

COVID-19 PANDEMİSİNDE İNTERSTİSYEL AKCİĞER HASTALIKLARININ YÖNETİMİ

Nilgün Yılmaz Demirci

Çin'in Hubei Eyaleti, Wuhan Şehrinde, Aralık 2019'da yeni bir koronavirüs, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) pnömonisi vakalarının bildirilmesinden sonra 11 Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) salgınının "küresel bir salgın" olduğunu duyurdu (1). DSÖ resmî web sitesindeki günlük salgın raporuna göre, 14 Ağustos 2020 itibarıyla, dünya çapında coronavirus disease 19 (COVID-19) onaylı vaka sayısı yirmi milyonu aştı ve ölüm sayısı 750.000'e ulaştı (2). Ülkemizde ise bu sayılar sırası ile 5.521.880 ve 5.912'dir (3). Ciddi hastalığı olanlar ve her yaştan birey COVID-19 enfeksiyonu açısından risk altındadır.

SARS-CoV-2'nin patogenezi henüz bilinmemektedir. SARS-CoV-2, ağırlıklı olarak alveolar epitel hücrelerinin anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörüne bağlanır ve ardından hücre içinde replike olarak işgal eder. Yeni viral partiküllerin daha sonra salınımı ile hücrel ve humoral bağışıklık tepkisi daha da etkinleşir ve artar. İmmün efektör hücreler ayrıca birçok sitokin ve kemokin salgılar ve ardından sitokin fırtınası ve akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS)'na neden olabilir (4,5).

Kardiyovasküler sistem hastalıkları, diabetes mellitus, hipertansiyon gibi kronik hastalıkların yanında kronik akciğer hastalığı olan olgular da COVID-19 açısından risk altındadırlar. Koronavirüs, ACE2 reseptörü aracılığıyla tip II pnömositlere girdiğinden, mekanik ve teorik olarak bu risk artmaktadır (6,7). Bu nedenle, altta yatan herhangi bir kronik akciğer hastalığı olan enfekte hastaların, özellikle pulmoner fibrozisle sonuçlananların, ciddi komplikasyon riskinin daha yüksek olması beklenir (8).

İnterstiyel akciğer hastalığı (İAH), akciğer parankiminde ve interstisyumda inflamasyon, fibrozis ve mimari distorsiyonla karakterize bir durumdur. İnterstiyel alan dışında hava boşlukları ve periferik hava yolları da etkilenebilir. Sıklıkla progresif, akciğer fonksiyonunda azalma ve solunum yetmezliği ile sonuçlanır. İAH ayırıcı tanısında sebebi bilinenler (bağ doku hastalıkları akciğer tutulumu, ilaç veya toksinlere bağlı akciğer tutulumu), granümatöz olanlar (sarkoidoz), idiopatik interstiyel pnömoniler [en sık görüleni idiopatik pulmoner fibrozis (İPF)], nadir hastalıklar olmak üzere geniş yelpazede birçok hastalık yer almaktadır (9).

İdiyopatik pulmoner fibrozis ve diğer İAH olan hastalarda uzun süredir devam eden en önemli sorun, pandemi nedeni ile randevuların ve tanılal yöntemlerin ertelenmesi ile

tanıda ve dolayısı ile de tedavideki gecikmelerdir. Literatüre baktığımızda İPF tanısında genel olarak 2 yıl kadar gecikme tanımlanmıştır (10).

İnterstisyel akciğer hastalığından şüphelenilen hastalar, tanıdaki gecikmeleri en aza indirmek için, ileri merkezlere yönlendirilmeli, klinisyenler, radyologlar ve patoloğları içeren sanal multidisipliner interstisyel konseyleri tarafından değerlendirilmelere devam edilmelidir. İAH ön tanısı olan hastalar rutinde yapıldığı gibi anamnez, fizik muayene, bağ doku belirteçleri, yüksek rezolüsyonlu akciğer tomografisi ile değerlendirilmelidir. Solunum fonksiyon testleri (SFT) aerosol üreten bir işlem olduğundan hem hastalara hem de sağlık çalışanlarına COVID-19 enfeksiyonunu yayma riski birçok tanısal teste kıyasla daha yüksektir ve bu nedenle çoğu SFT laboratuvarı erişimi kısıtlamıştır. SFT hastanın tedavi kararını etkileyecekse kişisel koruyucu ekipmanlara dikkat edilerek ve laboratuvar ortamlarını uygun hale getirerek sınırlı testlerle (spirometre, karbonmonoksit diffüzyon testi) de olsa yapılabilir (11,12).

