sağlanmalı.12,13** (ASGE ve TC sağlık bakanlığı önerisi)

  I. Hastanın minimum süre hastane de kalması sağlanmalı. (12, 18)
  i. Endoskopi üniteleri hasta randevularını, işlemden önce en az süre bekletecek şekilde düzenlemelidir. (12,16,18) Uygun randevu sistemi (minimum bekleme süresi sağlanmalı)
  ii. Covid-19 hastaları beklemeden işlem odasına alınmalıdır. (16,18)

II. Hastalar tek başlarına veya sadece bir temel aile üyesi / bakıcı ile gelmelidir. (15)

- COVID-19 hastaları için endoskopi öncesi, endoskopi odası ve endoskopi sonrası için ayrı alanlar tahsis edilmelidir. (16)
- 19. COVID-19 hastalarının kullandığı tuvaletler mümkünse ayrılmalıdır. Mümkün değilse hastanın kullanımından sonra uygun temizlik ve dezenfeksiyon işlemleri yapılmalıdır. (TC sağlık bakanlığı önerisi) (16) Tuvaletler, ideal olarak her hastadan sonra, sık sık temizlenmelidir.(ASGE önerisi) (15)

- **Sosyal mesafe zorunlu olmalı** (sınırlı uygun aralıklı sandalye bulunmalı). Endoskopi ünitesine gelen tüm hasta ve yakınları, bekleme alanında, hastanın her yönüne en az 1 metre olacak şekilde yerleştirilmelidir (T.C. Sağlık Bakanlığı önerisi) (16). Bireyler arasında 6 feet (2 metre) veya daha fazla mesafenin mümkün olduğunca uygulanması, Yeterli fiziksel mesafenin sağlanamaması durumunda fiziksel engeller (örn. Pleksiglas bölümler) kullanılabilir (ASGE önerisi) (18). Endoskopiye gelen her hasta ile hastayı ilk karşılayan ve sorgulayan sağlık personelinde tıbbi maske olmalı ve arada en az 1 metre mesafe korunmalıdır. Sağlık personeli mümkün ise ek olarak ,yüz koruyucu kullanmalıdır. (T.C. Sağlık Bakanlığı önerisi) (15,16)

- Ulaşılabilir yerlere **alkol bazlı el antiseptikler** konulmalıdır (T.C. Sağlık Bakanlığı önerisi) (16).
- Hastalar ve bulunması zorunlu ise refakatçileri **maske takmalı** 1 Hasta üniteye gelirken, mümkünse işlem boyunca ve işlem sonunda servise/ eve giderken tıbbi maske takmalıdır (T.C. Sağlık Bakanlığı önerisi) (15,16).
- Temiz alanlar ve muhtemel kontamine alanlar ayrılmalıdır (12).

5. Personel ile ilişkili önlemler

- Endoskopi ünitesinin yerleşimine uygun olarak **KKE giyme-çıkarma alanları** belirlenmeli,
- Uygun yerlere **el hijyeni için alkol bazlı antiseptikler** yerleştirilmelidir. (T.C. Sağlık Bakanlığı önerisi) (12, 16).

- **Endoskopi personeli kişisel koruyucu ekipmanı (KKE):** N95 maskeleri (üzerlerine ayrıca cerrahi maske), gözlükler, suya dayanıklı önlükler, başı saçları koruyacak başlıklar, şeffaf yüz siperlikleri ile yüze ek koruma sağlanması, eldiven (çift eldiven?) kullanımı (12,13). KKE nın giyilmesi ve çıkarılması belirtilen standart protokole uymalıdır (13,15).
- Personelin rotasyon esasına göre çalışması düzenlenebilir. Bu önlem yüksek riskli bir temas sonrası tüm bölümün karantinaya alınması ve kapanması riskine engel olabilir. (13)
- Personel mobil telefon, bilgisayar klavyesi, pens gibi şeyleri ortak kullanmamalı, saat, bilezik, yüzük vb. takıları çıkarmalıdır (ASGE ve T.C. Sağlık Bakanlığı önerisi) (15,16)
- Evrensel el yıkama ve endoskopi odalarına giriş ve çıkışta alkol bazlı dezenfektanların kullanılması şiddetle tavsiye edilir (APSDE önerisi) (14).
- Tüm sağlık çalışanları, her iş gününe başlamadan önce, covid-19 semptomları açısından sorgulanmalıdır. (15,16,18). (ASGE, APSDE ve T.C. Sağlık Bakanlığı önerisi).

6. Endoskopi odası

- COVID-19 hastalarının endoskopi işlemi mümkün ise negatif basınçlı bir odada yapılmalıdır. Böyle bir oda yok ise bu hastalara ayrılmış iyi havalanan odalar kullanılmalıdır. (ASGE, APSDE ve TC sağlık bakanlığı önerisi) (14, 16).

Çoğu endoskopi ünitesinde negatif basınç odası bulunmayabileceğinden, prosedür endoskopi merkezinin dışındaki bir yerde, örneğin ameliyathanede negatif basınçlı bir odada gerçekleştirilebilir(APSDE önerisi) (14)

- Endoskopik girişim deneyimli personel tarafından tam KKE (kişisel koruyucu ekipman) ile yapılmalıdır. KKE giyilmesi ve çıkarılmasında kılavuzlara göre hareket edilmelidir (17).
- Endoskopi odasındaki tüm personel KKE kullanmalıdır: (T.C. Sağlık Bakanlığı ve ASGE önerisi) (15, 16)

Gİ endoskopik işlemlerde kullanılması önerilen kişisel koruyucu ekipman (KKE) (15,16):

√ N95/FFP2 maske,
√ Su geçirmez önlük,
√ Eldiven,
√ Gözlük/yüz koruyucu siperlik,
√ Bone,
√ Ayakkabı koruyucu/ galoş

- Endoskopların dezenfeksiyonu için standart protokollere uyulmalıdır (Tüm guideline'ların ortak önerisi). (13-16).
- her işlem sonrasında Endokopi odasındaki yüzeyler virüsidal ajanlar ile dezenfekte edilmelidir. 1,6 (mümkün ise ultraviyole ışınlama veya ozon kullanımı yapılabilir) (12)
- İşlem sırasında asgari sayıda personel bulunmalı (17),
- Mümkünse endoskopi için tasarlanmış hastanın içine gireceği şeffaf plastik kutular kullanılabilir (12). Üst endoskopi sırasında bir işlemsel oksijen maskesi kullanılabilir ve ameliyat sonrası iyileşme süresinin bir kısmı için yerinde bırakılırsa, işlemsel oksijen maskesi hastadan çıkarılır çıkarılmaz tekrar bir yüz maskesi ile değiştirilmelidir (ASGE önerisi) (15).
- Kontamine olmuş atıklar yüksek risk protokolüne göre imha edilmeli (17).
- Mümkün oldukça tek kullanımlık endoskopik aksesuarlar kullanılmalıdır. (13) tek kullanımlık cihazlar tekrar kullanılmamalıdır (14, 17).
- Endoskopi merkezinin yöneticileri, tıbbi cihazların ve KKE nın temini ve lojistiği konusunda hastane idaresiyle düzenli olarak iletişim kurmalıdır. Sarf malzemelerinin, KKD'lerin ve diğer ekipmanların stok ve kullanımı günlük olarak izlenmelidir (14).
- Gastrointestinal endoskopik işlemlerin risk seviyeleri farklı olmasına rağmen tüm işlemlerde aynı koruyucu standartlar uygulanmalıdır (17).

ENDOSKOPİK İŞLEMLERLE İLGİLİ ÖNERİLER

Endoskopik İşlemlerin Programlanması (13)

♦ Hasta dışında bakıcı, refakatçi endoskopi ünitesine alınmamalıdır (T.C. Sağlık Bakanlığı önerisi) (12,16).

- İşlem en az sayıda ve yetkin sağlık çalışanı ile yapılmalıdır (ASGE, APSDE ve T.C. Sağlık Bakanlığı önerisi) (14, 16). Acil endoskopilerin gerekli olduğu durumlarda, tercihen bir deneyimli endoskopist ve her bir endoskopi odası için iki hemşire ile personel sayısını minimumda tutmanızı önerilir.Aynı endoskopi ekibi tüm oturum için aynı odaya hizmet etmelidir (APSDE önerisi) (14).
- Endoskopiden önce ve sonra enfeksiyon kontrol önlemleri (işlemler sonrası ortamın dezenfeksiyonunun yapılabilmesi ve ortamın havalandırılması) için endoskopiler arasında yeterli zaman bırakılmalıdır. (12, 17) Negatif basınç odalarında COVID-19 hastalarının endoskopileri yapılırsa, yeni bir hasta odaya girmeden önce 30 dakikalık bir aralık önerilir (APSDE önerisi) (14).
- Acil endoskopi gerektiren şüpheli veya doğrulanmış COVID-19 hastaları için endoskopik işlem seansın sonunda yapılmalı ve bu işlemlerden sonra oda uygun KKD kullanan personel ile temizlenmelidir(APSDE önerisi) (14).
- Hasta yakınlarının, yardımcılarının hastaların özel yardıma ihtiyaçduyduğu özel durumlar dışında, endoskopi bölümüne girmesi kesinlikle yasaktır (APSDE ve ASGE önerisi) (14, 15).

İŞLEM ÖNCESİNDE

a. **Hastaların ateşinin ölçülmesi** (12, 14, 15) (APSDE, ASGE ve türk gastroenteroloji derneği önerisi):
b. **Hasta triaj ve risk değerlendirmesi** (APSDE ve ASGE önerisi): COVID-19 pandemisi sırasında hastalar, endoskopiden önce taranmalı, risk değerlendirmesi ve triaj yapılmalıdır (Kesin vaka, Olası vaka, Düşük riskli vaka olarak). Tüm şüpheli, olası veya doğrulanmış vakalar için, endoskopi için klinik endikasyon gözden geçirilmeli ve sadece acil veya yaşamı tehdit eden koşulları olanlara endoskopi yapılmalıdır. (14, 18)

Covid-19 bulguları açısından yapılan tarama anketi soruları (ASGE önerisi):

√ 38C veya daha yüksek ateş, (ASGE önerisi):
√ Covid-19 semptomlarının sorgulanması,
- Öksürük
- Nefes darlığı, nefes darlığı, göğüs ağrısı

- ♦ Boğaz ağrısı
- ♦ Koku veya tat alma duyusu kaybı
- ♦ Yeni yorgunluk veya enerji eksikliği
- ♦ Kusma ile birlikte veya kusmadan yeni başlayan bulantı
- ♦ Yeni başlayan ishal
- ♦ Diğer önemli yeni veya olağandışı semptomlar

√ Riskili bölgelere seyyahat etme veya bu bölgelerde yaşama,
√ Kesin tanılı covid-19 hastası ile temas,
√ Mesleki maruziyet

İleride işlem öncesi tarama mevcut en iyi teknolojiye göre COVID-19 testini içerecek şekilde gelişecektir ancak şu anda burun swab numuneleri üzerinde yapılan PCR testinin yanlış negatif sonuçlar olabilir yapılan testlere güvenmeyi zorlaştırır. (ASGE önerisi) (15)

İŞLEM SONRASINDA

İşlem sonrası ayılma alanında yataklar arasında yeterli mesafe olmalı (13).

Hastalara cerrahi maske sağlanmalı (13).

İşlem sonrası 7. ve 14. günde hastalar ile Covid-19 semptomları açısından iletişim kurulmalıdır. Tüm hastalar, memnuniyetlerini değerlendirmek, potansiyel advers olayları kaydetmek ve aralık COVID19 semptomlarını veya pozitif test sonuçlarını değerlendirmek için işlemden 1-2 hafta sonra aranmalıdır (ASGE ve türk gastroenteroloji derneği önerisi) (15, 17).

KAYNAKLAR

1. Siew C Ng, Herbert Tilg. COVID-19 and the gastrointestinal tract: more than meets the eye. Gut. June 2020; 69 (6): 973-4.
2. Mao R, Qiu Y, He J-S, et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020;5:667–78.
3 . Jin X,Lian JS, et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of corona virus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms .Gut. 2020;69:1002–9.

4. Lin L, Jiang X, Zhang Z, et al. Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection. Gut: 2020;69:997–1001.
5. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al. First case of 2019 novel corona virus in the United States. N Engl J Med. 2020;382:929–36.
6. Wu Y, Guo C, Tang L, et al. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. Lancet Gastroenterol Hepatol.2020;5:434–35.
7. Xiao F, Tang M, Zheng X, et al. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. Gastroenterology. 2020;158:1831–33.
8. Ong J, Young BE, Ong S.. COVID-19 in gastroenterology: a clinical perspective. Gut.2020;69:1144–5.
9. Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. JAMA. 2020;323(18):1843–44.
10. Wenhui Li1, Michael J. Moore1, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. NATURE. 2003; 426(27):450-4.
11. Zhang H,Kang Z, et al. Digestive system is a potential route of COVID-19: an analysis of single-cell coexpression pattern of key proteins in viral entry process. Gut. 2020;69:1010–18.
12. Sharma V, Dutta U. Epidemiology of COVID-19: Implications for a Gastroenterologist..Journal of DigestiveEndoscopy.2020:11 (1); 8-12.
13. Philip M, Lakhtakia S, et al. Journal of Digestive Endoscopy.Joint Guidance from the Society of Gastrointestinal Endoscopy of India (SGEI), IndianSociety of Gastroenterology (ISG), and Indian National Association for Study of the Liver (INASL) for Gastroenterologists and Gastrointestinal Endoscopists on the Prevention, Care, and Management of Patients with COVID-19. 2019:10 (4);1-5.
14. Chiu PWY, Ng SC, et al. Practice of endoscopy during COVID-19 pandemic: position statements of the Asian Pacific Society for Digestive Endoscopy (APSDE-COVID statements) Gut. 2020;69:991–996.
15. GUIDANCE FOR RESUMING GI ENDOSCOPY AND PRACTICE OPERATIONS AFTER THE COVID-19 PANDEMIC American society for gastrointestinal endoscopy [erişim April 28, 2020]. https://www.asge.org/docs/default-source/default-document-library/asge-guidance-for-reopeningl_4-28-2020.pdf
16 COVID-19 Pandemi Döneminde Endoskopi Ünitelerinde Enfeksiyon Kontrol Önlemleri TC sağlık bakanlığı. Güncellenme Tarihi: 26.04.2020
17. Türk gastroenteroloji derneği. COVİD-19 pandemisinde gastrointestinal

endoskopik işlemler hakkında bilgilendirme. http://tgd.org.tr/egitim_ve_kongreler/duyurular/covid19_pandemisinde gastointestinal_endoskopi_laboratuvarlarinin_yonetimi_hakkinda_oneriler
18. ASGE (American Society for Gastrointestinal Endoscopy) Releases Recommendations for Endoscopy Units in the Era of COVID-19. https://www.asge.org/docs/default-source/default-document-library/press-release_impact-of-covid-19-on-endoscopy.pdf

TÜRK TABİPLERİ BİRLİĞİ
BURSA TABİP ODASI

BÖLÜM 27

COVID-19 ve Böbrek Hastalıkları

Prof. Dr. Alparslan ERSOY

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Nefroloji Bilim Dalı

ÖZET
COVID-19 VE BÖBREK TUTULUMU
ÖZEL HASTA GRUPLARINDA COVID-19
1. Glomerüler Hastalıklar
2. Akut Böbrek Hasarı
3. Diyaliz
4. Renal Replasman Tedavileri
5. Böbrek Nakli
a. Kadaverik verici kaynaklı bulaş olasılığı
b. Nakil ekibinin güvenliği ve nakil sonrası hasta bakım kalitesi
c. Kadaverik vericiden böbrek nakli
d. Canlı vericiden böbrek nakli
e. Nakil ile ilişkili global sorunlar
f. Yayımlanmış COVID-19 enfeksiyonlu böbrek nakilli hasta raporları
g. Önceden böbrek nakilli hastaların izlemi
h. Nakilli hastada COVID-19 pnömonisi yönetimi
i. COVID-19 tedavisinde kullanılan ilaçların immünsüpresiflerle etkileşimi
j. İmmünsüpresif tedavinin yeniden başlaması
KİŞİSEL GÖRÜŞLER
KAYNAKLAR

Anahtar kelimeler: COVID-19, böbrek, akut böbrek hasarı, kronik böbrek hastalığı, diyaliz, böbrek nakli.
Keywords: COVID-19, kidney, acute kidney injury, chronic kidney disease, dialysis, kidney transplantation.

ÖZET

COVID-19 pandemisi 17 Temmuz 2020 itibariyle dünyada yaklaşık 13,575,158 kişiyi etkiledi ve 584,940 kişi öldü. Salgının ne kadar süreceği ve normalleşmenin ne zaman başlayacağı hala belli değildir. Kronik böbrek hastalarında, diyaliz hastalarında ve böbrek nakli hastalarında bağışıklık sistemi baskılanmış olduğu için enfeksiyon riski artmıştır. Bu hastaları korumak için gerekli tüm önlemler alınmalıdır. Bu hastalarda COVID-19 tanı ve tedavi yaklaşımları normal popülasyonla aynıdır. Bununla birlikte pandemi döneminde böbrek fonksiyonları stabil olmayan hastaların yönetimi önemlidir.

Diyaliz hastalarını, ailelerini ve diyaliz personelini enfeksiyondan korumak için gerekli önlemler alınmalıdır. Kliniklerde veya yoğun bakım ünitelerinde COVID-19 enfeksiyonu için tedavi gören akut böbrek hasarlı veya önceden diyaliz tedavisi altındaki hastaların renal replasman tedavileri düzenlenmelidir. Böbrek nakli hastalarında, enfeksiyonun tedavisi ve graft reddi arasındaki denge gözetilerek immünsüpresif tedavi yönetilmelidir. Bu bölümde, bu konulardaki güncel literatür bilgileri gözden geçirilerek, COVID-19 pandemisinde böbrek hastalıklarına yaklaşım anlatılmıştır.

ABSTRACT

The COVID-19 pandemic affected approximately 13,575,158 people worldwide and 584,940 people died until July 17, 2020. It is still unclear how long the outbreak will last and when normalization will begin. The risk of infection is increased since the immune system is suppressed in chronic kidney patients, dialysis patients and kidney transplant patients. All necessary measures should be taken to protect these patients. The diagnosis and treatment approaches of COVID-19 in these patients are the same as in the normal population. However, management of patients whose kidney function is unstable during pandemic is important. Necessary measures should be taken to protect dialysis patients, their families and dialysis personnel from infection. Renal replacement treatments should be arranged for patients with acute kidney injury or previously undergoing dialysis treatment treated for COVID-19 infection in clinics or intensive care units. In kidney transplant patients, immunosuppressive therapy

should be managed by considering the balance between the treatment of infection and graft rejection. In this chapter, the current literature information on these issues is reviewed and the approach to kidney diseases is described in the COVID-19 pandemic.

COVID-19 VE BÖBREK TUTULUMU

Yeni koronavirüs hastalığı (COVID-19) yani SARS-CoV-2 virüsü, öncelikle akciğer, böbrek, kalp, sindirim sistemi, kan ve sinir sistemi gibi birden fazla organı etkileyebilir. Kardiyak tutulum, akut böbrek hasarı (AKI), pıhtılaşma bozuklukları ve trombotik komplikasyonlar gibi bazı solunumsal olmayan belirtiler kötü prognozla ilişkili olabilir (1). SARS-CoV-2, enfekte bir hastanın idrar örneğinden izole edilmiştir. Albüminüri ve hematüri olan COVID-19 enfeksiyonlu hastalarda idrarda viral RNA izolasyonu, böbreklere potansiyel viral afiniteyi (tropizm) destekler (2). SARS-CoV-2 ile enfekte hastaların renal tübül hücrelerinde SARS-CoV-2'ye ait nükleokapsid proteinlerinin bulunması, virüsün insan böbrek hücrelerini de hedef aldığını kanıtlamaktadır (3). İmmün disregülasyonun bir sonucu olarak organ işlev bozukluğuna ek olarak ortaya çıkan kanıtlar, SARS-CoV-2'nin doğrudan sitopatik bir etkisinin olabileceğini düşündürmektedir.

Son çalışmalarda, podositlerde ve proksimal kıvrımlı tübüllerde viral alım için gerekli olan anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE-2), serin proteaz ailesinin üyeleri ve TMPRSS2 (transmembraneprotease serine 2) genlerinin önemli bir ekspresyonunun olması, onları SARS-CoV-2 için potansiyel bir konak haline getirir (4, 5). Bu bilgiler SARS-CoV-2'nin nefrotropik bir virüs olduğunu desteklemektedir. İnsan ACE-2 gen/protein ürünleri glomerüllerden daha ziyade tübüllerde bulunduğundan dolayı, SARS-CoV-2 ile böbrek tutulumu, glomerüler hasar bulguları olmaksızın tübülointerstisyel sahada makrofaj infiltrasyonu ve tübüler hasarla seyretmektedir (3). Wuhan'da yapılan bir çalışmada, SARS-CoV-2 ile enfekte pnömonili 41 hastanın 6'sında (%14.6) plazma gerçek zamanlı RT-PCR (real-time reverse transcription-polymerase chain reaction) pozitifliği saptanmıştır. Pozitiflik oranı 13 yoğun bakım ünitesi (YBÜ) hastasında %15.3 (n=2), YBÜ dışında tedavi edilen 28 hastada ise %14.2 (n=4) idi (6). Ancak viremi (RNAaemia) ile renal bulguların ilişkisi henüz kesin olarak aydınlatılamamıştır. COVID-19 enfeksiyonlu hastalarda; sitokin fırtınası,

tübüler ve endotelyal hasara yol açan sepsis ya da virüse bağlı doğrudan hücresel yaralanma olabilir. ACE-2 tübüler gen ekspresyonunun genetik varyantlardan etkilenme olasılığının düşük olduğunun gösterilmesi nedeniyle SARS-CoV-2 enfeksiyonlarına popülasyonun neredeyse tümünün duyarlı olabileceği öne sürülmüştür. COVID-19 enfeksiyonunda böbrek hastalığının spektrumu ve prognozu tam olarak bilinmemektedir (2).

Ölüm nedeni çoklu organ disfonksiyonu ile birlikte solunum yetmezliği olan kesin tanılı COVID-19'lu hastalarda yapılan 26 (ortalama 69 yaşında 19 erkek ve 7 kadın) otopside böbrek anormallikleri ışık mikroskopisi, ultrastrüktürel gözlem ve immün boyama ile analiz edilmiştir (7). 26 hastanın 9'unda serum kreatinin artışı ve/veya yeni başlayan proteinüri şeklinde böbrek hasarı klinik belirtileri vardı. Işık mikroskopisinde, fırçamsı kenar kaybı, vakuolar dejenerasyon ve aşikar nekroz ile yaygın proksimal tübül hasarı geliştiği gözlenmiştir. Bazı hastalarda hemosiderin granülleri ve pigmentli silendirler görülmüştür. Trombosit veya fibrinoid materyal olmadan endotelyal hasara bağlı olarak mikrovasküler lümenlerin eritrositlerle tıkandığı gösterilmiştir. Vaskülit, interstisyel inflamasyon veya kanama kanıtı yoktu. 3 hastada ciddi endotelyal hasarla ilişkili glomerüler kapillerde segmental fibrin trombüs ve 7 hastada iskemik değişikliklere bağlı plazmanın Bowman boşluğuna birikmesiyle psödokresent görünümü saptandı.

Elektron mikroskobisinde proksimal tübül epitelinde, podositlerde ve distal tübülde belirgin sivri koronavirüs benzeri partikül kümeleri görülmüştür. Ayrıca, SARS-CoV-2 reseptörü ACE-2'nin, COVID-19'lu hastalarda upregüle olduğu ve SARS-CoV nükleoprotein antikoru ile immünboyanma tübüllerde pozitif bulunmuştur (7). Ancak tübüler ve glomerüler visseral epitelyal hücreler SARS-CoV-2'nin ana hedefi olsa da, hastalığın etkisi veya birtakım ilaçlarla ACE-2 ekspresyonu/dağılımının değişebileceği ve farklı böbrek hücrelerinin de virüsten etkilenebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. SARS-CoV-2'nin doğrudan virülansına ek olarak, AKI'ye katkıda bulunan faktörler arasında sistemik hipoksi, anormal pıhtılaşma ve olası ilaç veya hiperventilasyonla ilişkili rabdomiyoliz bulunmuştur. Bu bulgularla, SARS-CoV-2 virüsünün renal tübüler epiteli ve podositleri direkt olarak enfekte ederek AKI ve proteinüriye yol açtığı söylenebilir.

ÖZEL HASTA GRUPLARINDA COVID-19

1. Glomerüler Hastalıklar

Kronik böbrek hastalığı (KBH) olan hastalar; genellikle diyabet, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklar başta olmak üzere birçok eşlik eden hastalığı olan yaşlı bir nüfustur. COVID-19'lu hastaların yaklaşık %15-30'u hipertansiftir. Hipertansiyon yaşla birlikte artar. COVID-19 hastalığı yaşlı popülasyonda daha kötü sonuçlar verir. Halen hipertansiyon ve COVID-19 arasındaki ilişkiyi destekleyen bir kanıt yoktur (8). KBH'nın başlıca nedeni olan diyabetik böbrek hastalığı, diyabette morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir. Bağışıklık savunmalarının azalması ve diğer böbrek ilişkili faktörler diyabetik hastaları belirli enfeksiyonlara daha yatkın hale getirdiğinden, COVID-19 enfeksiyonu, diyabetik böbrek hastalığının ciddileşmesine, hatta renal replasman tedavisi (RRT) ihtiyacına veya hasta kaybına yol açabilir (9). COVID-19'lu hastalar arasında hem KBH hem de hipertansiyon daha şiddetli hastalık için risk faktörleridir. Ciddi hastalığı olan 273 hasta dahil olmak üzere 1,389 enfekte hastayı kapsayan dört çalışmanın meta-analizinde, altta yatan KBH prevalansı ciddi hastalığı olanlarda daha yüksekti (%3.3'e karşılık %0.4, OR: 3.03) (10). Hipertansiyon öyküsü dahi ciddi COVID-19'u olanlarda, olmayanlara göre daha fazlaydı (%32'ye karşılık %15). Benzer şekilde, Çin'de yatarak tedavi gören 1,590 hastada, altta yatan hipertansiyon bağımsız olarak ciddi COVID-19 ile ilişkilendirildi (HR: 1.58) (11). Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve İtalya'da yapılan araştırmalar da, bu bulgularla oldukça tutarlı sonuçlar ortaya koymuştur (12, 13).

Takip eden ekipler, kronik izlem altındaki hastaları COVID-19'dan korunmak için Sağlık Bakanlığı'nın belirlediği önlemleri almaları hususunda bilgilendirmeli ve zorunlu olmadığı müddetçe hastane başvuru sıklığını azaltmak için telefon ile gerekli tıbbi önerilerde bulunmalıdır. COVID-19 pandemisi ile birlikte hastaların ve takip eden nefrologların, glomerüler hastalıkların tedavi süreci ile ilgili endişeleri artmıştır. Genellikle KBH'li hastalarda $CD4^+/CD8^+$ T hücre oranlarında bozulma ve doğal öldürücü (NK: natural killer) hücrelerin aktivitesinde azalma vardır. Ayrıca, özellikle bazı glomerülonefritli hastaların glukokortikoid ve immünsüpresif tedavi alması bağışıklık sistemlerinde bozulmaya yol açabilir ve COVID-19'a

karşı duyarlılıklarını arttırabilir (8). Komplikasyonları azaltmak için lupus nefritinde mikofenolat mofetil dozu azaltılması ya da kesilmesi, antifosfolipaz antikor titresi artan membranöz nefropatili olguda rituximab başlanması, ANCA ilişkili glomerülonefritte intravenöz (İV) siklofosfamid tedavisi yerine oral tedavinin tercih edilmesi gibi tedavide önemli soruların kanıta dayalı tatmin edici cevapları yoktur.

Bomback ve ark. (14) immünsüpresyon için bazı öneriler getirmişlerdir. Kesin tanılı veya şüpheli COVID-19 enfeksiyonu olan hastalarda antimetabolitler kesilmelidir. Riski azaltmak için 12 aydan fazladır remisyonda kalan hastalarda da antimetabolitler kesilebilir. Uzun etkili infüzyonlar yerine kısa etkili ve geri dönüşümlü ilaçlar tercih edilebilir. Marjinal kriterler veya standart olmayan endikasyonlarda ve tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) stabil minimal semptomatik hastalarda tedaviye başlanmamalıdır. İV siklofosfamid veya steroid infüzyonları yerine oral formülasyonlara veya evde kullanılan infüzyon hizmetlerine geçilebilir. Şayet hasta potansiyel yararlı olabilecek bir klinik çalışmadaysa, oral veya subkütan ajanı evde, İV ajanı tüm COVID-19 önlemlerinin alındığı bir infüzyon merkezinde almaya devam etmelidir. Böbrek biyopsisi hastanın durumu kritik ise düşünülmelidir. Örneğin pozitif ANCA serolojisine sahip hızlı seyirli glomerülonefrit (RPGN) olasılığı yüksek olan bir hastada biyopsi yapmadan ampirik tedaviyi başlanabilir. Son dönem böbrek hastalığına (SDBH) ilerleme riski yüksek olan lupus, anti-GBM ve ANCA ilişkili vaskulit gibi RPGN'li hastalarda, böbrek yetmezliği ilerleyebilen ve tromboz gibi komplikasyon riski yüksek ciddi nefrotik sendromlu hastalarda, COVID-19 olmadığından emin olunduktan sonra gerekli koruma önlemleri alınarak immünsüpresif tedavi yapılmalıdır.

Destekleyici tedavi ve diğer ilaçlar ile kontrol altına alınabilecek bazı hastalıklarda, immünsüpresif tedaviler ertelenebilir: nefrotik sendromlu membranöz nefropatili ve/veya antifosfolipaz antikor titresi artan komplikasyonsuz veya böbrek fonksiyonu (eGFR) stabil hastalar, eGFR'si korunan minimal değişiklik hastalığı (MDH) veya fokal segmental glomerülosklerozu (FSGS), endokapiller hiperselülaritesi ve/veya kresent yükü düşük IgA nefropatisi, tedavi rejimi standart olmayan immünkompleks veya kompleman-aracılı membranoproliferatif glomerülonefriti olan hastalar (14).

Çin'deki hastaların ilk analizlerinde, diyabet, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıkların SARS-CoV2 ile enfekte hastalar arasında oldukça yaygın olduğu görüldü. Genel olarak, bu rahatsızlıkları olan hastaların sıklıkla renin anjiyotensin aldosteron sistemi (RAAS) inhibitörleri (ACE inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokerleri-ARB veya mineralokortikoid reseptör antagonistleri) ile tedavi edilirler. SARS-CoV-2, virüs yüzeyinde dışarı çıkıntı gösteren yüzey proteinleri ile ACE-2 reseptörüne bağlanır, ardından hücre girişi serin proteaz TMPRSS2 tarafından hazırlanır ve hücre içerisine girebilir (15). Sommerstein ve Gräni (16), RAAS inhibitörleri kullanımının COVID-19 için potansiyel bir risk faktörü olabileceğini ileri sürdü. RAAS inhibitörlerinin potansiyel zararlı etkilerini destekleyen hayvan çalışmaları olsa da insandaki bilgiler yetersizdir. Öte yandan kardiyovasküler ve renal hastalıklarda RAAS inhibitörlerinin yararları ve mortaliteyi azaltıcı etkisi kanıtlanmıştır. En sık kullanılan antihipertansif ilaç grubu olan ACE inhibitörü ve ARB'lerin yeterince kanıt olmadan kesilmesi veya alternatif ilaçlara geçilmesi; stabil durumda olan hipertansiyonu, kalp hastalığı veya böbrek hastalığı olan hastalarda kardiyovasküler mortalite artışına, tedavi süreçlerinde aksamalara, sağlık kuruluşlarına gereksiz başvuru yapmalarına veya sosyal izolasyon önerilerini ihlal etmelerine yol açacaktır. Ayrıca COVID-19 enfeksiyonu geçiren vakalarda, RAAS inhibitörlerinin kullanımının COVID-19 için koruyucu olabileceği yönünde bulgulara da yer verilmiştir.

21 Şubat-11 Mart 2020 tarihleri arasında İtalya Lombardy bölgesinde yapılan toplum bazlı vaka-kontrol çalışmasında, SARS-CoV-2 pozitif olan 6,272 hasta ile yaş ve cinsiyet açısından benzer bir 30,759 kişilik bir kontrol grubu karşılaştırılmıştır. COVID-19'lu kişilerde muhtemelen daha yüksek kardiyovasküler hastalık prevelansına bağlı olarak diğer antihipertansif ilaçlarda olduğu gibi ACE inhibitörü ve ARB kullanımı kontrol grubuna göre daha yüksek tespit edilmiştir. Antihipertansif kombinasyon tedavisi (en sık ACE inhibitörü / ARB) ile COVID-19 arasında ilişki saptanmamıştır (12). 1 Mart-15 Nisan 2020 tarihleri arasında New York Üniversitesine başvuran ve COVID-19 için test yapılan 12,594 hastanın 5,894'ünde (%46.8) COVID-19 pozitifliği ve bunların 1,002 tanesinde (%17) ciddi hastalık (YBÜ yatışı, mekanik ventilasyon veya ölüm) saptanmıştır. Toplam 4,357 (%34.6) hipertansif hastanın 2573'ünde (%59.1) COVID testi pozitif olarak sonuçlanmış ve 634 hastada (%24.6) ciddi hastalık tespit edilmiştir (13).

Bu çalışmalarda ACE inhibitörü veya ARB kullanımı dahil herhangi bir antihipertansif ilaç grubu ile, COVID-19 pozitif test sonucu veya hastane içi ölüm riski artışı arasında ilişki bulunamamıştır (17). Diğer bir çalışmada da 20 Aralık 2019 ve 15 Mart 2020 tarihleri arasında üç kıtada 11 ülkede COVID-19 tanısı alan hastaneye yatırılmış 8,910 hastayı içeren bir veritabanı çalışması yürütülmüştür. Çok değişkenli lojistik-regresyon analizinde 65 yaş üzerinde olunması, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, kardiyak aritmi öyküsü, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve mevcut sigara içimi hastane içi ölüm riskinde artış ile, kadın cinsiyeti ise azalmış bir risk ilişkilendirilmiştir (18). Ancak birincil veri kaynakları doğrulanamadığından bu makale geri çekilmiştir. ACE inhibitörü veya ARB kullanımının SARS-CoV-2 enfeksiyonu veya virüsün organa özgü yayılımı için duyarlılığı etkileyip etkilemediğinin netleşmesi için daha fazla araştırma yapılmalıdır (19, 20). ACE inhibitörü veya ARB endikasyonu bulunmayan COVID-19 hastalarında ACE inhibitörü veya ARB tedavisinin potansiyel koruyucu etkisini göstermek veya reddetmek için de prospektif randomize çalışmalara hala ihtiyaç vardır (21).

Glomerülonefritli hastaların önemli bir kısmı anti-proteinürik etkisi başta olmak üzere potansiyel yararları nedeniyle ACE inhibitörü veya ARB almaktadır. Kesin bir kontrendikasyon olmadıkça bu ilaçlara devam edilmelidir (8). Proteinürisi ağır olan olgularda ACE inhibitörleri ve/veya ARB'lerin doz arttırımına gidilmesi veya doz değişimi yapılmadan aldosteron reseptör antogonistlerinin eklenilmesi düşünülebilir (14). KBH'lı hastalar tüm toplum için önerilen genel koruyucu önlemlere uymalıdırlar. Hipertansiyon, diyabet, anemi ve proteinüriyi azaltan ilaç tedavilerini reçete edilen dozlarda ve doktorun talimatlarına göre almaya devam etmelidirler. Mecbur kalmadıkça hastane ziyaretlerinden kaçınmalı ve sağlık ekibi ile iletişim kurmalıdırlar. Diyetlerinde gıda güvenliği ve gıda hijyeni konularına özellikle dikkat etmelidirler. Diyalize girmeyen KBH'li hastalar 0.6-0.8 g/kg/gün protein almalıdır. Tuz, potasyum, fosfor ve pürin alımı kesinlikle sınırlandırılmalıdır. Orta miktarda süt ve su tüketilmeli ve gazlı içecekler, kahve ve alkolden kaçınılmalıdır. Pandemi döneminde KBH'li hastalarda olumsuz duygular ve psikolojik problemler (sinirlilik, kaygı, depresyon, uyku bozuklukları, obsesif kompulsif semptomlar), fiziksel semptomlar ve stresle ilişkili fiziksel hastalıklar görülebilir. Bu hususta gerekli tedbirler alınmalıdır (8).

2. Akut Böbrek Hasarı

COVID-19'lu hastalarda farklı böbrek anormallikleri bildirilmiştir. İlk başvuruda 59 COVID-19 hastasının %34'ünde masif albüminüri, %63'ünde hastane yatışı sırasında proteinüri ve %27'sinde BUN yüksekliği (ölenlerin 2/3'ü) ile beraber böbrek bilgisayarlı tomografisinde (BT) inflamasyon ve ödem ile uyumlu bulgular gözlenmiştir. Prospektif bir kohort çalışmasında, başvuru anında 710 COVID-19 enfeksiyonlu hastanın (ortanca yaş 63 ve %52.4'ü erkek) %43.9'unda proteinüri ve hematüri, %26.7'sinde hematüri, %14.4'inde serum kreatinin, %13.1'inde BUN yüksekliği ve 60 mL/dak/1.73 m^2 altında eGFR bulunmuştur. Bu hastaların 113'ü (%16.1) hastanede ölmüştür. Çalışma döneminde hastane ilişkili AKI hastaların %5.1'inde görülmüştür (22).

SARS ve MERS-CoV enfeksiyonları sırasında hastaların %5-15'inde AKI gelişmiş ve %60-90'u kaybedilmiştir. COVID-19'lu hastalarda AKI'nın kesin insidansını değerlendirmek zordur. Yayınlanan raporların çoğunda AKI insidansı çoğu kritik yatan hastalardan alınmıştır. Bu nedenle, hafif hastalığı olan hastalarda risk çok daha düşük olabilir (8). Klinik çalışmalar, COVID-19'lu hastalarda AKI insidansını %0.5 ile %19 bildirmişlerdir (3, 23, 24). 6 Ocak-21 Şubat 2020 arasında 193 COVID-19 hastasının [128 şiddetli olmayan, 65 şiddetli (hayatta kalan 32 kişi dahil)] dahil edildiği ve son izlemin 21 Mart 2020 olduğu bir çalışmada; hastaneye başvuruda hastaların önemli bir kısmında proteinüri (%59), hematüri (%44), BUN (%14) ve kreatinin (%10) artışı gibi böbrek fonksiyon bozukluğu belirtileri vardı. Bu oranlar pandemi öncesi izlenen non-COVID-19 diğer 28 pnömoni hastasından daha fazlaydı. Tek değişkenli (univariate) Cox regresyon analizi; proteinüri, hematüri ve yüksek BUN, serum kreatinin, ürik asit ve D-dimer düzeylerinin COVID-19 hastalarının ölümüyle anlamlı ilişkili olduğunu gösterdi (25). YBÜ'de bakım gerektiren ciddi enfeksiyonlu hastalarda, AKI oranları %15'ten %50'ye yükselmiştir (24). 28 Ocak-9 Şubat 2020 tarihleri arasında Çin'in Wuhan şehrinde bir hastanede yatırılarak izlenen 333 COVID-19 pnömonisi olan hastanın (ortalama yaşı 56.3, %54.7'si erkek) böbrek tutulum bulgularının retrospektif olarak değerlendirildiği çalışmada, başvuru anında %75.4'inde renal tutulum bulguları (proteinüri: %65.8 ve hematüri: %41.7) vardı. KDIGO 2012 kriterlerine göre hastaların 22'sinde (%4.7), genişletilmiş kriterlere göre ise 35'inde (%7.5) AKI gelişti.

AKI hastaların %13.6'sında kabul sırasında mevcut iken, %86.4'inde hastanede kaldığı süre içinde gelişti. AKI etiyolojileri renal kaynaklı idi (%18.2'i rabdomiyoliz, %81.8'i muhtemel intrinsik nedenler). Takip süresi sonunda 162 proteinürili hastanın 111'inde (%68.5) ve 102 hematürili hastanın ise 44'ünde (%43.1) idrar dipstick testleri negatifleşti. 22 AKI'li hastanın 4'ü (%18.2) ortalama 6 günde tamamen düzeldi. AKI iyileşmesini etkileyen en önemli faktör hastalık şiddeti olup, kritik hastalık iyileşme için tek başına negatif faktördü (26). New York'taki 23 hastaneye COVID-19 nedeniyle yatan erişkin 5,449 hastanın 1,993'ünde (%36.6) AKI (KDIGO Evre 1: %46.5, Evre 2: %22.4 ve Evre 3: %31.1) saptanmıştır. Hastaların %14.3'ünde RRT gerekmiştir. RRT ihtiyacı olan hastaların da %96.8'inde mekanik ventilatör ihtiyacı olmuştur. Mekanik ventilatör ihtiyacı olanlarda AKI oranı, olmayanlardan daha yüksek bulunmuştur (%89.7'ye karşılık %21.7). Hastaların %35'i kaybedilmiştir (27). 27 Şubat-15 Nisan 2020 tarihleri arasında ABD'de New York şehrinde Mount Sinai Tıp Fakültesine bağlı 5 hastaneye COVID-19 tanısı ile yatırılan ve başvuru öncesinde SDBH olmayan erişkin 3,235 hastanın %43'ünde (n=1,406) AKI tespit edilmiştir. AKI insidansının diğer çalışmalara göre yüksek olması, olguların büyük çoğunluğunun yandaş hastalıklara sahip olması ile açıklanmıştır.

AKI tespit edilenlerin %20'sinde (n=280) diyaliz gereksinimi olmuştur. YBÜ'de izlenen 815 hastanın %68'inde (n=553) AKI gelişmiştir. Hastaların %35'i Evre 1, %20'si Evre 2 ve %45'i Evre 3 idi. YBÜ'de bu oranlar evreye göre sırasıyla %20, %17 ve % 63 idi. YBÜ'de izlenenlerin %34'ünde diyaliz gereksinimi olmuştur. Daha yaşlı olan AKI'li hastalarda hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, diabetes mellitus gibi hastalıklar daha sık gözlenmiştir. AKI'li hastaların YBÜ'de izlenme gereksinimleri, mekanik ventilasyon ve vazopressör ihtiyaçları daha fazla olmuştur (28). Bu çalışmaların aksine, hastaneye yatırılan 116 kesin tanılı COVID-19 hastasının 53 idrar sedimentinde gerçek zamanlı RT-PCR ile SARS-CoV-2 RNA'sı tespit edildi. KBH olmayan 111 hastanın 12'sinde (%10.8) hafif BUN veya kreatinin artışı ve 8'inde (%7.2) eser veya 1+ albüminüri mevcuttu. Tüm bu hastalar AKI tanı kriterlerini karşılamadı. Araştırıcılar, COVID-19'da AKI'nın nadir olduğunu ve SARS-CoV-2 enfeksiyonun AKI ile sonuçlanmadığı kanaatine varmışlardır (29).

Bununla birlikte çalışmaların çoğunda, COVID-19'lu hastalarda hastanede

yatış sırasında böbrek hastalığı prevalansı ve AKI gelişimi yüksektir ve hastane içi mortalite ile ilişkilidir (22). 193 COVID-19 hastasının Cox regresyon analizi mortalite riskinin; AKI gelişen COVID-19 hastalarda AKI olmayanlardan 5.3 kat ve eşlik eden kronik hastalığı olanlarda ise komorbid kronik hastalığı olmayanlardan ~1.5 kat daha yüksek olduğunu göstermiştir (25). COVID-19'da sepsis, şok, sitokin hasarı, kardiyorenal organ hasarı, hipoksi, karın içi hipertansiyon, sıvı dengesizliği, hipoperfüzyon, rabdomiyolize bağlı tübüler toksisite ve endotoksin gibi birçok faktör AKI'ye yol açabilir (30). Sitokin fırtınası karşısında uyumsuz bir sistemik inflamatuvar bağışıklık cevabı, böbrek tübüllerinde hipoperfüzyonla ilişkili hasara katkı yapar (2). COVID-19'lu hastalarda ölümcül komplikasyonlarından biri olan AKI'nin patofizyolojisi üzerine yapılan bazı çalışmalar, AKI'nin virüs kaynaklı sitopatik etkiden kaynaklandığını göstermiştir (5). Farklı evrelerde akut böbrek disfonksiyonu görülmesi, COVID-19'lu hastaların kontrast madde kaynaklı nefropatiye yatkınlığını arttırabilir (23). Ayrıca rabdomiyolize bağlı alt ekstremite ağrısı ve yorgunluk ile başvuran bir COVID-19 hastası bildirilmiştir (31). Çok değişkenli (multivariate) analizde AKI gelişme riskini arttıran faktörler; yaş, diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalık, siyah ırk, hipertansiyon, ventilasyon ihtiyacı ve vazopressör medikasyonlar olarak saptanmıştır (27). Mount Sinai deneyiminde taburcu edilen ya da ölen 1,124 AKI'li hastanın %30'u tam iyileşirken, tam iyileşmeyen %70'inde ise taburculuk esnasında ortalama serum kreatinin düzeyi 1.9 mg/dL ölçülmüştür. Taburcu olan 486 AKI'li hastanın %57'sinde tam iyileşme olurken, tam iyileşmeyen %43'ünde ortalama serum kreatinin değeri 1.2 mg/dL ölçülmüştür (28).

AKI tanılı COVID-19'lu hastaların önemli bir çoğunluğunda tam iyileşmenin olmaması, bu hastaların taburculuk sonrası kronik böbrek yetmezliği bakımından takip edilmesinin gerektiğini göstermektedir. AKI, COVID-19 hastalarında mortalite için bağımsız bir risk faktörüdür (24). Mount Sinai serisinde mortalite oranları; hastanede AKI gelişenlerde %45, AKI gelişmeyenlerde %7, YBÜ'de AKI gelişenlerde %52, YBÜ'de AKI gelişmeyenlerde %9 ve YBÜ dışında AKI gelişen hastalarda %41 olarak bulunmuştur. YBÜ'de izlenen bir hastada mortaliteye katkı veren faktörler elimine edildikten sonra tek başına AKI gelişiminin mortalite riskini 20.9 kat arttırdığı hesaplanmıştır. Tüm hastalarda ise AKI gelişimi diğer faktörler ayarlandıktan sonra mortaliteyi 9.6 kat arttırmıştır (28). Bir başka çalışmada

333 COVID-19 pnömonili hastanın kritik olan 29'u (%8.7) takip süresinde ölmüştür. Renal tutulum bulguları (proteinüri, hematüri ve AKI) olanlarda, olmayanlara göre mortalite belirgin olarak artmış bulunmuştur (%11.2'ye karşılık %1.2). Proteinüri, hematüri ve AKI remisyonu olanlar tek tek bu parametrelerde remisyonu olmayan hastalarla karşılaştırıldığında, remisyonu olmayanların mortalitesinin anlamlı derecede arttığı görülmüştür (26). Cheng'in (22) kohortunda hastane-içi ölüm %16.1 ve ortanca süre hastane yatışı sonrası 6 gündü. Hastane-içi ölümlerin %33.7'si serum kreatinin değeri yüksek hastalarda ve %13.2'si kreatinin değeri normal hastalarda görüldü. Cox regresyon analizi; hastane-içi ölümler için >65 yaş, erkek cinsiyet, ciddi COVID-19, yüksek serum kreatinin, yüksek BUN, proteinüri, hematüri ve AKI varlığını risk faktörü olarak bulmuştur. Yaş, cinsiyet, hastalık ciddiyeti, komorbid hastalıklar ve lenfosit sayımı modelde standardize edildiğinde; proteinüri varlığı, hematüri varlığı, serum kreatinin ve BUN yüksekliği, Evre 2 üzeri AKI ve en yüksek serum kreatinin değeri >1.5 mg/dL (133 μmol/L) olması hastane-içi ölümle ilişkili bulunmuştur (22). Ancak başvuru anında ciddi COVID-19'dan bağımsız olarak AKI veya böbrek bulgusu varlığı hastane-içi ölümle doğrudan ilişkili bulunduğundan dolayı, birinci basamak hekimlerin bu noktada dikkatli olması ve evde takip edilen hastaların bu konuda bilgilendirilmesi önerilmiştir.

3. Diyaliz

COVID-19 enfeksiyonu, yaşlıları ve ciddi kronik hastalığı (KBH, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, kronik akciğer hastalıkları, kronik karaciğer hastalığı ve kanser gibi) olan bireyleri daha fazla etkilemektedir. Dolayısıyla hemodiyaliz merkezlerinde diyaliz uygulanan hastalar, aileleri ve bu hastalara sağlık hizmeti sunan hekim, hemşire, teknisyen ve diğer yardımcı sağlık personelleri bulaş açısından yüksek risk altındadır. Bu nedenle diyaliz merkezlerinin tüm önlemleri alması ve hastalarını da bilgilendirmesi gerekir (2). Diyaliz merkezlerinde, çok sayıda hasta aynı kapalı özel alanda, bir arada, aynı zaman diliminde, haftada üç seans tekrar tekrar tedavi görmektedirler. Yaşları ve düşük bağışıklık sistemleri nedeniyle genel popülasyona göre ciddi bulaşıcı hastalık gelişmesine daha yatkındırlar ve daha yüksek kontaminasyon riskine maruz kalmaktadırlar. Ayrıca enfeksiyon durumunda, diyaliz yoğunluğu, izolasyon ve kontrol

önlemleri, özel kaynak ve uzman personel gereksinimi kurumları ve merkezleri zorlayabilir (32).

Diyaliz tedavisi altındaki hastalarda zaten enfeksiyon riski artmıştır ve hipertansiyon sıklığı yüksektir. Hipertansif bireylerde COVID-19 enfeksiyonu daha ağır seyretmektedir. ABD'de bu enfeksiyondan ölen ilk 2 hasta diyaliz hastasıdır. COVID-19 pozitif hale gelen hemodiyaliz hasta sayısının az olduğunu gösteren bazı raporlar olup, hemodiyaliz hastaları arasındaki yaygın bulaşma raporları henüz yoktur (33). Wuhan Üniversitesi Renmin Hastanesindeki tek bir hemodiyaliz merkezinde 14 Ocak-17 Şubat 2020 tarihleri arasında 230 hemodiyaliz hastasından 37'sinde ve 33 personelden de 4'ünde COVID-19 saptandı. Çoğunda COVID-19 semptomları hafifti. Salgın sırasında COVID-19'lu 6 hemodiyaliz hastası öldü, ama ölüm nedenleri pnömoni ile ilgili değildi. SARS-CoV-2 ile enfekte olan hemodiyaliz hastalarından alınan periferik kan örneklerinin analizi; T hücresi, yardımcı (helper) T hücresi, NK ve NKT hücresi sayılarında belirgin bir azalma ile COVID-19'lu hemodiyaliz olmayan hastalara göre daha düşük serum inflamatuvar sitokin düzeyleri gösterdi. COVID-19'lu hemodiyaliz hastaları, muhtemelen bağışıklık sisteminin işlevinin ve sitokin fırtınasının azalması nedeniyle hafif bir hastalık geçirmiş olabilir (34).

Önceki salgınlarda veya felaketlerde, vaka ölüm oranı diyaliz hastalarında her zaman genel popülasyona göre çok daha yüksek olmuştur (32). Wuhan şehrinde diyaliz merkezlerinde COVID-19 enfeksiyon sıklığı hastalarda %10 iken, çalışanlarda ise %6.4 idi. Wuhan'da, çok sayıda COVID-19 pozitif hemodiyaliz hastasının izole edilebileceği ve yönetilebileceği hemodiyaliz hastanesi kurulmuştur. Tıbbi personelin hepsinde çapraz enfeksiyon riskini azaltmak için standart koruma önlemleri alınıp kaynaklar izole edilmiştir (35). Çin Wuhan'daki 65 hemodiyaliz merkezinde 1 Ocak-10 Mart 2020 arasında hemodiyaliz uygulanan 7,154 hastadan laboratuvar onaylı COVID-19 pozitif 154 hastadan onay veren 131'i (ortalama yaş 63.2 ve %57.3'ü erkek) çalışmaya dahil edilmiştir. Bu çalışmada, hemodiyaliz hastalarında COVID-19 morbiditesinin, Wuhan'daki genel popülasyondan çok daha yüksek olduğu saptanmıştır (%2'ye karşılık %0.5). Hemodiyaliz hastalarında COVID-19, 30 Ocak 2020'de günde 10 hasta ile zirve yapmış ve 26 Şubat'tan sonra yeni vaka görülmemiştir. Hemodiyaliz hastalarında COVID-19

insidansı %2.15 saptanmıştır. Enfekte hastaların %21.4'ü asemptomatikti. Hastalarda en sık görülen semptomlar; ateş (%51.9), yorgunluk (%45), öksürük (%37.4) ve balgamdı (%29). Hastaların çoğunda lökosit, trombosit sayısı ve serum albümini normaldi. Toplam 40 hastada (%30.5) en az bir organ hasarı; 24'ünde (%28.2) kalp hasarı, 16'sında (%15.5) karaciğer hasarı, 16'sında (%13.8) akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) ve 9'unda (%9.6) serebrovasküler olay vardı. Diyaliz modeli, erişim yolu, diyaliz sıklığı ve süresinin hastalığın şiddet derecesi üzerinde anlamlı bir etkiye sahip olmadığı belirtilmiştir. 10 Mart 2020 itibariyle 41 hasta ölmüştür (36).

Diyaliz ünitelerinde COVID-19 salgınlarını önlemeye ve yönetmeye yönelik daha ayrıntılı kılavuzlar birçok ülkede yayınlanmıştır. Ülkemizde de Sağlık Bakanlığı ve Türk Nefroloji Derneğinin talimatları mevcuttur (37). ERA-EDTA EUDIAL Çalışma Grubu, hemodiyaliz merkezlerinde COVID-19 pandemisini önleme, azaltma ve kontrol altına almak için öneriler sunmuştur (32). Diyaliz ekibi; COVID-19 belirtileri ve korunma yöntemleri ve yapması gerekenlerle ilgili hizmet-içi veya online eğitim almalıdır ve bilgiler güncellenmelidir. Diyaliz personeli, hasta ve yakınları, diyaliz merkezine girmeden önce solunum yolu enfeksiyonları açısından sorgulanmalı ve tek kullanımlık cerrahi maske takmalıdır. Eğer maskeleri yoksa merkez tarafından sağlanmalıdır (35).

Personel semptom açısından kendilerini izlemeli, kendileri veya ailelerinde COVID-19 enfeksiyonu düşündüren semptomların gelişmesi durumunda sorumlularını bilgilendirmelidir. Hastalanmış personel evde kalmalı ve hiçbir zaman hastalar veya diğer çalışma arkadaşları ile temas halinde olmamalıdır. Hemşireler, FFP2 maskesi (solunan havadaki partikül ve aerosollerin %95'ini filtreleyen), gözlük, bone, tek kullanımlık cerrahi elbise ve eldiven kullanarak uygun malzeme ile COVID-19 PCR için nazofarenks sürüntüleri almak için eğitilmelidir (32, 37).

Diyaliz hastaları; diyaliz dışında ve diyaliz dışı günlerinde evde kalmalı, diyaliz merkezlerine gelirken ve giderken bireysel ulaşım aracı kullanmalı, halka ait toplu taşımadan ve seyahat etmekten kaçınmalı, genellikle semptom göstermeden hastalığı taşıyan genç aile bireyleri ve başkaları ile kişisel temastan kaçınmalı, özel etkinliklerden ve halktan uzak durmalıdır. Diyaliz merkezine ait servis araçlarını kullanan hastalar için araçtaki hasta

sayısı mümkün olduğunca düşük tutulmalı, sosyal mesafeye dikkat edilecek şekilde oturma düzenleri sağlanmalıdır. Araçlarda tıbbi maske ve alkollü el antiseptiği bulundurulmalıdır. Servis aracını kullanan personel maske takmalıdır. Hastalarında serviste maske takması ve taşıma sırasında şüpheli yüzey temaslarından sonra el antiseptiği kullanmaları önerilmelidir.

Servis araçlarının gün sonunda genel kurallar çerçevesinde iç temizlik ve dezenfeksiyonları yapılmalıdır. Diyaliz merkezleri, hastalara hem ünitede hem de ünite dışında kişisel hijyen kuralları hakkında eğitimler vermelidir. Merkezlerde bekleme alanlarında hastalar ve ünitede diyaliz yatakları arasında en az 2 metre mesafe olması tavsiye edilir. Tedavi ve bekleme alanlarında, havadaki partikülleri ve aerosol damlacıklarını temizlemek için iyi bir havalandırma sistemi bulunmalıdır. Ulaşılabilir yerlere alkol bazlı el antiseptikleri konulmalıdır. Bekleme alanlarının sık ve düzenli temizlik ve dezenfeksiyon işlemleri yapılmalıdır. Temizlik ve dezenfeksiyon özellikle elle sık temas edilen yerlere yoğunlaştırılmalıdır (32, 37).

Merkezler erken tanı ve izolasyon için, bekleme odasına ve tedavi alanına girmeden önce ateş, öksürük, üst solunum yolu tutulumu veya konjonktivit belirti ve semptomları olan hastaları teşhis etmelidir. Enfeksiyon şüphesi olan hastaların üniteye gelmeden önce tedbir alınması, izolasyon, tarama ve yönetim için merkezi bilgilendirmesi önemlidir. Şüpheli hastaların diyalizi, kapısı kapalı ve girişi ayrı varsa negatif basınç havasının oluşturulabileceği ayrı bir izolasyon odasında veya ünite içinde önceden ayrılmış havalandırması iyi bir odada yapılmalıdır. Ayrı bir oda yoksa, işlemin uzakta bir köşede veya ünitenin son seansında yapılması tavsiye edilir.

Diyaliz ünitesinde hepatit B izolasyon odaları, hepatit B enfeksiyonu olan hemodiyaliz hastası yoksa COVID-19 ile enfekte hastalar için kullanılabilir. Bu hastalara seçilmiş bir sağlık çalışanı grubu atanmalıdır. Hasta solunan havanın aerosolünde 2.5 μm'den daha küçük partikülerin %95'ini filtreleyen uygun bir maske (cerrahi veya N95) takmalıdır. COVID-19 tanısı almış hastalarla doğrudan ilgilenen tüm personele tam koruma uygulanmalıdır. Diyaliz merkezlerinde, dezenfeksiyon ve tıbbi atıkların uygun şekilde atılması ile ilgili kurallara uyulmalıdır (32, 33, 37). Hastalar diyaliz sırasında yemek yemekten kaçınılmalıdırlar. Hipoglisemiyi önlemek için şeker gibi basit yiyecekler veya hazır gıdalar getirebilirler (8).

Yüksek enfeksiyon oranlarına sahip bölgelerde sağlık çalışanları üzerinde aşırı zihinsel ve fiziksel yük olacağı dikkate alınarak, hastalığın pik yapacağı döneme yönelik uygun planlama ile birlikte verimli işgücü kullanımı çok önemlidir (33). Evde hemodiyaliz ve periton diyalizi yapan hastalara mümkün olabildiğince telefon, bilgisayar ve diğer elektronik sistemler kullanılarak hastaneye gelmelerine ihtiyaç duymadan evde klinik bakım hizmeti verilmeli ve gerekli olduğu düşünüldüğünde sağlık personeli tarafından ev ziyaretleri ile klinik destek verilmelidir (32, 37).

4. Renal Replasman Tedavileri

COVID-19 seyrindeki AKI insidansı kesin olarak bilinmemekle birlikte, SDBH olan hastalar, COVID-19'a daha yatkın olup hastaneye yatış oranları da daha yüksektir. COVID-19 tanılı 116 hasta arasında önceden düzenli CRRT uygulanan 5 KBH'lı hastaya hastane yatışında haftada 3 kez CRRT uygulanmıştır. Tedavi sırasında böbrek fonksiyon göstergeleri, KBH alevlenmesi olmaksızın stabil seyretmiş, pulmoner inflamasyon tedrici gerilemiş ve 5'i de hayatta kalmıştır. Ayrıca idrar sediment incelemesinde SARS-CoV-2 RNA'sı, KBH olmayan 48 hastanın 3'ünde, 5 KBH'lı hastanın 1'inde pozitif bulunmuştur. Yazarlar COVID-19 hastalarında KBH'nın şiddetlenmediği sonucuna varmışlardır (29).

COVID-19 enfeksiyonu ilişkili AKI tedavisi, genel destekleyici tedavi ile RRT'yi içerir. Hemodinamik stabilite korunmalıdır. RRT (diyaliz) ihtiyacı genellikle enfeksiyonun ikinci haftasında ortaya çıkar ve YBÜ hastalarının %5'ini etkiler (38). Akut bakım ortamında RRT uygulamalarına farklı yaklaşılıp yaklaşılmayacağı sorusunun yanıtı önemlidir. Çünkü SARS, MERS ve sepsis tedavisinde başarıyla uygulanan ekstrakorporeal tedaviler, COVID-19 ve sepsisli hastaların tedavisinde rol oynayabilir (2). Sitokin fırtınası COVID-19 enfeksiyonunda hastalık şiddetine katkıda bulunuyorsa, teorik olarak konvektif tabanlı klirens, difüzyon bazlı yöntemlerle karşılaştırıldığında büyük sitokinlerin uzaklaştırılmasında daha üstün olabilir. Ancak bu yaklaşım sepsiste defalarca uygulandı ve yeterli klinik yanıt alınamadı. Sitokin uzaklaştırmak için Sitosorb gibi ekstrakorporeal hemoperfüzyon cihazlarının COVID-19 pandemisinden önce sepsisin yönetiminde bir faydası kanıtlanamadığından, diyaliz gerektiren AKI olan veya olmayan kritik COVID-19'lu hastalarda bu cihazların kullanımı önerilmemektedir (39).

Sürekli renal replasman tedavisinin (CRRT: continuous renal replacement therapy) veya yavaş düşük etkinlikli diyalizin (SLED: slow low efficiency dialysis), konvansiyonel aralıklı hemodiyalizi (IHD) tolere edemeyen çok kritik olan hastalara ayrılması daha uygun olabilir. Amerikan Nefroloji Derneği (American Society of Nephrology), COVID-19 enfeksiyonlu hastanede yatan hastalarda RRT yönetimi için 21 Mart'ta bir kılavuz yayımlamıştır (40). Böbrek yetmezliği nedeniyle hastaneye yatırılan ve RRT ihtiyacı olan hastalarla ilgili öneriler Tablo 1'de verilmiştir. Bir modelin diğerine göre üstünlüğünü açıkça gösteren veriler olmadığından, diyaliz modalitesi seçimi mevcut lokal imkanlara göre yapılmalıdır (41). Türk Nefroloji Derneği, 26 Mart 2020 tarihinde yaptığı ilk çağrı ile "COVID-19 ve Böbrek Hastalıkları Deneyim Paylaşımı" projesini yürütmüştür. 6 Mayıs 2020 tarihinde yeterli sayıya ulaştığı düşünülerek toplanan verilerin analizi yapıldı. İlk değerlendirme neticesinde 390 kronik hemodiyaliz, 289 KBH ve 81 böbrek nakli hastasında COVID-19 saptandığı bildirildi (42).

Tablo 1. Amerika Nefroloji Derneği'nin COVID-19 ve böbrek yetmezliği nedeniyle hastaneye yatırılan ve RRT ihtiyacı olan hastalarla ilgili önerileri (40)

YBÜ'de bulunan AKI ya da SDBH olan hastalar	
Hasta İzlemi	- mümkünse bu hastaların, bu hastalar için ayrılmış ayrı bir YBÜ ya da YBÜ'nin ayrı bir bölgesinde takip edilmesi, - nefroloji uzmanları, yoğun bakım uzmanları, diyaliz ve yoğun bakım personelinin hastalarla temasları esnasında; kişisel koruyucu ekipman ve güvenlik önlemleriyle ilgili kılavuzlara uyması, - nefroloji uzmanlarının, hasta ile temasını mümkün olduğu kadar minimuma indirmek hatta önlemek amacıyla, fizik muayene konusunda yoğun bakım uzmanlarının değerlendirmelerine güvenmeleri ve volüm durumu açısından da varsa ekokardiyografi bulgularına ulaşıp teması azaltmaları, - mümkün olan merkezlerde, çalışanların COVID-19 maruziyetini azaltmak için tele-sağlık sistemi oluşturulması.
RRT	- her merkez, deneyimli olduğu RRT seçeneğini uygulamalı (sitrat antikoagülasyonu ya da CRRT/PIRRT gibi yeni başlanacak olan bir RRT modalitesi, hasta güvenliği açısından risk oluşturur), - eğer mümkünse tercih edilecek tedavi modalitesi CRRT ya da PIRRT (SLED) olmalı, - CRRT, IHD'den hem biyokontaminasyon riski ve izolasyon, hem de birebir hemşirelik desteği gereksinimi açısından üstün olduğu için mümkünse tercih edilmeli, - YBÜ'lerde CRRT işlemi açısından eğitimli YBÜ hemşirelerinin bulunması avantaj sağlar: • hemodiyaliz hemşirelerinin hasta ile doğrudan temasını önler ve fazladan sağlık personelinin hasta temasını sınırlandırır • CRRT makinası diyaliz hemşiresi tarafından YBÜ dışında kurulup, YBÜ

	hemşiresi tarafından içeriye alınıp, hasta YBÜ hemşiresi tarafından makinaya bağlanır, • hem temas ve kontaminasyon riskini, hem de bireysel korunma ekipmanı kullanımını azaltır. - ideal olan, hastanın diyaliz hemşiresi ve nefroloji uzmanı tarafından tele-sağlık yöntemi (hasta odasında bulunan kamera) ile takibini yapması ve uzaktan yönetmesidir, - CRRT ve PIRRT yapılamayan merkezlerde IHD de yapılabilir, - nefroloji uzmanı, RRT modalitesi ve reçetesi, tedavinin dozu, devamlılığı, takibi ve tedaviler arası geçiş yönetimini belirler, - CRRT ya da PIRRT hastalarındaki UF hızı, çeşitli faktörlere bağlı olduğundan YBÜ uzmanı tarafından düzenlenebilir, - merkezde hasta yoğunluğu CRRT kapasitesini aşarsa, CRRT cihazları daha yüksek akım hızında (örn: 40-50 mL/kg/saat) uzamış aralıklı tedaviler (örneğin; sürekli yerine 10 saat) için kullanılıp, temizlendikten sonra başka bir hasta için kullanılabilir, - arteriyovenöz fistül veya graftı bulunan SDBH olan hastalarda birebir dikkatli hemşirelik bakımı yapılabilecekse, iğnenin yer değiştirmesi ve kan kaybı önlenebilecekse, CRRT ve PIRRT yapılabilir.
Hastanede servislerde yatan AKI ve SDBH olan hastalar	
Hasta Bakımı	- tüm hastalar ayrı ve belirli bir serviste toplanmalı, - nefroloji uzmanları, diyaliz ve sağlık personeli, hastalarla temas esnasında kişisel koruyucu ekipmanlarla güvenlik önlemlerini almalı, - nefroloji uzmanlarının, günlük hasta temasını mümkün olduğu kadar minimuma indirmek hatta önlemek amacıyla, muayene konusunda serviste bulunan primer hekimler tarafından bilgi almaları ve volüm değerlendirmesinde ekokardiyografi bulgularını kullanmaları, - hasta teması, her merkezin kendi algoritması ile minimuma indirgenmeli, - tele-sağlık yöntemi, uygun merkezlerde teması azaltan bir seçenek olmalı.
RRT	- genellikle akut diyaliz ünitelerinde tedavi edilirler, - COVID-19 hastalığı şüphesi ya da pozitif olan hastalar kesinlikle bu ünitelerde tedavi edilmemeli, - hastanede negatif basınçlı oda mevcut ise, bu odalarda birebir hemodiyaliz hemşiresi gözetiminde IHD yapılmalı, - hastanede tüm COVID-19 hastaları aynı katta izole edilip takip edilebiliyorsa ve acil müdahale için gerekli video ya da elektronik monitör izlemi mümkünse, bir hemodiyaliz hemşiresi 2-3 hastayı aynı IHD seansı esnasında izlemeli, - makinaya müdahale ya da hastanın ihtiyaç duyması durumunda, hemşire hasta odasına girip gerekli işlemi yapmalı, - diyaliz gereçlerine teması azaltmak için, gerekli ekipman ve solüsyonlar, hastaların bulunduğu oda ve katlarda bulundurulmalı
RRT ekipmanının bakım ve dezenfeksiyonu	
	- CRRT filtreleri 72 saatte bir değiştirilmeli (kurum protokolüne göre bu süre uzatılabilir), - her tedavi sonrası diyaliz gereçleri öneriler doğrultusunda dezenfektanlar ile temizlenmeli, - ekipman, odadan çıkarılmadan önce temizlenmeli (makinayı başka hastada kullanmadan önce ek temizleme yapılabilir), - tüm tek kullanımlık RRT makine ekipmanı (set, filtre, CRRT solüsyonu vb.), hastane enfeksiyon kontrol kuralları doğrultusunda atılmalı.

AKI veya SDBH olan COVID-19 hastalarında RRT, doğru zamanda, güvenlik önlemleri eşliğinde, sağlık personeline minimal maruziyet oluşturacak şekilde, her sağlık merkezinin imkan ve deneyimi doğrultusunda planlanmalıdır. ABD'de sürdürülebilir tedavi modaliteleri; CRRT, uzamış aralıklı renal replasman tedavisi (PIRRT=SLED), IHD ve periton diyalizidir (PD). YBÜ ve servislerde RRT endikasyonları, diğer AKI hastaları ile aynıdır. RRT'ye geç başlamanın güvenli olabileceği bildirilmekle birlikte bu konu hala tartışmalıdır. Volüm yükü olan hastalarda loop diüretikleri dikkatlice kullanılabilir. RRT ihtiyacı olan AKI ya da SDBH olan hastalara damar yolu için hemodiyaliz kateteri, YBÜ'de santral venöz kateter yerleştirilmesi konusunda deneyimli yoğun bakım uzmanı ya da nefrolog tarafından, kliniklerde genel cerrah ya da radyoloji konsültasyonu eşliğinde deneyimli bir hekim tarafından takılmalıdır. Merkezlerin ihtiyacına ve kendi tedavi politikalarına göre elektif ve akut olmayan vakaların iptali nedeniyle, diyaliz hemşiresi olmayan hemşirelerin de, YBÜ ya da diyaliz hemşireleri gözetiminde RRT alan hasta izlemine katılması sağlanabilir (40).

Kritik AKI hastalarında CRRT tercih edilmesi daha uygun olabilir. Hemodinamik olarak stabil olan ve IHD'yi tolere edebilen hastalar arasında bile, makine ve personel kullanılabilirliğine bağlı olarak bunun yerine CRRT veya PIRRT (SLED) yapılması önerilmektedir. Bunun nedeni CRRT veya PIRRT'nin birebir hemodiyaliz hemşireliği desteği olmadan yönetilebilmesidir. Bu, potansiyel olarak kişisel koruyucu ekipman israfını en aza indirmeye ve hemodiyaliz hemşireleri arasındaki maruziyeti sınırlandırmaya yardımcı olacaktır. Bir kurumdaki CRRT kapasitesi hastalara yetmez hale gelirse, CRRT makineleri daha yüksek akış hızlarıyla (40 ila 50 mL/kg/saat) uzun süreler yerine 10 saat gibi aralıklarla kullanılabilir. Alternatif olarak makine, hastalar arasında 24 saatte bir veya devre pıhtılaştığında döndürülebilir, böylece yeni filtre setlerinin kullanımı en aza indirilir. Bu, CRRT makinesinin nihai temizliğinden sonra başka bir hastanın bakımı için daha erken hazır olmasını sağlayacaktır (39).

RRT sırasında devre trombozu COVID-19 hastalarında diğer hastalara göre daha sık ortaya çıkmaktadır. Kontrendikasyon yoksa, COVID-19 hastaları RRT sırasında antikoagülasyon almalıdır. Bu, fraksiyone edilmemiş heparin veya sitrat kullanılarak bölgesel antikoagülasyon veya fraksiyone edilmemiş veya düşük moleküler ağırlıklı heparin ile sistemik antikoagülasyon

şeklinde olabilir. Bölgesel sitrat antikoagülasyonu konusunda önceden deneyimi olmayan kurumlar, sitrat toksisitesine yol açabilecek tedavi hataları riskini en aza indirmek için bu kriz sırasında yeni bir sitrat protokolü kullanmaktan kaçınmalıdır (39).

CRRT için ikame sıvısının azlığı ile karşı karşıya kalan kurumlar, özellikle hiperkatabolik olmayan hastalarda, verilen dozu standart 20-25 mL/kg/saatten 15 mL/kg/saate düşürebilir. Aşağıdaki sıvıların tümü steril bir şekilde karıştırılarak ikame sıvısı geliştirebilir [18]; 1 L %0.9 saline (gerektiği kadar potasyum klorid), 1 L %5 dekstroz (150 mEq sodyum bikarbonat), 1 L %0.9 saline (1 g magnezyum klorid) ve 1 L %0.9 saline (1 g kalsiyum klorid). Bu karışım, 153 mEq/L sodyum, 37.5 mEq/L bikarbonat, 2.6 mmol/L magnezyum, 2.25 mmol/L kalsiyum ve değişken miktarda potasyum içeren 4 L'lik bir çözelti verecektir (43).

Mevcut hemodiyaliz veya CRRT makineleri yetersiz kalırsa, AKI PD ile tedavi edilebilir. PD, diğer modalitelerle tedavi edilen hastalarla benzer tüm nedenlere bağlı mortalite, böbrek fonksiyonlarında iyileşme ve enfeksiyöz komplikasyon oranlarına sahiptir. PD, diğer RRT formlarına göre nispeten daha az ekipman, altyapı ve kaynak gerektirir. Ancak PD karın içi basıncı artırabilir, solunum mekaniğine müdahale edebilir ve özellikle mekanik olarak havalandırılan hastalarda solunum yetmezliğini teorik olarak kötüleştirebilir. COVID-19 hastalarında AKI tedavisi için PD kullanılırsa, mümkünse bir cycler ile otomatik periton diyalizi kullanılmalıdır. Bu, sağlık personeli ve hasta arasındaki teması en aza indirir (39). Evde PD yapan SDBH hastalarında, hemşire gereksinimini azaltmak için aletli PD (APD) ile devam edilebilir. PD ile volüm kontrolü sağlanamayan hastalarda, geçici hemodiyaliz kateteri takılarak IHD ya da CRRT'ye geçilebilir (40).

COVID-19 nedeni ile hastaneye yatması gereken hastalar COVID-19 için ayrılmış servislerde izlenir. Hastalara yatak başı portabl hemodiyaliz makinesi ile işlemin yapılması önerilir. Makinelerin hastaya özel olması gerekli değildir. Ancak temizlik, dezenfeksiyon ve tıbbi atıkların atılma kurallarına uyulmalıdır. Olası/kesin COVID-19'lu hastada kullanılan bir cihaz, gerekli standart dezenfeksiyon süreçlerinden geçirildikten sonra her hastada kullanılabilir. Diyaliz seansı sonrasında, hastanın tedavi

edildiği alanda yer alan cihaz, sandalye, yatak, masa gibi tüm malzeme, ekipman ve mefruşat, standart prosedürler ve enfeksiyon kontrol talimatları çerçevesinde temizlenmeli ve dezenfekte edilmelidir. Ayrıca oda temizliği ve yer yüzey dezenfeksiyonu yapılmalı ve oda havalandırılmalıdır. Temizlik görevlisi kişisel koruyucu ekipman kullanmalı, işlem öncesinde ve sonrasında el hijyenine uymalıdır (37).

5. Böbrek Nakli

İmmünsüpresyon nedeni ile böbrek nakli alıcılarında virüs atılımı uzayabilir. Sağlık çalışanları dahil, temaslılara bulaşma riski yüksektir (44). Ülkemizde Sağlık Bakanlığı, başlangıçtan itibaren Pandemi hastanelerinde; tedavisine başlamış ve devam etmesi gereken hastaların bulunduğu organ nakli merkezlerindeki yatakların mümkün olduğu kadar normal olarak kullanılmaya devam edilmesi talimatını vermişti. SARS-CoV-2'ye maruz kalan immünsüprese hastanın enfekte olma ve şiddetli hastalık geliştirme riski yüksektir. Bu hastalarda COVID-19'un mortaliteyi arttıracağı tahmin edilmektedir. Bu nedenle acil olmayan nakiller ertelenmelidir. Nakil işlemine karar verirken vericinin ve alıcının COVID-19 enfeksiyonu açısından değerlendirilmesi önemlidir (44). Çin Wuhan'da uzun süreli takipli alıcıların sayısı 3,000'i aşmaktadır. İlk raporda kesin SARS-CoV-2 enfeksiyonu ve progresif pnömonisi olan 10 böbrek nakli alıcısı sunulmuştur. 9'u iyileşirken, akut graft yetmezliği gelişen 1 alıcı progresif solunum yetmezliğinden ölmüştür (45). Bu düşük enfeksiyon oranı, nakil alıcılarının kendilerini sürekli korumaya yönelik eğitimleri ile ilişkili olabilir. Çünkü hastalar özellikle yoğun influenza mevsiminde maske takarlar. Bağışıklıkları normalden daha düşük olmasına rağmen, uzak durma (sosyal mesafe), maske kullanma, el yıkama ve kendi kendine izolasyon önlemleri kullanarak enfeksiyondan kendilerini koruyabilirler. İtalya-Brescia Deneyimi ilk raporunda; 22 Mart 2020 itibariyle nakil yapılan 20 hastadan 5'i öldü, 4'ü YBÜ'ye kabul edildi ve 3'ü ortalama 13 gün sonra taburcu edildi. COVID-19 enfeksiyonlu 21 hemodiyaliz hastasından 5'i, 5 KBH hastasından 2'si öldü (46).

