

COVID-19 PANDEMİSİNDEN ÖĞRENDİKLERİMİZ, GELECEK ÖNGÖRÜLERİ VE YARININ PLANLANMASI



Editörler

Prof. Dr. Güntülü Ak

Prof. Dr. Ülku Yılmaz



TÜSAD Eğitim Kitapları Serisi

@ 2020 TÜSAD | Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği

TÜSAD Eğitim Kitapları Serisi – 25

COVID-19 PANDEMİSİNDEN ÖğRENDİKLERİMİZ, GELECEK ÖNGÖRÜLERİ VE YARININ PLANLANMASI

Editörler: Prof. Dr. Güntülü Ak
Prof. Dr. Ülkü Yılmaz

Tüm hakları saklıdır. Telif hakkı sahibinin izni olmaksızın yayının hiçbir kısmı elektronik, mekanik, fotokopi ve benzeri yollarla aktarılamaz, yayımlanamaz ve yeniden kullanımını sağlayan bir sistemde saklanamaz.

Bu kitapta yer alan bilgilerin doğru olması için azami ęaba gösterilmiş olsa da, nihai sorumluluk yazara aittir. Kitaptaki bilgilerin kullanılmasından kaynaklanan hatalardan ya da herhangi bir sonuçtan yayımcılar ve yazarlar sorumlu değildir.

Dizgi: İbrahim Yıkılmaz (iyikilmaz@gmail.com)

Yayınevi: Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği

Yayın Tarihi: 2020

ISBN: 978-605-89519-7-6

EDİTÖRLERİN ÖNSÖZÜ

İlk olarak 2019 yılı aralık ayının sonunda Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan şehrinde tespit edilen bir koronavirüs hızla tüm dünyaya yayılmış, 11 Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü tarafından pandemi ve acil durum olarak ilan edilmiştir. Bu yeni koronavirüs Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus2 (SARS-CoV-2), neden olduğu hastalık da Coronavirus disease 19 (COVID-19) olarak isimlendirilmiştir. Bugüne değin 30 milyondan fazla kişi bu hastalıktan etkilenmiş, bir milyona yakın kişi de hayatını kaybetmiştir.

Birçok organ ve sistemi etkileyen COVID-19'un morbidite ve mortalitesinde en fazla etkili olan şüphesiz akciğer tutulumudur. Bu nedenle COVID-19 nedeniyle hastaneye yatan veya yoğun bakım gereksinimi olan hastaların yönetiminde göğüs hastalıkları hekimleri önemli roller üstlenmektedir. Bu bir pandemidir ve iyi yönetilmediği takdirde ortaya insanlığın unutamayacağı kötü sonuçlar çıkabilir. Toplum sağlığını önceleyen ve üyelerine bu bağlamda hizmet eden Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği, pandemiye bütüncül bir yaklaşım anlayışıyla, Eurasian Journal of Pulmonology'nin 'Coronavirus Hastalığı 2019 (COVID-19) ve Akciğer: Göğüs Hastalıkları Uzmanlarının Bilmesi Gerekenler' başlıklı ek sayısının devamı niteliğinde olan bu kitabı üyeleriyle buluşturmak istemiştir.

Bu kitapta COVID-19 pandemisinin yönetiminden, aşı ve ilaç çalışmalarına, özel durumlardaki yönetiminden ruh sağlığına etkilerine ve ekonomi-politiğine kadar tüm yönleri konuyla ilgili uzmanlar tarafından güncel bilgileri içerecek şekilde hazırlanmıştır. Tüm yazarlara, bu zor ve stresli dönemde katkılarından dolayı içtenlikle teşekkür ederiz. Faydalı olması dileğiyle...

Editörler

Prof. Dr. Güntülü AK
Prof. Dr. Ülkü YILMAZ

İÇİNDEKİLER

EDİTÖRLERİN ÖNSÖZÜ.....	iii
YAZARLAR LİSTESİ	ix

BÖLÜM 1

COVID-19 PANDEMİSİNİN YÖNETİMİ	1
<i>Selma Metintaş</i>	

BÖLÜM 2

HÜCRESEL DÜZEYDE GERÇEKLEŞENLER	24
<i>Tuba Erdoğan, Uğur Muşabak</i>	

BÖLÜM 3

SARS-CoV-2 ve TANILANMASI	31
<i>Esin Şenol, Yeşim Yıldız</i>	

BÖLÜM 4

KLİNİKTE COVID-19	45
<i>Gülbahar Darılmaz Yüce, M. Şule Akçay</i>	

BÖLÜM 5

TEDAVİ VE İZLEM	59
<i>Elif Babaoğlu, Deniz Köksal</i>	

BÖLÜM 6

YOĞUN BAKIMDA COVID-19	77
<i>Filiz Koşar</i>	

BÖLÜM 7

COVID-19 İÇİN AŞI VE İLAÇ ÇALIŞMALARI	94
<i>Yeşim Tunçok, Canet İncir</i>	

BÖLÜM 8

COVID-19'UN SİSTEMİK ETKİLERİ	103
<i>Sevinç Sarınc Ulaşlı</i>	

BÖLÜM 9

KRONİK HASTALIKLARDA COVID-19 122

Ali Kemal Oğuz, Cihan Fidan

BÖLÜM 10

İMMÜNSÜPRESİF HASTALARDA COVID-19 136

Çiğdem Erol, Özlem Kurt Azap

BÖLÜM 11

GEBELİK VE COVID-19 141

Melih Velipaşaoğlu

BÖLÜM 12

COVID-19 PANDEMİSİNİN RUH SAĞLIĞINA ETKİLERİ 151

Münevver Hacıoğlu Yıldırım

BÖLÜM 13

COVID-19 PANDEMİSİNDE GÖĞÜS HASTALIKLARININ ROLÜ 167

Mecit Süerdem

BÖLÜM 14

COVID-19 PANDEMİSİNDE İNTERSTİSYEL AKCİĞER HASTALIKLARININ YÖNETİMİ..... 177

Nilgün Yılmaz Demirci

BÖLÜM 15

COVID-19 PANDEMİSİNDE GİRİŞİMSEL BRONKOLOJİ ÜNİTESİ VE İNVAZİV İŞLEMLER..... 183

Semra Bilaçeroğlu

BÖLÜM 16

COVID-19 PANDEMİSİNDE TORASİK TÜMÖRLER ÜNİTESİ VE TEDAVİ UYGULAMALARI 194

Ülkü Yılmaz, Pınar Akın Kabalak

BÖLÜM 17

COVID-19 PANDEMİSİNDE SOLUNUM FONKSİYON TESTLERİ LABORATUVARI VE TESTLER..... 210

Funda Coşkun

BÖLÜM 18**COVID-19 PANDEMİSİNDE İNHALASYON/AEROSOL TEDAVİLERİ 214***Can Öztürk***BÖLÜM 19****COVID-19 PANDEMİSİNDE ALLERJİ ÜNİTESİ VE UYGULAMALAR..... 218***Emel Kurt***BÖLÜM 20****COVID-19 PANDEMİSİNDE GÖĞÜS CERRAHİSİ..... 228***Ömer Faruk Sağlam, Akif Turna***BÖLÜM 21****COVID-19 PANDEMİSİNDE TELE-MEDİCİNE..... 241***Aycan Alkan, N.Arzu Mirici***BÖLÜM 22****OLGULARLA COVID-19 – I 247***Berna Kömürcüoğlu, Nigar Dirican, Huriye Berk Takır***BÖLÜM 23****OLGULARLA COVID-19 – II..... 265***Emre Şenel, Cenk Kiraklı***BÖLÜM 24****COVID-19 PANDEMİSİNİN EKONOMİ-POLİTİĞİ 273***Mustafa Tezel*

YAZARLAR LİSTESİ*

Prof.Dr. M. Şule Akçay

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara.

Dr.Öğr.Üyesi Pınar Akın Kabalak

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahi SUAM, Ankara.

Dr.S. Aycan Alkan

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Çanakkale.

Prof.Dr. Özlem Azap

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara.

Doç.Dr. Elif Babaoğlu

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara.

Doç.Dr. Huriye Berk Takır

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi SUAM, İstanbul.

Prof.Dr. Semra Bilaçeroğlu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir.

Doç.Dr. Funda Coşkun

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa.

Uzm.Dr. Gülbahar Darılmaz Yüce

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara.

* Yazarlar (soyisime göre sıralanmıştır)

Doç.Dr. Nilgün Yılmaz Demirci

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara.

Doç.Dr. Nigar Dirican

İzmir Ekonomi Üniversitesi Medical Park Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İzmir.

Dr.Öğr.Gör. Tuba ERDOĞAN

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmunoloji ve Allerji Bilim Dalı, Ankara.

Uzm.Dr. Çiğdem Erol

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara.

Dr.Öğr.Üyesi Cihan Fidan

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Genel Dahiliye Bilim Dalı, Ankara.

Doç.Dr. Münevver Hacıoğlu Yıldırım

Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi, Psikoterapi Bölümü, İstanbul.

Dr.Canet İncir

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İzmir.

Doç.Dr. Cenk Kıraklı

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi SUAM, Yoğun Bakım Ünitesi, İzmir.

Prof.Dr. Filiz Koşar

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Yedikule Göğüs hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi EAH SUAM, İstanbul.

Prof.Dr. Deniz Köksal

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara.

Doç.Dr. Berna Kömürcüoğlu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi SUAM, İzmir.

Prof.Dr. Emel Kurt

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Eskişehir.

Prof.Dr. Selma Metintaş

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Eskişehir.

Prof.Dr. N. Arzu Mirici

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Çanakkale.

Prof.Dr. Uğur Muşabak

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmunoloji ve Allerji Bilim Dalı, Ankara.

Doç.Dr. Ali Kemal Oğuz

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Genel Dahiliye Bilim Dalı, Ankara.

Prof.Dr. Can Öztürk

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara.

Dr.Ömer Faruk Sağlam

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul.

Doç.Dr. Sevinç Sarınc Ulaşlı

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara.

Prof.Dr. Mecit Süerdem

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya.

Uzm.Dr. Emre Şenel

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi SUAM, Yoğun Bakım Ünitesi, İzmir.

Prof. Dr. Esin Şenol

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

Başmüfettiş Mustafa Tezel

TÜRASAŞ Genel Müdürlüğü

Prof. Dr. Yeşim Tunçok

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İzmir.

Prof. Dr. Akif Turna

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul.

Doç. Dr. Melih Velipaşaoğlu

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Perinatoloji Bilim Dalı, Eskişehir

Prof. Dr. Ülkü Yılmaz

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahi SUAM, Ankara.

Dr. Yeşim Yıldız

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

COVID-19 PANDEMİSİNİN YÖNETİMİ

Selma Metintaş

Pandemi klasik olarak “dünya çapında veya çok geniş bir alanda, uluslararası sınırları aşan ve genellikle çok sayıda insanı etkileyen bir salgın” olarak tanımlanır (1). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tanımlamasına göre bir pandemi ancak aşağıdaki üç koşulu sağladığında başlamış sayılır (2):

1. Nüfusun daha önce maruz kalmadığı bir hastalığın ortaya çıkması
2. Hastalığa sebep olan etmenin insanlara bulaşması ve tehlikeli bir hastalığa yol açması
3. Hastalık etmeninin insanlar arasında kolayca ve devamlı olarak yayılması

Salgın hastalıkların oluşturduğu büyük pandemiler arasında; 1347-1351’de etkin olan bubonik veba (kara ölüm), 1520’de görülen Çiçek hastalığı, 1918-1919’da etkin olan İspanyol gribi, 1981’de başlayan ve halen devam etmekte olan HIV/AIDS, 2009-2010’da görülen Swine Influenza Virus (SIV/ H1N1) pandemileri yer almaktadır (3,4).

Çin’in Wuhan kentinde başlayarak, 2019 Aralık ayında dünya geneline yayılan ve halen devam eden COVID-19 pandemisi, salgın hastalıklar tarihinde son ve en önemli hastalık olarak etkisini sürdürmektedir. COVID-19 salgını, DSÖ 30 Ocak 2020’de “uluslararası boyutta halk sağlığı acil durumu”, virüsün yayılımı ve şiddeti nedeniyle de 11 Mart’ta küresel salgın (pandemi) olarak tanımlamıştır (5,6). DSÖ’nün 12 Eylül 2020 tarihi itibarıyla bildirdiği laboratuvar onaylı vaka sayısı 28.516.744, ölüm sayısı 916.005’dir. Türkiye’de 11 Mart 2020 tarihinde ilk vakanın resmi olarak bildirilmesinden sonra 12 Eylül 2020’ye kadar 289.635 vaka, 6.999 ölüm bildirilmiştir (7).

Pandemi Seyrinin Başlıca Belirleyicileri

Bir pandeminin seyrinin birçok belirleyicisi konu edilse bile, başlıca belirleyicileri; temel üreme katsayısı, vakada ölüm hızı, asemptomatik ve hafif vakaların oranı, etkenin bulaşıcılık süresi ve kontrol önlemlerinin başarı durumu’dur. İlk faktörler etkenin özellikleriyle ilgili olup değiştirmek mümkün olmadığından, pandemi seyrini değiştirebilecek en önemli faktör kontrol önlemlerinin uygulanmasıdır, bir diğer ifadeyle pandeminin iyi yönetilmesidir (8).