Bronkoskopi veya cerrahi akciğer biyopsisi gibi daha invaziv işlemler enfeksiyon kontrol endişeleri göz önüne alındığında COVID-19 pandemisi bağlamında daha zordur. Yine aynı şekilde hastanın tedavi kararını etkileyecekse koruyucu önlemlerle yapılabilir. Bu durumlarda karar için en ideal olan sanal multidisipliner konseylerdir (13).

Klinik ve radyolojik olarak değerlendirildiğinde İAH hastası için > %90 güvenilir klinik ön tanı var ve ileri testler hasta yönetimini değiştirmeyecekse yapılmamalıdır. Klinik ön tanı olasılığı % 50-89 olan hastalarda ek araştırmalara devam etmek uygun olabilir; ancak COVID-19 salgınında bu tür hastalar için ampirik tedaviyi veya ilaçsız takibi düşünmek uygun olabilir. Klinik ön tanı güvenilirliği < %50 olan hastalar için, hasta stabil ise, ampirik olarak tedavi planlanmışsa gözlemlenebilir veya kısa vadeli terapötik kararlar için gerekli ise daha invaziv tanısal işlemler düşünülebilir. Bronkoskopi ve cerrahi akciğer biyopsisinin potansiyel tanısal katkısına karar verirken, COVID-19 pandemisinde olası komplikasyonların daha fazla olacağı göz önünde bulundurulmalıdır. Aerosol üreten bu işlemler sağlık çalışanları için de ayrı bir risk oluşturmaktadır (13,14). Lokal imkanlar doğrultusunda işlem planlanan hastalarda ateş ve semptom takibi yapılmalı, mümkünse işlemden 24-48 sa. öncesinde SARS-CoV-2 PCR bakılmalıdır (12).

Yine bu hastaların takiplerinde de SFT'nin kullanımı pandemi nedeni ile sınırlıdır. İAH'lı hastaların takibi, mümkün oldukça sanal veya telefon ziyaretlerini içermelidir ve hasta tarafından bildirilen semptomlar, mevcut tedavilerin etkili olup olmadığını veya değişikliklerin gerekli olup olmadığını değerlendirmek için kullanılmalıdır (8,11).

İnterstisyel akciğer hastalığı olan hastalarda akut alevlenme mekanizması tam olarak bilinemesi de idiyopatik olabileceği gibi enfeksiyon da tetikleyebilir (15). Histopatolojik olarak COVID-19 nedeni ile ölen hastaların otopsi serilerinde pnömositlerin deskuamasyonu, hyalen membran formasyonu, ARDS'de görülen difüz alveolar hasar gibi İAH akut alevlenmesinde görülen bulgular izlenmiştir (16). Klinik olarak idiyopatik veya enfeksiyonun tetiklediği alevlenme ayırımı pandemi sürecinde girişimsel işlemlerin çok kısıtlı yapılması nedeni ile bu akut dönem tedavisi yönetimi de net değildir. SARS ve Orta Doğu Solunum Sendromu (MERS) olan hastalara steroid verilmesinin uzun süreli viral

bulaşmaya ve klinik sonuçların kötüleşmesine neden olduğuna dair kanıtlar vardır (17). Bu nedenle, DSÖ astımın alevlenmesi veya kronik obstrüktif akciğer hastalığı veya septik şok gibi özel durumlar dışında COVID-19'da steroid kullanılmasını önermemektedir. Organize pnömoni veya alveolar hemoraji gibi hastalığın alevlenmesi ile ilişkili olabilecek ve tedaviye yanıt verme olasılığı varsa steroidler düşünülebilir (11,18,19).

Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri (CDC), COVID-19 ile ciddi hastalık için bir risk faktörü olarak listelese de transplantasyon literatürlerinde, influenza, adenovirüs veya rinovirüs gibi toplumdan edinilen diğer virüslerin aksine, koronavirüslerin bağışıklığı baskılanmış hastalarda daha şiddetli hastalığa neden olmadığına dair kanıtlar vardır. Bu durum, muhtemelen konakçı doğal bağışıklık tepkisinin akciğer dokusu hasarının ana kaynağı olması nedeniyle olabilir (7,20). Şimdiye kadar SARS, MERS ve COVID-19 salgın raporlarında, transplant alıcılarında, kemoterapi alan hastalarda veya herhangi bir yaşta başka immünosupresif tedavi görenlerde ölüm bildirilmemiştir (6).