Böbrek nakli kısa vadede yaşam kurtarıcı bir işlem değildir. Anti-timosit globülin (ATG) kullanımı gerektiren nakiller, COVID-19 (+) kişilerin az olduğu ülkelerde dahi yapılmamalıdır. Çünkü bu tedavi altında şiddetli

COVID-19 enfeksiyonu riski daha yüksektir. Desensitizasyon gerektiren immünolojik açıdan riskli nakiller ertelenmelidir. Yaygın COVID-19 enfeksiyon bulaş olasılığı olan ülkelerde, post-transplant dönemde alıcının yüksek COVID-19 enfeksiyon olasılığı nedeniyle kadavradan nakiller de durdurulmalıdır (47). Bu noktada stabil orta riskli diyaliz hastalarından, yüksek riskli bağışıklık sistemi baskılanmış hastaların yaratılması konusunda kaygı duyulmaktadır. Canlı ve kadaverik vericilerin (donör); nakil öncesi epidemiyolojik olarak seyahat öyküleri ve virüse maruz kalma potansiyelleri incelenmeli ve kayıt altına alınmalıdır. COVID-19 semptomları açısından değerlendirilmelidirler. Sık belirtiler; ateş, yorgunluk, iştahsızlık, kas ağrıları ve daha çok kuru öksürük ve nefes darlığı; ayrıca baş ağrısı, sırt ve eklem ağrısı ve ishal; nadiren konjonktivit, koku almama, tat almama; ciddi olgularda pnömoni, ağır akut solunum yolu enfeksiyonu, şok ve çoklu organ yetmezliğidir. İhtiyaç halinde koronavirüs tarama testleri yapılmalıdır. Potansiyel verici kapsamında değerlendirilen ve YBÜ'de takip edilen hastalardan GKS <6 olanlara COVID-19 taraması yapılmalıdır. Bu yaklaşım olası bir beyin ölümü ve aile bağışı durumunda organ nakil sürecini hızlandıracaktır. Herhangi bir şüphe olması durumunda YBÜ'de takip edilen potansiyel vericilerle ilgili gerekli enfeksiyon protokolleri devreye alınmalıdır. Açıklanamayan solunum yetmezliği olan vericiler ise dışlanmalıdır.

a. Kadaverik verici kaynaklı bulaş olasılığı

Virüs, vakaların %14.6'sında kanda izole edilmiştir (6). Dolayısıyla tüm organlar bulaş riski altındadır. Organ bağışının güvenli olması için, COVID-19 taraması yapılmalıdır. SARS-CoV-2 için nükleik asit testi (NAT) geliştirilmiştir. Verici tarama algoritmalarına nazofaringeal örnekler test edilmelidir. Kanada'da vericilerde nazofaringeal sürüntüden COVID-19 için NAT taraması başlatılmış ve asemptomatik NAT pozitif vericiler bildirilmiştir. Uygunsuz örnek alma ya da hastanın erken inkübasyon döneminde olması gibi nedenlerden kaynaklanan yalancı negatiflik sorunu vardır. Bronkoalveoler lavaj (BAL) örneği nazofaringeal sürüntüden daha uygun olabilir, ama bronkoskopi için bu dönemde kaynaklar sınırlı olabilir.

COVID-19 pnömonisi varlığında, düşük doz toraks bilgisayarlı tomografisi taraması yararlı olabilir. Kore Transplantasyon Derneği hem canlı hem de

kadaverik vericilerde nazofaringeal sürüntüden NAT yapılmasını önermiştir. İtalya'da, kadavra vericilerde BAL'da NAT ile tarama zorunludur ama tarananların hiçbiri pozitif bulunmamıştır. Günümüze kadar verici kaynaklı bir bulaş bildirilmemiştir. Japonya Transplantasyon Derneği ise sınırlı test kapasitesi nedeniyle vericilerin kapsamlı olarak taranmasını önermemiştir (48).

Ülkemizde kesin COVID-19 enfeksiyonu tanısı almış olan kadavra vericiler dışlanır. COVID-19 semptomları olmayan bir kadavra vericiden alınan organ olması durumunda, son 72 saat içinde alınan BAL örneğinde COVID-19 için PCR testi negatif olmalıdır (44).

b. Nakil ekibinin güvenliği ve nakil sonrası hasta bakım kalitesi

Organ nakli yapılan kliniklerde çalışan personel (hekim, hemşire, sekreter, temizlik personeli, hasta bakıcı vb.) başka birimlerde görevlendirilmemelidir. Hizmetin kesintisiz devam edebilmesi için, dönüşümlü sisteme geçilerek, tedavi ekiplerinin birbirinden ayrılması sağlanmalıdır. Sayı yeterli ise birbirleriyle teması olmayan iki ekiple transplant faaliyetlerine devam etmek uygun olabilir. Bu hastaların takip edildiği yataklı/ayakta ünitelerde daimi personel dışında üniteye kimse alınmamalı ve mümkünse çalışan personel sayısı kısıtlanmalıdır (44).

Yüksek riskli bölgelere kadavra organ alımı için seyahat eden ekiplerin durumu ayrıca önemlidir. Nakil ekibinin daha fazla miktarda virüs bulaştıran alıcı (süper bulaştırıcı) ile teması söz konusu olabilir. Kadavra vericilerde bronkoskopi gibi yüksek riskli girişimlerin uygulanması söz konusu olabilir. Pandemi mücadelesi nedeniyle sağlık personelinin ve mevcut kaynakların yetersizliği de gözden kaçırılmamalıdır. YBÜ yatakları pandemi hastalarına yönlendirilecektir. İlaçlar, viral test materyali hepsinde lojistik sorunlar yaşanabilir (48).

Her zaman nakil personeline COVID-19 bulaş riski olabilir. Nakil ekibinden herhangi birisi hasta olduğunda uygun testler yapılmalı ve çalışma ortamından hemen ayrılmalıdır. Nakil ekibinden de alıcıya bulaş riski olabilir. Nakil ekibinin psikolojik durumu da önemlidir. Ekip içinde, COVID-19 maruziyet endişeleri, nakil programının kapanması ve alıcılardaki olumsuz sonuçlarla ilgili kaygı ve sıkıntılar kaçınılmazdır (48).

c. Kadaverik vericiden böbrek nakli

Kadavradan böbrek nakli için her merkez kendi şartlarını değerlendirmelidir. Nakillere devam ya da ara verilmesi kararı verici bulaşından bağımsızdır. Kadaverik nakil yapılacaksa alıcının; klinik-laboratuvar ve radyolojik bulguları COVID-19 açısından değerlendirilmelidir. Şüphe durumunda bu aday elimine edilmeli (test imkanı varsa) ve pandemi protokolü uygulanmalıdır. Adaylar değerlendirilirken nakil sonrası bulaş riski de dikkate alınarak en düşük riskli hasta seçilmelidir. KBH dışında eşlik eden hastalığı olmaması, doku uyumunun >2 olması, immünolojik düşük riskli hasta olması (ATG ihtiyacı), donör spesifik antikor (DSA) pozitifliği olmaması ve panel reaktif antikorun (PRA) negatif veya düşük (<%20) olması alıcının seçiminde öncelikli kriterler olabilir. Alıcılarda enfeksiyon riski indüksiyon tedavisi verilmeyerek ya da verilecekse interlökin-2 reseptör antagonisti (IL2ra) kullanılarak azaltılabilir. Alıcıdan, COVID-19 hastalığı bulaşı ve tedaviyle ilişkili gelişebilecek olası problemler için aydınlatılmış onam alınmalıdır.

Günümüzde birçok ulusal ve uluslararası nakil derneği veya kuruluş bu konu ile ilgili çok sayıda öneride bulunmuştur. Tüm dünyada pandeminin yaygınlığına göre ülkeler, hatta aynı ülke içinde farklı bölgeler ve merkezler kendi stratejilerini geliştirmişlerdir. Genelde canlı ve kadavra vericili nakiller durdurulmuştur. Bazı ülkeler ise sadece kadaverik nakile devam etmiştir. Sınırlı sayıda ülke ise ikisini de devam ettirmeye çalışmıştır. Ama riskin artmasına karşın kademeli yaklaşımlar da planlanmıştır. Bununla birlike pandemi öncesine göre canlı nakil sayıların çok azaldığı, kadavra vericili nakillerinde ciddi düştüğü görülmüştür. Çünkü acil olmayan nakillerde hem transplant ekibi hem de alıcı-verici adayları riske girmemek istemiştir. Ayrıca pandemi hastanelerinde elektif cerrahi ameliyatlar iptal edilmiştir. Pandeminin daha kontrol altında olacağı bir dönemi beklemişlerdir. Aynı zamanda Sağlık Bakanlığı acil pre-emptif nakiller için ülkemizde onay vermiştir. Kadavra vericili nakiller açısından ise YBÜ yataklarının enfekte hastalara ayrılması ile potansiyel kadavra vericileri azalmıştır. Ayrıca tüm ülkede yaşamın durma noktasına gelmesi, insanların evde izole kalması, en çok organ bağışı olan 65 yaş üzerine dışarı çıkma yasağı getirilmesi, şehirlerarası seyahat yasakları, trafik kazalarının azalması ve YBÜ uzmanlarının dikkatinin ve yatak kapasitelerinin enfekte hastalara

yönelmesi vb. nedenler kadaverik verici sayısını olumsuz etkilemiştir.

İtalyan Organ Nakli Derneği, İtalyan Nefroloji Derneği, İtalyan Anestezi ve Yoğun Bakım Derneği ve İtalyan Antimikrobiyal Yönetim Grubu tarafından 41 İtalyan nakil merkezine yapılan anket, Mart 2020'den itibaren İtalya'da özellikle canlı vericili nakiller olmak üzere böbrek nakli aktivitesinde bir düşüş olduğunu ortaya koydu. 17 Mart 2020'de toplamda 60 alıcının SARS-CoV2 testi pozitifti. 57'si (%95) hastaneye yatırıldı, 17'si (%28) YBÜ'ye kabul edildi ve 11'i (%18) öldü. İtalya'da, 1 Şubat ile 15 Mart 2020 arasında nakil yapılan 261 hastadan sadece 3'ü (%1.1) enfekte oldu (49).

d. Canlı vericiden böbrek nakli

Canlı vericili nakil elektif bir operasyondur. Toplumda COVID-19 enfeksiyonu sıklığı yüksek ise, hastalığın durumuna göre, canlı vericiden böbrek nakli aktivitesinin tam ya da uzun süre ertelenmesi düşünülmelidir. Merkezimizde de acil olmayan durumlarda alıcı ve/veya verici adaylarının çoğunun COVID-19 ile ilgili belirsizlik düzelene kadar risk almak istemedikleri için nakilin ertelenmesine olumlu baktıklarını gözlemledik. Ülkemizde birçok üniversite hastanesi pandemi nedeniyle elektif operasyonları ertelediği için çoğu merkezde nakil yapılmadı. Canlı vericiden nakil yaşam kurtarıcı olacaksa enfeksiyon için uygun değerlendirmeler yapılmalıdır. Canlı verici değerlendirmesinde; son 3 ay içerisinde ateş ve öksürük gibi COVID-19 ile uyumlu semptomların varlığı ve son 28 gün içerisinde olası veya kesin COVID-19 hastası ile yakın teması sorgulanmalıdır. Aktif COVID-19 enfeksiyonu tespit edilirse aday dışlanmalıdır. COVID-19 hastasında, PCR pozitifliği iyileşmeden sonra uzun süre saptanabilir. COVID-19 enfeksiyonu doğrulanmış bir kişiyle teması durumunda son temasından sonra 28 gün boyunca nakil ertelenmeli ve semptomlar yönünden yakın takibi yapılmalıdır. PCR pozitif olan vericinin personele ve yakınlarına hastalık bulaştırabileceği göz önüne alınmalıdır. COVID-19 için yüksek riskli bir bölgede yaşıyor veya seyahat ettiyse döndükten sonra 28 gün boyunca nakil ertelenmelidir. Acil durumlarda ve alternatif verici yokluğunda, nakil ekibi risk değerlendirmesi yapmalıdır. Alıcı, el hijyeni ve kalabalık yerlerde bulunmama, toplu taşıma kullanmama konusunda bilgilendirilmelidir. Altta yatan hastalığın ilerleme

riski dikkate alınarak tedavi planlarını geciktirmek veya değiştirmeye karar verilmelidir. Nakil adaylarında, akut solunum yolu enfeksiyonu semptomları varsa, PCR ile COVID-19 açısından test edilmelidir. Toplumda COVID-19 sıklığının yüksek olduğu düşünülüyor ise, tüm alıcılar en az 24 saat ara ile 2 PCR testi ile taranmalıdır. Örnekler, hazırlama rejimine başlanmasından en az 2 gün önce alınmalıdır (44).

Canlı vericili nakil yapılacaksa, 1./2. günde alıcı ve vericide COVID-19 için test yapılması, 14 gün süreyle alıcı-vericinin evde veya hastanede ayrı ayrı izolasyonda kalması, 14./15. günde testin tekrar edilmesi, okült pnömoniyi dışlamak amacıyla alıcı ve vericide nakilden 2 gün önce akciğer grafisi/toraks BT çekimi yapılması mantıklı bir yaklaşım olabilir. Alıcı ve vericiden, COVID-19 hastalığı, bulaşı ve red nedeniyle immünsüpresif tedavi ilişkili gelişebilecek olası problemler için aydınlatılmış detaylı onam alınmalıdır.

e. Nakil ile ilişkili global sorunlar

Salgının evresine ve sağlık hizmetleri kapasitesine bağlı olarak farklı ülkelerde ortaya çıkan ortak sorunlar; hastane tesisleri ve iş gücü nakilden COVID-19'a yönlendirilmesi, COVID-19 (+) vericilerin kullanımında bulaşma riskleri konusunda belirsizlikler, YBÜ kapasitesinin öncelikle COVID-19 hastalarına ayrılması, böylece hem vericiler hem de post-operatif non-renal transplant alıcılarının bakımı için sınırlı bir kullanım söz konusu olması, operasyon sonrası alıcılara bakabilecek personeli sayısının az olması ve COVID-19 bağlamında immünsüpresif tedavinin nasıl yönetileceği konusunda bir fikir birliğinin olmamasıdır. Pandemi ortamında hastalara immünsüpresyon uygulanması dahi riskli bir karardır.

Transplant ekibi, naklin ertelenmesi ya da devam edilmesinin risk-yarar oranını değerlendirmeli ve karar vermelidir. Ayaktan ve yatılı tedavi sağlık kaynaklarının rasyonelleştirilmelidir. Ventilatör kapasitesi yeterli olmalıdır. Yeni nakil yapılan hastaların hastaneye tekrar başvurmaları durumunda hastane kaynaklarının kısıtlı olduğu bir dönemde bu kaynakların ne kadarının kullanılacağının belirsiz olması da ayrı bir sorundur. COVID-19 pandemisinde uygulanabilecek aşamalı bir organ nakli aktivitesi tablo 2'de verilmiştir (48).

Tablo 2. COVID-19 salgını aşamalı organ nakli aktivitesi (48)

Aktivite seviyesi	Öncelik Seviyesi Açıklaması	Böbrek Nakli*
%25 ↓	elektif vakalar; pandeminin (yani 6-8 hafta) sonuna kadar ertelenebilen, yaşamı tehdit edici durumu olmayan veya ilaçla tedavi edilebilen hastalar	- canlı verici ile nakil yapılmamalı - kadavra vericili nakil yapılabilir
%50 ↓	acil vakalar; acil görülen ve 14 gün içinde girişim ihtiyacı olan hastalar**	- sadece sensitize hastalar (uygun vericisi, negatif DSA'sı ve %95 veya üzeri PRA'sı olan)
%75 ↓	acil durumlar: durumu kritik olan, hayatı tehdit edici durumda olan hastalar	- medikal olarak acil durum olmadıkça yapılmamalı (diyaliz yapılamaması, üremik kardiyomiyopati, üremik nöropatiye bağlı paralizi ve/veya solunum yetmezliği)
%100 ↓	sağlık sistemi COVID-19 nedeniyle aşırı doymuş; YBÜ/başka bir kapasite olmaması; ciddi sağlık personel yetersizliği	- tüm canlı ve kadavra vericili nakiller durdurulmalı

* örnekler aşağıdakileri içerebilir, ancak bunlarla sınırlı olmayabilir. ** Bu girişimi pandeminin sonuna kadar değil, ancak birkaç gün ertelemek mümkün olabilir. Doktorlar bu hastaların gereksiz risk altında olmadığını belirlemeli, bu hastaların durumu değişirse acil olarak değerlendirilmelidir.

f. Yayımlanmış COVID-19 enfeksiyonlu böbrek nakilli hasta raporları

Karakteristik semptomları veya temas öyküsü olan risk altındaki hastalar test pozitif çıkmış gibi yönetilmelidir. Önemli oranda yanlış negatif test sonuçları olduğundan klinik şüphe yüksekse ve test negatifse, test 48 saat sonra tekrarlanabilir. Bu bekleme süresince, hastalar COVID-19 (+) gibi yönetilmelidir (50). Wuhan'da değerlendirilen bir nakilli hasta, immünsüpresif tedavinin kesilmesi sonrası metilprednizolon, İV immünglobülin ve interferon-α tedavisi ile iyileşmiştir (51). İspanya'dan sunulan başka bir hastada ise takrolimus ve everolimus kesilmiş, lopinavir/ritonavir ve hidroksiklorokin tedavisi başlanmıştır. Hastanın hipoksiyle entübasyon ihtiyacı doğunca hastaya interferon-α verilmiştir (52).

İtalya'da Parma Hastanesine başvuran kadavra vericiden böbrek nakilli 2 hastaya COVID-19 pnömonisi tanısı konuldu. Mikofenolat ve takrolimus başvuruda kesildi ve her iki hastaya da lopinavir/ritonavir veya darunavir/kobisistatın yanı sıra hidroksiklorokin verildi. 1'inde AKI gelişti. Solunumu kötüleşince inflamasyonu azaltmak için kolşisin verildi. Serum kreatinin başlangıç seviyelerine (1.4 mg/dL) döndü. Takrolimus ve ritonavir etkileşimi nedeniyle geçici karaciğer yetmezliği oldu (53).

SARS-CoV2 pnömonisi olan 20 böbrek nakli alıcısının hepsinde başvuruda immünsüpresyon çekilmiş ve 16 mg/gün metilprednizolon başlanmıştır. 1'i dışında hepsi antiviral tedavi ve böbrek fonksiyonu için ayarlanan dozlarla hidroksiklorokin kullanılmıştır. 6'sında hemodiyaliz gerektiren AKI gelişmiştir. 6'sı tosilizumab ile tedavi edildi. 5'i (%25) semptom başlangıcından itibaren ortalama 15 gün sonra öldü (54). 9 transplantasyon merkezi olan New York şehrinde, Columbia Üniversite Hastanesinde yatırılarak takip edilen 15 böbrek nakilli hastada en sık gözlenen ilk semptomlar ateş ve öksürük olmuştur. İmmünsüpresif tedavide; antimetabolitler ya da leflunamid kesilerek, bazal dozda takrolimus (hedef düzey 4-7 ng/mL) ve idame prednizolon tedavisi devam ettirilmiştir. 13 hastaya hidroksiklorokin ve 9 hastaya birlikte azitromisin (QT uzaması yoksa) verilmiştir. 6'sında (%40) AKI gelişmiş, 4'ünde entübasyon ve mekanik ventilasyon gerekmiş. AKI gelişen ve entübe edilen sadece iki hastada RRT gerekmiş. Bu hastalardan biri COVID-19 tanısı sırasında gecikmiş graft fonksiyonu yaşamış, diğer hastada tanı anında graft kaybı

varmış. 2'si ciddi ARDS nedeniyle ölmüş. 1'i yüksek doz steroid ve plazmaferez ile akut antikor aracılı bir red için tedavi edilmiş. 1'i de kadavra vericiden nakil sonrası timoglobulin indüksiyonu almış ve enfekte olmuştur. Merkezin 8 böbrek nakli hastasında da SARS-CoV-2 enfeksiyon testi pozitif bulunmuş ama hastaneye yatışları gerekmemiştir (55). 186 böbrek nakli hastasını içeren 7 çalışmada, bu hastalarda COVID-19'un daha ciddi seyrettiği, YBÜ yatışlarının ve ölüm oranlarının daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu çalışmalarda; ya tüm immünsüpresifler kesildi ya da mikofenolat/azatiyoprin azaltıldı veya kesildi, takrolimusa devam edildi, azaltıldı, ciddi hastalarda veya entübe hastalarda kesildi, lopinavir/ritonavir alan hastalarda kalsinörin inhibitörü (CNI) ve mTOR (mammalian target of rapamycin) inhibitörü kesildi. Yüksek doz steroid hastaların %0 ila %55'inde, tosilizumab %2 ila %30'unda ve bir çalışmada %21'inde leronlimab kullanılmıştır. Ölüm oranları %13 ile %28 arasında bildirildi (54-60).

g. Önceden böbrek nakilli hastaların izlemi

Kronik böbrek nakilli hastaların COVID-19 ile enfekte olma riski genel topluma benzerdir. Bu nedenle, hastalığın bulaşını engellemek için önerilen önlemler böbrek nakilli hastalar için de geçerlidir. Kullanılan immünsüpresif ilaçlar ve/veya eşlik edebilen böbrek fonksiyon bozukluğu nedeniyle, böbrek nakilli hastalarda COVID-19 enfeksiyonu daha şiddetli seyredebilir. İmmünsüprese böbrek nakilli hastalarda yanlış negatif COVID-19 test sonuçları olasılığı da dikkate alınmalıdır.

Çoğu program ayaktan tedavi alan hastaların yönetimini mümkün olduğunca telefon konsültasyonu ile yapmaktadır. Kronik takipli ve durumu stabil olan hastaların randevularını merkezleri ile görüşerek 1-2 ay ertelemeleri uygun olabilir. Kontrol sırasında temasın artması enfeksiyon riskini arttırabilir. Böbrek nakilli hastalar mecbur kalmadıkça evlerinden çıkmamalıdır. Sosyal izolasyon kurallarına ve hijyen kurallarına maksimum özen göstermelidir (47).

Pozitif bir koronavirüs hastasıyla temas eden ve semptomları olmayan böbrek nakli hastasında profilaksi (5 gün boyunca 2x200 mg hidroksiklorokin kullanımı) önerilmiştir. Bu durumda takrolimus veya

mTOR inhibitörü dozu 5 gün boyunca %20 azaltılmalıdır. Daha sonra normal dozlara dönülür. İmmünsüpresyonun geri kalanının değiştirilmesi gerekmez. Hidroksiklorokin in vitro çalışmalarda virüsun hücre içine giriş ve replikasyonunu inhibe etmede etkin bulunmuştur (61). Erken hidroksiklorokin kullanımının riski düşük olmakla birlikte klinik yararı belirsizdir. EKG'de QT aralığı takibi önemlidir. Ancak genellikle profilaksiden çok tedavide yararlı olabileceği düşünülmektedir.

Bir çalışmada 13 Mart-6 Nisan 2020 tarihleri arasında Columbia Üniversitesi Tıp Merkezi tarafından olası/kesin COVID-19 hastalığı tanısıyla ayaktan izlenen 41 böbrek nakli hastasının sonuçları değerlendirilmiştir. Hastalara semptom ciddiyetine göre 6, 24, 48 saatte bir televizit yapılmıştır. Toplam 41 hastanın 22'si (%54) kesin, 19'u (%46) şüpheli COVID-19 tanılı idi.

Şüpheli gruptaki hastalar, New York'ta pandeminin erken evresinde teste erişim sınırlamaları olduğundan doğrulayıcı test yapılmayıp klinikle tanı alanlardır. Ancak daha sonra testi negatif çıkanlar (%40'ı aşan yanlış negatifliğe rağmen) analizlerden çıkarılmıştır. İmmünsüpresif tedavi şüpheli hastaların %42'sinde, kesin tanılıların %82'sinde azaltılmıştır ama red olmamıştır. Şüpheli gruptan 1'i (%5), kesin tanılılardan 12'si (%55) hastaneye yatırılmıştır (62).

Kesin veya muhtemel COVID-19 tanısı olan böbrek nakli alıcılar; ateş ve dispne yoksa, yeterli oral alım varsa ve hastayla yakın iletişim sağlanabiliyorsa yakın takiple evden izlenebilir. Evde kalan hastalar, semptomların geçmesinden sonra en az 14 gün boyunca karantinada kalmalıdır. Sağlık ekibi en geç 48 saatte bir hasta ile iletişim kurmalı ve hastaların tedaviye uyumu, ateş ve semptom takibini sorgulamalıdır. Hastaların evde pulse oksimetre ile oksijen satürasyonunu günde en az üç kez izlemeleri önerilir. Evde nefes darlığı (egzersiz, konuşma veya dinlenme sırasında), sürekli veya yüksek ateş (≥38 °C), oda havasında oksijen satürasyonu <%94, şiddetli kusma veya ishal, oral hidrasyonu sürdürememe, ağız yoluyla ilaç alamama veya genel durumunun kötüleşmesi bulgularından biri gelişirse merkezi aramaları veya hemen hastaneye başvurmaları istenmelidir. Böbrek nakli alıcıları, şiddetli hastalık durumunda bile hafif semptom potansiyeline sahiptir. Bu nedenle hastaneye yatırılması gerekebilecek alıcılar gözden kaçırılmamalıdır (50).

h. Böbrek nakilli hastada COVID-19 pnömonisi yönetimi

Böbrek nakli alıcılarında COVID-19 enfeksiyonunda genel yaklaşım, nakil olmayan hastalara benzerdir. İmmünsüpresif rejime yönelik ayarlamalar mutlaka hastalık şiddetine, kullanılan spesifik rejime, nakil sonrası zamana ve akut graft reddi riskine bağlı olarak bireyselleştirmelidir. Genellikle hastaneye yatmayı gerektiren orta ila şiddetli COVID-19 enfeksiyonu olan hastalarda immünsüpresyon azaltılır. Yüksek doz glukokortikoidlerden kaçınılır. Özellikle lenfopenili hastalarda antimetabolitler (mikofenolat mofetil/sodyum) genellikle azaltılır veya duruma göre devam edilir (63). Bununla birlikte, semptomlarda veya laboratuvar testlerinde hastalığın ilerlediğini gösteren bulgular varsa, antimetabolit tamamen kesilmelidir (50). Deneysel veriler mTOR inhibitörleri gibi bazı immünsüpresif ajanların SARS-CoV-2'ye karşı bir miktar biyolojik aktiviteye sahip olabileceğini düşündürmektedir (64).

CNI'lar interlökin (IL)-6 ve IL-1 yollarını inhibe ettiği için devam edilebilir. CNI dozunun azaltılması için uygun zaman bilinmemektedir (63). Önceki vaka raporlarına göre, şiddetli COVID-19 hastalarının çoğunda hiperinflamatuvar bir durum geliştiği ve birçok merkezin bu hastaları immünmodülatörlerle tedavi ettiği gözlemlenmiştir. İmmünsüpresyonun bu hiperinflamatuvar durumu nasıl etkileyeceği tam bilinmemekle birlikte, CNI'ların kesilmesi durumu daha da kötüleştirebilir. Bu nedenle takrolimus düzeyi 4-6 ng/mL olacak şekilde doz ayarı yapılmalıdır (50). Birçok virüs yaşam döngüleri sırasında aktif immünofilin yolaklarını kullanmaktadır ve CNI'lar in vitro olarak viral replikasyonu inhibe edebilirler. Siklosporin immünsüpresif etkisinden bağımsız olarak, sitotoksik olmayan konsantrasyonlarda in vitro koşullarda birçok koronavirüsün replikasyonunu inhibe etmiştir. Özellikle SARS-CoV enfeksiyonu açısından, insan konak proteinleri ile SARS-CoV arasındaki protein-protein etkileşimlerinin değerlendirildiği genom analizinde, hem siklofilin ailesi üyelerinin hem de takrolimus (FK506) bağlayıcı proteinlerin SARS-CoV ile etkileşimde bulunduğu gösterilmiştir. Ayrıca FK506 tedavisi ve FK506-bağlayıcı protein 1A ve 1B'nin yok edilmesi (knock down) in vitro koşullarda SARS-CoV replikasyonunu azaltmaktadır. Ayrıca CNI'lar kesildiğinde, SARS-CoV enfeksiyonunda yararlı etkisi olmayan yüksek doz kullanılan kortikosteroidler zararlı etkilere yol açabilir. SARS-CoV-2 enfeksiyonunda

ölüme neden olan ARDS'de hiperinflamatuvar durum veya sitokin salınım sendromu gelişir. Özellikle nakilli hastalarda hiperinflamatuvar sendromlarda anakinra (IL-1 reseptör antagonisti), tosilizumab (IL-6'ya karşı monoklonal antikor), İV immünglobulin ve steroidler gibi tedavilere ihtiyaç duyulmaktadır. Siklosporin de kimerik antijen reseptör T hücre tedavisi sorası gelişen aşırı proinflamatuvar sitokin salınımı ile seyreden hemofagositik lenfohistiyositozis tedavisinde başarılı bir şekilde kullanılmış, aktive T hücre aracılı IL-2 gen transkripsiyonunu inhibe etmiş, hücre proliferasyonunu ve eş zamanlı diğer sitokinlerin üretimini de azaltmıştır. Terapötik aralıkta CNI'lar SARS-COV-2 ilişkili sitokin salınım sendromunu azaltabilirler. Daha fazla kanıt gerekmekle birlikte, enfeksiyonun hiperinflamatuvar evresinde zararlı etkileri olmadığı ve virüs üzerinde inhibitör özelliklerinin olma potansiyeli nedeniyle, SARS-CoV-2 ile enfekte olan böbrek nakilli hastalarda idame siklosporin ve takrolimus tedavisine devam edilmesi düşünülebilir (65). "ERA-EDTA Descartes" grubu, nakil sonrası 3-6 aylık süreçteki hastaları hedef alan bir algoritma oluşturmaya çalışmıştır (Tablo 3) (66). Takrolimus ve siklosporinin bloke ettiği immünofilin yolağının koronavirus için gerekli yol olduğu düşünülmüş ancak klinikte bu gösterilememiştir. Yine immünsüpresif tedavinin tamamen kesilmesi durumunda hiperinflamatuvar sürecin tetikleneceği düşünülmektedir.

Tablo 3. Böbrek nakli sonrası 3-6. ayda olan hastalarda COVID-19 ilişkili immünsüpresif tedavi yönetimi (66)

<table>
<tr><th>COVID-19 durumu</th><th colspan="2">İmmünsüpresif tedavi</th></tr>
<tr><td>Asemptomatik ayaktan, stabil hastalar (bilgi yok)</td><td colspan="2">preemptif veya proaktif değişikliğe gerek yok</td></tr>
<tr><td>Asemptomatik, sürüntü (+) hastalar</td><td colspan="2">yüksek riskliyse*: üçlü tedavide AZA/MPA/mTORi'yi azaltmayı/durdurmayı düşünün</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Hafif üst solunum ve/veya gastrointestinal semptomlar (pnömoni bulguları ve hastaneye</td><td>3'lü tedavide</td><td>MMF/AZA/mTORi kesilmeli, steroid ve CNI devam edilmeli</td></tr>
<tr><td>2'li tedavide (steroidli)</td><td>tedaviye devam</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td rowspan="2">yatmaya gerek yok)</td><td>2'li tedavide (steroidsiz)</td><td>CNI+MMF ise MMF düşük doz steroidle değiştirilmeli
CNI+mTORi ise mTORi düşük doz steroidle değiştirilmeli
mTORi+MMF ise ikisinden biri düşük doz steroidle değiştirilmeli</td></tr>
<tr><td colspan="2">3-5 gün boyunca düzelme yoksa CNI dozu azaltılmalı, semptomlar düzeldikten 3-7 gün sonra önceki rejim dikkatle başlanmalı</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Hafif pnömoni bulguları (+) (O2 satürasyonu %94-95, solunum hızı 25-29/dak, şüpheli radyolojik lezyon)</td><td colspan="2">yüksek riskliyse*: MMF/AZA/mTORi kesilmeli, CNI kesilmeli, steroid dozu 15-25 mg/gün çıkarılmalı veya başlanmalı
semptomlar düzeldikten 5-10 gün sonra ilk CNI olmak üzere önceki rejim dikkatle başlanmalı</td></tr>
<tr><td colspan="2">yüksek riskli değilse; MMF/AZA/mTORi kesilmeli, 2'li tedavide CNI-steroidler devam edilmeli, CNI dozu azaltılmalı (sikosporin 50±15 ng/mL, takrolimus 3±1 ng/mL), steroidler idame dozda devam edilmeli
semptomlar düzeldikten 5-10 gün sonra ilk CNI olmak üzere önceki rejim dikkatle başlanmalı, antiviral başlananlarda CNI kesilmeli</td></tr>
<tr><td>Ciddi pnömoni bulguları (+)**</td><td colspan="2">tüm immünsüpresifler kesilmeli, steroid dozu 15-25 mg/güne (veya lokal uygulamaya göre daha yüksek) çıkarılmalı veya başlanmalı red riski daha yüksek olan hastalarda düşük doz CNI ile devam etmeli (örn. nakil süresi <1 yıl ve/veya yüksek oranda immunize)
semptomlar düzeldikten 5-15 gün sonra ilk CNI olmak üzere önceki rejim dikkatle başlanmalı</td></tr>
</table>

* ≥70 yaş veya yandaş hastalıklar veya risk faktörleri (diyabet, kalp veya akciğer hastalığı, ağır sigara içimi, BMI >30 kg/m^2, eGFR <30 mL/dak/1.73 m^2, önceki 3-6 ay içinde lenfosit eksiltici tedavi).

** O2 satürasyonu <%94, solunum hızı ≥30/dak, stabil değil veya seyrinin bozulması veya invaziv olmayan ventilasyon gerektirmesi veya YBÜ'ye transfer±mekanik ventilasyon.

BMI: vücut kitle indeksi, eGFR: tahmini glomerüler filtrasyon hızı, AZA: azatiyoprin, MPA: mikofenolik asid, mTORi: mTOR inhibitörü, MMF: mikofenolat, CNI: kalsinörin inhibitörü.

COVID-19 (+) ayaktan takip hastalarına, merkezde uygulanan ilaçlar için özel önlem gerekir. Belatasept infüzyonu alan hastalar, SARS-CoV-2 için test edilmeli ve negatif olarak doğrulanmalıdır. SARS-CoV-2 testi pozitif ise, evde infüzyon düşünülmeli, eğer yapılamıyorsa, belatacept uygulaması ertelenmeli ve hasta alternatif bir ajana geçirilmelidir. Ek olarak, COVID-19 (+) böbrek nakli hastalarında, SARS-CoV-2 virüs enfeksiyonunun tedavisi için ACE inhibitörlerinin veya anjiyotensin reseptör blokerlerinin dozunun değiştirilmesi önerilmez (50).

i. COVID-19 tedavisinde kullanılan ilaçların immünsüpresiflerle etkileşimi

COVID-19 terapisinde kullanılan ilaçların kullanım süresi klinik ilerlemeye göre belirlenir (5-20 gün) vebu ilaçlar ile immünsüpresif ilaçlar arasında potansiyel ilaç-ilaç etkileşimleri mevcuttur. Belatasept ve mikofenolat ile COVID-19 tedavi ajanları arasında bilinen bir etkileşim mevcut değildir. Tosilizumab ve diğer anti-IL'ler, daha ciddi klinik durumlarda tercih edilmektedir. Ciddi hastalık durumunda böbrek nakli hastalarında zaten immünsüpresif tedaviler kesildiğinden ilaç etkileşimi bildirilmemiştir. Renal fonksiyon kaybında doz ayarı gerekmemektedir. Steroid kullanımı ile ilgili mümkün olan en konservatif önlemler korunmalıdır (50,66). COVID-19 için tedavi edilen böbrek nakli alıcılarında, QT aralığının uzaması ve takrolimus metabolizmasındaki değişiklikler önemlidir. Özellikle, QT aralığını uzatan ilaçlar (hidroksiklorokin, azitromisin) dikkatli kullanılmalıdır. Takrolimus kullanan böbrek nakli hastalarında, bu ilacın doz bağımlı olarak QT aralığını uzatabileceği unutulmamalıdır (50,63).

Bazı merkezlerde, COVID-19 tedavisi için metabolizmayı azaltabilen ve CNI'ların kan seviyelerini önemli ölçüde arttırabilen proteaz inhibitörleri (lopinavir ve ritonavir) kullanılmaktadır. Lopinovir-ritonavir (200/50 mg 2x2 tablet/gün) ve darunavir-kobisistat (800/150 mg tablet/gün), kullanımı durumunda CNI'lar ve mTOR inhibitörleri kesilmelidir. Şayet CNI kesilmek istenmiyorsa, sabit kan seviyelerini korumak için takrolimus ritonavir alanlarda başlangıç dozundan 1/20-1/50 ve kobisistat alanlarda 1/10 azaltılmalıdır. Eğer ritonovir ya da kobisistat içeren ilaçlar 5-7 gün verilecekse CNI mutlaka kesilmelidir ve ancak ilaç kesildikten 24-48 saat sonra tekrar başlanmalıdır. Daha uzun kullanılacaksa (2 hafta gibi)

takrolimus düzey takibi günlük yapılmalıdır ve <5 ng/mL olursa 0.5 mg ek doz verilmelidir. Sabit kan seviyelerini korumak için siklosporin dozu 1/5 azaltılır. İki ilacın da böbrek yetmezliğinde doz ayarı yoktur (66). Klinik çalışmalar net olmamakla beraber bu grup ilaçların böbrek nakli hastalarında kullanımından kaçınılmalıdır (67). Remdesivir, İV kullanılmaktadır ve bilinen ilaç etkileşimi yoktur. GFR <30 mL/dak durumunda kullanımı bilinmemektedir. Hidroksiklorokin genelde 5-7 gün kullanılsa da, takrolimus, siklosporin ve mTOR inhibitörlerinin düzeyi takip edilmelidir. Hidroksiklorokin GFR'ye göre ayarlanır (GFR >30 mL/dak ise 2x200 mg/gün, GFR >15 mL/dak - <30 mL/dak ise 200 mg/gün ve GFR <15 mL/dak ise gün aşırı 200 mg). İV immünoglobülin inflamasyonun kontrolünde kullanılmıştır. Yeni tedavilerden favipravirin (200 mg tablet, 2x1600 mg yükleme, 2x600 mg idame) CNI veya mTOR inhibitörleri ile etkileşimi yoktur. Herhangi bir durumda böbrek fonksiyonu için doz ayarlaması gerekli değildir. Barisitinib GFR<30 mL/dak ise kontrendikedir. Anakinra, CNI veya mTOR inhibitörleri ile etkileşmez ancak GFR <30 mL/dak ise gün aşırı verilmelidir. Kolşisin, ritonavir ya da kobisistat içeren antivirallerle birlikte verilmemelidir. GFR <30 mL/dak ise doz yarıya düşürülmeli ve siklosporin kullanan hastalarda ilaç düzey takibi yapılmalıdır (66). COVID-19 enfeksiyonunda kullanılan ilaçlar ile farklı immünsüpresiflerin etkileşimi tablo 4'te verilmiştir (68).

Tablo 4. COVID-19 enfeksiyonunda ilaç etkileşimleri (68)

	LPV/r	RDV	FAVI	CLQ	HCLQ
Anti-timosit globülin	↔	↔	↔	↔	↔
Azatiyoprin	↔	↔	↔	↔	↔
Basiliksimab	↔	↔	↔	↔	↔
Belatacept	↔	↔	↔	↔	↔
Siklosporin	↑	↔	↔	↑	↑
Mikofenolat	↑↓	↔	↔	↔	↔
Sirolimus	↑	↔	↔	↑	↑
Takrolimus	↑	↔	↔	↑	↑

LPV/r: lopinavir ve ritonavir, RDV: remdesivir, FAVI: favipravir, CLQ: klorokin, HCLQ: hidroksiklorokin. ↔: anlamlı etki yok, ↑: potansiyel artmış maruziyet, ↓: potansiyel azalmış maruziyet. **Yeşil:** anlamlı klinik etkileşim yok, **Mavi:** potansiyel ilaç etkileşimleri doz ayarlaması veya izlem gerektirebilir, **Kırmızı:** bu ilaçlar birlikte uygulanmamalıdır.

j. İmmünsüpresif tedavinin yeniden başlaması

Semptomların geriledikten sonra 2 hafta ile 37 gün arasında viral yük ve yayılım devam edebilmektedir. Viral yükün ve yayılım süresinin hastalığın şiddeti ile orantılı olarak uzayabileceği, ancak süre uzadıkça allograft red riskinin artabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (55). COVID-19 ile enfekte olmuş nakilli hastaların uzun süreyle daha yüksek viral yüke ve bulaştırıcılığa sahip olması muhtemeldir. Bu durum, hastalarda karantina süresini sürüntü örneklerinin negatif olduğu doğrulanana kadar uzatılmasını gerektirebilir. İki ardışık sürüntü örneğinin negatif olması önerilmektedir (48).

Her bir hastada yarar-risk oranı değerlendirilir. Semptomların ortadan kalkmasından en az 15 gün sonra başlayarak, CNI önceki dozajın yarısında sürdürülmelidir. Hedef düzeyler, yavaşça takrolimus için 3-5 ng/mL ve siklosporin için (C2) 200-300 ng/mL'dir. CNI dozajında daha fazla artış, hiçbir semptom yoksa ve ek bir sürüntü negatifse en az 15 gün sonra düşünülmelidir. CNI re-titrasyon döneminde, metilprednizolon dozu 8-16 mg/gün önerilir. Mikofenolat, azatiyoprin ve mTOR inhibitörleri tedavilerinin yeniden başlatılması vakaya göre bireysel değerlendirilmelidir.

KİŞİSEL GÖRÜŞLER

Böbrek hastaları genellikle hekime farklı klinik tablolar ile başvururlar. İlki tüm hastaların 2/3'ünü oluşturan asemptomatik hastalardır (rutin muayenede yüksek serum kreatinin değeri, idrar analizinde proteinüri ve/veya hematüri gibi anormallikler ya da üriner traktüs görüntülemelerinde bir anormallik). İkincisi, semptomatik hastalardır (böbrek hastalığına işaret eden semptom ve/veya bulguları olanlar: ödem, böğür ağrısı, hipertansiyon, gross hematüri gibi idrar bozuklukları, önceden bir böbrek rahatsızlığı öyküsü, nefrotoksik bir ilaç kullanımı ve üremik bulgular).

Diğerleri ise böbrekleri etkilediği bilinen sistemik bir hastalığı olan hastalar ve ailesinde kalıtsal böbrek hastalığı öyküsü olan hastalardır. Yeni başvuru yapan semptomatik olanların ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastaların Sağlık Bakanlığı Bilim Kurulu'nun COVID-19 önlemleri doğrultusunda değerlendirilip muayene, tetkik, tanı ve tedavi sürecinin

yürütülmesi uygun olacaktır. Hastanın gerekmedikçe hastaneye gelmemesi ve telefon iletişimi ile yönlendirilmesi tercih edilmelidir. Eğer bu süreç poliklinik şartlarında mümkün olmuyorsa ve hastada COVID-19 şüphesi yoksa dekontamine kliniklerde sürece devam edilmelidir.

Kronik izlem altındaki böbrek hastaları; kronik böbrek hastalığı olanlar, diyaliz hastaları ve böbrek nakli yapılmış olanlardır. İlk olarak, bu hastaların COVID-19 enfeksiyonu açısından bilgilendirilmeleri ve kendilerini korumalarının sağlanması gerekmektedir. Pandemi başlamasından itibaren Sağlık Bakanlığı ve Türk Nefroloji Derneği bu konuda gerekli talimatları oluşturmuş ve ilgili merkezlere iletmiştir. Merkezler de kendi önlemlerini almışlardır ve kronik hastalara bu bilgileri ulaştırmışlardır. Telefon iletişimi ile hastaların tedavi süreçleri mümkün olduğunca hastaneye gelmeden yürütülmeye çalışılmıştır. Ancak, hastaneye gelmesi gereken hastalara verilen hizmetler de önlemlere uyularak verilmeye devam edilmiştir. Buna rağmen COVID-19'un birçok immünsüprese böbrek hastalığı grubundaki klinik sonuçları hakkında hala kritik bir veri eksikliği vardır, ancak gün geçtikçe yeni bilgiler eklenmektedir.

Pandeminin üzerinden 6 ay geçmesine rağmen, tüm dünyada her iki yarımkürede de hastalık yükü ve kayıplar değişen derecelerde artmaya devam ediyor. Türkiye ve birçok ülke yeni normale dönmeye çalışıyor. Ama eski normalliğe ne zaman geri dönüleceği belirsizliğini koruyor.

Hastalığın mekanizmaları büyük ölçüde belirsizdir. Tedavi, çoğunlukla destekleyicidir. Aşı ve etkin bir tedavi bulma çalışmaları halen devam etmektedir (69). Henüz virüsün mutasyon geçirip bulaşıcılığının azaldığına veya arttığına dair bir kanıt yoktur.

Salgın hala kontrol altına alınamamıştır ve muhtemelen toplumda sürü bağışıklığı oluşmamış olabilir. Önümüzdeki birkaç ay içinde mevsimsel influenza ile birlikte SARS-CoV-2 virüsünün 2. bir dalgaya yol açması ve daha tehlikeli olması sözkonusu olabilir. Bu nedenle toplum, sağlık kuruluşları ve çalışanları konsantrasyonlarını üst düzeyde tutmaya devam etmeli, hastalar dahil herkes sosyal mesafe, maske kullanımı ve el hijyeni ile ilgili kurallara uymalıdır.

KAYNAKLAR

1. Lai CC, Ko WC, Lee PI, Jean SS, Hsueh PR. Extra-respiratory manifestations of COVID-19. Int J Antimicrob Agents. 2020:106024.
2. Naicker S, Yang CW, Hwang SJ, Liu BC, Chen JH, Jha V. The novel coronavirus 2019 epidemic and kidneys. Kidney Int. 2020;97(5):824-8.
3. Zhang YM, Zhang H. Genetic roadmap for kidney involvement of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection. Clin J Am Soc Nephrol. 2020;CJN.04370420.
4. Pan XW, Xu D, Zhang H, Zhou W, Wang LH, Cui XG. Identification of a potential mechanism of acute kidney injury during the COVID-19 outbreak: a study based on single-cell transcriptome analysis. Intensive Care Med. 2020;46(6):1114-6.
5. Behzad S, Aghaghazvini L, Radmard AR, Gholamrezanezhad A. Extrapulmonary manifestations of COVID-19: radiologic and clinical overview. Clin Imaging. 2020;66:35–41.
6. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020;395(10223):497-506.
7. Su H, Yang M, Wan C, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. Kidney Int. 2020:S0085-2538(20)30369-0.
8. Li J, Li SX, Zhao LF, Kong DL, Guo ZY. Management recommendations for patients with chronic kidney disease during the novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) Epidemic. Chronic Dis Transl Med. 2020 May 13.
9. D'Marco L, Puchades MJ, Romero-Parra M, Gorriz JL. Diabetic kidney disease and COVID-19: The crash of two pandemics. Front Med (Lausanne). 2020;7:199.
10. Henry BM, Lippi G. Chronic kidney disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. Int Urol Nephrol. 2020;52:1193.
11. Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. Eur Respir J. 2020;55.
12. Mancia G, Rea F, Ludergnani M, Apolone G, Corrao G. Renin–angiotensin–aldosterone system blockers and the risk of Covid-19. N Engl

J Med. 2020;NEJMoa2006923.
13. Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, et al. Renin–angiotensin–aldosterone system inhibitors and risk of Covid-19. N Engl J Med. 2020;NEJ Moa2008975.
14. Bomback AS, Canetta PA, Ahn W, Ahmad SB, Radhakrishnan J, Appel GB. How COVID-19 has changed the management of glomerular diseases. Clin J Am Soc Nephrol. 2020:CJN.04530420.
15. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. Nature. 2003;426 (6965):450-4.
16. Sommerstein R, Gräni C. Rapid response to preventing a covid-19 pandemic: ACE inhibitors as a potential risk factor for fatal Covid-19. BMJ 2020;368:m810.
17. Jarcho JA, Ingelfinger JR, Hamel MB, D'Agostino RB Sr, Harrington DP. Inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system and Covid-19. N Engl J Med. 2020:NEJMe2012924.
18. Mehra MR, Desai SS, Kuy S, Henry TD, Patel AN. Cardiovascular disease, drug therapy, and mortality in Covid-19. N Engl J Med. 2020:NEJ Moa2007621.
19. Danser AHJ, Epstein M, Batlle D. Renin-angiotensin system blockers and the COVID-19 pandemic: at present there is no evidence to abandon renin-angiotensin system blockers. Version 2. Hypertension. 2020;75 (6):1382-5.
20. Kuster GM, Pfister O, Burkard T, et al. SARS-CoV2: should inhibitors of the renin-angiotensin system be withdrawn in patients with COVID-19? Eur Heart J. 2020;41(19):1801-3.
21. Kuster GM. Renin-angiotensin system and SARS-CoV-2 infection: there is a before and after. Eur Heart J. 2020;41(22):2128-9.
22. Cheng Y, Luo R, Wang K, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. Kidney Int. 2020;97(5):829-38.
23. Zaim S, Chong JH, Sankaranarayanan V, Harky A. COVID-19 and multi-organ response. Curr Probl Cardiol. 2020:100618.
24. Adapa S, Aeddula NR, Konala VM, et al. COVID-19 and renal failure: challenges in the delivery of renal replacement therapy. J Clin Med Res. 2020;12(5):276-85.
25. Anti-2019-nCoV volunteers; Li Z, Wu M, Guo J, et al. Caution on

kidney dysfunctions of 2019-nCov patients. [erişim 12 Haziran 2020]. https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.08.20021212v2.
26. Pei G, Zhang Z, Peng J, et al. Renal involvement and early prognosis in patients with COVID-19 pneumonia. J Am Soc Nephrol. 2020;31(6): 1157-65.
27. Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, et al; Northwell Nephrology COVID-19 Research Consortium. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. Kidney Int. 2020:S0085-2538(20)30532-9.
28. Chan L, Chaudhary K, Saha A, et al; on behalf of the Mount Sinai COVID Informatics Center (MSCIC). Acute kidney injury in hospitalized patients with COVID-19. [erişim 12 Haziran 2020]. https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.04.20090944v1.
29. Wang L, Li X, Chen H, et al. Coronavirus disease 19 infection does not result in acute kidney injury: An analysis of 116 hospitalized patients from Wuhan, China. Am J Nephrol. 2020;51(5):343-8.
30. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host–virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. ACS Chem Neurosci 2020;11:995-8.
31. Jin M, Tong Q. Rhabdomyolysis as potential late complication associated with 2019 novel coronavirus disease. Emerg Infect Dis. 2020;26(7).
32. Basile C, Combe C, Pizzarelli F, et al. Recommendations for the prevention, mitigation and containment of the emerging SARS-CoV-2 (COVID-19) pandemic in haemodialysis centres. Nephrol Dial Transplant. 2020; 35(5):737-41.
33. Ikizler TA. COVID-19 and dialysis units: What do we know now and what should we do? Am J Kidney Dis. 2020:S0272-6386(20)30608-9.
34. Ma Y, Diao B, Lv X, et al. 2019 novel coronavirus disease in hemodialysis (HD) patients: Report from one HD center in Wuhan, China. [erişim 12 Haziran 2020].https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.24.20027201v2.
35. Li J, Xu G. Lessons from the experience in Wuhan to reduce risk of COVID-19 infection in patients undergoing long-term hemodialysis. Clin J Am Soc Nephrol. 2020;15(5):717-9.
36. Xiong F, Tang H, Liu L, et al. Clinical characteristics of and medical interventions for COVID-19 in hemodialysis patients in Wuhan, China. J Am Soc Nephrol. 2020;ASN.2020030354.

37. T.C. Sağlık Bakanlığı. COVID-19 Diyaliz Merkezlerinde Enfeksiyonları Önleme ve Kontrol Önerileri (Güncellenme Tarihi: 14.04.2020). [erişim 12 Haziran 2020]. https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/enfeksiyon-kontorl-onlemleri/COVID19-DiyalizMerkezlerindeEnfeksiyonlari OnlemeveKontrolOnerileri.pdf./.
38. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020;382(18):1708-20.
39. Palevsky PM, Radhakrishnan J, Townsend RT. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Issues related to kidney disease and hypertension. 2020 UpToDate. [erişim 12 Haziran 2020]. https://0210ev1mb-y-https-www-uptodate-com.proxy.uludag.deep-knowledge.net/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-issues-related-to-kidney-disease-and-hypertension?search=Management%20of%20AKI%20in%20hospitalized%20patients,%20covid&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H332273832.
40. American Society of Nephrology. Recommendations on the care of hospitalized patients with COVID-19 and kidney failure requiring renal replacement therapy. [erişim 12 Haziran 2020]. https://www.asn-online.org/g/blast/files/AKI_COVID- 19_Recommendations_Docu-ment_03.21.2020.pdf. Accessed March 30, 2020.
41. Durvasula R, Wellington T, McNamara E, Watnick S. COVID-19 and kidney failure in the acute care setting: Our experience from Seattle. Am J Kidney Dis. 2020:S0272-6386(20)30618-1.
42. Türk Nefroloji Derneği. COVID-19 ve böbrek hastalıkları deneyim paylaşımı. [erişim 12 Haziran 2020]. http://www.nefroloji.org.tr/haber.php?id=303.
43. Burgner A, Ikizler TA, Dwyer JP. COVID-19 and the inpatient dialysis unit: Managing resources during contingency planning pre-Crisis. Clin J Am Soc Nephrol. 2020;15(5):720-2.
44. T.C. Sağlık Bakanlığı. COVID-19 Organ ve Kök Hücre Nakli Yapılan Merkezlerde Alınması Gereken Enfeksiyon Kontrol Önlemleri (Güncellenme Tarihi: 22.04.2020). [erişim 12 Haziran 2020]. https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/enfeksiyon-kontorl-onlemleri/COVID19-OrganVeKokHucreNakliYapilanMerkezlerdeAlinmasiGereken EnfeksiyonKontrolOnlemleri.pdf.

45. Zhu L, Gong N, Liu B, et al. Coronavirus disease 2019 pneumonia in immunosuppressed renal transplant recipients: A summary of 10 confirmed cases in Wuhan, China. Eur Urol. 2020;77(6):748-54.
46. Alberici F, Delbarba E, Manenti C, et al; Brescia Renal COVID Task Force. Management of patients on dialysis and with kidney transplant during SARS-COV-2 (COVID-19) pandemic in Brescia, Italy. Version 2. Kidney Int Rep. 2020;5(5):580-5.
47. Türk Nefroloji Derneği. TND COVID-19 ve bo_brek nakli. [erişim 12 Haziran 2020]. http://www.nefroloji.org.tr/haber.php?id=283.
48. Kumar D, Manuel O, Natori Y, et al. COVID-19: A global transplant perspective on successfully navigating a pandemic. Am J Transplant. 2020:10.1111/ajt.15876.
49. Vistoli F, Furian L, Maggiore U, et al; Italian National Kidney Transplantation Network; the Joint Committee of the Italian Society of Organ Transplantation and the Italian Society of Nephrology. COVID-19 and kidney transplantation: an Italian Survey and Consensus. J Nephrol. 2020:1-14.
50. Gleeson SE, Formica RN, Marin EP. Outpatient management of the kidney transplant recipient during the SARS-CoV-2 virus pandemic. Clin J Am Soc Nephrol. 2020:CJN.04510420.
51. Zhu L, Xu X, Ma K, et al. Successful recovery of COVID-19 pneumonia in a renal transplant recipient with long-term immunosuppression. Am J Transplant. 2020;10.1111/ajt.15869.
52. Guillen E, Pineiro GJ, Revuelta I, et al. Case report of COVID-19 in a kidney transplant recipient: Does immunosuppression alter the clinical presentation? Am J Transplant. 2020:10.1111/ajt.15874.
53. Gandolfini I, Delsante M, Fiaccadori E, et al. COVID-19 in kidney transplant recipients. Am J Transplant. 2020:10.1111/ajt.15891.
54. Alberici F, Delbarba E, Manenti C, et al. A single center observational study of the clinical characteristics and short-term outcome of 20 kidney transplant patients admitted for SARS-CoV2 pneumonia. Kidney Int. 2020;97(6):1083-8.
55. Columbia University Kidney Transplant Program. Early description of coronavirus 2019 disease in kidney transplant recipients in New York. J Am Soc Nephrol. 2020;31(6):1150-6.
56. Akalin E, Azzi Y, Bartash R, et al. Covid-19 and kidney transplantation. N Engl J Med. 2020;NEJMc2011117.

57. Pereira MR, Mohan S, Cohen DJ, et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: Initial report from the US epicenter. Am J Transplant. 2020:10.1111/ajt.15941.
58. Fernández-Ruiz M, Andrés A, Loinaz C, et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: A single-center case series from Spain. Am J Transplant. 2020 Apr 16.
59. Banerjee D, Popoola J, Shah S, Ster IC, Quan V, Phanish M. COVID-19 infection in kidney transplant recipients. Kidney Int. 2020;97(6):1076-82.
60. Lubetzky M, Aull M, Craig-Shapiro R, et al. Kidney allograft recipients diagnosed with coronavirus disease-2019: A single center report. [erişim 12 Haziran 2020].https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.30.20086462v2.
61. Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Res. 2020;30(3):269-71.
62. Husain SA, Dube G, Morris H, et al. Early outcomes of outpatient management of kidney transplant recipients with coronavirus disease 2019. Clin J Am Soc Nephrol. 2020:CJN.05170420.
63. Limaye AP. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Issues related to solid organ transplantation. 2020 UpToDate. [erişim 12 Haziran 2020]. https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-issues-related-to-solid-organ-transplantation?topicRef=127552&source=related_link#H984275705.
64. Conti P, Ronconi G, Caraffa A, et al. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. J Biol Regul Homeost Agents. 2020;34(2):1.
65. Willicombe M, Thomas D, McAdoo S. COVID-19 and calcineurin inhibitors: Should they get left out in the storm? J Am Soc Nephrol. 2020;31(6):1145-6.
66. Maggiore U, Abramowicz D, Crespo M, et al. How should I manage immunosuppression in a kidney transplant patient with COVID-19? An ERA-EDTA DESCARTES expert opinion. Nephrol Dial Transplant. 2020;35(6):899-904.
67. Perico L, Benigni A, Remuzzi G. Should COVID-19 concern nephrologists? Why and to what extent? The emerging impasse of angiotensin

blockade. Nephron Clin Pract. 2020:1–9.
68. López V, Vázquez T, Alonso-Titos J, et al; Grupo de Estudio GREAT (Grupo Español de Actualizaciones en Trasplante). Recommendations on management of the SARS-CoV-2 coronavirus pandemic (Covid-19) in kidney transplant patients. Nefrologia. 2020:S0211-6995(20)30037-0.
69. Ersoy A. The frontline of the COVID-19 pandemic: Healthcare workers. Turk J Intern Med.2020;2(2):31-2.

BÖLÜM 28

COVID-19 Gebelik &Laktasyon

Dr. Öğr. Gör. Kiper ASLAN
Prof. Dr. Gürkan UNCU

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD

A-Covid-19 & Gebelik Genel Bilgiler
B-Antenatal Bakım Süreci
C-Covid-19 Şüpheli veya Tanılı Gebede Yaklaşım
D-Covid-19 Tanılı Gebede İntrapartum Yönetim
E-Covid-19 &Postnatal Dönem
F-Covid-19 & Laktasyon
Anahtar Kelimeler: Corona Virus, Covid-19, SARS-COV2, Gebelik, Doğum, Laktasyon

A -Covid-19 & Gebelik Genel Bilgiler

Corona Virüs 19 yeni adıyla SARS-COV-2 enfeksiyonu 2019 yılının sonunda ilk izole edildiği günden beri dünya sağlık örgütü verilerine göre dünya çapında toplamda 7 milyondan fazla kişiye bulaşmış olup, yaklaşık 500 bin ölüme sebep olmuştur. Ancak bilinmektedir ki COVID-19 gebelerde normal topluma göre daha virulan değildir. Fakat her ne kadar toplumla aynı oranda risk taşısalar da gebeliğin getirmiş olduğu fizyolojik değişiklikler sebebi ile semptomlar daha ciddi seyredebilmektedir. Özellikle üçüncü trimesterda artan immunsupresyon bu semptomları daha da şiddetlendirebilmektedir. Hastalar sıklıkla ateş, halsizlik, öksürük, boğaz ağrısı, nefes darlığı, koku ve tat duyusu kaybı gibi semptomlarla başvurmaktadır. Bu hastalık için gebelerdesiyah ırk, vücut kitle indeksinin 25 ve özellikle 30 üzerinde olması, hipertansiyon, diyabet, astım gibi kronik komorbid hastalıkların varlığı, beslenme bozuklukları, vitamin eksiklikleri gibi durumlar Covid-19 için bilinen risk faktörleridir.

Gebelikte Covid-19 tanı algoritmasında gebe olmayanlara göre farklılık yoktur. Tanıda kullanılan ilk basamak yöntem RT-PCR (reverset-ranskriptazpolimeraz zincir reaksiyonu) yöntemidir. Bu işlem için gebe olmayanlardaki gibi sürüntü örneği orofaringeal ve nasal bölgelerden alınmaktadır. Ancak alt solunum yollarından alınan örnekler yanlış negatifliği azaltmak için oldukça önemlidir. RT-PCR dışında kanda ELISA ya da immunglobulin M ve G gibi hızlı antikor testleri de kullanılabilmektedir. Ancak bu testlerin güvenilirliği tartışmalıdır.

Tanıda laboratuvar dışında görüntüleme yöntemleri de kullanılabilmektedir. Akciğer grafisi, toraks tomografisi ve toraks ultrasonografisi Covid-19 bulgularını gözlemleyebilmek açısından pratikte en sık kullanılan yöntemlerdir. Bu tetkiklerden akciğer grafisi ve toraks tomografisinde içerdiği X ışınları sebebi ile radyasyon sebebi ile fetal teratojenite riski özellikle gebelerde ve ailelerde, daha az oranda da branş dışı diğer hekimlerde endişeye sebep olabilmektedir. Ancak bilinmelidir ki, gebelik süresince güvenli radyasyon doz sınırı 5 Rad olup, çekilen tek bir akciğer grafisinde alınan X ışını dozu 0.1 Rad, düşük ayarlarda uygulanmış olan bir tomografide ise bu doz 1.5 Rad'dır. Bu tetkikler toraks ile ilgili olduğu için fetüse yönlenen X ışını dozları tahmini olarak 0.001-0.006 rad civarındadır. Bu sebepler ile tanıyı kolaylaştırma ve takip açısından görüntüleme yöntemlerine başvurulmasında fetal teratojenite açısından sakınca yoktur. Toraks ultrasonografisi ise daha az sıklıkla kullanılan ancak Covid-19 açısından anlamlı bulguların izlenebileceği bir tetkiktir. Anterior ve posterior hemitoraksta bilateral subplevral konsolide alanlar, hiperekojen akciğer odakları gözlenebilmektedir. Yatak başı yapılabilmesi, radyasyon içermemesi ilk aşamada kolaylıkla uygulanabileceğini göstermektedir ancak deneyimli hekimler tarafından yapıldığında tanıda duyarlılığı artmaktadır.

Ayırıcı tanıda gebelerde ön planda benzer bulgular yaratabilecek diğer viral pnomoniler (influenza, RSV, adenovirus), atipik bakteriyel pnomoniler düşünülebilir. Bulguları Covid-19 ile benzer olduğu için ayrıcı tanıda dikkat edilmelidir.

Tanı testlerinin başvuran her gebeye ya da doğum amaçlı yatırılan gebelere yapılması tartışmalı bir konudur. Ülkemizde Covid-19 semptom ve bulgusu

var ise, şüpheli temas öyküsü veya yakınlarında Covid-19 pozitif kişi var ise test yapılmaktadır. Ancak yurtdışında bazı ülkelerde, ABD bazı eyaletlerinde her kişiye testin yapıldığı da bilinmektedir.

Covid-19 pozitif gebelerde semptomlar gebe olmayanlara benzer şekilde seyredebilmektedir. New York'ta gözlenen 43 gebelik ve Corona Virus vakasında %86 oranında hafif, %9 oranında ciddi ve %5 oranında çok ciddi semptomlar gözlenmiş ve bu oranların genel toplum oranları ile benzer olduğu belirtilmiştir. Semptomların şiddetine göre hastalığın sınıflandırılması Tablo-1de gösterilmiştir. Öte yandan İngiltere'de başka bir vaka serisinde 215 Covid-19 pozitif gebe hastada semptom oranı sadece %12 olarak saptanmıştır. Bu vaka serilerinde gözlenen Covid-19 pozitif gebe vakaların sıklıkla üçüncü trimester gebeliği olduğu saptanmıştır. Ancak bu araştırmalar gebelikte Covid seyrini araştırmak için yetersiz sayıda ve kısıtlı çalışmalardır. Artan hasta sayısı ile daha kapsamlı ve bilgilendirici çalışmalar çıkacaktır.

Tablo-1: Covid-19 Hastalığı Semptomlara göre evreleri

Daha önceden var olan MERS ve SARS virus pandemilerinde gebelikle olan ilişkilerinde preterm doğum, düşük tehlikesi, gebelik kaybına ilişkin anlamlı bir risk artışı bulunamamıştı. Benzer şekilde Covid-19 enfeksiyonunun gebelikte fetal anomali, abortus ve preterm doğum riskini artırdığına yönelik herhangi bir kanıt bulunmamaktadır. Anneden fetüse transplasental yani vertikal geçiş olduğuna yönelik henüz yeterli veri bulunmamaktadır. Literatürde bildirilmiş sadece bir vaka vardır. Ancak bu bebeğe Covid-19 bulaşının plasenta aracılığı ya da doğum sonrası olduğuna yönelik şüpheler bulunmaktadır.

Toplumla hemen hemen hastalığa yakalanma riski ve hastalığın seyri benzer olduğu için Covid-19 pandemisi sürecinde asıl önemli olan ve merak edilen kısmı gebelerin takiplerinin nasıl yapılacağı, doğum planında ne gibi değişiklikler olabileceği ve doğum sonrasındaki lohusalık sürecinde nelere dikkat edilmesi gerektiği yönünde olmaktadır.

B- Antenatal Bakım Süreci

Gebelik süresince maternal bakım oldukça önemlidir ve bilinmektedir ki, maternal bakımı yetersiz olan gebelerde anne ölümü, fetal kayıp ve diğer olumsuz obstetrik durumlarda risk artışı bulunmaktadır. Bu sebeple gebeler Covid-19 pandemisi sürecinde gebelik takiplerini aksatmamalıdır. Ancak her vizitte sosyal izolasyon kurallarına uygun olarak davranmalı ve gereksiz kontrollere gidilmemelidir. Uygun durumlarda teknoloji yardımı ile gerek internet aracılığı ile görsel konsültasyon gerekse telefon ile danışmanlık uygulanabilir ancak şüpheli ya da gebeliğinde risk bulunan vakalarda mutlaka fizik muayene ve ileri tetkik açısından hasta kliniğe başvurmalıdır. Her vizitte yapılması gereken bazal değerlendirmelere devam edilmelidir. Tam idrar analizi, tansiyon ölçümü mutlaka yapılmalıdır. İlk 3 ay ultrasonografi taraması, 18-22 hafta ayrıntılı ultrasonografi değerlendirmesi mutlaka yapılmalıdır. Hastanın ve fetüsün risk durumuna göre vizitlerin sıklığı hekim tarafından belirlenmelidir. Bu vizitlerde hekimler de mutlaka yeterli ekipman ile gebelerde değerlendirme yapmalıdır. (Uygun mesafe, maske, siperlik vb.) Gebelikte alınması gereken destek tedavileri (folik asit, Vit-D, multivitamin vb.) devam etmelidir. Eğer antenatal dönemde farklı endikasyonlar ile gebe kliniğe yatırıldıysa mutlaka tek ve izole bir odada gözlenmelidir.

C- Covid-19 Şüpheli veya Tanılı Gebede Yaklaşım

Şüpheli temas öyküsü olan gebe başka sebeple hastane yatışı gerekmiyorsa mutlaka 14 gün boyunca evde izole kalmalı ve semptom geliştiği takdirde test yapılmalıdır. Bu süreç içerisinde acil durumlar dışında muayene ertelenebilir. Ateş yüksekliği, koku-tat kaybı, öksürük, nefes darlığı gibi semptomlar ile başvuran ya da iletişime geçen şüpheli gebelerde test yapılabilen bir merkeze ve tanısı daha önceden konmuş gebelerde ise mutlaka referans hastaneye sevki uygun koşullarda sağlanmalıdır. Covid-19'a özgü semptomların sıklığı ve gebelikte Covid-19'a özgü laboratuvar değişiklikleri tabloda eklenmiştir. (Tablo-2 ve 3)

Ateş	(%87.9)	Kas ya da eklem ağrısı	(%14.8)
Kuru öksürük	(%67.7)	Titreme	(%11.4)
Halsizlik	(%38.1)	Bulantı ya da kusma	(%5.0)
Koku ya da tat alma sorunları	(%34)	Nazal konjesyon	(%4.8)
Balgam	(%33.4)	Diare	(%3.7)
Nefes darlığı	(%18.6)	Hemoptizi	(%0.9)
Boğaz ağrısı	(%13.9)	Konjunktiva konjesyonu	(%0.8)
Baş ağrısı	(%13.6)		

Tablo-2: COVID-19 hastalarında görülen semptomlar

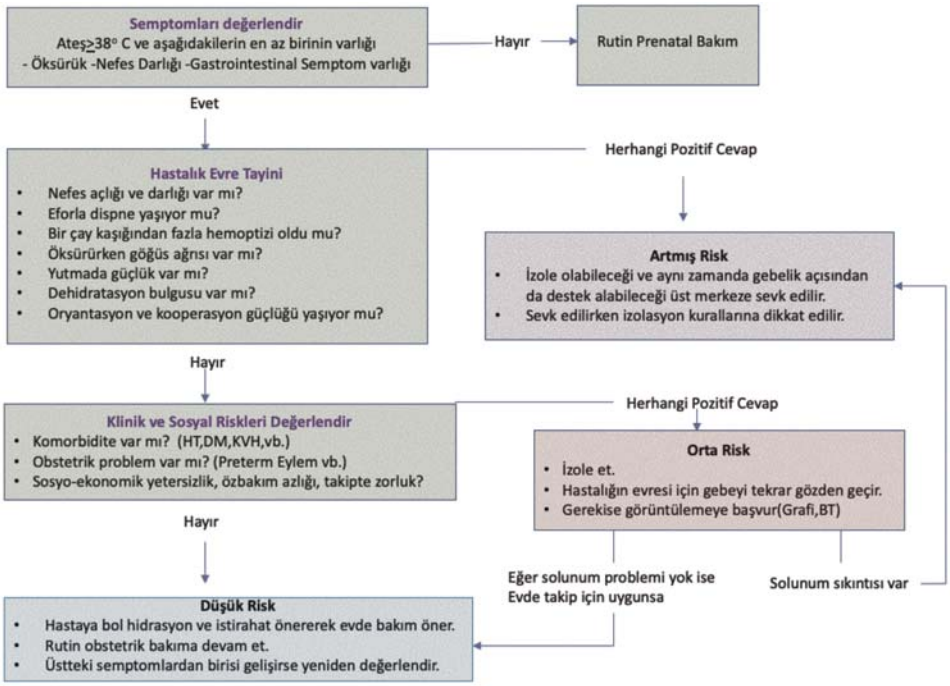
COVID-19 Lab. Değişiklikleri	**Normal Değerler**			
	Gebe olmayan	**1. Trimester**	**2. Trimester**	**3. Trimester**
Lenfopeni ($x10^3/mm^3$)	0.7-4.6	1.1-3.6	0.9-3.9	1.0-3.6
Artmış karaciğer enzimleri				
- ALT (U/L)	7-41	3-30	2-33	2-25
- AST (U/L)	12-38	3-23	3-33	4-32
Artmış LDH (U/L)	15-221	78-433	80-447	82-524
Artmış inflamatuvar markırlar				
- C-reaktif protein [CRP] (mg/L)	0.2-3.0	--	0.4-20.3	0.4-8.1
- Ferritin (μg/L)	15-204	Hafif azalır	Hafif azalır	Hafif azalır
Artmış D-dimer (>1 μg/ml)	0.22-0.74	0.05-0.95	0.32-1.29	0.13-1.7
Artmış protrombin zamanı (PT) (s)	12.7-15.4	9.7-13.5	9.5-13.4	9.6-12.9
Artmış troponin (ng/mL)	0-0.08	--	--	0-0.064
Artmış kreatin kinaz (CPK) (U/L)	39-238	27-83	25-75	13-101
Akut böbrek yetmezliği bulguları				
- Kreatinin (mg/dl)	0.5-0.9	0.4-0.7	0.4-0.8	0.4-0.9

Tablo-3: COVID-19 hastalarındaki laboratuar bulguları ve gebelik ve gebelik dışı değerleri

Kadın doğum kliniklerinde potansiyel ya da tanısı konmuş vakaların değerlendirilebileceği bir oda hazırlığı mutlaka yapılmalıdır. Diğer hastalara bulaş riski oluşturmayacak konumda hazırlanan bu odaya sadece seçilmiş personel girebilmeli ve izolasyon kurallarına uygun hareket edilmelidir. Mümkünse eğer negatif basınçlı oda hazırlığı yapılmalıdır. Travay takibi ve doğum aynı oda içerisinde tamamlanabilmelidir.

ACOG (Amerikan College of Obstetrics and Gynecology) ve SMFM (Society for Maternal Fetal Medicine) dernekleri beraber hazırladıkları bir algoritmada Covid-19 pozitif bir gebede yönetimi özetlemiştir. (Şekil-1)

Şekil-1 ACOG ve SMFM gebelikte Covid-19 olgusu yönetim rehberi



Klinikte Covid-19 nedeni ile hastaneye yatış endikasyonu olan bir gebe;

1. Kadın hastalıkları ve doğum uzmanı, perinatoloji, enfeksiyon hastalıkları göğüs hastalıkları, anesteziyoloji ve reanimasyon ve yenidoğan uzmanlarının bulunduğu bir hastanede takip edilmelidir.
2. Pulseoksimetri mutlaka kullanılmalıdır ve oksijen durumu bu sayede

takip edilmelidir. Gebelerde oksijen saturasyonu genellikle %95 ve üzerindedir. Nazal kanül aracılığı ile dakikada 15 litre oksijen desteği sağlanabilir. Hipoksi derecesi semptomlarla ilişkili değildir, bazen klinik semptomlar belirgin olmasa dahi hipoksi derin olabilmektedir.

3. Uyku sırasında prone pozisyonunda uyuması gebede oksijen saturasyonunda artışa ve entübasyondan kaçışa olanak sağlamaktadır. Destek amaçlı yastıklar kullanılabilinir. Uyanık süreçte ise oturur pozisyon oksijenizasyonu artırmaktadır.
4. Rutin laboratuvar tetkikleri, sekonder bakteriyel enfeksiyon açısından kültürleri alınmalıdır.
5. Bulgular başka hastalıklarla karışabilir, ağır pre-eklampsi, hellp sendromu, diabetikketoasidoz gibi. Covid-19 pozitif gebelerde trombositopeni ve karaciğer fonksiyon test yükseklikleri tipik değildir, ayırıcı tanıda bu ayrım yardımcı olabilir.
6. Sıvı elektrolit dengesi takip edilmeli ve hidrasyonu sağlanmalıdır.
7. Fetusunviabilitesi mevcut ise (genellikle 25 hafta civarı) fetal kalp atımı, kontraksiyon takibi, ultrasonografide amniyon miktarı gerekirse doppler ultrasonografi ile fetal iyilik hali değerlendirilmelidir.
8. Lüzum halinde erken doğum kararı multidisipliner bir şekilde verilmelidir ve akciğer maturasyonu için glukokortikoid uygulanmasının bir zararı gösterilmemiştir ancak uygulama öncesi yine multidisipliner biçimde karar verilmelidir.
9. Covid-19 enfeksiyonu sırasında oluşabilecek preterm doğum tedavisinde tokolitik olarak kullanılacak ilk basamak ilaç nifedipin olarak belirlenmiştir. Magnezyum sülfat solunum depresyonu açısından dikkatle kullanılmalıdır.
10. Venöz tromboemboli proflaksisinde antikoagulan kullanımı mutlaka uygulanmalıdır.