Bir salgının seyri için esas belirleyici “temel üreme katsayısı (R_0)”dır. Duyarlı (bağışık olmayan) bir popülasyonda, kontrol önlemleri olmaksızın infekte bir kişi tarafından in-

fekte edilebilecek kişilerin sayısı olarak tanımlanır. Salgın sırasında üreme sayısı (R_t) 1'in üzerindeyse infekte kişi sayısı artar; değer 1'in altında ise infekte kişi sayısı azalır ve salgın durur. Başarılı kontrol önlemleri veya artan sayıda bağışıklık (sürü bağışıklığı) ile R_t , 1'in altına düşer (8). Çin'de, bu salgın için R_0 2,5 olarak tahmin edilmiştir. Bu değer birçok zoonotik salgının ve önceki mevsimsel grip salgınlarının yanı sıra, son 100 yıldaki 4 grip salgınının R_0 değerlerinden daha yüksek olmuştur (H5N1 influenza virusu: <1 ; mevsimsel influenza: 1.3; 1918: 1.8; 1957: 1.7; 1968: 1.8; 2009: 1.5) (9,10).

Henüz bilinmeyen epidemiyolojik faktörleri hesaba katmadan, kontrol önlemleri de olmazsa 2.5'lik bir R değeri, popülasyonun yaklaşık %60'ında enfeksiyona yol açar ($1/1-R_0$ olarak hesaplanır). Başarılı kontrol önlemleri veya artan sayıda toplum bağışıklığı (sürü bağışıklığı) ile R_t , 1'in altına düşer (8). Bununla birlikte, özel epidemiyolojik koşullar altında R_0 değerlerinin oldukça yüksek değerlere ulaşabilmesi de mümkündür. Örneğin yolcu gemisi *Diamond Princess*'te yapılan çalışmada R_0 14.8 olarak hesaplanmıştır (11).

Pandeminin seyrini belirleyen bir başka değişken "vakada ölüm hızı"dır. Bir salgının başlangıcında ölüm hızı kesin olarak belirlenemez, çünkü asemptomatik ve hafif hastalıklar tam olarak kaydedilmez. Bu durum, vakada ölüm hızının yüksek olması tahminine yol açar, çünkü hesaplama, gecikmiş ölümler nedeniyle eksik takip verilerine dayanır. Başlangıçta etkilenen popülasyonlardaki farklılıklar nedeniyle ülkeler arasında karşılaştırma yapmak zordur (12). Mevsimsel grip için %0,1'lik ölüm hızı, COVID-19'un ölümcüllüğüne ilişkin %0,3 ile %5,8 aralığında görülen hesaplamalara göre önemli ölçüde düşüktür. COVID-19 hakkındaki Nisan 2020'nin sonuna kadar yayınlanmış makalelerin sistematik bir incelemesine ve meta-analizine dayanarak yapılan bir hesaplamada, hastalığın enfeksiyon ölüm hızı %0,75 (%95 G.A.: 0.49-1.01) olarak tahmin edilmiştir (13). COVID-19'da yaşlılar ve huzurevlerinde yaşayanlar arasında çok yüksek ölüm hızları bulunmuştur; ABD'de verilerin iyi tutulduğu bir huzurevinde ölüm hızı %33 olarak bildirilmiştir (14).

"Asemptomatik ve hafif COVID-19 vakaları"nın bu pandemide tüm vakalar arasındaki oranı henüz güvenilir bir şekilde tahmin edilemiyor. Asemptomatik olguların oranı *Diamond Princess* kohortunda %18, Wuhan'dan tahliye edilen Japon kohortunda %33 olarak bildirilmiştir. Çin'de asemptomatik vaka oranının çok düşük olduğu tahmin edilmektedir. Diğer tahminlerde, asemptomatik ve dolayısıyla normalde test edilmemiş (ancak muhtemelen bulaşıcı) vakaların, bu grup için mevcut olanların ancak %50'sini oluşturduğu varsayılmaktadır (15-17).

COVID-19'da "bulaşıcılığın süresi" hakkında az sayıda güvenilir veri bulunmaktadır. Mevcut birkaç klinik-virolojik çalışma, bulaştırıcılık süresinin COVID-19 için uzun görüldüğünü göstermektedir. Bulaştırıcılık inkübasyon döneminden sonra 10 veya daha fazla gün sürmektedir (18). Bazı raporlarda "süper yayıcı" tanımı ile adlandırılan, daha uzun günler bulaştırıcı olabilen vakalar bildirilmiştir (19).

Etkeninin yukarıda sıralanan özelliklerinde değişiklik yapabilecek, böylece pandeminin seyrini değiştirecek olan belirleyici etmen kontrol önlemlerini almadaki başarı, yani, pandeminin yönetimidir.

Pandemi Yönetimi

DSÖ'nün 10 Mart 2020 tarihli "50. COVID-19 Pandemi Durum Raporu"nda, COVID-19'a karşı kullanılabilir bir aşı ve özgün tedavi yöntemlerinin olmadığı ve yakın tarihte de olmayacağı ifade edilmektedir (20). Korunmada en önemli strateji olan aşının geliştirilmesi ve yaygın olarak kullanılmaya başlanması SARS-CoV-2'nin oluşturduğu pandeminin kontrol altına alınması için ideal bir müdahale olacaktır. Aşırı geliştirme için çok sayıda çalışma vardır. Ancak yaygın kullanılabilir bir aşının en erken 2021 ilkbaharında elde olabileceği anlaşılmaktadır. Bu durum diğer koruyucu önlemlerin çok hızlı ve en etkili biçimde uygulamasını ön plana çıkarmaktadır (21).

DSÖ hazırlanan pandemi kontrol kılavuzunda pandemi yönetimi basamakları on başlık altında toplanmaktadır (22):

1. Ulusal koordinasyon
2. Risk İletişimi ve Toplum Katılımı
3. Halk Sağlığı Önlemleri
4. Sürveyans, Risk ve Şiddet Değerlendirmesi
5. Olgu Yönetimi
6. Enfeksiyonu Önleme ve Kontrol
7. Ulusal Laboratuvar Ağı Oluşturma
8. Lojistik Sağlama
9. Yaşamsal Olayların Devamlılığının Sağlanması
10. Araştırma ve Geliştirme

Ulusal Koordinasyon (Eşgüdüm):

Pandeminin önlenmesinde ulusal düzeyde kamu ve özel sektörün tam bir uyum içinde olması ve toplumda yapılması gerekenlere azami düzeyde özen göstermesi önemlidir (23). Pandemi hazırlık planlamalarında, ilgili kurum ve kuruluşlar arasında eşgüdümün nasıl sağlanacağı belirlenmiştir. Ancak, uygulama sırasında oluşabilecek riskler ve çözüm yolları da tüm yönleriyle ele alınmalıdır. Pandemi sırasında alınacak önlemlere toplumun ve kamu, özel kurum/kuruluşların katılımının değerlendirileceği ve izlenebileceği sistemlerin kurulması gerekir.

Eşgüdüm çalışması ile ilgili olarak ülkemizde kurulan İl Pandemi Kurullarının oluşturulması örnek olarak verilebilir (23,24).

Risk İletişimi ve Toplum Katılımı:

"Risk iletişimi" bir riskli durumda neden olan etmen ile ilgili olarak topluma bilgi verilmesini kapsar (25). Salgın yönetiminde önemli bir başka konu da toplum katılımının sağlanmasıdır (26). Toplumun algıları ve yanlış bilgilerin erkenden saptanması salgın seyri açısından önemlidir. Salgına toplum katılımını sağlamak, alınacak kararların kültürel yönden uygun ve toplumla empati kuran katılım mekanizmalarının geliştirilmesi ile mümkün olabilecektir. Bir pandemide alınacak önlemlere karşı toplumun algıları ve

yanlış bilgilerini erken saptama ve doğru davranışları topluma kazandırmak için katılım mekanizmaları geliştirilmelidir (25,26).

Toplumda bilinenler, bilinmeyenler, yayılımı önlemek ve kontrol altına almak için nelerin yapılmakta olduğu hakkında iletişim kurmak temeldir. Bu bağlamda, halkla etkin iletişim için, risk algıları, yüksek riskli gruplar, kolaylaştırıcı ve engelleyicilerin analizleri yapılmalı ve etkili mekanizmalar oluşturulmalıdır. Hükümetler politikalarında ve hazırlanan eylem planlarında bireylerin davranışları ve algılarını temel almalı ve müdahaleler buna göre oluşturulmalıdır (27).

Halk Sağlığı Önlemleri:

COVID-19 pandemisinin başlangıcından beri yaklaşık 9 aylık dönem geçmiş olmasına rağmen; pandemiye başarıyla kontrol etmek için en ağırlıklı olarak halk sağlığı müdahaleleri mevcuttur. Halk sağlığı önlemlerinin bazı özellikleri vardır:

Bunlardan birisi halk sağlığı önlemlerinin tabakalandırılmasıdır. Tek bir önlem yeterli olmayacağından önlemlerin kombinasyonu yapılmalıdır.

Bir diğeri, halk sağlığı önlemleri, genellikle toplum tabanlıdır. Toplum tabanlı önlemler, hem asemptomatik hem de semptomatik olarak enfekte kişiler tarafından bulaşmayı azaltma avantajına sahiptir. Ancak bu kadar geniş tabanlı radikal müdahalelerin ekonomik ve sosyal hayata etkisi ve hepsinden önemlisi sosyal olarak ne kadar süre kabul edilebilir oldukları konusunda daha az fikir birliği vardır (9).

Huzurevleri, engelli bakımevleri, hapisaneler, mülteci kampları gibi risk gruplarında yoğunlaştırılmış önleme müdahalelerinin etkisi (örneğin, bakım evlerine ve hastanelerin kritik bölümlerine ziyaretlerin kısıtlanması ve yasaklanması) önemlidir (28). Yalnızca yaşlılar ve yüksek riskli hastalar için kapsamlı önleyici tedbirlerin alternatif önerisi (ters izolasyon) halen tartışılmaktadır.

Halk sağlığı önlemleri olarak doğru bir şekilde uygulanmaları halinde, COVID-19'un bulaşmasının azaltılması/önlenmesinde önemli olan uygulamalar aşağıdaki şekilde sıralanabilir (23,29,30):

- Sosyal mesafe (en az 1,5 metre, 5-6 adım)
- El hijyeni (el yıkama, el antiseptiği kullanımı)
- Solunum hijyeni
- Çevrenin olumlu hale getirilmesi
- Yüzey temizliği
- Dezenfeksiyon
- Kapalı ortamların sık havalandırılması
- İç ortam hava kalitesinin iyileştirilmesi
- Gerekli durumda risklere paralel uygun kişisel koruyucu ekipman kullanımı (maske, yüz koruyucu kullanımı)
- Sağlık eğitimi

COVID-19 pandemisine karşı yurt çapında uygulanması gereken temel yaklaşım, insanların birbirleriyle temas oranlarını azaltarak virüsün hasta kişiden sağlıklı kişiye bulaşmasını azaltmak, yani toplum hareketliliğini sınırlandırmak (*community containment*) olmalıdır (29). Toplum hareketliliğinin sınırlanması toplumun büyük bir çoğunluğunun uyması koşuluyla, kişilerin fiziksel olarak bir arada ve birbirlerine yakın olmalarını engellemek, etkileşimleri ve hareketliliği azaltmaktır. Yakın teması engellemek için bütün toplantıların iptali, okulların kapatılması, toplu zaman geçirilen işyeri ve mekanların kapatılması, evden çalışmanın benimsenmesi ve temel ihtiyaçları karşılamak için zorunlu hallerde fiziksel uzaklığın korunması gibi uygulamalar yürürlüğe konabilir. Bu uygulama, toplumun temel ve sağlık ihtiyaçlarını karşılayacak planlama ve örgütlenmenin sağlanması ile başarılı olur (30,31).

Ülkemizde COVID-19 riskinin yüksek olduğu bilinen 65 ve üzeri yaş grubu bireylerin evlerinden dışarı çıkmalarının istenmemesi bir ayrı tutma yani tecrit örneğidir. Mortalitenin yüksek olduğu bulaşıcı hastalık açısından sağlam grubun hasta ya da şüpheli kişilerle temasının kesilmesidir (23).

COVID-19 pandemisinde toplum hareketliliğini sınırlandırmanın en zorlayıcı örneklerinin görüldüğü Wuhan uygulamalarının ardından, Çin'inin diğer eyaletlerinde vaka sayısının etkili bir şekilde kontrol edilmesi ve ölümlerin azalması sağlanmıştır.

İnfeksiyon zincirlerinin hala izlenebilir olduğu bir salgının başlangıcında özellikle etkili olan önlemler, izolasyon (SARS-CoV-2 ile enfekte kişiler ve COVID-19 hastaları) ve karantina (enfekte ve hasta kişilerle temas eden kişiler, ciddi şekilde etkilenen topluluklar) önlemleridir.

Hastaların İzolasyonu:

İzolasyon, hala COVID-19'u kontrol etmenin en etkili yolu görülmektedir (32). Ayırma olarak da ifade edilen izolasyon, olguların hastalığın bulaşıcılık süresi kadar sağlıklı kişilerle temaslarının kesilmesi, ayrı tutulmasıdır. Hastaların büyük kısmı hafif ve asemptomatik vakalar olup, bu vakaların evde takip ve izolasyonu da yapılmaktadır. Ancak bu durumda ev koşullarının izolasyon ilkelerine uygun olması sağlanmaya çalışılmalıdır. Bu nedenle bazı ülkeler, hafif vakaları da hastane veya belirlenmiş yerlerde takip ve izolasyon yapmayı tercih etmektedir (21).

COVID-19 tanısı alan sağlık çalışanlarının 14 gün boyunca işten alıkonması ve toplumdan ayrılması, yurt, kamp gibi alanlarda hastaların bulaşıcılık süreleri kadar tutulmaları buna örnektir (23).

Ağır kliniğe sahip, 50 yaşın üstünde ve COVID-19'un ağır seyretmesine sebep olabilecek eşlik eden hastalıkları bulunanlar, kötü prognostik faktörlerden herhangi birisi bulunan olası/kesin COVID-19 vakaları hastanede takip edilmektedir. Hastaneye yatırılan ve taburculuk kriterlerini taşıyan hastalar da iyileşme sürelerini evde tamamlayabilmektedirler. Evde izlenecek hastalarda Sağlık Bakanlığının 'Evde Hasta İzlem' önerileri uygulanmalıdır. Evde takip edilen hastalarda izolasyon, semptomların düzelmesini takip eden en erken 14'üncü günde sonlandırılır (33,34).