COVID-19 ile şiddetli hastalık genellikle hiperenflamatuvar bir durumla ilişkilendirildiğinden, bazı immünsüpresif tedavilerin bu durumlarda yararlı olup olmayacağı sorusunu gündeme getirmiştir. Sadece kortikosteroidlerin enfeksiyonun erken evrelerinde egzajere immün yanıt ile ilişkili olabileceğinden kullanılması zararlı olabilir (21,22). Bununla birlikte, güçlü kanıtların olmadığı göz önüne alındığında, mevcut bilgilerimize göre İAH veya tedavi endikasyonu olan sarkoidozlu hastalarda immünsüpresif tedaviye başlanması veya sürdürülmesi mantıklıdır (8,23). Bu sınırlı veriler bağlamında progresif hastalığı olan ve immünmodülatör tedavi (Prednizon, mikofenolat mofetil, azatioprin, siklofosfamid ve rituksimab gibi) planlanan hastalarda tercihen kortikosteroid kullanımını sınırlandıran steroid sparing tedavilere öncelik verilebilir. Tedavi kararı olgu bazında verilmeli, acil olmayan vakalarda mümkünse ertelenmelidir (11).

Pirfenidon ve nintedanib, 2014 yılından beri IPF tedavisinde kullanılan, solunum fonksiyon kaybını yaklaşık % 50 oranında yavaşlatmada etkili olduğu gösterilen anti-fibrotik ilaçlardır (24,25). SENCIS ve INBUILD çalışmalarında, sistemik skleroza sekonder pulmoner fibrozis ve progresif fibrozan İAH (PF-İAH)'nın tüm formlarında nintedanib kullanımı ile başarılı sonuçlar elde edilmiştir (26,27). Farklı etki mekanizmalarına sahip olmasına rağmen pirfenidon ve nintedanib immünosüpresif tedavi olarak kabul edilmez ve hepatotoksisite veya nefrotoksisite gibi bilinen bazı komplikasyonlar ortaya çıkmadıkça, COVID-19'a yakalanan ve hâlihazırda ilaç tedavisi gören hastalarda tedaviyi kesmeye gerek yoktur (11). Antifibrotik tedavilerin (nintedanib ve pirfenidon) COVID-19 riskini veya ciddiyetini etkilediğine dair hiçbir kanıt yoktur. Bununla birlikte, bu ilaçların yan etkileri ile COVID-19 semptomları (ör. İshal, yorgunluk, iştahsızlık) arasında örtüşme vardır, bu da erken teşhisi karıştırabilir ve COVID-19'un daha kötü belirtilerine yol açabilir. Pandemi sürecinde SFT ulaşımı sorun olunca ülkemiz de dahil bazı sağlık otoriteleri anti-fibrotik ilaç endikasyonlarını genişletmiş, alternatif tanı doğrulama yöntemlerine izin vermiş ve ilaç rapor sürelerini uzatmıştır. SFT'lerinin riskli olması nedeni ile İAH hastalarının takibinde ev tipi spirometre veya altı dakika yürüme testleri gibi alternatif yöntemlerin kullanımı değerlendirilmelidir (11).

İAH hastalarında tedavinin başlanması veya sürdürülmesi sürecinde bir diğer önemli husus COVID-19 salgını sırasında hasta temasını en aza indirmek için izleme sıklığını azaltmak olabilir. Bu hastaların takibinde sosyal mesafenin ve kişisel hijyenin önemi, ev dışı ihtiyaçları için profesyonel destek alması, fiziksel mesafeye dikkat ederken psikolojik destek için telefon veya diğer sosyal iletişim araçları ile aile ve arkadaşları ile iletişim halinde olması, evde kaldığı sürece mutlaka aktif olmasını kolaylaştıracak ev içi egzersizlerini yapması, herhangi bir sıkıntıda takip eden hekimine telefon veya video aracılığıyla ulaşması gerektiği vurgulanmalıdır. Sürekli oksijene ihtiyaç duyan hastalar için evde oksijen temini konusunda yardımcı olunmalı, mevcut imkanlar dahilinde hastalar sanal pulmoner rehabilitasyon ve egzersiz programlarına dahil edilmelidir.