Covid-19 tanısı konmuş gebelerde T.C.Sağlık Bakanlığı'nın yayınlamış olduğu algoritmaya göre Lopinavir 200 mg ve Ritonavir 50 mg tablet 2x2 tb dozunda 10-14 gün süresince verilmeli ve beraberinde Hidroksiklorokin tablet 200 mg tb 5 gün boyunca 2x2 tb yükleme sonrası 2x1 tb verilmelidir. Rutinde kullanılan antiviral Favipravir tablet gebelikte kontrendikedir. Gebelikte kullanılan Lopinavir ve Ritonavir kombinasyonunun gebelikte fetal anomali sıklığının artmadığı bilinmektedir. Mevcut tedaviye rağmen yanıt alınamıyor ise sağlık bakanlığının yayınladığı yoğun bakım tedavi

rehberine göre gebelik varlığı gözetmeksizin tedavi uygulanması gerekmektedir.

D- Covid-19 Tanılı Gebede İntrapartum Yönetim

Doğum şeklinin belirlenmesi açısından Covid-19 enfeksiyonu belirleyici değildir. Sezeryan veya vajinal doğum olmasına diğer endikasyonlara, fetal iyilik haline ve hastanın klinik tablosuna göre karar verilmelidir.

Doğum eylemi başlayan vakalar T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından bildirilen koşullarda negatif basınçlı izole odalarda doğum ünitesinde takip edilmelidir. Takipte dikkat edilmesi gereken konular şunlardır:

1- Maternal ateş, saturasyon, solunum oranı, nabız, tansiyon sıkı takip edilmelidir.
2- Fetal kardiyotokometre takibi sürekli olarak yapılmalıdır.
3- Oksijen saturasyonu ≥ 95% tutulmalıdır.
4- Sezaryen sırasında genel anestezi durumunda operasyon odasında ve operasyon sırasında N95/FFP2 maske ve yüz koruyucu kullanılmasına özen gösterilmelidir.
5- Bölgesel anestezide hasta sekresyonları veya vücut çıkartılarının aerosolizasyonu riski düşüktür ama operasyon esnasında genel anestezi riski olabileceği unutulmamalıdır.
6- Doğumun 2. evresinde eldiven, izolasyon önlüğü, gözlük/yüz koruyucuya ek olarak hastanın sekresyonları veya vücut çıkartılarının aerosolizasyonuna neden olabileceğinden N95/FFP2 maske ve yüz koruyucu kullanılmasına özen gösterilmelidir.
7- Vajinal sekresyonun bebeğe geçiş riski yarattığına dair bir kanıt yoktur.
8- Şüpheli veya doğrulanmış COVID-19'li gebenin epidural veya spinal blok alamayacağına yönelik bir kanıt yoktur. Vajinal doğum ve sezaryen için öncelikle bölgesel anestezi tercih edilmelidir.
9- Hastanın durumu ağırlaşırsa vajinal doğumdan sezaryen doğuma geçiş konusu değerlendirilmelidir.
10-Vajinal doğum sırasında semptomları artan veya yorulan vakalarda doğumun 2. evresi kısaltılmaya çalışılmalıdır.
11-Erken yada geç kordon klemplenmesinin üstünlüğü hakkında net bir bilgi yoktur.

12-Sıvı dengesi dikkatli takip edilmeli, fazla sıvı verilmesinden kaçınılmalıdır.

E- Postnatal Dönem

Covid-19 virüsünün yenidoğan üzerine etkileri henüz tam olarak bilinmemektedir. Yenidoğan döneminde taşıyıcı bir bireyden yakın temas ile bebekte enfeksiyon gözlenebilir. Doğum sonrası bazı bebeklerde Covid-19 pozitif olarak gözlenmiştir ancak viral geçişin intrauterin dönemde mi yoksa doğum sırasında mı ya da doğum sonrası mı olduğuna yönelik kanıt bulunmamaktadır. Covid-19 pozitif olarak raporlanan bebeklerin büyük çoğunluğunda asemptomatik veya hafif semptomlar gözlenmiş ve bu bebekler tamamen iyileşmiştir ancak ciddi semptomatik olan az sayıda yenidoğan olduğu da rapor edilmiştir.

Doğum sonrası dönemde Covid-19 pozitif ya da şüpheli anne ile bebeğin ayrı kalması gerektiğine yönelik ve bu sürenin en az 14 gün olması gerektiği yönünde Çin'den yayınlanan bazı bildiriler mevcuttur. Bununla birlikte, bu durumun anneyle bağ kurma ve beslenme konusunda olumsuz etkileri olabilir. Bu açıdan anne ve bebeğin bir arada tutulması önerilmektedir. Bu duruma fayda-zarar dengesine göre multidisipliner ekip tarafından karar verilmelidir.

F- Emzirme

Şu anda virüsün anne sütünde taşınabileceğine dair bir kanıt yoktur.Bu nedenle emzirmenin iyi bilinen faydalarının, coronavirüsün anne sütü ile bulaşabilme potansiyel riskine göre daha ağır bastığı düşünülmektedir. Ancak emzirme sırasında virüsün taşıyıcı bir anneden solunum yolu ile ya da temas ile bebeğe geçme olasılığı oldukça yüksektir. Anne ve bebeğin yakın temasının riskleri multidisipliner ekip tarafından fayda-zarar dengesine göre karar verilmelidir. Emzirme durumunda aşağıdaki önlemler önerilmektedir.

1- Anne Covid-19 pozitif ve emzirme planlandıysa emzirme sırasında mutlaka maske kullanmalı, ellerini sabun ile her emzirme öncesi yıkamalıdır.

2- Anne Covid-19 pozitif ve süt sağmayı tercih ettiyse kişisel süt sağma cihazı kullanılmalı, her sağma işlemi öncesi cihaz yüzeyleri ve eller sabun ile yeterli süre yıkanmalıdır ve mümkünse emzirme işlemi daha sonra Covid-19 negatif başka bir birey tarafından sağlanmalıdır. Cihaz her kullanım sonrası kullanım talimatlarına uygun şekilde temizlenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Maternal-Fetal Tıp ve Perinatoloji Derneği, Gebelikte Coronavirüs Enfeksiyonu Hakkında Görüş,3.Bilgilendirme, İnanç Mendilcioğlu, Namık Demir. 03.04.2020 http://www.tmftp.org/files/Duyurular/3.bilgilendirme.pdf
2. T.C.Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. COVID-19 Rehberi. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/covid19/rehberler/COVID-19_Rehberi.pdf (02-04-2020)
3. WHO-China Joint Mission on Coronavirus DIsease 2019 (COVID-2019). February 16-24, 2020. http://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-missionon-covid-19-final-report.pdf.
4. RCOG.Coronavirus(COVID-19)infectionin pregnancy,https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/2020-06-04coronavirus-covid-19-infection-in-pregnancy.pdf
5. Practical Guidance for Treating Pregnant Persons With COVID-19 in ResourceLimited Settings: Early Lessons From the US Epidemic Developed by the Society for Maternal-Fetal Medicine Global Health Committee 5.20.2020
6. SMFM and ACOG release an algorithm Outpatient Assessment and Management for Pregnant Women With Suspected or Confirmed Novel Coronavirus (COVID-19)(April 22,2020)https://s3.amazonaws.com/cdn.smfm.org/media/2263/COVID19_Algorithm5.pdf
7. SMFM issues "Management Considerations for Pregnant Patients With COVID-19" (April 30,2020)https://s3.amazonaws.com/cdn.smfm.org/media/2336/SMFM_COVID_Management_of_COVID_pos_preg_patients_4-30-20_final.pdf

BÖLÜM 29

COVID-19 ve Hematoloji

Doç. Dr. Vildan ÖZKOCAMAN

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Hematoloji Bilim Dalı
Kemik İliği ve Kök Hücre Nakli Ünitesi

1-GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER
2-KLİNİK BULGULAR VE TANI
3-ŞİDDETLİ COVİD-19 İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ
4-SOLUNUM YETMEZLİĞİ VE PATOGENEZ
5-HEMATOLOJİK MALİGNİTELERDE COVİD-19
a- COVİD-19 ve Aspergillozis
b- COVİD-19 ve Tromboemboli
c- Kemik iliği naklinde COVİD-19
6- BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ERİŞKİN HEMATOLOJİ COVİD-19 DENEYİMİ
7- KAYNAKLAR

Anahtar kelimeler: COVİD-19, SARS-CoV-2, Hematolojik maligniteler
Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, Hematological malignancies

Viral pnömoniye yol açan yeni korona virüs ilk kez Aralık 2019 da Çin'in Wuhan şehrinde ortaya çıkıp, Ocak 2020 de izole edildi. COVİD-19 hızla dünyaya yayılarak pandemi olarak tanımlandı. Hastalık %81 olguda orta düzeyde hastalık oluşturuyordu, %14'ünde ise hastanede yatmayı gerektirecek şiddetli hastalık olarak tanımlanan ve oksijen desteği gerektiren aşamalarda görülmekteydi. Yüzde 5 olguda ise solunum yetmezliği, septik şok, multiorgan yetmezliği süreçlerini göstermekteydi. Son tahminlerde COVİD-19 vaka ölüm oranları %2 civarında olup, 80 yaş ve üzerinde ise ölüm oranı %15 bildirilmektedir. Mart 2020 başında Avustralya ve Yeni Zelenda da COVİD-19 vakaları bildirildi. Diğer ülkelerde Avrupa ve

Amerika'da vaka artışları izlendi. Mevcut durumda aşı yoktu, spesifik antiviral tedavi de mevcut değildi. Toplumda karantina, sosyal mesafe önlemleri, el temizliği, kişisel koruyucu önlemler şeklindeki öneriler ile birlikte hızla yayıldığı görüldü. Ülkemizde de 11 Mart 2020 de ilk olgu saptandı. Hızla değişen durum ile birlikte ulusal, yerel ve kurumsal önlemler çerçevesinde hasta müracaat, takip, tedavide değişikliklere gidildi. Çoğu hematoloji-onkoloji hastası COVİD-19 enfeksiyonunun şiddetli geçirilebileceği ilave risk faktörlerine; yaş, komorbiditeler, almakta oldukları kemoterapi ilaçlarının olası yan etkileri nedeniyle sahiptiler.

Klinik başvuru ve tanı incelendiğinde; Çin ulusal sağlık grubunca COVİD-19 un klinik sınıflaması 4 kategoride incelenmiştir.

1- Hafif-ılımlı klinik: -Performansta sorun yok

2- Yaygın form:- Ateş, solunum semptomları, BT'de pnömoni

3- Şiddetli form: -Solunum sıkıntısı ≥ 30 /dk
- Oksijen saturasyonu < %93, istirahatte
- Arteriyelparsiyel oksijen basıncı PaO2/FiO2 ≤ 300

4- Kritik şiddetli: -Solunum sıkıntısı ile mekanik ventilasyon
- Şok
- Çoklu organ yetmezliği ile yoğun bakımda izlem

COVİD-19 'un en sık semptomu ateş (%90-98), öksürük (%59-76) ve letarji (%38-70) bulunmuş. Bilgisayarlı tomografi anormalliği olarak da (%80-100) olguda yaygın bulgu buzlu cam opasiteleri bildirilmiştir. Ortalama dispne gelişim zamanı 5-8 gün ve hastanede kalma gün sayısı 7-10 gündür. Erişkinlerde yoğun bakıma %26'sında geçiş, hastalık başlangıcından sonra ortanca 12 günde olmuştur ve akut solunum yetmezliği (ARDS) tablosu nedeniyledir. İmmünsüpresif tedavi alan kanser hastalarında diğer enfeksiyonların atipik klinik prezentasyonları COVİD-19 yeterince bilinemediğinden yaygındır. COVİD-19'un klinik etkileri çocuk hematolojik onkoloji hastalarında da tam bilinmemekle birlikte, mekanizması açık olmamasına rağmen geniş Wuhan serisinde oran %2 gibi düşük bulunmaktadır. Çocuklarda semptomatik hastalık olduğunda da genellikle ateş ve öksürük olarak hafif klinik tablo şeklinde seyrettiği bildirilmiştir. Tanı aşaması için nazofarengial ve orofarengial sürüntüde spesifik PCR

testi çalışılmaktadır. Virüsün temizlenme zamanı ortanca 20 gün olarak (17-24 gün) bildirilmektedir. Bu sürenin kanser hastalarında immünsüprese olgularda 4 haftayı bulmakta olduğunu mevsimsel gripten bilmekteyiz. SARS-CoV-2 virüsü gaita örneklerinde de saptanabilmekte olup, bu yolla virüs geçişi belirsizdir.

Şiddetli COVİD-19 için risk faktörleri:

İleri yaş
Yüksek SOFA skoru (Sequential Organ FailureAssestment)
D-Dimer yüksekliği
Lenfosit düşüklüğü (Lenfopeni)
Nötrofil yüksekliği
LDH yüksekliği

Kanserli hastalarda bu laboratuvar değişiklikleri sıktır. Çin'de kanserli COVİD-19'lu hastaların erken bildirilen raporlarında kemoterapi alanlar ve kanser cerrahisi altındaki hastalar şiddetli komplikasyonlar için risk grubu olarak tanımlanmıştır. Yoğun bakım ünitesine geçiş, invaziv ventilasyon ya da ölüm bu komplikasyonlara dahildir ve süre 13-43 gün ortalama arlıkta bulunmuştur. Erişkin hematolojide kök hücre nakli hastalarında mevsimsel corona virüs (SARS-CoV değil) enfeksiyonu alt solunum yolu virüs enfeksiyonu için risk faktörü olarak bilinmektedir. Elli yaş ve üzeri hastalar, kortikosteroid alanlar, graft versus host hastalığı olanlar, lenfopeni, nötropeni ve hipogammaglobulinemi (Ig G <4 g/L) de risk faktörleri arasındadır. COVİD-19 'un ne şiddette geçirileceği ile ilgili her hasta bireysel risk yönünden değerlendirilmelidir. Bu süreçte, klinik aciliyete göre, seyahat kısıtlamaları, yüz-yüze görüşmeler, telefonla toplantılar, konferanslar, palyatif önlemler, kanser web site görüşleri, güncellenen versiyonlarının takibi, web aracılıklı canlı yayınlara katılım, ortak konsensus bildirileri takibi oldukça önem taşımaktadır.

Coronavirus -2- SARS-CoV-2 ile ortaya çıkan Şiddetli Akut Solunum Yetmezliği Sendromu (Severe acute respiratory syndrome) ve bunun sonucu oluşan hastalık hematologların da bu hastalıkta duruşunu sorgulatmaktadır. COVİD-19'da sadece hafif inflamatuar sitokin yüksekliği

ve ARDS/Sitokin salınım sendromu ile bağdaşması zor olan immünoloji ve fizyoloji gözlenmektedir. Otopsi çalışmalarında akciğer damar trombozunu destekleyen bulgular tanımlanmaktadır. COVİD-19-ilişkili organ hasarında bildirilen bulgular olayın hiperinflamatuar hasardan çok, immünsüpresyon, endotel aktivasyonu ve direkt virüs ilişkili doku hasarı şeklinde gözükmektedir. SARS-CoV-2 endotelyal hücre yüzeyindeki ACE-2 reseptörlerine bağlanarak hücreye girmektedir. Viral hasarda sitokin salınım bozukluğu lokalize mikrovasküler inflamasyonu tetikleyen hasar vardır. Hem kemik iliği fonksiyonlarını hedefleyen ilaçların yol açtığı immün baskılanma hem de kemik iliği yetmezliği nedeniyle fırsatçı enfeksiyonların gelişimi hastaları tehdit etmektedir.

Lenfoid ve myeloid kanserler olarak ayrıldığında özellikle B-hücreli kanserler lenfoma ve kronik lenfositik lösemi gibi lenfoid malignitelerde immün sistemin direkt tutulumu ile derin bir immün süpresyonla hastalık birliktedir. SARS-CoV-2 enfeksiyonu bağlamında immün sistem gerek doğal gerek sonradan kazanılan yapılanması ile virüs enfeksiyonlarına karşı da bir savunma sistemidir. Aynı zamanda bu durum hematopoetik kök hücre nakli alıcıları için de transplant öncesi ve sonrası süreçlerde immünsüpresif ilaç alımları sırasında da değişik derecelerde immün bozukluklarla birliktedir. Akut ve kronik graft versus host hastalığı da bu komplikasyonlara ilaveten aşırı yüksek riskli populasyonu oluşturmaktadır. Myeloid kanserlerde bu durum farklıdır. Granülosit ve makrofaj üretimi hastalık ya da tedavisi sırasında defektlidir. Bu yüzden, primer duyarlılık bakteriyel, fungal ve parazitik enfeksiyonlaradır, virüslere değildir, örneğin AML'li normal cilt bütünlüğüne sahip, immünsüpresif ilaç almayan, kemik iliği hasarı yapan ilaçlar alan kişilerde olduğu gibi. COVİD-19 ölümlerinin çoğu direkt SARS-COV-2 ile değil, fırsatçı enfeksiyonlar, konak immün sisteminin kontrolsüzlüğü ve sitokin salınım sendromuna benzer tablolar nedeniyle olmaktadır.

Hematoljik kanserli hastalarda SARS-CoV-2 infeksiyonu ve COVİD-19 hakkında ne biliyoruz?

Çin Wuhan'dan 2 merkezden bir çalışmada; Hastanede yatarak tedavi gören 128 hematolojik kanserli hastada COVİD-19 gelişimi 13 hastada (%10) olarak bildirilmiş ve aynı dönemde hizmet veren 226 sağlık çalışanı

kontrol grubunda, 16 kişide (%7) izlenmiştir. Sağlık çalışanlarının 11'i hastanede yatarak tedavi görmüştür. COVİD-19 vaka oranı hematolojik maligniteli hastalar ile sağlık çalışanları arasında benzer bulunmuştur. Bununla birlikte hastanede yatırılan hematolojik maligniteli bu 13 kişi ile hastanede yatırılan 11 sağlık çalışanı ölümleri karşılaştırıldığında maligniteli olguların daha şiddetli hastalık geçirdikleri ve (vaka ölüm oranı %62 ye %0) bulunmuştur. Başka bir çalışmada 530 Kronik myeloid Lösemi'li olguda (Hubei'de) anket çalışmasında 5 hastanın 4'ünde COVİD-19 doğrulanmıştır. Diğer hospitalize hematolojik kanserli hastalarda %10'dan düşük (%0.1) olarak bulunmuş ve bu olguların da tam remisyonda olmayan, ek komorbiditeleri olan hastalar olduğu belirtilmiştir. Üçüncü kuşak TKI (Tirozinkinaz inhibitörü) alan 21 hastanın 1'inde COVİD-19 saptanmış, İmatinib kullanan 346 hastanın 3'ünde, 2.kuşak alan KML'li 162 hastanın hiçbirinde COVİD-19 saptanmamıştır. Yazarlar bir meta-analiz ile COVİD-19'lu kişilerde kortikosteroidlerin etkisi ve emniyetini analiz etmişler ve ölüm, yoğun bakım ünitesinde yatış ve mekanik ventilatör ihtiyacı açısından değerlendirdiklerinde ölüm oranını 5247 olguda 11 bulmuşlardır. Kortikosteroidlerin ölüm riskinde önemli bir azaltma yapmaksızın virüsün temizlenmesini geciktirdiğini, hastanede yatış süresini uzattığını ve mekanik ventilasyon ihtiyacını arttırdığını saptamışlar, kortikosteroidler bu alanlarda bir iyileştirme yapmadığı gibi çeşitli yan etkilere de sahip olması dezavantaj oluşturmuştur.

Hematologların cevaplaması gereken daha önemli sorular; özellikle hematopoetik kök hücre nakli ile ilgili olanlardır ki hem transplant olacak hasta, hem de sağlıklı donörleri ilgilendirmektedir. Bu süreçte EHA enfeksiyon kontrol rehberi, EBMT ve ASCT önerileri kanıta dayalı değildir. Çoğu güçlü tavsiye ve öneri niteliğindedir; kontrollü randomize çalışmalara dayanmamaktadır.

SARS-CoV-2 pandemisinde diğer bir konu da CAR-T-cell (kimerik antijen reseptörü) tedavileri, otolog T hücresi, Allo donörün olası enfeksiyonu, ürün işleme-transport merkezlerindeki sorunlardır. CAR-T-Cell alıcıları, sitokin salınım sendromu riski yüksek hastalardır. CAR-T-cell tedavisi ile gelişen sitokin salınım sendromunda tedavide IL-6 etkili ve emniyetli olmasına rağmen COVİD-19 pnömonisinde anektodal raporlar olarak bildirilmiştir. COVİD-19 pnömonisinde tociluzumab'ın faz-3 plasebo

kontrollü çalışmada, ayrıca baricitinib ve remdesevir'in 2 çalışmanın 1'inde hafifçe iyileşme süresini kısalttığı rapor edilmiştir. Mezenşimal stromal hücreler ve natural killer hücreler gibi diğer potansiyel tedavilerin COVİD-19 tedavisinde etkinliği ve emniyeti tartışılmaktadır. Mezenşimal kök hücrelerin, immünmodulatuar ve antiinflamatuar özellikleri ile, 17 tamamlanmış klinik çalışmada solunum yetmezliğini tedavi ettiği doğrulanmıştır. Yanıtlar mezenşimal kök hücre enjeksiyonundan 14 gün sonra değerlendirilmiş, infüzyondan sonra 2 gün içinde olumlu etkiler görülmüş, periferik lenfositler artmış, CRP düşmüş, sitokin salınımları azalmış, tedavi emniyetli ve etkin bulunmuştur. Hastalar tedavinin 10. günü içinde taburcu edilebilmişlerdir. Kısıtlı Faz-2 çalışmada COVİD-19 ilişkili ARDS'de mezenşimal hücrelerin olası rolü araştırılmaktadır. Diğer çalışmalarda plesanta/kordon kanı deriveleri, doğal öldürücü hücreler ile olmaktadır.

COVİD-19 ve Aspergillozis: Hollanda'da 700 yataklı bir hastanede 135 erişkin hasta salgının ilk 3 haftasında değerlendirilmiş ve bu hastaların %23'ünün yoğun bakımda mekanik ventilatöre ihtiyaç gösterdiği bildirilmiştir. COVİD-19'lu olgularda 11 hastada sekonder bir enfeksiyon gelişmiş, 6'sının(%19) İPA (İnvaziv pulmoner aspergillöz) olduğu saptanmıştır.

COVİD-19 ve Tromboemboli: Herhangi bir kontrendikasyon yoksa (aktif kanama ve trombosit sayısı < 25000 altı) düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) tüm hastaneye yatan hastalara önerilmektedir (Enoxaparin 0.5 mg/kg/gün 2x1 s. c ya da, 1 mg/kg/gün 1 kez). Retrospektif bir çalışmada Çin'de yoğun bakımda yatan 81 şiddetli COVİD-19 hastasının 20 sinde VTE geliştiği belirtilmiştir. Hollanda' dan bildirilen 184 olgu içeren diğer bir çalışmada da şiddetli COVİD-19'lu olguda %31 oranında venöz tromboemboli bildirilmiştir.

Harvard Üniversitesi çalışmasında 96032 hastada hidroksiklorokinin herhangi bir yararının gözlemlenmediği bildirilmiştir. Makrolid ile hidroksiklorokin kombinasyonunun viral replikasyonu temizlediği gözlemlenmiştir. Klorokin ve hidroksiklorokin QT intervalini uzatmakta, ventriküler aritmiyi tetikleyebilmektedir. Bu ilaçlar immünmodulatuar ve antiinflamatuar özellikleri nedeniyle kullanılmıştır. Aynı çalışmada

COVİD-19'lu hastalarda bu ajanların yararına ilişkin randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğuna ve ventriküler aritmi riskini arttırdıklarından klinik çalışma dışında kullanılmamalıdır denilmiştir.

Otolog ve allogeneik tranplantasyon alıcılarında vaka bazında transplantın yarar ve riskleri değerlendirilmelidir. İşlemden önce alıcılar kendilerini izole etmelidir. Semptomatik alıcılarda transplant öncesi SARS-CoV-2 taranmalıdır, hatta bazı gruplar tüm alıcıların semptomsuz da olsa taranmasını önermektedir. Transplant sonrası süreçte immün yapılanma gerçekleşene kadar özel dikkat gösterilmelidir. Çoğu akraba dışı donör temini uluslararası kaynaklı olduğunda uçuş iptalleri ile, ulusal bankalardan ulaşılabilenlerle sınırlı kalacaktır.

Viral RNA'nın varlığı COVİD-19'lu hastada henüz plazmada saptanmamıştır. Donörler tüm bölgelerde seyahat hikayesi, maruziyet ve semptomlar açısından değerlendirilmelidir. Radyasyon onkolojisine gidecek hastalar için kısa fraksiyone şema seçenekleri düşünülmeli, eğer klinik yarar düşük ve risk yüksekse ertelenmesi veya verilmesi önerilmektedir. Ziyaretçi kısıtlamaları, karantina ya da izolasyon önlemleri, seyahat kısıtlamaları, sosyal mesafe önlemleri, kültürel ritüeller yaşamın sonunda ve ölümde uygulananlar yeniden gözden geçirilmek zorunda kalınmıştır.

Biz de Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, Hematoloji Bilim Dalın'da Mart ortası 2020 ile Haziran ortası 2020 tarihleri arası pandemi sürecindeki 3 ay içinde yaşadığımız süreci paylaşabiliriz. Hastaneye yatırılan hematolojik maligniteli COVİD-19 şüpheli 32 olgumuz mevcuttu. Hepsine COVİD-19 tedavisi uygulandı. Nazal sürüntüde PCR pozitifliği 3 olguda saptandı. Bu oran (3/32= %9.3)olarak bulundu.

Hastalar tanılarına göre 4 gruba ayrılarak incelendiğinde;

1- Akut lösemi (AML, ALL): 12
2- Lendoproliferatif hastalıklar(NHL, HH, KLL): 9
3- Plazma hücre diskrazileri: 7
4- Myeloproliferatif hastalık/Miyelodisplastik sendrom: 4 olmak üzere 32 olgu bulunmaktaydı.

COVİD-19 PCR pozitif 3 olgu izlendi (1 AML kemoterapi sürecinde, 1 T hücreli lenfoma aktif hastalık kemoterapi sürecinde, 1 AML allogeneik nakil sonrası GVHD nedenli steroid ve immünsupresif ajan alan hasta idi. Üç olgu da iyilik hali ile taburcu oldu. Hematoloji kliniğinde çoğu akut lösemi kemoterapisi olmak üzere mevcut kemoterapiler devam ettirildi. Otolog ya da allogeneik nakil olacak her bir hasta için nakil konseyinde görüşülerek yarar/zarar dengesi tartılıp karar verildi. Kemik iliği nakil ünitesi açık tutularak 7 nakil yapıldı, 9 nakil ise 2-3 ay ertelendi. Sağlıklı donörler 14 gün izole edildiklerinden emin olduktan sonra verici olarak kabul edildi. Sağlık Bakanlığı kararı ile de yurtdışı uçuşların iptalinden sonra Türkök aracılı vericilerden kök hücre toplaması yapıldı. Akraba dışı tarama yapılmadan Haplo nakile ilerlenebileceği geçici kararına uygun davranıldı. Benign Hematoloji alanında acil olmayan hastaların kontrolleri ertelenerek koruma önlemleri alındı.

Çoğu Hematoloji pratiği kanıta dayalı tıp ile ilgilidir. Biyomedikal literatürde 30 yıl önce Gordon Guyatt tarafından yeniden dile getirilenin, bugünkü pratikte kanıta dayalı tıptan çok, ''voo-doo''(=büyücü, sihir) bazlı bir yaklaşım olduğu şeklindedir; klorokin, hidroksiklorokin ve azitromisin kullanımı hakkında durum buna benzemektedir. İnternal dezenfektanlar, UV-ışığı, kortikosteroidlerle olan tedavi yaklaşımları tartışmalıdır sadece inefektif olmayıp aynı zamanda yan etkilere de sahiptir. Bu süreç bilimsel disiplinin kaybı, yeni kanıtlar, politikacılar, şarlatanlar gibi alanlarla mücadeleyi de gerekli kılmaktadır. Yine de hematologlar duyarlı ve dikkatli davranış sergilemekte, COVİD-19 tedavisinde ilaçların kontrollü çalışmalarına önem vermekte ve bu krizi sağlam bilimsel prensiplerle atlatmaya çalışmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Gale RP. Perspective: SARS-CoV-2, COVID-19 andHaematologists. ActaHematol, 2020DOI: 10.1159/000508021.p1-4.
2. Lilienfeld-ToalMv, Vehreschild JJ, Cornely O, Pagano L, Compagno F, EHA InfectiousDiseaseScientificWorkingGroup, Hirsch HH. Frequentlyaskedquestionsregarding SARS-CoV-2 in cancer patients-recommendations for clinician scaring for patients with malignant diseases.Leukemia 2020. Doi.org/10.1038/s41375-020-0832-y.

3. He W. Chen L, Chen L, Yuan G, Fang Y, Chen W, Wu D, Liang B, Lu X, Ma Y, Li L, Wang H, Chen Z, Li Q, Gale RP. COVİD-19 in persons with haematologicalcancers. Leukemia 2020. Doi. Org/10.1038/s41375-020-0836-7.
4. Martin-Moro F, Marquet J, Piris M, Michael BM, Saez AJ, Corona M, Jimenez C, Astibia B, Garcia I, Rodriguez E, Garcia-Hoz C, Fortun-Abete J, Herrera P, Lopez-Jiminez J. Survival study of hospitalized patients with concurrent COVID-19 and haematological malignancies. Letters, doi: 10.111/bjh.1680.
5. Tal S, Spectre G, Kornowski R, Perl L. Venous Thromboembolism complicated with COVİD-19: What Do We know so far? Acta Hematologica 2020, DOİ: 10.1159/000508233.
6. Debuc B, Smadja DM. Is COVİD-19 a newhematologicdisease?Stem Cell RevRep. 2020 May 12. Doi: 10.1007/s12015-020-09987-4. (Epubahead of print)
7. Abruzzese E, Luciano L, D'Agostino F, Trawinska MM, Pane F, Fabritiis PD. SARS-CoV-2 (COVİD-19) and chronic myeloid leukemia (CML): a Case report and review of ABL kinase involvement in viral infection. Mediterr J Hematol Infect Dis 2020, 12 (1): e2020031, DOİ: 10.4084/MJHID. 2020.031.
8. McGonagle D, Sharif k, O'Regan A, Bridgewood C. The role of cytokines including Interleukin-6 in COVİD-19 induced pneumonia and macrophage activation syndrome-like disease. Autoimmunity Reviews 2020. Doi: 10.1016/j.autrev.2020.102537.
9. Leisman DE, Deutschman CS, Legrand M. Facing COVİD-19 in the ICU: vascular dysfunction, thrombosis, and dysregulated inflammation. IntensiveCareMed 2020. Doi: 10.1007/s00134-020-06059-6.
10. Golchin A, Seyedjafari E, Ardeshirylajimi A. Mesenchymal stem cell therapy for COVID-19: Present or future. Stem Cell Reviews and Reports 2020. Doi: 10.1007/s12015-020-09973-w.
11. Weinkove R, McQuilten ZK, Adler J, Agar MR, Blyth E, Cheng AC, Conyers R, Haeusler GM, Hardie C, Jackson C, Lane SW, Middlemiss T, Mollee P, Mulligan SP, Ritchie D, Ruka M, Solomon B, Szer J, Thursky KA, Wood EM, Worth LJ, Yong MK, Slavin MA, Teh BW. Managing haematology and oncology patients during the COVID-19 pandemic: interim concensus guidance. Med J Aust 2020 May 13. Doi: 10.5694/mja2.50607. (Epubahead of print) .

12. Leng Z, Zhu R, Hou W, Feng Y, Yang Y, Han Q, Shan G, Meng F, Du D, Wang S, Fan J, Wang W, Deng L, Shi H, Li H, Hu Z, Zhang F, Gao J, Liu H, Li X, Zhao Y, Yin K, He X, Gao Z, Wang Y, Yang B, Jin R, Stambler I, Lim LW, Su H, Moskalev A, Cano A, Chakrabarti S, Min KJ, Ellison-Hughes G, Caruso C, Jin K, Zhao RC. Transplantation of ACE 2- mesenchymal Stem cells ımproves the outcome of patients COVID-19 pneumonia. Aging and Disease 2020.Vol 11, number 2; 216-228. Doi: 10.14336/AD.2020.0228.
13. Koehler P, Cornely OA, Böttiger BW, Dusse F, Eichenauer DA, Fuchs F, Hallek M, Jung N, Klein F, Perssigehl T, Rybniker J, Kochanek M, Böll B, Shimabukuro- Vornhagen A. COVİD-19 associated pulmonary aspergillosis. Doi: 10.1111/MYC.13096.
14. Van Arkel ALE. Rijpstra TA, Belderbos HNA, Wijngaarden P, Verweij PE, Bentvelsen RG. COVID-19 associated pulmonary aspergillosis. AJRCCM 2020 May 12. Doi; 10.1164/rccm.202004-1038LE.
15. Poston JT, Patel BK, Davis AM. Management of critically III adult with COVID-19. JAMA 2020. Clinical review_Education.
16. Bikdeli B, Madhavan M, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggen E. et al. COVİD-19 and thrombotic or thromboembolic disease: Implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up.JACC state-of-the-Art Review. J Am Coll cardiol. 2020 June 16; 75(23): 2950-2973. Doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.031.
17. O'Kelly B, McGettrick P, Angelov D, Fay M, McGinty T, Cotter AG, Sheehan G, Lambert JS. Outcome of patient with refractory Hodgkin lymphoma on pembrolizumab, infected with SARS-CoV-2. BJH 2020. Doi: 10.1111/bjh.16798.
18. Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka F, Patel AN. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVİD-19: a multinational registrya nalysis. 2020. Doi: 10.1016/S0140-6736(20)311740.

BÖLÜM 30

COVID-19 Pandemisi ve Kalp-Damar Sistemi

Prof. Dr. Ali AYDINLAR

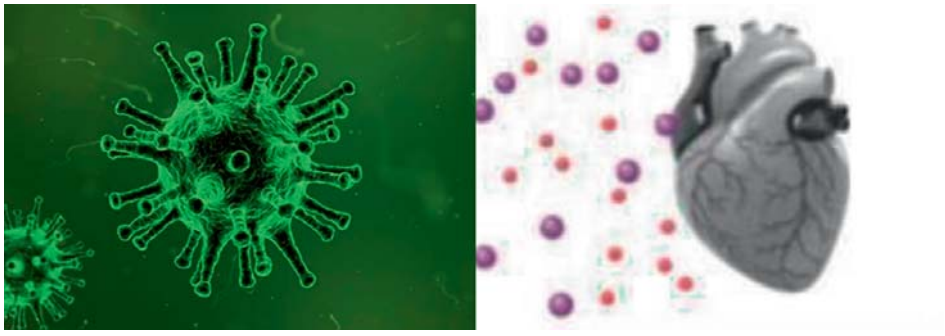
Bursa Uludağ Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Kardiyoloji AD

KISALTMALAR

ACC: *Amerikan kardiyoloji derneği*
ADKY: *Akut dekompanse kalp yetersizliği*
AF: *Atriyal fibrilasyon*
AHA: *Amerikan kalp birliği*
AKP: *Akut kor pulmonale*
AKS: *Akut koroner sendrom*
APE: *Akut pulmoner emboli*
ARDS: *Akut solunum sıkıntısı sendromu*
ARNI: *Anjiyotensin reseptör blokeri neprilisin inhibitörü*
BiPAP: *İki basınç ayarına sahip solunum makinası*
BKİ: *Beden kitle indeksi*
BNP: *Brain natriüretik peptit*
BTPA: *Kontrastlı pulmoner tomografik anjiyografi*
CPAP: *Tek bir basınç ayarına sahip solonum makinası*
DIC: *Yaygın damar içi pıhtılaşması*
DMAH: *Düşük molekül ağırlıklı heparin*
DOAK: *Direkt oral antikoagülanlar*
DVT: *Derin ven trombozu*
ESC: *Avrupa kardiyoloji derneği*
ESH: *Avrupa hipertansiyon derneği*
HRS: *Kalp ritm derneği*
HT: *Hipertansiyon*
INR: *Uluslararası normalleştirilme oranı*

IVIG: *İntravenöz immünglobulin*
KKE: *Kişisel korunma ekipmanları*
KrKl: *Kreatinin klirensi*
KTEPH: *Kronik trombotik pulmoner hipertansiyon*
KUS: *Kompresyon ultrasonografisi*
KV: *Kardiyovasküler*
KVH: *Kardiyovasküler hastalık*
KY: *Kalp yetersizliği*
MR: *Manyetik Rezonans Görüntüleme*
MRA: *Mineralokortikoid reseptör antagonisti*
NSTEMI: *ST segment yükselmeli olmayan akut miyokart infarktüsü*
PAH: *Pulmoner arteriyel hipertansiyon*
PEEP: *Yüksek ekspirasyon sonu pozitif basınç*
PFO: *Patent foramen ovale*
PKG: *Perkütan koroner girişim*
PPKG: *Primer Perkütan koroner girişim*
PTT: *Parsiyel tromboplastin zamanı*
STEMI: *ST segment yükselmeli akut miyokart infarktüsü*
SVEF: *Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu*
TAVİ: *Transkateter aort kapak replasmanı*
UA: *Karasız angina*
VA-ECMO: *Venö-arteriyel eksternal membran Oksijenasyonu*
VSD: *Ventriküler septal defekt*
VTE: *Venöz tromboemboli*
VV-ECMO: *Venö-venöz eksternal membran Oksijenasyonu*

Anahtar Kelime: COVID-19 Kalp



I- GİRİŞ GENEL BİLGİLER
II- COVID-19 ENFEKSİYONUNUN KALP-DAMAR SİSTEMİNE ETKİSİ
Miyokardit
Hipertansiyon
Kalp Yetersizliği
Aritmiler
Venöz tromboemboli
Koroner iskemik kalp hastalıkları
Pulmoner Hipertansiyon
III- COVİD-19 ENFEKSİYONU SIRASINDA KARDİYOLOJİ LABORATUARLARININ KULLANIMI
Girişimsel Laboratuarı
EKG, Ekokardiyografi,efor,holter
IV- KAYNAKLAR

I- GİRİŞ GENEL BİLGİLER

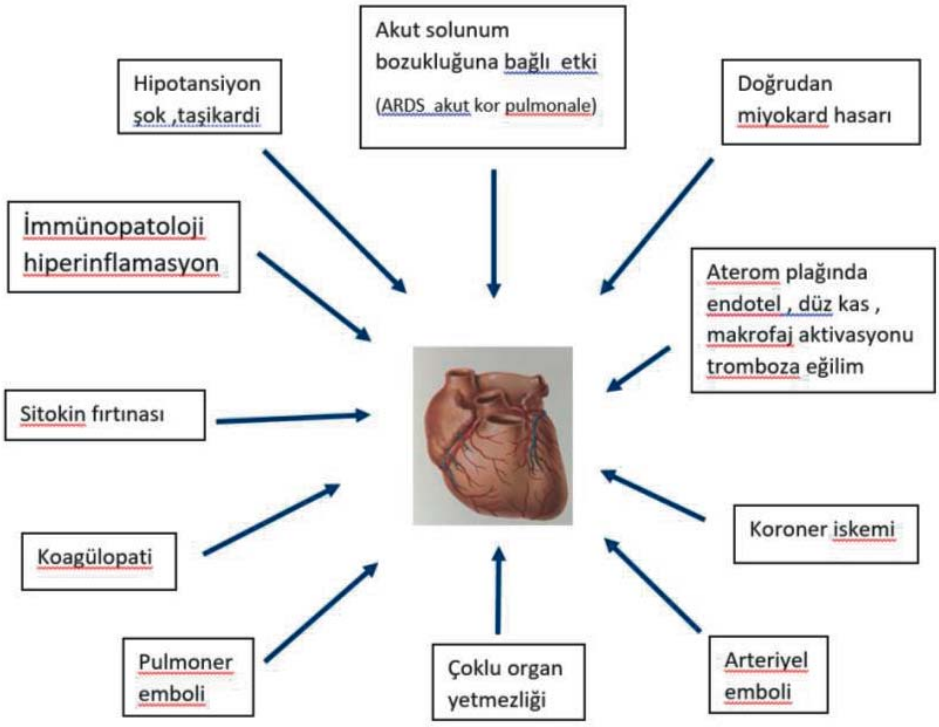
2019 yılının son aylarında Çin'de ortaya çıkan koronovirüs COVID-19 pandemisi, birkaç ay gibi kısa bir sürede tüm dünyaya korkunç bir hızla yayıldı. Şu ana kadar neden olduğu ölümler yanında, ekonomik kayıplar, işsizlik, pandemi bitse bile öngörülemeyen sosyal, psikolojik ve ekonomik sonuçlar getirecektir. (1-6).

COVID-19 enfeksiyonu bıranş olarak öncelikle enfeksiyon hastalıklarının göğüs hastalıklarının ve tabii olarak halk sağlığı uzmanlarının uğraşı alanına giriyor. Ancak vücutta tüm sistemleri tutabildiği veya etkilediği için hemen hemen ilgilendirmediği bir tıp alanı kalmadı. Kardiyoloji de bunların içerisinde önemli bir yer tutuyor. Kalp damar sistemini direkt etkileyebildiği gibi, solunum sisteminde yaptığı tahribat sonucu hemodinamideki akut etkisi, pıhtılaşma sistemi üzerindeki değişiklikler, aşırı immün yanıt, sitokin fırtınası, şok tablosu dolaylı yoldan kalbi ciddi olarak etkileyebilmekte ve hastayı ölümün eşiğine getirebilmektedir. Meslektaşlarımız COVID-19 hastalarında gelişen kardiyovasküler problemlerle eldeki imkanlarla yoğun bir şekilde mücadele ediyorlar

ancak iyileşen hastalarda kalan sekellerin kalıcı olup olmayacağını bu hastaları gelecekte neyin beklediğini henüz bilemiyoruz. Tek tesellimiz COVID-19'daki mortalitenin daha önceki SARS ve MERS den daha düşük olmasıdır.

Virüs vücuda girdiğinde ciddi hastalıklara neden olmaya başlar. Akciğerler dışında ACE2 reseptörleri olan diğer organlara, kalp kası, böbrekler, kan damarları, karaciğer ve potansiyel olarak da merkezi sinir sistemine de doğrudan saldırı gerçekleşebilir. COVID-19'un neden olabileceği çok çeşitli semptomlar bu şekilde ortaya çıkabilir.

COVID-19 enfeksiyonunda kardiyovasküler sistem virüsün vücutta yarattığı pek çok fizyopatolojik mekanizma ile olumsuz etkilenmektedir. Şekil 1.



Özellikle ağır klinik tablodaki hastalarda orta veya şiddetli düzeyde sitokin fırtınası geliştiği ve bunun mortaliteye olumsuz etkisi olduğu görüldü. Sitokin fırtınası sistemik dolaşıma hızlı ve çok fazla miktarda sitokinin salındığı ciddi bir immün sistem aşırı reaksiyonudur. Sitokin fırtınası sendromunun virütik hastalığın şiddeti ile orantılı olduğu gözlenmiştir (5). Çin'in Wuhan kentinde 150 COVID-19 hastasını içeren çok merkezli retrospektif çalışmada, yüksek ferritin ve IL-6 düzeylerinin mortalite belirteçleri arasında yer aldığı ve mortalitenin hiperinflamasyona bağlı olabileceği öngörülmüştür (6-8). Günümüze kadar olan veriler, COVID-19 hastalarında kritik sürecin gelişmesinde ve hastalığın seyrinin ağırlaşmasında sitokin fırtınasının rol oynayabileceğini göstermektedir. T hücre ve monosit, makrofaj aktivasyonu ile gözlenen aşırı sitokin salınımının oluşturduğu inflamatuar yanıt, vasküler permeabiliteyi artırır, alveollerde eksüdatif sıvı birikimine yol açar ve solunum yetmezliğine neden olur.

Sitotoksik T-hücreleri, megakaryositler ve diğer hemopoetik hücreler proliferasyon ve diferansiyasyon sağlayıcı etki gösterirler . Bununla birlikte, hepatik akut faz proteinlerinin salınımına, plazma hücreleri tarafından immunglobulinlerin yapımının uyarılmasına, megakaryositleri etkiliyerek trombosit oluşumuna, vasküloendotelyal büyüme faktörünü artırarak anjiogeneze, mezenşimal hücre proliferasyonuna ve kardiyomiyopatiye sebep olur.

IL-6, DIC kompleman ve koagülasyon sistemini aktive edilmesinde rol alır.

Antisitokinler, kök hücre uygulaması, konvelesan plazma transfüzyonu, hemoadsorbsiyon filtrelerinin kullanımı gibi tedavi seçeneklerinin çoğu araştırma aşamasındadır ve kullanımlarına ilişkin rehberlerde net öneriler bulunmamaktadır.

Trombüs oluşabilmesi için Virchow tarafından tanımlanmış olan endotel hasarı, koagülasyona yatkınlık ve vasküler stazın tamamı COVID-19 enfeksiyonunda gelişme şansı buldu. Enfeksiyon nedeniyle indüklenen endotelyal hücrelerin fonksiyon bozukluğu aşırı trombin üretimi ve fibrinolizin engellenmesi ile sonuçlanır, bu da COVID-19 gibi enfeksiyonlu hastada hiperkoagülabilite durumununa gidişe neden olur.

COVID-19'da gözlenen hipoksi, sadece kan viskozitesini arttırmakla kalmaz, aynı zamandahipoksi uyarılmış transkripsiyon faktörlerine (HIF) bağlı bir sinyalleşme yolu ile trombozu uyarır . COVID-19, aşırı inflamasyon, hipoksi, immobilizasyon ve yaygın damar içi pıhtılaşması (DIC) nedeniyle hem venöz hem de arteriyel tromboembolik olaylara yatkınlık geliştirir. Akut pulmoner emboli (APE), derin ven trombozu (DVT), iskemik inme, miyokard infarktüsü veya sistemik arteriyel emboli bu yolaklar vasıtası ile ortaya çıkar. Yapılan çalışmalarda ciddi COVID-19 hastalarının genellikle koagülopati ile komplike olduğu ve ölümlerin çoğunda DIC olduğu gösterilmiştir (8-10).

Sonuç olarak tablo; trombositopeni, INR'nin artması, Parsiyel tromboplastin zamanı (PTT), D-dimer yüksekliği ve fibrinojen düzeyinin azalması şeklinde karşımıza çıkar. Hastaların uzun süre hareketsiz kalmaları veya hastanede yatarak tedavi sürelerinin uzun olması şiddetli COVID-19 hastalığında venöz tromboembolizm riskini artırmaktadır.

Virüsün ACE2'ye bağlanması ve enzim ekspresyonunda azalmaya yol açması ile RAS yolağı aktifleşmektedir. RAS aktivasyonu; trombosit adezyonu ve agregasyonu yaparak teorik olarak pulmoner emboli, pulmoner hipertansiyon ve fibrozis riskini artırır. COVID-19 hastalığı sırasında görülen Laktat Dehidrojenaz, Ferritin, C-reaktif protein, D- Dimer ve İnterlökin artışları hastalığın proinflamatuar ve hiperkoagülabiliteye yatkın bir durum olduğunun göstergesidir. Koagülopati gelişmesi hem kardiyak hem de genel mortaliteyi olumsuz etkileyen bir faktördür.

COVİD-19 ENFEKSİYONUNUN KALP-DAMAR SİSTEMİNE ETKİSİ

COVID-19 enfeksiyonunun şiddetli geçtiği hastaların çoğunda çeşitli komplikasyonlar meydana gelmektedir. Bu komplikasyonlar içinde akut solunum bozukluğu yanı sıra akut kardiyak hasar, şok, aritmiler ilk planda dikkatimizi çekmektedir (11-12).

MİYOKARDİT

Akut kardiyak hasar, vakaların yaklaşık olarak %20'sinde meydana gelmektedir. Yüksek hassasiyetli troponin I (hs-cTnI) değeri (>28 pg/ml)

yüksek olarak bulunur. Ancak kardiyak hasarın ne kadarının direkt viral enfeksiyona, ne kadarının ise indirekt olarak toksisiteye ve iskemiye bağlı olarak meydana geldiğini söylemek mümkün değildir.

Miyokarddaki hasar prognozu ciddi olarak etkilemektedir. Akut kardiyak hasar gelişen hastalarda, ARDS, malign aritmi, akut renal hasar, akut koagülopati insidanslarının ve mortalite oranlarının, kardiyak hasarı olmayan hastalara göre daha yüksektir (13-15).

Zeminde kardiyovasküler hastalığı bulunan ve enfeksiyon seyrinde troponin T yüksekliği gelişen hastalar yüksek mortalite oranına sahiptir.

Tüm COVID-19 hastalarında risk sınıflaması amacıyla miyokardiyal belirteçlere bakılması uygun olur. Literatürde, virüsle ilişkili pek çok fulminan miyokardit vakası bildirilmiştir. Bunların tedavisinde; glukokortikoidler, insan immünglobulinleri, inotrop ajanlar ve mekanik destek tedavileri kullanılmaktadır. Öte yandan, COVID-19 hastalarında troponin ve natriüretik peptid düzeylerinde izlenen artış miyokardit tanısı koymak için yeterli değildir. Tanı için, bu belirteçlerin yanı sıra miyokardit tanı algoritmasının kullanılması gerekmektedir. Tablo 1. (13-17).

Tablo:1 Miyokardit Tanısı

Klinik Bulgular	**Tanısal kriterler**
1. Göğüs ağrısı: künt veya yalancı iskemik ağrı 2. Nefes darlığı, yorgunluk 3. Çarpıntı, aritmi, senkop,	1. EKG değişikliği • Yeni gelişen Atriyoventriküler blok (I-III derece) veya dal bloku • ST-T değişikliği, T dalgası ters dönmesi 2. Troponin yüksekliği 3. Kardiyak görüntülemede yeni gelişen anormal bulgular 4. Karakteristik MR bulgular

SARS epidemisi sırasında hayatını kaybedenlerin kardiyak dokusundan yapılan postmortem gerçek zamanlı PCR analizlerinde, vakaların %35'inde kardiyak dokuda viral genom tespit edilmiştir.

Miyokardit farklı klinik tablolar gösterebilen tanı konması zor bir hastalıktır. Tanıda altın standart yöntem olarak kabul edilen endomiyokardiyal biyopsinin COVID-19 salgını sırasında tanı amaçlı kullanılması önerilmez. Hafif semptomları olan ve ventrikül işlevleri hafifçe bozulmuş hastalarda miyokardit genellikle özel bir tedaviye gerek kalmadan kendiliğinden düzelir. Bununla birlikte, olguların %30'unda dilate kardiyomiyopati gelişebilir. Dilate kardiyomiyopatiye ilerleyen olguların bir kısmında tedavi ile ventrikül fonksiyonlarında iyileşme olabilirken, bir kısmında ventrikül fonksiyonlarında düzelme gerçekleşmez. COVID-19 miyokarditinde prognoz esas olarak ventrikül fonksiyonlarındaki bozukluğun şiddetine ve başta akciğer olmak üzere diğer sistemlerdeki bozukluğun derecesine bağlıdır.

Miyokarditten şüphelenilen hastalarda miyokardit tanısı koymak için koronerlerde darlık var ise %50 den az olması , bilinen kardiyovasküler bir hastalığının olmamasının yanı sıra kriterlerden en az bir klinik bulgunun ve en az bir tanısal kriterin bulunması gerekir.

Alhogbani, MERS-CoV'nin akut miyokardit ve akut başlangıçlı kalp yetmezliğine neden olabileceğini gösteren ilk vakayı yayımlaması ardından; Inciardi ve ark. tarafından bildirilen 53 yaşındaki sağlıklı bir hastada, COVID-19'a bağlı solunum yolu enfeksiyonundan bir hafta sonra kardiyak MR ile belgelenen akut miyoperikardit olgusu yayınladılar (15).

Çalışmalar kardiyak açıdan sağlıklı görünen hastalarda bile kardiyak tutulumun olabileceğini göstermektedir. Ancak söz konusu hasarın ileriki klinik sonuçları hakkında henüz yeterli bir bilgiye sahip değiliz. Miyokart dokusunun patolojik olarak incelendiği bir diğer olgu İtalya'dan bildirilmiş; ateş ve göğüs ağrısı ile başvurup nazofarengeal sürüntüden COVID-19 enfeksiyon tanısı alan hastanın ekokardiyografik değerlendirilmesinde "Reverse Takotsubo sendromu" ile uyumlu sol ventrikül bazal ve mid segmentlerinde hipokinezi tespit edilmiştir. Ters Takotsubo kardiyomiyopati, apikal balonlaşma yerine bazal balonlaşma

ortaya çıkan nadir bir şeklidir. Kardiyak manyetik rezonans (MR) görüntüleme bulguları miyokardit lehine saptanan hastaya endomiyokardiyal biyopsi yapılmış ve diffüz T hücre infiltrasyonu, belirgin interstisyel ödem ve küçük nekroz alanları gösterilmiştir (18). Viral genom saptanamamış, Takotsubo sendromunda olması beklenen mikrovasküler anormallikler de gösterilememiştir. Bu bulgularla, "akut virüs-negatif lenfositik miyokardit" olarak isimlendirilmiştir.

New Orleans'ta üç hastanın otopsisinde; makroskopik olarak kardiyomegali ve sağ kalp boşluklarında genişleme, mikroskobik olarak miyokart dokusunda dağınık, küçük miyosit nekroz alanları, lenfosit infiltrasyonu ve miyokardiyal ödem gösterilmiş, ancak klasik miyokardit bulguları saptanmamıştır (19).

Virus partiküllerinin miyokart biyopsisinde gösterildiği ilk olgu İtalya'dan bildirilmiştir (20). Kardiyojenik şok gelişen, Venö-arteriyel eksternal membran Oksijenasyonu (VA-ECMO) ve medikal tedavi sonrasında kardiyak işlevleri iyileşen ama Gram (-) sepsis nedeniyle kaybedilen SARS-CoV-2 miyokardit olgusunun endomiyokardiyal biyopsisinde; düşük düzeyli interstisyel ve endokardiyal enflamasyon, makrofajlar, enflamatuvar hücrelerde artış ve elektron mikroskobu ile interstisyumda virüse ait partiküller saptanmış ancak kalp kası içinde ve endotel içinde koronavirüs gösterilememiştir.

Patoloji incelemesinde tipik miyokardit bulguları saptanmasa da, enfeksiyonun sebep olduğu akut enflamatuvar yanıt, kalp yetersizliği hastalarında, kalp işlevlerini kötüleştirebilir ve semptomları alevlendirebilir. Troponin yükselmesi COVID-19 hastalarında sıklıkla görülebilmektedir ancak sadece troponin yükselmesi miyokardit tanısı koymak için yeterli değildir.

COVID-19 un akrabaları olan diğer virüslerle gelişen miyokardit konusunda da bilgilerimiz kısıtlıdır. 2014 yılında MERS-CoV ve SARS-CoV dışı bir koronavirüsle ilişkili fulminan miyokardit olgusu olarak tanımlanan 10 aylık bir bebekte solunum sıkıntısı ve kardiyovasküler kollaps gelişmiş; 1.5 saatlik kardiyopulmoner resüsitasyon sonrası ECMO desteğine alınan bebek iki gün 2 mg/kg intravenöz immünglobulin (IVIG) ve VA - ECMO

desteği ile düzelmiştir [10]

SARS-CoV; miyokart hücrelerindeki ACE2 reseptörlerinde aşağı yönlü ayarlamasına 'down-regülasyona' yol açarak miyokart hasarına ve işlev bozukluğuna neden olduğu ileri sürülmektedir (20). Sitokin fırtınasının da SARS-CoV ile ilişkili pulmoner ve kardiyak komplikasyonlardan sorumlu olduğu bildirilmiştir (6). Akut miyokardit gelişen bir MERS-CoV enfeksiyonu olgusunda kardiyak MR görüntüleme ile tanı konmuş ve diüretik, antibiyotik ile tedavinin 3 ay sonrasında sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda (SVEF) düzelme olmadığı saptanmıştır.

Çin'de yayınlanan uzman uzlaşı raporunda; yenidoğanlarda kalp hasarının daha çok doğrudan viral hasar ile ilişkili olduğu, ancak yetişkinlerde miyokart hasarından daha çok immün yanıtın sorumlu olduğu belirtilmiştir. Bulgular, doğrudan virüsle ilişkili hasardan çok oluşan immün yanıt ve sitokin fırtınasının miyokart hasarının altında yatan temel mekanizması olduğunu düşündürmektedir. Hastaların büyük çoğunluğunda miyokart işlevlerinde düzelme görülmektedir. 334 COVID-19 pozitif hasta serisinin Otuz iki tanesinde ağır pnömoni saptanmış sadece bir olguda düşük SVEF ve fulminan miyokardit tespit edilmiştir. Çin'den bildirilen bir diğer fulminan miyokardit olgusunda da erken dönemde başlanan steroid ve Immunglobulin (IVIG) tedavisi ile olumlu sonuç elde edilmiştir (22).

Yine 37 yaşındaki erkek başka bir olgu göğüs ağrısı ile başvurmuş, kardiyak enzim yüksekliği ve düşük SVEF (%27) saptanmış, COVID-19 enfeksiyonu tanısı konmuş. Antibiyotik, diüretik ve vazopresör destek tedavilerine ek olarak metilprednizolon 200 mg/gün 4 gün boyunca ve IVIG 20 gr/gün verilmiş ve hastanın vazopresör ihtiyacında azalma ve kardiyak enzimlerde gerileme izlenmiştir. Bir hafta sonraki ekokardiyografi kontrolünde düzelme görülerek SVEF %66 olarak ölçülmüştür (22).

COVID-19 hastalarında miyokardit sırasında troponinin yanında IL-6 ve natriüretik peptitlerde de anlamlı yükselme olduğu, ekokardiyografide SVEF'nin ileri derecede azaldığı ve kardiyomegali geliştiği bildirilmiştir. Çin'den bildirilen bir olguda; şüpheli temas öyküsü olan hasta göğüs ağrısı ve ateş tablosu ile başvurmuş, farenks ve kan örneklerinde COVID-19

tespit edilememiştir. Kardiyak enzim yüksekliği olan hastada kardiyak MR ile miyokardit tanısı konmuş, dışkı örneğinde SARS-CoV-2 tespit edilmiştir. Tedavi sonrası kontrol kardiyak MR'da bulguların düzeldiği bildirilmiştir (23).

İtalya'dan bildirilen diğer bir olgu sunumunda; ateş, öksürük ve halsizlik yakınması ile gelen ve kardiyak enzim yüksekliği ile ekokardiyografide SVEF'de düşüş saptanan hastaya nazofarengeal örnekleme sonucu COVID-19 enfeksiyonu tanısı konmuş, kardiyak MR ile miyokardit tanısı doğrulanmıştır (15). Hasta dobutamin, furosemit, metilprednizolon, hidroksiklorokin ve lopinavir tedavisi ile hastaneden çıkarılabilmiştir. SARS-CoV-2 ilişkili pnömoni ve miyokardit olgularını içeren bir geriye dönük kohort çalışmasına 20'si ciddi olmak üzere toplam 84 hasta dahil edilmiştir. Olguların 13'ünde (%15.48) EKG değişikliği ile birlikte kardiyak enzim yüksekliği görülmüş, 4 (%4.8) hastaya miyokardit tanısı konmuştur. Kardiyak enzim düzeyleri ile CRP ve prokalsitonin arasında pozitif bağıntı saptanmış, EKG değişikliği ile prokalsitonin yüksekliği ve lenfosit sayısı arasında da ilişki gözlenmiştir (24).

COVID-19'a bağlı miyokardit olguları bildirildikçe konuya ilişkin bilgiler artacaktır. Okumakta olduğunuz yazı kaleme alındığında yayımlanan olgularda, başvuru anında pnömoni semptomlarının yanında kardiyak semptomların da olduğu, kardiyak belirteçlerde ve enflamatuvar belirteçlerde (sedimentasyon, CRP, interlökin vb.) anlamlı yükselmeler saptandığı görülmektedir. COVID-19 hastalarında troponin ve natriüretik peptit düzeylerindeki artışlar miyokardite özgül değildir. Bu nedenle, tanı için bu belirteçlerin yansıra Tablo 1'de özetlenen miyokardit tanı algoritmasının dikkate alınması önemlidir.

- Miyokardit tanısında altın standart tanı yöntemi endomiyokardiyal biyopsi olmakla birlikte kardiyak Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR) son zamanlarda öne çıkmaktadır.
- Avrupa Kardiyoloji Cemiyetinin (ESC) Miyokardit tanı algoritması Endomiyokardiyal biyopsi yapılamayan durumlarda yararlıdır. (Tablo 1).
- Tek başına anormal troponin yüksekliği miyokardit veya miyokart enfarktüsü tanısı için yeterli değildir.
- COVID-19 komplikasyonu olarak miyokardit gelişen hastaların

tedavisinde kanıta dayalı bir tedavi şu an için yoktur.

Kalp yetersizliği bulguları olan hafif semptomlu miyokardit tanısı konmuş hastalarda sıvı dengesine dikkat edilmeli, konjesyon bulguları olan semptomatik vakalara diüretik başlanabilir, hastalarda sol ventrikül sistolik fonksiyonlarında bozulma izleniyorsa Renin-anjiotensin aldesteron sistem inhibitörleri, betablokerler tedaviye eklenebilir (25, 26).

Fulminan miyokardite ilerleyen ciddi olgularda; şok durumunda, vazopresör, mekanik ventilasyon ve ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO) kullanımı düşünülebilir. COVID-19 enfeksiyonunun genel tedavisinde steroid kullanımı önerilmemektedir. Ancak fulminan miyokardit gelişen olgularda intravenöz immünglobulin ile birlikte steroid uygulandığına dair bilgiler mevcuttur (22).

HİPERTANSİYON

COVID-19 enfeksiyonuyla ilgili ilk yayınlarda, hipertansiyon gibi eşlik eden kardiyovasküler hastalıkların varlığında ölüm riskinin yüksek olduğu dikkat çekti (28-30). SARS-CoV-2 etkeninin hücre zarındaki anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE2) reseptörüne tutunarak hücre içine girdiği bilgisi, COVID-19 hastalığında hipertansiyonun olası bir risk faktörü olduğu ve ACE ile anjiyotensin 1 reseptör blokajı üzerinden etki gösteren antihipertansif ilaçların patogenezde rol oynayabileceği düşüncesini ortaya çıkarmıştı (31-33) Özellikle Guan ve ark. (34). Çin'in 30 farklı eyaletinde 552 hastaneden elde ettikleri 1.099 hasta serisini inceledikleri yayında ARDS'ye ilerleyen ciddi semptomların izlendiği hastalarda hipertansiyon (HT) tanısını %24 oranında, hastalığın daha selim seyrettiği olgularda ise %14 gibi daha düşük olarak olarak bildirmiştir. Zhang ve ark.nın (30).

Wuhan şehrinde yaptığı 140 hastalık çalışmalarında, kötü seyreden COVID-19'lularda HT tanısı %38'e %24 gibi bir oranla daha fazla saptanmıştır. Zhou ve ark. (12). Jinyintan ve Wuhan hastanelerinde yaptıkları 191 hastalık geriye dönük kohort çalışmasında hastanede ölen COVID-19 hastalarında yaşayanlara göre %48'e %23 gibi daha fazla bir oranla HT saptamıştır. İtalya'dan da gelen yayınlarda 12.462 kanıtlı olgu ve 827 ölüm belirlenmiş, ölenlerin medyan yaşı Çin'den gelen raporlara benzer şekilde

81 olarak bildirilmiş ve ölenlerin 2/3'ünde başta (%76'sı) HT olmak üzere kardiyovasküler (KV) hastalık veya diyabet saptanmıştır. Bu yayılarda hipertansiyonun risk algoritmalarında en yüksekte yer aldığı görüldü (35-37) .

COVID-19'da en yüksek mortalite ve morbidite 60 yaş üstü popülasyonda gözlenmekte ve bu grup tüm ölenlerin %84'ünü oluşturmaktadır. Hiçbir güncel yayında HT ile mortalite-morbidite ilişkisi yaşa göre düzeltilmiş regresyon modellerinde incelenmemiştir. Ağır COVID-19 enfeksiyonuyla seyreden hastalardaki HT ve KV risk oranlarına baktığımızda, benzer ileri yaş grubu için hem Çin'de (38), hem de İtalya (39) ve genel olarak batı toplumlarında (40) belirtilen HT ve KV risk prevalansı (>60 y için %60–75 arası) ile benzer oranlar göze çarpmaktadır. Ayrıca, bahsi geçen yayınlarda HT hayli değişken ve çoğunlukla "antihipertansif tedavi almakta olmak" şeklinde tanımlanmış olsa da, objektif ölçüm yöntemleri, ilaç uyumu ve tansiyon kontrolü parametreleri hesaba katılmamıştır.

Mevcut klinik raporlar ve yayınlar, HT'un COVID-19 morbidite-mortalitesi açısından bir risk faktörü olarak değil ülke ve bölgelerin HT prevalansını yansıtıyor gibi görünmektedir. Bu konuda nedensellik iddiasında bulunmak için mortalite-morbidite hızlarını yaş ve ek risk faktörlerine göre düzeltilmiş ve katmanlanmış şekilde karşılaştırmak daha doğru olacaktır. Yayınlarda yüksek HT oranlarının, çok daha önemli bir risk faktörü olarak görünen "hasta yaşı" ile ilgili "risk altındaki topluma özel" hastalık prevalansları ile uyumlu olduğu belirtilmektedir (41-44). HT ve risk ilişkisinin diğer komorbideteler ve yaşa göre düzeltilmeden sunulmasının ciddi bir yöntemsel hata olduğu yaygın biçimde vurgulanmaktadır.

8 Nisan 2020 tarihli T.C. Sağlık Bakanlığı basın açıklamasında paylaşılan Türkiye'de yaş ve cinsiyete göre COVID-19 nedeniyle vefat tablolarında, tüm dünyadan yayımlanan verilerle uyumlu şekilde (38, 45) ölümlerin çok önemli kısmının 60 yaş üstü erkeklerde meydana geldiğini, aynı şekilde olguların da yaşlı (>60 yaş) erkek cinsiyette daha fazla olacak şekilde dağıldığını görmekteyiz.

ARB ve ACE inhibitörlerinin ACE2 reseptör/proteininin doku düzeyinde yukarı ayarlamasına 'up-regulation' neden olarak viral bağlanmayı

artıracağı ve enfeksiyonun şiddetlendireceği endişesi son aylarda önemli tartışmalara neden olmuştur. Ancak bu konuda daha sonra yapılan yayımlar kurulan hipotezleri destekleyecek kadar güçlü kanıt olmadığını ortaya çıkardı.

Güncel literatürden de görüldüğü gibi, RAS blokerleri ile ACE2 reseptör yukarı ayarlanışı hipotezi sadece kısıtlı in vitro ve in vivo hayvan deneylerine dayanmaktadır. Literatürde insan ve hayvanlarda bu durumun gösterilemediği çalışmalar da yer almaktadır. Erişilebilen çalışmaların hiçbirisinde SARS-CoV- 2'nin vücudu enfekte ederken kullandığı giriş kapısı olan solunum epiteli ve tip 2 pnömositlerde ACE2 yukarı ayarlanması ile ilgili bir veriye ulaşılamamıştır.

RAS blokerlerinin, solunum yolu enfeksiyonlarında faydalı olabileceğine dair veriler ise daha fazladır. Henry ve ark. (46) viral pinömonilerde ACE inhibitörü ve statin kullanımına devam etmenin mortalite ve morbiditeyi azalttığını göstermiştir. ACE inhibitörü ve ARB'ler ile ilgili Mart 2020 başındaki ortaya çıkan bu ciddi şüphe yeterli kanıttan yoksun olduğu gerekçesi ile meslek derneklerince yapılan uyarı ile kanıta dayalı olarak tedavilerin kesilmeden devamını sağlamıştır (47-50). Bu raporlar ve diğer editöryel yorumlarda (44, 47) ACE2 yolağının antienflamatuar, antifibrotik olumlu etkileri ön planda vurgulanmış; viral tutunma (endositoz) ile ACE2 reseptör sayısı ve fonksiyonlarında azalma olduğu ve RAS blokerleri ile deneysel olarak (in vitro ve in vivo) farklı dokularda ACE2 yukarı ayarlamasının, ACE2 reseptör korunmasının COVID-19 fizyopatogenezine daha çok olumlu yönde etki edeceğine dair verilerin daha tatmin edici ve kanıta dayalı oldukları giderek artan şekilde belirtilmektedir. Halen iddia edilen şekilde, RAS kullanımına bağlı olarak SARS-CoV-2'nin insan vücuduna giriş yeri olan ACE2 yukarı ayarlamasını gösteren bir insan veya memeli çalışması bildirilmiş değildir (51).

Bir önceki SARS-CoV ve Ebola salgınları ile HIV mücadelesinden edinilen deneyimlerde (46, 52, 53). RAS blokerleri ile viral pnömonilerde olumlu klinik yanıtlar alınmıştır. ACE2 reseptör yukarı ayarlanmasının enfekte hücre sayılarında artış ile ilintili olmadığı, enfeksiyon ile mücadelede mikro ve makrovasküler faydalarının daha fazla olduğu gözlenmiştir. Bütün bunlar bu ilaçlarla ilgili teorik kanıtlarla birleştirildiğindeklinik

kullanımlarının ve tedavinin devamı kararını desteklemektedir (42-44, 54, 55).

COVID-19'un birincil tutulumu solunum sisteminde olmakla birlikte Kardiyovasküler (KV) alanda mortalite/morbidite üzerindeki faydası kanıtlanmış RAS blokerlerinin tedaviden çıkarılması uygun bulunmamaktadır (56).

Türk Kardiyoloji Derneği, kendilerine herhangi bir ACE inhibitörü, ARB başlanmış tüm hastalara ilaçlarına devam etmelerini önerilmekte, yeni tanı konan hipertansiyonlularda ise ACE inhibitörü, ARB ilaçlarına başlama kararlarında öncelikle Avrupa ve Amerika kardiyoloji derneklerinin; ESC/ESH Hipertansiyon Kılavuzu ve ACC/AHA'nın önerileri olmak üzere güncel kılavuzları dikkate almalarını, hastanın COVID-19 hastası/şüphelisi olmasının kararlarını etkilememesi gerektiğini vurgulanmaktadır. Tablo 2.

Tablo 2. Pandemi sırasında Hipertansiyonlu hastalara takip önerileri

ESC-ESH 2018 Kılavuzuna göre tedavi ve takibe devam edecek

COVİD 19 Pandemisi nedeniyle ilaç kesilmez
ACE inhibitörü ARB değiştirilmez

Rutin klinik incelemeye gerek yok

İhtiyaç olursa doktoruyla telefon görüşmesi

Hipotansif olmadıkça ,böbrek hasarı gelişmedikçe ESC-ESH 2018 Kılavuzuna göre tedavi ve kan basıncı takibine devam edecek

ACE inhibitörü ARB değiştirilmez kesilmez

Hipertansiflerde sıklıkla gelişebildiği için ritm takibi yapın

COVİD 19 Hastalarında kolaylıkla hipokalemi gelişebildiği için serum potasyumunu takip edin

Ventilatördeki hastalarda intravenöz antihipertansifler nadiren gerekli olur

KALP YETERSİZLİĞİ

Kalp yetersizliği (KY) COVID-19 tanısıyla takip edilen hastalarda klinisyeni fazlasıyla meşgul eden önemli bir durumdur. Ayırd edici tanıda sorun yaratabildiği gibi yapılan tedaviyi derinden etkilemektedir. Kalp yetersizliğinin, daha önceden var olan sol ventrikül fonksiyon bozukluğunun alevlenmesinden mi yoksa miyokardit veya stres kardiyomiyopatisine bağlı yeni bir kardiyomiyopati gelişmesine bağlı olarak mı ortaya çıktığı söylemek mümkün değildir.

Zhou ve ark. (12). COVID-19 ile başvuran hastaları geriye dönük olarak değerlendirdiklerinde, izlemde % 23 hastada kalp yetersizliği gözlenmesine rağmen ölümle sonlanan olguların %52'sinde KY olduğunu belirlemiştir. Amerika Birleşik Devletlerinden yayımlanan 21 hastalık bir olgu serisinde bilinen KY oranı %42.9'dir. Hastaların yarısının kaybedildiği bu seride kardiyomiyopati %33 olguda tanımlanmıştır (57). Bu grubun içinde; sol ventrikül sistolik fonksiyonlarında global azalmaya ek olarak kardiyojenik şok tablosunda olanlar, kreatinin kinaz veya troponin düzeylerinde artış saptananlar ya da bunlar olmaksızın santral venöz oksijen satürasyonu <%70 olan hastalar vardı. Bu veriler, kardiyovasküler risk faktörleri gibi KY nin de hastalarda da mortalite açısından yüksek risk oluşturduğunu göstermektedir.

Enfeksiyon sürecince kalp hasarı tespit edilmesi üzerine yayımlar fazla olmakla birlikte, KY'si olan hastalarda COVID-19 enfeksiyonunun ne şekilde yönetileceği ile ilgili yeterli veri yoktur. Shi ve arkadaşlarının mortalite ve kalp hasarı arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmasında, hastaların %4'ünde kronik KY olduğu gözlenmekle beraber, kalp hasarı açısından değerlendirildiğinde troponin düzeyleri artan hastalar arasında bilinen KY oranının daha fazla olduğu izlenmiştir (%14.6'ya karşı %1.5, $p<0.001$) (58). Ancak COVID-19 hastalarında altta yatan KY'nin mi alevlendiği, yoksa yeni bir KY tablosunun mu geliştiği konusu net değildir (59).

COVID-19 ile enfekte olan hastalarda klinik tablo genellikle akut solunum yetersizliği şeklindedir ve görüntülemede buzlu cam manzarası eşliğinde ARDS'ye kadar ilerleyebilir. Bu tablo akut KY ile hastaneye başvuran

hastalardan çok da farklı değildir (60). Dolayısıyla, akut pulmoner ödem tablosunda başvuran hastalarda tek başına kalbe bağlı sebepler olabileceği gibi, COVID-19 enfeksiyonu ile ilişkili sebepler de göz önünde bulundurulmalıdır.

Tek bir odaktan başlayıp hızla iki taraflı akciğer tutulumuna ilerleyen lezyonlar enfeksiyon lehinedir. Plevral efüzyonla sık olarak karşılaşılmaktadır (61). Viral pnömoniler ile ilişkili ARDS tablosunda, ekokardiyografi ve 'brain natriüretik peptit' (BNP) seviyeleri ile kardiyak hasarı belirlemek, ayırıcı tanıya gitmek mümkündür (62). Chen ve ark. klinikte takip ettikleri 120 hastanın verilerini değerlendirdiklerinde, hastaların %27.5'inde yükselmiş NT-proBNP seviyelerine ek olarak %10 hastada troponin seviyelerinde de artma olduğunu ve bu verilerin akut kardiyak hasar olarak değerlendirildiğini belirtmişlerdir (63).

Akut kalp hasarının tanısında ekokardiyografinin rolü daha belirleyici olabilir. Tüm diğer enfeksiyonlar gibi, COVID-19 enfeksiyonunun da KY'ni kötüleştirme potansiyeli mevcuttur. Halen COVID-19 için bir aşı bulunma-mış olsa da, KY olan tüm hastalarda grip ve pnömoni aşıları önerilmelidir. Bu aşılar oluşabilecek ikincil enfeksiyonları önlemede önemlidir.

Bilinen KY olan hastalar COVID-19 enfeksiyonu ile hastaneye başvurduklarında, ACE inhibitörü, ARB, anjiyotensin reseptör blokeri neprilisin inhibitörü (ARNI) ve mineralokortikoit reseptör antagonisti (MRA) gibi mortalite üzerine etkisi kesinleşmiş tedavilerinin kesilmesini gerektirecek kesin bir kanıt elimizde bulunmamaktadır. Hafif dereceli enfeksiyon ile birlikte KY olan hastalarda tedavi yaklaşımında herhangi değişiklik yapılmaz. Orta dereceli enfeksiyonu olup pnömonisi olan, ancak oksjen desteğine ihtiyaç duymayan hastalar mutlaka izole edilerek yakın monitorizasyon uygulanmalıdır. Bu hastalarda hastalığın gidişinin yakından izlenmesi önemlidir. Hastaların KY tedavisinde değişiklik yapmaya gerek olmamakla birlikte, bu hastalar da pnömoninin yanı sıra, gelişebilicek kardiyak komplikasyonlar açısından da dikkatli olunmalıdır.