Temaslı Takibi:

Vaka temaslarının takibi pandeminin önlenmesinde önemli bir basamaktır. Buzdağı fenomenine göre; sağlık kurumlarına başvuran, tanı alan ve kayda alınan hastalar buzdağının görünen kısmıdır. Oysa asemptomatik olan ya da semptomları sağlık kurumlarına başvurmayı gerektirmeyen vakalar buzdağının görünmeyen kısmındadırlar. Buzdağının görünmeyen kısmında yer alan asemptomatik vakalar, enfeksiyonu toplum içinde yayabilirler ve yaşlılar, kronik hastalığı bulunanlar gibi risk grupları üzerinde tehdit oluşturabilirler. Bundan dolayı, temaslı araması pandeminin kontrolünde önemlidir (24).

Temaslı takibi, hastalıkların kontrolü için yaygın olarak kullanılmasının yanında yeni hastalıkları veya olağandışı salgınları araştırmak için de kritik bir araçtır. Bu amaçla, temaslı izlemi yapmak için rehberler hazırlanmalı ve güçlü stratejiler geliştirilmelidir (8). Temaslı takibi, COVID-19'un korunma stratejileri arasında bulunmakta ve yaygın olarak kullanılmaktadır. Temaslı takibi ile ilgili ülkeler rehberler hazırlamıştır (35-37).

Temaslı takibinin başlaması aciliyeti olan bir işlemdir. Temaslı takibinde 3 temel adım vardır (8,36,37):

1. Temaslı tanımlanması (*Contact identification*): Bir kişiye virüsün bulaştığı doğrulanırsa; hastadan bulaştırıcılık periyodu içinde yakın temasta bulunduğu kişiler sorgulanır. Hastalığın başlangıcından beri kişinin aktiviteleri, çevresindeki insanlar ve bunlarla ilişkileri hakkında sorular sorularak temaslıları tanımlanır. Sorgulama içinde; enfeksiyon etkenine maruz kalma, bulaştırıcılık dönemi, bulaşmayı kolaylaştırıcı potansiyel etkileşimler, hastalığın belirtileri mutlaka bulunmalıdır. Temaslı kişiler, enfekte olmuş kişiyle temas halinde olan herkes olabilir. Temaslı grubunda aile üyeleri, iş arkadaşları, sosyal arkadaşlar ve sağlık hizmeti sunanlar vb. bulunabilir.
2. Temaslı listesi (*Contact listing*): Hastalık bulaşmış kişiyle temas kurduğu düşünülen tüm kişiler temaslı olarak listelenmelidir. Listelenen her kişi tanımlanmalı ve bu kişilere ulaşmaya çalışılmalıdır.
3. Temaslı izlemi (*Contact follow-up*): Semptomları izlemek ve enfeksiyon bulgularını test etmek için tüm temaslılar düzenli olarak takip edilmelidir. Bulunan hasta temaslıları ile olabildiğince hızlı ve hassas bir şekilde iletişime geçilerek izlenmeye başlanır.

Karantina:

Bulaşıcı hastalık salgınlarını kontrol etme yöntemlerinden olan karantina, en eski ve en etkili yöntemlerden birisidir. Bu halk sağlığı uygulaması on dördüncü yüzyılda yaygın olarak özellikle veba salgınlarında kullanılmıştır. Türk Dil Kurumu sözlüğüne göre karantina bulaşıcı bir hastalığın yayılmasını önlemek için belli bir bölgenin veya yerin kontrol altında tutulup giriş çıkışların engellenmesi biçiminde uygulanan sağlık önlemidir. Amerikan hastalık kontrol merkezine (CDC) göre ise, enfeksiyon etkenine maruz kalmış ve hasta olma olasılığı olan kişilerin, etkenin kuluçka dönemi kadar süreyle belirli bir bölgede ayrı olarak tutulması ve hareketlerinin sınırlandırılmasıdır (38). İnfeksiyonun baş-

langıcından beri sıkı karantina uygulayan ülkelerde karantinanın başarılı sonuçlar verdiği bildirilmiştir (27).

Cochrane Library tarafından hızlı bir şekilde yayınlanan bir makalede, değerlendirilen 29 çalışmanın sonuçları karantinanın COVID-19 infeksiyon hızını %81 ile %44 arasında, ölüm hızını %61 ile %31 arasında değişen oranlarda azalttığını bildirmiştir (39). Laboratuvar onaylı COVID-19 hastaları ile temaslı olanların hastaya en son maruz kaldıkları andan itibaren 14 gün karantinaya alınmasını tavsiye etmektedir (38,39).

Bir hanede semptomatik bir vaka tespit edilirse, tüm ev halkı 14 gün boyunca evde kalması olarak tanımlanan gönüllü ev karantinasının, hane dışındaki temasları %75 oranında azalttığı ve hane halkı ile teması iki kat artırdığı düşünülmektedir (40).

Tablo 1. Bir bölgede üç aylık süreçte yoğun bakımda yatan vakalarda, haftalık kısıtlayıcı önlem ve önlem kombinasyonlarının ölüm yüzdelerinde oluşturduğu değişimi gösteren modelleme çalışmasının sonuçları (40).

Uygulama	Açıklama (Hesaplama için öngörüler)	Ölümlere etkisi ($R_0=2.4-2.2$)
Evde izolasyon	Semptomatik vakalar 7 gün boyunca evde kaldıklarında, bu dönem için hane halkı dışı temasları %75 azalır. Ev halkına yeni kişiler eklenmez ve hane halkının %70'inin kurallara uyduğu varsayılır.	%17-%21 azalma
Gönüllü ev karantinası	Semptomatik bir vakanın tanımlanmasının ardından tüm hane üyelerinin 14 gün evde kalmasıdır. Hane halkı temas oranları bu sırada iki katına ulaşır. Karantina süresi, toplumdaki temasların azalmasını %75 sağlar. Hane halkının %50'sinin kurallara uyduğu varsayılır.	%31-%34 (evde izolasyonla birlikte) azalma
70 yaş üstü bireylerin sosyal mesafelendirilmesi	Bu bireylerin işyerlerinde temasları %50 azalır, ev içi temasları %25 artar ve diğer temasları %75 oranında azaltılır. Kurallara %75 uyum sağlandığı varsayılır.	%49-%49 (evde izolasyonla ve ev karantinası ile birlikte) azalma
Tüm toplumun sosyal mesafelendirilmesi	Hane halkının tümünün, ev, okul veya işyeri ile teması %75 oranında azalır. Okulla iletişim oranları değişmez, işyeri temas oranları %25 azalır. Ev halkı temas oranlarının %25 artacağı varsayılır.	%13-%9 (evde izolasyonla ve ev karantinası ile birlikte) (%20-%15) (evde izolasyon ile birlikte) azalma
Okulların kapatılması	Tüm okulların kapatılması üniversitelerin %25'inin açık kalması koşuluyla, öğrenci aileleri için hane halkı temas oranları %50 artar, toplumdaki kişilerle ilişki %25 artar.	%29-%19 (evde izolasyon ve ev karantinası, 70 yaş üstü bireylerin sosyal mesafelendirilmesi ile birlikte) azalma

Sürveyans, Risk ve Şiddet Değerlendirmesi:

Salgın boyutuna ulaşan bulaşıcı hastalıklarla mücadelede ve salgının yönetilmesinde en önemli araçlardan biri güçlü bir sürveyans sistemidir. Bulaşıcı hastalıklardan korunma ve bunların kontrolü için düzenli ve rutin olarak sürekli veri toplanması, verilerin analizi, yorumlanması ve bu bilgilerin ilgili birimlere dağıtılması işlemlerinin tümüne sürveyans denir. Sürveyans etkili müdahale olanağı artışı sağlar (41).

Bulaşıcı hastalık salgınının kontrol altına alınmasında sürveyansın önemi büyüktür. Sürveyans sistemleri, yetkililere gerekli bilgileri anında sağlayarak salgınla mücadele için ne tür önlemler alınması gerektiği konusunda yol gösterici olur. Ulusal ve uluslararası boyutta sürveyans sistemlerinin bulaşıcı hastalıkların önlenmesi ve kontrolünde ne derece önemli olduğu, COVID-19 pandemisinde bir kez daha görülmüştür (38). Günümüz sürveyans sistemlerinde gelişmiş bilgi teknolojilerinden, dijital uygulamalardan ve yapay zeka uygulamalarından en üst düzeyde yararlanılmalıdır (42).

Olgu Yönetimi:

COVID-19 olguları, kendileri sağlık kuruluşlarına başvurduklarında ya da toplum içerisinde taramalar sırasında bulunarak saptanır. Laboratuvar tanısı olanlar 'Doğrulanmış olgu', laboratuvar tanısı olmadığı halde tipik klinik bulgu gösterenler 'Olası olgu' ve yalnızca bazı klinik özellikler gösterenler 'Kuşkulu olgu' olarak sınıflandırılır.

Türkiye'de COVID-19 pandemisi sırasında olgular 'olası' ve 'kesin' olarak iki kategoriye ayrılmaktadır. COVID-19 hastalığına ilişkin klinik bulguları ve/veya temas öyküsü olanlar 'olası olgu', olası olgulardan örnek alınıp moleküler yöntemlerle (PCR testi) etken saptananlar ise 'kesin olgu' olarak değerlendirilmektedir (34).

DSÖ 25 Mart 2020'de yayınladığı belgede COVID-19 pandemisi sırasında olgu ve ölüm kayıtları için iki farklı uluslararası kodun kullanılması gerektiğini belirtmiştir (43). Bu kodlar;

- U07.1: COVID-19, virüs tanımlanmış (laboratuvar testi (PCR) ile kesinleştirilmiş olgular) ve
- U07.2: COVID-19, virüs tanımlanmamış (Klinik-epidemiolojik tanı konulanlar, olası olgular ve kuşkulu olgular) şeklindedir.

DSÖ, ayrıca 16 Nisan 2020'de ölüm nedeni COVID-19 olanlarda sınıflandırma (kodlama) için uluslararası kurallara ilişkin rehberi de yayınlamıştır (44).

DSÖ tarafından önerilen kodlama başta CDC ve Avrupa Birliği Hastalıkları Önleme ve Kontrol Merkezi (ECDC) olmak üzere ilgili kurumlar tarafından benimsenmiş ve birçok ülkede kullanılmaya başlanmıştır (45,46).

COVID-19 mücadelesinde başarıya götüren etkenlerden birisi, ölümlerin mümkün olduğu kadar önlenmesidir. Ölümlerin önlenmesinde, erken tanı konulması ve tedaviye erken başlanması kadar, hastanelerde yeterli yoğun bakım yatakları ve ventilatör kapasitesi sağlanması da önemlidir (47). DSÖ ve Uluslararası tanı ve tedavi, izlem (toplumda

bakım dahil) rehberleri doğrultusunda hazırlanmış tedavi şemaları ile hastaların tedavisi sağlanmalıdır. Hastane ve yoğun bakım ünitelerine hasta kabulü ile ilgili algoritmalar COVID-19 ile yeni bilgiler geldikçe güncellenmelidir. Evde hasta bakımı ile ilgili kriterler konusunda sağlık çalışanları bilgilendirilmelidir. COVID-19 olanlara geniş kapsamlı destekleyici tedaviler ve psikososyal bakım sağlanmalıdır (34,48).

Enfeksiyonu Önleme ve Kontrol:

Sağlık kurumlarında enfeksiyonun önlenmesi önem arz etmektedir. Salgın sırasında, sağlık kuruluşlarında COVID-19 ile ilişkili önlemlerin ve sağlık bakım hizmetlerinin devam etmesini sağlamak, COVID-19 tanısı olan ve olmayan hastalar için hastaneleri güvenli halde tutmak, sağlık çalışanlarının güvenliğini sağlamak amacıyla düzenlemelere gidilmelidir. Pozitif COVID-19 hastası 119.216 kişinin dahil edildiği bir meta-analiz çalışmasında, hastaların yaklaşık %10'unun (n:13.119) sağlık çalışanı olduğu, sağlık çalışanlarında mortalite hızının ise %0,3 ile tüm hastaların mortalitesinden (%2,3) daha düşük olduğu tespit edilmiştir (49).

Sağlık çalışanları pandemi nedeniyle normal şartlardaki çalışma koşullarından farklı birçok problemle karşı karşıya kalmaktadır. Bu problemlerin başında enfeksiyon riski ve farkında olmadan enfeksiyonun yayılmasına sebebiyet vermeleri gelmektedir (50,51). Sağlık çalışanlarında;

- Pandemiye neden olan patojenin özelliklerinin iyi anlaşılabilmiş olması,
- Kişisel Koruyucu Ekipman (KKE) giyme ve çıkarma konusunda farkındalıkların ve eğitimlerin yeterince güçlü olmaması,
- Enfeksiyonu önleme ve kontrol konusunda bilgi eksikliği yaşanması,
- Enfekte hastalara uzun süre maruz kalmaları nedeni ile enfeksiyon riskinde artış gözlenmektedir.

Sağlık kurumlarında enfeksiyonu önleme ve kontrolü ile ilgili çaba harcanması gerekir. COVID-19 önlemleri çerçevesinde standart, damlacık ve temas önlemlerinin birlikte alınması gerekmektedir. Sağlık çalışanları, kişisel koruyucu ekipmanı uygun şekilde kullanma, çıkarma ve bertaraf etmeyi çok iyi bilmeli ve uygulamalıdır (34).