Akciğer nakli, son dönem İAH olan hastalar için hayat kurtaran bir prosedür olabilir; ancak, COVID-19 pandemisi sırasında akciğer nakli ile ilgili de çekinceler vardır. Alıcı açısından, postoperatif dönemde ilaç düzeyi takipleri, SFT ve bronkoskopi izlemi için hastane başvurularının artması COVID-19 riskini artırabilir. Sağlık hizmetleri sistemleri perspektifinden bakıldığında, akciğer nakilleri ameliyathane ve yoğun bakım süreleri uzundur, dolayısı ile sağlık personellerinin maruziyet süresi uzar. Bu nedenlerden dolayı, birçok nakil merkezi en acil vakalar dışındaki nakilleri ertelemektedir (11).

COVID-19 hastalarının çoğu (%81) hafif semptomlarla (ateş, öksürük ve nefes darlığı) başvururken, %14'ünde solunum sıkıntısı ve hipoksemi vardır ve %5'inde solunum yetmezliği gelişir (28). İAH olan hastalarda farklı veya daha şiddetli belirtiler olup olmadığı bilinmemektedir. Solunum semptomlarında yeni bir artış veya hafif bir değişiklik fark eden İAH olan hastalar, değerlendirme için genel popülasyona göre daha düşük bir eşik değerine sahip olmalı, potansiyel olarak acil servis ziyaretinin gerekli olup olmadığını belirlemek için teletıp kullanılmalıdır. Yine bu hastalarda COVID-19'a bağlı koagülopati riski arttığı için tromboz akla gelmelidir (29,30). İAH akut alevlenmesinde mortalite %50'den fazladır (31). Son yayınlarda entübe COVID-19 hastalarında mortalite oranı %16-25'dir (32,33). Bu durumda, entübasyon gerektiren İAH olan hastalarda halihazırda yüksek olan mortalite riskine COVID pozitifliği nedeni ile entübasyon gereken bir durum eklendiğinde mortalite riskininin daha da artacağı düşünülebilir. Mümkünse mekanik ventilasyondan kaçınmaya ve palyatif tedavilere öncelik vermeye dikkat edilmelidir. Acil akciğer nakli düşünülen hastalarda nakile kadar köprü tedavi olarak mekanik ventilasyon kullanılabilir (11).

Son olarak, pandeminin daha çok başında olduğumuz için COVID-19 enfeksiyonunun uzun dönem sonuçları ile ilgili bilgiler sınırlıdır. SARS ve MERS enfeksiyonlarının uzun vadede pulmoner hasara ve fibrozise yol açtığı bilinmektedir (34,35). COVID-19'un SARS ve MERS'e benzerliği nedeni ile uzun dönem etkilerinin de benzer olabileceği muhtemeldir. Ayrıca COVID-19, önceden var olan İAH'nın progresyonunu artırır mı? ACE2 reseptörü fibrozise karşı koruyucudur ve IPF akciğerinde potansiyel olarak azalır dolayısı ile IPF'deki ACE2 reseptörlerinde azalma COVID-19'a karşı koruyucu mudur? Immünomodülatör tedaviler veya antifibrotik tedaviler COVID-19'un kısa dönem veya uzun dönem akciğer hasarını olumlu yönde etkiler mi? Bu ve benzeri sorular cevaplanmayı beklemektedir (11).