Ateş ve solunum yolu enfeksiyonu ile beraber solunum sayısının dakikada 30'un üzerinde olduğu, ciddi solunum sıkıntısı çeken ve oda havasında

oksijen satürasyonu ≤%93 olan hastalar 'ciddi enfeksiyonlu' olarak kabul edilerek ARDS açısından yakın takip edilmelidirler. Bu hastalarda mekanik ventilasyon ihtiyacı geliştiğinde uygulanan yüksek ekspirasyon sonu pozitif basınç, intratorasik basınç artışına neden olarak venöz dönüşün azalmasıyla sağ ventrikül dolumunu, dolayısıyla kalp debisini düşürür (64). Akut solunum yetersizliği olan hastalarda yüksek ekspirasyon sonu pozitif basınç uygulanmasının sol ventrikül kompliyansını düşürdüğü de bilinmektedir.

ARDS ve sonrasında gelişebilecek septik şok tablosundaki hastalarda ciddi hipotansiyona neden olabilecek ilaçlardan ACE inhibitörü, ARB, ARNI, beta bloker, MRA ve diüretiklerin kesilmesi gerekebilir. Ciddi enfeksiyonlu COVID-19 hastalarında akut böbrek yetersizliği de oldukça sık izlenmektedir ve kreatinin düzeylerinin yükseldiği hastalarda böbrek işlevleri üzerine etkili olabilecek diüretik, ACE inhibitörü, ARB, ARNI ve MRA tedavilerinin kesilmesi gerebilir.

COVID-19 enfeksiyonu olan hastalar tabloya eşlik eden kardiyak bozukluk açısından araştırılıp iyi değerlendirilmelidir. Varsa kardiyak bozukluğun şiddeti dikkate alınıp, mekanik desteğe gereksinim olup olmadığına karar verilmelidir. Mekanik desteğin şekli de önemlidir. Hastalarda mekanik solunum desteği yanı sıra dolaşım desteğinin ne şekilde verileceğinin (veno-venöz ECMO, venö-arteryal ECMO) hasta bazında belirlenmesi önemlidir (65).

ARDS ile seyreden COVID-19 enfeksiyonunda ECMO'nun yeri de sınırlıdır. ECMO, Dünya Sağlık Örgütü tarafından sadece uzmanlaşmış, enfeksiyon korunma ve kontrolü sağlayabilecek merkezlerde önerilmektedir (66). ECMO ile ilgili deneyimler 2009 H1N1 pandemisinden gelmektedir. Viral pnömoni ile seyreden bu salgında tüm tedavilere dirençli hipoksemide ECMO'nun hayat kurtarıcı olabildiği görülmüştür (67). COVID-19 pandemisi sırasında da Güney Kore ve Japonya'da 50'den fazla hastaya ECMO tedavisi uygulanmış, bazı olgularda başarılı sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir.

Miyokardit ile seyreden COVID-19 enfeksiyonunda özellikle venö-arteryel ECMO yöntemi tercih edilmelidir. ECMO kararı olgu özelinde ve ekibin

deneyimi göz önünde bulundurularak verilmelidir. İleri yaş, çoklu komorbidite varlığı ve çoklu organ yetersizliği ECMO için kontrendikasyonlardır. Yine 7 günden uzun süredir ventilatör desteğinde olan olgulara uygulanmaması önerilmektedir. Yirmi bir günü geçen ECMO uygulanmasında hastada iyileşmesi söz konusu değilse, desteğin sonlandırılabileceği bildirilmiştir (68).

Tedavide ve korunmada yaygın olarak kullanılan hidroksiklorokin kardiyak yan etkileri olan bir ilaçtır. Etkileri iki gruba ayırmak mümkündür: Akut toksisite (ilk alınımında veya yüksek doz alınımında) ve kronik toksisite (uzun süreli kullanımında). Uzun süreli kullanıldığı durumlarda miyokart toksisitesi, sol ventrikül hipertrofisi gibi yan etkilerden bahsedilmektedir. COVID-19 hastalarında en sık göreceğimiz durum ise yüksek doz ilaç kullanımına bağlı akut etkidir. Negatif inotropi ve periferik vazodilatasyonun yanı sıra ileti sistemi üzerine olan etkileri dikkatle izlenmelidir. Sodyum/potasyum/ kalsiyum kanal blokajı yaparak QT mesafesinin uzamasına, atriyoventriküler blok, hasta sinüs sendromu, dal bloğu gelişimine neden olabilir. Özellikle QT mesafesini uzatan başka bir ilaç (amiodaron gibi) ve kalp ileti sistemine etki eden ilaç (beta bloker, ivabradin, digoksin) kullanılıyor ise hastalar yakından izlenmelidir. Yine digoksinin kan düzeyini artırabileceği akıldan çıkarılmamalı, bu nedenle kan düzeyi kontrolü yapılmalıdır (69). Azitromisin makrolid grubu bir antibiyotik olup EKG'de QT mesafesini uzatabilen başka bir ilaçtır. Kalp yetersizliği hastaları eğer QT mesafesini uzatan bir ilaç kullanmakta ise bu ilaçların dozu azaltılıp gerekiyorsa kesilmelidir.

COVID-19 enfeksiyonunda gelişen ARDS'ye bağlı akut kor pulmonale (AKP)

ARDS ile ilişkili olarak çeşitli derecelerde sağ KY gözlenebilir ve en ciddi formu akut kor pulmonale (AKP) olarak adlandırılır. ARDS hastalarında AKP gelişme olasılığı çalışmalarda %25 civarındadır. AKP tanısı ekokardiyografiyle konur. Sağ ventrikülde aşırı diyastolik yüklenmeyi gösteren sağ ventrikül dilatasyonuna ek olarak, sağ ventrikül sistolik aşırı yüklenmesini gösteren paradoksal septal hareket de izlenir (70). Bu hasta grubunda sağ KY gelişmesi hastaların mortalitesi üzerinde önemli olumsuz etkiye sahiptir ve sağ KY gelişiminin önlenmesi yoğun bakım şartlarında

esas olarak amaçlanmalıdır (71).

COVID-19 pnömonisi tanısında toraks BT önemlidir. BT'de akciğerde buzlu cam görünümü COVID-19 için patognomonik olsa da, özgül değildir. BT akciğer görüntüleri kalp yetersizliği ve COVID-19 pnömonisinde benzerlikler gösterebilir. Pandemi sırasında hastaneye başvuran hastaların akut KY mi COVID-19 enfeksiyonu mu olduğunu ayırabilmek çok önemlidir. Bu hastalarda COVID-19 enfeksiyonu var ise erken izolasyonu, KY var ise erken tedaviye başlamak önemlidir.

Çin'de yapılan geriye dönük bir çalışmada akut KY hastaları ve COVID-19 enfeksiyonlu hastaların klinik ve görüntüleme açısından farkları araştırılmıştır (72). Her iki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından fark yokken, temas öyküsü ve ateş ve solunum semptomları COVID-19 enfeksiyonlu hastalarda daha fazla gözlenmiştir. Toraks BT'de buzlu cam opasitesi ve lobüler-septal kalınlaşma her iki hasta grubunda benzer oranda görülmüştür. Akciğer lezyonlarının periferik dağılımı COVID-19 pnömonisinde daha fazla gözlenirken, akut KY'de lezyonların merkezi dağılımı daha fazla görülmüştür. Toraks BT'de pulmoner ven konjesyonu, kalp büyümesi ve plevral efüzyon sadece akut KY olgularında gözlenen bir özelliktir. Tablo.3'de akciğer BT'de COVID-19 pnömonisi ve KY arasındaki benzerlikler ve farklar özetlenmiştir.

Tablo 3. Toraks BT'de COVID-19 pnömonisi ve KY bulguları karşılaştırılması

Özellik	COVID-19	Kalp yetersizliği
Buzlu cam görüntüsü	+++	+++
'Crazy paving' işareti	++	++
Konsolidasyon	+++	+++
Septal kalınlaşma	+++	+++
Periferik dağılım	+++	+
Santral, basamaklı dağılım	+	+++
Dairesel lezyon	+++	+
Üçden fazla lob atake	+++	+++
Bilateral görünüm	+++	++
Peribronkovask kalınlaşma	+++	+
Pulmoner ven koniesyonu	-	+++
Kardiyomegali	-	+++
Plevral efüzyon	+	++
KY tedavisi ile düzelme	-	+++

'Crazy paving'= Arnavut kaldırımı işareti. Buzlu cam görüntüsüyle birlikte interlobular ve intralobular septal kalınlaşmanın görülmesi.

COVID-19 grubunda Oksijen satürasyonu ve beyaz küre sayısı KY'ye göre daha düşüktür. KY tanısında kullanılan NT-proBNP, COVID-19 pnömonisinde de özellikle sepsis eşlik ediyorsa yükselebileceği için bu biyobelirteçin tek başına yüksekliği KY tanısına sevk etmemelidir (73). Tüm kronik kalp yetmezliği hastaları ACE-I, ARB, ARNI, BB, MRA ilaçlarını değiştirmeden devam etmelidir, evde günlük ağırlık ve ödem takiplerini yapmalıdırlar. Ağırlık artışı olursa doktorları ile iletişime geçmelidir. Evde azami egzersiz yapılması önerilmelidir, Stabil iseler kontrol randevuları ertelenmelidir. Tedavisi ayarlanma aşamasında olanlar için telefon ile iletişime geçilerek kan basıncı ve nabız sayıları sorgulanıp tedavi dozları düzenlenebilir. Böbrek işlev bozukluğu olan hastalarda ACE-I, ARB veya ARNI ile birlikte MRA ilaçları averilirken potasyumdan fakir diyet önerilmesi unutulmamalıdır. Telefonla ilaç gereksinimleri karşılanabilir. Pandemi sırasında akut dekompanse kalp yetersizliği gelişen olgularda semptomların gelişiminde COVID-19 enfeksiyonu mutlaka dikkate alınmalı, KY semptomları ile birlikte ateş, öksürük, solunum güçlüğü olan hastalara akciğer BT ve RT-PCR ile virüs testi yapılmalı, hastaneye yatırılacak hastalarda COVID-19 tanısı dışlanana kadar izolasyon yapılmalıdır.

Enfeksiyon ve Göğüs Hastalıkları uzmanları ile birlikte hasta izlenmelidir. Test sonuçları çıkana kadar ampirik olarak antiviral tedavi ile birlikte kalp yetersizliği tedavisi başlanmalıdır. Klinik bulgular akut kalp yetersizliğini desteklemiyorsa, serumda NT-proBNP seviyesinin tek başına yüksekliği akut dekompanse kalp yetersizliği (ADKY) düşündürmemelidir. Profilaktik antikoagülasyona Göğüs Hastalıkları ve Enfeksiyon uzmanlarıyla görüşülerek–kontrendike olmadıkça–mutlaka başlanmalıdır. Profilaksi için tercih edilmesi gereken ajan düşük molekül ağırlıklı heparinlerdir. Ayırıcı tanıda akut pulmoner emboli hatırdan çıkarılmamalıdır. Genel olarak aritmi sıklığının artması altta yatan metabolik bozukluğa, hipoksiye, nörohormonal ve inflamatuar strese bağlı olabilir. Pandemi süresince karşılaşılan kardiyolojik sorunların %40'dan fazlası aritmi ile ilişkilidir. COVID-19 hastalarını takip etmekte olan tüm doktorlar ortaya çıkabilecek aritmiler konusunda uyanık olmak anında karar verip önlemini almak zorundadır.

Tedavide kullanılan ilaçlar da proaritmik özellik taşımaktadır. Wang ve ark.'ı , COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılan olguların %16.7'sinde,

yoğun bakım ünitelerinde izlenenlerin ise %44.4'ünde aritmik sorunlarla karşılaşılmıştır (28).

Pandemi sırasında kronik kalp hastalarının takibinde en büyük endişemiz istemeden bulaşa yol açmaktır. Kronik ritm problemi olan salgın öncesi işlem planlanan ertelendiği takdirde olumsuz etkilenmeyeceği düşünülen hastaların işlemleri bulaştan korunmak amacıyla ertelenebilir. Genel prensip, acil olmayan ve elektif işlemlerin ertelenmesi veya iptal edilmesidir. Durumdan hastanın bilgilendirilmesi ve dosya kayıtlarına not düşülmesi gereklidir.

Elektif veya acil olmayan aritmi olgularını belirlemede standardizasyon sağlamak amacıyla; Kalp Ritim Derneği (Heart Rhythm Society [HRS]), Amerikan Kardiyoloji Derneği [American College of Cardiology [ACC]) ve Amerikan Kalp Birliği (American Heart Association [AHA]) ortak bir kılavuz yayımlayarak acil, yarı acil ve acil olmayan (elektif) işlemleri tanımlamıştır (Tablo 4, 5, 6).

Tablo 4. Girişimsel aritmi işlemlerinde öncelik sınıflaması ACİL İŞLEMLER

Girişimsel aritmi işlemlerinden ACİL İŞLEMLER
Kateter ablasyonu
- İlaca dirençli elektriksel fırtına için VT ablasyonu
- Hemodinamiyi etkileyen ciddi semptomatik, İlaç veya kardiyoversiyona dirençli, AF, AFL veya AV nod ablasyonu
- Senkop veya kardiyak arrestle gelen preeksite AF veya WPW sendromu
Kardiyak implante edilebilir cihaz işlemleri
- Pil bağımlı hastada veya uygunsuz şok alan ICD hastasında, tel yeniden yerleştirilmesi
- Pil bağımlı, ICD olup bataryası çok azalmış hastada batarya değiştirilmesi
- İkincil korunma için ICD yerleştirilmesi
- Semptomatik komplet, Mobitz II, yüksek dereceli AV blokda pil takılması
- Endokardit veya pil cebi enfeksiyonu olanlarda elektrot / cihaz çıkarılması
- Ciddi dirençli kalp yetersizliği için 3 Boşluklu pil takılması
Acil kardiyoversiyon

Tablo 5. Girişimsel aritmi işlemlerinde öncelik sınıflaması YARI ACİL İŞLEMLER

Girişimsel aritmi işlemlerinden YARI ACİL İŞLEMLER
Kateter ablasyonu - İlaca dirençli tekrarlayan VT için ablasyon - Acil serviste tedaviye direnç gösteren supraventriküler taşikardi **Kardiyak implante edilebilir cihaz işlemleri** - Batarya ömrü dolduğu uyarısı verdiğinde değiştirilmesi - Hayatı tehdit eden yüksek riskli ventriküler aritmilerde ICD yerleştirilmesi

Tablo 6. Girişimsel aritmi işlemlerinden ACİL OLMAYAN İŞLEMLER

Girişimsel aritmi işlemlerinden ACİL OLMAYAN İŞLEMLER
Kateter ablasyonu ve elektrofizyolojik (EFÇ) çalışma - Stabil hastada ventrikül erken vuru, supraventriküler taşikardi, AF/AFL ablasyonu - Stabil taşi/bradiaritmilerin değerlendirilmesi için EFÇ **Kardiyak implante edilebilir cihaz işlemleri** - Birincil korunma için ICD yerleştirilmesi - Stabil hastada kardiyak resenkronizasyon tedavisi - Cihazı daha iyisiyle değiştirme - Hafif semptomlu yüksek dereceli olmayan AV blok için Pil - Batarya ömrü 6 aydan uzun hastalar için Pil/ ICD değiştirlmesi **Tolere edilebilen stabil aritmiler için kardiyoversiyon (KV)** **Oral antikoagülan alabilen hastada sol atriyal apendiks (LAA) kapama işlemi Rutin OAK alabilecek hastada kardiyoversiyon için TEE** **İmplante edilebilen ritm kayıt cihazı yerleştirilmesi** **Tilt masa testi**
VT: Ventriküler taşikardi; AF: Atriyal fibrilasyon; AFL: Atriyal flutter; AV: Atriyoventriküler; WPW; Wolf Parkinson White; ERI: ICD: İmplante edilebilen kardiyoverter defibrilatör; EFÇ: Elektrofizyolojik çalışma

Aritmiler COVID-19'un miyokart hasarına bağlı, fulminan miyokardite bağlı olabilir (12, 34, 75). Ciddi hastalığın akut fazında sık görülen hipoksemi ve elektrolit anormallikleri kardiyak aritmilerin ortaya çıkmasına veya artışına yol açabilir.

COVID-19'dan etkilenerek hastanede ve yoğun bakım ünitelerinde takip edilen hastalarda, hidroksiklorokin, azitromisin ve favipiravir gibi ilaçlar kullanılmaktadır (76, 77). Bu ilaçların özellikle yapısal ve genetik kalp hastalığı, elektrolit bozukluğu gibi durumlarda 'Torsades de Pointes' gibi ciddi aritmileri tetikleme potansiyeli bulunmaktadır. Enfeksiyon sırasında oluşan septik tablo, elektrolit dengesizliği, hipoksi, kullanılan vazopressör, inotrop ilaçların etkisi ve miyokardın enflamasyonu gibi faktörlerin hastalarda aritmi riskini artırabileceği dikkate alınmalıdır Tablo 7.

Tablo 7. Antiaritmik ilaçlarla COVID-19 da kullanılan ilaçların etkileşimi

ANTİARİTMİK İLAÇLARLA COVID-19'da kullanılan ilaçların etkileşim tablosu

	Hidroksiklorokin	Azitromisin	Lopinavir Ritonavir	Favipiravir	Remdesivir	Oseltamivir	Ribavirin
ANTİ ARİTMİKLER							
Amiodaron	↑EKG	↑EKG	↑EKG	↑EKG Hafif			
Flekainid	↑EKG	↑EKG	↑EKG				
Propafenon	↑EKG	↑EKG	↑EKG				
Lidokain			↑				
Digoksin	↑EKG	↑EKG	EKG-PR?	↑EKG-PR?			
Metoprolol	↑EKG		↑				
Bisoprolol			↑				
Karvedilol			↑				
Atenolol			↑				
Diltiazem			↑				
Verapamil	↑EKG		↑				

Kırmızı: Yüksek ilaç-ilaç etkileşimi riski taşımakta ve birlikte kullanılmamalı.
Turuncu: İlaç-ilaç etkileşimi riski bulunmakla birlikte, endikasyon doz ayarlaması yakın takip önerilir.
Sarı: Zayıf ilaç-ilaç etkileşimi riski vardır. Yakın takip gerekmez.
Yeşil: İlaç-ilaç etkileşimi riski bulunmamaktadır.
EKG: EKG takibi gerekliliği. PR, QRS genişliği ve düzeltilmiş QT intervalleri takibi.

COVID-19 için antiviral, klorokin, hidroksiklorokin ve azitromisin başlanacak hastalarda, tedavi öncesi, her hasta aritmi riskini artırabilecek faktörler açısından mutlaka değerlendirilmelidir (Tablo 8). (78).

Tablo 8. QTc uzaması için risk faktörleri

QTc süresini uzatan faktörler
Yaşın 68 ve üzeri olması
Kadın cinsiyet
Loop diüretik kullanımı
Serum potasyumun 3.5 mEq/L'nin altında olması
Başvuru sırasındaki QTc'nin 450 msn'den uzun olması
Akut miyokart enfarktüsü
QTc uzatan ilaç kullanımı
Sepsis
Kalp yetersizliği

Bilinen kalp yetersizliği, hipertansiyon, tehlikeli aritmi öyküsü veya riski olan, İnternal defibrilatör (ICD) yerleştirilmiş ve bilinen genetik elektriksel hastalığa sahip olgularda ilaçların proaritmik etkisi dikkate alınmalıdır. Hastaların klinik özellikleri, QT mesafesini etkileyen diğer ilaçların kullanımı, karaciğer – böbrek fonksiyon testleri, elektrolit değerleri ve EKG ile ölçülen düzeltilmiş QT (QTc) süresi dikkate alınarak aritmik risk en düşük düzeye indirgenmelidir. Tedavi başlangıcında ölçülen QTc, hastanede yatış sırasında 500 msn, ayaktan tedavide 480 msn'den uzunsa ilaca başlama kararı altta yatan olası nedenleri (QT uzatan ilaçlar, elektrolit bozuklukları, vb) de sorgulayarak risk-fayda analizi ile yeniden değerlendirilmelidir. Kalp pili veya dal bloğu olan QRS süresi genişlemiş hastalarda QTc için sınır değerler 50 msn daha yüksek tutulmalıdır (79).

COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda, enfeksiyon tablosunun ağırlığı, septik tablo, metabolik bozulmalar, hipoksi, miyokart hasarı, hemodinamik destek amacıyla verilen vazopressör ve inotrop kullanımı gibi birçok faktöre bağlı olarak atriyal fibrilasyon, polimorfik ventriküler

taşikardi, Torsades de Pointes ve ventriküler fibrilasyon gibi aritmiler görülebilir (80, 81). Sürekli monomorfik veya polimorfik ventrikül taşikardisi ve ventrikül fibrilasyonu gelişen olgularda beklenmeden kardiyoversiyon veya defibrilasyon uygulanmalıdır. Kan elektrolit kontrolleri yapılarak eksiklik var ise uygun şekide yerine konmalıdır.

VENÖZ TROMBOEMBOLİ

Pandemi hastalarında tromboemboli gelişimi enfeksiyonla uğraşan klinisyenleri ciddi meşgul eden mortalite ve morbiditeyi ciddi etkileyen bir durumdur. COVID-19, vasküler enflamasyon ve endotel fonksiyon bozukluğu ve hiperkoagülabilite ile birlikte seyredebilmektedir. Hareketsizlik de, venöz tromboemboli (VTE) riskini artırmaktadır. Hipoksi ve ani hemodinami bozulması durumunda, tromboembolik olaylar mutlaka akıla getirilmelidir.

Hastalık seyrinde gözlenen, trombotik komplikasyonların patofizyolojisi henüz netlik kazanmamıştır. Sepsis sırasında gelişen vasküler mikro-trombotik hastalık; kompleman aktivasyonu ile endotel hasarına ve enflamatuvar ve mikrotrombotik yolak aktivasyonuna götürür. Akut enflamatuvar duruma bağlı hiperkoagülabilite ve virüsün ACE2 reseptörü aracılığıyla endositozu sonrasında endotel hücre aktivasyonu trombotik olaylara yol açan olası nedenler arasındadır (82, 83).

COVID-19 enfeksiyonunun kliniğinin ağırlığı ile VTE'nin ağır seyretme olasılığı orantılıdır (84). COVID-19'lu kritik durumdaki hastalarda VTE görülme insidansının %20–27 arasında olduğu bildirilmiştir (84-86). VTE gelişmesini engellemek için, ayaktan izlenen komplike olmamış hastalar dışında; hastaneye yatırılan tüm COVID-19 hastalarında tromboprofilaksi uygulanması gereklidir (87). VTE profilaksisi uygulanacak hastalar klinik özelliklerine, D-dimer düzeyi, kreatinin klirensi (KrKl) ve beden kitle indeksine (BKİ) göre değerlendirilmeli profilaksi planı yapılmalıdır.

VTE ye karşı profilaksi planı
D –dimer <1000 ng/ml olan hastalarda
KrKl >30 ml/dk ise
BKI <40 kg/m^2: Enoksaparin 40 mg/gün 1x1 s.c.

BKI >40 kg/m^2: Enoksaparin 40 mg/gün 2x1 s.c. önerilir
KrKl <30 ml/dk ise St. heparin 5000 U 3x1 s.c. veya düşük doz DMAH önerilir
D-dimer >1000 ng/ml veya ağır hastalık tablosunda olanlarda
KrKl >30 ml/dk ise Enoksaparin 1 mg/kg s.c. 12 saatte bir
KrKl <30 ml/dk ise St. heparin 5000 U s.c. 3 x1 veya düşük doz DMAH

Daha önceden 'AF veya venöz tromboz öyküsü olan hastalarda aradan 90 günden fazla zaman geçti ise tedavide değişiklik yapılmaz, 90 günden kısa sürede AF, VT geçirdi ise heparin tedavi dozunda verilir.

Trombosit sayısının <30.000/μL ya da kanama riskinin yüksek olduğu durumlarda tek başına mekanik profilaksi uygulanabilir (basınçlı elastik çoraplar ve aralıklı pnömatik kompresyon cihazları). Tromboprofilakside tercih edilecek olan ajan ilaç etkileşimleri de göz önünde bulundurulduğunda düşük molekül ağırlıklı heparindir (DMAH). Kullanılan antiviral ve immünomodülatör ilaçlarla etkileşim olabilir; özellikle direkt oral antikoagülanlarların etkisini artırabilirler (Tablo. 9).

Tablo 9. Antikoagülanların COVID-19 ilaçları ile etkileşim tablosu

Antikoagülanların COVID-19 ilaçları ile etkileşim tablosu

	Hidroksiklorokin	Azitromisin	Lopinavir Ritonavir	Favipiravir	Remdesivir	Oseltamivir	Ribavirin
ANTİ KOAGÜLANLAR							
Heparin/Enoksaparin/Fondoparinux							
Apiksaban	↑		↑	↑			
Rivaroksaban	↑	↑	↑	↑			
Edoksaban	↑	↑	↑	↑			
Dabigatran	↓	↑	↑	↑			
Warfarin		↑	↓	↑		↑	↓

Kırmızı: Yüksek ilaç-ilaç etkileşimi riski taşımakta ve birlikte kullanılmamalı.
Turuncu: İlaç-ilaç etkileşimi riski bulunmakla birlikte, endikasyon doz ayarlaması yakın takip önerilir.
Sarı: Zayıf ilaç-ilaç etkileşimi riski vardır. Yakın takip gerekmez.
Yeşil: İlaç-ilaç etkileşimi riski bulunmamaktadır.
EKG: EKG takibi gerekliliği. PR, QRS genişliği ve düzeltilmiş QT intervalleri takibi.

Standart (fraksiyone olmayan) heparinin kullanımı ise, monitorizasyon sıklığı nedeni ile sağlık personelinin temas sıklığını artırarak risk yaratmaktadır sadece özel durumlarda kullanılmalıdır. Hastalarda VTE'den şüphelenilecek klinik bulgular izlenmediği müddetçe, proflaksi dozu yeterli olacaktır. Karaciğer işlev bozukluğuna bağlı 'International Normalized Ratio' (INR) seviyesi antikoagülan başlamadan önce yüksek bulunur ise karaciğer bozukuğu açısından değerlendirilmeli INR monitorizasyonuna çok dikkat edilmelidir

Varfarin ve Direkt oral antikoagülanlar (DOAK) kullanan hastalarda, antikoagulan tedavi Düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) (1 mg/kg, 2 ayrı dozda) ile protez kapak hastaları ve ciddi böbrek yetersizliği hastalarında ise standart heparin ile değiştirilmesi önerilebilir. Ani gelişen solunum sıkıntısı, taşikardi, hemodinamik bozulma, eşlik eden derin ven trombozu (DVT) bulguları varlığında VTE açısından araştırma yapılması uygun olacaktır.

Tanı, DVT taraması kompresyon ultrasonografisi (KUS) ile yapılabilir. Diğer taraftan akut pulmoner emboli (APE) varlığında KUS neticesinde DVT saptanma oranının %30–50 civarında olduğu bilinmektedir. Özellikle ani gelişen dispne, oksijenasyonda kötüleşme ve hipotansiyon varlığında APE mutlaka düşünülmeli ve ekokardiyografik değerlendirme yoluna gidilmelidir.

DVT saptanan hastalarda; ekokardiyografik değerlendirme ile genişlemiş sağ kalp boşlukları, interventriküler septumun düzleşmesi, sağ kalp işlevlerinde bozulma, inferiyor vena kava'da kollaps kaybı ile dilatasyon izlenmesi, pulmoner arter ve dalları veya sağ kalp boşlukları içerisinde trombüsün gösterilmesi, APE tanısı açısından önemlidir (88).

Hemodinamiyi anlamlı şekilde etkileyecek bir trombüs bulunmayan olgularda , çoğu zaman ekokardiyografide sağ kalp boşlukları ve pulmoner arter ve dallarında trombüsün gösterilmesi mümkün olamamaktadır.

COVID-19 hastalarında yapılan postmortem bir çalışmada, hastaların büyük bir çoğunluğunda sağ kalp boşluklarının genişlediği bildirilmiştir (89). Bu genişlemenin; altta yatan akciğer patolojisi ve hipoksinin sağ

ventrikül artyükünü zaman içerisinde artırmasıyla mı, yoksa hastalığa APE tablosunun eklenmesiyle akut olarak mı meydana geldiği henüz netlik kazanmış değildir.

Daha önceki ekokardiyografik durumunu bilmediğimiz hastalarda ekokardiyografinin ayırıcı tanıda faydasının kısıtlı olduğunu kabul etmeliyiz. Klinik olarak APE şüphesi olan hastalarda DMAH tedavi dozunda verilmelidir. Uygun şartlar sağlanabildiği takdirde en etkin tanı yöntemi kontrastlı pulmoner tomografik anjiyografidir (BTPA). İzolasyon şartlarının zorluğu, mobilizasyonun risk oluşturması, böbrek yetersizliği nedeni ile kontrast ajanın kullanılamaması gibi sebepler BTPA incelemesinin kısıtlılıklarıdır.

Hemodinamiyi etkileyen masif pulmoner emboli olgularında ise trombolitik tedavi gerekli olabilir (90). BTPA'nın yapılamadığı, hastanın görece stabil olduğu durumlarda ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi ile değerlendirme yapılabilir. Bulaşma riskini azaltmak için, ventilasyon çalışması yapılmaksızın perfüzyon sintigrafisinin bazal akciğer grafisi ile kombine şekilde değerlendirilmesi yoluna gidilebilir (91).

Antikoagülasyonun süresine karar verirken başlangıçta proflaksi verilip verilmemiş olması, hastaların tromboemboli açısından yüksek riskli olup olmaması ve yatış esnasında trombotik komplikasyonlarla karşılaşılıp karşılaşılmadığı iyi değerlendirilmelidir.

Koagülasyon parametreleri normal sınırlara dönene kadar antikoagülasyonun devamı önerilir. Hastalarda hastane yatışları süresince karantina nedeni ile mobilizasyon kısıtlı olduğu için antikoagülasyonun devamı önerilir. Hastaneden çıkış sırasında mobilizasyonu kısıtlı olan hastalarda tanısı konmuş PE ve DVT yoksa bile profilaktik antikoagülasyon tedavisine devam edilmelidir. Uzamış antikoagülan kullanımı rutin olarak önerilmemektedir. Tanı konmuş VTE olgularında antikoagülasyon uygun kılavuz önerisine göre devam ettirilir

KORONER KALP HASTALIĞI

Şüphesiz COVID-19 a yakalanan hastanın kronik iskemik kalp hastalığına

sahip olması tedavi sırasında dikkate alınması gereken tedavi seçeneklerimizi etkileyebilecek bir durumdur. Ancak Akut viral enfeksiyon sırasında gelişebilen akut koroner sendromlar tedavisi hasta takibini zorlaştıran ciddi bir durum ortaya çıkarır.

COVID-19'da meydana gelen koroner sendromların patofizyolojisine ilişkin kesin bilgimiz yoktur. COVID-19 hastalarında enflamasyona bağlı aterom plağı içerisinde endotel ve düz kas hücre aktivasyonu, makrofaj aktivasyonu ve doku faktörü ekpsresyonu, artmış trombotik eğilim gibi faktörler, akut koroner sendrom gelişme riskini artırır (92). Miyokardiyal hasarın gelişmesinde rol oynadığı düşünülen diğer mekanizmalar arasında; sitokin fırtınası, interferon aracılı şiddetli immünopatolojik olaylar ve respiratuar fonksiyon bozukluğuna bağlı meydana gelen hipoksemi yer alır (92-94). (Şekil 1.).

COVID-19'lu hastalarda karşılaştığımız akut koroner sendromlar içinde sedece viral enfeksiyona bağlı gelişen akut koroner sendromların insidansını bilmiyoruz.

Kardiyak belirteçlerde meydana gelen artış, virüslerin direkt etkisi sonucu olabileceği gibi (95), altta yatan kronik kardiyovasküler hastalığı olan bireylerde, kısıtlı bir kardiyak rezervin, enfeksiyonla ilişkili olarak artan metabolik ihtiyacı karşılayamaması sonucu da gelişebilir (28). Kalpdeki hasar iskemi dışında miyokardit, aritmiler ve venöz tromboembolizm gibi kardiyovasküler komplikasyonlar sonucu da gelişebilir.

COVID-19 teşhisi konan hastalar arasında, koroner arter hastalığı prevelansı hakkında Çin kaynaklı yayınlara bakıldığında %4,2-25 arasında oranlar bildirilmiştir. Hastalık öyküsü ne olursa olsun, ölen hastalarda akut kardiyak hasar ve kalp yetersizliği daha yaygın rapor edilmiştir (28, 96).

Çin, Wuhan kaynaklı tek merkezli ve COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle hastane yatışı olan hastaların verilerinde yüksek duyarlılıklı troponin 'High Sensitivity Troponin'(hs-troponin) yükselmesi ile kendini gösteren miyokardiyal hasar oranlarını Wang ve ark. %7,2 Shi ve ark. ise %19,7 olarak bildirmiştir (41, 97).

AKS, başlangıcı kısa süre öncesine dayanır, dakikalar ve saatler içerisinde ortaya çıkar, acil tanı ve tedavinin hemen başlanması gereklidir.

AKS Üç ana başlıkta tanımlanmaktadır:

- ST segment yükselmeli akut miyokart infarktüsü (STEMI)
- ST segment yükselmeli olmayan akut miyokart infarktüsü (NSTEMI)
- Karasız angina (UA)

Klinik tablo ve tedavi yönetimi açısından benzerlikler sebebiyle NSTEMI ve UA birlikte değerlendirilmektedir. AKS şüphesi ile acil servise başvuran hastaların yönetiminde; ESC'nin önerileri doğrultusunda, zaman kaybetmeksizin hasta değerlendirilmekte ve reperfüzyon stratejileri ivedilikle uygulamaktaydık. Fakat COVID-19 pandemisi, Akut koroner sendrom (AKS) tanı ve tedavi protokolünü de belirgin bir şekilde etkiledi. Angina ve eşdeğerleri ile acil servise başvuran şüpheli AKS hastalarında miyokard iskemi süresini en aza indirmenin önemi tartışmasız bir gerçekdir.

COVID-19 pandemisi sırasında gerek hastadan bulaşın önlenmesi gerek ise sağlık personelinden hastaya bulaşmaması için azami dikkat edilmelidir. AKS tanısı sadece hs-troponin yüksekliklerine bakılarak değil, eşlik eden klinik durum, elektrokardiyografi, ve ekokardiyografi bulgularıyla konulmalıdır.

COVID-19 salgının başlangıç ülkesi olan Çin'de kardiyologların hasta deneyimlerinden yola çıkarak hazırladığı önerilere bakacak olursak "Önce Kendini Koru!" anlayışını getirmiştir. Ayrıca AKS hastalarının yönetimi mutlaka acil servis, göğüs hastalıkları, enfeksiyon hastalıkları ve radyoloji bilim dallarını içeren multidisipliner işbirliğini kaçınılmaz kılmaktadır (13).

Primer koroner girişim (PPKG) büyük infarkt alanı, hastanın kararlı olmayan hemodinamik bozukluğu durumu ve trombolitik tedavi kontrendikasyonları durumları zorunlu kılmaktadır. Dolayısıyla yazarlar mevcut durumlar göz önüne alındığında STEMI'nin reperfüzyon tedavisi için aşağıdaki öneryi yapmışlardır Tablo 10. (98).

Tablo 10. Trombolitik tedavinin kesin kontrendikasyonları

Trombolitik tedavinin kesin kontrendikasyonları
İntrakraniyal kanama öyküsü ve herhangi bir zamanda kaynağı belirsiz inme
Son 6 ay içinde geçirilmiş iskemik inme
Santral sinir sistemi hasarı veya neoplazisi veya arteriyo-venöz malformasyon
Son bir ay içinde geçirilmiş majör travma, cerrahi veya kafa yaralanması
Son bir ay içinde geçirilmiş gastrointestinal kanama
Aktif iç organ kanaması veya kanama diyatezi (menstrüasyon kanaması hariç)
Aort diseksiyonu
Son 24 saatte bası yapılamayan ponksiyon (ör. karaciğer biyopsisi, lomber ponksiyon)

COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatan hastalarda Troponin (TnT) düzeyleri hastanın prognozu ile ilgili önem arz eder. Guo ve ark. COVID-19 pozitif hastane yatışı olan 187 hastayı değerlendirdiği çalışmada 43 hasta (%23) hastane takibnde ex olmuştur. Hastaların %27.8'sinde TnT yükselmesi ile belirlenen miyokardiyal hasar mevcut olup; hastane içi mortalite yüksek TnT düzeyleri olanlarda %59.6 iken, normal TnT düzeyleri olanlarda %8.9 idi.

En yüksek mortalite oranı ise, altta yatan kardiyovasküler hastalığa eşlik eden yüksek TnT seviyelerine sahip kişilerde gözlenmiştir (%69.4) (99). Bu çalışmada hastane içi mortalite kardiyovasküler hastalık (KVH) ve TnT düzeylerine göre karşılaştırıldığında aşağıdaki veriler ortaya çıkmıştır:

- KVH olmayan ve TnT düzeyleri normal olanlarda %7.6 24
- KVH olan ancak TnT düzeyleri normal olanlarda %13.3
- KVH olmayan ancak TnT düzeyi yüksek olanlarda %37.5
- KVH olan ve TnT düzeyi yüksek olanlarda %69.4

COVID-19 vasküler inflamasyon ve plak instabilitesi yanı sıra çoklu sitokinlerin ve kemokinlerin yoğun salınımı ile miyokart inflamasyonuna yol açabilmektedir. Miyokardın doğrudan viral enfeksiyonu, miyokart hasarının bir başka olası nedeni olup ileri tetkik gerektirmektedir.

Avrupa Kardiyoloji Cemiyetinin COVID-19 pandemi sırasında tanı ve tedavi rehberinde STEMI hastaları ile ilgili önerilerinde ise SARS-CoV-2 testinin sonuçlanması zaman alacağı için tüm hastalar pozitif olarak kabul edilmeli ve tanıdan reperfüzyona kadar maksimum gecikme süresi 120 dakikayı geçmemelidir uyarısı bulunuyor. Hasta acil PPKG olanağı olan bir merkezde ise anjiyografi ekibi ve diğer hastaların korunması sağlanması koşuluyla primer reperfüzyon stratejisi olarak girişimsel tedavi tercih edilmelidir. Koroner anjiyografi laboratuvarı olmayan merkezlerde ise PPKG için hastaların ilgili merkezlere transferi değerlendirilmelidir.

Fibrinolitik tedavi için kontrendikasyon olmayan hastalarda ise reperfüzyon tedavisinin ilk basamağı fibrinolitik tedavi olmalıdır. NSTEMI hastalarında ise hastanın hemodinamisi, kliniği ve EKG bulguları ışığında risk değerlendirmesi sonrası girişimsel tedavinin zamanlanmasına karar verilmesi önerilmektedir Tablo 11. (100).

Bu döneme özel diğer dikkat çeken durum ise İspanya'nın 71 hastanedeki pandemi öncesi ve sonrası STEMI hasta ve işlem sıklığına ilişkindir. İspanya genelinin %88'ini temsil eden rapora göre tanısal girişimlerde %57, PPKG'de %40 ve elektif koroner girişimsel tedavide %48 oranlarında bir azalma olmuştur. Buna karşın trombolitik tedavide bir miktar artış gözlenmiştir (101).

Benzer şekilde Amerika Birleşik Devletleri'nde STEMI hastalarında PPKG'nin yoğun olduğu (yıllık >100 PPKG) merkezlerin kayıtları incelendiğinde COVID-19 pandemisi sonrası STEMI sıklığında %38 oranında anlamlı bir azalma (%95 CI: 26, 49; $p<0.001$) yanı sıra girişimsel koroner tedavilerde de İspanya'dakine paralel oranda bir azalma oranı bildirilmiştir. Bu denli oranların azalmış olması tahmin edilebileceği gibi hastalığa yakalanma endişesi, yanlış teşhis ve trombolitik tedavi tercihine dayandırılmaktadır.

İspanya'da 73 merkezin katılımıyla gerçekleştirilen analizde girişimsel kardiyologların %5'inde COVID-19 tespit edilmiş (101). Baldi ve ark. İtalya'dan (Lombardia) hastane dışı kardiyak arrest oranlarını bildirdikleri yayına baktığımızda, pandemi sonrası 21 Şubat ile 31 Mart 2020 tarihleri bir önceki yılın aynı tarihlerindeki kayıtlarıyla karşılaştırıldığında %58 oranında bir artış dikkati çekmektedir.

Ülkemizdeki tıp merkezlerinin bir bölümünde profesyonel korumalı girişimsel kateterizasyon laboratuvarı olmadığı göz önüne alındığında; COVID-19 nükleik asit tespiti sırasında özellikle de STEMI için gerekli olan erken reperfüzyon süresi aşılacağından intravenöz trombolitik tedavi ön planda kullanılmaya başlanmıştır. Bu nedenle STEMI tanısı konulan hastalarda trombolitik tedavi ilk planda düşünülebilir ve hastanın kontrendikasyonu mevcut değilse ivedilikle acil serviste yatak başında uygulanmalıdır. Trombolitik tedavi için kontrendikasyonu olan yüksek riskli hastalarda ise mevcut enfeksiyon riski ve PKG yararı değerlendirilmeli ve hastanın pandemi ile mücadele eden ileri bir sağlık kuruluşuna sevki planlanmalıdır Tablo 11.

Tablo 11. COVID-19 pandemisi sırasında Kateter laboratuvarının kullanılmasını gerektiren yüksek riskli durumlar

COVID-19 pandemisi sırasında Kateter laboratuvarının kullanılmasını gerektiren yüksek riskli durumlar
ST YÜKSELMELİ MİYOKART ENFARKTÜSÜ
a-Trombolitik tedavi için kontrendikasyonların varlığı b-Trombolitik tedaviye yanıt vermeyen c- Kardiyojenik şok/Killip III hasta grubu d- Yaygın anteriyor miyokart enfarktüsü e- Enfarktüse bağlı mekanik komplikasyon gelişmesi
ST YÜKSELMESİZ MİYOKART ENFARKTÜSÜ
a- İlaç tedavisine dirençli tekrarlayan veya devam eden göğüs ağrısı b- Hemodinamik bozukluk c- Hayati tehdit eden ventriküler aritmiler veya kardiyak arrest d- Mekanik komplikasyon gelişmesi e- Aralıklı ST segment yükselmesi

Kılavuz yönlendirici olsa da, hastanın elektif veya acil olup olmadığına klinik durumu göz önünde tutularak hastaya bireysel olarak karar verilmelidir. Yarı acil, ivedi veya acil işlemler tanımlanırken; işlem hemen yapılmadığında hastanın ölüm, organ sistemleri veya ekstremitelerde kalıcı işlev bozukluğu veya semptomlarının giderek kötüleşerek ciddi hale gelme riski dikkate alınmalıdır. Tablo 12.

Tablo 12. COVID -19 pandemisi sırasında invaziv kardiyak girişim stratejileri

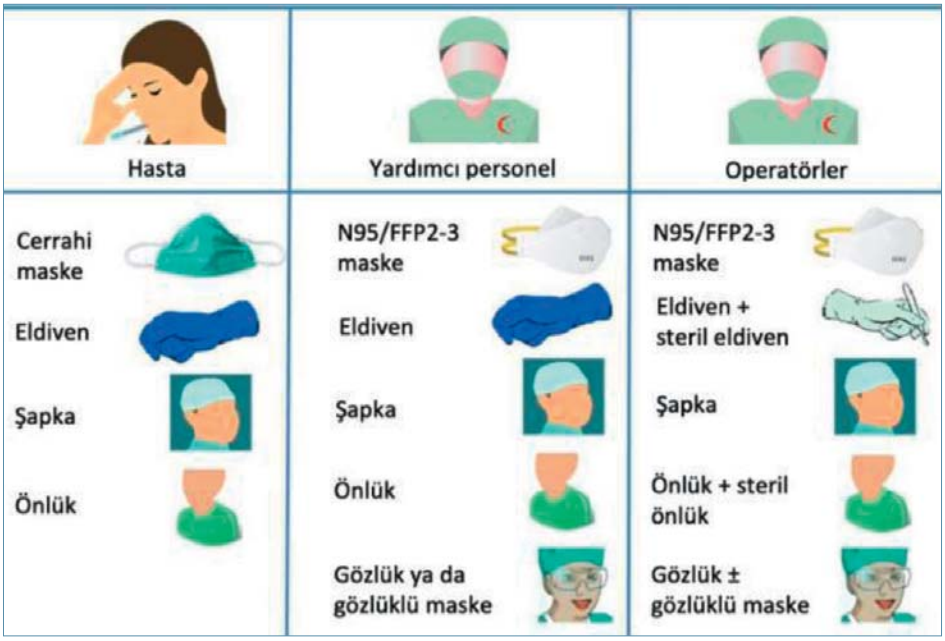
Klinik Durum	Acil 'Emergency' Erteleme	ACELE 'Urgent' Günler içinde yap	DÜŞÜK ÖNCELİKLİ 'Lower priority' 3 aydan kısa sürede yap	İSTEĞE BAĞLI 'Elective' 3 ay sonrasında yapılabilir
İskemik Kalp Hastalığı	- STEMİ - NSTEMİ-AKS Yüksek Riskli - Kardiyolojik Şok	- NSTEMİ-AKS Orta riskli - Karasız Angina - Sol ana koroner lezyonu - Dekompanse iskemik kalp yetmezliği - Klas IV Angina - PCI uygun olmayan NSTEMİ-AKS luya CABG	- Klas III, IV anginalı ileri--KAH - STEMİ'de sorumlu olmayan damarlara girişim - Progsimal LAD	- Krotik total Okluzyona girişim - Klas II anginalı Kronik iskemik kalp hastalığında
Kalp Kapak Hastalığı	- Dekompanse AD'da TAVİ/AVR'ye köprü olacak şekilde BAV - Aortdiseksiyonu veya kalp travması cerrahisi - Şoku düzeltme amaçlı kapak ameliyatı	- Dekompanse AD'da TAVİ - Bozuk Hemodinamili akut MY'de Cerrahi - Endokarditli MY ve AY hastalıkları - EE'li yüksek emboli riskliler Sol antrial miksoma cerrahisi	- TAVİ/AVR (K. Alanı < 0.6 cm^2; Grad > 60 mmHg) aşırı semptomatik - TAVİ/AVR (K. Alanı < 1 cm^2; Grad > 40mmHgiEF< %50) aşırı semptomatik - Medikal tedaviden yarar görmeyen MY ve konjestif KY hastalarında Mitral onarım veya cerrahisi	- TAVİ/AVR (K. Alanı < 1 cm^2; Grad > 40 mmHg) semptomatik - TAVİ/AVR (K. Alanı < 1 cm^2; Grad > 40 mmHgiEF< %50) semptomatik, paradoksik olarak düşük akım, düşük gradiyentliler - KY stabil olan sekonder MY'de Mitral onarım veya cerrahi
Akut/Kronik Kalp Yetersizliği	- Kardiyolojik şokta Mekanik sirkülatuar destek (Yaş <65)	- Acele kalp Trasplantasyonu	- LVAD	
Aritmetik Kalp Hastalıkları	- PM takılması; Asistolik duraklamaları olan, semptomatik AV blok, semptomatik sinüs fonksiyon bozukluğunda	ICD takılması; Senkopla birlikte kardiyak anest VT'de sekonder profilaksi amacıyla - Kateter ablasyon; tedaviye dirençli VT ve VF'de - Kateter ablasyon; WPW'de hızlı ventrikül cevaplı AF'de - EE'de pace teli çıkarılması - Pace bağımlı olanlarda pil ömrü sonunda pil değişimi	- Kateter ablasyon; hızlı ventrikül cevaplı tedaviye dirençli AF'de	- Elektif ablasyon ve kalp cihazı takılması
Diğer Girişimler	- Perikardiyosentez; Kalp tamponadında		- Biopsiler	- LAA kapatılması - PFO kapatılması - ASD kapatılması - Sağ kalp kateterizasyonu - HOCM'de Alkol ablasyonu

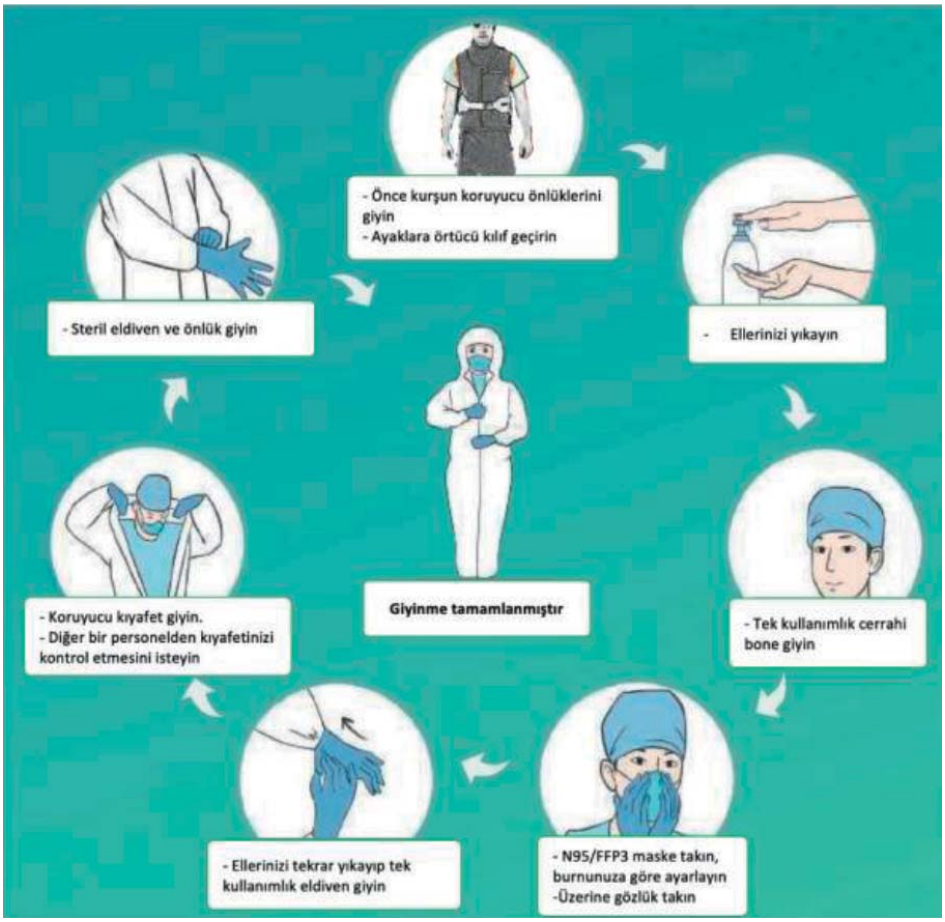
ASD: *Atrial septal defekt,* ***AS:*** *Aort stenoz,* ***NSTEMI****: Non-ST-segment elevation myocardial infarction,* ***TAVI:*** *Transcatheter aortic valve implantation ,* ***WPW:*** *Wolff-Parkinson-White (syndrome),* ***LVAD:*** *Sol ventrikül asist divays,* ***PFO:*** *Patent foramen ovale,* ***LAA:*** *Sol atrial apendiks,* ***MY:*** *Mitral yetersizliği,* ***HOCM:*** *Hipertrofik obstrüktif kardiyomiyopati,* ***EE:*** *Enfektif endokardit,* ***VT:*** *Ventrikül taşikardisi,* ***VF:*** *Ventrikül fibrilasyonu,* ***AVR:*** *Aortik valv replasmanı,*

Girişimsel işlem yapılırken en önemli noktalardan biri, hastanın enfekte olup olmamasına göre uygun koruyucu ekipmanın doktor, hemşire, teknisyen ve hastayla temas eden diğer yardımcı personel tarafından enfeksiyon hastalıkları komitelerinin belirlediği şekilde kullanılmasıdır. Bilinen enfeksiyonu olmayan ve işlem gereken hastaların, ateş, COVID-19 semptomları ve yüksek bulaşma riski açısından değerlendirilmesi gereklidir. Şekil 2, 3, 4.

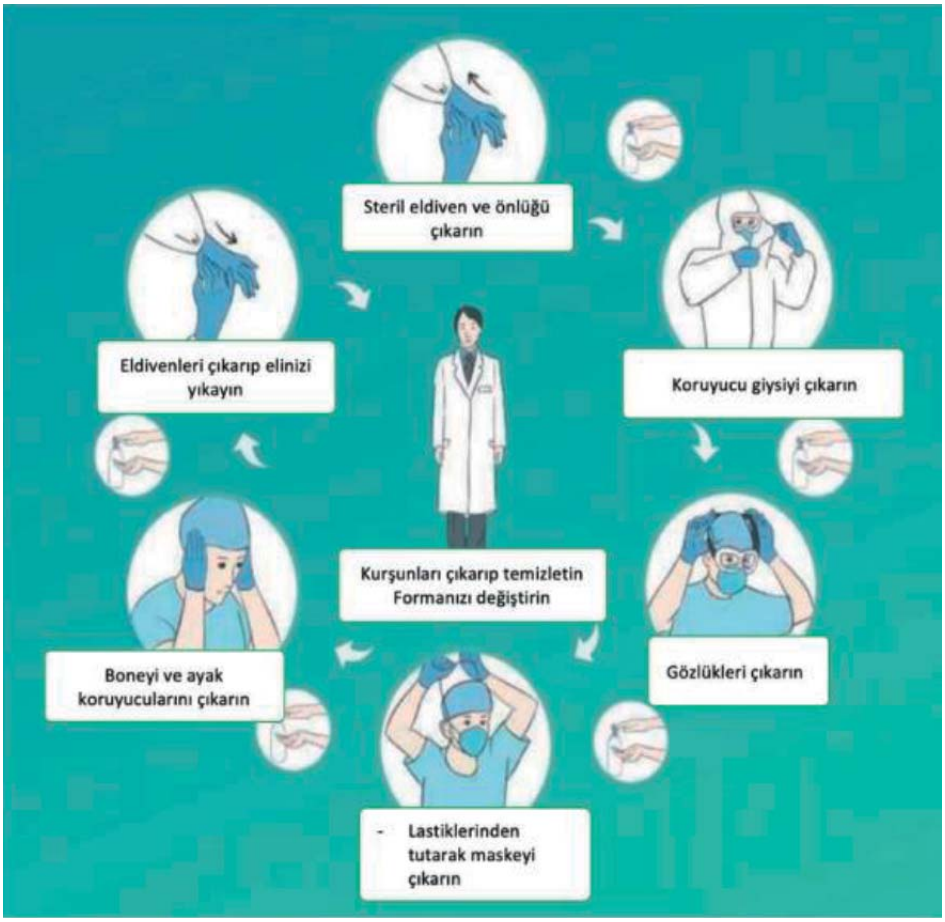
COVID-19 şüphesi ve tanısı olan bir hastada elektrofizyolojik girişim gereksinimi durumunda, test sonuçlanıncaya kadar girişimin bekletilmesi, ekip tarafından uygun koruyucu ekipmanın kullanılması, entübasyon gereken durumlarda negatif basınçlı odalarda işlem yapılması, işlemin hedef bazlı ve kısa sürede yapılması, uygun hastalarda aynı gün eve gönderme planlanması ve başka hastalara da işlem yapılacaksa COVID-19 hastalarının en son saatte alınarak odanın uygun şekilde temizlenmesi ve havalandırılması gibi konulara dikkat edilmelidir.

Şekil 2. İnvaziv Laboratuarında Hasta, yardımcı personel ve operatörlerin kullanması gereken ekipmanlar





Şekil 3. Koruyucu ekipmanın giyilme sırası



Şekil 4. Koruyucu ekipmanın çıkarılma sırası

PULMONER ARTERİYEL HİPERTANSİYON

Ne yazık ki diğer birçok kronik hastalıkta olduğu gibi Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) hastalarının takip ve tedavi programı da COVID-19 pandemisi sırasında ciddi aksamaya uğramıştır. PAH hastalarında COVID-19 enfeksiyonuna ilişkin kanıta dayalı bir kılavuz elimizde yoktur ve bu konuda kısıtlı sayıda uzman görüşü yayınlanmıştır (102). Sadece Primer PAH değil, önceden mevcut sol kalp hastalığı, akciğer hastalığı ya da COVID-19 ilişkili akciğer hasarı veya kardiyomiyopatiye ikincil gelişmiş PAH gibi diğer nedenlere bağlı pulmoner hipertansiyon da başlıca morbidite ve mortalite nedenleri içerisindedir.

COVID-19 pandemisiyle birlikte, standart PAH takip ve tedavi protokolleri kesintiye uğramıştır. Etkin takibin başlanması ve sürdürülmesinin çok önemli olduğu bu hastalarda tedavi yararı ile hastaneye gelmenin yaratacağı enfeksiyon riski arasında dengeyi kurmak çok önemlidir.

PAH tanısı yeni konmuş veya PAH olasılığı yüksek hastalarda, spesifik tedavinin sağlayacağı mortalite ve morbidite yararı değerlendirilmeli ve tetkiklerin süreci belirlenmelidir. Pandemi döneminde standart tanı yaklaşımını uygulamak COVID-19 riskini artıracağından tetkiklerde de seçici olmak gerekir ve bu sorumluluk klinisyenlerin üzerindedir. COVID-19 pandemisi sırasında PAH hastalarına ilişkin birincil sorun, enfeksiyon bulaşma riski göz önüne alınarak rutin takip, laboratuvar testleri ve yeni tanı hastalara yaklaşımın nasıl olması gerektiğidir. Bazı klinikler telefonla veya video vizit şeklinde hastalarla iletişim kurmakta ve bu şekilde bazı yönlendirmeler yapabilmektedir.

Ancak bu strateji; stabil, tedavisi düzenlenmiş ve özellikle düşük risk grubundaki hastalar için ideal olsa da, ortayüksek risk grubunda seyreden, durumu kötüleşen veya yeni değerlendirilmesi gereken hastalar için güçlükler içermektedir.

PAH şüphesi olan ama tanısı kesinleşmemiş bir hastada spesifik tedavilere başlamadan önce dikkatli ayırıcı tanı yapmak gerekir. Hastanın ve sağlık çalışanlarının enfeksiyondan korunma özeni gösterdiği bu dönemde solunum fonksiyon testleri, ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi [V/Q],

ekokardiyografi, bilgisayarlı tomografi, sağ kalp kateterizasyonu gibi elektif işlemlerin yapılmasından önce birkaç kez düşünmek gerekir.

Nefes darlığı ile başvuran bir hastada; ayrıntılı öykü ve laboratuvar bulgularında yakınmalarını açıklayacak anemi, hipertiroidi vb. hastalıklar, şüpheli akciğer bulguları olan olgularda toraks BT'de COVID-19 pnömonisi dışlandıktan sonra, ekokardiyografi istenmelidir.

Solunum fonksiyon testleri, enfeksiyon bulaşma riski yüksekliğinden dolayı ertelenmektedir. Benzer şekilde, 6 dakika yürüme testi hem enfeksiyon riski hem de tanı ve tedavi kararında bu dönemde kesin gereklilik göstermemesi nedeni ile ertelenebilir.

Ayırıcı tanıda kullanılan V/Q görüntülemede ventilasyon sistemlerinin sterilizasyonundaki güçlükler nedeni ile ventilasyon kısmı yapılmayıp sadece perfüzyon görüntüleri alınabilir. Perfüzyon görüntüleme normal ise Kronik trombotik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) dışlanmış olacaktır.

Bir diğer strateji, V/Q görüntüleme veya invazif pulmoner anjiyografi yerine sadece BT-anjiyografi kullanılması olabilir. Yüksek rezolüsyonlu BT, akciğer parankim hastalığı varlığı ve derecesini göstererek etyolojide akciğer hastalığına bağlı PAH tanısı konusunda önemli bilgi sağlar.

Sağ kalp kateterizasyonu ise, hem PAH tanısını kesinleştirmek, hem de spesifik ilaç başlanması açısından özellikle grup 2 PAH'u dışlamak için önemlidir. Ancak, enfeksiyon riski nedeni ile öncelikle hastanın PAH olasılığı değerlendirilmeli; sağ kalp yetersizliği olmayan, PAH olasılığı düşük hastalarda sağ kalp kateterizasyonu daha sonraki tarihlere ertelenmelidir.

Fonksiyonel kapasite belirlemesi, BNP ve proBNP değerleri, ekokardiyografide sağ kalp yetersizliği ve perikard efüzyonu varlığı ile risk değerlendirilebilir. Sağ kalp kateterizasyonu yapıldıysa, kardiyak indeks, sağ atriyum basıncı vb. parametreler de kullanılmalıdır. Düşük riskli, stabil hastalarda tüm değerlendirmeler ertelenmelidir.

Salgın döneminde, özellikle doz titrasyonu ile sorun yaşanabilecek hastalara

sık titrasyon gerektirmeyen ilaçlar (endotelin reseptör antagonistleri, fosfodiesteraz–5 [PDE5] inhibitörleri) telefonla nasıl kullanacakları ve olası yan etkiler anlatılarak başlanılabilir.

Riosiguat ve seleksipag için daha sık doz titrasyon viziti gerekmektedir, yine de, endikasyon varlığında telefon vizitleri ile sıkı takip edilerek bu ilaçlar da başlanabilir. Yüksek riskli hastalarda yeni intravenöz veya subkutan treprostinil başlanması ise, yan etki izlemi, doz titrasyonu, hasta ve yakınlarının eğitim süreçlerini içerdiğinden hastaneye yatış gerektirmektedir.

2015 Avrupa Solunum ve Avrupa Kardiyoloji Derneklerinin (ERS/ESC) kılavuz önerileri doğrultusunda kliniği stabil olan PAH ve KTEPH hastaları, sağ kalp yetersizliği bulguları ön planda olmadığı sürece, 3–6 aylık aralıklarla izlenmektedir (103). Bu yaklaşım kanıta dayalı olmayıp uzman görüşünü yansıtsa da, PAH hastalarının kırılgan yapısı, tedaviye yanıtın öngörülememesi ve tanı konmuş hastalarda hastalığın ilerleme riskinin devam etmesi nedeniyle önemlidir. Bu gerekçelerle, pandemi koşullarında da risk algoritmalarının önerdiği yakın izlem geçerlidir.

Diğer taraftan, sağlık merkezlerine başvururken COVID-19 enfeksiyonuna yakalanma riski nedeniyle hastalar gereksiz seyahat etmekten kaçınmaları ve sosyal mesafelerini korumaları konusunda uyarılmalıdır. PAH hastasını izleyen klinisyen, hastanın vizitinin klinikte mi yoksa uzaktan telefonla mı yapılmasının uygun olacağına karar vermelidir.

Dünyada pek çok uzman PAH merkezi, COVID-19 pandemisi sırasında hastaların telefonla veya video konferansla takip edildiği teletıp sistemini uygulamaya başlamıştır. Bu sistemin hastanın fizik muayenesini yapmaya olanak vermemesi, tanı testlerinin uygulanamaması gibi kısıtlılıkları olmakla birlikte, hastalar semptom ve bulgularını tarif edebilirler ve bu da tedavi için yol gösterici olabilir.

Salgın döneminde, rutin izlemde uygulanan ekokardiyografi, 6 dakika yürüme testi, sağ kalp kateterizasyonu ve laboratuvar incelemeleri (BNP, NT- proBNP gibi), klinik durumu stabil, düşük riskli hastalarda daha az sıklıkta (3–6 aydan daha uzun sürede bir) yapılabilir.

Klinik kötüleşme durumunda, sağ kalp yetersizliği bulguları ortaya çıkan hastalarda klinik vizitler planlanabilir. Yine KTEPH hastalarında veya atriyal fibrilasyon gibi eşlik eden hastalıklar nedeniyle oral antikoagülan olarak varfarin kullanan hastalarda, düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) veya yeni oral antikoagülanlara (DOAK) geçilerek INR takibi gerekliliği ortadan kaldırılabilir.

Özetle, klinik uygulama ve tedavi şemasını değiştirmeyecek durumlarda ve stabil hastalarda ekokardiyografi dahil tüm testler azaltılmalıdır.PAH tanısı ile izlenen kliniği kötüleşen hastalarda, sağ kalp yetersizliğinin ilerlemesi, sepsis, iskemi yanısıra COVID-19 enfeksiyonunun ağırlaşması sözkonusu olabilir. Bu durumda özellikle ateş, öksürük, kas ve eklem ağrısı, halsizlik ve nefes darlığı tabloya eklenir (%3–31) (80, 97).

Pandemi süresince ateşi yükselen bir PAH hastasında öncelikle COVID-19 enfeksiyonu olduğu varsayılmalıdır. Solunum kötüleşmesi ile hastaneye yatırılan PAH hastalarında en sık sorumlu nedenlerden biri pnömonidir. COVID-19'da sıklıkla pnömoniyle seyretmektedir. Dolayısıyla, genel durumu kötüleşen PAH hastaları mutlaka COVID-19 açısından değerlendirilmeli ve test edilmelidir.

Sistemik enfeksiyona bağlı kötüleşen sağ kalp yetersizliği , PAH hastalarında sık karşılaşılan bir tablodur. COVID-19 tanısı alan PAH hastalarında bu tablonun gelişme sıklığına ilişkin elimizde veri bulunmamaktadır. Ancak COVID-19'un, komorbiditesi olan kişilerde ağır ve ölümcül seyretmesi nedeni ile PAH hastalarında da mortalite riskinin yüksek olabileceği düşünülmektedir. Yüksek ateşi olan PAH hastasında, salgın döneminde COVID-19 enfeksiyonu yüksek olasılıklı olmakla birlikte, bakteriyel enfeksiyon veya süperenfeksiyon da kolaylaştırıcı veya tabloya katkıda bulunuyor olabilir. Bu nedenle; PAH hastasında ampirik, geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi de başlanması uygun olur.

Salgının başlangıcında COVID-19 hastalarında genel olarak erken entübasyon tercih edilirken, ilerleyen dönemlerde bu stratejiden uzaklaşılmış ve gerekli olmadıkça erken entübasyondan kaçınılmıştır. Erken entübasyon PAH hastalarında da tercih edilmeyen bir durumdur. COVID-19 pnömonisi gelişen PAH hastalarında hipoksi ve sistemik

enflamatuvar yanıt sendromu tedavisi zor bir durumdur. Çoğu PAH hastasında tablo büyük olasılıkla ARDS gelişimi ile sonuçlanır.

Bu durumda, solunum desteğinin yönetimi kendine özgü birtakım zorluklar içermektedir. Sağ kalp yetersizliğini kötüleştirmesi ve viral yayılımı hızlandırması nedeniyle BiPAP, CPAP uygulanması önerilmemektedir.

Onun yerine nazal kanül ile yüksek akımlı oksijen desteği önerilebilir. Erken ve uygun olmayan bir entübasyon PAH hastalarında ölümcül olabilir. Ekstübasyon ve ekstübasyon sonrası tedavi yönetimi de birtakım zorluklar barındırmaktadır. Sistemik kan basıncı sistemik vazopresörlerle desteklenmelidir. Bu konuda öne çıkan bir ajan yoktur.

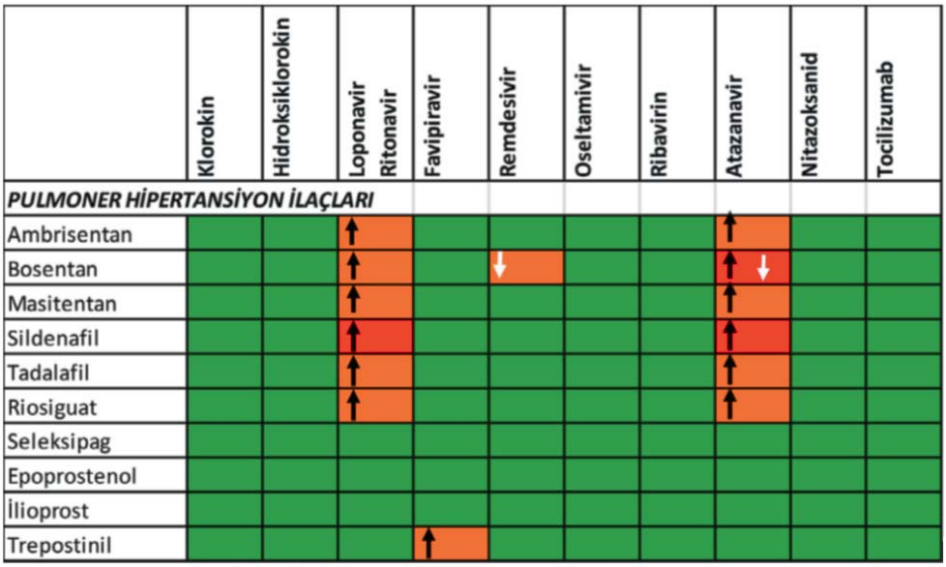
Şok gelişen hastalar PAH'a özel tedavilerin devamı ve uygulanma yolu konusunda PAH konusunda deneyimli merkezlere ulaştırılmalıdır. Kliniği kötüleşen, hipotansiyon gelişen entübe hastalarda inhale nitrik oksit düşünülmelidir. Fosfodiesteraz5- inhibitörleri (PDE5-inh.) veya riosiguat gibi ilaçların da kan basıncını düşürebileceği akıldan çıkarılmamalıdır. Oral tedavi alamayanlarda İnhaler iloprost tercih edilebilir. Sağ kalp yetersizliği gelişmiş, tedavinin yoğunlaştırılması gereken hastalarda intravenöz veya subkutan prostasiklin tedavilerine geciktirilmeden başlanmalıdır.

PAH'lı ve COVID-19 tanısı alan ve bu nedenle hayatını kaybeden hasta sayısının beklenenin aksine az olmasını, bu hastaların salgının başlangıcından itibaren kendiyalıtımlarını yeterince sağlayabilmelerine, var olan pulmoner vaskülopatinin paradoksik koruyucu etkisine ve tedavide kullanılan PAH spesifik ilaçların koruyucu etkisi olabileceğine bağlamışlardır (104). COVID-19 için bugüne kadar onay almış özel bir ilaç yoktur.

Tablo 13'de PAH spesifik ilaçların COVID-19 tedavisinde denenen/kullanılan ilaçlarla etkileşimi ve ilaç uygulamalarının nasıl olması gerektiğinde dair öneriler özetlenmiştir Tablo 13. (105).

Tablo 13. COVID-19 tedavi amaçlı ajanlar ile PAH spesifik ilaçlar arasında etkileşim

COVID-19 tedavi amaçlı ajanlar ile PAH spesifik ilaçlar arasında etkileşim



Kırmızı: İlaç-ilaç etkileşim riski yüksek, birlikte uygulanmamalı.
Turuncu: İlaç-ilaç etkileşim riski bulunmakla birlikte yakın takip ile uygulanabilir.
Yeşil: İlaç-ilaç etkileşimi riski bulunmamaktadır.
↑ COVID-19 deneysel tedavi ilacı ile birlikte kullanılan ilacın plazma dozu/etkinliği artmaktadır.
↓ COVID-19 deneysel tedavi ilacı ile birlikte kullanılan ilacın plazma dozu/etkinliği azalmaktadır.

GİRİŞİMSEL LABORATUARI

COVID-19 pandemisinde girişimsel kardiyoloji laboratuvarının kullanımı

A) Elektif işlemler

Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı'nın almış olduğu önlemler doğrultusunda; acil hastalar dışındaki elektif işlemler pandemi süresince ertelenmektedir. Bu açıdan değerlendirildiğinde girişimsel kardiyoloji alanındaki ertelenebilecek elektif işlemler aşağıdaki gibi sıralanabilir:

- Asemptomatik veya kararlı koroner arter hastasında koroner anjiyografi, perkütan koroner girişimler
- Transkateter yöntemle ASD/PFO/VSD kapatılması
- Aort koarktasyonuna endovasküler girişim
- Pulmoner hipertansiyon takibinde sağ ve sol kalp kateterizasyonu
- Sol atriyal appendiks kapatılması veya paravalvüler kaçak kapatılması

gibi kompleks yapısal işlemler,
- İliyofemoral hastalık için endovasküler periferik işlemler
- Hemodinamik olarak stabil ve semptomları hafif seyreden ciddi aort darlığına TAVI
- Karotis arter hastalığına yönelik endovasküler girişimler (akut inmeyi takiben erken girişim gerektiren semptomatik karotis darlığı hariç) Elektif işlemlerin koruma amacıyla ertelenmesi önerilir.

B) Acil işlemler

- Öncelikle tedavi stratejisini belirlerken sağlık personeline ve diğer hastalara COVID-19 yayılım risklerinin göz önünde bulundurulması gerekir. Hastaların şüpheli veya kesin "COVID-19 pozitif olgu" sınıfına girip girmedikleri hemen belirlenmelidir. İlk test negatif olsa bile akciğer tutulumunun belirgin olduğu olgular bildirildiği için gerekirse akciğer BT çekilerek karar verilmelidir (106, 107).
- Sağlık personelinin korunması ve ekipteki kişilerin planlanan işlemin tipi ve görevlilerin üstlendiği role göre gerekli tüm ekipmanlara sahip olması mutlaka gereklidir. Bu konuda kişisel koruyucu malzemenin Şekil 2, 3, 4'de belirtildiği gibi sağlanmış olması gereklidir (108).
- Solunum yoluyla bulaş olasılığı yüksek bireylerin işleme alındığı laboratuvarların "negatif basınçlı" olması önerilmektedir. Bununla birlikte ülkemizde yalnızca sınırlı merkezlerde böyle bir laboratuvar bulunmaktadır. Bu şartlarda, özellikle negatif basınçlı laboratuvarların bulunmadığı merkezlerde, mümkünse olası COVID-19 hastalarının il içinde belirlenmiş olan bir merkeze gönderilmesi uygun olacaktır.
- Negatif basınçlı laboratuvarların olmaması ve aksine laboratuvarların pozitif basınçla havalandırılması sebebiyle kateter laboratuvarındaki ortam havası dışarı çıkabilmektedir. Laboratuvarların havalandırma ve filtreleme sistemleri sağlık merkezlerindeki "biyomedikal" birimleri ile birlikte gözden geçirilmeli pozitif basınçlı laboratuvarlarda COVID-19 şüpheli hastalara işlem yaparken merkezi havalandırma durdurulmalıdır.
- Kateter laboratuvarının bulaş riski yüksek bir bölge olması sebebiyle, işlem sırasında laboratuvar içinde ve hatta kumanda odasında sadece gerekli olan personelin bulundurulması gerekir. Bu sayede koruyucu malzemeden de tasarruf edilmiş olur.

- Girişimi yapacak kardiyolog (Şekil 2 de) belirtildiği gibi kişisel koruyucu kıyafetlerin giyme ve çıkarma sıralamalarını işlem öncesi tekrar gözden geçirmelidir. Gözlük, yüz koruma siperliği ve PPF2 maske altında buğulanmaya bağlı görüş netliğinin bozulup, manipülasyonda güçlük yaşanmaması için bu koruyucuların yüze iyice oturmasına özen gösterilmelidir.
- Hasta yoğunluğunun fazla olduğu merkezlerde olası veya kesin COVID-19 hastalarının işlemlerinden sonra kateter laboratuvarının sterilizasyon işlemi için gereken süre uygulanacak tedavi stratejisinde hesaba katılmalıdır.
- Bugün için bilinenler; ultraviyole ışığı, 30 dk. boyunca ≥56 °C sıcaklığa maruz kalma, dietil eter, %75'lik etanol, klorin içeren dezenfektanlar, perasetik asit ve kloroformun SARS-CoV-2'yi etkin biçimde inaktive edebildiğidir. Klorheksidinin ise etkisiz olduğu gösterilmiştir(109).
- Hastaların bölümler arası transfer planı (örneğin hangi asansörleri kullanacağı vs.) önceden belirlenmelidir.
- Genel olarak pandemi süresince mümkün olabildiğince "konservatif yaklaşım" ön planda tutulmalıdır.

Pandemi döneminde ST yükselmeli MI (STEMI) tanısı konan hastalar için bulaş riskini en aza indirecek uygun koşulların sağlandığı anjiyografi laboratuvarı her an hazır bulundurulmalıdır. Bu dönemde, acil servise başvuran her STEMI hastası, COVID-19 pozitifliği açısından mutlaka ayrıntılı sorgulanmalı ve mevcut protokollere göre tanısal testler istenmelidir. Ancak AKS tanısı kesin ve Tablo 2'de gösterilen yüksek risk kriterleri mevcut ise; COVID-19 pozitif bir hasta gerekli maksimum önlemler altında girişimsel işleme alınabilir. Yukarıda vurgulandığı şekilde bu hastaların özel olarak ayrılmış bir laborauvarda işleme alınması, bu şekilde bir laboratuvarın olmadığı kurumlarda hastanın "bu amaçla ayrılmış" laboratuvarı olan bir hastaneye nakledilmesi düşünülmelidir. Ağır pnömoni tablosu olan kesin COVID-19 hastasında girişimsel işlemlerin ertelenmesi düşünülmelidir.