Ulusal Laboratuvar Ağı oluşturma:

Hastalığın topluma yayılmasını önlemede bir diğer önemli nokta test sayısının artırılmasıdır. Bu durum, daha fazla vakayı bulmaya, izole etmeye ve temaslılarını takip etmeye olanak sağlayacaktır. Bu yüzden, laboratuvarların test kapasitesini artırmak ve yeni test stratejileri son derece önemlidir. Farklı tanı testleri geliştirmek için (hızlı test kitleri, serolojik yöntemler, kendi kendine toplanan numune testleri gibi) çaba gösterilmektedir (38,52).

Laboratuvar malzemelerinin erişimi için planlamaların salgının seyri sırasında sık sık gözden geçirilmesi kontrollerinin yapılması gerekir. DSÖ tarafından tanınan COVID-19

referans laboratuvarlarına erişimi sürdürülmeli ve DSÖ rehberlerine uyan laboratuvarlar ile periyodik olarak izolat paylaşımları yapılmalıdır (53).

Pandemi yönetiminde hızlı hareket eden Güney Kore’de COVID-19 için ücretsiz ve kapsamlı genel testlerle, “Testten geçme” uygulaması başlatılmıştır (54). Uygulama kolaylığı sayesinde sağlık merkezlerine başvuranların oranı ve kapasitesi daha az zamanda daha fazla insanı araştırmak, başarılı bir strateji olarak kabul edilmelidir. Güney Kore modeline dayalı benzer uygulamalar, Almanya ve bazı ülkelerde de kurulmaya çalışılmıştır (54).

Salgının erken döneminde merkezi olarak başlatılan laboratuvar uygulamaları tedricen artırılmış, Bakanlığın 01 Nisan 2020 tarihli basın açıklamasında laboratuvar sayısı ve yapılan test sayısının tedricen artış gösterdiği bildirilmiştir (38). Test yapılan merkez sayısı daha da artmış, 1 Eylül 2020 itibarıyla PCR testi 223 merkezde yapılır hale gelmiştir (55).

Lojistik Sağlama:

DSÖ ülkelere, COVID-19 Hastalık Emtia Paketi (HEP), hasta kit yedekleri ve diğer hayati gereçlerin kontrol, güvenlik, transport, dağıtım ve depolama yönetim sisteminde üç yeni araç tanıttı (56-58); *Uyum Planlaması Destek Aracı*, *Sağlık İşgücü Tahmin Aracı* ve *COVID-19 Temel Malzeme Tahmin Aracı (COVID-19 ESFT)*.

Uyum Planlaması Destek Aracı, DSÖ tarafından, üye devletlerin gerekli yatak sayısı, tahmini yatak sıkıntısı tarihleri gibi planlama bilgilerine odaklanmalarını sağlamak için geliştirilmiştir. Araç, sağlık işgücü tahmini ve destek araçlarına (gerekli yatak sayısı, tahmini yatak sıkıntısı tarihleri ve ihtiyaç duyulan insan kaynakları gibi planlama bilgileri) olan ihtiyacı belirlemeye yaramaktadır. Bu araç, Excel tabanlı bir grafik aracıdır.

Sağlık İşgücü Tahmin Aracı, günlük olarak hafif, orta, şiddetli ve kritik hastaların sayısına göre her bir alanda gerekli sağlık çalışanları sayısını tahmin eden; her sağlık çalışanı kolu için işgücü boşluklarını açığa çıkaran bir araçtır. Araç, kullanıcılara epidemiyolojik veriler girmesine, sınırlama senaryolarını değiştirmesine ve atak hızına göre uyarılama yapmasına olanak tanıyacak şekilde esnekler. Hastane faaliyetleri, hastane kapasitesi ve sağlık kapasitesi için insan kaynaklarının girdilerinin kullanılabilmesine imkan tanıma özelliğine sahiptir (56-58).

DSÖ, COVID-19 salgınına yanıt vermeleri için temel malzemelerin potansiyel gereksinimlerini tahmin etmelerine yardımcı olmak üzere ‘*COVID-19 Temel Malzeme Tahmin Aracı (COVID-19 ESFT)*’ tasarladı. Çevrimiçi olan bu aracın odak noktası KKE, tanı ekipmanı, vaka yönetimi için biyomedikal ekipman, destekleyici bakım için gerekli ilaçlar, sarf malzemeleri, tıbbi malzemeler gibi temel ihtiyaçları tahmin edecek şekilde geliştirilmiştir (58).

Bu sistemler, COVID-19 pandemi sürecinde hastalık emtia paketleri (disease commodity packages: DCP) kritik ürünleri ve COVID-19 hasta kitlerine dayalı sarf maddelerini düzenli olarak gözden geçirmeye ve olgu yönetimi için merkezi stok depolamaları geliştirmeye yardımcı olacaktır.

Yaşamsal Olayların Devamlılığının Sağlanması:

Yaşamsal olayların devamlılığının sağlanması için, sektörler arası uyum ve uygulama planları yapılmalıdır. Zorunlu sosyal mesafelendirme uygulamaları sırasında hayatın devamlılığı için kritik fonksiyonlar (örneğin su ve sanitasyon; akaryakıt ve enerji; besin; telekomünikasyon/internet; finans; kanun/düzen; eğitim; taşımacılık), gerekli kaynakları, hayati iş gücünü tanımlamak ve devamını desteklemek için planların yapılması gerekir (23).

Pandemi seyrinde COVID-19 dışı diğer sağlık sorunlarının ihmal edilmesi ve onlarla ilgili programların devam etmesi için önlemler alınmalıdır. Örneğin DSÖ, Afrika sayfasında süregelen pandeminin yanında diğer acil sağlık durumlarına da odaklanmaları; sıtma veya çocuk felci gibi hastalıkları dikkatten kaçırmamaları; sıtmayı önleme ve tedavi hizmetlerindeki kesintileri en aza indirme çağrısı yapılmıştır. Avrupa sayfasında, sağlık kurumlarına COVID-19 dışı nedenlerle başvuruların olabilmesi için sosyal mesafelendirme önlemlerinin hafifletilmesi konusunda kriterlerden bahsetmiştir.

DSÖ, pandemi ile mücadele edilirken sıtma, verem gibi bazı hastalıklar ile ilgili sağlık hizmetlerinin aksamamasının önemli olduğunu vurgulamıştır (59). DSÖ Amerika bölge ofisi de tüm ülkeleri, COVID-19 salgını sırasında diğer solunum hastalıkları ve aşı ile önlenemeyen hastalık salgınlarını önlemek amacıyla, mevsimsel grip ve kızamığa karşı aşı yaptırmaya çağırmıştır (60).

Araştırma ve Geliştirme:

DSÖ, COVID-19 için araştırma ve geliştirme üzerine bir 1-12 Şubat 2020'de Küresel Araştırma Forumu düzenledi. Bu forumun amacı, koordinasyonu amaçlayan bir strateji geliştirmek ve hastalıklar için küresel araştırma çalışmalarını hızlandırmaktır. Araştırma yapılması istenen başlıca araştırma konuları; hastalık etkeni, etkenin kökeni, bulaşma yolları, klinik özellikleri, tanı yöntemleri, tedavide kullanılacak ilaçlar, aşı çalışmaları, enfeksiyon hastalığında önleme ve korunma yöntemleri, etik ve salgın yanıtında sosyal bilimlerle entegrasyon şeklinde belirlenmiştir (61).

Türkiye'de COVID-19 Pandemi Yönetimi

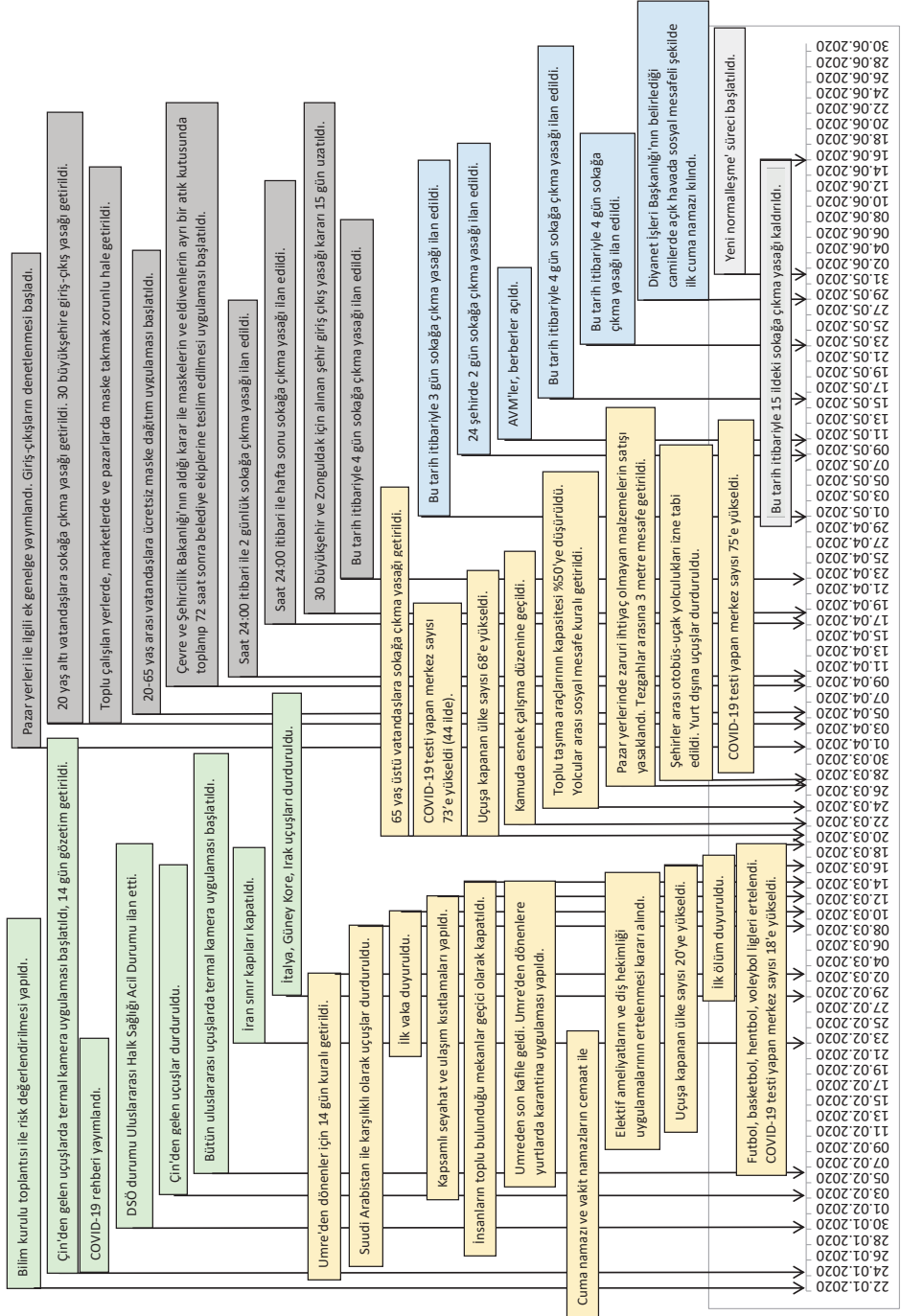
Türkiye, COVID-19 pandemisini, DSÖ pandemi yönetim klavuzunda yer alan ilkeler doğrultusunda yönetmeye çalışmaktadır. Türkiye'de pandemilere karşı plan hazırlıklarına, ilk defa Sağlık Bakanlığı tarafından 2004 yılında başlanmıştır. Sağlık Bakanlığı, iki yıllık çalışmalar sonrası, "Pandemi Hazırlık Planı" adı altında çalışmalarını tamamlamış, plan 2006 yılında Başbakanlık Genelgesi olarak yayınlanmıştır. Ardından genel plana uygun olarak "İl Pandemi Planları" hazırlanmış, pandemi evrelerine göre yapılması gerekenler belirlenmiştir.

SIV/ H1N1'in neden olduğu, Meksika'dan 2009 yılında başlayan pandeminin ardından, DSÖ kendi bünyesinde pandemi planını güncellemiş, takiben 2009 H1N1 pandemisinden dersler çıkararak ve DSÖ güncellemeleri dikkate alınarak 12 ülkeden pandemi plan güncellemelerine devam etmeleri istenmiştir.

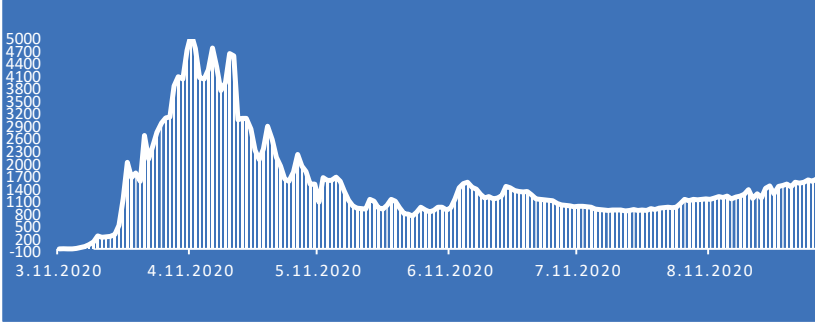
Türkiye, son olarak 2019 yılında “Pandemik İnfluenza Ulusal Hazırlık Planı” güncellemelerini tamamlamış, “Küresel Grip Salgını (Pandemisi)” adıyla sunulan güncelleme, Cumhurbaşkanlığı Genelgesi ile tüm kurumlara iletilerek, onların da bu çerçevede pandemi hazırlık planlarını güncellemeleri istenmiştir. Böylece İnfluenza A(H1N1)pdm09 pandemisinden elde edilen tecrübeler ışığında ECDC ve DSÖ’nün süreç içerisinde yapmış olduğu düzenlemeler ve önerileri dikkate alınarak, Pandemik İnfluenza Ulusal Hazırlık Planı güncellemeleri yürütülmeye başlanmıştır. COVID-19 süreci de bu döneme dahil olmuştur (62,63).