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. WHO characterizes COVID-19 as a pandemic[EB/OL].(2020-03-11)[2020-03-13]. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/events-as-they-happen>.
2. World Health Organization. Situation report - 81 Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)[EB/OL]. [2020-04-10]. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200314-sitrep-81-covid-19.pdf?sfvrsn=dcd46351_2.
3. <https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/tr/> (Erişim: 14 Ağustos 2020).
4. Sarzi-Puttini P, Giorgi V, Sirotti S, Marotto D, Ardizzone S, Rizzardini G, et al. COVID-19, cytokines and immunosuppression: what can we learn from severe acute respiratory syndrome? (Review) *Clinical and experimental rheumatology* 2020; 38:337-42.
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. *Lancet* 2020; 395:497-506.
6. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Gou Q, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2020; 94:91-5.
7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) . Coronavirus disease 2019 (COVID-19): People who are at higher risk for severe illness. Reviewed May 14, 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-at-higher-risk.html> (Erişim: 12 Haziran 2020).
8. Southern BD. Patients with interstitial lung disease and pulmonary sarcoidosis are at high risk for severe illness related to COVID-19. *Cleve Clin J Med* 2020; 10.3949/ccjm.87a.ccc026.
9. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King Jr TE, Lynch DA, Nicholson AG, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188:733-48.
10. Hoyer N, Prior TS, Bendstrup E, Wilcke T, Shaker SB. Risk factors for diagnostic delay in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res* 2019; 20:103.
11. Wong AW, Fidler L, Marcoux V, Johansson KA, Assayag D, Fisher JH, et al. Practical Considerations for the Diagnosis and Treatment of Fibrotic Interstitial Lung Disease During the COVID-19 Pandemic. *Chest* 2020. Article in press. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.04.019>
12. <https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/tr/covid-19-pandemisinde-normallesme-doneminde-saglik-kurumlarinda-calisma-rehberi.html>
13. Ryerson CJ, Corte TJ, Lee JS, Richeldi L, Walsh SLF, Myers JL, et al. A standardized diagnostic ontology for fibrotic interstitial lung disease. An international working group perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196:1249-54.
14. Bai Y, Yao L, Wei T, Tian F, Jin DY, Chen L, et al. Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19. *JAMA* 2020; 323:1406-7.
15. Kreuter M, Polke M, Walsh SLF, Krisam J, Collard HR, Chaudhuri N, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: international survey and call for harmonisation. *Eur Respir J* 2020; 55:1901760.
16. Barton LM, Duval EJ, Stroberg E, Ghosh S, Mukhopadhyay S. COVID-19 autopsies, Oklahoma, USA. *Am J Clin Pathol* 2020; 153:725-33.
17. Hui DS. Systemic corticosteroid therapy may delay viral clearance in patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197:700-1.
18. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/whats-new/>

19. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet* 2020; 395:473-5.
20. D'Antiga L. Coronaviruses and immunosuppressed patients: the facts during the third epidemic. *Liver Transpl* 2020; 26:832-4.
21. Lee N, Allen Chan KC, Hui DS, Ng EKO, Wu A, Chiu RWK, et al. Effects of early corticosteroid treatment on plasma SARS-associated coronavirus RNA concentrations in adult patients. *J Clin Virol* 2004; 31:304-9.
22. Wang H, Ding Y, Li X, Yang L, Zhang W, Kang W. Fatal aspergillosis in a patient with SARS who was treated with corticosteroids. *N Engl J Med* 2003; 349:507-8.
23. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ and HLH Across Speciality Collaboration. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020; 395:1033-4.
24. King TE Jr., Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspole I, Glassberg MK, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370:2083-92.
25. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370:2071-82.
26. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD, et al. Nintedanib for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *N Engl J Med* 2019; 380:2518-28.
27. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, et al. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *N Engl J Med* 2019; 381:1718-27.
28. 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.
29. Sprunger DB, Olson AL, Huie TJ, Fernandez-Perez ER, Fischer A, Solomon JJ, et al. Pulmonary fibrosis is associated with an elevated risk of thromboembolic disease. *Eur Respir J* 2012; 39:125-32.
30. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020; 18:1023-6.
31. Song JW, Hong SB, Lim CM, Koh Y, Kim DS. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: incidence, risk factors and outcome. *Eur Respir J* 2011; 37:356-63.
32. Ziehr DR, Alladina J, Petri CR, Maley JH, Moskowitz A, Medoff BD, et al. Respiratory pathophysiology of mechanically ventilated patients with COVID-19: a cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 201:1560-4.
33. 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; 323:2052-9.
34. Ngai JC, Ko FW, Ng SS, To KW, Tong M, Hui DS. The long-term impact of severe acute respiratory syndrome on pulmonary function, exercise capacity and health status. *Respirology* 2010; 15:543-50.
35. Sheng G, Chen P, Wei Y, Yue H, Chu J, Zhao J, et al. Viral infection increases the risk of idiopathic pulmonary fibrosis: a meta-analysis. *Chest* 2020; 157:1175-87.