Yoğun COVID-19 gündemi ve hasta yükü altında, yapısal kalp hastalıklarına yönelik girişimler sıklıkla ertelenmektedir. Bu hastalıkların önemli bir bölümü girişim açısından "acil" değildir. Sadece ciddi aort darlığı ile birlikte tedaviye dirençli NYHA sınıf III–IV semptomları veya tekrarlayan

senkop atakları olan hastalara planlanan girişim ertelenmemelidir. Bu hastalarda yatış ve yoğun bakım işgal süreleri ile temas eden personelin daha az olması sebebiyle COVID-19 sürecinde transkateter aort kapak replasmanın (TAVI) tercih edilmesi daha akılcıdır. Bir başka "en kısa zamanda" müdahale gerektiren yapısal kalp kapak hastalığı ciddi mitral darlığıdır. Tedaviye dirençli ve NYHA sınıf III–IV semptomları olan ciddi mitral darlığı varlığında; ayrıca ciddi mitral darlığı olan gebelerde işlem ertelenmemelidir. Tüm bu hastalarda tekrarlayan testler ile hastanın COVID-19 "negatif" olduğunun ortaya konması, işlemlerin mümkün olduğu kadar genel anestezi ve TÖE olmadan gerçekleştirilmesi, hastane yatışlarının mümkün olan en kısa sürede tutulması gerekir. COVID-19 "pozitif" hastaların ise tercihen bu hastalara "atanmış" laboratuvarı olan merkezlere gönderilmesi gerekmektedir. Diğer yandan ciddi aort darlığı ve sınıf II–III semptomları olan hastaların "uzaktan da olsa" semptomatik durumlarının izlenmesi önerilir.

EKG, EKOKARDİYOGRAFİ, EFOR, HOLTER

Pandemi sebebiyle kardiyoloji laboratuarlarında yapılacak tüm çalışmalarda öncelikle bulaş konusuna azami dikkat gösterilmesi gereklidir. Efor testi olası pandemi hastasının damlacık yoluyla enfeksiyon yaymasının aşırı olacağı bir ortam yaratır. Tansiyon ve ritm holter cihazlarının manşon ve kablolarının dikkatle dezenfekte edilmesi gerekir. Tedavi amacıyla verilen bazı ilaçların özellikle QT süresini uzatması bunun ve gelişebilecek malign aritmilerin takibi amacıyla EKG takibi gerekir. Ritm takibinin yoğun bakımda mümkün olduğu kadar monitörle yapılması, COVID-19 pozitif hastaların takibi amacıyla kullanılan EKG cihazı ayrılması uygun olur. Pandemi sırasında gereksinimi duyulan ölçülen QT süresinin nabıza göre doğrulanması cep telefonlarına indirilen basit bir program aracılığıyla sürratle yapılabilir. Böylece Bazett formülü ile her defa hesaplanmasına gerek kalmaz.

Kardiyovasküler hastalıklar, COVID-19 hastalarında, hem risk faktörü, hem de sonuç olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu hastaların yönetiminde ayırıcı tanıda kardiyak komplikasyonların saptanmasında ekokardiyografi kolay uygulanabilir, hızlı ve yatak başı yapılabilir yöntem olması sebebiyle öne çıkmaktadır. Doktorun ve yardımcılarının tetkik sırasında hastayla

yakın temas olması nedeniyle önemli bir bulaş riski oluşturmaktadır. Mümkün olan en kısa sürede, en az temas ve uygun korunma yöntemleri ile işlemin yapılması gereklidir. TTE, COVID-19 hastalarında rutin olarak yapılmamalıdır.

Hasta eko cihazının olduğu yere taşınırken bulaştırıcı olabileceği için COVID-19 yoğun bakımının eko cihazı ayrılmalı ve yoğun bakımda bırakılmalıdır. Cihazın, problarının, EKG kablolarının kontamine olacağı dikkate alınmalıdır. Yapılacak görüntüleme işlemi tedaviyi, hasta yönetimini değiştirmeyecek ise yapılmamalıdır. Önemli klinik endikasyonlar dahilinde bir kez ekokardiyografi yapılan hastalarda klinik gidişatta belirgin değişiklik yoksa ekokardiyografinin tekrarından kaçınılmalıdır. Akut koroner sendrom ön tanısı ile invaziv koroner anjiyografi yapılan hastalarda ventrikülografi yapılması, sol ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesi açısından ekokardiyografi ihtiyacını ortadan kaldırabilir.

COVID-19 şüpheli ya da tanılı hastalarda TÖE en riskli işlemler kategorisindedir. TÖE, diğer endoskopik işlemlerde olduğu gibi aerosol oluşumuna neden olur ve hava yoluyla büyük miktarda virüs yayılım riskine sahiptir. Bu nedenle TÖE endikasyonları çok iyi değerlendirilmeli ve çok gerekli olmadıkça ertelenmeli veya iptal edilmelidir. Mümkünse TÖE'nin endoskopi için önerildiği şekilde negatif basınçlı odalarda yapılmalıdır (110, 111).

COVID-19 tanılı hastalarda EKO endikasyonlarındaki temel prensipler Tablo 14'de özetlenmiştir.

Tablo 14. COVID-19 Hastalarında EKO endikasyonları

Yatakbaşı EKO şu durumlarda yapılır
• Troponin düzeyinde, belirgin yükselme
• Şok tablosu
• Yeni tanı kalp yetersizliği
• Yeni ısrarcı aritmi
• Önemli elektrokardiyografik değişiklikler
• Yeni gelişen sol ventrikül fonksiyon bozukluğu
• Yoğun bakım takibinde sağ kalp yetmezliği bulguları varsa
• TÖE, çok gerekli durumlar dışında yapılmamalıdır

(Aerosol oluşumuna bağlı yüksek bulaş riski nedeniyle)

COVID-19 hastalarında, tanı amaçlı kullanılan görüntüleme yöntemi akciğer grafisi ve toraks BT'dir. Diğer taraftan BT kardiyak kökenli pek çok sorunun cevabını da verebilir. Hastada daha önceden mevcut olan kalp hastalığının bulguları görülebileceği gibi COVID-19'a bağlı kardiyak komplikasyonların bulguları da saptanabilir. Bilindiği gibi virütik enfeksiyonun tanısında düşük radyasyonlu BT tercih ediliyor. Koroner iskemi düşünülen hastada aynı seansta böbrek fonksiyonları normal ise koroner görüntüleme de yapılabilir.

Atriyal fibrilasyonu gelişip kardiyoversiyon planlanan ya da tromboembolik olay ile başvuran hastalarda kontrast kullanarak uygun fazda yapılacak olan görüntüleme ile BTde intrakardiyak trombüsler görüntülünebilir. Tanı amaçlı Pulmoner ventilasyon-perfüzyon sintigrafisinin kullanılması, damlacık kaynaklı bulaş riski nedeniyle önerilmemektedir. Sintigrafi, sadece pulmoner BT anjiyografinin kontrendike olduğu hastalarda, enstalasyon fazı olmaksızın, tek başına perfüzyon sintigrafisi şeklinde önerilmektedir.

Kılavuzlarda bahsedilen bir diğer konu da ideal ekokardiyografi pozisyonunun ne olduğudur. Hastanın sol yana yattığı ve doktorun hastanın sağında olduğu pozisyonlar tercih edilmesi öneriliyor. Ancak eskiden beri bazı otörlerce bu pozisyon tercih edilmesine karşılık bazı otörler de hastanın sol tarafında görüntü alma yöntemini kullanıyor. Bu şekilde hastadan daha uzakta olma hastaya vücut teması yapmamak mümkün olmaktadır, ancak hastanın ekspiryum havasının bu pozisyonda işlemi yapan doktora yönelteceği de kesindir. Hastanın maske taktığı dikkate alınırsa operatörün alışkın olduğu yönteme karışmamakla birlikte hastanın ekokardiyografiyi uygulayan kişi ile yüz yüze soluması engellenmiş olacağı için bulaş riski daha az olacağı kılavuz önerisinden bahsetmeden geçemeyeceğiz (112).

Görüntüleme, virüs yayılımının önlenmesinde kullanılan kurallara uyularak yapılmalıdır. Çok dikkatli ve sık el yıkanması hayatidir. Kişisel korunma ekipmanlarının (KKE) kullanım ilkeleri hastaların risk kategorisine ve yapılacak işleme göre farklılık göstermektedir. Buna azami dikkat edilmelidir.

Hastaların risk kategorisi aşağıdaki şekilde tanımlanmıştır.

Düşük risk, semptomu ve riskli teması olmayan, negatif virüs testi olan ve COVID-19 riski düşük bölgelerde bulunan hastaları,

Orta derecede riskspesifik olmayan, belirsiz semptomları olan hastaları veya COVID-19 riski orta veya yüksek olan bölgelerde bulunan semptomsuz hastaları,

Yüksek derecede riskise tipik semptomları olan veya COVID-19 tanısı konan hastaları içermektedir (115).

KKE tipleri aşağıdaki şekilde sınıflandırılabilir:

Standart önemler: El yıkama, el dezenfeksiyonu ve eldiven kullanımı. Damlacık önlemleri: Tek kullanımlık önlük, eldiven, bone, maske, göz koruma (siperlik).

Partikül (Aerosol) önlemleri: Damlacık önlemlerine ek olarak özel maskeler (N-95 veya FFP2) ve galoş.

COVID-19 şüphesi veya tanısı olmayan hastalara uygulanacak olan TÖE işlemi sırasında standart önlemlere ek olarak damlacık önlemlerini de uygulamalıdır Tablo 14.

Eko cihazı ve ekipmanlarının nasıl kullanılacağı bulaştan nasıl korunacağı, çalışılan merkezin alt yapısına, hasta sıklığına ve erişim şartlarına göre değişebilir. Yayılımın önlenmesinde, kullanılan ekipmanın korunmasının büyük öneme sahip olduğu dikkatten uzak tutulmamalıdır. Prob ve cihaz konsolunu tek kullanımlık plastikle kaplamak, hastanın bulunduğu alanı, saydam bir plastik ile ayırmak, şüpheli veya kesin tanılı olgularda kullanılmak üzere cihazları ayırmak, cihaz kontaminasyonunu azaltmada uygulanabilecek yöntemlerdir.

Ekokardiyografi cihazının üzerindeki, EKG kabloları, 3B prob, TÖE probu ya da lineer prob gibi kullanılmayan eklerini kontaminasyon riskini azaltmak için kaldırılması önerilmektedir. Ekokardiyografi cihazları ve

problar firmasının önerdiği dezenfektanla temizlenmelidir. İdeal olarak temizlik işlemi hasta odasında yapıldıktan sonra, koridorda tekrarlanmalıdır. Küçük ve taşınabilir cihazların temizlenmesi daha kolay olmakla birlikte, uygun kalitede görüntü sağlamayacak cihazlar tercih edilmemelidir.

TÖE probları da hasta odasında iken temizlenmeli, daha sonra kapalı bir sistem içerisinde cihazın firmasının önerdiği dezenfeksiyon işlemi için uygun mekana taşınmalıdır. Probların dezenfeksiyonunda alkol içermeyen dezenfektanlar tercih edilmelidir Tablo 15.

Tablo 15. Transtorasik ekokardiyografi ve transözofajiyal ekokardiyografi sırasında alınması gereken önlemler

Kontaminasyon Riski	**El yıkama**	**Cerrahi maske, eldiven**	**Koruyucu önlük, gözlük**	**Koruyucu başlık**	**Görüntülemenin kapsamı**	**Ekipman korunması**
Düşük	Zorunlu	Zorunlu			Tam	
TTE			Olmayabilir	Yok		Yok
TÖE			İyi olur	İyi olur		Hastaya yakın parçalar
Orta	Zorunlu	Zorunlu			Tam iyi olur	
TTE			İyi olur	Yok		Korunmalı
TÖE			Zorunlu	Zorunlu		Hastaya yakın parçalar
Yüksek (COVİD-19 +)	Zorunlu	Zorunlu maske (PPF2), Çift eldiven	Zorunlu	Zorunlu	Problem odaklı	Tam Korunma

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020 (Accessed on February 12, 2020).
2. Centers for Disease Control and Prevention. 2019 Novel coronavirus, Wuhan, China. Information for Healthcare Professionals.https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/hcp/index.html (Accessed on February 14, 2020).
3. World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV) technical guidance. https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance (Accessed on February 14, 2020).
4. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 24 February 2020 https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---24-february-2020 (Accessed on February 26, 2020).
5. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. The Lancet, 395(10223); (2020). 507-513.
6. Zhang C, Wu Z, Li JW, Zhao H, et al. (2020). The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID- 19 and Interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist Tocilizumab may be the key to reduce the mortality. Int J ofAntimicrobial Agents, doi:10.1016/j.ijantimicag. 2020.105954.
7. Tang N, Li D, Wang X, et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. Journal of Thrombosis and Haemostasis. Doi: 10.1111/jth. (2020). 14768
8. Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID_19. Journal of Thrombosis and Haemostasis.https://doi.org/10.1111/jth.14810 Doi: 10.1111/jth. (2020). 14810.
9. Xiong TY, Redwood S, Prendergast B, Chen M. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. Eur-Heart J Mar 18. [Epub ahead of print], doi: 10.1093/eurheartj/ehaa. 2020.231.

10. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. JAMA Cardiol Mar 27. [Epub ahead of print], doi: 10.1001/jamacardio.2020.2020 .1286.
11. Wu C, Chen X, Cai Y et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patiens With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. JAMA Intern Med, Published online (2020). March 13.
12. Zhou F, Yu T, Du R et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet, 395(10229): (2020).1054.
13. Guo T, Fan Y, Chen M et al. Association of cardiovascular disease and miyocardial injury with outcomes of patients hospitalized with 2019-coronavirus disease(COVID-19). JAMA Cardiol,Published online (2020).March 27.
14. Hu H, Ma F, Wei X et al Coronavirus fulminant miyocarditis saved with glucocorticoid and human immunoglobulin. Eur Heart J, Published online (2020). March 16.
15. Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G et al (2020). Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). JAMA Cardiol. 2020.Published online March 27
16. Aretz HT. Miyocarditis: The Dallas criteria. Hum Pathol,1987.18:619-624.
17. Alhogbani T. Acute myocarditis associated with novel Middle East respiratory syndrome coron- avirus. Ann Saudi Med. 2016;36(1):78-80.
18. Sala S, Peretto G, Gramegna M, Palmisano A, Villatore A, Vignale D, et al. Acute myocarditis presenting as a reverse Tako-Tsubo syndrome in a patient with SARS-CoV-2 respiratory infection. Eur Heart J Apr 8. [Epub ahead of print], 2020.doi: 10.1093/eurheartj/ ehaa.286.
19. Pulmonary and Cardiac Pathology in Covid-19: The First Autopsy Series from New Orleans.2020. Available at: https://www.medrxiv.org/
20. Tavazzi G, Pellegrini C, Maurelli M, Belliato M, Sciutti F, Bottazzi A, et al. Myocardial localization of coronavirus in COVID-19cardiogenic shock. Eur J Heart Fail 2020 Apr 10. [Epub ahead of print], doi: 10.1002/ejhf.1828.
21. Oudit GY, Kassiri Z, Jiang C, Liu PP, Poutanen SM, Penninger JM, et

al. SARS-koronaviru_s modulation of myocardial ACE2 expres- sion and inflammation in patients with SARS. Eur J Clin Invest 2009;39: 618–25.
22. Zeng JH, Liu Y, Yuan J, Wang F, Wu W, et al. First Case of COVID-19 Infection with Fulminant Myocarditis Complication: CaseReport and Insights. Preprints Mar 11, 2020. [Epub ahead of print], doi: 10.20944/preprints 2020.03.0180.v1.
23. WF, Tang X, Zhao XX. An 'asymptomatic' driver with COVID-19: atypical suspected myocarditis by SARS-CoV-2. 2020.Available at: file:///Users/minideniz/Downloads/cdt-10-02-242.pdf. Accessed Apr 27
24. Ma KL, Liu ZH, Cao CF, Liu MK, Liao J, Zou JB, et al. COVID-19 Myocarditis and Severity Factors: An Adult Cohort Study. MedRxiv 2020 MAR 19. [Epub ahead of print], doi: https://doi.org/10.1101/2020.03.19.20034124.
25. Alida LP, Pankuweit S, Arbustini E, et al. Cur- rent state of knowledge on aetiology, diagnosis,management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European society of cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Disease. Eur Heart J. 2013;34: 2636-48.
26. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treat- ment of acute and chronic heart failure 2012: the Task Force for the diagnosis and treat- ment of acute and chronic heart failure 2012 of the European Society of Cardiology. Devel- oped in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA). Eur Heart J. 2012;33:1787-847.
27. ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic Last updated on 21 April 2020. © The European Society of Cardiology.
28. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z. Clinical Characteristicsof 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA 2020 Feb 7. [Epub ahead of print], doi: 10.1001/jama.2020.1585.
29. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 2020;395:497–506.

30. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. Allergy 2020 Feb 19. [Epub ahead of print], doi: 10.1111/all.14238.
31. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature 2020;579:270–3.
32. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. Nat Rev Cardiol 2020 Mar 5. [Epub ahead of print], doi: 10.1038/s41569-020-0360-5.
33. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? Lancet Respir Med 2020 Mar 11. [Epub ahead of print], doi: 10.1016/S2213-2600(20)30116-8.
34. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med 2020 Feb 28. [Epub ahead of print], doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
35. Remuzzi A, Remuzzi G. COVID-19 and Italy: what next? Lancet 2020 Mar 13. [Epub ahead of print], doi: 10.1016/S0140-6736(20)30627-9.
36. 99% of Those Who Died From Virus Had Other Illness, Italy Says-Bloomberg Available at: https://www.bloomberg.com/news/articles/2020-03-18/99-of-those-who-died-from-virus-had-other-illness-italy-says. 2020.Accessed Mar 23
37. Palmieri L, Andrianou X, Bella A, Bellino S, Boros S, Canevelli M, et al. Characteristics of COVID-19 patients dying in Italy Reportbased on available data on March 20th, 2020. COVID-19 Surveillance Group. 2020.Available at:https://www. epicentro.iss.it/ coronavirus/bollettino/Report-COVID-2019,20.marzo.eng.pdf. Accessed Mar 23
38. Leung C. Clinical features of deaths in the novel coronavirus epidemic in China. Rev Med Virol 2020 Mar 16. [Epub ahead of print],doi: 10.1002/rmv.2103.
39. Tocci G, Nati G, Cricelli C, Parretti D, Lapi F, Ferrucci A, et al. Prevalence and control of hypertension in the general practice inItaly: updated analysis of a large database. J Hum Hypertens 2017;31:258–62.
40. Alhawassi TM, Krass I, Pont LG. Prevalence, prescribing and barriers o effective management of hypertension in older populations: a narrative review. J Pharm Policy Pract 2015;8:24.tkd

41. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak inChina: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA 2020 Feb 24.Epub ahead of print], doi: 10.1001/jama.2020.2648.
42. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitorsin Patients with Covid-19. N Engl J Med 2020;382:1653–9.
43. Simone G, Mancusi C. Speculation is not evidence: antihypertensive therapy and COVID-19. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother2020 Apr 1. [Epub ahead of print], doi: 10.1093/ehjcvp/pvaa021.
44. Patel AB, Verma A. COVID-19 and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers: What Is theEvidence? JAMA 2020 Mar 24. [Epub ahead of print], doi: 10.1001/jama.2020.4812.
45. Remuzzi A, Remuzzi G. COVID-19 and Italy: what next?. Lancet 2020; 395: 1225–8.
46. Henry C, Zaizafoun M, Stock E, Ghamande S, Arroliga AC, White HD. Impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors andstatins on viral pneumonia. Proc (Bayl Univ Med Cent) 2018;31:419–23.
47. Aktoz M, Altay H, Aslanger E, Atalar E, Aytekin V, Baykan AO, et al. Consensus Report from Turkish Society of Cardiology: COVID-19 and Cardiovascular Diseases. What cardiologists should know. (25th March 2020). [Article in Turkish] Turk Kardiyol DernArs 2020;48:1–48.
48. ESH UPDATE ON COVID-19. European Society of Hypertension. Available at: https://www.eshonline.org/spotlights/esh-stabtement-on-covid-19-2/. 2020.Accessed Mar 27
49. UPDATED-COVID-19 and concerns regarding use of cardiovascular medications, including ACEi/ARB/ARNi, low-dose ASA andnonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDS). Available at: https://twitter.com/WHO/status/1240409217997189128?s=20. 2020.Accessed Mar 27
50. Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers. Available at: https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-aceinhibitors-and-ang. 2020.Accessed Mar 27
51. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, et al. Angi-

otensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. Nature 2003;426:450–4.
52. Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. Drug Development Research 2020 Mar 4. [Epubahead of print], doi: 10.1002/ddr.21656
53. Fedson DS. Treating the host response to emerging virus diseases: lessons learned from sepsis, pneumonia, influenza and Ebola. AnnTransl Med 2016;4:421.
54. Deshotels MR, Xia H, Sriramula S, Lazartigues E, Filipeanu CM. Angiotensin II mediates angiotensin converting enzyme type 2internalization and degradation through an angiotensin II type I receptor-dependent mechanism. Hypertension 2014;64:1368–75.
55. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. Intensive Care Med 2020;46:586–90.
56. Laurent S, H Lip GY, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the managementof arterial hypertension. Available at: https:// academic.oup.com/eurheartj/article-abstract/39/33/3021/50791. 2020.Accessed Apr 27,
57. Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M, et al. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients WithCOVID-19 in Washington State. JAMA 2020 Mar 19. [Epub ahead of print], doi: 10.1001/jama.2020.4326.
58. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. JAMA Cardiol 2020 Mar 25. [Epub ahead of print], doi: 10.1001/jamacardio.2020.0950.59.
59. Buzon J, Roignot O, Lemoine S, Perez P, Kimmoun A, Levy B, et al. Takotsubo Cardiomyopathy Triggered by Influenza A Virus. Intern Med 2015;54:2017–9.
60. Zompatori M, Ciccarese F, Fasano L. Overview of current lung imaging in acute respiratory distress syndrome. Eur Respir Rev 2014;23:519–30.
61. 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. Lancet Infect Dis 2020 Feb 24. [Epub ahead of print], doi: 10.1016/S1473-3099(20)30086-4.

62. Karmpaliotis D, Kirtane AJ, Ruisi CP, Polonsky T, Malhotra A, Talmor D, et al. Diagnostic and prognostic utility of brain natriureticPeptide in subjects admitted to the ICU with hypoxic respiratory failure due to noncardiogenic and cardiogenic pulmonary edema.Chest 2007; 131:964–71.
63. Chen C, Zhou Y, Wang DW. SARS-CoV-2: a potential novel etiology of fulminant myocarditis. Herz 2020 Mar 5. [Epub ahead ofprint], doi: 10.1007/s00059-020-04909-z.
64. Luecke T, Pelosi P. Clinical review: Positive end-expiratory pressure and cardiac output. Crit Care 2005;9:607–21.
65. Australia and New Zealand Extracorporeal Membrane Oxygenation (ANZ ECMO) Influenza Investigators, Davies A, Jones D,Bailey M, Beca J, Bellomo R, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for 2009 Influenza A(H1N1) Acute Respiratory Distress Syndrome. JAMA 2009;302:1888–95.
66. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected—interim guidance. Available at: https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acuterespiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected. 2020.Accessed Mar 24
67. Bartlett RH, Ogino MT, Brodie D, McMullan DM, Lorusso R, MacLaren G, et al. Initial ELSO Guidance Document: ECMOfor COVID-19 Patients with Severe Cardiopulmonary Failure. ASAIO J 2020 Mar 30. [Epub ahead of print], doi: 10.1097/MAT.0000000000001173.
68. Australia and New Zealand Extracorporeal Membrane Oxygenation (ANZ ECMO) Influenza Investigators, Davies A, Jones D,Bailey M, Beca J, Bellomo R, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for 2009 Influenza A(H1N1) Acute Respiratory Distress Syndrome. JAMA 2009;302:1888–95.
69. Chatre C, Roubille F, Vernhet H, Jorgensen C, Pers YM. Cardiac Complications Attributed to Chloroquine and Hydroxychloroquine:A Systematic Review of the Literature. Drug Saf 2018;41:919–31.
70. Bouferrache K, Vieillard-Baron A. Acute respiratory distress syndrome, mechanical ventilation, and right ventricular function. CurrOpin Crit Care 2011;17:30–5.
71. Repessé X, Charron C, Vieillard-Baron A. Acute cor pulmonale in

ARDS: rationale for protecting the right ventricle. Chest2015;147:259–65.
72. Zhaowei Zhu et al. Comparison of clinical and imaging features between patients with heart failure and new coronavirus pneumonia during the epidemic. Chinese Journal of Cardiovascular Disease, 2020, 48: Pre-published online.
73. Komiya K, Ishii H, Teramoto S, Takahashi O, Eshima N, Yamaguchi O, et al. Diagnostic utility of C-reactive protein combined withbrain natriuretic peptide in acute pulmonary edema: a cross sectional study. Respir Res 2011;12:83
74. Lakkireddy DR, Chung MK, Gopinathannair R, Patton KK, Gluckman TJ, Turagam M, et al. Guidance for Cardiac Electrophysiology During the Coronavirus (COVID-19) Pandemic from the Heart Rhythm Society COVID-19 Task Force; Electrophysiology Sectionof the American College of Cardiology; and the Electrocardiography and Arrhythmias Committee of the Council on Clinical Cardiology,American Heart Association. Circulation 2020 Mar 31. [Epub ahead of print], doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047063.
75. Hu H, Ma F, Wei X, Fang Y. Coronavirus fulminant myocarditis saved with glucocorticoid and human immunoglobulin. Eur Heart J 2020 Mar 16. [Epub ahead of print], doi: 10.1093/eurheartj/ehaa190.
76. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novelcoronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Res 2020;30:269–71.
77. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. Int J Antimicrob Agents 2020 Mar 20. [Epub ahead of print], doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
78. Tisdale JE, Jaynes HA, Kingery JR, Mourad NA, Trujillo TN, Overholser BR, et al. Development and validation of a risk score topredict QT interval prolongation in hospitalized patients. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2013;6:479–87.
79. Wu CI, Postema PG, Arbelo E, Behr ER, Bezzina CR, Napolitano C, et al. SARS-CoV-2, COVID-19 and inherited arrhythmia syndromes. Heart Rhythm 2020 Mar 31. [Epub ahead of print], doi: 10.1016/j.hrthm.2020.03.024.80.
80. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Char-

acteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med 2020 Feb 28. [Epub ahead of print], doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
81. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet 2020 Mar 28;395:1054–62.
82. Chang JC. TTP-like syndrome: novel concept and molecular pathogenesis of endotheliopathy-associated vascular microthrombotic disease. Thromb J 2018;16:20.
83. Lin L, Lu L, Cao W, Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection-a review of immune changes in patients with viral pneumonia. Emerg Microbes Infect 2020;9:727–32.
84. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia.J Thromb Haemost 2020 Apr 9. [Epub ahead of print], doi: 10.1111/jth.14830.
85. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. Thromb Res 2020 Apr 10. [Epub ahead of print], doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013.
86. Xu J, Wang L, Zhao L, Li F, Liu J, Zhang L, et al. Risk assessment of venous thromboembolism and bleeding in COVID-19 patients. Pulmonology 2020 Mar 14. [Epub ahead of print], doi: 10.21203/rs.3.rs-18340/v1.
87. COVID-19 and Coagulopathy: Frequently Asked Questions. Available at: https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-coagulopathy. 2020.Accessed May 5
88. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, ET AL. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis andmanagement of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Respir J.2019;54:1901647.
89. Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, Li G, Brown JQ, Vander Heide RS. Pulmonary and Cardiac Pathology in Covid-19: The First Autopsy Series from New Orleans. medRxiv 2020 Apr 10. [Epub ahead of print], doi: 10.1101/2020.04.06.20050575
90. Wang J, Hajizadeh N, Moore EE, McIntyre RC, Moore PK, Veress LA, ET AL. Tissue Plasminogen Activator (tPA) Treatment forCOVID-19

Associated Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS): A Case Series. J Thromb Haemost 2020 Apr 8. [Epub ahead of print], doi: 10.1111/jth.14828.
91. Zuckier LS, Moadel RM, Haramati LB, Freeman LM. Diagnostic Evaluation of Pulmonary Embolism During the COVID-19 Pandemic. J Nucl Med 2020;61:630–1.
92. Libby P, Simon DI. Inflammation and thrombosis: The clot thickens. Circulation, 2001.103:1718-1720.
93. Wong CK, Lam CW, Wu AK. Plasma inflammatory cytokines in severe acute respiratory syndrome. Clin Exp Immunol, 2004. 136:95-103.
94. Cameron MJ, Bermejo-Martin JF, Danesh A et al.Human immunopathogenesis of severe acute respiratory syndrome (SARS). Virus Res, (2008). 133:13-9.
95. Kwong JC, Schwartz KL,Campitelli MA et al. Acutemiyocardial infarction afterlaboratory-confirmed inflenzainfection. N Engl Jmed 2018. 378(4):345-353.
96. Chen T, Wu D, Chen H, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. BMJ.2020; 2:m1091. doi:10.1136/ bmj.m1091
97. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK, et al. Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region Case Series. New Eng J Med. March 30, 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2004500. [epub ahead of print].
98. Centers for Disease Control and Prevention. Information for Clinicians on Therapeutic Op- tions for COVID-19 Patients. Updated April 7, 2020. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019 ncov/hcp/therapeutic-options.html/. 2020.Accessed April 8
99. Gamio L. The Workers Who Face the Greatest Coronavirus 2020.Risk. New York Times.
100. Volchenboum SL, Mayampurath A, Goksu- Gursoy G, Edelson DP, Howell MD, Churpek MM. Association Between In-Hospital Critical Illness Events and Outcomes in Patients on the Same Ward. JAMA. 2016;316:2674-5.
101. Emanuel EJ, Persad G, Upshur R, Thome B, Parker M, Glickman A, et al. Fair Allocation of Scarce Medical Resources in the Time of Covid-19. New Eng J Med. March 23, 2020. doi: 10.1056/NEJMsb2005114. [epub ahead of print].

102. Ryan JJ, Melendres Groves L, Zamanian RT, Oudiz RJ, Chakinala M, Rosenzweig EB,et al. Care of patients with pulmonaryhypertension during the Coronavirus (COVID-19) pandemic. Pulmonary Circulation 2020 Mar 30. [Epub ahead of print], doi:10.1177/2045894020920153.
103. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J 2016;37:67–119.
104. Horn EM, Chakinala M, Oudiz R, Joseloff E, Rosenzweig EB. Could pulmonary arterial hypertension patients be at a lower risk from severe COVID-19? Pulmonary Circulation 2020 Apr 27. [Epub ahead of print], doi: 10.1177/2045894020922799.
105. Liverpool Drug Interactions Group 2020; Interactions With Experimental COVID-19 Therapies. Available at: https://www.covid19 druginteractions.org/. Accessed Apr 21, 2020
106. Biondi-Zoccai G, Landoni G, Carnevale R, Cavarretta E, Sciarretta S, Frati G. SARS-CoV-2 and COVID-19: facing the pandemictogether as citizens and cardiovascular practitioners. Minerva Cardioangiol 2020 Mar 9. [Epub ahead of print], doi: 10.23736/S0026-4725.20.05250-0.
107. Liang T. Hand book of COVID-19 Prevention and treatment. Available at: https://video intl.alicdn.com/Handbook %20of%20COVID19%20 Prevention %20 and%20Treatment.pdf. 2020.Accessed Apr 24
108. Romaguera R, Cruz-Gonzales I, Ojeda S, Javier Jiménez-Candil Calvo D, Seara JG, et al. Consensus document of the Interventional Cardiology and Heart Rhythm Associations of the Spanish Society of Cardiology on the management of invasive cardiac procedure rooms during the COVID-19 coronavirus outbreak. Revista Espanola de Cardiologia 2020 Mar 3,. [Epub ahead of print], doi: 10.24875/RECICE.M20000116.
109. Han Y, Zeng H, Jiang H, Yang Y, Yuan Z, Cheng X, et al. CSC Expert Consensus on Principles of Clinical Management of Patients with Severe Emergent Cardiovascular Diseases during the COVID-19 Epidemic. Circulation 2020 Mar 27. [Epub ahead of print], doi10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047011.

110. Zeng J, Huang J, Pan L. How to balance acute myocardial infarction and COVID-19: the protocols from Sichuan Provincial People's Hospital. Intensive Care Med 2020 Mar 11. [Epub ahead of print], doi: 10.1007/s00134-020-05993-9.
111. Zhang L, Fan Y, Lu Z. Experiences and lesson strategies for cardiology from the COVID-19 outbreak in Wuhan, China, by 'on thescene' cardiologists. Eur Heart J 2020 Apr 3. [Epub ahead of print], doi: 10.1093/eurheartj/ehaa266.
112. Skulstad H, Cosyns B, Popescu BA, Galderisi M, Salvo GD, Donal E, et al. COVID-19 pandemic and cardiac imaging: EACVI recommendations on precautions, indications, prioritization, and protection for patients and healthcare personnel. Eur Heart J Car- diovasc Imaging 2020 Apr 3. [Epub ahead of print], doi: 10.1093/ehjci/jeaa072.
113. Kirkpatrick J, MD, Kort S, MD, Hung J, Taub C, Swaminathan M, MD. ASE Statement on Protection of Patients and Echocardiography Service Providers During the 2019 Novel Coronavirus Outbreak. Available at: https://www.asecho.org/ase-statement-covid-19/. 2020. Accessed Apr 28
114. Brigham and Women's Hospital COVID-19 Critical Care Clinical Guidelines. Available at: https://covidprotocols.org/. 2020.Accessed Apr 28,
115. Razai MS, Doerholt K, Ladhani S, Oakeshott P. Coronavirus disease 2019 (covid-19): a guide for UK GPs. BMJ 2020;368:m800

TÜRK TABİPLERİ BİRLİĞİ
BURSA TABİP ODASI

BÖLÜM 31

Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve COVID-19

Dr. Öğr. Gör. Hakkı Caner İNAN [1]
Prof. Dr. Fikret KASAPOĞLU [1]

[1] *Bursa Uludağ Üniversitesi*
Kulak Burun Boğaz Hastalıkları
Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye
[1] *Bursa Uludağ Üniversitesi*
Kulak Burun Boğaz Hastalıkları
Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye
Tel: 0544 265 34 30
Mail:hcinan@uludag.edu.tr

İÇİNDEKİLER

1) Genel bilgiler ve semptomlar
a) Koku ve tat alma bozuklukları

2) Kişisel koruyucu ekipman (KKE), poliklinik muayenesi ve endoskopik işlemler
a) Kişisel koruyucu ekipman (KKE)
b) Poliklinik muayenesi ve endoskopi

3) Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Operasyonları

4) Trakeostomi

Tablo 1. COVID -19 pandemisi döneminde KBB ameliyatlarının sınıflanması

Tablo 2. COVID-19 pandemisi döneminde trakeostomi ameliyatı

Anahtar Kelimeler: COVID-19, kulak burun boğaz hastalıkları, anosmi, endoskopi, trakeostomi.

Keywords: COVID-19, otolaryngologydiseases, anosmia, endoscopy, tracheostomy.

1) Genel bilgiler ve semptomlar

Doğu Asya'dan başlayan ve tüm Dünya'ya hızlı bir şekilde yayılan coronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19), devam eden ve ağır sonuçlara neden olmuş viral bir pandemidir. Bu enfeksiyon ağır akut solunum yetmezliği sendromuna yol açmaktadır. 18 Mayıs 2020 itibariyle tüm dünyada 316,969; ülkemizde ise 4140 ölüme yol açmıştır. Virüs insandan insana damlacık yoluyla veya enfekte yüzeylere temas eden ellerin yüze (burun ve ağız mukozası, göz) sürülmesiyle bulaşabilmektedir. Enfekte bir insana yaklaşık 1 metreden ve daha yakın temas halinde olan kişilere virüs bulaşabilmektedir. Hastalar semptomların ortaya çıkmasından 1-2 gün önce ve semptomların kaybolması arasından geçen süre boyunca virüsü başka bireylere bulaştırabilirler.

Hastalık diğer üst solunum yolu virüslerine benzer bazı semptomlara yol açmaktadır ve bu durumklinik tanıyı zorlaştırmaktadır.[1] En önemli semptomlar: boğaz ağrısı, ateş, kuru öksürük, solunum güçlüğü, kas ve eklem ağrısı, yorgunluk,baş ağrısı, bulantı-kusma ve ishaldir.Bu belirtiler bazen tek başına görülürken çoğunlukla birkaç semptom birlikte ortaya çıkabilmektedir. Daha ciddi vakalarda ağır akut solunum yolu enfeksiyonu, pnömoni ve renal yetmezlik gelişebilir. Bazı bireyler ise asemptomatik taşıyıcı olabilirler.[2] Asemptomatik taşıyıcılık özellikle çocuklarda daha fazla görülmektedir. Çocukların sadece %1-5'inde hastalık semptomatik olmaktadır.[3]

1556 COVID-19 hastasının değerlendirildiği çalışmada hastaların %12,4'ünde boğaz ağrısı, % 3,7'sinde burun tıkanıklığı görülmüştür. Burun akıntısı oldukça nadirdir. Ateş, öksürük ve yorgunluk ise sırasıyla en sık görülen semptomlardır. Kulak burun boğaz hekimleri bu semptomlarla gelen hastalarda COVID-19 açısından dikkatli olmalıdırlar.[4]

a) Koku ve tat alma bozuklukları

Virüsün Avrupa'da yayılmasından sonra artan bir başvuru şikayeti de listeye eklenmiştir. Bu da koku ve tat duyusu bozukluğudur (anosmi ve disgüzi). Hastaların %45-85'inde anosmi ortaya çıkabilmektedir.[5, 6] Kulak burun boğaz hastalıkları açısından, viral üst solunum yolu enfeksiyonları

sonucu ortaya çıkabilen tat ve koku bozukluğu yeni bir durum değildir. Rhinovirüs, EbsteinBarr virüs, parainfluenza virüs ve diğer koronavirüs türleri;burun akıntısına, burun mukozasında ve olfaktör bölgede ödem ile enflamasyona yol açarak olfaktör disfonksiyona yol açabilirler.[7] SARS-Cov-2'in primer yerleşim bölgesi solunum epiteli olduğundan, olfaktör nöroepitelin etkilenmesi şaşırtıcı değildir. COVID-19'da bu diğer virüslerden farklı olarak burun akıntısı şikayeti olmadan, hastalar izole koku alma bozukluğuyla başvurabilirler. [8,9] Bu hastalar COVID-19 tanısı açısından diğer kriterleri taşımadığından gözden kaçabilir ve gizli taşıyıcı olarak hastalığın yayılmasına yol açabilirler.[10]

Avrupa ülkelerinde yapılan çok merkezli bir çalışmada 417 hafif-orta COVID 19 hastası tat ve koku bozukluğu açısından değerlendirilmiştir. Hastalarda görülen en sık belirtiler öksürük, myalji ve tat bozukluğudur. Yüz ağrısı ve burun tıkanıklığı ise diğer kulak burun boğaz semptomlarıdır. Hastaların %88'i tat bozukluğu, %85.6'sı koku bozukluğu bildirmişlerdir. Kadınlarda koku ve tat bozukluğunun daha fazla olduğunu raporlamışlardır.[5] Burun tıkanıklığı ve akıntı şikayeti olmayan hastalarda ani şekilde ortaya çıkan anosmi COVID-19 açısından şüpheli kabul edilmelidir. Gerekli testler yapılarak hastaların izolasyona alınması hastalığın kontrolü açısından önemlidir.Yeni başlayan anosmi ve tat bozukluğu olan hastalarda, oral ve nazal steroidlerin kullanılması önerilmemektedir.[11] Tek şikayeti koku alma bozukluğu olan hastalara evlerinde kalmaları ve diğer belirtiler açısından kendilerini izlemeleri önerilmektedir.

2) Kişisel koruyucu ekipman (KKE), poliklinik muayenesi ve endoskopik işlemler

a) Kişisel koruyucu ekipman (KKE)

Poliklinik muayenelerinde rutin olarak cerrahi maske, göz koruyucu gözlük ve maske takılmalı, uzun kollu giysi/tulum, bone ve eldiven giyilmelidir. Endoskopik otolaringolojik muayenelerde yukarıdakilere ek olarak FFP2/N95 veya N99/FFP3 maske takılması ve tüm yüzü koruyan yüz siperliklerinin kullanılması önerilmektedir.[12, 13] Bazı merkezler partikül penetrasyon oranı %1, yüz burun maksimum akım oranı %2 olan FFP3 maskeleri önermektedirler.[14] Muayene sonrası diğer hasta alınıncaya kadar

belirli bir süre beklenmeli (en az 20 dakika), dezenfeksiyon işlemleri yapılmalıdır. Bekleme odalarında sosyal mesafeye dikkat edilmelidir.

Yüz siperleri, COVID-19 salgını sırasında birçok sağlık çalışanı tarafından yüz bölgesinin ve ağız, göz, burun mukozalarının korunmasını sağlayan kişisel koruyucu ekipmanlarıdır. Yüz siperleri bütün kafanın etrafını sıkı bir şekilde sarmalı ve alınla siper arasında boşluk kalmamalıdır. Tekrar kullanılabilen siperlerde iyi bir sterilizasyon için sünger veya yapışkan materyallerin olmaması gereklidir. Siperin ön kısmına eldivensiz dokunulmamalıdır. Sterilizasyonda 10 dakika %1 sodyum hipoklorit, %75 alkol veya %2 glueraldehit kullanılabilir. En iyi yol ise etilen oksittir. Eğer bunlara ulaşım yoksa güneş ışığında kurutulabilir ve sonrasında eldiven takılarak dezenfektan ile silinebilir.[15]

b) Poliklinik muayenesi ve endoskopi

SARS-CoV-2 esas olarak havayolunda yerleşmektedir. Nazal ve oral kavitede yüksek virüs titreleri tespit edilmiştir. Virüsün solunum epitelindeinflamasyona ve hatta ülserasyona yol açabildiği görülmüştür.[14] Özellikle nazal kavitede boğaza göre daha fazla viral yük gösterilmiştir. Nazal bölgedeki virüs miktarı asemptomatik hastalarda da semptomatik hastalara benzer bulunmuştur.[16] Bu nedenle kulak burun boğaz uzmanları solunum yolu muayenesinde ve ameliyatlarında virüs taşıyan aerosol ve damlacıklar nedeniyle büyük risk altındadırlar.[17]

Hastalar poliklinik muayenesine gelmeden önce ateş, öksürük, göğüs ağrısı, nefes darlığı, baş ağrısı, koku ve tat alma bozukluğu veya yakın zamanda COVID-19 pozitif biriyle yakın temas açısından sorgulanmalıdır. Hastaların poliklinik girişinde ateşi ölçülmelidir.[10] Bütün hastalar ve personel maskeli olmalıdır. Bu semptomlardan herhangi birinin görüldüğü hastalar acil servise veya pandemi polikliniklerine yönlendirilmelidir. Bekleme salonlarında dergi, gazete gibi materyaller bulunmamalıdır. Oturma koltuklarının mesafesi ise en az 1 metre olmalıdır.

Flexible veya rijid endoskop ile nazofarenks ve larenks incelemesi yine KBB doktorları tarafından sıkça yapılan bir uygulamadır. Bu işlem sırasında hastalarda öksürük, hapşırma ortaya çıkabilmekte ve çevreye aerosol ve

damlacık yayılımı olmaktadır. Bu nedenle bu işlemler eğer hayati derecede önemliyse yapılmalıdır. Odada mümkünse hiçbir hasta refakatçisi bulunmamalıdır. İşlem öncesinde topikaldekonjestanlar ve anestezik spreyler öksürük ve hapşırmayı baskılayarak aerosol yayılımını engelleyebilir. İşlem sonrasında eldivenler değiştirilmeli ve eller alkol ile temizlenmelidir. Poliklinik girişlerine mutlaka alkol bazlı dezenfektanlar koyulmalıdır.İki hasta muayenesi arasında oda havalandırılmalı ve en az 15 dakika beklenmelidir.

Hastalık durumu bilinmeyen her hasta COVID-19 pozitif olarak kabul edilmeli ve klinisyen buna göre hareket etmelidir. Muayene sırasında bone, gözlük, FFP2/N95 maske, eldiven, uzun kollu tulum kullanılmalıdır. Acil olmayan kronik KBB hastalıkları nedeniyle takip edilen hastalara mümkünse telefonla ulaşılmalıdır.

3) Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Operasyonları

COVID-19 salgını sırasında yüksek viral yüke maruziyet riski bulunan KBB ameliyatlarının planlanması ve yapılması önemli bir sorun haline gelmiştir.[18] Havayoluyla ilişkili paranazalsinüslerde ve orta kulak boşluğunda dahi virüs partikülleri gösterilmiştir. Bu alanları ilgilendiren operasyonlarda virüs içeren partiküller çevreye saçılabilmektedir.

Avrupa Rinoloji Topluluğu, COVID-19 salgını sırasında acil olmayan bütün KBB ameliyatlarının ertelenmesini önermiştir. Radulescu ve ark.'ları[12] rinoloji alanında sadece sinüzit komplikasyonları, invazivfungal sinüzit, komp-likayona yol açmış mukosel, nazal kavitede yabancı cisim, embolizasyonun yapılamadığı epistaksis ve paranazal sinüs kanserlerinde ameliyat yapılması gerektiğini belirtmişlerdir. Ayrıca 1 aydan daha fazla süredir bekleyen baş boyun kanserli hastalarda gerekli önlemler alınarak ameliyat edilebileceği raporlanmıştır.

Otolojik operasyonlarda ise komplike otomastoidit (lateral sinüs tromboflebiti, fasiyal paralizi), fibrözlabirentit için koklearimplant ve komplikasyona yol açmış kolesteatomların operasyonu acil olarak değerlendirilmiştir.[19] COVID-19 pandemisi boyunca KBB ameliyatlarının sınıflandırması Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. COVID -19 pandemisi döneminde KBB ameliyatlarının sınıflanması

	Acil	Risk değerlendirmesi	Elektif cerrahi
	(Test yapılmalı. Yapılamadıysa COVID-19 pozitif kabul edilmeli)	(COVID-19 testi + toraks BT ile değerlendirilmeli)	(Ertele ve 6-8 hafta sonra tekrar değerlendir)
Rinolojik operasyonlar	-Komplikasyonlu sinüzit -İnvazivfungal sinüzit -Komplikasyonlu mukosel -Burunda yabancı cisim -Kontrol edilmeyen epistaksis	-İnverted papillomlar -Fungal sinüzit -Bası yapmayan mukosel -Komplike BOS rinoresi -Kafa tabanı malign tümörleri	-Kronik rinosinüzit -Oroantral fistül -Benignnazal lezyonlar -Septorinoplasti -Dakriyosistorinos-tomi
Otolojik operasyonlar	-Kovelesan mastoiditler -Kolesteatoma bağlı komplikasyonar	-Komplike olmamış kolesteatom -BOS fistülleri -Fibrözlabirentit için koklear implant	-Timpanoplasti -Otoskleroz cerrahisi
Baş boyun cerrahisi	-Dispne veya kanamaya yol açan tümörler	-Mukozal baş boyun kanserleri -İlerleyici deri kanserleri -Malign tükrük bezi tümörleri	-İyi diferansiye tiroid kanserleri -Benign tükrük bezi tümörleri -Lökoplazik vokal kord lezyonları
Pediatrik otorinolarin-goloji	-Derin boyun enfeksiyonu -Apse -Derin boyun enfeksiyonları -Solunum yolunda yabancı cisim	-Solunum yolunu tam kapatmayan subglottik stenoz -Ossifikan labirentit -Komplike akut otitis media	-Brankial yarık kistleri -Tiroglossal duktus kistleri

Ameliyat öncesi dönemde enfeksiyon belirtileri (ateş, öksürük, baş ağrısı, burun tıkanıklığı olmadan anosmi, tat bozukluğu ve sindirim yolu problemleri) gösteren hastalarda veya havayolunu ve ilişkili kaviteleri içeren ameliyatlarda (orta kulak, paranazal sinüs) hastaların COVID-19 testlerinin yapılması önerilmektedir. Bazı yayınlarda test yapılmayan hastaların enfekte olarak düşünülerek ameliyat edilmeleri tavsiye edilmiştir.

Rutin veya acil ameliyat gereken hastalara, KBB'ye danışılan COVID-19 hastalarına yapılacak müdahalelerde doktorlar sıvı geçirmeyen FFP2/N95 veya FFP3/N99 maske, tek kullanımlık su geçirmez eldiven, tulum şeklinde kıyafet, bone, koruyucu gözlük veya yüz siperleri kullanmalıdır. Cerrahi sırasında iki kat eldiven giyilmesi önerilmektedir. COVID-19 pozitif hastalara işlem yaparken cerrahi ekibin aktif hava temizleyici solunum sistemi (Powered air-purifyingrespirator) kullanması bulaş riskini oldukça düşürecektir. Ameliyat sırasında oda içinde en az sayıda personel bulunmalıdır. Ameliyat sonrası gözlük ve maske harici diğer ekipmanlar ameliyat salonunda enfekte atık çöplerine atılmalıdır. Gözlük ve maske ameliyat salonu dışında çıkartılmalıdır. FFP2/N95 maskeler [8] saat kullanım boyunca etkilidirler. Kısa operasyonlarda bu maskelerin atılmasını engellemek için üzerine cerrahi maske takılması faydalı olur.

Hastaların anestezi sırasında, maske ile ventilasyon yaparken maskenin 2 elle tutulup yüze tam yerleştirilmesi, jet ventilasyon ve yüksek akımlı jet ventilasyondan kaçınılması, endoskopla larenks veya trakea muayenesi sırasında gaz akımının azaltılması ve hatta kesilmesi önerilmektedir. Ameliyat sırasında monopolar, bipolar, radyofrekans, koblatör gibi elektrocerrahi aletler ve lazer dikkatli kullanılmadır. Bu aletlerin kullanılması sonucu ortaya çıkan dumanda virüs partikülleri gösterilmiştir.[20] Drill ve mikrodebrider kullanımından mümkünse kaçınılması gerekmektedir.[19]

4) Trakeostomi

ARDS gelişen COVID-19 hastalarında,invaziv olmayan destek yöntemleri (CPAP, BiPAP, NIV, HFNO) hipoksemiyi düzelterek endotrakealentübasyon gerekliliğini azaltabilir. Fakat bu salgın sırasında birçok hastada invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı görülmüştür. Bu hastalarda uzamış orotrakealentübasyon önemli bir sorun haline gelmektedir. Bazı hastalar

da ekstübasyon girişimleri başarısız olmakta ve hastalar tekrar entübe edilmek zorunda kalmaktadır. Bütün bunlara rağmen COVID-19 hastalarında trakeostominin zamanlaması açısında görüş birliği yoktur. Salgın sürecinde, kulak burun boğaz doktorlarına danışılan konuların çoğunluğunu trakeostomi oluşturmaktadır.[21]

Trakeostomi, hastanın yönetimini kolaylaştırmakta, sedatif ihtiyacını ve ölü boşluğu azaltmaktadır. Trakealsekresyonların daha kolay temizlenmesini sağlayarak solunumu kolaylaştırmakta ve hava yolu direncini azaltmaktadır. Fakat bu işlem sırasında aerosol salınımı nedeniyle sağlık personelleri risk altına girmektedir.

COVID-19 hastalarında ilk 7 gün içinde trakeostomi önerilmemektedir.[22] Bu hastalarda erken dönemde agresif tedavi ve yoğun bakım ihtiyacı olmaktadır. Trakeostominin; hipoksinin, çoklu organ yetmezliğinin ve invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacının düzelmesine etkisi olmamaktadır.

Eğer hastada FiO2% 40'dan az ve PEEP <8, PaO2 / FiO2> 200, basınç desteği <8 cmH2O ise 7 ila 14. gün arasında ekstübasyon başarılabilir. Bu nedenletrakeostomi ertelenmelidir.[23,24] Fakat 7. günde hasta bu kriterlerden uzaksa trakeostomi uygulanabilir. Mattioli ve ark.'ları[23] 2 hafta içerisinde [28] COVID-19 hastasına trakeotomi uygulamışlardır. Perkütan ve cerrahi trakeostomi arasında zamanlama açısından fark görülmemiştir ve ekipte kimsede virüs enfeksiyonu görülmemiştir. Seçilmiş hastalarda, orotrakealentübasyondan sonra 7-14 gün içinde trakeostominin yapılmasını önermişlerdir. Vücut kitle indeksi > 30, kısa boyunlu ve tiroid bez hipertrofisi olan hastalarda perkütandan ziyade cerrahi trakeostomi önerilmektedir.

Trakeostomi ameliyatı sırasında öksürük reflekslerinin ve spontan solunumun baskılanması için tam paralizi durumunda olmalıdırlar. İşlem kapalı havalandırma sistemi olan, antiviral filtreli ve negatif basınçlı salonlarda yapılmalıdır.[2,25] Cerrahi sırasından kullanılan aspiratörler kapalı devre olmalıdır. Endotrakeal tüpün balonunun kesilmemesi için özen gösterilmelidir.Endotrakeal tüp proksimaldenklemp ile sıkıştırılmalı ve kapatılmalıdır. Trakeaya insizyon yapılmadan önce tüp aşağıya itilmeli ve ventilasyon durdurulmalıdır.[10,26] Kaflı ve penceresiz trakeostomikanülü kullanılmalıdır. Kanül yerleştirildikten ve balonu şişirildikten sonra

ventilasyon başlanmalıdır. Virüsün ortama yayılmasını engellemek için trakeostomiye ısı ve nem değiştirici aparat takılmalıdır. Bu yöntem alt solunum yollarından virüsün yayılmasını azaltmaktadır. Ameliyatın süresinin kısaltmak için ekipteki en deneyimli cerrah yapmalıdır.[27] (Tablo 2)

Tablo 2. COVID-19 pandemisi döneminde trakeostomi ameliyatı

1. Trakeostomi açılacak hastalar endikasyon açısından dikkatlice değerlendirilmelidir. En erken 7-14. günde, eğer hastaların ekstübasyon şansı yoksa, trakeostomi açılmalıdır.
2. Operasyon negatif basınçlı odalarda yapılmalıdır. Operasyon ekibi bütün KKE'ları giymelidir. En deneyimli cerrahın operasyonu yapması önerilmektedir.
3. Trakeaya ulaşılınca anesteziste bilgi verilmeli ve hasta tam paralize olmalıdır. Yeterli oksijenizasyon sağlandıktan sonra tüm akımlar kesilmelidir.
4. Endotrakeal tüp klemplenmelidir ve trakeayainsizyon yapılmadan önce karinaya doğru itilmelidir. Kaf iyice şişirilmelidir.
5. Endotrakeal tüpün kafını kesmemeye dikkat edilerek trakeaya pencere açılmalıdır. Endotrakeal tüpün kafı indirilerek pencerenin üstüne doğru direk görüş altında çekilmelidir.
6. Kaflı, penceresiz trakeostomi tüpü kafına zarar vermeden trakeaya yerleştirilmelidir.
7. Trakeostomi tüpünün kafı şişirilmelidir. Devre ve ısın nem değiştiricili aparat takılmalıdır. Sonrasında ventilasyon tekrar başlatılmalıdır.
8. End-tidal volüm kontrol edilerek tüpün doğru olduğu yerde olduğu kontrol edilmelidir. Bu evrede stetoskop ile oskultasyon yapılmamalıdır. Klemplenmiş olan endotrakeal tüp dikkatlice çıkartılmalıdır.
9. Trakeostomi tüpü sütür veya bağlarla sabitlenmelidir. Tüpün değişimi ilk 10 gün yapılmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Cheng X, Liu J, Li N, et al. Otolaryngology Providers Must Be Alert for Patients with Mild and Asymptomatic COVID-19. Otolaryngol Head Neck Surg. 2020;1-2. doi:10.1177/0194599820920649
2. Lavinsky J, Kosugi EM, Baptistella E, et al. An update on COVID-19 for the otorhinolaryngologist - a Brazilian Association of Otolaryngology and Cervicofacial Surgery (ABORL-CCF) Position Statement.Braz J Otorhinolaryngol. 2020;S1808-8694(20): 30037-9.doi:10.1016/j.bjorl.2020.04.002
3. Leboulanger N, Sagardoy T, Akkari M, et al. COVID-19 and ENPediatric otolaryngology during the COVID-19 pandemic. Guidelines of the French Association of Pediatric Otorhinolaryngology (AFOP) and French Society of Otorhinolaryngology (SFORL). Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis. 2020;137(3):177_181. doi:10.1016/j.anorl.2020.04.010
4. Lovato A, de Filippis C. Clinical Presentation of COVID-19: A Systematic Review Focusing on Upper Airway Symptoms. Ear Nose Throat J. 2020;145561320920762. doi:10.1177/0145561320920762
5. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2020;1_11. doi:10.1007/s00405-020-05965-1
6. Zayet S, Klopfenstein T, Mercier J, et al. Contribution of anosmia and dysgeusia for diagnostic of COVID-19 in outpatients. Infection. 2020;1_5. doi:10.1007/s15010-020-01442-3
7. Vaira LA, Salzano G, Fois AG, Piombino P, De Riu G. Potential pathogenesis of ageusia and anosmia in COVID-19 patients. Int Forum Allergy Rhinol. 2020;10.1002/alr.22593. doi:10.1002/alr.22593
8. Lechner M, Chandrasekharan D, Jumani K, et al. Anosmia as a presenting symptom of SARS-CoV-2 infection in healthcare workers - A systematic review of the literature, case series, and recommendations for clinical assessment and management. Rhinology. 2020;10.4193/Rhin20.189. doi:10.4193/Rhin20.189
9. Mermelstein S. Acute anosmia from COVID-19 infection. 2020:1-2. doi:10.1136/practneurol-2020-002583
10. Krajewska J, Krajewski W, Zub K, Zato_ski T. COVID-19 in otolaryn-

gologist practice: a review of current knowledge. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology.* 2020; 1-13. doi:10.1007/s00405-020-05968-y
11. Izquierdo-Dominguez A, Rojas-Lechuga MJ, Mullol J, Alobid I. Olfactory dysfunction in the COVID-19 outbreak. J Investig Allergol Clin Immunol. 2020; 30(5). doi:10.18176/jiaci.0567
12. Radulesco T, Verillaud B, Béquignon E, et al. COVID-19 and rhinology, from the consultation room to the operating theatre. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis. 2020;S1879-7296(20)30103-4. doi:10.1016/j.anorl.2020.04.013
13. Mick P, Murphy R. Aerosol-generating otolaryngology procedures and the need for enhanced PPE during the COVID-19 pandemic: a literature review. J Otolaryngol Head Neck Surg. 2020;49(1):29. doi:10.1186/s40463-020-00424-7
14. Tysome JR, Bhutta MF. COVID-19: Protecting our ENT Workforce. Clin Otolaryngol. 2020;45(3):311_312. doi:10.1111/coa.13542
15. Khan MM, Parab SR. Safety Guidelines for Sterility of Face Shields During COVID 19 Pandemic. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020:1-2. doi:10.1007/s12070-020-01865-2
16. Zou L, Ruan F, Huang M, et al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *N Engl J Med.* 2020;382(12):1177-1179. doi:10.1056/NEJMc2001737
17. Meccariello G, Gallo O. What ENT doctors should know about COVID-19 contagion risks. Head Neck. 2020;42(6):1248_1249. doi:10.1002/hed.26190
18. Gupta A, Arora V, Nair D, et al. Status and strategies for the management of head and neck cancer during COVID-19 pandemic: Indian scenario. Head Neck. 2020;10.1002/hed.26227. doi:10.1002/hed.26227
19. Couloigner V, Schmerber S, Nicollas R, et al. COVID-19 and ENT Surgery. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis. 2020;137(3):161_166. doi:10.1016/j.anorl.2020.04.012
20. Mowbray N, Ansell J, Warren N, Wall P, Torkington J. Is surgical smoke harmful to theater staff? a systematic review. *Surg Endosc.* 2013;27(9):3100-3107. doi:10.1007/s00464-013-2940-5
21. Cui C, Yao Q, Zhang D, et al. Approaching Otolaryngology Patients During the COVID-19 Pandemic. *Otolaryngol Neck Surg. May* 2020:019459982092614. doi:10.1177/0194599820926144
22. Takhar A, Walker A, Tricklebank S, et al. Recommendation of a practical

guideline for safe tracheostomy during the COVID-19 pandemic. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology.* 2020; 1-12 doi:10.1007/s00405-020-05993-x
23. Mattioli F, Fermi M, Ghirelli M, et al. Tracheostomy in the COVID-19 pandemic. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2020;1_3. doi:10.1007/s00405-020-05982-0
24. Heyd CP, Desiato VM, Nguyen SA, et al. Tracheostomy protocols during COVID-19 pandemic. Head Neck. 2020;42(6):1297_1302. doi:10.1002/hed.26192
25. Dharmarajan H, Snyderman CH. Tracheostomy time-out: New safety tool in the setting of COVID-19. Head Neck. 2020;10.1002/hed.26253. doi:10.1002/hed.26253
26. Tay JK, Khoo ML, Loh WS. Surgical Considerations for Tracheostomy During the COVID-19 Pandemic: Lessons Learned From the Severe Acute Respiratory Syndrome Outbreak. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2020;119228:1-2. doi:10.1093/bja/aeh035
27. Orhan SK, Türel NK, Şen C, Aydemir L. COVID Hastalarında Trakeotomi-Öneriler ve Uygulama Videosu.[İnternet]. İstanbul. [erişim 28 Mayıs 2020].https://kbb.org.tr/haber/covd-hastalarinda-trakeotomi-oneriler-veuygu-9317.

BÖLÜM 32

COVID- 19 Pandemisinde Cerrahi

Doç. Dr. Pınar TAŞAR

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi ABD
İletişim: pinartasar@gmail.com

GİRİŞ

Acil Cerrahiler

Elektif Cerrahiler

KAYNAKLAR

Anahtar kelimeler: Covid 19, acil cerrahi, onkolojik cerrahi

Keywords: COVID 19, emergency surgery, oncologic surgery

Dünya sağlık örgütü (WHO) tarafından 2019-nCOV olarak adlandırılan (1) ve tek sarmallı RNA'dan oluşan zarflı virüsün yaptığı COVİD-19 ilişkili pnömoni Çin'in Hubei Eyaleti, Wuhan'daortaya çıktı (2). WHO tarafından hastalık 11 Mart 2020'de pandemi olarak ilan edildi (3).

Hastalık hafif semptomlardan pnömoni gibi ağır solunum sistemi semptomları ve multiorgan yetmezliğine giden bir tablo ile karşımıza çıkabildiği gibi, asemptomatik taşıyıcılarda da bu virüsle enfekte olmuş bireylere rastlanmaktadır. Virüsün yayılımı damlacık yolu ile olup, her hastanın enfeksiyonu, 2 veya 3 kişiye yaydığı düşünülmektedir (4, 5)

COVID-19 hastalarında yaygın laboratuvar bulguları arasında lökopeni, lenfopeni bulunur. Bazı hastalarda yüksek laktat dehidrojenaz, kreatinin kinaz, alanin aminotransferaz ve aspartat aminotransferaz bulunur. COVID-19'lu hastalarda kontrastsız toraks bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülemesi, hastalığın şiddetine göre özellikle erken dönemde normal bulgular saptanırken, ağır vakalarda bilateral multilober konsolidasyon alanları saptanır (6). Klinik tanıyı doğrulamak için viral RNA'nın gerçek zamanlı ters transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu (rRT-PCR) kullanılır. 2019-nCoV'un en hassas tespiti için hem üst hem de alt solunum yolu örneklerinin toplanması ve test edilmesi önerilir. Bronkoalveoler lavaj sıvısı örnekleri en yüksek pozitif oranlara %93 sahiptir. Burun sürüntüleri ve faringeal sürüntü ile virüs tespit oranları sırasıyla % 63 ve % 32'dir (7).

Özellikle hastane yatak ve yoğun bakım yatak sayısının COVİD-19 hastaları için gerekliliği, hem de gelişebilecek çapraz reaksiyonlarla salgının topluma daha kolay yayılabilmesini önlemek amacıyla bu dönemde mümkün olan elektif vakaların ertelenmesi yoluna gidilmiştir. Kanser cerrahisinde ise, dernekler hastanenin pandemi hastanesi olup olmaması, hastane doluluk oranı, hasta ve hastaya ait faktörler göz önünde bulundurularak çeşitli tedavi stratejileri tanımlamışlardır.

Aynı zamanda Covid-19 tanısı alan veya yüksek şüpheli hem acil hem de elektif hastalar için hastanelerde oluşturulan kılavuzlar rehberliğinde sağlık personelleri eğitilmektedir. Bu hastaların onlara özel ayrılmış klinik ve yoğun bakımlarda tıbbi tedavilerinin yapılması sağlanarak, transportları sırasında kullanılacak yollar ve transport araçları belirlenerek, negatif basınçlı ameliyat odalarında gerekli koruyucu ekipmanlarla az sayıda kişiyi içeren ameliyat ekibi ile birlikte ameliyat stratejileri de oluşturulmuştur.

ACİL CERRAHİLER

Herhangi bir acil cerrahi patoloji ile hastaneye getirilen hastalarda mutlaka COVİD-19 semptomları ve temas öyküsü sorgulanmalıdır. Şüpheli semptomları olan hastalardan kontrastsız toraks BT, biyokimyasal tetkikler ve rRT-PCR yapılmalıdır. Acele operasyonlarda (sonuçların çıkması için diğer tedavi yöntemleri ile bir süre beklenebilecek hastalar) test sonuçlarına

göre yüksek şüpheli ve/veya COVİD-19 pozitif hastalar tüm tedavi süreçlerinde gerekli izolasyon kurallarına uyularak ve koruyucu ekipman kullanan sağlık personeli ile birlikte tedavisini tamamlamalıdır. Bu hastalarda ameliyathanelere transport işlemleri, özellikle asansör kullanırken diğer hastaların ve personelin çapraz enfeksiyon riskini en aza indirecek şekilde planlanmalıdır.

Özel bir negatif basınçlı ameliyathane hazırlan-malıdır. Enfeksiyon olasılığını en aza indirmek için öğrenme eğrisinin dışında deneyimli cerrahların ve standart cerrahi prosedürlerin ameliyat süresini azaltması önerilir. Ameliyat öncesi hazırlık için iyi eğitimli ameliyathane hemşireleri ve anestezist olmalıdır. Katılan tüm sağlık personeli için kişisel koruma ekipmanı önerilir (8).

Ameliyat sırasında kullanılabilecek enerji cihazları açısından da uygulamaya dikkat edilmesi gereklidir. Zheng ve ark. enerji cihazları yoluyla kanın aerosol haline getirilmesinin virüs yayılma riski taşıdığını bildirmiştir (9). Bu nedenle enerji cihaz kullanımını minimuma indirmek ve gerekli ise güç ayarının düşürülerek kullanımı sağlanmalıdır.

Aynı zamanda acil minimal invaziv işlemler açısından da tartışmalar devam etmektedir. Laparoskopik cerrahilerin aerosol yayılımına daha fazla neden olarak risk faktörü oluşturduğu düşünülmekle birlikte, ameliyat süresinin kısalması ve hastanede daha kısa kalış süresi gibi avantajları nedeniyle gerekli önlemler alınmak koşuluyla uygulanabileceği yönündedir (10). Güvenli laparoskopi için pnömoperitoneum basıncının düşürülmesi, port giriş yerlerinin küçük insizyonlar yapılarak port kenarından kaçışların önlenmesi ve ultrafiltrasyon (duman tahliye sistemi veya filtreleme) kullanılması önerilmektedir (10)

Ek olarak, hastanın klinik durumu ve yandaş hastalıkları bir bütün halinde değerlendirilerek bazı acil ameliyatlar alternatif tedavi ile değiştirilebilir. Bu stratejiler ameliyat ekiplerinin diğer acil ameliyatlara etkin bir şekilde tahsis edilmesini sağlar ve ameliyathanelerin kullanım sıklığını azaltabilir (11).

Tablo 1'de Amerikan Cerrahlar Derneğinin bazı acil cerrahiler için uygulanabilecek alternatif tedavi yöntemleri verilmiştir (12)

Tablo 1: *Bazı spesifik durumlarda uygulanabilecek alternatif tedavi yöntemleri (12)*

Akut Hemoroidal Tromboz	Mümkün olduğunda, ayaktan lokal anestezi altında tedavi uygun olabilir. Acil cerrahi prosedürler genellikle önemli kanama veya ameliyat dışı önlemlere yanıt vermeyen hastalık için ayrılmalıdır.
Perianal Abse	Yüzeysel ve lokalize perianal apseler lokal anestezi ile insizyon ve drenaj ile yönetilebilir
Nekrotizan Akut Pankreatit	Enfekte nekroz doğrulanırsa antimikrobiyal tedavi kullanılmalıdır. Perkütan drenaj, endoskopik debridman veya girişimsel radyolojik tekniklerle drenaj, ardından başka bir seçenek yoksa laparoskopik veya açık teknikleri içeren "kademeli" yaklaşım önerilmektedir.
Komplike olmayan apandisit	Cerrahın kararına ve hastanın durumuna göre, intravenöz(IV) antibiyotiklerle ve ardından oral antibiyotiklere geçişle yönetilebilir. Kısa kalış süresi nedeniyle laparoskopikapendektomi de düşünülebilir.
Komplike apandisit	IV antibiyotik almalı, ardından oral antibiyotiklere geçmelidir. Tanımlanmış bir apse olan hastalara perkütan drenaj yapılmalıdır.
Akut kolesistit	Akut kolesistitli sağlıklı hastalara hastanede kalış süresini en aza indirmek için laparoskopik kolesistektomi yapılmalıdır. Hastada ameliyat riski çok yüksekse veya ameliyathane yoksa IV antibiyotikleri düşünülmeli. Antibiyotik tedavisi ile klinik olarak düzelmeyen hastalar ve sepsis belirtileri olan hastalar IV antibiyotik uygulamasına ek olarak perkütan kolesistostomi yapılmalıdır.

ELEKTİF CERRAHİLER

Benign hastalıklar için pandemi döneminde hem yatak kapasitesi, hem de çapraz reaksiyonlar nedeniyle gelişebilecek yayılımın önlenmesi açısından cerrahi ertelenmelidir. Fakat malign hastalıkların prognoz üzerindeki etkisi göz önüne alındığında bu hastalarda durum değişmektedir. Bu hastaların kararında; bulunduğu yerin pandemi durumu, hastalığın evresi, tümörün tipi ve hastaya ait faktörler düşünülmelidir. Bu nedenle, bu hastalar için medikal onkoloji, radyasyon onkolojisi ve cerrahinin içinde bulunduğu multidisipliner konseyler hastaların yönetiminde önemlidir. Tüm kanser cerrahileri için hem hastanenin pandemi durumu, hem de tümörün biyolojisi ve evresi sınıflandırılarak çeşitli algoritmalar belirlenmiştir. Amerikan cerrahlar derneği (ACD) ve Cerrahi onkoloji derneği (COD) tarafından malignitelerde tedavi stratejileri ile ilgili algoritmalar belirlenmiştir (Tablo 2).

Özellikle kolorektal cerrahide rutinde de uygulanan neoadjuvan tedavilerin kullanılması, pandemi döneminde uygun vakaların bu yönde ertelenmesini sağlamaktadır (Tablo 2)(13). Fakat obstrüksiyon ile seyreden kolorektal cerrahi vakalarında, eğer kurum çok az COVID-19 hastasına sahip, hastane kaynakları tükenmemiş, kurum hala yoğun bakım ventilatörü kapasitesine sahipse bekletilmeden definitif cerrahisi en kısa zamanda uygulamalı iken, birçok COVID-19 hastası, yoğun bakım yeri ve ventilatör kapasitesi sınırlı olan hastanelerde stentleme ve diversiyon ameliyatları düşünülmelidir (13).

Tablo: 2 *Kolorektal Tümörlerde ACD ve COD önerileri (13)*

	Önerilen tedavi
Erken evre kolon kanseri	Cerrahi
Lokal ileri kolon ve metastatik kolon kanseri	Neoadjuvan tedavi
Rektal kanser (tüm evreleri)	Neoadjuvankemoterapi+radyoterapi Neoadjuvan tedavi sonrası 12-16 hafta bekleme süresini takiben gecikmiş cerrahi
Premalign lezyonlar	Cerrahi

Hepatobiliyer cerrahi de de özellikle erken evre tümörlerde cerrahi ön plana çıkarken, lokal ileri ve metastatik hastalıklarda cerrahi dışı tedaviler gündeme gelmektedir (Tablo-3).

Bu hastalarda da özellikle sarılık ve buna eşlik eden kolanjit perkütan ve/veya endoskopik girişimleri öncelikle gerektirip, sonrasında cerrahi planlamasını önerilmektedir.

Tablo:3 *Hepatobiliyer Tümörlerde ACD ve COD önerileri(13)*

	Önerilen tedavi
Erken evre tümörler	Cerrahi
Borderlinerezektabl veya lokal ileri tümörler	Neoadjuvant tedavi
Obstrüktif sarılık	Endoskopik prosedürler
Asemptomatik NET, GIST, Yüksek dereceli IPMN	Cerrahi

NET: nöroendokrin tümör, GIST: gastrointestinal stromal tümör, IPMN: intraduktal papiller müsinöz neoplazi

Covid-19 pandemisinde özellikle acil cerrahi prosedürler öncesinde, hastaların detaylı anamnezi alınmalı, şüpheli vakalar mutlaka PCR testi ve Toraks BT görüntüleme ile taranmalıdır. Yapılan değerlendirme sonucunda Covid- 19 şüphesi devam eden hastalarda, hastanenin kendi belirlediği izole klinikler ve bu hastalar için uygun ameliyathane odalarında gerekli ekipmanla birlikte, eğitilmiş personel ve cerrahi ekip tarafından opere edilmelidir. Cerrahi prosedür haricindeki diğer yöntemler bir seçenek olarak düşünülmelidir. Onkolojik hastalarda ise yaklaşım multidisipliner (cerrah, medikal onkolog, radyasyon onkolog) ekip tarafından alınan kararlar doğrultusunda hasta ile paylaşılarak, hastanenin pandemi açısından durumu değerlendirilerek karar verilmesi daha uygun olacaktır.

Hastaneler bu dönemde mutlaka kendi yatak ve yoğun bakım kapasitesini değerlendirerek elektif ve acil cerrahiler için prosedürlerini ve klavuzlarını oluşturmalıdır.