Türkiye’de ilk COVID-19 vakası, 11 Mart 2020 tarihinde bildirilmiştir (38). Bu tarih aynı zamanda DSÖ’nün, sürecin bir “pandemi” olduğunu açıkladığı, ABD’nin uçuş yasaklarını Avrupa’yı kapsayacak şekilde genişlettiği tarihtir. İlk vakanın bildiriminden itibaren ülkemizde alınan tedbirler kronolojisi Şekil 1’de gösterilmektedir (23,8).

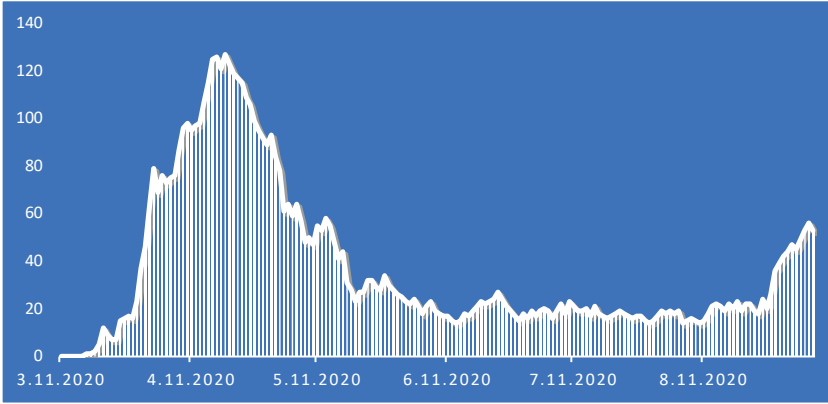
Türkiye, COVID-19 Pandemisi’nin ilk döneminde alınan proaktif tedbirlerle ve klinik uygulamalarla salgının yönetiminde başarılı olmuştur. Salgının Türkiye coğrafyasına geçirmesi sağlanmış, etkin filyasyonla vaka tespiti iyi yapılmış, başarılı bir hastane yönetimiyle kaliteli sağlık hizmeti sunularak, hastanelerde yığılmalar önlenmiş, etkin ve erken tedavi ile Türkiye vaka ölüm hızı düşük ülkeler arasında yer almıştır. Süreçte hastane hizmetlerinde bir yığılma olmadan nitelikli sağlık hizmeti sunumu devam ettirilmiştir (38).



Şekil 1. COVID-19 Pandemisi kapsamında Türkiye’de alınan tedbirler kronolojisi ve yansıması.



Şekil 2. Türkiye için günlük yeni vakaların seyri (11.03.2020-4.09.2020).



Şekil 3. Türkiye için günlük ölüm sayılarının seyri (11.03.2020-4.09.2020).

Türkiye’de uygulanan COVID-19 Pandemisi önlemleri DSÖ’nün pandemi kılavuzu başlıklarına göre aşağıda özetlenmiştir (8,23,31,34,38,55,64).

Ulusal Koordinasyon:

Sağlık Bakanlığı bünyesinde Bilim Kurulu, il bazında İl Pandemi Kurulları oluşturulmuştur.

Risk İletişimi ve Toplum Katılımı:

Sağlık Bakanlığı günlük olarak COVID-19 ile ilgili verileri Sağlık Bakanı tarafından basın toplantısı aracılığıyla ve internet sitesi üzerinden toplumla paylaşmaktadır. Sağlık Bakanlığı İletişim Merkezi (SABİM)’ne ait telefon hattı pandemi süresince COVID-19 iletişim hattı olarak tanımlanmıştır.

Halk Sağlığı Önlemleri:

Genel hijyen alışkanlıkları ile ilgili bilgiler toplumun tüm kurum ve kuruluşlarına '14 kural' başlığı ile duyurulmuştur. Daha sonra önlemler; özellikle 4 başlıkta toplanmıştır: Maske kullanımı, el hijyeni (el yıkama ve el antiseptiği kullanma), ev dışı mekanlarda sosyal mesafenin korunması ve izolasyondur.

Öncelikle yurt dışı uçuşlar durdurulmuştur. Toplum hareketliliğini sınırlandırmak için 'evde kal' çağrıları yapılmıştır. Yurt içi ulaşımda kısıtlamalar ve sokağa çıkma yasakları getirilmiş, okullar, ibadethaneler, iş yerleri gibi Şekil 1'de görülen önlemler bu uygulamalara örnek teşkil etmektedir. Halka açık etkinlikler iptal edilmiştir. Riskli gruplara sokağa çıkma yasağı (65 yaş üzeri ve kronik hastalığı olanlar) uygulanmıştır. Ardından çalışanlar haricinde 20 yaş altı nüfusa sokağa çıkma yasağı getirilmiştir.

Salgın başlangıç döneminde hastaların hastanede izolasyonu sağlanmış, daha sonra uygun hastalar için evde izolasyon uygulamaları başlamıştır.

Temaslı takibi, fiyasyon ekipleri ile yapılmış, ihtiyaç artığında ekiplerin sayısı artırılmıştır. Temaslı kişiler tespit edildikten sonra 14 gün süreyle ev izolasyonuna alınmışlardır. Evde kaldıkları süre boyunca kayıtlı oldukları aile hekimleri tarafından aranmışlar ve evde kalmaları gerektiği konusunda bilgi verilmiştir. Sahada çalışan fiyasyon ekiplerinin işlerini kolaylaştırmak üzere çok kısa sürede Fiyasyon Takip Sistemi (FITAS) adı verilen mobil uygulama ekiplerin kullanımına sunulmuş, takibi yapılacak kişiler ekiplere harita üzerinden görüntülenmiş ve en kısa yoldan ulaşılabilirlik sağlanmıştır.

Yurt dışından gelenler için karantina uygulaması yapılmıştır. İllerde vakaların yoğun olarak bulunduğu köy ve mahallelere yönelik olarak kısmi karantina uygulamaları yapılmıştır.

Sürveys, Risk ve Şiddet Değerlendirmesi:

Vaka tanımları, Sağlık Bakanlığı'nca olası ve kesin vaka olarak yapılmış ve 'COVID-19 rehberi' ile duyurulmuştur.

Sağlık Bilgi Sistemi uygulaması olarak kullanılan Halk Sağlığı Yönetim Sistemi (HSYS) yazılımı geliştirilmiş, bu sistem E-Nabız, Hastane Bilgi Yönetim Sistemleri, Aile Hekimliği Bilgi Sistemleri, FITAS gibi çok sayıda sistemle entegre edilmiştir.

Halk Sağlığı Yönetim Sistemi, pandemi sürecinin anlık takibi için Sağlıkta İstatistik ve Nedensel Analizler (SİNA) platformunda üretilen çok sayıda rapor ve analizlerin veri kaynağını oluşturmuştur. SİNA'da kamu özel farkı gözetmeksizin pandemi sürecinin doğru yönetilmesi için gerekli tüm rapor ve analizler yetkililere açılmıştır.

Salgın yönetiminde Sağlık Bakanlığı tarafından geliştirilen Hayat Eve Sığar (HES) mobil uygulaması, kişi bazlı takip sağlanmasının yanı sıra sürekli güncellenerek, kişilerin ailelerini takip etmesi, maske talebi, buldukları bölgelerdeki risk durumunu görmeleri sağlanmıştır.

Hayat Eve Sığar uygulamasına güvenli alan fonksiyonu ve COVID-19 virüsü ile karşılaşmış olma olasılıklarını belirlemek amacıyla geliştirilen korona önlem mobil uygulamasına erişim linki de eklenmiştir.

Olgu Yönetimi:

Yeni koronavirus hastalığı yönetimi ile ilgili klavuz eşliğinde yürütülmüş ve Türkiye %2,5 ile olguda ölüm hızı düşük ülkeler arasında yer almıştır. ‘Erişkin hasta tedavisi’, ‘Çocuk hasta yönetimi ve tedavi’, ‘Ağır pnömoni, ARDS, Sepsis ve Septik Şok yönetimi’, ‘Antisitokin-Antiinflamatuvar Tedaviler, Koagülopati Yönetimi’ klavuzları sahada hasta tedavisi için rehber olarak Bilim kurulu tarafından hazırlanmıştır.

İnfeksiyon Önleme ve Kontrol:

‘COVID-19 (SARS-CoV-2 İnfeksiyonu) İnfeksiyon Kontrolü ve İzolasyon’ rehberi hazırlanmış, tüm sağlık kuruluşlarında uyulması gereken kurallar belirtilmiştir. Ayrıca ‘COVID-19 Pandemisinde Sağlık Kurumlarında Çalışma Rehberi ve İnfeksiyon Kontrol Önlemleri’ yeni normalleşme sürecinde sağlık hizmetlerinde enfeksiyon kontrolü ve sağlık hizmetlerinin normalleşmesi ile ilgili bir rehber olarak hazırlandı. Sağlık personeli için KKE eksikliği oluşmadı.

Ulusal Laboratuvar Ağı Oluşturma:

Türkiye, COVID-19 tanısı için gerekli moleküler testler Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Ulusal Viroloji Referans Laboratuvarında ve Sağlık Bakanlığı tarafından yetkilendirilmiş sağlık tesislerinde yapılmaktadır. Yetkili test merkezi sayısı hızlı bir şekilde artarak Eylül ayında 223’e ulaşmıştır.

COVID-19 enfeksiyonu tanısı için RT-PCR testi ile birlikte bilgisayarlı tomografi (BT) de kullanılabilir. Türkiye’nin, 2018 yılına gelindiğinde 1.211 adet BT cihazına sahip olduğu görülmektedir.

Lojistik Sağlama:

Türkiye, bir milyonu aşan sağlık insan gücü kaynağına sahip olmasına rağmen, Nisan 2020’de 32 bin ek istihdam daha sağlayarak sağlık insan gücü kapasitesini genişletmiştir.

Türkiye 2018 yılı sonu itibariyle kamu ve özel sektöre ait toplam 1.534 hastaneye sahiptir. Bu hastanelerin yatak kapasitesi ise 231.913’tür. Hastanelerde toplam 99 bin 797 hasta odası tek kişilik olup, gerektiğinde izolasyon ya da yoğun bakım yatağı olarak kullanılmaya uygundur. Yoğun bakım yatakları sayısının yeterli olması pandeminin seyrine etkili olmuştur. Yoğun bakımlarda COVID-19 hastalarının tedavisinde büyük öneme sahip olan solunum cihazlarını yerli olarak üretme kapasitesini geliştirmek amacıyla, 2020 yılı mayıs ayı itibariyle 5 bin yeni cihaz üretilmesi için çalışma başlamıştır.

Yaşamsal Olayların Devamlılığının Sağlanması:

Ev izolasyona ve karantinasına tabi tutulan bireyler için sosyal destek sağlamak amacıyla illerde Valilikler bünyesinde ‘Vefa destek ekipleri’ oluşturulmuştur.

Sağlık çalışanlarına gönüllü klinik psikolog ve psikiyatristlerce verilecek ruh sağlığı dayanışma ve destek hattı için çok kısa sürede RUHSAD adı verilen mobil uygulama geliştirilmiş ve kullanıma açılmıştır. Aynı şekilde otizmliler ve diğer özel gereksinimli çocuklar ve ailelerine evde kaldıkları süre boyunca yine gönüllülerden oluşan bir ekip ile destek verilmek üzere ayrı bir mobil uygulama geliştirilmiştir.

Salgınının toplumda oluşturduğu maddi olumsuz etkileri dengelemek için “Ekonomik İstikrar Kalkanı Programı” açıklandı.

Öğretim kurumları pandemiye bağlı yıl kayıplarını minimize etmek için uzaktan eğitim programları başlatmıştır (EBA TV programı gibi).

Araştırma ve Geliştirme:

Tüm dünya ile birlikte Türkiye’de de salgınla mücadelede en önemli basamak olan aşı ve ilaç geliştirme çalışmaları hızla başlatılmış, ilaveten ilaç geliştirme, tıbbi cihaz ve biyomalzeme, tanı kiti ile de çalışmalar olmuştur.

Ancak Sağlık Bakanlığı’nın COVID-19 ile ilgili araştırmalara izin mekanizması oluşturması, araştırma için başvuruları Bakanlık adına yürütüldüğü öne sürülen bir araştırmaya yönlendirme iddiaları, bu başlık altındaki faaliyetler için ciddi eleştirilere neden olmaktadır. Nitekim, Bakanlığın bütün istekliliğine ve üst siyasi iradenin teşvikine rağmen henüz Bakanlık kaynaklı veya Türkiye kaynaklı Dünya literatüründe yaygın kabul görecektir araştırmaların yayınlanamamış olması bu konudaki eleştirilerde ciddi haklılıklar olduğunu, iyi ve yetkin organizasyonların oluşturulmadığını, yetkin araştırmacıların devreye sokulmadığını göstermektedir.

Yeni Normaller Dönemi:

Türkiye 1 Haziran 2020 tarihi itibarıyla COVID-19 Pandemi kısıtlamalarının kaldırılması sürecine geçti. Bugünkü yaşam şartlarında kısıtlayıcı tedbirlerin uzun süre uygulanabilirliği bulunmamaktadır. Kısıtlamaların oluşturacağı sosyal ve ekonomik zorluklara katlanmak hem devletler hem de halk için oldukça güçtür. Bu güçlük halkın eğitim seviyesi ve ülkedeki toplumsal yapıyı benimseme ve uyum yeteneğiyle de bağlantılıdır. Nitekim Türkiye’de de normalleşme süreci sonrasında COVID-19 pandemi yönetiminde ciddi sorunlar yaşanmaya başlanmıştır.

Normalleşme kararı alan ülkelere DSÖ’nün altı önerisi bulunmaktadır. Bunlar (65);

1. COVID-19 bulaşma durumunun kontrollü olduğu kanıtlanmalıdır.
2. Hastaları tespit etmek, izole etmek, tüm vakalara test yaptırmak, tedavi etmek, kişileri izleme ve karantina altına almak için yeterli halk sağlığı ve sağlık sistemi kapasiteleri bulunmalıdır.
3. Kırılgan grupların buldukları kurumlarda (örneğin bakım evleri, rehabilitasyon merkezleri, ruh sağlığı merkezleri ve uzun süreli bakım veren yerler) salgın risklerinin en aza indirilmesi sağlanmalıdır.

4. İşyerlerinde fiziksel mesafe, el yıkama ortamları, solunum hijyeni ve beden ısısı izlemleri gibi önleyici tedbirler alınmış olmalıdır.
5. Bulaşma riskinin yüksek olduğu toplumlardan yeni vakaların alınması ve verilmemesi riski yönetilebilir olmalıdır.
6. Toplulukların da sesi vardır, geçiş süreçleri konusunda bilgilendirilmeli ve sürece katılımları sağlanmalıdır.

Türkiye, DSÖ'nün sıraladığı koşullardan bazılarını normalleşme sürecinde maalesef çeşitli nedenlerle yerine getirememiştir. İşyerlerinin çoğunda COVID-19 bağlamında alınması gereken önlemler tam alınmamış, yeterince denetleme de yapılmadığından, birçok işçi ve ailesi COVID-19'a yakalanmış ve topluma yayım kaynağı olmuştur.

Normalleşme döneminde insanların toplu aktivitelerine aşamalı olarak izin verilmeliydi. Her geçişin sonuçları toplumsal ortamda 15 gün sonra görüleceğinden, kararlar bu süreyi gözledikten sonra sırayla alınmalıydı. Hangi önlemlerin ilk olarak hafifletilmesi gerektiğine karar verilirken modellemeler yapılmalı, modeller denenmeli, daha düşük riskli faaliyetler olarak, kamusal alanların kullanılması önceliklenmeliydi. Oysa öyle olmuş "turizm" gibi iç ve dış seyahat yaygınlığı olacak, önlemlerin de çok zor uygulanacağı alanlarda normalleşmeye öncelik verilmiştir.

Ülkemizde normalleşme süreci çok hızlı, sıralı olması gerekirken de neredeyse birdenbire olmuştur. Halbuki normalleşme kademeli olmalı, yukarıda değinildiği gibi modellemelerin sonuçları görülmeli, sonra bir diğerine geçilmeliydi.

İl bazında sağlık verilerinin kamuoyuna detaylarıyla açıklanması gerekirdi. Böylece yüksek riskli bölgelerden riski düşük bölgelere girişleri önleyecek engellenmeler planlanarak, uygulanabilirdi.

Eşgüdümün başarılı bir örneği olmasına karşın, il pandemi kurulları her ilde başarıyla çalıştırılamamıştır.

Filyasyon, COVID-19 mücadelesinde önerilen bir yöntem olmasına karşın, özellikle klinisyen hekimler tarafından gerekliliği tartışılmıştır. Oysa iyi yürütülen bir filyasyon çalışmasıyla bulaşma kontrolü sayesinde olgu sayıları önemli ölçüde düşürülebilir. Güney Kore örneğinde olduğu gibi test yapma ile desteklenmiş bir filyasyon çalışması hastalık kontrolünü etkili biçimde sağlayabilir. Filyasyon ekipleri çoğu kez eğitim almadan sahada çalışmaya başlamışlar, ekipler arasında standardizasyonun olmaması nedeniyle istenilen başarıyı da maalesef gösterememişlerdir.

"Maske, mesafe, temizlik" çağrılarını "iyi vatandaş olma" argümanı ile birleştirilmeli hem sosyal hem yazılı ve görsel medyada bu ilişki güçlü biçimde vurgulanmalı, kişilere ve yakınlarına hastalık belirtileri taşımaya başladığı andan itibaren, kendisini izole etmesi ve etrafa durumunu bildirmesi gerektiği mesajı tekrar tekrar verilmelidir. Bu işte sadece idari otorite düzeyinde değil, yaygın görsel ve sesli uygulamalar ve toplumda değer bulan kimliklerle yapılmalıdır.

Kanıt düzeyi henüz belli olmayan uygulamaların kamuoyu önünde tartışmasının yapılmasının bir anlamı bulunmamaktadır, bu durum halkın umudunu kırmıştır.

Evde izolasyona uymayacağı düşünülen riskli gruplar için hastane dışında gözetim altında tutulacakları birimler önceden iller bazında belirlenmeli ve hızla hizmete sokulmalıdır.

Sağlık personelinin infeksiyon önleme ve kontrolü konusunda eğitimleri, motivasyonları yüksek tutulmalı, alınacak destek tedbirler ve iyi uygulama organizasyonlarıyla yorulmaları, bıkkınlıkları ve tükenmişlikleri engellenmelidir.

Hayat Eve Siğar uygulamasının tanıtımı daha yaygın ve etkin bir şekilde iyi yapılabilir.

Altmış beş yaş üstü bireylere uygulanan yasaklar ne kadar faydalı olmuştur henüz bu sorunun cevabını bilmiyoruz, ancak yaşlı sağlığı üzerinde çok olumsuz izler bıraktığına dair görüşleri, zamanla göreceğiz. Bu konu, yaşlılarımızı koruyalım, evde kalsınlar gibi kolaycı söylemlerle çözümlenemeyecek, özel hassasiyete sahip, üzerinde iyi çalışılması gereken bir alandır.

Pandemilerde, kontrolün sağlandığı düşünüldüğünde, normalleşme sürecinin başlaması, halk sağlığı ilkeleri ile sosyal ve ekonomik ihtiyaçların bir zeminde bir araya getirilerek, bilimsel yöntemlerle geliştirilmesi ve uygulamaya sokulması gereken hayati değerlerde analizler – yorumlar – kararlar – uygulamalar çalışmasıdır. Toplumun ihtiyaçlarına ve hastalığın seyrine esnek cevap verebilecek nitelikte, B, C, D planları da içeren programlar gerektirir. Programın amacı toplumdaki hastalık ve ölüm sayısını olabildiği kadar düşük tutarken, yaşamı da olabildiğince normale göre yakın idame ettirebilmek olmalıdır.

Eylül 2020 sonrası süreçte pandeminin nasıl bir yol izleyeceği, bugün itibarıyla maalesef bilinmemekte ve tam olarak kestirilememektedir.

Olumlu ve olumsuz yönlerine rağmen, bu pandeminin seyrinden gelecek için kazançlarla çıkmamız gerekir. Yaşanan pandeminin, bilimsel değerlendirmelere dayanan tecrübesiyle, ülkemizde krizlere cevap verebilmedeki güçlü ve zayıf yönler iyice analiz edilmeli, gelecek pandemilerin yönetilmesinde karar vericilere, kanıta dayalı uygulamalarla benzer süreçlerin nasıl yönetilebileceğine dair yol gösterecek birikim oluşturulmalıdır. Bu da ancak konuyla ilgili mesleki ve bilimsel uzmanlık örgütleriyle siyasi ve idari otoritenin iletişim ve iş birliği ile sağlanabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Porta M, ed. A dictionary of epidemiology. 6th edition. New York. Oxford university press; 2014.
2. WHO. The classical definition of a pandemic is not elusive. <https://www.who.int/bulletin/volumes/89/7/11-088815/en/#:~:text=A%20pandemic%20is%20defined%20as,are%20not%20considered%20pandemics>. (Erişim: 01 Ağustos 2020).
3. Akin L, Gözel MG. Understanding dynamics of pandemics. Turk J Med Sci 2020; 50(SI-1):515-9.

4. Pandemic visual history. <https://www.weforum.org/agenda/2020/03/a-visual-history-of-pandemics>. (Erişim: 01 Ağustos 2020).
5. World Health Organization (2020) Novel coronavirus (2019-nCoV). Situation Report 11. 31 January 2020. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200131-sitrep-11-ncov.pdf?sfvrsn=de7c0f7_4 (Erişim: 10 Nisan 2020).
6. World Health Organization (2020) Novel coronavirus (2019-nCoV). Situation Report. 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: 10 Nisan 2020).
7. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200729-covid-19-sitrep-191.pdf?sfvrsn=2c327e9e_2
8. Türkiye Bilimler Akademisi: Covid-19 Pandemi Değerlendirme Raporu. Türkiye Bilimler Akademisi Yayınları, TÜBA Raporları No: 34 ISBN: 978-605-2249-43-7.
9. Anderson RM, Heesterbeek H, Klinkenberg D, Hollingsworth TD. How will country-based mitigation measures influence the course of the COVID-19 epidemic? *Lancet* 2020; 395:931-4.
10. Biggerstaff M, Cauchemez S, Reed C, Gambhir M, Finelli L. Estimates of the reproduction number for seasonal, pandemic, and zoonotic influenza: a systematic review of the literature. *BMC Infect Dis* 2014; 14:480.
11. Rocklöv J, Sjödin H, Wilder-Smith A. COVID-19 outbreak on the Diamond Princess cruise ship: estimating the epidemic potential and effectiveness of public health countermeasures. *J Travel Med* 2020; 27:taaa030.
12. Metintas S. *Epidemiology of COVID-19. Eurasian J Pulmonol* 2020; 22:S2-7.
13. Meyerowitz-Katz G, Merone L. A systematic review and metaanalysis of published research data on COVID-19 infection-fatality rates. *medRxiv* 2020; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.03.20089854>
14. McMichael TM, Currie DW, Clark S, Pogosjans S, Kay M, Schwartz NG, et al. Epidemiology of COVID-19 in a Long-Term Care Facility in King County, Washington. *N Engl J Med* 2020; 382:2005-11.
15. WHO. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). February 16–24. Geneva: WHO; 2020.
16. Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, Chowell G. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Euro Surveill* 2020; 25:2000180.
17. Nishiura H, Kobayashi T, Yang Y, Hayashi K, Miyama T, Kinoshita R, et al. The Rate of Underascertainment of Novel Coronavirus (2019-nCoV) Infection: Estimation Using Japanese Passengers Data on Evacuation Flights. *J Clin Med* 2020; 9:419.
18. Zou L, F Ruan, M Huang, Liang L, Huang H, Hong Z, et al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *N Engl J Med* 2020; 382:1177-9.
19. Lloyd-Smith JO, Schreiber SJ, Kopp PE, Getz WM. Superspreading and the effect of individual variation on disease emergence. *Nature* 2005; 438:355-9.
20. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 50: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200310-sitrep-50-covid-19.pdf?sfvrsn=55e904fb_2
21. Çöl M, Güneş G. COVID-19 Salgınına Genel Bir Bakış. Memikoğlu A, Genç V (eds) Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi COVID-19. Ankara Üniversitesi Basımevi. ISBN: 978-605-136-477-3, 2020; p:127-138.
22. World Health Organization. Responding to community spread of COVID-19. WHO REFERENCE NUMBER: WHO/COVID-19/Community_Transmission/2020.1 <https://www.who.int/publications/i/item/responding-to-community-spread-of-covid-19>

23. Halk Sağlığı Uzmanları Derneği. <https://korona.hasuder.org.tr/hasuder-yenikoronavirus-covid-19-pandemisine-turkiye-de-hazirlik-ve-yanit>: 28. Gün değerlendirmesi-12-04-2020/ (Erişim: 15 Ağustos 2020).
24. Pala K. COVID-19'un Epidemiyolojik Özellikleri. İç: Heper C (ed): Multidisipliner COVID-19. ISBN: 978-605-9665-56-8. Bursa Tabip Odası Sürekli Tıp Eğitimi Pandemi Kitabı Temmuz, 2020; p:13-29.
25. İnandı T, Sakarya S, Ünal B, Ergin I. COVID-19 Salgını Özelinde Karar Vericiler için Risk Değerlendirme Yaklaşımı. Sağlık ve Toplum Özel Sayı Temmuz – 2020 p: 27-38.
26. Tüzün H, Demirköse H, Özkan S, Dikmen AU, İlhan MN. Covid-19 Pandemisi ve Risk İletişimi. Gazi Sağlık Bilimleri Dergisi 2020: Özel Sayı: 1-8.
27. Güner R, Hasanoğlu I, Aktaş F. COVID-19: Prevention And Control Measures İn Community. Turk J Med Sci 2020; 50(SI-1):571-7.
28. Chowell G, Mizumoto K. The COVID-19 pandemic in the USA: what might we expect? Lancet 2020; 395:1093-4.
29. World Health Organization. Timeline of WHO's response to COVID-19. <https://www.who.int/news-room/detail/29-06-2020-covidtimeline>
30. Zhang Y, Zhao Q, Hu B. Community-based prevention and control of COVID-19: Experience from China. Am J Infect Control 2020; 48:716-7.
31. Pala K. COVID-19 Pandemisi ve Türkiye'de Halk Sağlığı Yönetimi. Sağlık ve Toplum Özel Sayı Temmuz – 2020; 39-50.
32. Wilder-Smith A, Freedman DO. Isolation, quarantine, social distancing and community containment: pivotal role for old-style public health measures in the novel coronavirus (2019-nCoV) outbreak. J Travel Med 2020; 27:taaa20.
33. Usta O. COVID-19 pandemisinde ev izolasyonu ve temaslı takibi. Set T, ed. Aile Hekimliği ve COVID-19 Pandemisi. 1. Baskı. Ankara. Türkiye Klinikleri; 2020. p:25-9.
34. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü: COVID-19 (SARS-CoV-2 ENFEKSİYONU) REHBERİ. Bilim Kurulu Çalışması, T.C. Sağlık Bakanlığı 12 Nisan, Ankara; 2020.
35. Centre For Disease Prevention And Control (Cdc). Covid-19 Contact Tracing Training: Guidance, Resources, And Sample Training Plan. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/downloads/php/contact-tracing-training-plan.pdf>. (Erişim: 15 Ağustos 2020).
36. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Contact tracing: public health management of persons, including healthcare workers, having had contact with COVID-19 cases in the European Union – second update Stockholm: ECDC; 2020. Available From: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/contact-tracing-public-health-management-persons-including-healthcare-workers-having-had-contact-with-covid-19-cases-in-the-european-union-second-update_0.pdf (Erişim: 15 Ağustos 2020).
37. <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/38673/0/covid-19rehberitemaslitakibievdehastazilemivefilyasyonpdf.pdf> (Erişim: 14 Eylül 2020).
38. İşlek E, Özatkan Y, Bilir Mk, Arı Ho, Çelik H Ve Yıldırım Hh. (2020). Covid-19 Pandemi Yönetiminde Türkiye Örneği: Sağlık Politikası Uygulamaları ve Stratejileri. TUSPE Rapor: 2020/2, TUSPE Yayınları, Ankara.
39. Nussbaumer-Streit B, Mayr V, Dobrescu AI, Chapman A, Persad E, Klerings I, et al. Quarantine alone or in combination with other public health measures to control COVID-19: a rapid review. Cochrane Database Syst Rev 2020; 4:CD013574.
40. Imperial College COVID-19 Response Team. On behalf of the Imperial College COVID-19 Response Team: Report 9: Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID-19 mortality and healthcare demand. 16 March 2020. DOI: <https://doi.org/10.25561/77482>