KAYNAKLAR

1. World HealthOrganization. Clinicalmanagement of severe acuterespiratoryinfectionwhenNovelcoronavirus (nCoV) infection is suspected [EB/OL] (2020- 01-11)
2. Report of Clustering Pneumonia of UnknownEtiology in Wuhan City. WuhanMunicipalHealthCommission; 2019.
3. World HealthOrganization. CoronavirusDisease 2019 (COVID-19): situationreport e 66.
4. Li Q, Guan X, Wu P, et al. Earlytransmissiondynamics in wuhan, China, of novelcoronavirus-infectedpneumonia. N EnglJ Med. 2020.
5. Zhao S, Lin Q, Ran J, et al. Preliminary estimation of thebasicreproductionnumber of novelcoronavirus (2019-nCoV) in China, from 2019 to 2020: a data- drivenanalysis in theearlyphase of theoutbreak. Int J InfectDis. 2020;92: 214e217.
6. Zhong Q, Li Z, Shen X, et al. CT imagingfeatures of patientswithdifferentclinicaltypes of coronavirusdisease 2019 (COVID-19)]. Zhejiang Da XueXueBaoYiXue Ban J ZhejiangUnivMedSci. 2020 May 25;49(1), 0.
7. Mahmoud Al-Balas, Hasan Ibrahim Al-Balas, Hamzeh Al-Balas. Surgeryduringthe COVID-19 pandemic: A comprehensiveoverviewandperioperativecare. Am J Surg. 2020 Jun; 219(6): 903–906.
8. Coccolini F, Perrone G, Chiarugi M, *et al.* Surgery in COVID-19 patients: operationaldirectives. World J EmergSurg. 2020; 15:25.
9. Zheng MH, Boni L, Fingerhut A. Minimallyinvasivesurgeryandthenovelcoronavirusoutbreak: lessonslearned in ChinaandItaly. AnnSurg. 2020; doi: 10.1097/ SLA.0000000000003924.
10. Nader Francis, JonathanDort, EugeneCho, LianeFeldman, Deborah Keller, RobLim, Dean Mikami, Edward Phillips, KonstantinosSpaniolas, ShawnTsuda, KevinWasco, Tan Arulampalam, MarkarSheraz, Salvador Morales, AndreaPietrabissa, HoracioAsbun, Aurora Pryor. SAGES and EAES recommendationsforminimallyinvasivesurgeryduring COVID-19 pandemic. SurgEndosc. 2020 Apr 22 : 1–5. doi: 10.1007/s00464-020-07565-w .
11. ZhimingZhao , MengyangLi , RongLiu. Suggestions on SurgicalTreatmentDuringCoronavirusDisease 2019 (COVID-19) Pandemic. BiosciTrends2020 Apr 27. doi: 10.5582/bst.2020.03098.
12. AmericanCollege of Surgeons. COVID-19: Elective Case TriageGuide-

linesforSurgicalCare.
13. S. V. S. Deo, Sunil Kumar, Naveen Kumar, JyoutishmanSaikia, Sandeep-Bhoriwal, SushmaBhatnagar, AtulSharma. GuidingPrinciplesforCancerSurgeryduringthe COVID-19 Pandemic. Indian J SurgOncol. 2020 May 6 : 1–8. doi: 10.1007/s13193-020-01082-x

BÖLÜM 33

COVID-19 Hastalarında Anestezi

Uz. Dr. Banu OTLAR CAN

Anestezi ve Reanimasyon Uzmanı
T.C. Sağlık Bakanlığı Bursa Şehir Hastanesi
botlar@hotmail.com
Tel: 0532 382 70 44

GİRİŞ

1.Preoperatif Hazırlıklar
a. Acil Cerrahiler için Hasta hazırlığı
b. Anestezi Yönetiminde Preoperatif Hazırlık
2. Anestezi Uygulaması
3. Anesteziden Uyanma
4. Rejyonel Anestezi ve <periferik Sinir Blokları

GÖRÜŞ

KAYNAKLAR

Anahtar kelimeler: COVID-19, Anestezi, kişisel koruyucu ekipman
Keywords: COVID-19, anaesthesia, personel protective equipment

COVID-19 hastalığına neden olan SARS-CoV-2'nin solunum damlacıkları ve temas olmak üzere iki ana bulaş yolu vardır. Enfekte bir kişi öksürdüğünde veya hapşırdığında solunum damlacıkları ortaya çıkar ve yakın temasta olan (1 metreden az) herhangi bir kişinin potansiyel olarak enfektif solunum damlacıklarına maruz kalma riski vardır. Enfekte olmuş kişinin çevresindeki yüzeylerle veya enfekte olmuş kişide kullanılan nesnelerle temas etmesi ile de bulaş meydana gelebilir . Dolayısıyla yüksek aerosol

üreten posedürler; endotrakeal entübasyon, trakeostomi gibi cerrahi hava yolu, bronkoskopi, aspirasyon, nebülize tedavi uygulanması, balon maske ventilasyonu, hastayı yüzüstü pozisyona çevirme, hastayı ventilatörden ayırma, noninvaziv pozitif basınçlı ventilasyon uygulama ve kardiyo-pulmoner resüsitasyon gibi prosedürler veya destek tedavilerinin yapıldığı belirli koşullarda hava yoluyla bulaşma mümkün olabilir (1-2).

Her ne kadar elektif ameliyatlar ertelense de anestezistler tarafından Çin 'in Wuhan eyaletinde ki Tangji Hastanesi'nde 29 şubat 2020' de Covid 19 lu olan 90' ı sezaryen olmak üzere 105 acil cerrahi prosedür gerçekleştirilmiş ve bunların bir kısmının endotrakeal entubasyon yapılan genel anestezi olguları olduğu ileri sürülmüştür. Yine aynı gün cerrahi prosedür dışında Covid 19 lu yaklaşık 200 hastaya entübasyon yapılmıştır (3). Bu da bize salgında anestezistlerin havayolunun akut ve kritik bakımının sağlanması, oksijen terapisi, ventilasyon desteği, hemodinamik bakım, sedasyon, analjezi ve cerrahi prosedürün yönetiminin sorumlusu olarak ön safhalarda yoğun olarak savaştığının bir göstergesidir. Covid 19 halk sağlığı yanında sağlık çalışanlarının da güvenliğini ciddi anlamda tehdit etmektedir . Özellikle yoğun çalışma saatleri ve ekipman eksikliği ön safhada çalışanların bulaş riskini arttırmaktadır. Çin'de sağlık çalışanlarının % 3.5'i enfekte olup bunların mortalite hızı % 0.3'tür (4).

Yüksek aerosol maruziyet işlemlerinin anestezistler ve yardımcı personeli tarafından yoğun olarak gerçekleştirilmesinden dolayı bir takım kılavuzlar oluşturulmaya çalışılmıştır (1, 2, 5, 6) .

Bu bölümde bu kılavuzlar doğrultusunda anestezi uygulama önerileri gözden geçirilecektir.

1. Preoperatif Hazırlıklar:

a. Acil Cerrahiler İçin Hasta Hazırlığı

Anestezi ve cerrahi girişim Covid 19 hastalığının seyrini olumsuz etkileyebilir, bu nedenle mümkünse elektif cerrahiler ertelenmeli ya da iptal edilmelidir. Hastalar servisten gelirken hastaya tibbi maske takılmalıdır ve etrafı şeffaf örtü ile kapatılmış sedyelerde transport edilmelidir (Resim1).

Resim 1: Covid 19 Hasta transportu

Acil cerrahi gereken olgular primer triyajdan geçmiş olmalıdır. Hasta operasyona alınmadan önce anestezist tarafından preoperatif anestezi değerlendirmesinde anamnez, ateş ölçülmesi, ayrıntılı fizik muayene, akciğer filmi ve gerekli gördüğü durumlarda toraks tomografilerinin incelenmesi şeklinde ikincil bir triyajdan geçirilir. Covid 19 pozitif ya da olası vakalar direkt olarak mümkünse Covid 19 için ayrılmış ameliyathane odasına alınmalıdır (2, 5, 6).

b. Anestezi Yönetiminde Preoperatif hazırlık

Ameliyathane odası ve preoperatif alan negatif basınç sistem ile havalandırılmalı ve seviyesi kontrol edilmelidir. Bu mümkün değilse pozitif basınç sistemleri ve klimalar kapatılmalıdır. Operasyon ve anestezi ekibi

önceden belirlenerek odaya sadece doğrudan bakım sağlayacak kişiler girmeli gereksiz hareketlilik engellenmelidir. Operasyon boyunca da ameliyathane kapısı kapalı tutularak giriş çıkışlar minimum olmalıdır.

Anestezi makinası sadece o odaya ait olup teknik ekip tarafından kontrollerinin yapılmış olması sağlanmalıdır. Her hastada ayrı solunum devresi kullanılarak hem inspiratuar hemde ekspiratuar bağlantılarına filtre yerleştirilmelidir. Cerrahi süre 4 saati aşarsa filtreler değiştirilmelidir (7). Anestezi makinası, perfüzörler, defibrilatör gibi ameliyathane odasında kullanılan aygıtların üzerinin geniş şeffaf naylon örtülerle kaplanması ve her operasyondan sonra değiştirilmesi önerilir (Resim 2)

Resim 2: Cihazların hazırlığı

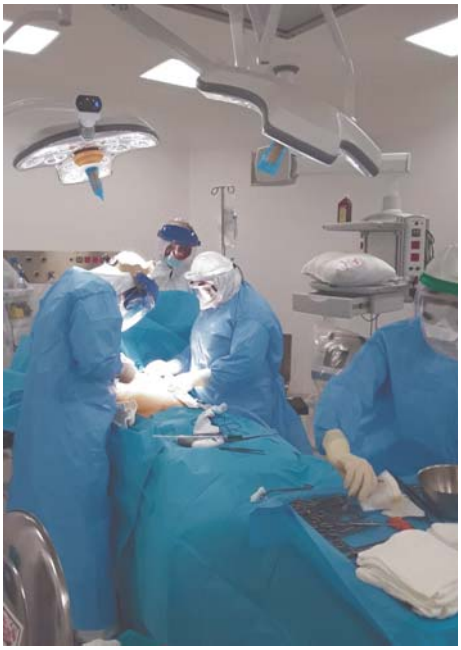
Öncelikle ekip güvenliği sağlanmalıdır. Anestezistlerin operasyon odasında düzey 3 kişisel koruyucu ekipman (KKE) giymesi önerilmektedir. Takılar (yüzük, saat vs) çıkarılmalı, anahtar, cüzdan, telefon vs dışarıda bırakılmalıdır (Resim 3-4).

KKE giyme sırası:

Bone- El dezenfeksiyonu- Maske (N95/FFP2)- İç eldiven- Tulum- Gözlük/yüz koruyucu-galoş- Dış eldiven.

Resim 3: Kişisel koruyucu ekipman kullanımı

Resim 4: Anestezi ve cerrahi ekip kke kullanımı



KKE çıkarma sırası:

Galoş- Dış eldiven- El dezenfeksiyonu- Tulum- El dezenfeksiyonu- Gözlük/ siperlik- Maske- el dezenfeksiyonu- Bone- El dezenfeksiyonu- İç eldivenler- El yıkama ve kişisel kıyafet değişimi.

Bu zorlu dönemde ekipmanın doğru ve etkin kullanılması ekipman israfının da önüne geçmektedir (2,5-9)

2. Anestezi Uygulaması

Covid 19 ile enfekte hastada bulaş riskini azaltmak amacıyla genel anestezi önerilmektedir. Anestezistin değerlendirmesine göre diğer yöntemlerde tercih edilebilir. Obstetrik sebep ile operasyona alınacak hastalarda ise anneye cerrahi maske takılarak rejyonal anestezi; gerekli olduğu durumlarda da maske ile oksijen desteği önerilmektedir.

Genel anestezi uygulanacak hastalarda trakeal entübasyon yüksek riskli işlem olmasından dolayı hızlı ve seri indüksiyon önerilmektedir.

Entübasyon işlemi tecrübeli kişilerce gerçekleştirilmeli, anestezi ve acil ilaçlar oda dışında hazırlanarak oda da uygun tepsilere yerleştirilmelidir. Oda da herkes KKE giydikten sonra anestezi indüksiyonu başlatılmalıdır. Preoksijenizasyon sırasında sekresyonlardan kaçınmak amacıyla hastanın ağzının ve burnunun iki kat ıslak gazlı bez ile örtülmesi veya yüzü veya yüz çevresini genişçe kaplayan naylon örtü ile örtülmesi ya da sadece ellerin içeriye girdiği şeffaf kabinlerle kapatılması önerilmektedir (Resim 5).

Resim 5: Şeffaf kabin kullanımı

Entübasyon sırasında sekresyon yayılımını önlemek için maske ventilasyon minimalize edilmeli, yeterli kas gevşemesi sağlanmalı ve krikoid bası uygulanmamalıdır.

Eğer mümkünse video laringoskop ve bronkoskop ile oral entübasyon önerilmektedir. Hastanın yüzüne eğilmeden distal kısmı klemplenmiş ya da filtre takılmış tüp ile entübe edilmelidir. Tüpün yeri kapnograf ve toraks hareketleri ile doğrulanmalı, bunlar olmadığı takdirde oskulte edilmelidir. Ameliyat süresince solunum devresinin bütünlüğü kotrol edilmeli eğer hattın ayrılması gerekli ise tüp klempe edilerek HME filtresine en uzak yerden yapılmalıdır. Hastanın endotrakeal tüpten aspirasyonunun varsa kapalı sistem yoksa da minimum tutulması önerilmektedir (1, 2, 5-9)

3. Anesteziden Uyanma

Hasta kapalı sistem aspirasyon yapılarak ekstübasyon kriterlerine uyuyorsa ameliyathanede ekstübe edilmelidir. Ekstübasyon sırasında sekresyonlara

maruziyeti azaltmak amacıyla hastanın ağzına ve burnuna iki kat ıslak gazlı bez örtülebilir veya maske şeffaf bir naylon örtünün altına alınır. Şeffaf örtünün altında sadece konnektör kısmının poşeti delmesi sağlanarak maskenin örtünün altında kaldığı görülerek hastanın ekstübasyonu şeffaf örtünün altında yapılabilir (Resim 6).

Resim 6: Şeffaf örtü kullanılması

Hasta kabinleri ekstübasyon için kullanılabilir .

Hastaya temas etmiş bütün geri dönüşümsüz malzemeler tıbbi atık kutusuna atılmalıdır. Yeniden kullanılabilir malzemeler ise korunmuş kişiler tarafından uygun şekilde temizlenmelidir.

Hasta genel durumuna göre ameliyathane odasında gözlendikten sonra derlenme ünitesine alınmadan yine transfer talimatlarına uygun olarak doğrudan servisteki izole odasına veya izole yoğun bakım ünitesine transfer edilir. Transfer sırasında da ekip KKE'leri giymelidir (5-9).

Anestezi makinalarının yüzeyleri her vakadan sonra temizlenmeli, naylon örtüler değiştirilmelidir. Solunum devresi, rezervuar balon, hasta maskesi, gaz örnekleme hattı, fitreler atılmalıdır. Yüksek kaliteli filtreler kullanıldığı takdirde makinenin iç bileşenleri için herhangi bir temizlik önerilmemektedir (9).

4. Rejyonal Anestezi ve Periferik sinir blokları

Özellikle obstetrik olgularda spinal anestezi önerilmektedir (10). Olası Covid 19 vakalarda da rejyonel anestezinin olası endikasyonları ve kontrendikasyonları geçerlidir (11). Diğer perferik sinir bloklarının seçiminde de mümkünse solunumu en az etkileyen yöntem seçilmelidir (12). Oda hazırlığı ve koruyucu ekipman kullanımı yukarı da anlatıldığı gibi olmalıdır (Resim 7) (10-12).

Resim 7: Spinal anestezi uygulaması

Burada anestezist ve personelinin enfeksiyon riskini minimalize etmek için özellikle ameliyathane uygulamalarında ki anestezi prosedürlerindeki öneriler özetlenmeye çalışılmıştır. Dünya çapında vaka sayısı artarken anestezi ve diğer sağlık çalışanlarının korunması için kılavuzların geliştirilmesi ve uygulanması oldukça önemlidir. Ülkemizde de başta Sağlık Bakanlığı olmak üzere Pandemi Bilim Kurulu, İl Pandemi Kurulları tüm dernekler ve sağlık kuruluşları tarafından yoğun çalışmalar devam etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Wax RS, Christian MD. Practical recommendations for critical care and anesthesiology teams caring for novel Coronavirus patients. Can J Anaesth 2020. Doi: 10.1007/s12630-020-01591-x.
2. Cook TM, El- Boghdadly K, Mc Guire B, McNarry AF, Patel A, Higgs A. Consensus guidelines for managing the airway in patients with

COVID-19: Guidelines from the Difficult Airway Society, the Association of Anaesthetists the Intensive Care Society, the Faculty of Intensive Care Medicine and the Royal College of Anaesthetists. Anaesthesia 2020. DOI: 10.1111/ anae.15054.
3. Anaesthesiology-2020; 132(6):1317-1332 Intubation and ventilation Amid the Covid-19 Outbreak: Wuhan's Experience
4. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China (published online February 28,2020). N Engl J Med.doi:10.1056/NEJMoa2002032
5. T.C Sağlık Bakanlığı Acil Anestezi Yönetimi Kılavuzu. Retrieved from: https://www.tard.org.tr/haberler/1529.
6. SCTS/ ACTACC/ SCPS guideline.https://scts.otg/wp-content/uploads/2020/03/SCTS-ACTACC-SCPS-Theatre-COVID-19-pathway-Final.pdf
7. Sungur Z. Anesthetic management of patients with COVID-19. Curr Thorac Surg 2020; 5(1): E1-E4.
8. Tang LY, Wang J. Anesthesia and COVID-19: What We Should Know and What We Should Do. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2020;24(2): 127-137. doi:10.1177/1089253220921590
9. Anesthesia Patient Safety Foundation. Perioperative considerations for the 2019 novel coronavirus (COVID-19). https://www.apsf.org/news-updates/perioperative-considerations-for-the-2019-novel-coronavirus-covid-19/. Published February 12, 2020. Accessed April 8, 2020.
10. Society of Obstetric Anesthesia and Perinatology (SOAP). Interim considerations for obstetrical anesthesia care related to COVID19. Updated March 18, 2020. Retrieved from: https://soap.org/education/provider-education/expertsummaries/interim-considerationsfor-obstetric-anesthesia-carerelated-to-covid19/
11. Zhong Q, Liu YY, Luo Q, Zou YF, Jiang HX, Li H et al. Spinal anaesthesia for patients with coronavirus disease 2019 and possible transmission rates in anaesthetists: retrospective, single-centre, observational cohort study. Doi: 10.1016/j. bja.2020.03.007.
12. Uppal V, Sondekoppam RV, Lobo CA, et al (2020). Practice Recommendations on Neuroaxial Anesthesia and Peripheral Nerve 152 COVID-19 Blocks during the COVİD-19 Pandemic. Retrieved from: https://www.asra.com/page/2905/practice-recommendations-on neuraxial-anesthesia-and peripheral-nerve-blocks

TÜRK TABİPLERİ BİRLİĞİ
BURSA TABİP ODASI

BÖLÜM 34

COVID-19 Salgın Sürecinde Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı

Doç. Dr. Pınar VURAL

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp fakültesi
Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD

COVID-19 Salgın sürecinde Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı

KAYNAKLAR

Anahtar kelimeler: çocuk, ergen, COVID-19, kaygı, gerilim, korku, bağımlılıklar, eğitim sorunları, psikososyal müdahale,

Keywords: child, adelescent, psychosocial intervention, stres, anxiety, fear, addictions, education problems

Bizim neslimizin bugüne kadar hiç yaşamadığı kadar büyük ve küresel boyutta, belirsiz ve sıkıntılı evrensel bir kriz döneminden geçtik geçiyoruz. Çocuk ruh sağlığı açısından bakıldığında, öncelikle altı çizilerek belirtilmesi gereken, tüm dünyayı derinden etkileyen ve bazı olgularda ölümcül olabilen bir salgından çocukların ruhsal açıdan etkilenmesinin"normal" bir durum olduğudur. Kaygılanmak ve korkmak son derece insani duygulardır ve bu duygular abartılı ve sürekli olmadığı zamanlarda hastalık düzeyinde yaşanmayabilir. Fakat küçük çocuklar bilişsel gelişim düzeyleri ve kısıtlı tıbbi bilgileri nedeni ile hastalıkları, salgınları ya da virüs gibi konuları anlamakta ve adlandırmakta zorlanabilirler. Gerçekçi olmayan bakış açısıyla kaygı uyandıran değerlendirmeler yapabilirler. Kaygılı ve korkulu olmanın çok doğal hatta devam etmekte olan dönemde gerekli ve işlevsel olduğunu kabul etmek durumundayız. Çünkü bu duygular olumsuz olsa da bizim önlem almamızı, gerekeni yapmamızı

sağlıyor. Bu durum ile ilgili kaygı ve korku hiç olmasa insanlar hiçbir önlem almazlardı. Çocuklara da kaygı ve korkunun, hastalıkla ilgili olumsuz düşünce ve öngörülerin, bizi korumak için böyle zamanlarda önlem almamızı sağlamaya çalışan beynimiz tarafından üretildiğini, beynimizin işinin bizi korumak için düşünce ve duygular üretmek olduğunu onların anlayabileceği dilde anlatabiliriz. Ancak kaygı ve korku abartılı olursa, özellikle ailelerin bu süreçte aşırı kaygılı, korkutucu, aşırı titiz, koruyucu kollayıcı yaklaşımları anne babaların abartılı panik hissi, çocukların ve gençlerin ruh sağlığını olumsuz yönde etkilediği gibi kişinin doğru, etkili ve zamanında tepki vermesini zorlaştırabilir. Tıpkı donup kalmak ve kitlenmek gibi. Hâlbuki kabul edilebilir düzeyde bir kaygı ve korku "ne yapılabileceği" üzerinde karar vermeyi kolaylaştırabilir.

Belli yaş gruplarında çocukların ruhsal, zihinsel, motor, sosyal becerilerini kazanmalarını sağlayan belli aktiviteler ve durumlar vardır. Bunlar 3-6 yaş grubu için oyun ve okul öncesi eğitim, 6-10 yaş arası için okul ortamı ve öğretmenler ve yaşıtlarıyla ilişki kurmak, ergenler için akran grupları ve okuldur. Salgın durumunda tüm bunların askıya alınması ve gene aile dışı ve aile içi rutinlerin bozulması çocukların ruhsal, sosyal, akademik, motor, zihinsel gelişimlerini sekteye uğratmış olabilir hatta farklı psikiyatrik sorunların ortaya çıkmasın zemin hazırlamış veya zeminde olan bazı sorunların (takıntı, saplantı, mükemmeliyetçilik, sağlık kaygısı, ayrılma kaygısı, travma ile ilişkili bozukluklar, depresif duygu durum, kaygı ile ilgili durumlar, sanrısal durumlar....) ağırlaşmasına yol açmış olabilir. Bu dönemde ebeveynlerde ortaya çıkacak abartılı ruhsal etkilenme de çocukların ruhsal etkilenme derecelerini ağırlaştırabilir ayrıca tüm ailenin süreci yönetmeleri ve bu durumla baş etme becerilerini olumsuz etkileyebilir.

Salgın döneminde bahşedilmesi güç deneyimlerle karşı karşıya kalan çocuk ve gençlerin en çok zorlandıkları noktaların başında sosyal destek sistemlerinden yani okul, öğretmen ve arkadaşlarından uzak kalmış olmaları gelmektedir. Yine fiziksel aktivite kısıtlamasına maruz kalmış olmaları, uyku ve yemek yeme düzenlemelerindeki aksaklıklar, buna bağlı olarak özellikle kilo artışının varlığı dikkat edilecek noktalar olarak önümüze çıkabilir. Çocuk ve ergenlerin bu dönemde yaşadıkları duyguların en temelinde ise endişe ve korku gelmektedir. Çocuk ve ergenlerin kendisi

ya da yakınlarının hastalanacağı ve öleceği endişe ve korkusuna, ayrıca aynılığı, sürekliliği seven bu grup için rutin dışına çıkılmış olması tehdit algısı yaşamasına neden olmuştur. Bunların yanı sıra gelişimsel özelliklerine bağlı olarak çocuklar kaygı ve strese yetişkin-lerden farklı tepkiler verebilirler. Okul öncesi dönemindeki 0-2 yaş arası bebekler ve küçük çocuklar, dünyada kötü bir şeyin ol-makta olduğunu henüz anlayamazlar, ancak anne-baba ve bakıcıları-nın üzüntü, stres ve kaygılarını fark ederler.3-5 yaş arasındaki çocuklar ise bir salgının olduğunu ve etkilerini ge-nel olarak anlayabilirler. Ancak, yaşlarına özgü çocuk benmerkezciliği ve yüksek hayal gücü nedeniyle, gördüklerini, duyduklarını ve yaşa-dıklarını abartma eğiliminde olabilirler ve bu süreçten yoğun bir şekil-de etkilenebilirler. Bu yaştaki çocuklar, ebeveynlerin yanından hiç ayrılmak istememe,yeniden parmak emme ya da geceleri altını ıslatma, konuşma zorluğu yaşamaya başlama gibi gelişimsel kayıplar (regresyon) gösterebilirler. Bu durum temel güven nesnesine dönme, güven ihtiyacı olarak karşımıza çıkar. Ayrıca nedeni açıklanamayan bedensel belirtiler endişe belirtisi olarak karşımıza çıkabilirler ve bu bulgular önemle takip edilmelidirler.

İlkokul dönemindeki (6-11 yaş) çocuklar bir salgının ne olduğunu ve insanları nasıl et-kilendiğini çeşitli yönleriyle somut düzeyde anlayabilirler. Bu nedenle salgın sonrası dönemde de dışarıya çıkmaktan, okula devam etmekten korkabilirler ve arkadaşlarıyla vakit geçirmeyi bı-rakabilirler. Aşırı kaygılı durum çocukta dikkatini bir şeye verememe, aşırı alıngan, sinirli ya da kavgacı olma,herkesten uzaklaşma, içine kapanma, kabus görme, uyumak istememe ya da uyku problemleri yine karın ağrısı ya da baş ağrısı gibi nedeni açıklanamayan fiziksel şikayetler,asılsız korkular geliştirme ve hep bu korkulardan söz etme, sevdiği şeylerden artık zevk almama, yaşıtlarından daha fazla ya da daha az yemek yeme , bazı çocuklarda herhangi bir neden olmaksızın öfkelenme ve saldırganca davranmak gibi belirtilere neden olabilir.

Ergenler ise salgın sürecinde ve devam eden "yeni normal" döneminde de karşı karşıya olduğumuz tehlikeyi küçümseme eğiliminde olabilir, başlarına hiçbir şey gelmeyeceğini ve bu hastalığa asla yakalanmaya-caklarını düşünebilirler. Bu tutumlar ergenlerin bilişsel ve beyin gelişimlerinin sonucunda olur. Bu durumda uygun bilimsel verileri ergen-

gençlerle paylaşmak, okumalarını sağlamak kendilerine ayrı bir birey olarak değer verildiğini hissettirerek daha uyumlu ve salgın karşısında daha uygun tepkiler vermesini sağlayabilir. Ergenlik döneminde güven duygusunda azalmaya neden olan olumsuz yaşam olayları sonrasında benlik saygısında azalma sonucunda, aşırı alıngan ya da öfkeli olma, herkesle kavga etme, sorunlu davranışlar gösterme, bir kısım gençte ise tütün, alkol ya da uyuşturucu madde kullanımı gibi riskli davranışlarda artma gözlemlenebilir.

Salgın sürecinde çocuk ve ergenler için gerekli psikososyal müdahalelerin yapılması önem taşımaktadır. Çocuk ve ergenler için mutlaka risk değerlendirmesi ve aile temelli bir müdahale planının yapılması gereklidir. Risk gruplarına yönelik önlemlerin alınmasında hedef önleyici, koruyucu ve destekleyici müdahale çalışmalarını içermelidir. Bu nedenle öncelikle risk gruplarının tanınmasına ihtiyaç vardır. Salgından etkilenmede risk değerlendirmesinde, yaş grupları açısından bakıldığında okul öncesi dönemdeki çocuklar ve ergenler olumsuz yaşam olaylarına yönelik olarak daha riskli grupları oluştururlar. Bu durum ayrıca yapılan müdahalelerin yaş ve gelişimsel düzeye uygun olarak düzenlenmesinin de önemini ortaya koymaktadır.

Salgın öncesinde fiziksel ve ruhsal bir hastalık taşıyan, hali-hazırda olumsuz yaşam koşulları içinden gelen (daha önce deprem, savaş, göç yaşamış çocuklar gibi) çocuklarla, temel ihtiyaçlara (beslenmegibi)/sağlık hizmetlerine ulaşmakla ilgili zorlukları olan çocuklar da risk grubundadırlar. Salgın nedeniyle kendisi veya yakınları hastalanmış olan, karantinaya alınan, kayıp yaşayan çocuklarla ebeveynleri salgın döneminde sağlık ya da diğer toplum hizmetlerinde çalışan çocuklar risk grubundadırlar. Çocuk koruma sorunları açısından bakıldığında evde şiddete maruz kalan ve/veya şiddete tanıklık eden çocuklar da risk grubunda oldukları için dikkatli izlenmelidirler. Yetkililer tarafından olası sosyal sorunlar açısından kaynakların bilinmesinin ve bu kaynaklarla ailelerin nasıl buluşturulacağına dair donanımlı olunması önemlidir.

Çocuk ve ergenlerin bu zor dönemi en az psikolojik sıkıntılarla geçirmesi anne babanın ruh sağlıyla yakından ilişkilidir. Evde panik halinde ne yaptığını bilmez şeklide hareket eden anne babaların çocuklarına da kaygı

bulaştırması kaçınılmazdır ve bu durum çocuk ve ergenler açısından risk oluşturmaktadır. "Yeni normalde" de ortaya çıkabilecek belirsizlik ve kaygıyla baş etmede belki de en önemli nokta kişinin karşı karşıya bulunduğu riskin boyutlarını net olarak belirleyip, kontrolü dahilinde yapabileceklerini uygulamaya çalışmasıdır. Bunun da en iyi yolu doğru kaynaktan bilgi almaktır.

Yetişkinler ve özelde anne babalar doğru bilgilenip kendisinin ve çocuklarının karşı karşıya olduğu riskleri ve yapması gerekenleri netleştirirse çocuklara güven duygusunu aşılayabilecektir. Güvende olma duygusu afet zamanlarında çocukların en fazla ihtiyacı olan şeydir. Çocuklara zor bir dönemden geçildiğini belirtmek ama herkesin yapılması gerekeni yapmaya çalıştığını ve onları korumak için dikkatli olduğumuzu göstermek (yani sadece söylemek değil yaşatmak) yetişkinlerin yapması gerekenlerin en başında gelmektedir. Çocukların kaygı ve korkularını anlamak, kabul etmek, normalleştirmek ve bunlara yönelik uygun gerçekçi onların anlayabileceği dilde bilimsel açıklamalar yapmak çocuklar için çok daha yararlıdır.

Çocukların bu dönemdeki en acil ihtiyaçları dinlenildiği ve anlaşıldığını hissetmektir. Mutlaka empatik ve destekleyici bir yaklaşıma ihtiyaç vardır. "Takma kafana", "iradenle yenersin", "sen büyüdün niye korkuyorsun ki", "korkmanı anlamıyorum" vs gibi kuru tavsiyeler ve çocuğun kaygı ve korkusunu yok saymak çocuğun kafasını karıştırabilir. Tam tersine kaygı, korku ve panik hissini arttırır, anlaşılmadığını hissetmesine yol açar. Ayrıca Covid-19 salgınından etkilenen insanlara yardım eden pek çok kişi olduğunu, sağlık çalışanlarının, hastanelerin, devletlerin ve toplumun elinden geleni yaptığının çocuklara anlatılması da güvende olma duygusunu arttıracaktır. İşler yolunda gitmediğinde yardım edecek insanların olduğunu öğrenmeleri biraz rahatlamalarını sağlayacaktır. Ayrıca yetişkinlerin resmi makamlarca bazı şeylerin yanlış veya geç yapıldığı gibi düşüncelerivarsa bunları çocuklarla paylaşmamaları önem taşımaktadır.

Ek olarak salgın döneminde çocuk ve ergenlerde ekran bağımlılığı riskinin artmış olması önemli bir sorun olarak görünmektedir. Kaygı, izolasyon ve belirsizliğin belirgin olduğu salgın döneminde ekranın ve internetin

eğlence, sosyalleşme ve bilgi, haber alma amaçlı kullanımı artmıştır. Yapılan çalışmalarla sürelerin artmış olmasının yanı sıra zararlı kullanım sürelerinin de artmış olduğu bildirilmiştir. Hepimizin bildiği gibi teknoloji ile uzun süre ilgilenmek kaygıyı arttırmakta ve uyku kalitesini bozmaktadır.

Ayrıca problematik internet-teknoloji kullanımı olan çocuklar bu süreçte teknolojik bağımlılık düzeyine ilerleyebilirler. Teknoloji bağımlılığı ise geliştiğinde tedavisi çok zor olan bir durumdur. Bu amaçla engelleme yerine faydalı kullanıma yönlendirmenin, en önemli nokta olarak da çocuk ve ergenlere gerçek hayatlarının fakirleşmesine, renksizleşmesine izin vermeyen gerçek hayat aktivitelerine yönlendirmenin önemi üzerinde durulmaktadır. Gerçek hayat becerilerindeki (hareket, sosyal beceri, akademik beceriler) kayıpların izlenmesi ve çocuğun ne yapamadığının (ihtiyacının) belirlenerek buna uygun müdahalelerin planlanmasının gerektiği belirtilmektedir. İnternette doğru kullanım kültürünün oluşturulabilmesinin gerekliliği ve bunun için yetişkinlerin doğru rol modelleri olmalarının çok önemli olduğu, zarar ortaya çıkmadan önlem alınmasının ancak bu yolla sağlanabileceği savunulmaktadır.

Ana babanın sağlık çalışanı olduğu çocuklar için ise sürmekte olan salgın süreci çokdaha kaygı verici olabilir. Ancak bu çocuk ve ergenler için durum görece olarak ideal olmasa da bu onların ruhsal olarak hastalanacakları anlamı da içermemelidir. Tanıdıkları ve alışık oldukları bir yakınlarının yanında kalmış olmak, gidecekleriyere sevdikleri birkaç oyuncak ve kullandıkları bazı eşyaların götürülmesi, hastalık kavramının yarattığı anne babasının öleceği korkusunu giderebilmek için anne babayla mümkünse günlük olarak sesli veya görüntülü olarak görüşmesinin sağlanması bu süreci sağlıklı geçirmelerine yardımcı olacaktır. Burada ruhsal belirti çıkarma açısından ebeveynden ayrılmış olmaktan çok ebeveyn olmadığında çocuğun birlikte kaldığı yetişkinle olan ilişkisinin kalitesi önemli olmaktadır.

KAYNAKLAR

1. UluslararasiÇocukveErgenPsikiyatrisiveİlişkiliMesleklerBirliği (InternationalAssociationforChildandAdolescentPsychiatryandAlliedProfessions-IACAPAP)bülteni https://iacapap.org/remember-surviving-the-pandemic-with-your-children-turkish/
2. TürkiyeÇocukveGençPsikiyatrisiDerneğiCOVID19(KORONA) VirüsSalgınıSırasındaAile,ÇocukveErgenlereYönelikPsikososyalve RuhsalDestekRehberihttp://www.cogepder.org.tr/images/covid-19-rehber.pdf

TÜRK TABİPLERİ BİRLİĞİ
BURSA TABİP ODASI

BÖLÜM 35

Psikiyatri Açısından COVID-19

Dr. Rümeysa Ayşe GÜLLÜLÜ
Doç. Dr. E. Yusuf SİVRİOĞLU

Dr. Rümeysa Ayşe Güllülü
Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi

Doç. Dr. Yusuf Sivrioğlu
Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi
Görükle, Nilüfer/Bursa
ysivri@uludag.edu.tr
Tel: 0532 542 38 44

GİRİŞ

COVID VE RUHSAL ETKİLERİ
1. STİGMATİZASYON
2. SAĞLIK ÇALIŞANLARI VE RUH SAĞLIĞI

COVID, SİSTEMİK ETKİLERİ VE PSİKİYATRİ
1. HEMATOLOJİK ETKİLER
2. KARDİYAK ETKİLER
3. HEPATİK ETKİLER
4. RENAL ETKİLER
5. NÖROLOJİK ETKİLER
6. PULMONER ETKİLER

İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ VE COVİD-19 TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLARIN PSİKİYATRİK ETKİLERİ

EVDE BAKIM HİZMETİ

TELEPSİKİYATRİ

KAYNAKLAR

GİRİŞ

Coronavirus hastalığı 2019 (COVID-19), 2019'un sonlarında Çin'in Wuhan kentinden ortaya çıkan koronavirüs 2'nin (SARS-Cov-2) neden olduğu şiddetli akut solunum sendromuna yol açan viral bir hastalıktır. Mevsimsel gripten anlamlı derecede daha bulaşıcı ve patojenik olup, tahmini vaka ölüm oranı % 0.5-3 ve yoğun bakım gerektirme oranı tanı alan hastaların yaklaşık % 5'idir (1). Hastalığın şiddeti ileri yaş ve komorbiditeler ile ilişkilidir (2). Kuzey İtalya ve Çin'in Wuhan'ı da dâhil olmak üzere ağır şekilde etkilenen bölgeler, özellikle yoğun bakım açısından sağlık sistemi kapasitesinde önemli zorluklarla karşılaşmıştır. Şu anda halk sağlığı çabaları, ventilatörler gibi mevcut sağlık bakım kaynaklarının tükenmesini önlemek için hastalık yayılma oranını sınırlandırmaya yöneliktir(3).

20. yüzyılın başlarında ve ortalarında antibiyotikler, aşılar ve modern sanitasyona bağlı olarak bulaşıcı hastalıkların morbidite ve mortalitesinde meydana gelen düşüşten sonra bulaşıcı hastalık tehdidi yeniden ortaya çıkmıştır (4). Yeni, antibiyotiğe dirençli organizmalara ek olarak, son birkaç yıldır Ebola Virüsü Hastalığı, HIV hastalığı, kuş gribi, şiddetli akut solunum sendromu, Zika virüsü ve diğerleri de dahil olmak üzere salgın veya pandemik potansiyeli olan yeni enfeksiyonlar artarda ortaya çıkmaktadır. Küresel seyahatin artan hızı ve kapsamı, iklim değişikliği ve sosyoekonomik eşitsizlikler nedeniyle yeni salgınlar ve pandemi tehdidi 21. yüzyılın en büyük halk sağlığı sorunlarından biri olarak kabul edilmiştir (5).

COVID-19 hakkındaki ilk bilimsel çalışmaların çoğu yoğun bakım, acil bakım ve birinci basamak bakım üzerine odaklanmış olsa da, daha önce ortaya çıkan salgınlar, ruh sağlığı çalışanlarının rolünün birden fazla düzeyde anahtar rol oynadığını göstermiştir. Doğası gereği uygulama alanı zihinsel ve fiziksel sağlığın kesişim alanı olan psikiyatristlere pandemi ve sonrası süreçte önemli iş düşmektedir (3).

Dünyanın pek çok ülkesinin hazırlıksız yakalandığı bu pandemi sürecinde genel toplumun, hastaların, ailelerinin ve sağlık çalışanlarının psikolojik bakımı için protokoller geliştirme gereği doğmuştur. Toplumdaki sağlıklı bireyler, herhangi bir hastalıkları olmamasına karşın koruyucu önlemler ve kısıtlamalar nedeniyle değişen yaşamlarına uyum sağlamakta zorluk

çekerler. Öte yandan hastalar uzun süre boyunca sosyal izolasyonda, sevdiklerinden ayrı kalır ve sadece koruyucu kıyafetler nedeniyle tamamen tanınmaz hale gelen ve bulaş riski nedeniyle hastalarına eskisine oranla çok daha mesafeli durmak zorunda kalan sağlık çalışanları ile ancak kısıtlı insani iletişim kurabilirler. Aileler hastaneye yatırılmış sevdikleriyle birlikte olamayacakları için kaygılanır, daha fazla bilgi ve desteğe ihtiyaç duyarlar. Sağlık çalışanları ekipman ve kaynak eksikliği nedeniyle genellikle sağlık açısından riski yüksek ortamlarda, görmeye alışkın olmadıkları ani kötüleşme ve ölüm riskine sahip olan hastaları tedavi ederek, her zamankinden daha uzun saatler boyunca çalışırlar. Gerek alışılmadık duruma uyum sağlamak, gerek artan iş yükünü karşılamak adına harcadık enerji nedeniyle hem bedensel hem de ruhsal açıdan tükenirler. Bu tükenmişliğin üzerine hem kendi sağlıklarını hem de yakınlarının sağlığını tehdit eden salgın hastalığa karşın önlemler almaya çalışırlar.

Birçok hastane, psikiyatrik bozukluklarına ek olarak COVID-19'a sahip olduğu tespit edilen ve psikiyatri servislerinde yatan hastaları diğer uzmanlık servislerine taşımayı seçmiş ve bu hastaların yönetimini konsültasyon ve liyezon psikiyatri personeline bırakmıştır. Birçok hastanede, konsültasyon ve liyezon psikiyatrisiyle ilgilenen personel (psikiyatrist, klinik psikolog, hemşire), enfeksiyon nedeniyle izole edilen hastalar için psikolojik destek sağlamak için uğraşmaktadır.

Dolayısıyla pandemi, hastalanan kişilerin yanı sıra toplumdaki sağlıklı bireyleri, sağlık çalışanlarını ve özel konumuzda psikiyatrik hastalığı olan bireyleri etkileyen bir toplum sağlığı sorunu haline gelir.

COVID VE RUHSAL ETKİLERİ

Geçtiğimiz aylarda dünya nüfusunun önemli bir kısmı SARS CoV-2 virüsünün neden olduğu pandemiye bağlı olarak kısmi veya tamamen karantinaya alındı. Bu durum, toplumsal adetlerimizi, ekonomimizi ve sağlık sistemimizi önceden tahmin edemeyeceğimiz biçimde dönüştürdü, değiştirdi ve bu değişim-dönüşüm hala devam ediyor.

Ocak ve Şubat 2020'de Çin'deki 194 şehirden örneklenen ve 1210 katılımcıdan oluşan bir çalışmada, katılımcıların % 54'ünün Covid-19 salgınının

psikolojik etkisini orta veya şiddetli olarak derecelendirdiği; %29'unun orta şiddette ya da şiddetli anksiyete belirtileri bildirdiği; ve %17'sinin orta şiddette ya da şiddetli depresyon belirtileri gösterdiği bildirilmiştir (6). Bu çalışmanın verileri, gerek pandemi gerek karantina ve diğer kısıtlamaların, sağlıklı bireyler üzerindeki etkilerini özetlemektedir.

Bu belirtilerin çoğu, stres düzeyinde artış, kaygı artışı ve gerek sevilenlerin gerekse günlük yaşam özgürlüğünün kaybına karşı gelişen yas reaksiyonuyla da ilişkilidir. Pandemi sırasında değişen sosyal dinamikler ve stigmatizasyon nedeniyle alışılmış sosyal destek sistemlerinin çoğu yetersiz hale gelir. Bu destek eksikliğinin üzerine ölen sevdiklerine veda edememek ya da inanç ve kültür gereği uygulanan törenleri uygulayamamak gibi travmalar da eklendiğinde yas, doğal seyrinden çıkarak komplikasyonlu hale dönüşebilir. Sevdiklerini kaybedenler, bu pandeminin beklenmedik başlangıcı ve yıkıcı etkileri göz önüne alındığında doğal yas sürecini yaşayamayabilirler. COVID-19 nedeniyle gerçekleşmiş ölümlerde ek tecrit zorunluluğunun olması ve cenaze hizmetleri ve sonrasında gerçekleşen taziye geleneklerinin uygulanamaması durumu daha da zorlayıcı hale sokar. Ancak bir taraftan pandeminin yarattığı yaşamsal risk de devam etmektedir. Bu travmalar bitmeden, travma etkilerinin ne olduğu da net biçimde ortaya çıkmayacaktır. Bu nedenle pandeminin etkisini azalttığı ve dolayısıyla birincil tehdidin azaldığı önümüzdeki aylarda daha fazla patolojik yas ve uyum bozukluğu ile karşılaşacağımız tahmin edilmektedir (7). Bu tahminle uyumlu biçimde, 2003 yılında Hong Kong'da SARS salgını yaşayan 90 kişiden üçte birinin SARS'dan ancak 30 ay sonra, başta travma sonrası stres bozukluğu ya da depresyon olmak üzere en az bir psikiyatrik bozukluk tanısı aldığını bildirilmiştir (8).

Ölüm sadece kaybedilen kişinin yakınlarının acı çekmesine neden olmakla kalmaz, aynı zamanda terminal hastaya destek sağlamak için orada olan sağlık çalışanları için patolojik yas şeklinde sekel bırakabilir. Ölümlerin bu etkilerini daha insani biçimde yaşayabilmek için hasta ve ailesi ile iletişimi yönetmekten sorumlu ruh sağlığı profesyonellerinin aktif biçimde sürece katılması tavsiye edilebilir. Acı çekenler için sakin, empatik bir tutum, aktif dinleme ve destekleyici bakım çok yardımcıdır (9).

Sosyal izolasyon özellikle yaşlı, düşük gelir seviyesine sahip aileler veya

telefon/internet erişimi olmayanlar için daha da zorlayıcıdır. İzolasyonla birlikte, akla sık sık gelen ve yıpratıcı, kaygı içeren tekrarlayıcı düşüncelerle (ruminasyonlar) başa çıkma yöntemleri de kısıtlanır. Sonuç olarak normal şartlarda başa çıkılabilen ruminatif düşünceler klinik düzeyde sorun yaratmaya başlayabilir (10).

Risk altındaki gruplarda uygulanan sosyal izolasyonun zihinsel sağlığın kötüleşmesi ile ilişkili riskleri arttırması muhtemeldir (11). Hong Kong'da yapılan bir çalışmada SARS salgınından bir yıl sonra yaşlı yetişkinler ve genel popülasyonda intihar oranlarının salgın öncesine göre anlamlı düzeyde artmış olduğu bildirilmiştir (12).

Karantina bir stres ve kaygı kaynağıdır ve psikiyatrik tanı almış hastaların bir kısmı bu stres artışı nedeniyle alevlenmeler yaşayabilir. Karantina çocuklar için, özellikle de alışılmış yaşam düzenindeki değişimin büyük bir strese neden olabildiği nörogelişimsel bozuklukları olan çocuklar için (örn. otizm spektrum bozuklukları veya mentalretardasyon) çok zorlayıcı olabilir (13,14). Bu çocuklarda alışılmışın dışına çıkmak, sağlıklı bireylerdekinden çok daha fazla strese ve ajitasyona varan huzursuzluğa neden olabilir.

Benzer biçimde demansı olan veya zihinsel engelli hastalar pandeminin getirdiği özel şartları ve özellikle evde kalma ihtiyacını anlamakta zorluk çekebilirler ve davranış sorunlarında artış görülebilir. Stres idaresinin işlevsellik ve belirti kontrolü için önemli olduğu şizofreni ve bipolar bozukluk hastaları gibi kronik ruhsal bozukluğu olanlar bu dönemde stresin etkilerine karşı daha savunmasız hale gelebilir. Doğal sonuç olarak belirtilerde alevlenme ve işlevsellikte gerilemeler görülebilir.

Alkol ve madde bağımlılığı olan bireyler madde elde etme güçlüğü nedeniyle yoksunluk sendromu yaşayabilirken, artan stresi telafi etme amacıyla alkol ve madde kullanımında artış da görülebilir. Alışveriş, internet ya da çevirimiçi kumar bağımlılığı gibi davranışsal bağımlılıklarda görülen alevlenmeler yine benzer biçimde stres artışına bağlıdır. Aile içi şiddet mağduru kadınlar ve çocuklar için, karantina şiddetle daha sık karşılaşılan bir dönemdir, yardım alma imkânının kısıtlı olması nedeniyle ciddi sonuçlar doğurabilir.

Hem ev izolasyonuna alınan hastalar hem de hastaneye yatırılanlarda sosyal izolasyona bağlı uyaran yokluğu ve her zamankinden fazla kaygı düzeyinin bulunması depresyon ve davranış taşkınlıkları açısından risk oluşturur. Öfke, kızgınlık, hayal kırıklığı ve suçluluk duygusu, karantina sırasında yaygındır ve diğer aile fertleri için de yaşamı zorlaştırır (9).

Karantina döneminde yapılan araştırmalarda, pandemi haberlerinin takibini sınırlamak, fiziksel egzersiz yapmak, sağlıklı bir diyet sürdürmek, günlük rutin oluşturmak ve hem aile hem de bireysel olarak çeşitli boş zaman aktivitelerine katılmak önerilir (15). Gevşeme ve farkındalık teknikleri de yardımcı olabilir ve yatmadan önce ekran karşısında vakit geçirmekten kaçınmak uykusuzluğu önleyebilir (16). Karantina ve izolasyon sırasında kaygıya karşı alınabilecek önlemler hakkında daha detaylı bilgiye Kognitif ve Davranış Terapileri e-bültenden ulaşılabilir (17). Kısıtlamalar azaldığında, bu duygusal rahatsızlıkların bazıları kaybolacaktır, ancak bazı insanlar anksiyete bozuklukları ve depresyon şeklinde gecikmeli tepkiler gösterebilir.

Genel popülasyonlara kıyasla, COVID-19 yaşlılar, altta yatan fiziksel hastalıkları ve ciddi ruhsal hastalıkları olan kişiler için daha ciddi ve ölümcüldür. Yaşlılar, ek hastalıkları olanlar veya immün yetmezliği olan kişiler ve özellikle mevcut ruhsal hastalığa sahip olanlar daha fazla risk altındadır (7).

Kore'de ilk COVID-19 toplu yayılımlarından biri yerel bir psikiyatri kliniğinde meydana gelmiştir. Psikiyatri kliniğinde yatan 103 hastanın 102'sinde yapılan testler pozitif çıkmıştır. 50-60 yaşlarında olanların hepsinin tanı konduktan sonraki bir hafta içinde öldüğü bildirilmiştir. Ölüm oranı genel Kore nüfusunda görülenin 7 katı düzeyine varmıştır (18).

Kronik ruhsal hastalığı olan hastalar, bilişsel gerileme ya da davranış kontrolündeki sorunlar nedeniyle enfeksiyonun önlenmesiyle ilgili tedbirleri ihmal edebilir. Enfeksiyon korkusu ve artmış psikiyatrik belirtiler nedeniyle azalan düzenli aktivite ve egzersiz, hastaların fiziksel sağlığını ve bağışıklığını daha da tehlikeye atar (18).

Obezite, sigara içme, diyabet ve kardiyovasküler hastalık oranları psikiyatrik

hastalığı olanlarda daha yüksektir, bu nedenle COVID-19'a karşı oldukça savunmasızdırlar. Pandemi döneminde sosyal destek ağlarının zayıflaması ya da tümüyle ortadan kalkması da muhtemeldir. Psikiyatrik hastalar, alınan tüm önlemlere karşın tıbbi bakım ve ilaçlara erişimde sorunlar yaşayabilir ve bu da psikiyatrik bozukluk nüks oranının artmasına neden olabilir (8). Örneğin COVID-19 döneminde, klozapin, duygudurumu düzenleyicileri ve benzeri ilaçların kullanımı için gerekli olan rutin kan testlerini takip etmek daha da güç olmaktadır. Bu takipler yapılamadığı için etkili kan düzeyinin tutmama riski ya da toksik kan düzeylerinin gelişme riski her zaman vardır. Öte yandan bu ilaçları kesilmesi de klinik durumda alevlenmelere neden olacaktır (8).

Ruhsal bozukluğu olan kişilerin pandeminin doğrudan ve dolaylı kurbanları olacağı açıktır (19). Acil servise ve psikiyatri polikliniğine başvuru sayısı, pandemi nedeniyle önemli ölçüde azalmıştır. Birçok hastane alınan gerekli önlemler nedeniyle psikiyatri yatağı sayısını önemli ölçüde azaltmış ancak psikiyatrik hastaların hastaneye yatırılma ihtiyaçları azalmamış, hatta yukarıda sözünü ettiğimiz nedenlerde büyük olasılıkla artmıştır. Bu nedenle alışılmış düzene dönüş çabalarıyla birlikte psikiyatri yataklı servislerinin açılması sonrası sağlık sistemini zorlayacak bir yatarak tedavi gereksinim artışı olacağını öngörmekteyiz. Enfeksiyon korkusu ve karantina şüphesiz başvuru düşüşünün nedenlerinin bir parçasıdır. Telepsikiyatri, evde bakım ve psikiyatri konsültasyonunun çözmekte yetersiz olduğu klinik sorunlar, yakın dönemde psikotik ve affektif bozuklukların alevlenmelerinde olası bir artışa neden olabilir. Bakım evleri ve rehabilitasyon merkezlerinin geçici olarak kapatılması da orta vadede bir sorun kaynağı olabilir. Pandemiden sonra mümkün olan en kısa sürede, kapatılmış veya azaltılmış kaynakları yeniden ulaşılabilir hale getirmek ve ruh sağlığı ve birinci basamak alanlarında yataklı ve ayaktan tedavi hizmetlerini güçlendirmek gerekecektir.

1. STİGMATİZASYON (Damgalanma)

Bir diğer önemli ruh sağlığı sorunu da damgalanma ya da stigmatizasyon dediğimiz sosyal süreç sonucu ortaya çıkmaktadır. Belli grupların bu pandeminin kaynağı ya da bulaştırıcıları gibi görülmesi ve bu grupların psikolojik-fiziksel şiddet ve ayrımcılığa maruz kalmaları olasıdır. Toplum

içinde, ruhsal sağlık sorunları nedeniyle dikkat çeken hastalar bu tür bir damgalanmanın kurbanı olabilirler. Bir araştırmada uluslararası Çinli öğrencilerin şu anda karşılaştıkları ayrımcılığa dikkat çekmektedir (20). Daha önceki salgınlar sırasında yapılan araştırmalar ön cephede çalışan sağlık personelinin de bu tür bir damgalanmaya maruz kalabileceği yönünde bilgi vermektedir. Bu damgalanma hem sağlık personelinin kendi kendine yaptığı hem de toplum tarafından uygulanan bir süreç biçiminde görülebilir. Şiddetli akut solunum sendromu (SARS) salgını sırasında, Tayvan'daki sağlık personelinin % 20'sinin ve Singapur'dakilerin % 49'unun sosyal damgalanma yaşadığı bildirilmektedir (21).

2. SAĞLIK ÇALIŞANLARI VE RUH SAĞLIĞI

Pandemi sürecinde sağlık çalışanları bir yandan kendi sağlıklarını korumaya çalışırken, bir yandan da hastalarını kaybetmenin psikolojik sıkıntısı, çalışma ortamlarındaki belirsizlik ve öngörülemezlik ile başa çıkmak durumunda kaldılar (7).

Sağlık profesyonelleri artmış iş yükü, COVİD bulaşma ve bulaştırma kaygısı ve önceden hazırlıklı olmadığı görevleri yerine getirme sorumluluğunun getirdiği ruhsal yüke yüksek bir özveri ile katlandılar (22). Dahası, risk altında olduklarını bilerek, birçoğu aileleriyle temaslarını kısıtladı veya kendilerini otellere veya kendi sağlık tesislerine hapsetti.

Salgın hastalıklar sırasında ön safta çalışan sağlık çalışanlarından elde edilen veriler, bir salgın hastalık durumunda ön safda çalışmanın, tükenmişlik, kaygı ve travma sonrası stres bozukluğu gibi önemli psikiyatrik yansımalara sahip olduğunu göstermektedir (23). Bu bozuklukların etiyolojisi çok faktörlüdür. Kendisinin veya ailesinin hastalanma veya ölümü ile ilgili korku, kontrol kaybı, sınırlı kaynaklar nedeniyle hastalara yardım edememe duygusu, öncelik belirleme durumlarında ahlaki yaralanma ve sosyal damgalanma bu faktörler arasındadır (3).

2009 yılında Japonya'daki H1N1 grip salgını verileri kurumsal güvenin ön safta çalışan sağlık personelinin motivasyonu ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Önceki salgınlardan ve güncel pandemiden elde edilen deneyimler, psikiyatristlerin sağlık çalışanlarına yönelik girişimlerinin

kurumsal güven duygusunu artırabileceğini düşündürmektedir (24).

2015 MERS salgını sırasında, Koreli sağlık personelinin travma sonrası stres bozukluğu belirtileri geliştirme riskinin topluma oranla daha yüksek olduğu bulunmuştur (25). Benzer biçimde Çin'deki sağlık personeli üzerinde yakın zamanda yapılan bir araştırmada, özellikle ön safta çalışanlar arasında yüksek depresyon ve anksiyete oranları olduğu bildirilmiştir (26).Sağlık kurumu yönetimlerinin bu istatistiklerin farkında olması ve kurumların ruhsal durumu desteklemek için gerekli önlemleri uygulaması sağlık personelinin refahı açısından hayati önem taşımaktadır (7).

Birçok psikiyatrist hastalarla uzaktan çevirim içi görüşmeye devam etseler de, yakın gelecekte önemli miktarda konsültasyon, hastalıklarında alevlenme olan hastalar, tükenmişlik veya travma sonrası stres bozukluğu olan sağlık profesyonelleri ile karşılaşacakları muhtemeldir. Tükenmişlik, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından tanınan bir tanıdır ve aşırı iş yükü devam ederse, özellikle ölüm oranının çok yüksek olduğu bakım evlerinde çalışanları başta olmak üzere sağlık çalışanları arasında tükenmişlik vakalarında bir artış olması şaşırtıcı olmayacaktır. Bu salgın, profesyonellerin ruh sağlığına zarar veren çeşitli değişkenlere sahiptir. İlk olarak, etiyolojik ajan iyi bilinmemektedir, kanıtlanmış etkili bir tedavi yoktur ve kritik bakım gerektiren en ciddi komplikasyonları kimin yaşayacağını tahmin etmek kolay değildir. İkincisi, büyük talep ve ihtiyaç, genellikle uzmanların uzmanlık alanları dışında çalışmak durumunda kalmaları anlamına gelir. Üçüncüsü, ülkemizde yaşanmamış olmasına karşın ne yazık ki bazı ülkelerde yaşanan bir durumdur. Sağlık çalışanları, normal şartlar altında kurtarabilecekleri insanların ölmesine izin vermek için eğitim alan bir grup değildir; yoğun bakım yataklarının yetersizliği, sağlık çalışanlarının bu kritik kaynağı yaş, komorbidite vb. gibi etmenlere göre yönetmesi ve öncelikli olmayan hastaları reddetmesi anlamına gelir. Bu durum, birkaç hafta önce olsa kurtarılabilecek insanların nasıl kurtarılamayacağını gören sağlık çalışanları üzerinde büyük bir duygusal yük oluşturur. Kritik yatakları önceliklendirme kararı ağır bir sorumluluk ve çoğu durumda suçluluk yaratır. Bu kararların neden olduğu ahlaki yaralanma, gelecekte sağlık personeline ruhsal açıdan kesinlikle zarar verecektir. Dördüncüsü, iş yükü ve fikir birliği yapılamayan kararlar alma ihtiyacı, birçok profesyonelin ayrışmış bir şekilde çalışmasına neden olur. Beşinci olarak,

bulaşma korkusu (kendileri için, aileleri ve özellikle de yaşlılar için) ve bu korkunun getirdiği sınırlamalar nedeniyle daha fazlasını yapamamanın neden olduğu suçluluk duygusu profesyonelleri yıpratan bir zorluktur. Altıncı olarak, genellikle öğrenilmiş çaresizlik ve umutsuzluk duygusu vardır. Profesyonelin her şeyini verdiği bir günün arkasından daha büyük bir yük ve daha fazla stresin yaşandığı bir gün gelebilir. İyi iş ödüllendirilmez, kişinin değiştiremeyeceği ya da etkileyemeyeceği talepler nedeniyle iç kontrol eksikliği hissi vardır. Tükenmişlik ve stres bozukluklarının önlenmesi için yeterli dinlenme ve stres kaynağıyla bağlantının kesilmesi gereklidir. Bu nedenle, vardiya ve molaların planlanması ve sağlık çalışanlarının stres kaynağından uzaklaşabileceği alanların yaratılarak bu molalar için zorunlu süre ayrılması tavsiye edilir. Sağlık personelinin kendi sağlığını koruma hakkının yanı sıra, sağlığın hem bedensel hem de ruhsal açıdan sağlıklı olma hali olduğu unutulmamalı ve mesleki performanslarını sürdürebilmeleri için de ruh sağlığı hizmetlerinden faydalanmanın bir lüks değilgereklilik olduğu bilinmelidir (9).

COVID, SİSTEMİK ETKİLERİ VE PSİKİYATRİ

COVID-19'un gastrointestinal, renal, kardiyovasküler, pulmoner, immünolojik ve hematolojik sistemler dahil olmak üzere birçok organ sistemini etkilediğine inanılmaktadır (27). Bu sistemlerin zarar görmesi, psikotrop ilaçların emilimini, dağılımını, metabolizmasını ve/veya atılmasını etkileyen farmakokinetik değişikliklere ve ayrıca bazı yan etkilere karşı artan duyarlılığa yol açabilir. Bu nedenle, klinisyenler, mevcut psikiyatrik tedavilerde değişiklik yapmak gerekebileceğinin farkında olmalıdır. Ayrıca bu hastalığı tedavi etmek için kullanılan ilaçların nöropsikiyatrik etkilerine aşina olunmalıdır (28).

1. HEMATOLOJİK ETKİLER

COVID-19 hastalarının % 63'ünde lenfopeni ve % 25'inde lökopeni olduğu bildirilmiştir (29). Lenfopeninin ciddi COVID-19 vakalarının bir özelliği olduğu ve kötü bir prognostik faktör olarak kullanılabileceği öne sürülmüştür. Bu nedenle beyaz kan hücresi üretimini, özellikle lenfositleri daha fazla etkileme potansiyeline sahip ilaçları dikkatli kullanmak veya kullanmaktan kaçınmayı düşünmek mantıklı görünmektedir. Lökopeni,

nötropeni ve agranülositoz gibi hematolojik yan etkiler en yaygın olarak karbamazepin ve klozapin ile ilişkili olarak bilinse de, bu etki tüm birinci ve ikinci nesil antipsikotikler için bir sınıf etkisidir. Karbamazepinin erken geçici lökopeni ile ilişkili olması daha olasıdır, ancak agranülositoz ve aplastik anemi ile de ilişkilendirilmiştir (30).

Klozapin hastalarında COVID-19 hakkında henüz yeterli veri bulunmamakla birlikte, klozapinin daha yüksek pnömoni ve komplikasyon riski ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (31). Klozapin kullanan hastalar pnömoni belirtileri konusunda eğitilmeli ve enfeksiyon belirtileri ortaya çıkarsa acilen bir klinisyen tarafından değerlendirilmelidir. Ayrıca çoklu akut viral ve bakteriyel enfeksiyonlardaklozapin düzeylerinin yükseldiği gözlenmiştir. Bu kısmen sistemik enfeksiyon ve inflamasyonun CYP450 enzimleri üzerindeki etkileri ile ilişkili olabilir (32). Klinisyenler klozapin düzeylerini yakından izlemeli, ateşi ve diğer enfeksiyon belirtileri olan hastalarda dozu yarıya kadar azaltmayı düşünmelidir (28)

Protrombin Zamanı (PT) ve Aktive ParsiyelTromboplastin Zamanı (aPTT) uzaması, trombositopeni ve dissemine intravasküler koagülopati (DIC) gibi pıhtılaşma anormallikleri de COVID-19 hastalarında sıklıkla görülür. Aynı zamanda, birçok COVID-19 hastasında tromboz riski artar ve profilaktikantikoagülanlar reçete edilebilir (33). Bu faktörler, trombosit disfonksiyonu ve artmış kanama riski (örn., Seçici serotonin geri alım inhibitörleri ve valproik asit) ile ilişkili psikotropların kullanımını etkileyebilir. Klinisyenler bu ilaçları, eşlik eden antikoagülan tedavi ve önemli kanama olayı öyküsü gibi kanama için başka risk faktörleri olan hastalarda kullanırken dikkat etmelidir (28).

2. KARDİYAK ETKİLER

Taşiaritmiler ve kalp yetmezliği diğer ciddi akut solunum sendromu (SARS) beta-koronavirüs enfeksiyonları ile tanımlanmış olmasına rağmen, COVID-19 enfeksiyonuna bağlı kardiyovasküler tutulum hakkında sınırlı bilgi mevcuttur (34). COVID-19'un büyük olasılıkla aritmojenik bir etkiye sahip olduğu ileri sürülmüştür (35). Ek olarak, COVID-19 tedavisinde kullanılan birçok ilacın (azitromisin, hidroksiklorokin, klorokin ve lopinavir/ ritonavir) QT aralığını uzattığı bildirilmiştir. QT uzaması,

özellikle altta yatan tıbbi risk faktörleri olanlarda, Torsades de Pointes (TdP) gibi ölümcül ventriküler aritmilerle ilişkilendirilmiştir. Literatürde bir takım psikotrop ilaçların QT aralığını uzatabildiği tanımlanmıştır. Karıştırıcı faktörler nedeniyle verilerin yorumlanması genellikle zor olsa da, antipsikotikler, trisiklikantidepresanlar ve sitalopram, bu açıdan en riskli ajanlar gibi görünmektedir. Antipsikotik ilaçları QT uzatma riski ile sınıflandırmak zordur. Tipik antipsikotiklerden tiyoridazin QT uzamasına neden olur, ancak intravenözhaloperidolün de yüksek riskli olduğu belirtilmiştir. Ziprasidon,atipikantipsikotikler arasında bu açıdan en riskli ilaçtır. Aripiprazolün, mevcut verilere dayanarak en düşük riske sahip olduğu söylenebilir (36).

Başlangıçta uzamış QTc ve / veya QT uzatan ilaçların kullanımı ve kardiyak komorbiditeler, 65 yaş ve üstünde olmak, kadın cinsiyet, ailede ani kardiyak ölüm öyküsü, hipokalemi / hipomagnezemi ve yasadışı madde kullanımı gibi TdP için başka risk faktörlerine sahip olan hastalarda dikkatli olunmalıdır. QTc uzatan ilaçlar QTcaralığı 500 ms'den uzun veya diğer önemli risk faktörleri olan bir hastada kullanılıyorsa, sık EKG takibi (yüksek riskli vakalarda günlük) yapılmalıdır. Potasyum ve magnezyum düzeylerinin yakından takip edilmesi, önemlidir. Riski yüksek hastalarda kardiyolojik tutulum düşünülmeli ve risk faktörlerini azaltmak için her türlü girişim yapılmalıdır (36). COVID-19 pozitif olan ve QTc uzaması için doğal potansiyeli olan bir psikotrop ilaç alan hastalarda, risk-yarar dengesi gözetilerek vaka özelinde karar verilmelidir (28).

3. HEPATİK ETKİLER

Birçok çalışma, özellikle ciddi COVID-19 vakalarında akut karaciğer hasarı bildirmiştir (29). Karaciğer hasarının etiyolojisi bilinmemekle birlikte hipotezler arasında viral enfeksiyon, ilaca bağlı karaciğer hasarı ve sitokin fırtınası veya hipoksiye bağlı sistemik inflamasyon yer almaktadır (37). Gözlemlenen laboratuvar anormallikleri arasında yüksek AST, ALT ve bilirubin değerleri bulunmaktadır (38). Karaciğer fonksiyon testleri izlenmeli ve anormal ise, hepatik yaralanmaya neden olabilecek psikotroplardan kaçınmaya veya yüksek oranda karaciğerde metabolize olanlarda doz ayarlaması yapmaya dikkat edilmelidir. Çoğu psikotrop, lipitte çözünür olduğundan ve hepatikyolla metabolize olduklarından, doz ayarlaması

gerekip gerekmediği düşünülmelidir. Ek olarak, birçok psikotrop (valproat, karbamazepin, trisiklik antidepresanlar, serotoninnorepinefrin geri alım inhibitörleri ve ikinci kuşak antipsikotikler) karaciğer enzimlerinde ılımlı, geçici artışlarla ortaya çıkan hafif hepatoksisite ile ilişkilendirilmiştir. Sadece klorpromazin, karbamazepin, valproat, duloksetin ve nefazodon gibi birkaçınınciddi ilaca bağlı karaciğer hasarına neden olma riskinin yüksek olduğu düşünülmektedir (39). COVID-19 ile ilişkili karaciğer hastalığı olan hastalarda bu tür yüksek riskli psikotroplardan kaçınılmalıdır (28).

4. RENAL ETKİLER

Özellikle COVID-19 ile ilişkili ARDS ve önceden var olan kronik böbrek hastalığı olan hastalarda akut böbrek hasarı gözlenmiş; bozulmuş gaz değişimi, hemodinamik değişiklikler, sepsis ve böbrek hücrelerine zarar veren dolaşım aracılarının salınmasını içeren enflamatuar / immün reaksiyon gibi çeşitli nedenler öne sürülmüştür (40). Bu durumda, lityum gibi potansiyel olarak nefrotoksik ilaçlardan kaçınmak gerekebilir. Renal atılıma büyük ölçüde bağımlı olan psikotroplar arasında lityum, gabapentin, topiramat, pregabalin ve paliperidon bulunur. Diğer birçok psikotrop ilacın aktif metabolitleri böbreklerden atılır. Bu ilaçların veya metabolitlerinin seviyeleri renalklirensin azalmasına bağlı olarak, dozun azaltılması veya ilacın değiştirilmesini gerektirecek kadar artabilir. Örneğin, ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinklirensi<30 mL/dak) duloksetin uygulanması önerilmez (39).

5. NÖROLOJİK ETKİLER

Ebola, HIV/AIDS ve Zika gibi yeni ortaya çıkan bulaşıcı hastalıkların çoğunda nöropsikiyatrik sekeller vardı. COVID-19'da henüz hiçbir virüs aracılı nöropsikiyatrik sendrom tanımlanmamış olmasına rağmen, bu tür sendromların olmadığı da doğrulanmamıştır. Ayrıca SARS-CoV2 virüsünün santral sinir sistemini hedefleyebileceğine dair kanıtlar vardır (41).

SARS-CoV2 ve diğer koronavirüsler arasındaki benzerliklere dayanarak, SARS-CoV2'nin nöroinvaziv potansiyele sahip olduğu düşünülmektedir (42), ancak COVID-19'un nörolojik belirtileri hakkında birçok cevaplanmamış soru bulunmaktadır. İlk gözlemler COVID-19 hastalarında, özellikle

daha ciddi şekilde gözlenen çeşitli nörolojik sendromlara dikkat çeker. Bunlar inme, deliryum, nöbetler ve ensefalit tipi bir klinik görünüm içerir. Yakın tarihli bir makalede (43), COVID-19 hastalarının %36.4'ünde 3 kategoriye giren nörolojik semptomlar bildirilmektedir: 1) Merkezi sinir sistemi semptomları veya hastalıkları (baş ağrısı, baş dönmesi, bilinç bozukluğu, ataksi, akut serebrovasküler hastalık ve nöbet) ; 2) Periferik sinir sistemi semptomları (tat, görme ve koku bozukluğu, nöropatik ağrı) ve 3) İskelet kası yaralanması. Bu nörolojik sendromların merkezi sinir sistemine giren virüsün doğrudan bir etkisi mi yoksa hastaların yaşadığı sitokin fırtınasına dolaylı bir cevap mı olduğu bilinmemektedir. Spesifik deliryumprevalans oranı bildirilmemiştir, ancak çok yüksek olduğu varsayılmaktadır. Ciddi COVID-19 enfeksiyonu olan hastalar için, organ yetmezliği, hipoksi, sepsis, ilaç etkileri ve elektrolit/metabolik anormallikler dahil olmak üzere deliryumu ortaya çıkarabilecek pek çok neden vardır. Gözlemsel çalışmalar ventilatöre bağımlı COVID-19 hastalarında sedasyon için yüksek oranda benzodiazepin kullanımı bildirmiştir (44). Bezodiyazepinlerin bilinç dalgalanmalarına neden olarak deliryuma gidişi kolaylaştırabildikleri bilinmektedir.

Aile üyelerinden yalıtılma ve hastaları mobilize etmedeki zorluk gibi çevresel faktörler de deliryum gelişimine katkıda bulunur (45). Klinisyenler deliryumu olan COVID-19 hastalarında benzodiazepinler, opioidler ve güçlü antikolinerjik özelliklere sahip ilaçları (trisiklikantidepresanlar, düşük potensliantipsikotikler, benztropin ve difenhidramin) kullanmak konusunda dikkatli olmalıdır, çünkü bu ilaçlar konfüzyon/sedasyon yaratarak, deliryumu şiddetlendirme potansiyeline sahiptir. Klinisyenler ayrıca nöbetleri veya yapısal beyin lezyonları olan hastalarda nöbet eşiğini düşürebilen psikotrop reçete etme konusunda da dikkatli olmalıdır. Bu tür ilaçlar çoğu antipsikotik (özellikle klozapin, ketiapin, olanzapin ve birinci kuşak antipsikotikler) (46) ve bazı antidepresanları (bupropion, trisiklikler) içerir (47).

6. PULMONER ETKİLER

Akciğer COVID-19'dan etkilenen birincil organ olarak kabul edildiğinden, çoğu hasta öksürük ve nefes darlığı gibi solunum semptomları ile başvurur. Etkilenen bireylerde, ek oksijen gereksinimi ve en şiddetli vakalarda

invazivventilasyona yol açan pnömoni ve akut solunum sıkıntısı sendromu gelişebilir (29). Psikiyatri uzmanlarından solunum sıkıntısına ek olarak anksiyete veya panik semptomları olan COVID-19 hastalarını değerlendirmeleri istenebilir. Küçük dozlarda benzodiazepin kullanımının uygun olduğu durumlar olabilse de, benzodiazepinlerin, özellikle daha yüksek dozlarda, solunumu baskılama potansiyelinin vardır. Bu nedenle klinisyenler, belirgin solunum semptomları olan hastalarda benzodiazepin kullanımındaki yarar-risk dengesini dikkate almalıdır (28).

Solunum sıkıntısı konusunda kaygıları yüksek olan birçok COVID-19 hastası mevcuttur. Bazı durumlarda, endişe tıbbi tavsiyeye karşı çıkma veya izole kalmayı reddetme gibi bakımı zorlaştıran davranışlara yol açar. Bu tür hastalarda, eğer yeterli oksijen satürasyonu ve konfüzyon veya solunum depresyonu riski yoksa bu tür hastalarda benzodiyazepinler dikkatle kullanılabilir. Hastanın durumuna ve semptomlarına bağlı olarak hidroksizin, düşük doz atipikantipsikotik gibi alternatif ilaçlar uygun olabilir. Farmakolojik olmayan/psikososyal müdahaleler de (örneğin, davranış yönelimli terapiler) kullanılmalıdır (28).

Deneyimlerimize göre, COVID-19 hastalarında hiperaktif deliryum oldukça yaygındır. Hiperaktifdeliryum, ortaya çıkan ajitasyon nedeniyle hastaya verilecek bakım hizmetini zorlaştırır, hastanın kendisi ve çevresine zarar verme riskini artırır. COVID-19 ile ilişkili deliryumda ajitasyonun hangi yöntemle yatıştırılacağına dair kanıtlar sınırlı olmakla birlikte, çoğu psikiyatrist haloperidol gibi antipsikotikleri ajitasyonu yönetmek için altın standart olarak görmektedir. Kardiyak tutulumu olanlarda yakın EKG izlemi ile antipsikotik kullanımı kabul edilebilir. Eğer bir hastanın kardiyak riski yüksek ve / veya antipsikotik klinik olarak etkisiz ise, anti-epileptikler (valproik asit) gibi alternatifler göz önünde bulundurulmalıdır. Melatonin, deliryumu olan COVID-19 hastalarında bilinç ve uyku-uyanıklık döngüsüne olumlu etkileri, anti-oksidan, antienflamatuar ve bağışıklık arttırıcı potansiyeli göz önüne alınarak, tedavi ajanı olarak önerilmiştir ancak klinik deneyim genellikle tek başına melatonine yanıt verme olasılığının düşük olduğu yönündedir (48). Kronik olarak alkol veya benzodiazepin kullanan ve geri çekilme riski taşıyabilen hastalar hariç, mümkünse benzodiazepinlerden kaçınılmalı ve sadece diğer tedavileri mümkün olmayan şiddetli ajitasyonu olan deliryum hastaları için son çare olarak

düşünülmelidir. Mümkünse, erken mobilizasyon, izolasyonun klinik durum el verdiğince erken kaldırılması, oriyantasyonla ilgili müdahaleler gibi farmakolojik olmayan stratejiler önerilmektedir(45).

İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ VE COVİD-19 TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLARIN PSİKİYATRİK ETKİLERİ

COVID-19 hastasını tedavi eden psikiyatristin diğer önemli görevleri arasında tüm ilaçların gözden geçirilmesi, hidroksiklorokin veya kortikosteroidler gibi ilaçların nöropsikiyatrik yan etkilerinin izlenmesi ve COVID-19 veya diğer ilaçlara sekonder gelişen durumlarla primer psikiyatrik semptomlar arasında ayrım yapılması bulunmaktadır (28).

Azitromisin psikotik özellikli depresyon, katatoni, deliryum, agresyon, anksiyete, baş ağrısı, baş dönmesi oluşumuna neden olabilir. Klorokin ve hidroksiklorokinkullanımı ile psikoz, deliryum, intihar, kişilik değişiklikleri, depresyon, sinirlilik, kompulsif dürtü ve saldırganlık gibi yan etkiler otaya çıkabilir.

Kortikosteroidlerin depresyon, mani, ajitasyon, ruh hali değişkenliği, anksiyete, uykusuzluk, katatoni, depersonalizasyon, deliryum, demans ve psikoza neden olabildikleri bilinmektedir.

İnterferon (IFN) alfanın neden olabileceği psikiyatrik yan etkiler arasında yorgunluk, duygudurum bozuklukları, intihar eğilimi, anksiyete bozuklukları, sinirlilik, labilite, ilgisizlik, uyku bozukluğu ve bilişsel bozukluklar bulunurken; IFN beta yorgunluk, kilo kaybı, kas ağrısı, artraljiye sebep olabilir.

Ritonavir anormal rüyalar, ajitasyon, kaygı, konfüzyon ve emosyonellabilite gibi yan etkiler gösterebilir.Tocilizumab'ın IL-6 inhibisyonu yaparak depresif belirti şiddetini artırıcı etkileri olabileceği öne sürülmüştür (28).