41. Akın L. Bulaşıcı Hastalıkların Kontrolü. Halk Sağlığı Temel Bilgileri. Füler Ç, Akın L (ed.). Ankara. Hacettepe Üniversitesi Yayınları; 2012:1549-60.
42. Gökler ME, Metintaş S. Halk Sağlığı Sürveysında Sosyal Medyanın Kullanımı. ESTÜDAM Halk Sağlığı Dergisi 2019; 4:210-18. <https://doi.org/10.35232/estudamhsd.542905>
43. WHO: COVID-19 coding in ICD-10. <https://www.who.int/classifications/icd/COVID-19-coding-icd10.pdf?ua=1> (Erişim: 1 Eylül 2020)
44. WHO. International Guidelines For Certification And Classification (CODING) Of COVID-19 As Cause Of Death Based on ICD International Statistical Classification of Diseases (16 April 2020) https://www.who.int/classifications/icd/Guidelines_Cause_of_Death_COVID-19.pdf?ua=1
45. National Center for Health Statistics, New ICD code introduced for COVID-19 deaths. <https://www.cdc.gov/nchs/data/nvss/coronavirus/Alert-2-New-ICD-code-introduced-for-COVID-19-deaths.pdf>
46. ECDC Rapid Risk Assessment Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the EU/EEA and the UK– ninth update 23April 2020, <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/rapid-risk-assessment-coronavirus-disease-2019-covid-19-pandemic-ninth-update>
47. Ji Y, Ma Z, Peppelenbosch MP, Pan Q. Potential association between COVID-19 mortality and health-care resource availability. *Lancet Glob Health* 2020; 8:e480.
48. Duan L, Zhu G. Psychological interventions for people affected by the COVID-19 epidemic. *Lancet Psychiatry* 2020; 7:300-2.
49. Sahu AK, Amrithanand VT, Mathew R, Aggarwal P, Nayer J, Bhoi S. COVID-19 in health care workers - A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med* 2020; 38:1727-31.
50. Yen MY, Lin YE, Lee CH, Ho MS, Huang FY, Chang SC, et al. Taiwan's traffic control bundle and the elimination of nosocomial severe acute respiratory syndrome among healthcare workers. *J Hosp Infect* 2011; 77:332-7.
51. Yen MY, Schwartz J, Wu JS, Hsueh PR. Controlling Middle East respiratory syndrome: lessons learned from severe acute respiratory syndrome. *Clin Infect Dis* 2015; 61:1761-2.
52. Altındaş M, Toptan H. SARS CoV 2 Laboratuvar Tanısı. *J Biotechnol and Strategic Health Res* 2020; 1(Özel Sayı):76-84.
53. WHO: Laboratory testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in suspected human cases. <https://www.who.int/publications/i/item/10665-331501>
54. Lee D, Lee J. Testing on the move: South Korea's rapid response to the COVID-19 pandemic. *Transportation Research Interdisciplinary* 2020; 100111. <https://www.journals.elsevier.com/transportation-research-interdisciplinary-perspectives>
55. Sağlık Bakanlığı: COVID-19 Bilgilendirme Sayfası. <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-68720/covid-19-yetkilendirilmis-tani-laboratuvarlari-listesi.html>
56. World Health Organization Europe. Files from WHO Europe at World Health Organization, Health Workforce Estimator (HWE). <https://euro.sharefile.com/share/view/s1df028894aa-49abb/fob92ed8-23cb-4b24-a746-524bb6a27843>
57. World Health Organization. COVID-19: Operational Planning Guidelines and COVID-19 Partners Platform to support country preparedness and response. <https://openwho.org/courses/UNCT-COVID19-preparedness-and-response-EN>
58. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) technical guidance: Essential resource planning. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/covid-19-critical-items>
59. World Health Organization Europe. WHO/Europe publishes considerations for gradual easing of COVID-19 measures, 24-04-2020. <http://www.euro.who.int/en/health-topics/health->

- h-emergencies/coronavirus-covid-19/news/news/2020/4/who-europe-publishes-considerations-for-gradual-easing-of-covid-19-measures
60. Pan American Health Organization. PAHO urges countries to maintain vaccination during COVID-19 pandemic, 24 Apr 2020. <https://www.paho.org/en/news/24-4-2020-paho-urges-countries-maintain-vaccination-during-covid-19-pandemic>
 61. World Health Organization: A Coordinated Global Research Roadmap: 2019 Novel Coronavirus. <https://www.who.int/teams/blueprint/covid-19>
 62. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Global Planning. <https://www.cdc.gov/flu/pandemic-resources/planning-preparedness/global-planning.html> (Erişim: 04 Eylül 2020).
 63. Özlü A, Öztaş D. Yeni Corona Pandemisi (Covid-19) İle Mücadelede Geçmişten Ders Çıkartmak. *Ankara Med J* 2020;(2):468-81. doi:10.5505/amj.2020.46547
 64. Eskiocak M. Domuz Gribinden Koronavirüs Hastalığına, Türkiye'nin Hazır Olma Durumu ve Yanıtı: Bir Halk Sağlığı Uzmanının Öznel Değerlendirmesi. *Sağlık ve Toplum Özel Sayı*. Temmuz – 2020, p: 86-93.
 65. World Health Organisation: Strengthening and adjusting public health measures through out the COVID-19 transition phases, Policyconsiderations for the WHO European Region, 24 April 2020, https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0018/440037/Strength-Adjusting-MeasuresCOVID19-transition-phases.pdf?ua=1(Erişim: 04 Eylül 2020).

BÖLÜM 2

HÜCRESEL DÜZEYDE GERÇEKLEŞENLER

Tuba ERDOĞAN, Uğur MUŞABAK

İlk defa 2019 yılı Aralık ayında Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıkan ve hızla tüm dünyaya yayılan yeni koronavirüs, coronavirus disease 19 (COVID-19)'a neden olarak, takip eden yılın Mart ayından itibaren ülkemizde de ulaşmış ve yıkıcı bir etki meydana getirmiştir. Bu süreçte enfeksiyon etkeni olan severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) ve bu etkene karşı gelişen immün yanıt hakkındaki araştırmalar da doğal olarak hız kazanmış ve önemli miktarda bilgi birikimi sağlanmıştır. Böylelikle gerek tanı gerekse korunma ve tedaviye yönelik belli bir mesafe kat edilmiştir.

SARS-CoV-2'nin bulaştırıcılığı çok yüksek olmasına rağmen maruz kalan herkeste aynı şiddette enfeksiyon gelişmemektedir. Konağın genetik yatkınlığına ilişkin açıklığa kavuşmamış birçok nokta bulunmaktadır. Angiotensin converting enzyme-2 (ACE2) ve human leukocyte antigen (HLA) polimorfizmlerinin etkisi ile ilgili çeşitli spekülasyonlar vardır. Ayrıca yaş, cinsiyet, sigara ve eşlik eden hastalıklar gibi konakçıya bağlı faktörler yanında; viral yük, etkenin virülansı ve maruziyet süresi gibi virüse bağlı faktörler de gelişen immün yanıtın tipini ve şiddetini belirler.

COVID-19 enfeksiyonunda çoğu zaman hafif-orta şiddette hastalık tablosu gelişerek bir haftada iyileşme gerçekleşir. Bazı hastalarda ise ikinci haftada ciddi pnömoni gelişir; üçüncü haftaya girildiğinde acute respiratory distress syndrome (ARDS) ve disseminated intravascular coagulation (DIC) tablosu gelişerek hastalık çoklu organ yetmezliğine ilerler (1).

SARS-CoV-2 Yapısı ve Reseptörleri

Coronaviridae ailesi içinde bulunan koronavirüslerin 400'den fazla çeşidi olup, başlıca dört sınıfa ayrılır: a, b, g ve d. İnsanları enfekte edebilen 7 farklı koronavirüs tanımlanmıştır. Bunlardan ilk 4'ü a veya b koronavirüs ailesindedir ve hafif seyirli bir enfeksiyon tablosu ortaya çıkarır. SARS-CoV-2 ise, önceki yıllarda salgın yapan ve SARS-CoV (2003) ve MERS-CoV (2012) virüslerinin de içinde olduğu b coronavirus ailesi içinde yer alır. İnsanlarda şiddetli ve akut solunum yetmezliği sendromuna yol açan virüslerin yapısal özellikleri ve genomik organizasyonları da birbirine benzer.

Koronavirüsler: helikal kapsidli, pozitif-polariteli, zarflı ve tek sarmallı RNA virüsleridir. RNA virüsleri arasında en büyük genoma (24-34 kb) sahiptir. Genomunda 5' kısmından 3' kısmına doğru öncelikle ORF1a, b replikazlarını kodlayan genler ile pp1a ve pp1b poli-proteinlerini kodlayan genler bulunur; 3' ucuna yakın kısımda ise yapısal

proteinleri kodlayan genler yer alır (2). Her biri farklı görevler üstlenen 4 yapısal protein bulunur: yüzey glikoproteini (S: spike), zarf proteini (E: envelop), membran proteini (M), nükleokapsid proteini (N). Pozitif polariteli oldukları için RNA'ya bağımlı RNA polimeraz içermezler, ancak genomlarında bu enzimi kodlarlar. Hücre içine girdiklerinde RNA'ları doğrudan doğruya mRNA olarak kullanılabilir.

S proteini, trimerik tip 1 glikoproteindir ve virion membranından dışarı doğru çıkarak taç şekli verir. İki alt ünitesi vardır, S1 (ampul: bulb) ünitesi reseptör bağlanma bölgesi (RBB) içerirken, S2 (sap) ünitesi virionun konak hücre membranı ile birleşmesinden sorumludur (3,4). RBB, hem konak hücre membranı için ligand görevi görür, hem de T ve B hücreleri tarafından tanınan epitoplara taşır.

SARS-CoV-2 Virüsünün Hedef Hücreye Girişi ve Çoğalması

SARS-CoV-2, S proteinini kullanarak hedef hücre yüzeyinde ifade edilen ACE2 molekülüne bağlanır (5,6). Ancak bu bağlanmadan hemen önce S proteini, hedef hücre yüzeyinde ifade edilen transmembrane serine protease 2 (TMPRSS2) enzimi yardımıyla aktive olur; S1 ve S2 alt ünitelerine ayrılır. S1 parçacığı RBB ile ACE2 molekülüne bağlanırken, S2 parçacığı virüs membranı ile hedef hücre membranının birleşmesini sağlar (7). Böylece virüs endositoz yolu ile hücre sitoplazmasına girer (8,9) (Tablo 1). ACE2 molekülü ifade eden ve SARS-CoV-2 tarafından enfekte edilen başlıca hücreler; Tip 1-2 pnömositler, intestinal epitel hücreleri (enterosit), böbrek proksimal tüp hücreleri, damar endoteli (arter, ven), arteriyel düz kas hücreleri, nazal goblet hücreleri, olfaktör epitel ve kök hücreleridir.

Virüs hücre içine girdikten sonra yine enzimatik bir dizi reaksiyona maruz kalır ve genetik materyali (RNA) sitoplazmaya geçer. Ribozomlara ulaşan RNA kalıp görevi göerek, bir taraftan viral polimeraz aracılığıyla kendi benzerlerini yapar (replikasyon), diğer taraftan yapısal proteinlerin sentezlenmesini (translasyon) sağlar. Yeni sentezlenen genetik materyal (RNA) ve yapısal proteinler endoplazmik retikulum ve golgi kompleksinde bir araya getirilerek yeni virionlar oluşturulur. Bu virionlar daha sonra veziküllere aktararak ekzositoz yoluyla hücreden atılır (10). Çok fazla sayıda virionun salınımı hem komşu hücrelerin enfekte olmasına hem de viremiye sebep olur.

SARS-CoV-2 Virüsüne Karşı Gelişen İmmün Yanıt

Doğal İmmün Yanıt:

Doğal bağışıklık sistemi virüslere karşı geliştirilen bağışıklık yanıtından birinci derecede sorumludur. Doğal immün yanıtta görev yapan hücrelerin (makrofajlar, monositler, dendritik hücreler, nötrofiller) yüzeyinde ve sitoplazmasında enfeksiyöz ajanları tanıyan ve bağlayan reseptörler bulunur. "Patern tanıma reseptörü (PTR)" olarak adlandırılan bu reseptörler SARS-CoV-2'nin hedefi olan hücrelerde de ifade edilir. Başlıca PTR'ler: toll-benzeri reseptörleridir (TLR), NOD benzeri reseptörler (NLR) ve RIG-I benzeri reseptörlerdir (RLR). PTR'lerin bağlandığı moleküllere de patojen ile ilişkili moleküler patern (PAMP) denir. Bu moleküllerin reseptörlerine bağlanması, hücre içerisinde sinyal ileti

mekanizmasını tetikleyerek inflamatuvar ya da anti-inflamatuvar sitokinlerin sentezi uyarılır.