İlginç bir şekilde, haloperidol ve valproik asit de dahil olmak üzere birçok psikotrop, yakın zamanda SARS-CoV-2'ye karşı invitro etki potansiyeli olan FDA onaylı ilaçlar listesine girmiştir (49). Fluvoksamin, sepsis sırasında sitokin üretimini inhibe ederek enflamatuar yanıtı azaltma potansiyeli

nedeniyle araştırılırken (50) melatonin de anti-oksidan ve antienflamatuar özellikleri nedeniyle araştırılmaktadır (51). Eğer daha fazla veri elde edilirse,ve klinik olarak uygunsa psikiyatristlerbu ajanları kullanmayı tercih edebilirler.

Özetle, psikiyatristler, kortikosteroidler ve interferon gibi halihazırda iyi bilinen ilaçlara ek olarak, SARS COV-2'ye karşı kullanılan çok daha az bilinen ve tecrübe edilen bir dizi ilacın olumsuz etkilerini ve etkileşimlerini öğrenme ve tanıma zorunluluğu ile karşı karşıya kalmıştır (9). Psikiyatristler COVID-19 tedavilerinin nöropsikiyatrik etkilerinin ve ilaç-ilaç etkileşimlerinin yanı sıra COVID-19'un son organ etkilerinin farkında olmalıdır (28).

EVDE BAKIM HİZMETİ

Evde bakım hizmeti, psikiyatrik hastaların hastaneye yatışların önlenmesinde ve hastalara iyi bakım sağlanmasında önemli bir rol oynamaktadır. COVID-19 pandemisi, evde bakımın birçok durumda, özellikle psikiyatri servislerinin COVID-19 servislerine dönüştürülmesi gereken durumlarda olduğu gibi, psikiyatri polikliniğine başvurunun yerine geçebilir.Uzun süreli enjeksiyonlar gibi bazı tedavilerin verilmesi, klozapin ile tedavi edilen hastalarda beyaz kan hücresi sayımlarının izlenmesi ve duygudurum dengeleyicilerinin seviyelerinin kontrol edilmesine olanak sağlayabilir. Evde bakım, zihinsel engelleri ve/veya otizmi olan kişiler ve bakım verenle yaşayan kronik ruhsal bozuklukları ve yeti yitimi olan hastalar için de önemlidir. Pandemi sırasında, bu tür hastaların evleri aranabilir, ev ziyaretleri yapılabilir, ruhsal bozukluğu olan kişinin ihtiyaçları giderilebilir. Evde bakım hizmeti, pandeminin akut fazından sonra da teşvik edilebilecek önemli bir kaynaktır (9).

TELEPSİKİYATRİ

Tüm ülkelerde evrensel olarak uygulanan ilk önlemlerden biri, ayaktan hastalarla telefon veya video görüşmesi yoluyla uzaktan iletişime geçmek olmuştur. Her ne kadar pandemiden sonra yüz yüze ziyaret formatına geri dönüşün olacağı öngörülse de, bu kriz bize uzaktan iletişimin yüz yüze görüşmeyi tamamlayabileceğini göstermiştir. Çevirimiçi platform, pandemi sırasında bazı zihinsel bozuklukları taramak ve tedavi etmek

için çeşitli ülkelerde iyi bir şekilde kullanılmıştır. Teknoloji, bilişsel davranışçı terapi ve kendi kendine yardım programları gibi online psikolojik tedavilere erişim sağlarken, acil ruh sağlığı müdahalelerini kolaylaştırmak için de kullanılmıştır (52). Bununla birlikte, düzenli telefon teması, akran desteği ve gönüllü kuruluşlardan yardım sağlanması gibi daha geleneksel müdahaleler, özellikle teknoloji aşinalığı olmayan gruplar için gerekliliğini sürdürmüştür (7).

Uzaktan psikiyatrik hizmet şeklindeki bu değişiklik çok hızlı bir şekilde gerçekleşmiş ve etkileri henüz değerlendirilmemiştir. Belki de bu yöntem, kriz döneminde başvurulan ancak uzun vadede uygulamayı değiştiren değişikliklerden biri olacaktır. Telepsikiyatri ve çevirim içi eğitime geçiş, acele ve zorunluluk nedeniyle olmakla birlikte, uzun vadede eğitime ve tedaviye daha esnek erişim sağlayabilir (8).

KAYNAKÇA

1. Murthy S, GomersallCD , FowlerCareRA. Careforcriticallyillpatients-with COVID-19. JAMA 2020; 323 (15):1499-1500.
2. Fauci AS, Lane HC, Redfield RR. Covid-19 -navigatingtheuncharted. New EnglandJournal of Medicine2020; 382:1268-1269.
3. Shalev D, Shapiro PA.Epidemic psychiatry: Theopportunitiesandchallenges of COVID-19. Gen HospPsychiatry 2020; 64:68-71.
4. McCloskey B, Dar O, Zumla A, Heymann DL. Emerginginfectiousdiseasesandpandemicpotential: statusquoandreducing risk of global spread.LancetInfectDis. 2014; 14:1001-1010.
5. Gates B.Respondingto Covid-19 — a once-in-a-centurypandemic? New EnglandJournal of Medicine2020; 382:1677-1679.
6. Wang C, Pan R, Wan X, Tan Y, Xu L, Ho CS, et al.Immediatepsychologicalresponsesandassociatedfactorsduringtheinitialstage of the 2019 coronavirusdisease (COVID-19) epidemicamongthe general population in China. Int J EnvironResPublicHealth 2020; 17:1729.

7. Yahya AS, Khawaja S, Chukwuma J. TheImpact of COVID-19 in Psychiatry. Prim Care Companion CNS Disord. 2020; 22(2); https://doi.org/10.4088/PCC.20l02627
8. Galletly C.Psychiatry in the COVID-19 Era.Aust N Z J Psychiatry 2020;54(5):447-448.
9. Vieta E, Pérez V, Arango C.Psychiatry in theaftermath of COVID-19. RevPsiquiatrSaludMent. 2020; 23(S):1888-989.
10. Unützer U, Kimmel RJ, Snowden M.Psychiatry in theage of COVID _19. World Psychiatry 2020;19(2):130-131.
11. Armitage R, Nellums LB. COVID-19 andtheconsequences of isolatingtheelderly. *LancetPublicHealth 2020* 5(5):e256.
12. Cheung YT, Chau PH, Yip PSF. A revisit on olderadultssuicidesand severe acuterespiratorysyndrome (SARS) epidemic in Hong Kong. *Int J GeriatrPsychiatry.* 2008;23(12):1231-1238.
13. Liu JJ, Bao Y, Huang X, Shi J, Lu L. Mentalhealthconsiderationsfor childrenquarantinedbecause of COVID-19. Lancet Child AdolescHealth. 2020; 4(5):347-349.
14. Cluver L, Lachman JM, Sherr L, Wessels I, Krug E, Rakotomalala S.Parenting in a time of COVID-19. Lancet. 2020; 395:e64.
15. Fullana MA, Hidalgo D, Vieta E, Radua J. Copingbehaviorsassociated withdecreasedanxietyanddepressivesymptomsduringthe COVID-19 pandemicandlockdown. J AffectDisord; in press
16. Dickerson D. Seven tipstomanageyourmentalhealthandwell-beingduringthe COVID-19 outbreak. Nature. 2020; https://www.nature.com/articles/d41586-020-00933-5
17. Sivrioğlu Y: COVID-19 Salgını Süresince Ruhsal Sağlığı Daha İyi Hâle Getirmek İçin Kullanılabilecek KDT Stratejileri; KDTD e-dergi, 13:11-15, 2020 https://kdtd.org.tr/wp-content/uploads/2020/04/KDTD_Bulten_Nisan_Sayi_13.pdf.pdf)
18. Sung-Wan K, Kuan-Pin S.Using PsychoneuroimmunityAgainst COVID-
19. Brain BehavImmun. 2020;https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.03.025 19. Yao H, Chen JH, Xu YF. Patientswithmentalhealthdisorders in the COVID-19 epidemic. LancetPsychiatry 2020; /(4):e21.
20. Zhai Y, Du X. MentalhealthcareforinternationalChinesestudents affectedbythe COVID-19 outbreak. *LancetPsychiatry.* 2020;7(4):e22.
21. Park JS, Lee EH, Park NR, et al. Mentalhealth of nursesworking at a government-designatedhospitalduring a MERS-CoVoutbreak: a cross-

sectionalstudy. *ArchPsychiatrNurs.* 2018;32(1):2–6.
22. Chen Q, Liang M, Li Y, Guo J, Fei D, Wang L. Mentalhealthcare formedicalstaff in Chinaduringthe COVID-19 outbreak. LancetPsychiatry 2020;7:e15–e16
23. Wu P, Fang Y, Guan Z, Fan B, Kong J, Yao Z, *et al.*Thepsychologicalimpact of the SARS epidemic on hospitalemployees in China: exposure, risk perception, andaltruisticacceptance of risk. Can J Psychiatry 2009; 54:302-311.
24. Imai H.Trust is a keyfactor in thewillingness of healthprofessionals toworkduringthe COVID-19 outbreak: experiencefromthe H1N1 pandemic in Japan 2009. PsychiatryClinNeurosci2020; 74(5):329-330.
25. Lee SM, Kang WS, Cho AR, et al. Psychologicalimpact of the 2015 MERS outbreak on hospitalworkersandquarantinedhemodialysispatients. *ComprPsychiatry.* 2018;87:123–127.
26. Lai J, Ma S, Wang Y et al. JAMA Netw Open 2020; 3(3):e203976. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.3976
27. Wang T, Du Z, Zhu F, CaoZ , An Y, Gao Y, *et al.*Comorbiditiesandmultiorgan injuries in thetreatment of COVID-19 Lancet2020; 21 (10228):e52.doi:10.1016/S0140-6736(20)30558-4
28. Bilbul M, Paparone P, Kim AM, Mutalik S, Ernst CL.Psychopharmacology of COVID-19. Psychosomatics 2020;https://doi.org/10.1016/j.psym.2020.05.006
29. HuangC , Wang Y , Li X , Ren L, Zhao J, Hu Y, *et al.*Clinicalfeatures of patientsinfectedwith 2019 novelcoronavirus in Wuhan, China.Lancet [Internet], 395 (10223) (2020), pp. 497-506.
30. Oyesanmi O, Kunkel EJS, Monti DA, Field HL. Hematologicsideeffects of psychotropics. Psychosomatics 1999; 40(5):414-421.
31. SiskindD , Honer WG, Clark S, Correll CU, Hasan A, Howes O, *et al.*Consensusstatement on theuse of clozapineduringthe COVID-19 pandemic. J PsychiatryNeurosci JPN 2020; 45(4):200061.https://doi.org/10.1503/jpn.200061
32. Clark SR, Warren NS, Kim G, Jankowiak D, Schubert KO, Kisely S, *et al.*Elevatedclozapinelevelsassociatedwithinfection: a systematicreview. SchizophrRes. 2018; 192:50-56.
33. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis E, Sergentanis TN, Politou M,*et al.*Hematologicalfindingsandcomplications of COVID-19.Am J Hematol.2020; DOI:10.1002/ajh.25829

34. Yu CM, R Wong RSM, Wu EB, Kong SL, Wong J, Yip GWK, *et al.*Cardio vascularcomplications of severe acuterespiratorysyndrome.Postgrad Med J.2006; 82(964): 140–144
35. Wu CI, Postema PG, Arbelo E, Behr ER, Bezzina CR, Napolitano C, *et al.*SARS-CoV-2, COVID-19 andinheritedarrhythmiasyndromes. HearRhythm 2020. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.03.024
36. Beach SR, Celano CM, Sugrue AM, Adams C., Ackerman MJ, Noseworthy PA, *et al.*QT Prolongation, Torsades de Pointes, andPsychotropic Medications: A 5-Year Update Psychosomatics2018; 59(2):105-122.
37. Lee IC, Huo TI, Huang YH.GastrointestinalandLiverManifestations in Patientswith COVID-19 J ChinMedAssoc. 2020; 83(6):521-523.
38. Xie H, Zhao J, Lian N, Lin S, Xie Q, Zhuo H. Clinicalcharacteristics of non-ICU hospitalizedpatientswithcoronavirusdisease 2019 andliverinjury: A retrospectivestudy.LiverInt. 2020; 40(6):1321-1326.
39. Goldberg J, Ernst C. Managingthe Side Effects of PsychotropicMedications. 2nd Ed. Washington DC: AmericanPsychiatricAssociation Publishing; 2019: 209-244.
40. Fanelli V, Fiorentino M, Cantaluppi V, Gesualdo L, Stallone G, Ronco C, *et al.*Acutekidneyinjury in SARS-CoV-2 infectedpatients. CritCare.2020; 24(1):155.
41. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 virustargetingthe CNS: tissuedistribution, host-virusinteraction, andproposedneurotropicmechanisms. ACS ChemNerosci. 2020 11(7):995-998.
42. Li YC, Bai WL,HashikawaT. Theneuroinvasivepotential of SARS-CoV2 mayplay a role in therespiratoryfailure of COVID-19 patients. J Med Virol.2020; 92(6):552-555.
43. MaoL , Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, *et al.*Neurologicmanifestations of hospitalizedpatientswithcoronavirusdisease 2019 in Wuhan, China. JAMA 2020;77(6):683-690
44. HelmsJ , Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C, *et al.*Neurologicfeatures in severe SARS-CoV-2 infection. N Engl J Med 2020; 382:2268-2270.
45. Kotfis K, RobersonSW , Wilson JE, Dabrowski W, Pun BT, Ely EW. COVID-19: ICU deliriummanagementduring SARS-CoV-2 pandemic. CritCare 2020; 24(1):1-9.
46. Wu CS, Wang SC, Yeh IJ, Liu SK. Comparative risk of seizurewithuse of first- andsecond-generationantipsychotics in patientswith

schizophreniaandmooddisorders. J ClinPsychiatry2016;77(5):573-579.
47. LandmarkCJ , Henning O, Johannessen SI.Proconvulsanteffects of antidepressants — What is thecurrentevidence? EpilepsyBehav. 2016; 61: 287-291.
48. Zambrelli E, Canevini M, Gambini O, D'AgostinoA. Deliriumandsleep disturbances in COVID–19: a possible role for melatonin in hospitalized patients?SleepMed. 2020; 70:111.
49. Gordon DE, Jang GM, Bouhaddou M, Xu J, Obernier K, O'Meara MJ, *et al.*A SARS-CoV-2-Human Protein-ProteinInteractionMapRevealsDrug TargetsandPotentialDrug-Repurposing.Nature 2020; https://doi.org/10.1038/s41586-020-2286-9.
50. Rosen DA,Seki SM,Fernández-Castañeda A,Beiter RM,Eccles JD,Woodfolk JA,*et al.*Modulation of the sigma-1 receptor–IRE1 pathway is beneficial in preclinicalmodels of inflammationandsepsis. SciTranslMed. 2019; 11(78):eaau5266.
51. Zhang R, Wang X, Ni L, Di X, Ma B, Niu S, *et al.*COVID-19: Melatonin as a potentialadjuvanttreatment. Life Sci.2020; https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117583.
52. Liu S, Yang L, Zhang C, et al. Online mentalhealthservices in China duringthe COVID-19 outbreak. LancetPsychiatry. 2020;7(4):e17–e18.

BÖLÜM 36

COVID-19 Salgınının Nükleer Tıp Bölümlerine Etkisi

Prof. Dr. Gülay DURMUŞ ALTUN [1*]
Uz. Dr. Ülkü KORKMAZ [1]
Arş. Gör. Dr. Büşra ÖZDEMİR [1]

[1] *Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Edirne*
[*] *Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı 22030, Türkiye*
gdurmusaltun@trakya.edu.tr
gulaydurmusaltun@gmail.com
Orcid ID: 0000-0002-9773-5390

GİRİŞ

Salgın Başlangıcında Klinik İşleyişin Değişmesi

Salgında hasta sayısının artması ve hastanelerin sadece pandemi hastaneleri olarak çalıştığı dönem

Normalleşme süreci

KAYNAKLAR

GİRİŞ

Tüm dünyayı etkisi altına alan COVID-19 salgını, sağlık sistemi üzerinde önemli etkiler yapmıştır. Nükleer tıp tanı ve tedavinin birlikte yürütüldüğü bir uzmanlık alanıdır. Nükleer tıpta kullanılan tanı ve tedavi yöntemlerinin temel hareket noktası hastalığın fizyopatolojisidir ve bu noktadan hareketle organ ve sistemlerin sağlığı veya hastalığı hakkında bilgi sağlar. Enfeksiyon

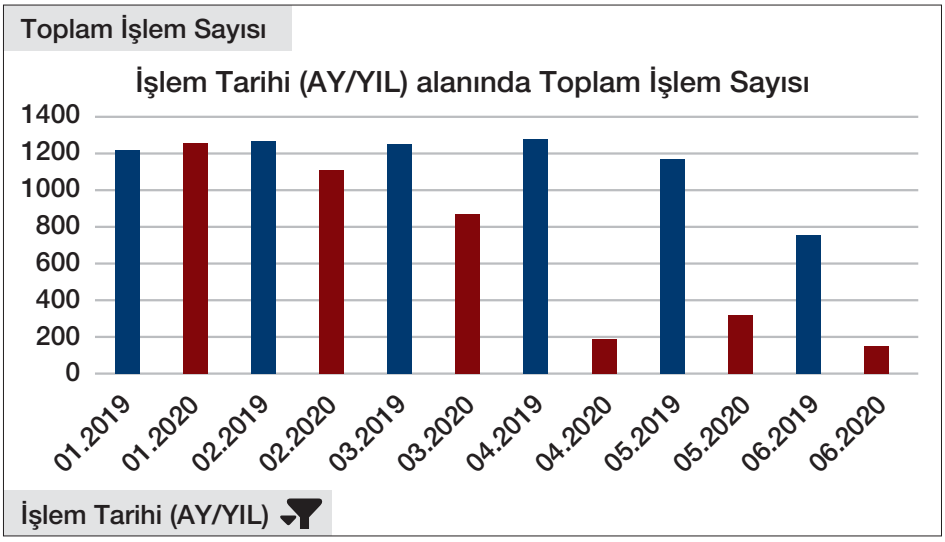
ve enflamasyonun görüntülenmesinde nükleer tıp yöntemleri yüksek özgünlük ve duyarlılıkla hastalığın erken tanısını sağlamaktadır (1-4). Akciğerin intertisyel hastalıkları ve enfeksiyonlarında da erken ve doğru tanı koydurucu sintigrafik yöntemler kullanılmaktadır (1, 4, 5).

Bilgisayarlı tomografi (BT) ön planda olmak üzere görüntüleme, COVID-19 enfeksiyonunda hastalığın şiddetinin ve ilerlemesinin tanı ve değerlendirilmesinde önemli bir rol oynamaktadır (6-8). Akciğer BT'sinin bildirilen duyarlılığının ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) testinden daha fazla olduğu bulunmuştur (sırasıyla % 98'e karşı % 71) (6). Nükleer tıp kliniklerinde pozitron emisyon tomografisi (PET) /BT ve Tek foton emisyon tomografisi (SPECT) /BT olarak adlandırılan hibrid görüntüleme sistemleri kullanılmaktadır. Nükleer tıp kliniklerinde kullanılan sintigrafi ve PET yöntemleri akciğer tomografisi kadar yaygın olarak kullanılan görüntüleme yöntemleri değildir, ancak bulunduğu sağlık kurumlarında endikasyon dahilinde, ayaktan ve yatan hasta kabulü yapmaktadır. Enfekte insanlar tarafından enfeksiyon bulaşması genellikle damlacık enfeksiyonu ve yakın temas yoluyla olmaktadır (9). Bu nedenle, temel hijyen (el hijyeni dahil) ve personel koruma önlemlerinin tutarlı bir şekilde uygulanması esastır. Enfekte ve şüpheli COVID-19 hastalarının nükleer tıp birimlerine yönlendirileceği göz ardı edilemeyeceğinden, diğer sağlık hizmetleri arasında, sağlık çalışanları ve diğer hastalar için özel önleme ve koruma önlemleri gerekli olduğu bir gerçektir. Türkiye nükleer tıp derneği de bu gerçekten hareketle salgının Türkiye de başlamasının birinci ayında, "salgın sırasında nükleer tıp uygulamaları rehberi"ni yayınlamıştır (10). Benzer şekilde diğer ülkeler ve dernekler de kendi kılavuzlarını hızla hazırlayarak kullanıma sunmuştur (8, 11-13). COVID-19 pandemisinin ilk 6 ayında nükleer tıp uygulamalarının genel durumunu alt başlıklar halinde değerlendirmek, anlamayı kolaylaştıracaktır.

Salgın Başlangıcında Klinik İşleyişin Değişmesi

Ülkemizde salgının başlaması ile tüm hastanelerde gerçekleşen değişime parallel olarak nükler tıp kliniklerinde hasta girişi belirgin olarak azalmıştır (Şekil 1). Onkolojik ve acil olgular dışında hastalık tanı ve evrelemesine yönelik yapılan tetkiklerde ve randevulamada revizyonlar gerçekleştirilmiştir. İtalya merkezli gelen ve ağırlıkla Avrupa ülkelerinin katıldığı

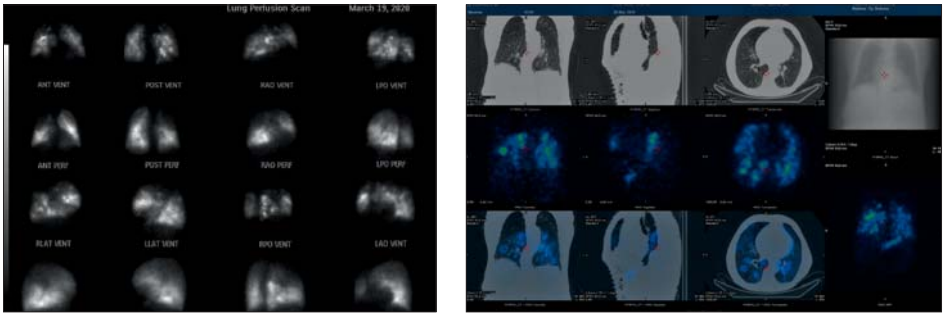
Şekil 1.
COVID-19 ilk 6 ayında bir önceki yılla kıyaslamalı işlem sayıları. Toplam sayı sadece konvansiyonel sintigrafiyi ve tek merkezi kapsamaktadır.



bir anket çalışması ile 220 NT merkezinin COVID-19 dönemine ait sonuçları yayınlanmıştır (14). Salgın anında neredeyse tüm departmanlar iş akışı planlamasını değiştirmiştir. Programlı tanısal ve terapötik prosedürlere izin verildi ancak bölümlerin yarısında kantitatif olarak azaldı. Tanı ve tedavi prosedürlerinin önemli ölçüde azalması sırasıyla departmanları etkiledi. En sık etkilenen konvansiyonel sintigrafi/SPECT uygulamaları gibi görünüyor. Bulgulara göre nükleer kardiyoloji incelemeleri, tanı prosedürleri arasında kantitatif azalmadan daha az etkilenmiştir. Tedavi paneli içinde en belirgin azalma radyoiyot tedavisinde olmuş gibi görünmektedir. Departmanlarda pandemi sırasında ayrıca radyofarmasötiklerin tedarikinde veya teknik yardımda bir gecikme yaşanmıştır (14).

Pandemi poliklinik ve servislerinin açılması ile sağlık kurumlarında tüm dikkat COVİD-19 tanı ve tedavisine yoğunlaştırılmıştır. Ancak hastalığın en belirgin semptomunun solunum sıkıntısı olması ve akciğer BT' de akut pulmoner emboli ile ayırıcı tanısı gerektiğinden algoritmalar dahilinde akciğer perfüzyon ve ventilasyon (V/Q) sintigrafilerinde artış meydana gelmiştir. Şekil 2'de solunum sıkıntısı olan hastada Tc-99m MAA ile yapılan

Şekil 2.
Solunum sıkıntısı olan hastada Tc-99m MAA ve teknogaz ile yapılan akciğer perfüzyon sintigrafisi ve SPECT/BT görüntüleri ve ventilasyon sintigrafisi verilmiştir. (A). planar ve (B) SPECT/BT görüntülerinde heterojen perfüzyon görüntüsü ve BT de bilateral akciğer parankimde şüpheli erken evre bulguları nedeniyle pandemic servisinde yatarak takip edilmiş ancak PCR sonuçları negative olması nedeniyle hastalığına yönelik uygun tedavi ile taburcu edilmiştir.



akciğer perfüzyon sintigrafisi ve SPECT/BT görüntüleri verilmiştir. Süreç ilerleyip BT nin hastalık aşamasına göre bulgularının netleşmesi sonrasında V/Q sintigrafisi kullanımına gerek kalmamıştır. Ayrıca Ventilasyon sintigrafisi aerosol oluşturan bir tetkik olduğundan ulusal ve uluslararası nükleer tıp derneklerinin önerisiyle kullanımına ara verilmiştir.

Salgında hasta sayısının artması ve hastanelerin sadece pandemi hastaneleri olarak çalıştığı dönem

Pandemi kliniklerinin oluştuğu ve elektif işlemlere ara verildiği dönemde ülkemizdeki tüm nükleer tıp klinikleri çalışma takvimlerini değiştirmiş, acil ve onkolojik hastalar dışında tüm tetkiklere geçici süre ile ara vermiştir. Bu dönemde onkoloji hastaların tedavisi devam ettiğinden, sayı azalmakla birlikte özellikle F-18 FDG PET/BT, Ga-68 PSMA ve Ga-68 DOTATATE PET/BT çekimleri devam etmiştir. Ayrıca gastrointestinal kanama yeri tayini ve transplant böbreklerde yapılan tetkikler ile benzer hasta guruplarında yapılan RIA labaratuarı kan analizleri devam edilmiştir. Hastaların diferansiye tiroit kanseri, prostat kanseri, NET, nöroblastom vb tanılarıyla tedavi planlamaları ve takiplerinin yapıldığı nükleer tıp poliklinikleri devamlılığını korumuştur. Radyonülid tedaviler ise kemik

iliğinde kısmi de olsa supresyon yapabileceğinden mümkünse daha ileri bir tarihte yapılmak üzere planlanmıştır. Bu dönemde en dikkat çekici olan durum hastaların randevularına gelmekte isteksiz olmaları ve telefon veya elektronik ortamda doktorları ile iletişime geçerek durum hakkında bilgi istemeleri olmuştur. Pek çok hasta mutlak gereklilik yoksa hastaneye gelmek istemediğini bildirmiştir. Ancak kanser nedeniyle tedavi süreci devam eden KT veya RT planlanan veya alan hastalar diğer hastaların aksine bir an önce tetkiklerini yaptırarak tedavilerinin devamını talep etmiştir. Bu gurup hastada en sık kullanılan F-18 FDG PET/BT görüntülemesi kesintisiz olarak devam etmiştir, ancak sayılarda belirgin azalma mevcuttur.

Flor-18 florodeoksiglukoz (18 F-FDG) PET /BT, enfeksiyöz veya enflamatuar hastalıkların saptanması için invazif olmayan bir görüntüleme yöntemi olarak önerilmiştir. 18 F-FDG PET/BT'nin iltihaplanma ve enfeksiyon bölgelerini belirleme kabiliyeti esas olarak enflamatuar yanıtta yer alan hücrelerin glikolitik aktivitesi ile ilgilidir. Bu bağlamda, özellikle nötrofiller ve monosit/makrofaj ailesi olmak üzere enfeksiyon ve iltihaplanma ile ilgili hücrelerin yüksek seviyelerde glikoz taşıyıcıları ve hekzokinaz aktivitesini eksprese edebildikleri gösterilmiştir. Özellikle, 18F-FDG PET/BT, enfeksiyöz veya enflamatuar hastalıkları olan hastalarda etkilenen dokulardaki patofizyolojik değişiklikleri erken tespit edebilmektedir. Bu fonksiyonel değişiklikler, geleneksel görüntüleme teknikleriyle saptanan anatomik değişikliklerden önce ortaya çıkar. Literatürde bulaşıcı ve enflamatuar hastalığın tanı ve tedavisinde 18 F-FDG PET/BT'nin yararlılığı hakkında yeterli kanıta dayalı veri bulunmaktadır (7, 15-20).

COVID-19 için yüksek hastalık ve ölüm riski taşıyan bu hasta gurubunda tesadüfi olarak serolojik olarak daha sonar tanı alan hastalar BT tetkikleri şüpheli iken FDG PET görüntülerinde tanı almışlardır (Şekil 3). Sağlık Bakanlığı önerileri doğrultusunda hem servis hem de ayaktan gelen hastaların hasta olduğu kabul edilerek tedbirler alınmış ve çalışan personel ve çekim ünitelerinin dezenfeksiyonu sağlanmıştır.

Şekil 3' de sunulan Meme ca tanısı ile tedavi almış ve yeniden evreleme çalışmasına gelmiş 49 yaşında asemptomatik kadın hastada, F-18 FDG PET/BT görüntülerinde akciğer parankimininde diffüz olarak artan

Şekil 3.
Meme ca tanısı ile tedavi almış ve yeniden evreleme çalışmasına gelmiş 49 yaşında asemptomatik kadın hastada, F-18 FDG PET/BT görüntülerinde akciğer parankimininde diffüz olarak artan metabolik aktivite izlenmiştir. Hasta görüntüleme çalışmasından sonra yapılan serolojik çalışma ile tanı almış ve hasta pandemic servisinde tedavi edilmiştir. Transaksiyel (A) F18-FDG PET, (B) BT ve (C) füzyon görüntülerinde hastanın akciğer parankiminin yaygın olarak metabolik aktivite gösterdiği ve BT bulgularının tanısal olmadığı saptanmıştır.

metabolic aktivite izlenmektedir. Hasta görüntüleme çalışmasından sonra yapılan serolojik çalışma ile tanı almış ve hasta pandemi servisinde tedavi edilmiştir.

Normalleşme süreci

1 haziran 2020 tarihinden sonra tüm Türkiye'de olduğu gibi hastanelerde de normalleşmenin etkisi görülmüştür. Öncelikli olarak hastaların hastaneye müracaatları ve randevu talepleri artmıştır. Hasta yoğunluğu önceki yılın aynı dönemine oranla daha düşük olmakla birlikte hastaların tetkiklerine gelmek için daha istekli oldukları ve önerilen tedbir ve kısıtlamalara daha kolay uyum sağladıkları izlenmektedir.

KAYNAKLAR

1. Rennen HJ, Boerman OC, Oyen WJ, Corstens FH. Imaging infection/inflammation in the new millennium. Eur J Nucl Med. 2001;28(2):241_252.doi:10.1007/s002590000447
2. Love C, Palestro CJ. Radionuclide imaging of infection. J Nucl Med Technol. 2004;32(2):47_59.
3. Stumpe K, Dazzi H, Schaffner A et al. Infection imaging using whole-body FDG-PET. Eur J Nucl Med 27, 822–832 (2000). https://doi.org/10.1007/s002590000277
4. Becker W, Meller J. The role of nuclear medicine in infection and inflammation. Lancet Infect Dis. 2001;1(5):326_333. doi:10.1016/S1473-3099(01)00146-3
5. Durmuş-Altun, G., Altun, A., Aktas, R.G. et al. Use of iodine-123 meta-iodobenzylguanidine scintigraphy for the detection of amiodarone induced pulmonary toxicity in a rabbit model: A comparative study with technetium-99m diethyltriaminepenta acetic acid radioaerosol scintigraphy. Ann Nucl Med 19, 217 (2005). https://doi.org/10.1007/BF02984608
6. Fang Y, Zhang H, Xie J, Lin M, Ying L, Pang P, Ji W. Sensitivity of chest CT for COVID-19: comparison to RT-PCR. Radiology. 2020;19:200432.
7. Qin C, Liu F, Yen TC, Lan X. 18F-FDG PET/CT findings of COVID-19: a series of four highly suspected cases. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2020;47(5):1281_1286. doi:10.1007/s00259-020-04734-w
8. Kanne JP, Little BP, Chung JH, Elicker BM, Ketai LH. Essentials for Radiologists on COVID-19: An Update-Radiology Scientific Expert Panel. Radiology 2020; 200527 (published online ahead of print, 2020 Feb 27).
9. Huang X, Wei F, Hu L, Wen L, Chen K. Epidemiology and Clinical Characteristics of COVID-19. Arch Iran Med. 2020;23(4):268_271. Published 2020 Apr 1. doi:10.34172/aim.2020.0
10. Ayan A, Kıraç FS. COVID-19 Salgını Sırasında Nükleer Tıp Uygulamaları Rehberi. Mol Görüntüleme Radionucl Ther. 2020 Haziran;
29 (2): 49-58. Çevrimiçi yayın tarihi2020 Nis 29. doi: 10.4274 / mirt.galenos.2020.33600
11. Huang HL, Allie R, Gnanasegaran G, Bomanji J. COVID-19-Nuclear Medicine Departments, be prepared!.Nucl Med Commun. 2020;41:297-299.

12. Zhuang H, Alavi A. 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomographic imaging in the detection and monitoring of infection and inflammation. Semin Nucl Med. 2002;32(1):47_59. doi:10.1053/snuc.2002.29278
13. Buscombe JR.; Notghi A; Croasdale J; et al on behalf of Council and Officers of British Nuclear Medicine Society COVID-19, Nuclear Medicine Communications: June 2020 - Volume 41 - Issue 6 - p 499-504 doi: 10.1097/MNM.0000000000001206
14. Annunziata, S., Bauckneht, M., Albano, D. et al. Impact of the COVID-19 pandemic in nuclear medicine departments: preliminary report of the first international survey. Eur J Nucl Med Mol Imaging (2020). https://doi.org/10.1007/s00259-020-04874-z
15. Treglia G. The role of 18F-FDG PET for COVID-19 infection: myth versus reality [published online ahead of print, 2020 Apr 30]. Clin Transl Imaging. 2020;1_2. doi:10.1007/s40336-020-00367-z
16. Courtney L. Finch, Ian Crozier, et al. Characteristic and quantifiable COVID-19-like abnormalities in CT- and PET/CT-imaged lungs of SARS-CoV-2-infected crab-eating macaques (Macaca fascicularis) Version 1. bioRxiv. Preprint. 2020 May 14. doi: 10.1101/2020.05.14.096727
17. Liu C, Zhou J, Xia L, Cheng X, Lu D. 18F-FDG PET/CT and Serial Chest CT Findings in a COVID-19 Patient With Dynamic Clinical Characteristics in Different Period. Clin Nucl Med. 2020;45(6):495_496. doi:10.1097/RLU.0000000000003068
18. Jajodia A, Ebner L, Heidinger B, K CA, Prosch H. Imaging in corona virus disease 2019 (COVID-19)-A scoping review [published online ahead of print, 2020 May 11]. Eur J Radiol Open. 2020;7:100237. doi:10.1016/j.ejro.2020.100237
19. Doroudinia A, Tavakoli M. A Case of Coronavirus Infection Incidentally Found on FDG PET/CT Scan. Clin Nucl Med. 2020;45(7):e303_e304. doi:10.1097/RLU.0000000000003084
20. Krebs S, Petkovska I, Ho AL, Ulaner GA. Laboratory-Proven Asymptomatic SARS-CoV-2 (COVID-19) Infection on 18F-FDG PET/C [published online ahead of print, 2020 May 19]. Clin Nucl Med. 2020;10.1097/RLU.0000000000003141. doi:10.1097/RLU.0000000000003141

BÖLÜM 37

COVID-19 Pandemisinde İşçi Sağlığı ve İş Güvenliği

Doç. Dr. Alpaslan TÜRKKAN *

* *Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Bursa.*

Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Bursa, 16059, Türkiye.
Tel: +90 533 643 11 27
E-mail: alpaslanturkkan@gmail.com

Bölüm Anahatları:

1) GİRİŞ

2) İşyerini hazır tutmak

3) COVİD-19 salgını sırasında alınacak önlemler

- İş organizasyonuna yönelik önlemler
- Fizik mesafenin sağlanması
- Hijyen ve temizlik
- Eğitim ve iletişim
- Kişisel koruyucu sağlanması ve kullanımı
- Kayıt ve istatistik

GİRİŞ

Tıp bilimindeki ilerleme ile halk sağlığı uygulamaları, toplumların sağlığında belirgin düzelme sağlamıştır. Buna karşın,genellikle gelişmekte olan ülkelerin hastalığı olarak kabul edilen bulaşıcı hastalıklar, 21. Yüzyılda tüm dünyada sorun olmaya, toplumları tehdit etmeye devam etmektedir. Tehdit; 2010-2011 yıllarında Avrupa'da başlayan kızamık, 2010 yılında Haiti'deki kolera gibi eskiden beri bilinen bir hastalık etkeninden ya da

H1N1 ile günümüzdeki coronavirüs hastalığında olduğu gibi yeni enfeksiyon ajanlarından gelebiliyor. Bilinen enfeksiyon etkenlerinin oluşturduğu hastalıklar ile mücadele; korunma ve tedavisi bilindiğinden, bazılarının aşısı da olduğundan daha kolay oluyor. Ancak, COVİD-19 pandemisinin başlangıç döneminde belirgin biçimde yaşandığı gibi, hastalık ve prognozu, korunma ve tedavi yolları tam olarak bilinmeyen yeni enfeksiyon hastalıklarında mücadele zorlaşıyor ve toplumlarda kaygıya neden olabiliyor. 1970 yılından günümüze, %70'i hayvandan insana geçen zoonotic patojenler olmak üzere 1500'den fazla yeni patojen keşfedildi (1). Bu sayının artmasını ve buna bağlı yeni bilinmedik hastalıkların görülmesini beklemek yanlış olmayacaktır.

Kitabın bu bölümünde COVİD-19 özelinde işyerlerinde bulaşıcı hastalıklardan korunmada işçi sağlığı ve iş güvenliği uygulamaları incelenecektir. Kitabın diğer bölümlerinde açıklanan COVİD-19 bulguları ve tedavisi ile pandemi sürecinde işyerlerindeki uygulamalar ve mevzuata girilmemiştir.

İlk COVİD-19 insan olgusu Çin'de gözlendi. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Ocak 2020'de Çin'in Hubei eyaleti Wuhan kentinde yeni Coronavirüs hastalığı salgınını ilan etti. Bunda iki ay sonra 11 Mart 2020 günü de COVİD-19 Pandemisini duyurdu (2).

İşyerlerinde COVİD-19 ile mücadele etmenin önemi; çalışanların aileleri ile birlikte büyük bir toplum kesimini oluşturduğu, toplumun geri kalanının yaşamını sürdürmesi için üretmeye devam ettikleri ve bu süreçte potansiyelbulaş kaynağı olabildikleri göz önüne alındığında kolayca anlaşılmaktadır.

Küresel işgücünün yaklaşık %61'ini oluşturan ve kötü koşullarda, kayıt dışı çalışan gayri resmi çalışanlar pandemide en savunmasız grubu oluşturmuştur.COVİD-19 nedenli işten çıkarmalar, 5 kişiden birinin işsizlik ödeneği aldığı günümüz dünya koşullarında yıkıcı etki yapmıştır (2). Pandemi başta sağlık çalışanları olmak üzere tüm çalışanları etkilemiştir. Ancak bu etki, işe ve mesleğe göre değişerek farklı boyutta olmuş, sağlıkta eşitsizlikleri artıracağı düşüncesine neden olmuştur. Kronik hastalığı nedeniyle evinde kalan, kapanan okul-kreş nedeniyle çocuğunun bakımını

üstenen, sosyal güvencesi olmadan çalışan, mevsimlik, geçici ve günlük işlerde çalışan, yaşlı olan ve göçmen işçilerde COVİD-19'un etkisi daha yıkıcı olmuştur.

SARS, Influenza A ve Ebola salgınlarında edindiğimiz deneyim, işyerlerine odaklanmanın risk altındaki toplumu tanımak ve hastalığın yayılma yollarını anlamak, başarılı kontrol ve önleme yöntemleri geliştirmek için değerli olduğunu göstermiştir (2). İşyerleri, dinamik yapısı ve önlemlerin görece daha kolay alınabilmesi nedeniyle laboratuvar işlevi görebilmektedir. Bu nedenle salgınlarda işyerlerine özel önem verilmelidir. Süreçte önemli olan ILO Genel Direktörü Guy Ryder'in de söylediği gibi çalışanların sağlığı ve güvenliğidir (3). İşyerlerinde bu amaç ile hizmet sunan sağlık birimleri ve işyeri hekimleri, çalışanların sağlığını iyileştirmek ve geliştirmekle yükümlü olup günümüzün COVİD-19 örneğinde olduğu gibi ön safhada aktif olarak çalışmak zorunda kalmıştır. Teoride yıllardır dile getirilen ancak bu salgında pratikte de gözlenen işyeri hekimi ve sağlık biriminin etkin rolü, salgın sonrası toplumları işçi sağlığı ve iş güvenliği sistemlerini yeniden değerlendirmeye zorlayacaktır.

Salgın hastalıklarla mücadelenin olmazsa olmazı bilimsel bilgidir.En temel bilgi de etken ve bulaş yollarının bilinmesidir.Korona virüsündamlacık yoluyla ve kontamine yüzeye doğrudan temas ile etkenin ağız, burun, göz gibi mukozal yüzeye ekilmesiyle bulaştığı bilinmektedir. Virüs, bulunduğu yüzeyin özelliğine, ortam ısı ve nemine, temizlik ürünleri ve güneş ışığı maruziyetine bağlı olarak canlılığını sürdürür.

İşyerini hazır tutmak

İşyerinde salgın hastalıklara yönelik acil eylem planı bulunması kısa sürede yanıt vermeyi sağlar. Hastalık ve yaralanmalardan korunmada sistem yaklaşımı başarılı sonuçlar doğurmaktadır. İşyerinde tüm unsurları göz önüne alarak riskleri değerlendiren işçi sağlığı ve iş güvenliği yönetim sistemi oluşturulması korunmada önemlidir. Yönetim sistemi kapsamında, korunmaya odaklanarak politika geliştirmek, salgınlarda dahil olmak üzere farklı senaryolarla acil durum eylem planı oluşturmak ve bu planların uygulanabilmesi için çalışanları eğitmek salgına hazırlıklı olmayı sağlayacaktır. Acil eylem planı,bilinen tüm bulaş yolları için ayrı senaryolar içer-

melidir. Planda amaç; bulaş yolu ve etkene maruziyeti azaltmak, çalışanların hijyen alışkanlıklarını geliştirmek ve işin hastalığa göre yeniden organize edilmesini sağlamak olmalıdır. Plan; çalışanların yaş, cinsiyet, altta yatan hastalıkları ve bireysel sağlık durumlarını gözetmeli, görev tanımlarını ve iletişim kanallarını içermelidir.

Korunmanın en yaygın kullanılan paradigması 1970 yılında William Haddon tarafından geliştirilen Haddon Matriksidir (4). Matriksin ilk aşaması olay/hastalık/yaralanma olmadan birey, vektör veya etken ile çevresel (fiziksel, sosyoekonomik) etmenlerin değerlendirilmesini kapsar (Tablo 1). Henüz hastalığın/olayın söz konusu olmadığı bu aşamada alınacak önlemler belirlenmeye çalışılır. Acil eylem planı hazırlanmasında da yol gösterici olan bu aşama halk sağlığının temel prensiplerinden Birincil Korumayı tanımlar.

	İnsan	Etken/vektör/araç	Fiziksel Çevre	Sosyo-ekonomik Çevre
.....Öncesi				
.....Sırasında				
.....Sonrası				

Tablo 1. Haddon Matriksi

COVİD-19 salgını sırasında alınacak önlemler

Haddon matriksinde ikinci aşama olarak; hastalık/olay (örneğimizde COVİD-19 pandemisi) sırasında yine aynı başlıklarda; birey, etken/vektör ile çevresel (fiziksel, sosyoekonomik) etmenlere yönelik önlemler değerlendirilir. Bu aşamada artık salgın başlamış ve olgular görülmektedir. Bu düzeyin amacı İkincil Korunma olarak tanımlanan erken tanı ve tedavinin sağlanması için alınacak önlemleri belirlemektir. Pandemide ikincil koruma, olguları erken dönemde saptamaya, temaslıları izlemeye, izolasyona ve tedaviye odaklanır. Pandemide olayın boyutu ve etkisi genişlemiş, işyeri sağlık biriminin sunduğu hizmetin sınırları aşılmış, yataklı tedavi kurumları olan ikinci ve üçüncü basamak hastanelerine gereksinim duyulmuştur. Bu aşama, basamaklar arası ilişkinin geliştirilerek

sürdürülmesini, ulusal ve uluslararası iş birliğini kaçınılmaz kılar.

ILO, COVİD-19 pandemisinde temel önlemler olarak; ekonomi ve istihdamın desteklenmesi, herkes için sosyal korunmanın genişletilmesi, çalışanları korumak ve tarafların sosyal diyaloğunu sıralamaktadır (2).

Yapılan işe bağlı olarak tüm işyeri ya da işyerindeki kimi çalışanların diğerlerine göre daha fazla risk altında olabileceği unutulmamalıdır. Örneğin sağlık hizmet sunucularının tamamı büyük risk altındayken, banka ve süpermarketlerde olduğu gibi müşteri ile doğrudan temas halindeki çalışanlarda risk daha fazladır. COVİD-19 pandemisinde bu yüksek riskli alanlar için ulusal/yerel kamu direktiflerine uyularak koruma önlemleri güncellenmelidir.

Bireylerin acil durumlarda verdikleri tepki farklıdır. COVİD-19 gibi çalışanların hem iş hem de sosyal yaşamını etkileyen, sokağa çıkma yasağının olduğu dönemleri içeren pandemi süreci, ruh sağlığını ciddi düzeyde etkileyecek stres düzeyine erişmeye neden olabilir. COVİD -19 salgını sırasında başta sağlık çalışanları olmak üzere, aile ve iş arkadaşlarının hastalanabileceği üstelik hastalığı bulaştıracak kişinin kendisi olabileceği düşüncesi çalışanların stres düzeyini artırmıştır. Çalışanların kişisel koruyucu donanıma ulaşamaması, sosyal destek yokluğu, işyerinde güvenlik politikası olmaması, buna uyulmaması ya da yetersiz uygulamalar, prosedürler hakkında bilgi sahibi olmamak ve bunun getirdiği belirsizlik duygusu, yürütülmesi zorunlu işlerde hastalanan ya da esnek çalışma uygulaması ile azalan personel nedeniyle artmış iş yükü diğer stres kaynakları olarak ortaya çıkmıştır (5). Yoğun çalışma koşulları çalışanların psikososyal risklerinin gözden kaçmasına neden olabilmektedir. Bu nedenle işyeri hekiminin hastalığın yanı sıra psikososyal risk etmenlerine odaklanması gereklidir.

COVİD-19 Pandemisinde işyerinde alınması gereken temel önlemler

İş organizasyonuna yönelik önlemler: Bu başlık altında tehlikeye maruziyeti ortadan kaldırmak ya da en aza indirmek için çalışma politikası veya prosedürlerindeki değişiklikler değerlendirilir (6). Salgın mücadelesi ekip işidir. Salgınlara yönelik mücadelede işyerinde konuya yoğunlaşacak ekip

oluşturularak farklı birimlerin eşgüdümü sağlanmalıdır. Hastalık belirtisi olan çalışanların işyerine girmeleri engellenmeli, tıbbi yardım almaları, evlerinde kalmaları sağlanmalıdır. Çalışma süreleri ile dinlenme aralarının hastalığın yayılmasını önleyecek biçimde yeniden düzenlenmesi, sağlıklı beslenme ve fizik aktivite olanaklarının sunulması ve çalışanın teşvik edilmesi önerilmektedir. İşyeri servis saatleri ve sayısının hastalık ve bulaş yolu gözetilerek yeniden organize edilmesi gereklidir. İşyerinde ziyaretlerin sınırlandırılması, çalışanların hareket alanlarını sınırlayacak yeni rotalar belirlenmesi, gereksiz alanların kapatılması ve asansörlerin kullanımının engellenmesienfeksiyon ile mücadeleye yönelik iş organizasyonları içinde sayılabilir.

Fizik mesafenin sağlanması: Çalışanların hem birbirleri hem de tedarikçi, müşteri, ziyaretçilerle aralarına mesafe konmasıdır. Temel olarak iki metrelik mesafe hedeflenmelidir. Fizik mesafenin sağlanamayacağı durumlarda, çalışanların aynı anda aynı ortamda olmasını engelleyecek uygulamalar seçenek olarak düşünülmelidir. Yemek gibi toplu yapılacak etkinlikler aynı yaklaşım ile yeniden düzenlenmeli, masa ve sandalyeler arasındaki mesafe optimum fizik mesafeyi sağlayacak biçimde yerleştirilmelidir. Toplantılar sanal ortamda ya da elektronik iletim sistemleri kullanılarak yapılmalıdır.

Hijyen ve temizlik: İşyerinde yürütülen temizlik uygulamaları, bulaşıcılığı azaltmak amacıyla pandemi perspektifinden tekrar değerlendirilmelidir (7). Pandemi öncesi işyerinde el yıkama kültürünün yerleşmiş olması koruyucu etki gösterecektir. El hijyeninin sağlanması korona virüs enfeksiyonunun yayılmasını engellemektedir. İşyerinde el yıkama olanaklarını değerlendirilmek ve geliştirilmesini sağlamak işyeri sağlık biriminin öncelikli işlerinden olmalıdır. Başta işyeri girişi, yemekhane, ziyaretçi alanları olmak üzere uygun yerlere el yıkamak için su, sabun ve tek kullanımlık havlu konularak çalışanlar el yıkamaları için teşvik edilmelidir. Ellerin tüm yüzeylerinin en az 20 saniye boyunca sabun ile ovalanarak temizlenmesi önerilmektedir. El hijyeninde antiseptik içeren sabunlar önerilmemektedir. El dezenfektanları da su ve sabuna ulaşılamadığı durumlarda kullanılmalı, rutin kullanıma sokulmamalıdır.

Doğrudan temas yoluyla hastalığın yayılmasına neden olabilen iş istasyonu,

masa yüzeyleri, kapı kolları, açma-kapama düğmeleri, uzaktan kumandalar, anahtar, toplu ulaşım araçlarında tutma yerleri, telefon ahizeleri ve diğer çalışma araçlarının günde en az bir kez temizliği sağlanmalıdır. Amaç enfeksiyon ajanını etkisiz hale getirmektir. Ancak hastalık hakkındaki yetersiz / yanlış bilgi paniğe neden olarak işyerlerinde ve hatta kent caddelerinin, parklarının temizliğinde hatalı ya da gereksiz kimyasal kullanımına neden olmuştur. Bu süreçte yaygın kullanılan kimi kimyasalların üreme sağlığı ve solunum sistemine olumsuz etkisi olduğu bilinmektedir (8). İşyerinde rutin çevre temizlik uygulamalarına devam edilmesi uygun olacaktır. Eşya ve yüzeydeki toz, toprak ve diğer kirleticilerin fiziksel olarak uzaklaştırıldığı rutin temizlik uygulaması ardından dezenfeksiyon için 1/100 oranında sulandırılmış (5 litre suya yarım çay bardağı) sodyum hipoklorit içeren çamaşır suyu kullanılabilir. İşyerinde daha önceden kullanılan temizlik malzemeleri dışında bir kimyasal tercih edilmesi durumunda çalışanlara ve özellikle bu malzemeyi kullanacak kişiye ayrıntılı bilgi verilmesi gereklidir. İşyeri servis araçlarına el dezenfektanı konması, servisin her kullanımından sonra dezenfekte edilmesi sağlanmalıdır. Hijyene uyum ve yerleşmiş davranış kalıplarının değiştirilmesinde sıkıntılar yaşanabilir. Öksürürken ağzın, dirsek iç kısmına kapatılmasının sağlanması ve çalışanlarda bu biçimde bir davranış değişikliği oluşturulması daha sonraki enfeksiyon hastalıkları için de koruyucu olacaktır.

Korona virüsün kapalı alanlardaki hareketini inceleyen simülasyonlar havalandırmanın değerini göstermektedir. Havalandırma ile havadaki partiküller ortamdan kısa sürede uzaklaşmaktadır. BU nedenle kapalı ortamların doğal biçimde pencereler açılarak havalandırılması sağlanmalıdır. Klimalar kontrol edilmeli, dezenfekte edilmeli ve virus geçirmeyi önleyen filtrelerin kullanılması sağlanmalıdır. Klimaların filtre değişimi yapılamayacaksa kullanılmaması sağlanmalıdır.

İşyerlerinde genellikle önem verilmeyen alanların başında çalışanların giyinip soyundukları odalar gelir. Bu odalar kısa kullanım süresi ve doğrudan iş-hizmetle ilişkili olmaması, müşterilerden ve gözden uzak olması nedenleriyle karanlık, küçük ve havalandırması olmayan odalardır. Genellikle işe giriş ve çıkış sırasında, toplu halde kullanılan bu odaların enfeksiyonun yayılmasında önemli rol oynayacağı unutulmamalıdır.

Eğitim ve iletişim: Çalışanlara yeni durum ve işyerinde alınan önlemler, planlanan uygulamalar ve yeni süreç hakkında bilgi verilmesi gereklidir. İşyerindeki güncel durum dışında hastalık belirtileri, belirti ortaya çıktığında tıbbi yardım almaları gerektiği de anlatılmalıdır. Bilgilendirme yetkin, uzman kişiler tarafından yapılmalıdır. Olağandışı durumlarda doğru ve güncel bilgiye erişim konusunda sıkıntı yaşanabilmektedir. Sağlık Bakanlığı, Aile, Çalışma ve Sosyal Hizmetler Bakanlığı gibi Bakanlıklar, Türk Tabipleri Birliği gibi meslek örgütleri, sendikalar ile Dünya Sağlık Örgütü, Uluslararası Çalışma Örgütü gibi uluslararası kuruluşlar doğru bilgiyi üretme ve yayma konusunda çalışmalar yürütmektedir. Tutarsız ve hatalı paylaşımlar çalışandaki güven duygusunu örseleyerek kaygı duymalarına neden olacağından, bilgilendirmeye özel önem verilmeli, çalışanların soruları açıklıkla yanıtlanarak belirsizliğin önüne geçilmelidir. Toplumda panik yaratacak söylenti, dedikodu, güvenilir olmayan bilgilerin çeşitli kanallarla hızla yayılması biçiminde tanımlanan infodemic (1) ile mücadele etmek, sürecin önemli cephelerinden birini oluşturmuştur. İletişimin COVİD-19 mücadelesinde önemli bir yer tuttuğu unutulmamalıdır. Bu başlık altında işyerlerinde bilgilendirici afiş ve özellikle fizik mesafe ile el hijyenini hatırlatıcı uyarı levhaları da değerlendirilmelidir.

Kişisel koruyucu sağlanması ve kullanımı: İşçi sağlığı ve iş güvenliğinde korunmanın son yöntemi olarak bilinen kişisel koruyucular, COVİD-19 pandemisinde yaygın kullanımı gerektirmiştir. İşveren, işyerine, işe ve çalışanlarına uygun kişisel koruyucu donanımı sağlamak ve kullandırmak zorundadır. Kullandırma zorunluluğu, çalışanın denetlenmesini zorunlu kılar. İşyeri sağlık birimi kişisel koruyucu donanım kullanımını izlemeli ve raporlamalıdır. Kişisel koruyucular, tamamlayıcı uygulamalar olmakla birlikte gereksiz güven duygusu oluşturarak temel korunma önlemlerinin göz ardı edilmesine neden olabilmektedir.Kişisel koruyucu donanım ısı stresi ve dehidratasyona yol açabilir. Başta sağlık çalışanları olmak üzere bu koruyucu ekipmanları uzun süre kullanmak zorunda olan çalışanlar dikkatle izlenmeli, riski azaltmak için çalışanlara içme suyu sağlanmalı ve tüketmeleri teşvik edilmelidir. Servislerde hem şoför hem de yolcular maske takmalı, servislerde maske bulundurulmalıdır.Kullanılan kişisel koruyucular, uygun koşullarda biriktirilmeli ve yok edilmelidir.

Kayıt ve istatistik: Her işyeri benzersizdir. İşyerine yönelik karar verirken

çalışanların özellikleri, sağlık biriminin kapasitesi, işyeri kapasitesi ve ilişkilerin özellikleri, kararlara, yeni düzene uyma kapasitesi ve işyeri için kabul edilebilir risk düzeyinin belirlenmesi ve bunun içinde doğru toplanmış verinin bulunması gereklidir.

İşyeri hekiminin temel görevleri arasında sayılan kayıt ve istatistik ile temasın, alınan önlemlerin ve önlemlerin etkisinin değerlendirilmesi ve rapor yazımı da sağlanacaktır. İşyeri hekiminin salgınlarda ikincil koruma kapsamındaki temel görevi olan aktif sürveyans uygulaması doğru kayıt tutulmasını gerekli kılar.

Diğer salgınlardan farklı olarak Coronavirüs gibi yeni bir enfeksiyon etkeninin neden olduğu salgınlarda kanıta dayalı bilgi ve tedavi yöntemleri konusunda sıkıntılar yaşanmaktadır. Bu durumda sık değişen risk sınıflama ölçütleri, tedavi kılavuzları kaçınılmaz olmaktadır. Yerleşik tedavi protokolü olmayan bu durumlarda işyeri hekimi ulusal ve uluslararası kılavuzları izleyerek, mevzuata giren öneriler hakkında işveren ve işçileri bilgilendirmek zorundadır.

COVİD-19 pandemisi ulusal-uluslararası kurum, kuruluş ve organizasyonlar ile güçlü sosyal diyalog ve iş birliğinin önemini göstermiştir. Krizin çalışanlar üzerindeki olumsuz etkisini hafifletmek için tarafların birlikte çalışmasının önemi görülmüştür. Pandemi; işyeri hekiminin, işverene danışmanlık, çalışanların doğru bilgiye erişiminin sağlanması ve eğitimi, hastalıktan korunma ve tedavi sürecinde kilit aktör olduğunu göstermiştir.

KAYNAKÇA

1. WHO. Managing epidemics: key facts about major deadly diseases. Luxembourg: WHO. (Erişim 7.6.2020). www.who.int/emergencies/diseases/managing-epidemics-interactive.pdf?ua=1
2. ILO. In the face of a pandemic: Ensuring safety and health at work. Geneva: ILO, 2020. ISBN 978-92-2-032137-9
3. ILO. COVID-19: İşyerinde çalışanların korunması ILO: Çalışanlara hem bugün hem de genel izolasyon hafifletildikten sonra koruma sağlanmalı. Ankara: ILO.(Erişim 07.06.2020). https://www.ilo.org/ankara/areas-

of-work/covid-19/WCMS_742984
4. Injury Prevention Literature Update & Archive Database Preventing Injuries by Providing Information. The Haddon Matrix. SafetyLit. (Erişim07.06.2020). https://www.safetylit.org/haddon.htm
5. Kar SK, Arafat SMY, Kabir R, Sharma P, Saxena SK. Coping with Mental Health Challenges During COVİD-19. In:SAxena SK, eds. Coronavirus Disease 2019Epidemiology, Pathogenesis, Diagnosis and Therapeutics. 1st ed. Singapore: Springer, 2020. ISBN:978-981-15-4813-0
6. ILOPolicy Brief. A safe and healthy return to work during the COVID-19 pandemic. ILO. (Erişim: 07.06.2020). https://www.ilo.org/global/topics/safety-and-health-at-work/resources-library/publications/WCMS_745549/lang--en/index.htm
7. TTB. COVID 19 Pandemisinde İşyeri Hekimleri İçin Rehber. Ankara: Türk Tabipleri Birliği, 27 Nisan 2020.
8. Fair D. Issues Of The Environment: Chemical Impacts In Fighting The Spread Of COVİD-19. WEMU. (Erişim 7.06.2020). https://www.wemu.org/post/issues-environment-chemical-impacts-fighting-spread-covid-19

BÖLÜM 38

COVID-19 ve Dijital Sağlık

Arş. Gör. Dr. Nil Kader ÇAĞAÇ

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Halk Sağlığı Ana Bilim Dalı
nilkadercagac@uludag.edu.tr
Tel: +90 0546 256 18 33

Giriş ve Genel Bilgiler
Dijital Sağlık İlişkili Tanımlar
COVID-19 ve Dijital Sağlık
Temaslı Tespiti
Sağlık Eğitimi
Tanı ve Takip
Epidemiyolojik Modellemeler ve İncelemeler
Tedavi
COVID-19 Dışı Hastalıklarda Tele-sağlık
SONUÇ
KAYNAKLAR
Anahtar sözcükler: Telemedicine, eHealth, COVID-19

Giriş ve Genel Bilgiler

Son 20 yıldır internetin gelişmesiyle ivme kazanan, yaklaşık 50 yıllık bir süreç olan, sağlıkta dijitalleşme, sağlık dışı birçok sektörün uzaktan çalışmaya geçmesi ile birlikte önemli şekilde gündeme gelmiştir. Salgın sürecinde dijital sistemler, rutin sağlık hizmetlerinin uzaktan yürütülmesi, COVID-19 olan bireylerin ve temaslılarının uzaktan belirti takibi ve tanılarının koyulması, bulaş ağlarının oluşturulması, salgının modellenmesi ve önlem stratejileriyle nasıl değişkenlik göstereceğine ilişkin tahminlerin yapılması, hem halka hem de sağlık personeline elektronik ortamdan

eğitim verilmesi gibi birçok alanda kullanılmıştır. Birçok topluluk tarafından pandemi, dijitalleşmenin atak yapması nedeniyle; elde edilen yoğun deneyimlerin hızlıca değerlendirilebileceği bir fırsat olarak değerlendirilmiştir.

Dijital sağlığın evrimi doğrusal bir süreç olmayıp, yalnızca teknolojik gelişmelere bağlı değil; sosyal, ekonomik ve politik faktörlere de bağlıdır (1). Dijital sağlığın başlangıç noktası; farklı sektörlerde bilgi iletişim teknolojilerinin yaygınlaşmasına paralel olarak (2), 1960'lara uzanmakta; hızla büyüyen hastaneler ve sağlık hizmeti veren kuruluşların, yönetimsel işlemlerini desteklemek için bilgisayar sistemlerini kullanmaya başlamasıdır (1, 2).

1960-1970'li yıllarda hızla artan nüfusun sağlık ihtiyaçlarının artması, dijitalleşmeyi, hasta kayıtları alanına da taşımıştır (1). 1970'lerde hasta taburculuk işlemleri ve faturalandırmaya yönelik, 1980'lerde görüntüleme ve laboratuvar sistemlerine yönelik yazılımlar geliştirilmeye başlanmış, 1980'lerde istemci sunucu mimarisinin ortaya çıkmasıyla; 1990'lar ile 2000'ler arasında hastanelerde bilgi işlem teknolojilerinin kullanımında bir ilerleme meydana gelmiştir (1, 2). Bu dönemdeki yapılandırılmamış dijitalleşme sonucunda, kurumlar arası bir arada çalışabilirlik zor ve imkânsız hale gelmiştir (1). 1980'li yılların sonları ve 1990'lı yıllarda buna çözüm olması için günümüzdeki adı "Digital Imaging and Communications in Medicine" (DICOM) olan görüntüleme sistemlerine ilişkin standartlar ve genel tıbbi kayıtlara ilişkin standartların belirlendiği Health Level 7 (HL7) organizasyonu oluşturulmuştur (1, 3, 4).

1990'lara kadar dijitalleşme temel olarak hastaneler, sağlık sigortacıları ve kamu sağlığı kuruluşları gibi paydaşların idari gerekliliklerinden gelişmiştir. Cep telefonu teknolojisinin 1990'ların başında piyasaya sürülmesi, kablosuz ağların ortaya çıkması ve yayılması, şu anda mobil sağlık olarak bilinen hizmetlerin yolunu açmıştır. 2000'li yıllarda akıllı cihazların piyasaya çıkmasıyla birlikte sağlıkta dijitalleşme alanında önemli ilerleme kaydedilmiş, modern dünyada dijital sağlığa atfedilen beklentilerle vazgeçilemez bir hale gelmiştir (1).

Süreç boyunca Avrupa Komisyonu, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), Avrupa

Halk Sağlığı Birliği, Dünya Bankası Grubu Uluslararası Kalkınma Birleşik Devletleri Ajansı gibi birçok kurum ve uzmanlar tarafından dijitalleşmenin getirileri yönünde fikirler belirtilmiştir(1,5–8). Özellikle 2000'li yıllardan itibaren, DSÖ ve Avrupa Komisyonu süreci yakından takip etmiş, ülkelerin nasıl sağlıkta dijitalleşileceği yönündeki direktifleri hem de gözlemleriyle sürece aktif olarak katılmışlardır.

Dijital sağlığın ivmelenmesi, hem dijitalleşmenin tüm yaşama yayılması hem de dijital sağlık sistemlerinden olan beklentilere bağlı olarak gelişmiştir. Ülkelerin, kurumların ve uzmanların, dijital sağlık uygulamalarının yaygınlaşmasından beklentileri:

- Genel sağlık kapsayıcılığının karşılanmasına yardımcı olmak (5), ulaşılması zor olan bölge ve topluluklara sağlık hizmetini sağlayarak, sağlık eşitsizliklerini yenmek (1, 2, 9),
- Karar destek sistemleri ile klinik ve yönetimsel kararların alınmasını kolaylaştırmak (7, 8),
- Farklı hekimler arası iletişim sağlayarak ile kolektif bir yapıda hasta yönetimini sağlayabilmek,
- Sağlık verilerinden faydalanarak verimli ve kişisel şekilde sağlık hizmeti sunabilmek (1, 7, 9),
- Sağlık insan gücü gerekliliğini azaltmak,
- Kronik hastalıkların artması, tıbbi teknolojilerin pahalılaşması gibi nedenlere bağlı olarak artan sağlık maliyetlerini azaltmak (1, 7, 8, 10, 11),
- Gelişen bir pazar olarak görülen e-Sağlık hizmetleri ile kazanç elde etmek (1, 7),
- Sağlığa yatırım ile daha sağlıklı bir toplum elde edip, ekonomik verimliliği arttırmak (5,12),
- Bakıma ihtiyaç duyan nüfusun, bakımında destek hizmetleri sağlamak, kişilerin günlük bakımlarını iyileştirerek, genel iyilik hallerinin korunmasını sağlamak (1, 9),
- Hastaların kendi sağlığı ile ilgili kararları doğru şekilde vermesini sağlamak; sağlık durumlarına ilişkin bilgilere erişip, takip edebilmesini sağlamak, sağlık okuryazarlığını arttırmak (1, 13),
- Tıbbi verinin paylaşılmasını ve araştırılmasını kolaylaştırmak; çevresel, genetik, sağlık verileri ile birlikte epidemiyolojide "büyük veri"

kullanılmasını sağlayarak etkin analizler ile uygun modellemeler geliştirerek, doğru planlamalar yapabilmek(1,5,11,13,14),
- Artan sağlık okuryazarlığı ve halk sağlığı alanında "büyük veri"den faydalanılarak elde edilen bilgilerle koruyucu hizmetler açısından daha etkin hizmet verebilmek, şeklinde özetlenebilir.

Tüm bu beklentiler ve potansiyelin yanında dijital sağlık sistemlerine ilişkin tecrübelerin değerlendirilmesi ve araştırmalar ağırlıklı olarak 2000'li yıllarda başlamış beklentiler harici; dijital sağlık sistemlerindeki eksiklikler, düzgün planlanmadığında oluşacak kısıtlılıklar ve zararlar da ortaya koyulmaya başlanmıştır. Bunlar kısaca;

- Çok az dijital sağlık uygulamasında etkilerinin değerlendirmesinin yapılmamış olması (15–23),
- Dijital sağlık sistemlerini kullanmanın, sosyoekonomik durum, eğitim, cinsiyet, yaş, ırk, hastalık durumu gibi birçok faktörden (dijital eşitsizliklerden) etkilenmesi (24–32),
- e-Sağlık okuryazarlığı düşük bireylerin, kalitesi sorgulanabilir çevrimiçi bilgileri kullanabilmesi ve profesyonellere hizmet için ulaşmayıp, zarar görebilmeleri (1, 9),
- Dijital sağlık uygulamalarının çoğu uzun dönemli ve kolektif planlanmadığından, birbiriyle uyumsuz sistemlerin bir arada bulunması (9,11) sistemlerin bir arada çalışamaması ve sağlık verilerinin farklı sistemler arasında kaybolması (13),
- Sağlık verilerinin çalınması riski, çalınan verilerin kar, kişilerin günlük yaşamlarını tehdit edici şekilde, ayrımcılık yapmaya yönelik gibi amaçlarla kullanılması ihtimali (1, 7,9, 11, 13),
- Dijital Sağlık sistemlerine yönelik mevzuatların birçok bölgede olmaması ya da eksik olması (1,11,23) gibi başlıklar altında belirtilebilir.

Dijital Sağlık İlişkili Tanımlar

e-Sağlık; sağlık hizmetleri, sağlık okuryazarlığı, sağlık eğitimi ve bilgi ve araştırma dâhil sağlık ve sağlıkla ilişkili tüm alanlarda, bilgi iletişim teknolojilerinin kullanımıdır (5, 6).

Dijital sağlık; sağlık hizmeti ve çevre destekli yaşam alanlarında bilgi

iletişim teknolojilerinin kullanımı, girişimsel ve teşhis teknolojileri ile birlikte, "büyük veri" kullanımı ve yapay zekâdan faydalanarak, ileri bilgi işlem bilimlerinin kullanılması gibi alanları da kapsayan, e-sağlık uygulamalarını içeren geniş bir şemsiye terimdir (1, 6).

Mobil sağlık (mHealth); "sağlık için mobil kablosuz teknolojilerin kullanımı" olup; sağlık bilgi teknolojileri, elektronik sağlık kayıtları, tele sağlık, dijital teknolojiler aracılığı ile sağlık eğitimi gibi alanların tamamını kapsayan geniş bir kavramdır (5, 34).

Tele-sağlık (telehealth) ya da tele-tıp (telemedicine); çevrimiçi sistemler aracılığı ile yüz yüze hastalar ile profesyoneller arası iletişim ya da farklı dallar arası konsültasyonu ifade eden bir kavramdır (1).

e-Sağlık Okuryazarlığı; "Elektronik kaynaklardan sağlık bilgilerini bulma, anlama, değerlendirme ve kazanılan bilgileri bir sağlık sorununu ele alma ya da çözme konusunda uygulama." olarak tanımlanmaktadır. Norman ve Skinner tarafından 2006 yılında (35) e-sağlık okuryazarlığının 6 tip okuryazarlıktan; geleneksel okuryazarlık, medya okuryazarlığı, bilgi okuryazarlığı, sağlık okuryazarlığı ve bilim okuryazarlığından oluştuğu ortaya koyulmuştur.

Teknolojik gelişmelerin ilerlemesi sonucu; bir cihazın birçok işlevinin olmasıyla, eskiden farklı ortamlarda yapılması gereken uygulamaları anlatmada kullanılan; dijital sağlık, e-sağlık, tele-sağlık, mobil-sağlık kavramları arasındaki sınırlar silinmeye başlamış olup birçok kavramın birbiri yerine kullanılır hale gelmiştir.

COVID-19 ve Dijital Sağlık

COVID-19, yıllardır ortaya çıkan yeni virüsler içinde en bulaşıcılardan olup, Kasım 2019'da ortaya çıktığından itibaren, ülkelerin mücadelesinde sorun yaşadığı bir durum olmuştur. Bu süreçte klasik metotlarının virüs kontrolünde yeterince etkili olmaması, sağlık sistemlerini sıkıştırıcı yönde etki etmesi gibi nedenlerden ötürü, devletler, sağlık organizasyonları dijital sistemler, yapay zekâdan faydalanarak yeni mücadele metotları geliştirmeye çalışmışlardır (36).

Salgın takibi, tanı, ilaç ve aşı araştırmaları, temaslı takibi, bilgilendirme araçları gibi birçok COVID-19 üzerine doğrudan ilişkili alanda dijital sistemlerden faydalanılmış, bu esnada yürütülmesi gereken rutin hizmetlerin aktarılabilen kısmının dijitalleştirilerek tele sağlık sistemi ile yürütülmesi sağlanarak rutin sağlık ihtiyaçlarının karşılanması sağlanmış, süreçte gelişen psikiyatrik problemler içi de yine çevrimiçi ya da telefon aracılığıyla yapılan randevular ile bu alandaki ihtiyaçların da kapatılmaya çalışıldığı hızlı bir dijitalizasyon sürecine gidilmiştir.

Temaslı Tespiti

Temaslı takibi amacıyla birçok ülke çeşitli veri kaynakları kullanan sistemler geliştirmiştir (37-43). İsrail, Norveç, Singapur, Avusturya, İzlanda, Kıbrıs, Çek Cumhuriyeti, Almanya, Polonya, Birleşmiş Krallık, Türkiye gibi birçok ülkede GPS ve Bluetooth verisi başta olmak üzere farklı bilgi depolama şekilleriyle (kişilerin telefonlarında toplanan bilgilerin hep kendi telefonlarında kalması ya da kendi istekleriyle merkeze iletilmesi, bilgilerin merkezde depolanması gibi farklı şekiller) hizmete geçmiş enfeksiyon takibini sağlamaya yardımcı sistemler vardır. Bunlardan örnek olarak İsrail'de GPS tabanlı "Hamagen" adlı uygulama, kişilerin hareket rotalarını takip ederek, son 14 gün içinde COVID-19 pozitif birisiyle temasta bulunup bulunmadıklarının takibini yapmakta, böylece temas tespiti yapabilmektedir. Bu uygulamada bilgilerin tamamı kişinin cihazında belli süre saklanmakta ve asla cihazdan dışarı çıkmamaktadır. Norveç'te yapılan uygulama hem GPS hem de bluetooth kullanarak çalışmakta, telefonlardan elde edilen veri merkezi şekilde toplanarak enfeksiyon kontrolü amacıyla işlenmektedir, bu uygulama ile toplumda enfeksiyonun yayılmasına ilişkin girişimlerin faydalarının gözlenmesi ve önlemler kaldırılıp normalleşme sürecine girilirken de toplumun yakından takibini sağlayabilecektir. Ülkeler dışında özel şirketler ve kurumlar da COVID-19'a ilişkin takip uygulamaları geliştirmişlerdir. "Mapy.cz" bunlardan biri olup katılımcılar gönüllü olarak GPS kayıtları ile takip edilmekte, kişiler hasta olduklarını kendileri programa bildirerek enfekte birey takibi yapılmasını sağlayabilmekteler.

"COVID Safe Paths" küresel, açık kaynak bir program olup; halk sağlığı camiası, halk ve büyük topluluklarda salgın eğrisini düzleştirmek amaçlarıyla kullanılması için yapılmıştır. "CoEpi" yine benzer şekilde oluşturuluş

bir program olup bluetooth temelli çalışmaktadır (44). Bunların yanı sıra herhangi bir uygulama olmadan baz istasyonu verisi temelli Nijerya örneği de bulunmaktadır, burada da hareketlilik telefon operatörleri sayesinde takip edilmiştir (38). Bu uygulamalardan elde edilen verilerin değerlendirilmesi ülkelerin önlemler sonucunda elde ettiklerini izlemesi ve önlemler kaldırılırken kontrollü olarak kaldırmalarını mümkün kılabilir (39).

Sağlık Eğitimi

Sağlık eğitiminin dijitalleşmesi de süreçte oldukça yoğunlaşmış, birçok ulusal ve yabancı resmi kuruluş sosyal medya üzerinde infografikler, videolar gibi araçlarla bilgi sunmaya başlamıştır. Google yanlış bilgi paylaşımını azaltmak için COVID-19'a ilişkin aramalarda kullanıldığı ülkenin resmi kuruluşlarını ön plana getiren arama ekranı ile kullanıcılarını doğru kaynaklardan bilgi edinmeye yönlendirmiştir. Ülkemizde de olduğu gibi birçok ülkede de "evde kal" çağrıları hashtag'ler ile resmi sitelerde dahi paylaşılmaya başlanmıştır. Doğru el yıkamaya ilişkin halkın bilgilendirilmesi amacıyla DSÖ "#SafeHands Challenge"(45) başlatarak kişileri el yıkarken videolarını sosyal medyada paylaşmaya itmiş ve doğru şekilde yıkayan bireylerden aldığı örnekleri kendi sosyal medyalarında paylaşmıştır. Bunların yanında kurumlar, ülkeler tarafından resmi siteler, resmi sosyal medya hesapları, cep telefonu uygulamaları, Whatsapp, Telegram gibi uygulamalar halkın bilgilendirilmesinde kullanılmıştır. DSÖ tarafından açılan Whatsapp hattı ve "WHO-myHealth App" uygulaması, İrlanda'nın COVID-19 takip ve bilgilendirme uygulaması, İtalya'nın "eLifeCare" uygulaması takip ve bilgilendirme uygulaması, Hollanda'nın bilgilendirme ve yetkili telefon numaralarını barındıran uygulaması, Polonya'nın soru cevap hizmeti veren COVID-19 chatbot'u, İspanya'nın Whatsapp üzerinden bilgi veren Hispabot adlı chatbot'u, Brezilya'nın "Coronavirus-SUS" adlı bilgilendirme uygulaması gibi birçok dijital sistem halkın bilgilendirilmesi için kullanılmıştır (44).

Süreçte bilginin hızlıca ve bazen de doğrulanmadan üretilmesi bir infodemi (bir olay ya da konu ile ilgili bilginin hacminin hızlıca artması (46) meydana getirmiştir. Bilgiye ulaşmak kolay olsa da, bu dönemde yanlış bilgiye ulaşmak da o kadar kolaylaşmış; her ülkede bazı siyasiler, akademisyenler, tıp doktorları veya halk tarafından paylaşılan yanlış fikirler ve söylemler

nedeniyle; hastalığın önemsenmediği, zarar verici tedavi yöntemlerinin ya da önlemlerin uyguladığı bir süreç de görülmüştür (47).

Tanı ve Takip

Aslında birçok ülkenin kullandığı erken tanı sistemi ile temaslı takibi sistemi ve hasta takip sistemleri bir arada entegre olarak ilerlemektedir. Birçok ülkede takip uygulamaları ile kişilere pozitif biriyle temas ettiği bilgisini iletilerek izleme almakta ve yine uygulamalar aracılığıyla semptomlarını sağlık otoritelerine iletmeleri sağlanmaktadır. Ek olarak test yaptırmak amacıyla kendisindeki bulguları sorgulatmak isteyen kişiler için geliştirilen telefon uygulamaları, web tabanlı uygulamalar ya da danışma hatları ile hangi durumlarda test yaptırmaları gerektiğinin, sağlık kurumuna başvurmadan önce belirlenmesini sağlanarak gereksiz yere sağlık kurumlara başvurmalarının önüne geçilmeye çalışılmıştır (40, 41, 44). Çin'de COVID-19'a yönelik internet hastaneleri kurulmuş buralarda uzaktan halka hizmet verilmesi amaçlanmıştır (48).

Tanı aşamasında hastanelerde iş gücü artmış hekimlere yardımcı olabilecek yapay zekâ temelli uygulamalar geliştirilmiştir. Hastalardan elde edilen radyolojik görüntülerin dijital olarak incelenmesiyle tanı koyulmasında yardımcı olarak sistemler oluşturulmuştur (43, 49, 50). Laboratuvar bulguları, semptomlar gibi birçok bilginin birleştirilmesiyle hastanın hangi klinik evrede olduğunu belirleyen ve ulusal kılavuza göre yapılması gereken tedaviyi belirten klinik destekleyici sistemler de üretilmiştir (43, 51). Triaj alanında da semptom sorgulayan uygulamalarla, sağlık personelinin hasta ile teması en aza indirilmeye çalışılmış, dijital muayene araçlarıyla da muayenelerin de bir kısmı hasta ile birebir temas olmadan yapılabilmesini sağlamıştır (43, 52).

Epidemiyolojik Modellemeler ve İncelemeler

Epidemiyolojik modellemelerde aslında birden fazla yöntem tercih edilebilmekte ya da bir arada kullanılabilmektedir. En temel kullanılanlar; temaslı takip sistemlerinden elde edilen verilerin değerlendirilmesi, yapay zekâ ve makine öğrenme temelli modellemeler ve sağlık sistemi içindeki hem takip, hem çevrimiçi semptom bildirimleri, GSM ve GPS bilgilerinden

faydalanılarak toplum hareketlilik indeksleri gibi birçok verinin bir araya getirilerek değerlendirilebildiği büyük veri işleme modelleri. Tüm bumodellemeler; hastalık yoğunluk haritalandırmalarının yapılması, alınacak önlemler sonucu elde edilecek sonuçların kestirilmesini sağlamaktadır.

Ayrıca yapay zekâ araçları bulaş yollarının tanımlanması, makine öğrenme teknikleri ile mevcut literatürün tamamını tarayarak, sonuçlarını birleştirip hastalığın epidemiyolojik bilgilerinin ortaya çıkartılması gibi faydalar sağlanabilmektedir (38, 41, 43, 52-54). Bu alanda kullanılan araçlara örnek olarak, Avrupa Komisyonunun EPIWORK projesi sonucu ortaya çıkan GLEAM modelleme aracı verilebilir. Geçmişte H1N1 pandemisi, SARS epidemisi ve Ebola modellemelerinde de kullanılmış olup, gerçek zamanlı bir araç olarak tahminlerde kullanılabilmektedir (53). Pandemi sürecinde buna benzer birçok modelleme aracı farklı faktörleri göz önüne alarak geliştirilmiş ve bu araçlar ile ülkelere alacakları önlemlerin etkileri, salgının gidişatı, sağlık kapasitesine ne kadar yük bineceği gibi konular hakkında öngörü sağlanmaya çalışılmıştır.

Tedavi

Yeni bir enfeksiyöz ajana yönelik tedavinin bulunması zahmetli ve zaman alıcıdır; etkili tedavi rejiminin bulunması, ilaç kombinasyonları ve dozlarının seçiminin bir seri deneme yanılma yöntemiyle uygulanmasıyla olmaktadır. Bu pahalı ve zaman alıcı araştırma usulü, küresel bir pandemi ile başa çıkma esnasında oldukça zorlayıcıdır çünkü bu süreçte araştırmadan elde edilecek hızlı bir yanıt çok önemlidir. Farklı kombinasyonların denenmesine ilişkin verileri biraya hızlıca derlemek, en etkili olabilecek kombinasyonları matematiksel algoritmalarla hızlıca bulabilmek, var olan ilaçlar içinde moleküler olarak SARS-CoV2 virüsünün protein bölgelerine uygun bağlanabilecek ilaçların ilaç veri tabanları içinden bulunması gibi birçok araştırma aşamasında yapay zekâdan faydalanılabilmektedir. Buna ilişkin örneklere bakacak olursak Singapur Ulusal Üniversitesi Biyomedikal Mühendisliği'nden Profesör Dean Ho ve ekibinin oluşturduğu "IDentif. AI" (55), Avrupa komisyonunun maddi desteğiyle birçok ilaç firmasını dahil olduğu Exscalate4CoV projesi (56, 57) ve BenevolentAI verilebilir.

Bunlardan BenevolentAI ile yapılan araştırmalar sonucu anti-inflamatuarlar

ve anti-virallerin kombine tedavilerine ilişkin sonuçları "The Lancet"te yayınlanmış (58–60) ve bu gibi araçların COVID-19 tedavisinin bulunmasında bilimsel veri oluşturmadaki katkısı da somut şekilde gösterilmiştir.

COVID-19 Dışı Hastalıklarda Tele-sağlık

COVID-19 salgını sonrasında rutin sağlık hizmetlerinin sürdürülebilmesi için tele-sağlık, özellikle içlerinden video-konferans sistemi ile yürütülenler bulaş riskini azaltmak amacıyla birçok ülkede teşvik edilerek, imkânları genişletilmiştir (61, 62). Amerika Birleşik Devleti (63–65), Birleşik Krallık (62, 66), Çin (48, 50) bunlara örnek ülkelerdendir.

Tele-sağlık hizmetine geçilmesi tabii ki de çok kısa sürede olabilecek bir durum olmayıp, bir altyapı gerektirmektedir. Uygun dijital altyapının olmaması Skype, zoom gibi şirketleri kullanmaya yöneltmekle birlikte bu durumda hastaların kişisel bilgilerine ilişkin güvenlik riskleri doğabilmektedir (61). COVID-19 dışı hastalıklardan bu süreçte belki de tele-sağlık hizmetleri ile en yoğun yürütülen hizmetlerden biri mental hastalıklara ilişkin tele-sağlık hizmetleri olmuştur (41, 67). COVID-19 sonucu birçok farklı alanda tele-sağlık tecrübeleri elde edilmiş, bunların birleşmesiyle de ileride tele-konsültasyon ve tele-sağlık hizmetlerinin devamlılığı için temeller oluşmuştur (65, 68-71). Süreçte dijital sistemler ile COVID-19 dışı hastalıkların tanı, tedavi ve kontrollerinin yürütülebilmesi salgın sonrasında kronik hastalıklara bağlı mortalite ve morbiditenin artmasının engellenmesi için oldukça önemli olup, ileriki süreçte rutin sağlık hizmetlerini askıya alan ülkeler ile etkili şekilde dijital sistemler ile bunları yönetebilen ülkeler arasında COVID-19 dışı hastalıklara bağlı mortalite ve morbidite açısından farklar görülmesi mümkündür.

Birçok ülkede yapılanlar bu altı temel başlık altında gruplandırılabilse de ülkeler arası çok benzer ve çok farklı uygulamalar bulunmaktadır. Süreçte her ülke kendi sağlık sistemi içine adapte edebileceği şekilde dijital uygulamaları kullanmaya çalışmış ve dijitalleşmeye ilişkin yeni tecrübeler kazanılmıştır. Birçok yeni başlayan tele-sağlık sistemi ile yürütülen poliklinik sonucunda uygulayanlar deneyimleri ile kılavuzlar yayınlayarak, belki de yıllar içinde sağlıkta dijitalizasyonun en fazla akademik olarak değerlendirildiği döneme imza atmışlardır.

Sonuç

Pandemi sürecinde sağlık sistemi yükünü azaltma, araştırmaları hızlandırma, sağlık personelinin korunmasını, salgının iyi yönetilmesini sağlamak gibi birçok amaçla, tüm diğer sektörlerde görüldüğü gibi hızlı bir dijitalleşme görülmüştür. Sürece uluslararası örgütler de çağrıları ve destekleri ile katılmıştır. DSÖ, ITU ile birleşerek (72) "Teknolojiden faydalanarak COVID-19'u yenme yönünde", EPHA ise EUPHA ile birleşerek (73) "etik değerleri kaybetmeden, halkın sağlığı güdülerek, ileri yönde planlamayla, dijitalleşme" yönünde açıklama yapmış, PAHO ülkelerin kullanabilecekleri sistemlere ilişkin bilgi metinleri oluşturarak; dijitalizasyonu kullanabilecekleri alanları ve uygulamak isterlerse örnek olarak kullanabilecekleri araçları da içeriğine eklemiş (74), bir arada çalışabilirliğin önemini vurgulamış (75), tele-konsültasyon (76) infodemi kavramı ve veri ayrıştırma (77) hakkında bilgi vermiş (47), Avrupa Komisyonu ise süreçte sık aralıklarla öneri kararları yayınlayarak, uygulamalarda bir standardizasyon oluşturarak bir arada çalışabilirliği de destekleyici önerilerde bulunmuş (78–80) ve ülkelerin süreci yönetimlerini kolaylaştırıcı araçlar sağlamaya çalışmıştır (81).

Giyilebilir teknolojinin yaygınlaşması ileride tele-sağlık hizmetlerinin yaygınlaşmasını arttıracak, hastaların vital ölçümlerinin uzaktan yapılabilmesini sağlayarak kronik hastalık takibinin eş zamanlı olarak sağlık kurumlarına iletilmesini sağlayacaktır. Kişilerin vücut ısıları gibi ölçümlerin de bu teknolojilere katılması enfeksiyöz hastalıkların uzaktan takibini de yaygınlaştıracak ve aynı zamanda hemen herkesin kullandığı teknolojiler haline gelirlerse, sürveyans gibi amaçlarla kullanılabileceklerdir. Tüm bunlarla hastalıkların salgın yapmadan önce ya da salgınlarının ilk evrelerinde tespiti, kronik hastalıkların sahaya araştırmacı göndermeden prevalanslarının eldesi, diğer sağlık verileriyle de birleştirildiğinde kişilerin yaşamlarında olan tüm faktörlerle ilişkileri incelenebilmesini sağlayabilecektir.

Dijitalleşme adına ülkemizde rutin poliklinik hizmetleri bağlamında değişiklikler görülmese de, dışındaki alanlardaki dijitalleşme yönünde değişiklikler görülmekte. Dijital eşitsizliklere bağlı olarak hizmete erişemeyen ve sıklıkla sosyoekonomik durumu da beraberinde düşük olan kişilerin varlığı; toplum içindeki, ülkeler arası dijitalleşme seviyelerinin

farklı olması ise ülkeler arası eşitsizlikleri açılabilir, sağlıkta eşitsizlik kavramı bağlamında yoğun olarak değerlendirilmesi gereken başlıklar arasına "Dijital Eşitsizlikler"in girmesi beklenebilir. Dijitalleşmenin en temel amaçlarından biri sağlık eşitsizliklerinin azaltılmasıdır, doğru sistemler oluşturulduğunda sağlık eşitsizliklerini yenmede en temel araçlardan biri olabilecek olması göz önüne alınarak, dikkatli planlamalarla tüm toplumun sağlığının geliştirilmesi sağlanmalıdır.

Hızlı dijitalleşme sonucunda sistem güvenliklerinin yeterince sağlanamaması nedeniyle veri hırsızlıkları yaşanması ve bazı kişisel bilgilerin yasal açıdan gri zonlarda kalması toplanan birçok kişisel verinin kötüye kullanılması ihtimalini doğurmaktadır. Bunların önüne geçilmesi için hızlı şekilde legal ve etik kurallar belirlenmeli, dinamik şekilde güncellenen güvenlik standartları oluşturulmalı ve uluslararası ortamda bunların denetçileri oluşturulmalıdır.

Pandemi durumunda gelişen COVID-19 infodemisi harici, diğer sağlık konularında bile internetin çok geniş bir bilgi ağını taşıyor olması e-Sağlık okuryazarlığı düşük olan kişiler için bir sorun teşkil etmektedir. Kişilerin dijital ortamlarda doğru bilgi kaynaklarına ulaşabilmesinin sağlanması için, bireylerin e-Sağlık okuryazarlıklarının tüm komponentleri geliştirilmeli ve dijital ortamlarda bilimsel olarak doğrulanmış bilgilerin ön planda yer almasını sağlayacak sistemler geliştirilmelidir.

Birçok ülkenin pandemi sürecinde geniş alanda faydalandığı dijital sağlık uygulamalarının bu süreçte hızlıca gelişmesi, birçok deneyim ve gözlemin oluşmasını sağlamıştır. Tüm bu gözlem ve deneyimlerin bilimsel ışıkta değerlendirilmesi, süreçteki uygulamalara ilişkin geniş ölçekli maliyet etkililik, fayda, sosyal etki, legal sorunlar ve etik sorunlar gibi alanlarda araştırmaların yapılması ivedilikle gereklidir. Bu dönemde araştırmaların yapılması; dijital sağlık uygulamalarına yönelik araştırmalarda bir standart gelişmesinin, dijitalleşmenin denetimlerle ilerlemesinin önünü açacak ve ileri etkisi bilinmez şekilde dijitalleşmenin önüne geçerek; sorunların erkenden tespiti, e-sağlık okuryazarlığı düşük bireylerin olumsuz etkilenmesinin önlenmesi, e-sağlık okuryazarlığının arttırılması, dijital eşitsizliklerle mücadele atılması gereken adımların belirlenmesi gibi hususlarda yardımcı olacaktır.

Tüm bu durumlar ve gelişmeler değerlendirildiğinde; dijitalleşmenin kaçınılmaz ve bir o kadar da yararlı bir araç olduğu görülmektedir. Fakat zarar görebilir grupları gözeterek, kişisel gizlilik ve veri güvenliğini sağlayarak, toplumun hem sağlık okuryazarlığını, hem de e-sağlık okuryazarlığını arttırarak, ileriye dönük planlama ile sık sık sistem içinde (maliyet etkililik, sağlık sonucu, legal, etik gibi konularda) değerlendirmeler yaparak, dijitalleşmenin, sağlık sistemine yerleştirilmesi gerekmektedir. Sağlıkta dijitalleşmenin hem pandemi döneminde hem de bu dönem dışında, uygulanmasında bu esaslar göz önünde bulundurulmalıdır. Sağlık hizmetleri içindeki ve dijitalleşme sürecindeki tüm paydaşlar ile bir arada ve hem ülke içi hem de ülkeler arası ortak standartlar çerçevesinde birlikte çalışabilirliği destekleyerek, ülkeler arası ve ülke içindeki halk arasında dijitalleşmeye bağlı eşitsizliklerin görülmesini önleyecek şekilde dijitalleşmeyi geliştirmeli bunu etik ilkeler çerçevesinde kullanmalı ve ilişkin yasaları oluşturmalıdırlar.

KAYNAKLAR

1. Fricker SA, Thümmler C, Anastasius G, editors. Requirements Engineering for Digital Health. Switzerland: Springer International Publishing; 2015. 1–209 p.
2. Dewan NA, Luo JS, Lorenzi NM, editors. Mental Health Practice in a Digital World: A Clinicians Guide. Switzerland: Springer International Publishing; 2015. 1–228 p.
3. National Electrical Manufacturers Association (NEMA). History – DICOM Standard [Internet]. National Electrical Manufacturers Association (NEMA). [cited 2020 Jun 12]. Available from: https://www.dicomstandard.org/history/
4. HL7. About Health Level Seven International [Internet]. Michigan: Health Level Seven International; 2013 [cited 2020 Jun 12]. Available from: https://www.hl7.org/about/index.cfm?ref=nav
5. Drury P, Roth S, Jones T, Stahl M, Medeiros D. Guidance for Investing in Digital Health. ADB Sustainable Development Working Paper Series.

Mandaluyong (Philippines): Asian Development Bank; 2018.
6. World Health Organization. WHO Guideline: Recommendations on Digital Intervention for Health. Geneva: World Health Organization; 2019. 1–150 p.
7. European Comission. Communication From the Commission to the European Parliament, the Council, the European Economic and Social Committee and the Committee of the Regions: eHealth Action Plan 2012-2020 - Innovative healthcare for the 21st century. 2012 p. 1–14.
8. Lupton D. Digital Health: Critical and Cross-Disciplinary Perspectives. 2nd ed. Chamberlain K, Lyons A, editors. London: Routledge; 2018. 179 p.
9. European Public Health Alliance (EUPHA). Digital Solutions for Health and Disease Management: Digital Health Discussion Paper 2017 [Internet]. 2017. 32 p. Available from: https://epha.org/wp-content/uploads/2017/05/Digital-solutions-for-health-Discussion-Paper.pdf
10. World Health Organisation. Global Health Expenditure Database [Internet]. 2020 [cited 2020 Jun 15]. Available from: https://apps.who.int/nha/database
11. Ranck J, editor. Disruptive cooperation in digital health. Switzerland: Springer International Publishing; 2016. 1–197 p.
12. World Economic Forum. Maximizing Healthy Life Years: Investments that Pay Off [internet]. January 2015. Available from: http://www3.weforum.org/docs/WEF_Maximizing_Healthy_Life_Years.pdf
13. Miller AR, Tucker C. Frontiers of health policy: Digital data and personalized medicine. Innov Policy Econ. 2017;17(1):49–75.
14. Kim KJ. Lecture Notes in Electrical Engineering 376 Information Science and Applications (ICISA) 2016. 2016.
15. Majeed A, Black A, Car J, Anandan C, Cresswell K, McKinstry B, et al. The Impact of eHealth on the Quality and Safety of Healthcare. In:Mehmood R, Cerqueira E, Piesiewicz R, Chlamtac I, editors. Communications Infrastructure Systems and Applications in Europe. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2009. p. 204.
16. Piette J, Lun K, Moura L, Fraser H, Mechael P, Powell J, et al. Impacts of e-health on the outcomes of care in low- and middle-income countries: where do we go from here? Bull World Health Organ [Internet]. 2012 May 1 [cited 2019 Dec 16];90(5):365–72. Available from: http://www.who.int/bulletin/volumes/90/5/11-099069.pdf

17. Enam A, Torres-Bonilla J, Eriksson H. Evidence-Based Evaluation of eHealth Interventions: Systematic Literature Review. J Med Internet Res. 2018 Nov 23;20(11):e10971.
18. Marcolino MS, Oliveira JAQ, D'Agostino M, Ribeiro AL, Alkmim MBM, Novillo-Ortiz D. The Impact of mHealth Interventions: Systematic Review of Systematic Reviews. JMIR mHealth uHealth. 2018 Jan 17; 6(1):e23.
19. Stevens WJM, van der Sande R, Beijer LJ, Gerritsen MG, Assendelft WJ. eHealth Apps Replacing or Complementing Health Care Contacts: Scoping Review on Adverse Effects. J Med Internet Res. 2019 Mar 1; 21(3):e10736.
20. Muellmann S, Forberger S, Möllers T, Bröring E, Zeeb H, Pischke CR. Effectiveness of eHealth interventions for the promotion of physical activity in older adults: A systematic review. Prev Med (Baltim). 2018 Mar 1;108:93–110.
21. Oliver-Williams C, Brown E, Devereux S, Fairhead C, Holeman I. Using Mobile Phones to Improve Vaccination Uptake in 21 Low- and Middle-Income Countries: Systematic Review. JMIR mHealth uHealth. 2017 Oct 4;5(10):e148.
22. Varnai P, Nausedaite R, Beckers D, Madubuko T, Terrier A, Zoboli E, et al. Future Digital Health in the EU (Targeted Analysis by ESPON) [Internet]. 2018. Available from: https://www.espon.eu/eHealth
23. World Health Organization. Global diffusion of eHealth_: making universal health coverage achievable. Report of the third global survey on eHealth. Global Observatory for eHealth. Geneva: World Health Organization; 2016. 1–156 p.
24. Din HN, McDaniels-Davidson C, Nodora J, Madanat H. Profiles of a Health Information–Seeking Population and the Current Digital Divide: Cross-Sectional Analysis of the 2015-2016 California Health Interview Survey. J Med Internet Res. 2019 May 14;21(5):e11931.
25. Jiang S, Liu PL. Digital divide and Internet health information seeking among cancer survivors: A trend analysis from 2011 to 2017. Psycho_Oncology. 2019;
26. Hong YA, Zhou Z. A Profile of eHealth Behaviors in China: Results From a National Survey Show a Low of Usage and Significant Digital Divide. Front Public Heal. 2018;6:274.
27. Hansen AH, Bradway M, Broz J, Claudi T, Henriksen Ø, Wangberg

SC, et al. Inequalities in the Use of eHealth Between Socioeconomic Groups Among Patients With Type 1 and Type 2 Diabetes: Cross-Sectional Study. J Med Internet Res. 2019 May 29;21(5):e13615.
28. Kose T, Oymak C. E-health in Turkey: an analysis of consumer activities. Health Technol (Berl). 2019;9(2):113–21.
29. Mitchell UA, Chebli PG, Ruggiero L, Muramatsu N. The Digital Divide in Health-Related Technology Use: The Significance of Race/Ethnicity. Gerontologist [Internet]. 2019 Jan 9;59(1):6–14.
30. Bol N, Helberger N, Weert JCM. Differences in mobile health app use: A source of new digital inequalities? Inf Soc. 2018 May 27;34(3):183–93.
31. Reiners F, Sturm J, Bouw LJW, Wouters EJM. Sociodemographic Factors Influencing the Use of eHealth in People with Chronic Diseases. Int J Environ Res Public Health [Internet]. 2019 Feb 21;16(4):645.
32. Walker DM, Hefner JL, Fareed N, Huerta TR, McAlearney AS. Exploring the Digital Divide: Age and Race Disparities in Use of an Inpatient Portal. Telemed e-Health. 2020 May;26(5):603-613.
33. Li H, Nykänen P, Widén G, Zhan M, editors. Communications in Computer and Information Science: Building Sustainable Health Ecosystems. In: 6th International Conference on Well-Being in the Information Society, WIS 2016 Tampere, Finland, September 16–18, 2016, Proceedings. Switzerland: Springer International Publishing; 2016. p. 1–272.
34. Broadband Commission for Sustainable Development. Digital Health: A Call for Government Leadership and Cooperation between ICT and Health [Internet]. 2017. Available from: http://www.broadbandcommission.org/Documents/publications/WorkingGroupHealthReport-2017.pdf
35. Norman CD, Skinner HA. eHealth Literacy: Essential Skills for Consumer Health in a Networked World. J Med Internet Res. 2006 Jun 16;8(2):e9–e9.
36. Sarbadhikari S, Sarbadhikari SN. The Global Experience of Digital Health Interventions in COVID_19 Management. Indian J Public Health. 2020;62(3).
37. Iyengar K, Upadhyaya GK, Vaishya R, Jain V. COVID-19 and applications of smartphone technology in the current pandemic. Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev. 2020;14(5):733–7.
38. Ekong I, Chukwu E, Chukwu M. COVID-19 mobile positioning data contact tracing and patient privacy regulations: Exploratory search of

global response strategies and the use of digital tools in Nigeria. JMIR mHealth uHealth. 2020;8(4):1–7.
39. European Commission. Coronavirus: a common approach for safe and efficient mobile tracing apps across the EU | Shaping Europe's digital future [Internet]. European Commission. 2020 [cited 2020 Jun 8]. Available from: https://ec.europa.eu/digital-single-market/en/news/coronavirus-common-approach-safe-and-efficient-mobile-tracing-apps-across-eu
40. Vokinger KN, Nittas V, Witt CM, Fabrikant SI, von Wyl V. Digital health and the COVID-19 epidemic: an assessment framework for apps from an epidemiological and legal perspective. Swiss Med Wkly. 2020;2(May): 1–9.
41. Mahmood S, Hasan K, Colder Carras M, Labrique A. Global Preparedness Against COVID-19: We Must Leverage the Power of Digital Health. JMIR Public Heal Surveill. 2020;6(2):e18980.
42. Scott BK, Miller GT, Fonda SJ, Yeaw RE, Gaudaen JC, Pavliscsak HH, et al. Advanced Digital Health Technologies for COVID-19 and Future Emergencies. Telemed J E Health [Internet]. 2020;00(00):1–8. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32456560
43. Alwashmi MF. The use of digital health in the detection and management of COVID-19. Int J Environ Res Public Health. 2020;17(8).
44. European Comission. ANNEX IV: Inventory Mobile Solutions Against COVID-19 [Internet]. 2020. [cited 2020 Jun 06] Available from: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/ehealth/docs/covid-19_apps_annex_en.pdf
45. World Health Organization. #SafeHands Challenge [Internet]. World Health Organization. 2020 [cited 2020 Jun 11]. Available from: https://www.who.int/campaigns/connecting-the-world-to-combat-coronavirus/safehands-challenge
46. World Health Organisation. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report - 38 [Internet]. 2020 [cited 2020 Jun 06]. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200227-sitrep-38-covid-19.pdf?sfvrsn=47fdaf7_4
47. Organização Pan-Americana da Saúde. Understanding the Infodemic and Misinformation in the fight against COVID-19 What is the Infodemic? 2020.
48. Gong K, Xu Z, Cai Z, Chen Y, Wang Z. Internet Hospitals Help Prevent

and Control the Epidemic of COVID-19 in China: Multicenter User Profiling Study. J Med Internet Res. 2020;22(4).
49. European Comission. Using AI to fast and effectively diagnose COVID-19 in hospitals | Shaping Europe's digital future [Internet]. [cited 2020 Jun 7]. Available from: https://ec.europa.eu/digital-single-market/en/news/using-ai-fast-and-effectively-diagnose-covid-19-hospitals
50. Lin B, Wu SJ. COVID-19 (Coronavirus Disease 2019): Opportunities and Challenges for Digital Health and the Internet of Medical Things in China. Omi a J Integr Biol. 2020;24(5):231–2.
51. Bai L, Yang D, Wang X, Tong L, Zhu X, Zhong N, et al. Chinese experts' consensus on the Internet of Things-aided diagnosis and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19). Clin eHealth. 2020;3:7–15.
52. Ting DSW, Carin L, Dzau V, Wong TY. Digital technology and COVID-19. Nat Med. 2020;26(4):459–461.
53. European Comission. Forecasting the coronavirus pandemic with help from EU projects: Shaping Europe's digital future [Internet]. European Comission. 2020 [cited 2020 Jun 12]. Available from: https://ec.europa.eu/digital-single-market/en/news/forecasting-coronavirus-pandemic-help-eu-projects
54. Tuli S, Tuli S, Tuli R, Gill SS. Predicting the Growth and Trend of COVID-19 Pandemic using Machine Learning and Cloud Computing. Internet of Things. 2020;11:100222.
55. Abdulla A, Wang B, Qian F, Kee T, Blasiak A, Ong YH, et al. Project IDentif.AI: Harnessing Artificial Intelligence to Rapidly Optimize Combination Therapy Development for Infectious Disease Intervention. Adv Ther [Internet]. 2020 Apr 16;n/a(n/a):2000034. Available from: https://doi.org/10.1002/adtp.202000034
56. European Commission. Fighting coronavirus: European supercomputers join pharmaceutical companies in hunt for new drugs [Internet]. European Commission. 2020 [cited 2020 Jun 7]. Available from: https://ec.europa.eu/digital-single-market/en/news/fighting-coronavirus-european-supercomputers-join-pharmaceutical-companies-hunt-new-drugs
57. European Commission. Fighting coronavirus_: European supercomputers join pharmaceutical companies in hunt for new drugs The E4C consortium. European Commission. 2020.
58. BenevolentAI | Because it matters [Internet]. [cited 2020 Jun 8]. Available

from: https://www.benevolent.com/
59. Stebbing J, Phelan A, Griffin I, Tucker C, Oechsle O, Smith D, et al. COVID-19: combining antiviral and anti-inflammatory treatments. Lancet Infect Dis. 2020 Apr 1;20(4):400–2:
60. McCall B. COVID-19 and artificial intelligence: protecting health-care workers and curbing the spread. Lancet Digit Heal. 2020;2(4):e166–7.
61. Ohannessian R, Duong TA, Odone A. Global Telemedicine Implementation and Integration Within Health Systems to Fight the COVID-19 Pandemic: A Call to Action. JMIR Public Heal Surveill. 2020;6(2).
62. Robbins T, Hudson S, Ray P, Sankar S, Patel K, Randeva H, et al. COVID-19: A new digital dawn? Digit Heal. 2020;6:1–3.
63. Hollander JE, Carr BG. Virtually Perfect? Telemedicine for Covid-19. N Engl J Med. 2020 Mar 11;382(18):1679–81.
64. Calton B, Abedini N, Fratkin M. Telemedicine in the Time of Coronavirus. J Pain Symptom Manage [Internet]. 2020; Available from: https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2020.03.019
65. Mann DM, Chen J, Chunara R, Testa PA, Nov O. COVID-19 transforms health care through telemedicine: evidence from the field. J Am Med Inform Assoc. 2020;0(0):1–4.
66. Greenhalgh T, Wherton J, Shaw S, Morrison C. Video consultations for covid-19. BMJ [Internet]. 2020;368(March):1–2. Available from: http://dx.doi.org/doi:10.1136/bmj.m998
67. Torous J, Myrick KJ, Rauseo-Ricupero N, Firth J. Digital mental health and COVID-19: Using technology today to accelerate the curve on access and quality tomorrow. J Med Internet Res. 2020;22(3):1–6.
68. Roy B, Nowak RJ, Roda R, Khokhar B, Patwa HS, Lloyd T, et al. Teleneurology during the COVID-19 pandemic: A step forward in modernizing medical care. J Neurol Sci [Internet]. 2020;414(May):116930. Available from: https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.116930
69. Patel PD, Cobb J, Wright D, Turer R, Jordan T, Humphrey A, et al. Rapid Development of Telehealth Capabilities within Pediatric Patient Portal Infrastructure for COVID-19 Care: Barriers, Solutions, Results. J Am Med Inform Assoc [internet]. 2020; Available from: https://academic.oup.com/jamia/advance-article/doi/10.1093/jamia/ocaa065/5821425
70. Sust PP, Solans O, Fajardo JC, Peralta MM, Rodenas P, Gabaldà J, et al. Turning the crisis into an opportunity: Digital health strategies deployed

during the COVID-19 outbreak. J Med Internet Res. 2020;22(5):1–8.
71. Rismiller K, Cartron AM, Trinidad JCL. Inpatient Teledermatology During the COVID-19 Pandemic. J Dermatolog Treat. 2020 Apr 24;83(1): e69-e71.
72. International Telecommunication Union, World Health Organization. ITU-WHO Joint Statement: Unleashing information technology to defeat COVID-19 [Internet]. 2020 Apr 20. [cited 2020 Jun 06]. Available from: https://www.who.int/news-room/detail/20-04-2020-itu-who-joint-statement-unleashing-information-technology-to-defeat-covid-19
73. European Public Health Alliance (EPHA), European Public Health Association (EUPHA). Digitalisation to support an effective public health response to the COVID-19 emergency [Internet]. 2020 May 12; [cited 2020 Jun 08]. Available from: https://epha.org/digitalisation-to-support-an-effective-public-health-response-to-the-covid-19-emergency/
74. Organização Pan-Americana da Saúde. COVID-19 Factsheets:The Potential of Frequently Used Information Technologies During The Pandemic. 2020.
75. Organização Pan-Americana da Saúde. COVID-19 Factsheets: Electronic Health Records and Interoperability: Understanding Two Key Concepts for a Better Public Health Response Department of Evidence and Intelligence. 2020.
76. Organização Pan-Americana da Saúde. COVID-19 Factsheets: Teleconsultations During a Pandemic. 2020.
77. Organização Pan-Americana da Saúde. COVID-19 Factsheets: Why Data Disaggregation is Key During a Pandemic? . 2020.
78. European Commission. Coronavirus: Commission adopts Recommendation to support exit strategies through mobile data and apps. 2020;(April).
79. European Union. Guidance on Apps supporting the fight against COVID 19 pandemic in relation to data protection. Vol. 73. 2014.
80. eHealth Network. Interoperability guidelines for approved contact tracing mobile applications in the EU. 2020.
81. eHealth Network. Mobile applications to support contact tracing in the EU's fight against COVID-19 [Internet]. Eu report. Common EU Toolbox for Member States Version 1.0 15.04.2020. Brussels (Belgium); 2020. Available from: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/ehealth/docs/covid-19_apps_en.pdf

BÖLÜM 39

COVID-19 Pandemisinde Hastane Yönetimi

Prof. Dr. Aysun YILMAZLAR

Anestezi ve Yoğun Bakım
Kalite ve Yalın Koordinatörü
Özel Medicabil Hastanesi, BURSA
aysun.yilmazlar@medicabil.com
Mobil: 0-533-368 18 01

COVID-19 Pandemisinde Hastane Yönetimi

Anahtar kelimeler: Covid-19, pandemi, hastane yönetimi

Keywords: Covid-19, pandemic, hospitalmanageme

Hastane yönetimleri yüz yıl önceki İspanyol gribinden sonra pandemi deneyimlememişlerdir, dolayısıyla günümüz hastane yöneticileri ilk kez pandemi ile karşı karşıya gelip hastanelerini yönetmek durumunda kalmışlardır. İçinde bulunduğumuz pandemi sürecinde hastaneler yeterli yönetildi veya yönetilmedi konusu tartışılabilir ama yurt dışından bakıldığında Türkiye'de hastanelerin iyi yönetildiğine dair bir kanı oluştu (1). Hastaneyi hastane kılan çatısı altında çalışan en tepe lider ve diğer alan liderleri ve çalışanlardır. Hastane yönetiminde insan faktörü ve kültür çok önemlidir. Bu ise en tepe lider, alan liderleri ve çalışanların yalın dönüşümü ile yalın kültüre sahip olmakla mümkündür. Bu dönüşüm, alanlara ve hastalara yansıdığında ve olumlu sonuçları alındığında ve bu çalışmalara sürdürülebilirlik kazandırıldığında o hastanede verimlilik artar. Bir hastanenin yalın hastane olup olmadığını ölçen henüz tanımlanmış kriterler yoktur, ancak hastane içinde yapılan yalın iyileşmelerin sonuçlandırılması, verimliliğe yansımaları ve bu iyileşmelerin sürdürülebilir olması önemli kriterlerden sayılabilir (2). Hatta pandemi gibi bir süreçte hastanelerin verdiği sınav ve aldığı karnesindeki notlar yönetimin bu pandemide olması gerektiği kadar olup olmadığını gösteren bir kriter olabilir.

Hastanenin kalite yönetim sisteminde ki kalite indikatörleri, enfeksiyon verileri, Sağlık-net 'e gönderilen sağlık verileri, tanı ilişkili girişlerdeki veriler, hasta şikayetleri, çalışan şikayetleri, düzeltici önleyici faaliyetler, güvenlik olay bildirimleri, günlük, aylık, yıllık hastane vizitlerinde saptananlar, denetim (İl sağlık müdürlüğü ve Bakanlık bazında) verileri ve en önemlisi çalışanların önerilerinin hepsi yalın iyileşme projeleri için bir fırsat ve zemindir. Dolayısıyla bunların takibinin yapılıyor olması şarttır. Bunun yanı sıra çalışanların kendi işe bakışlarının yalın kültür ile değişimi sonucu kendisine " Ben işimi daha iyi nasıl yaparım?" sorusunu sürekli sorması ile yani bu kültüre sahip olması ile yalın iyileştirmelerin ve projelerin yapılması mümkündür.

Lider başta olmak üzere tüm çalışanların yalın eğitimleri almış olmaları ve bu iyileşmelerde kullanılacak olan yalın araçları tanıyor ve hangi iyileşmede hangi yalın aracının kullanılması gerektiğini biliyor olması gereklidir. Dolayısıyla pandemi gibi bir süreçte hastanenin tümü ile bu işe el atması ve kendisini bu mücadelede yer alması kaçınılmaz olacaktır. Bu noktada yalın sağlık eğitimi şarttır.

Sağlık Bakanlığı Sağlıkta Kalite Standartları (SKS)(3) ve yurt dışı akreditasyon kuruluşlarından Joint Commission International (JCI) (4) son versiyonlarına göre tesis güvenliği kapsamında bulaşıcı hastalıklara ve salgın durumunda hastane yönetimlerinin alacağı aksiyonlar belirtilmiştir. Gerekliliği yerine getiren hastaneler pandemi sürecinde yönetsel olarak hazırdılar.

Hastane yönetimlerinin pandemiye karşı aksiyonlarını 3 safhada değerlendirmek gerekir:

1- Pandemi öncesi (olağan dönemde) hastane yönetimi

Yalın yaklaşımda önceden riskleri görüp değerlendirmek ve bunlara karşı iyileştirme ve düzenlemeler yapmak yani proaktif olma bilincinin yerleşmiş olması esastır. SKS ve JCI ise neler yapılması gerektiğini işaret etmektedir. Bunların ışığında çalışanlara tesis düzenlemelerini ve planlamaları yerine getirmek,pandemi algısını hastane ve çalışanlara yerleştirmek gerekir. Hastane Başhekimi, Enfeksiyon Hastalıkları Uzmanı ve hemşiresi, İş Güvenliği Uzmanı, Kalite ve yalın sağlık çalışanları bir ekip olarak bu aksiyonları üstlenmelidirler. Eğitimler, hastane içi düzenlemeler ve tatbikat bunların en önemlilerindendir.

2- Pandemi olasılığının olduğu dönemde hastane yönetimi

Hastane Başhekimi, Enfeksiyon Hastalıkları Uzmanı ve hemşiresi, İş Güvenliği Uzmanı, Kalite ve yalın sağlık çalışanları bir ekip olarak bu aksiyonları üstlenmelidirler. Eğitimler, hastane içi düzenlemeler ve tatbikatların tekrarı yapılmalıdır. Hastane içi enfekte olan ve olmayan hastaların izolasyon yöntemlerinin yerleştirilmesi, var olan kişisel koruyucu ekipmanların takviyesi ve hastane girişlerinin ateş ölçme ve dezenfektan kullanımı tedbirleri, hastane girişine yakın veya hastane dışında ateş polikliniklerinin oluşturulması bunların en önemlileridir.

Bu dönemde hastane yönetiminin yapılacakları:

- Zorunlu maske kullanımı
- Tüm alanlarda her gün dezenfeksiyon
- Ofisler, masalar, klavye, telefonlar, yemekhane, kapı kolları, şalterler, dokunma ihtimali olan her yerin düzenli dezenfeksiyonu

- Her alanda (Hasta kayıt alanı, kafe, yemekhane , asansör vs) her insan arası en az 2 metre bırakılarak sosyal mesafe korunması
- Hastane girişinde ateş kontrolü ve dezenfektan kullanımı
- Ateşi yüksek çıkanların hastane girişi yakınında tanımlanmış olan polikliniğe alınması, doktor kontrolünün yapılması
- Toplantılar mümkün olduğunca online ya da büyük bir toplantı odasında gerekli mesafeler korunarak camlar açık şekilde yapılması
- Ayakta yapılan toplantılarında sosyal mesafe korunması
- Filtrasyon ile bol temiz hava, havalandırması doğru şekilde yapılmış ve nemsiz ortam sağlanması
- Çalışanların sürekli sağlık kontrolü
- Ateşi çıkan bir çalışan olursa anında kontrol edilmesi, sonuç kesinleşene kadar olası bulaş sebebiyle karantinaya alınması
- Çalışanların koruyucu kişisel ekipmanların temini, kullanım eğitimleri, kullanımlarının doğruluğunun takibi
- Çalışanların motivasyonlarının yüksek tutulması, yiyecek, banyo, dinlenme vb. ihtiyaçlarının karşılanması
- Çalışanlara, hasta ve yakınlarına poster, bariyer gibi önlemlerle sürekli farkındalık yaratılması
- Tüm alanlara Sağlık Bakanlığı 14 kuralı görsellerine yer verilmesi (5)
- Yönetim olarak hastanenin her alanında takip
- Hastanedeki tüm ilgili birimler (Yönetim Kurulu, Başhekimlik, İş güvenliği, İnsan kaynakları, Başhemşirelik, Enfeksiyon Hastalıkları Uzmanı, Anestezi ve Yoğun Bakım Uzmanı, Enfeksiyon Kontrol Hemşiresi, Kalite, Yalın Enstitü, Satın alma) ile düzenli olarak kriz toplantıları
- Sağlık Bakanlığı Bilim Kurulu Kararlarının takibi ve uygulanması
- Öncelikle COVID harici hastalarımızın durumunun takibi (Gebe, Çocuk takipleri, kontrolü gereken kronik hastalıklar ve ayrıca acil/acele müdahale gereken hastalarımızın takibi)
- Online hekim görüşmeleri ve evde bakım hizmetlerinin sağlanması
- Tedarikçilerin durumu, kapasite ve kullanım oranı, alternatif tedarikçi araştırmaları
- Çalışanların ve hastane kapasitesinin değerlendirilmesi.
- İlaç, tıbbi sarf malzeme ve tüketim malzemeleri vb. tedariğinin güvence altına alınması (6).

3- Pandemi dönemi hastane yönetimi

Hastane içi sosyal mesafe, maske kullanımı ve el yıkma ile ilgili görsellerin artırılması, bu konuda çalışanların hasta ve yakınlarını bilgilendirmesi, çalışanların birbirini uyarması bu dönemde en önemli önlem yöntemleridir. Tüm alan sorumluları yukarıda belirtilenlerin takibini yapmalıdırlar.

Hastaneler ister kamu, ister vakıf, ister üniversite, ister özel hastaneolsun diğer sektörler gibi kendisini bilişim teknolojisinden ayrı tutamaz. Hatta daha da geliştirmeye mecburdurlar. Hem sağlık çalışanları hem de bilişim dünyası mensupları süreçlerin daha nasıl yalınlaştırılacağı, çalışanlara, hasta ve hasta yakınlarına nasıl daha iyi hizmet sunulabileceği konusunda çalışmalarda büyük adımlar atmıştır. Bu konularda hastane yönetimlerinin algısı yüksek olmuştur. Örneğin 65 yaş üstü ve takipteki kronik hastalıklara sahip hastaların online sistemlerle hastaneye gelmeden tedavilerin düzenlemesi ile hastanede insan sayısı azalmış ve sokağa çıkma riskinden o hastalar kurtarılmıştır.

Hastane yönetimi kamu ile basın veya sosyal medya ile iletişim halinde olup hastanede sağlık hizmetinin güvenli ve huzurlu bir şekilde anons etmesi, sağlıkta kalite yönetim sistemini yalın yaklaşımla uygulaması ile kolaylaşmıştır. Çünkü sağlıklı hizmetin verildiğini gerek çalışanlarına gerekse hasta ve hasta yakınlarına bu konuyu ikna etmekle yükümlüdür. Çünkü toplumun sağlık hizmeti ihtiyacı kaçınılmazdır.

Hastaneler diğer kurumlara göre çok şapkası olan kurumlardır. Hastaneler aynı zamanda otel, restoran, kafeterya, okul, zorunlu yürütülmesi gereken hizmet, çalışanlar, hasta ve hasta yakınları ile cihazlarla donatılmış mekanlardır. Dolayısıyla pek çok kurumun alacağı önlemelerin totalini hastanelerin de alması gerekmesi ne kadar zorlu bir süreç olduğunu gösterir. Hastane yönetimlerinin pandemide bu anlamda görevleri komplekstir. Hastaneler enfekte hasta yanında enfekte olmayan hastalara şifa verirken hata yapma yani bulaşa meydana verme hakları yoktur. O nedenle hastane yönetimi olağan dönemde özellik gösterirken pandemi döneminde süper özellik gösteren kurumlar haline gelmiştir.

Enfeksiyon yayılımını engellemek amacıyla acil ve acele hastalar dışında

ki müdahalelerin ertelenmesiyle doğal olarak hastane hizmet kapasitesi düşmüş, bununla birlikte çalışanların çalışma programlarının revize edilmesi yönetimin bilgisi dahilinde gerçekleşmiş ve devletin öngördüğü kısa çalışma ödeneği ile alanların kapasite ve ihtiyacına göre çalışanlar planlanmıştır. Bu planlamada yalın yaklaşım ön plana geçmiştir. Çünkü yalın yaklaşımda az ile çoğu başarmak esastır. Yalın sağlık eğitimi almış çalışanların bu değişikliğe adaptasyonu kolay ve başarılı olmuştur.

Hastane yönetimi liderliğinde hastane bünyesinde oluşturulmuş pandemi kurulu takip, iyileştirme ve aksiyon almada çok yararlıdır. Buna yalın yaklaşımda "Huddle" denir. Huddle 15 dakikadan uzun olmayan, herkesin aldığı aksiyonlarının ortak alanda konuşulmasına fırsat veren ve önerilerin ortaya atılmasına ve en önemlisi başta Sağlık Bakanlığı güncel algoritma ve rehberlere uyumun, Dünya sağlık örgütü ve JCI ın web sayfaları bilgilendirmelerin yapıldığı toplantıdır. Bu toplantının da sosyal mesafeye dikkat edilerek, açık hava ile temas eden büyük alanda olmasının gözetilmesi kaçınılmazdır.

Yalın bakışın temeli, tehlikeyi yaşamadan önlem alarak tehlikeli ve istenmeyen olaylara proaktif yaklaşmaktır. İnsan hayatında en tehlikeli ve istenmeyen olaylar terör, savaş, afetler ve enfeksiyonlardır. Enfeksiyonlar ise insanı bakteri, virüs, parazit veya mantarların enfekte etmesiyle oluşur. Konu ile ilgili Tıp'ta Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji Bilimi ile Halk Sağlığı Bilimi doğmuş ve bu alanda dünyada ve bizde son derece başarılı bilim insanları yetişmiştir. Bu değerli bilim insanları gerek hastalarına gerekse sağlıklı topluma nasıl enfekte olmamayı öğretmiş veya enfekte insanların tedavilerini üstlenmiş, bu alanda araştırma ve geliştirmeler yapmışlardır. O halde konunun bilimi ve bilim insanları varsa hastane yönetimleri şanslıdır. .Şanslı ama bu şansını kullanabilmek için onlara önemli bir görev düşüyor: Bu bilim insanlarının öğrettiği enfeksiyondan korunma ve önleme kurallarını doğru öğrenme ve doğru bir şekilde yerine getirmek hastane yönetiminin görevi olmalıdır.

Dahası gerek Sağlık Bakanlığının gerekse hastane denetleyen yurt dışı gibi kurumların hastanelerde denetlediği ve üzerinde önemle durduğu standartlardan biri Enfeksiyon Önleme ve Korunma standardıdır. Yani sağlığı yönetenlerin ve çalışanların bu konuda yerine getirmesi gereken

yükümlülükleri vardır.

Gezegenimizde bizi enfekte edebilecek yukarıda da belirtildiği gibi bir çok bakteri, virüs, parazit veya mantarlar vardır. Bunlar tedavilere dirençli hale gelerek hatta tedavi edilemez boyuta dönüşerek COVID-19 gibi insan sağlığını tehdit eder duruma gelebilirler. Gezegenimize düşen bu COVID-19'u, zaten yaşam biçimi haline çoktan getirmeleri gereken hastane yönetimleri enfeksiyon korunma ve önleme yöntemleri ile uğurlayacaklardır (7). Yani olaya proaktif yaklaşarak, yani başımıza felaket gelmeden bu riske karşı kuralları uygulayacağız. Bu vesile ile Türk toplumu olarak bugünlerde öğrendiğimiz bu kuralları yaşam biçimi yapacağız.

Sağlık Bakanlığı'mızın yayınladığı 14 kuralı tüm toplum olarak aklımıza rehber olarak kazımalıyız (5).

Sağlığı yönetenler ve sağlık çalışanlarının sorumluluğu çok daha büyük: Hem kendilerini ve yakınlarının sağlıklarını korumak hem de hastaneye müracaat eden hastalara şifa olmaktır.

Riski yaşamamak için proaktif yaşamak yani "önlem almak" yalın bakışın temelidir.

Diğer taraftan sağlıklı bir Dünya'da huzurla yaşayabilmek, daha kaliteli ve yalın sağlık hizmeti sunmak, teknolojik ve dijital uygulamaları sağlıkta daha çok kullanmak için düşünmenin tam zamanıdır (8, 9).

KAYNAKLAR

1. OrlaGuerin. Coronavirus: How Turkeytookcontrol of COVID-19 emergency. BBC News. May 28, 2020
2. MarcGraban. LeanHospital. Productivity Press, 2009, USA
3. SKS-Hastane (Sürüm 6).www.kalite.saglik.gov.tr
4. JCI AccreditationStandartsforHospitals, 6th Edition , 2017, USA
5. Yeni Koronavirüs Riskine Karşı 14 Kural. www.covid19bilgi.saglik.gov.tr

6. COVID-19 Pandemisinde Normalleşme döneminde Sağlık Kurumlarında Çalışma Rehberi. T.C. Sağlık Bakanlığı, 1Haziran 2020.
7. Yalın bakış ve pandemi sağlık hizmetini değiştirecek mi? A. Yılmazlar, Bursaport , 29 Nisan 2020
8. COVID-19'a yalın bakış. A. Yılmazlar. Bursaport, 1 Nisan 2020
9. Yalın bakış ve COVID-19. A. Yılmazlar. Bursaport. 18 Mart 2020

BÖLÜM 40

COVID-19 ve Aile Hekimliği

Prof. Dr. Alis ÖZÇAKIR [*]
Prof. Dr. Yeşim UNCU [*]

[*] *Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi*
Aile Hekimliği Anabilim Dalı
İletişim adresi:
Prof. Dr. Alis Özçakır
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Aile Hekimliği Anabilim Dalı
E-mail: alis@uludag.edu.tr
Tel: 0 532 347 22 47

GİRİŞ

Aile Hekimliği

Vaka Yönetimi

ASM'lerde çalışan sağlığı ve mekan için bildirilen diğer öneriler

Sağlık Çalışanlarının Sağlığı

Covid-19 Pandemisi Sonrası?

Salgın sürecinde öncelikli sorunlar

TTB Aile hekimliği kolu başlıca sorunları bu şekilde özetlerken, sahada pandeminin en ön cephesinde hizmet veren aile hekimleri ne diyor?

SON SÖZLER

KAYNAKLAR

GİRİŞ

Coronavirus ailesinden olan, kısaca adlandırıldığı şekilde 'Covid-19' *(SARS-CoV-2);* gerek sağlığımızı etkileyen bir virüs şeklinde, gerekse kafamızı ve ruhumuzu etkileyen bir terim şeklinde hayatımızın içine bir anda sızıvermiş ve 2020 yılının başından beri tüm dünyanın konuştuğu tek ve ortak bir kavram haline gelmiştir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 12 Mart 2020 tarihinde Covid-19'u bir pandemi olarak ilan etmiştir. Ülkemizde, ilk Covid-19 vakasının görüldüğü 11 Mart 2020 tarihinden beri süreç çok yakından ve titizlikle yönetilmektedir. (1) Korunma, tanı, tedavi ve takip açısından edinilen her yeni bilginin ışığı altında algoritmalar ve atılacak adımlar değişim göstermektedir. Tıp alanı içindeki her bir disiplin bu virüsü ele almakta, kendi bakış açısı ve mantığı yönünde de bir adım öteye götürecek açıklamalar yapmaktadır.

Salgının ortaya çıktığı ilk günden beri dünya genelinde uzmanların ve bilim kurullarının öncelikli tavsiyeleri; özellikle semptomlu kişilerle Covid-19'un toplumda yayılımını önlemek için **'evde kalmak',** bulaşı önlemek açısından **'fiziksel-sosyal mesafeyi korumak', 'kişisel koruyucu ekipmanları (doğru) kullanmak'** ve (2) **'hijyen'**e dikkat ederek özellikle 20 saniye süre ile **'el yıkamak'** tır.

Aile hekimliği

Birinci basamak hekimleri pandemi sürecinde ilk başvuru noktası olmaları nedeniyle en çok etkilenen sağlık profesyonelleri arasındadır. Dünya Aile Hekimleri Örgütü (WONCA) Avrupa Başkanı Mehmet Ungan'ın üye ülkelere COVİD-19 ile ilgili göndermiş olduğu mektupta; kendine başvuran kişileri hayatının her döneminde izlemekte olduğu gerçeği ile aile hekimlerinin rolünü, kendi ifadesi ile *"Aile hekimleri olarak belki en ağır hastalar ile uğraşmıyor olabiliriz ama biz 'ilk giren' ve 'son çıkan'lar olacağız."* şeklinde tanımlamış; aile hekimliğinin sağlık politika kararlarının içerisine konma zorunluluğunu vurgulamıştır (3).

Kamerow, Amerika Birleşik Devletleri'nde Covid-19 salgınında, çalışmaktan tükenmiş özellikle cesur acil hekimleri ve personelinin medyada büyük ölçüde yer almasına rağmen bu savaşın ön cephesinde görev yapan birinci

basamak hekimlerine çok da değinilmemesini eleştirerek, birinci basamak sağlık hizmeti açısından bunların zor zamanlar olduğunu belirtmiş ve birinci basamak hekimlerinin önemine değinmiştir. Birinci basamak hekimliğinde; öncesinde hazırlık yapmaksızın ortaya çıkan dramatik değişiklikleri, yetkililerin yetersiz destek vermesini ve net bir rehberliğin olmamasını öncelikli sorunlar olarak ortaya koymuştur. (4)

Tüm sağlık çalışanları için olduğu gibi Aile hekimleri için de bu salgın sürecinde ilk şart gerek fiziksel, gerekse ruhsal yönden 'KENDİNİ KORUMAK'tır. Hem TTB Aile Hekimliği Kolu Covid-19 Salgını Aile Sağlığı Merkezi Rehberi'nde, hem de TAHUD (Türkiye Aile Hekimliği Uzmanlık Derneği), Aile Sağlığı Merkezi Çalışanlarına önerilerde beden ve ruh sağlığına yönelik önerilerde bulunulmaktadır (5, 6).

Vaka yönetimi

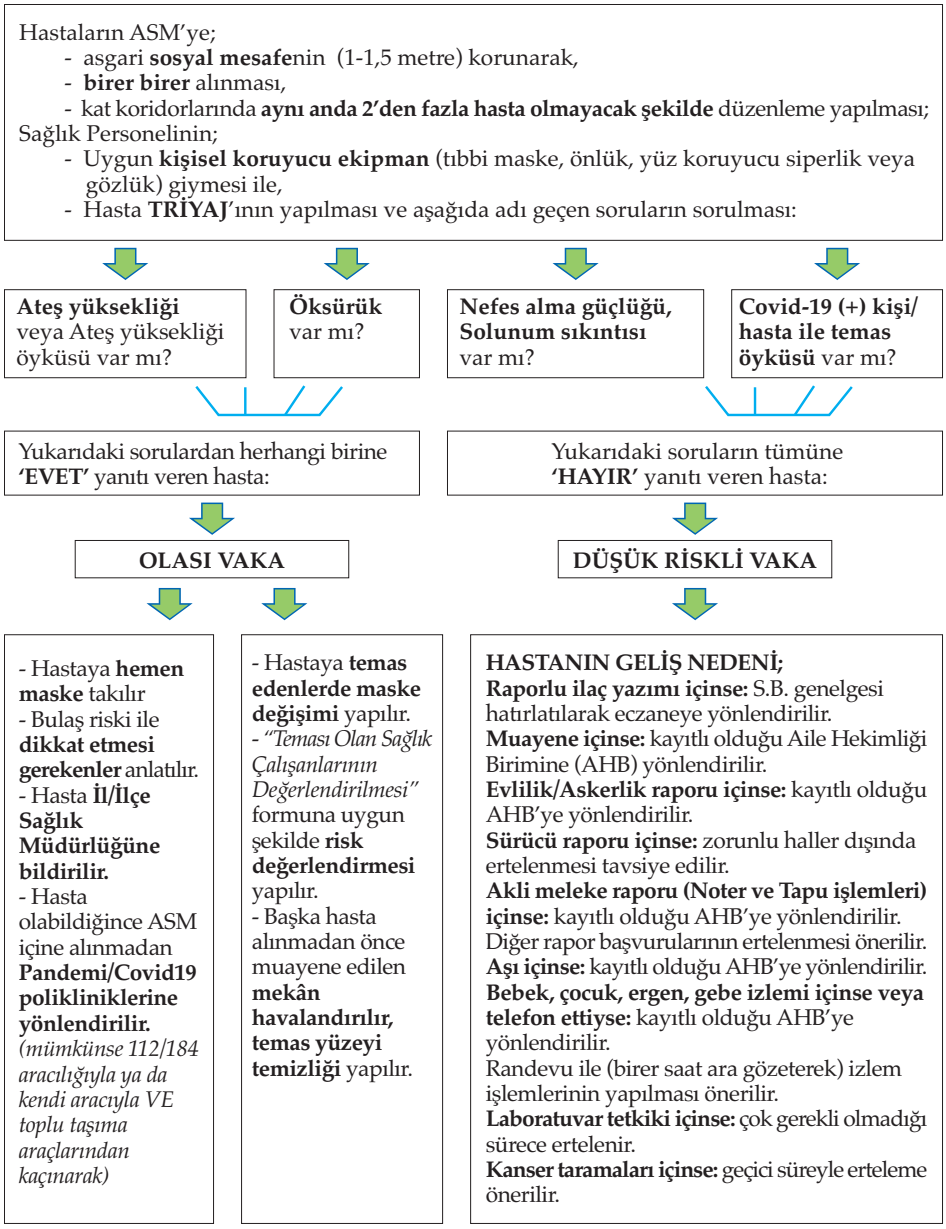
Covid-19 enfeksiyonunda, ateş ve öksürük (yeni başlayan, sürekli) ile nefes darlığı öncelikli yakınmalar olarak bildirilmiştir. Birçok kişide bu enfeksiyon hafif, kendi kendini sınırlayıcı ve hastaneye yatışı gerektirmeyen tarzda olduğundan kişilerin kendilerini izole etmeleri yeterli olmaktadır.

TAHUD birinci basamakta Covid-19 Yönetimini şu şekilde tanımlamaktadır. (Grafik 1) (7).

Covid-19 rehberinde belirtildiği gibi, bildirilen 3 ana semptom dışında; *son 14 gün içinde kendisi, yaşadığı ev halkından veya yakınlarından birinin yurtdışına çıkmış olması, *solunum yolu hastalığı nedeniyle hastaneye yatmış veya *Covid-19 tanısı almış olması halinde bu kişi **'TEMASLI'** olarak kabul edilir. Kişinin maskesi yok ise maske takması sağlanarak izolasyon odasına alınır. (1, 5)

Tat ve/veya koku kaybı, boğaz ağrısı, ishal, bulantı ve kusma, kırgınlık, iştahsızlık, konjonktivit, subfebril ateş, eklem ağrısı, cilt döküntüleri, gastrointestinal kanama gibi çeşitli belirtilerle de hastaların ASM'lere başvurabileceği ve bu tip klinik belirtilerin de Covid-19'da görülebileceği gerçeği ile özellikle ASM hekimlerinin bu açıdan dikkatli olması gerekmektedir.

Grafik 1: Aile Sağlığı Merkezlerinde (ASM) Covid-19 Yönetimi (7)



ASM'lerde çalışan sağlığı ve mekan için bildirilen diğer öneriler (7):

- ASM'lerdeki tüm odalarda çalışanların görebileceği yerlere, enfeksiyon önleme ve kontrol işlemlerini içeren yazılı levhalar asılır.
- Hekimler hasta muayene ederken önlük, eldiven, maske ve yüz koruyucu ekipman kullanır.
- Eldivenler her muayene sonrası değiştirilerek tıbbi atık kutusuna atılır.
- Hastalara zorunlu olmadıkça bir metreden fazla yaklaşılmaz, muayene süreleri olabildiğince kısa tutulur ve muayene odası sık sık havalandırılır.
- Tüm kurum kapı kolları, muayene odası ve bekleme salonundaki koltuk kolçakları saat başı 1/10 çamaşır suyu ile sulandırılmış su ile silinir.
- Muayene odası ve bekleme salonu zeminine sabah, öğle, akşam 1/10 çamaşır suyu ile sulandırılmış su ile paspas yapılır.
- Bekleme salonuna el dezenfektanı konulması sağlanır.
- ASM salonuna ve/veya çıkışına, kullanılan tek kullanımlık malzemelerin atılabilmesi için tıbbi atık çöp kovası konulması önerilir.

Sağlık Çalışanlarının Sağlığı

İş güvenliği ve Sağlığı İdaresi'nin (OSHA) hazırladığı ve 4 kategoriden oluşan (en yüksek, yüksek, orta, düşük olmak üzere) *Covid-19 Mesleki Risk Piramidi*'ne göre doktorlar ve diğer sağlık çalışanları 'En yüksek' ve 'Yüksek' enfeksiyon riski grubuna dahildir. Aerosol üreten işlemleri uygulayan sağlık çalışanları en yüksek riski oluşturan grup içindedir (8).

Birinci basamak hekimleri de pratikleri doğrultusunda, yürüttükleri hasta bakım gereği (özellikle ağız-boğaz-burun muayenesi, solunum sistemi muayenesi gibi) enfeksiyon riski açısından yüksek ve en yüksek risk grubu içindedir.

Türk Toraks Derneği Mesleksel Akciğer Hastalıkları Çalışma Grubu, sağlık çalışanlarının Koronavirus hastalığına yönelik sağlığının korunması açısından madde madde sıraladığı öneriler arasında; *'sağlık çalışanlarının kişisel koruyucu ekipmana kesintisiz ve sürekli ulaşımının sağlanması'; 'bu meslek grubu içinhızlı tarama testlerinin kesintisiz kullanılması'; 'riskli hastalıkları*

bulunan sağlık çalışanlarının mesleki maruziyet ile risklerinin daha da artacağından dolayı pandemi süresince çalışma ortamından uzak tutulması'; 'yeterli sağlık ekibiyle yeterli dinlenme süresi sağlanarak çalışmanın sürdürülmesi' bulunmaktadır (9).

Kısaca; hekimler hastalarının ve toplumun sağlığını korurken kendi ve sağlık çalışanlarının sağlığını korumayı da öncelemelidir. Aile hekimleri pandemiye yol açan enfeksiyon ajanı ile ilk planda karşı karşıya kalmanın riski yanında, aşırı yorgunluk, vaka yönetimi stresi ve toplumla iç içe olmanın sorumluluğu stresini de taşımaktadırlar. Bu nedenle kendilerini ve birlikte çalıştıkları sağlık personelinin sağlığını korumak durumundadırlar. Gerek Sağlık Bakanlığı, DSÖ ve diğer mesleki kurumların görüşlerini, gerekse iş sağlığı güvenliği eğitimlerini takip ederek güncel protokolleri uygulamalıdırlar. Bununla birlikte kişisel koruyucu ekipmanların temin edilmesi ve doğru kullanılması, hastalık belirtilerinin kendileri ve sağlık çalışanları için izlenmesi, risk olarak gördükleri durumların yöneticilere bildirilmesi ve gerekli önlemlerin alınmasını sağlamak yine aile hekimlerinin sorumluluğunda olmalıdır (10).

Covid-19 Pandemisi Sonrası?

Salgın süresince özellikle Acil, Enfeksiyon hastalıkları, Göğüs hastalıkları ve Yoğun bakım uzmanları gibi bazı uzmanlık dalları çok büyük bir iş yükü altında kalsa da, Aile hekimliğinin bu uzmanlıklardan farkı kişileri anlık değil, tüm hayatları boyunca görecekleri gerçeğidir. Nitekim salgının birincil etkileri azaldığında daha sonra ortaya çıkacak sorunların takibinde aile hekimlerine çok büyük görev düşecektir. Güney Carolina Üniversitesi Sosyoloji Bölümü Öğretim Üyesi Emily Smith-Greenaway COVID-19'a it ölüm istatistiklerinin her gün takip edildiği, ve listelenerek grafik haline getirildiği yani pandeminin toplam yaşam kaybı açısından ne anlama geldiğine odaklanılmış olsa da, her bir hayatın birden fazla keder bırakacağından dolayı bu sayının çok daha yaygın hissedileceğine değinmekte ve Clopton bu dönemi 'Keder Tsunamisi' olarak adlandırmaktadır (11,12).

Salgın sürecinde öncelikli sorunlar:

Birinci basamak sağlık hizmetini yürüten hekimlerin salgın dönemi

boyunca çeşitli sorunlarla karşı karşıya kaldığı görülmektedir. TTB'nin Aile hekimliği Kolu bu zorlu dönemdeki başlıca sorunları ve atılması gereken adımları şu şekilde özetlemektedir (13):

- Birinci basamak sağlık çalışanlarının bulaştan korunması açısından özellikle kişisel koruyucu ekipmanların (yeterli kalite ve sayıda olmak üzere) sağlanması kapsamında önlemlerin zamanında alınması,
- Sağlık çalışanlarının sağlığı ve salgındaki ilerleyişin kırılması açısından sağlık çalışanlarına Covid-19 testi yapılması,
- Birinci basamak sağlık hizmeti sunan aile hekimlerine, özellikle kendisine kayıtlı veya hastanelere yönlendirmiş olduğu Covid-19 + hastalar hakkında (tetkik, tedavi, sonuç gibi durumlar) bilgi verilmesi,
- Koruyucu sağlık hizmetlerinin aksayışını önlemek açısından, triyaj ve normal hasta kabulünün farklı zamanlarda yapılması,
- ASM'lerin salgında güçlendirilmesi,
- Sağlık yöneticileri ile birinci basamak sağlık hizmetini sahada sunan aile hekimleri arasındaki iletişimin güçlendirilmesidir.

TTB Aile hekimliği kolu başlıca sorunları bu şekilde özetlerken, sahada pandeminin en ön cephesinde hizmet veren aile hekimleri ne diyor?

"Aile hekimi korur" işte tam da bunun herkes tarafından en net anlaşıldığı dönemdeyiz. En doğrusu hasta olmamaktır. Bu dönemde de yine korkmadan bizlere geldi hastalarımız İlk başvuruyu bizlere yaptılar, kaygılarını paylaştılar, el yıkamayı ve hijyen tedbirlerini, sosyal mesafenin anlamını bizlerin anlatımıyla daha çok öğrendiler, benimsediler.

Ancak ne yazık ki, başlangıç döneminde bizler görülmedik, koruyucu ekipmanlar en son bize geldi, ek ödeme verilmesi şöyle dursun maaşlarımızda düşüş bile yaşadık. Bizler her zamanki gibi 'önceliğimiz hastalarımız' dedik, hastalarımızı her gün aradık; hem sağlık kontrolü yapıp hem moral verip koruyucu tedbirleri tekrar tekrar anlattık. Aynı zamanda poliklinik,gebe, bebek aşı takiplerine devam ettik ve bunu onları koruyacak maksimum tedbirlerle yaptık. Bu süreçte hastalanan arkadaşlarımız ve ne yazık ki kaybettiğimiz meslektaşlarımız oldu.

Ne mi istiyoruz? Aile hekimliğinin ve koruyucu sağlık hizmetlerinin sağlık

sisteminin temeli olduğunun anlaşılmasını ve sağlık sistemlerinin hastalık değil sağlamlık temeli üzerine inşa edilmesini istiyoruz.

Aile hekimi Dr. Mehtap Aslan
Bursa Ulus Aile Sağlığı Merkezi

Bilinmezlik ortamında endişe oluşturan bu hastalık sebebiyle hastalar ilk önce aile hekimlerine başvurdular. Kendi aile sağlık merkezimizin tatil beldesinde olması ve yaşlı nüfusun fazlalığı sebebiyle virüsün bulaşma riskinin fazla olduğunu biliyorduk. Bu sürecin başında triyaj ekibi kurarak hastaların Covid-19 riskini değerlendirerek onların tedaviye ulaşmalarını sağladık. Devam eden günlerde bakanlığımızın filyasyon çalışmasıyla birlikte tespit edilen kişiler belirli günlerde telefonla aranarak onların semptom taramasını yaptık ve önlemler konusunda bilgilendirdik. Sokağa çıkma yasağı olan 65 yaş üstü hastalar kullandığı ilaçların reçete edilmesi ve şikayetleriyle ilgi bilgi almak için biz hekimlerine telefon ile ulaşabildiler. Buna rağmen her gün aile sağlık merkezimize çok sayıda 65 yaş üstü hasta gelerek başvurdu. Koruyucu ekipman ve sosyal mesafeye uymaları ve zorunlu olmadıkça evden çıkmamaları gerektiğini anlattık.

Dr. Hasibe Şahin
Küçükkumla Aile Sağlığı Merkezi /Gemlik

ASM'deki rutin çalışma günlerine göre, Covid-19 salgını sonrası hasta sayımız ciddi oranda azaldı. Salgının ilk ayında kaygı ve panik ön plandayken, süreç ilerledikçe kaygı yerini güvene bıraktı. Ancak evde takip ettiğimiz 65 yaş ve üstü hastalarımızda süreç aleyhimize ilerledi. Zaman geçtikçe devamlı kapalı ortamda, aileden uzak kalmanın etkisiyle anksiyeteden panik bozukluğa kadar birçok psikolojik sıkıntıyla karşılaştık. Bu hastalarımıza ne yapabiliriz diye düşünürken Nilüfer İlçe Sağlık Müdürlüğünün klinik psikologlarla yürütülen bir destek hattı olduğunu öğrendik. Bu hizmetten daha önce haberimiz olsa daha doğru yönlendirmeler yapabilir ve hastalarımıza daha çok destek alabilirdik.

Dr. Derya Karaçelik Turgut
36 no'lu Ertuğrul Eğitim Aile Sağlığı Merkezi

SON SÖZLER

Aile Hekimliği açısından (14, 15):

- Pandemi, aile hekimliği açısından oldukça zor bir süreç yönetimi. Toplumu ilgilendiren ciddi bir sağlık sorunu ve toplum sağlığı bakış açısı ile tek tek bireylerin yönetimi, üstelik toplum sağlığını riske sokmadan ve üstelik hastanız ile aranıza bu kez *'onları korumak'* adına mesafe koymanız gerekerek.
- Karar vermek için yeterli bilimsel kanıtların olmayışı, sürecin belirsizliği, hızlı değişen algoritmalar ve yaklaşımlar.
- Önceliğimiz; her zamanki gibi hastalarımızı korumak ve onların ihtiyaçlarını, önceliklerini belirlemek.
- Önceliğimiz; Covid-19 olan hastalarımızın uygun bakımı almasını sağlamak, takiplerini yapmak, ailesini ve çevresini korumak,
- Önceliğimiz; olumlu ruh durumlarını korumalarına yardım etmek, izolasyon ve evde kalmanın yarattığı stresle baş etmeleri için hastalarımıza destek olmak.
- Önceliğimiz; kendimizi ve sağlık çalışanlarımızı koruyarak pandemi ile mücadele etmek.
- Önceliğimiz; pandeminin kontrol altına alınmasında tüm sağlık çalışanları ve yöneticiler ile iş birliği yaparak, kuralların uygulanmasında, benimsenmesinde etkili olmak.
- Önceliğimiz; toplumda bulunan riskli hastaların belirlenmesinde ve öncelikli bakımı almalarında öncü olmak.

Yaşam tarzımızı, çalışma şartlarımızı, eğitimimizi, yolculukları ve tabii ki sağlık sistemimizi yeniden sorguladığımız ve kaçınılmaz olarak değişimin hızlandığı bu süreçte geriye baktığımızda bizi haklı çıkaran ve daha yüksek sesle söylememiz gereken;

'GÜÇLÜ VE SÜRDÜRÜLEBİLİR BİRİNCİ BASAMAK'

KAYNAKLAR

1. COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Rehberi. Bilim Kurulu Çalışması. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. 14 Nisan 2020. Ankara
2. Novelcoronavirus (COVID-19) Guidanceforprimarycare Management of patients in primarycareIncluding general medicalpractice, general dentalpractice, optometryandpharmacyVersion 11.3 Publicationdate: 20 May 2020. Availablefrom: https://hpspubsrepo.blob.core.windows.net/hps-website/nss/2930/documents/1_covid-19-guidance-for-primary-care.pdf
3. WONCA Avrupa Başkanından üye ülkelere COVID-19 hakkında mektup. Erişim adresi: https://www.tahud.org.tr/news/view/wonca-presidential-letter-on-covid-19. 20 Mart 2020.
4. Kamerow D. Covid-19: Don'tforgettheimpact on US familyphysicians. BMJ 2020;368:m1260 doi: 10.1136/bmj.m1260 (Published 26 March 2020)
5. Türk Tabipleri Birliği Aile Hekimliği Kolu COVID-19 Salgını Aile Sağlığı Merkezi Rehberi. Erişim adresi: https://www.ttb.org.tr/userfiles/files/ahk%20covid%20rehberi.pdf
6. ASM'de Covid-19 Yönetimi. (TAHUD- 01 Nisan 2020). Erişim adresi: https://www.tahud.org.tr/news/view/asm-de-covid-19-y%C3%B6netimi-%28tahud-01-nisan-2020%29
7. Aile Sağlığı Merkezlerinde Covid-19 Yönetimi. Türkiye Aile Hekimliği Uzmanlık Derneği (TAHUD) 01 Nisan 2020. Erişim adresi: https://www.tahud.org.tr/attachments/attachments/download/8b048274-65da-480d-8e42-ba57da6f96bb/ASM'LERDE%20COV%C4%B0D19%20Y%C3%96NET%C4%B0M%C4%B0%2005.04.2020.pdf
8. Guidance on PreparingWorkplacesfor COVID-19. U.S. Department of LaborOccupationalSafetyandHealth Administration. Occupational SafetyandHealthAct(OSHA) 3990-03 2020. Availablefrom: https://www.osha.gov/Publications/OSHA3990.pdf.
9. Sağlık Çalışanlarında COVID-19 Salgını Sırasında Mesleki Riskler Hakkında Bilgilendirme ve Öneriler. Türk Toraks Derneği Mesleksel Akciğer Hastalıkları Çalışma Grubu Yayınları. Erişim adresi: https://www.toraks.org.tr/halk/news.aspx?detail=5768
10. Koronavirus hastalığı (COVID-19) Salgını: Sağlık Çalışanlarının Hakları, Rolleri ve Sorumlulukları. Sağlık Çalışanlarının Sağlığı ve Güvenliği.

TTB Yayınları. Erişim adresi: https://www.ttb.org.tr/userfiles/files/dso-saglik-calisanlarinin-sagligi.pdf
11. Clopton J. 'Tsunami of Grief' to Hit as MoreLovedOnesDie. Medscape-Apr 13, 2020. Availablefrom: https://www.medscape.com/viewarticle/928611
12. Verdery AM, Smith-Greenaway E. COVID-19 andFamilyBereavement in the United States. AppliedDemography. April 1, 2020 ;32 (1):1-2.
13. Aile hekimliğinde COVID-19 salgın yönetiminde sorunları büyüyor. 11.04.2020. Erişim adtesi: https://www.ttb.org.tr/kollar/COVID19/haber_goster.php?Guid=cc04f5da-7bd8-11ea-a12d-7aee3f6e69c5
14. Jones KB. COVID-19: Physicianwell-being in the time of thepandemic [audiopresentation in Pandemic Self-StudyPackage: COVID-19]. AAFP. April 7, 2020.
15. Clinicalreview: Influenzapandemic – physiciansandtheirobligations. DevanandAnantham, WendyMcHugh, StephenO'Neill, LachlanForrow. Critical Care 2008, 12:217 (doi:10.1186/cc6918)

TÜRK TABİPLERİ BİRLİĞİ
BURSA TABİP ODASI

NOTLAR

NOTLAR

NOTLAR

NOTLAR

Bursa Akademik Odalar Birliği Odunluk Mh. Akademi Cd. N:8 Nilüfer / Bursa
Tel: 224 453 52 10 • **www.bto.org.tr**