Virüs genetik materyali TLR3, TLR7/8 ve TLR9 üzerinden nuclear factor kappa B (NF- κ B) yolunu aktive ederek interleukin (IL)-6 ve tumor necrosis factor α (TNF α) gibi proinflamatuvar sitokinlerin sentezlenmesini sağlar. Ayrıca enfeksiyöz ajan tek sarmallı RNA virüsü olduğunda, genetik materyal endozomlarda bulunan TLR'lere (TLR7/8, TLR-9) bağlanarak virüslere karşı savunmada önemli rol oynayan Tip-I interferon sentezi (IFN α , IFN β) uyarılır (11). Bu sitokinler de hücreden salgılandıktan sonra kendi reseptörlerine bağlanarak (IFNAR-I, IFNAR-II) anti-viral proteinlerin sentezini sağlayan yolu aktive eder. Anti-viral proteinlerin görevi hücre içerisinde yeni virionların oluşmasını engellemektir (anti-viral state). Bu nedenle COVID-19'un sınırlandırılabilmesi için erken dönemde yeterli miktarda Tip-I IFN üretilmesi gerekir. Aksi takdirde virüsler çoğalarak tüm dokuya yayılır.

SARS-CoV-2'nin hücrelerde Tip-1 IFN sentezini baskılayan proteinlerin sentezini uyardığı, böylelikle antiviral cevabın geciktiği, virüs replikasyonun arttığı ve virüs ile ilişkili sitopatik etkinin dokuda giderek yayıldığı gösterilmiştir (12-14). Enfeksiyonun erken döneminde Tip-I IFN yanıtın gecikmesi ya da hiç meydana gelmemesi, doğal bağışıklık bileşenlerinin devreye girmesine neden olur. Böylelikle enfeksiyonu kontrol altına almak üzere virüsün çoğaldığı bölgede nötrofiller, monositler, makrofajlar, lenfositler ve NK hücreleri birikmeye başlar; abartılı bir immün yanıt ortaya çıkar. "Hiperinflamasyon" olarak adlandırılan bu süreçte viral proteinler hedef hücrelerde (epitel hücreleri, endotel hücreleri, makrofajlar) NOD (nucleotide-binding oligomerization domain)-, LRR (leucine-rich repeat)- and pyrin domain-containing protein 3 (NLRP3) inflamazom kompleksini uyararak IL-1 β ve IL-18 sentezini sağlar (15). Enfeksiyonun erken döneminde ve ileri aşamalarında artan sitokinler (sitokin fırtınası) bir taraftan lokal ve sistemik inflamasyona katkıda bulunurken, diğer taraftan adaptif immüniteyi uyarırlar (12-14).

Yapılan bir araştırmada COVID-19 nedeniyle kaybedilen hastalarda ölçülen IFN-gamma induced protein-10 (CXCL-10/IP-10), monokine induced by IFN γ (MIG) ve Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) düzeylerinin iyileşen hastalardan daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (16). Yeni yayınlanan diğer bir çalışmada ise COVID-19'lu hastaların bronkoalveolar lavaj numunelerinde CC kemokine ligand (CCL) 2, CXC kemokine ligand (CXCL) 2, CCL8, CXCL1, CCL3L1 ve IL-33; periferik kanlarında IP-10, tumor necrosis factor superfamily-10 (TNFSF10), tissue inhibitor of metalloproteinases-1 (TIMP1), complement (C) 5, IL-18, amphiregulin, nöregulin1 ve IL-10 tespit edilmiş, bu bulguların hiperinflamasyon ve sitokin fırtınası göstergesi olduğu ileri sürülmüştür (17). Ağır seyirli olgularda birçok sitokin ve kemokin salgılanmasına rağmen plazmada IL-6'nın yüksek olması kötü prognoz ve ölüm riski ile ilişkilendirilmiştir (18).

Ağır seyirli COVID-19 enfeksiyonu esnasında gelişen hiperinflamasyonun, endotel hücre aktivasyonu ve disfonksiyonuna neden olarak protrombotik süreci başlattığı tespit edilmiştir (19). Bu süreçte: trombositler, koagülasyon faktörleri ve doğal bağışıklık hücrelerinin birbiri ile sürekli bir etkileşim halinde olması pıhtı oluşumunda rol oynarlar. Bu olaya immünotromboz (tromboinflamasyon) adı verilir. Bu durum patojenin yayılmasını

önlemede ve endotele yapısal destek sağlamada yararlı olsa da kontrolsüz ve yaygın immünötromboz, yaygın mikroanjiyopatiye sebep olarak ARDS gelişimine katkıda bulunur (19).

Adaptif İmmün Yanıt:

T hücre yanıtı:

CD4⁺T hücreleri, virüse özgü antikor üretimi için B hücrelerine yardım ederler. Ayrıca salgıladıkları sitokinlerle immün modülasyon yaparlar. Ancak, CD8⁺ T hücreleri ise sitotoksik etki göstererek virüsle enfekte hücrelerin ortadan kaldırılmasını sağlarlar. Sitotoksik etkiden perforin ve granzimler sorumludur (20). Dolayısı ile SARS-CoV-2'nin neden olduğu enfeksiyonda CD8⁺ T hücreleri kritik bir öneme sahiptir (21). COVID-19'da gelişen lenfopeniden en fazla etkilenen hücrelerin CD8⁺ T hücreleri olduğu gösterilmiş, bunun hastalık şiddeti ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (22). Ancak virüsün T hücrelerine girerek sitopatik etki oluşturması, S proteininin ACE2 yerine CD147 ve CD26 moleküllerine bağlanması ile gerçekleşir (Tablo 1) (23).

Tablo 1. SARS-CoV-2'nin hedef hücelere girişinde rol oynayan moleküller.

Molekül	Açıklama
ACE2	Hücre içine giriş reseptörüdür (metallopeptidaz). Türler arası bulaştırıcılıkta önemlidir. Başlıca Tip 1, -2 pnömosit, intestinal epitel (enterosit) hücreleri, böbrek proksimal tübül hücreleri, arter ve ven endoteli, arteryal düz kas, nazal goblet hücreleri, olfaktor epiteli ve kök hücrelerde bulunur.
Spike (S) proteini	Konak hücrede ACE2 reseptörüne bağlanarak hücre içine girişi sağlar. Konakta gelişen nötralizan antikorlarının ana hedefidir.
TMPRSS2	Viral spike proteinini S1 ve S2 parçalarına ayırır. Özellikle intestinal epitel hücrelerinde ifade edilir.
CD147 (Basigin)	Ekstraselüler matris metalloproteinaz uyarıcısıdır. İnsan havayolu, böbrek epiteli, doğal bağışıklık hücreleri ve lenfositlerde ifade edilir.
CD26, CD13, CD249	Hücre içine geçişte kullanılan diğer reseptörler.

IL-1 β ve TNF α hem Th17 kutuplaşmasını uyarır hem de vasküler geçirgenliği artırır. Th17 hücreleri IL-17 ve granulocyte macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) üretir. Bu sitokinler otoimmün ve inflamatuvar hastalıklarla ilişkilidir. IL-17, bazı inflamatuvar sitokinleri ve kemokinleri uyararak granulocyte colony stimulating factor (G-CSF), IL-1 β , IL-6, TNF α , macrophage inflammatory protein 2A (MIP2A), IL-8, IP10 ve MIP3A uyararak inflamasyonu artırır. Ancak diğer taraftan da doku iyileşmesinde rol oynayan matrix metalloproteinase (MMP)'lerin açığa çıkmasını sağlar (24). Şiddetli COVID-19 enfeksiyonu geçiren hastaların kanlarında Th17 hücrelerinin gösterilmesi patogeneizde bu hücrelerin rolünü destekleyen önemli bir bulgu olarak dikkat çekmektedir.

B hücre yanıtı:

Antijen sunan hücreler (makrofajlar, dendritik hücreler) tarafından işlenen viral peptidler öncelikle CD4+ T hücrelerine sunulur. Aktive olan T hücreleri salgıladıkları sitokinlerle B hücrelerini çoğalmak üzere uyarır ve bu hücrelerden SARS-CoV-2'ye özgü yüksek afiniteli antikor üreten plazma hücreleri ve hafıza hücrelerinin gelişmesini sağlar. Üretilen antikorlar çoğunlukla virüsün S proteinine karşıdır ve IgG, IgA ve/veya IgM izotipindedir. Virüse karşı nötralizan etki göstererek S proteininin ACE2 molekülüne bağlanmasını önlerler.

Diğer viral enfeksiyonlarda olduğu gibi SARS-CoV-2'de de semptomlar başladıktan sonra erken dönemde (3-6 gün) antikor yanıtı IgM ve/veya IgA izotipinde gelişir; geç dönemde ise (10-18 gün) antikor yanıtı IgG izotipine çevrilir (25). Ancak son zamanlarda SARS-CoV-2'ye spesifik IgG yanıtının daha erken geliştiği ve tepe noktaya IgM antikorundan daha önce ulaştığına dair bazı bilgiler de paylaşılmıştır (26,27). Şu an için virüse karşı oluşan antikorların ne kadar süreyle koruyucu olduğu konusu henüz netlik kazanmamıştır. Ayrıca virus solunum yolundan vücuda girdiği için sekretuar IgA'nın önemli olduğu ileri sürülmüş, ancak bu konuda da henüz kesin bir bilgi elde edilememiştir (25).

Eğitilmiş İmmünite (Trained Immunity)

Doğal immün sistemdeki immünolojik hafıza "eğitilmiş immünite-trained immunity" olarak adlandırılır ve bazı enfeksiyonların yayılmasını ve şiddetini etkileyebilir. COVID-19 pandemisi döneminde de Bacillus Calmette-Guérin (BCG) aşılama politikalarının farklı ülkelerde COVID-19'un yayılma hızını, morbidite ve mortalitesini etkileyebileceği hipotezleri ortaya atılmıştır (28,29). Ancak bu konu aşılamanın BCG aşısının bırakıldığı ya da sadece belirli popülasyonlarda uygulandığı ülkelerde pandemi sonrası yapılacak araştırmalar neticesinde netlik kazanacaktır.

KAYNAKLAR

1. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med* 2020; 46:846-8.
2. Fung TS, Liu DX. Human coronavirus: Host pathogen interaction. *Annu Rev Microbiol* 2019; 73:529-57.
3. Tai W, He L, Zhang X, Pu J, Voronin D, Jiang S, 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. *Cell Mol Immunol* 2020; 17:621-30.
4. Lan J, Ge J, Yu J, Shan S, Zhou H, Fan S, et al. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature* 2020; 581:215-20.
5. 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.
6. Kim YI, Kim SG, Kim SM, Kim EH, Park S, Yu KM, et al. Infection and rapid transmission of SARS-CoV-2 in ferrets. *Cell Host Microbe* 2020; 27:704-9.
7. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020; 181:271-80.

8. Ou X, Liu Y, Lei X, Li P, Mi D, Ren L, et al. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. *Nat Commun* 2020; 11:1620.
9. 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; 5:562–9.
10. Alanagreh L, Alzoughool F, Atoum M. The Human Coronavirus Disease COVID-19: Its Origin, Characteristics, and Insights into Potential Drugs and Its Mechanisms. *Pathogens* 2020; 9:331.
11. Conti P, Ronconi G, Caraffa A, Gallenga CE, Ross R, Frydas I, et al. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVID-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *J Biol Regul Homeost Agents* 2020; 34:327-31.
12. Channappanavar R, Fehr AR, Vijay R, Mack M, Zhao J, Meyerholz DK, et al. Dysregulated Type I Interferon and Inflammatory Monocyte-Macrophage Responses Cause Lethal Pneumonia in SARS-CoV-Infected Mice. *Cell Host Microbe* 2016; 19:181-93.
13. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020; 395:1033-4.
14. Behrens EM, Koretzky GA. Review: cytokine storm syndrome: looking toward the precision medicine Era. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69:1135-43.
15. Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu CW, Uhl S, Hoagland D, Moller R, et al. Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. *Cell* 2020; 181:1036-45.
16. Huang KJ, Su IJ, Theron M, Wu YC, Lai SK, Liu CC, et al. An interferon-gamma-related cytokine storm in SARS patients. *J Med Virol* 2005; 75:185-94.
17. Xiong Y, Liu Y, Cao L, Wang D, Guo M, Jiang A, et al. Transcriptomic characteristics of bronchoalveolar lavage fluid and peripheral blood mononuclear cells in COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect* 2020; 9:761-70.
18. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020; 180:1-11.
19. Henry BM, Vikse J, Benoit S, Favaloro EJ, Lippi G. Hyperinflammation and derangement of renin-angiotensin-aldosterone system in COVID-19: A novel hypothesis for clinically suspected hypercoagulopathy and microvascular immunothrombosis. *Clin Chim Acta* 2020; 507:167-73.
20. Schmidt ME, Varga SM. The CD8 T cell response to respiratory virus infections. *Front Immunol* 2018; 9:678.
21. Retamal-Diaz A, Covian C, Pacheco GA, Castiglione-Matamala, AT, Bueno SM, González PA, et al. Contribution of resident memory CD8(+) T cells to protective immunity against respiratory syncytial virus and their impact on vaccine design. *Pathogens* 2019; 8:147.
22. Zheng M, Gao Y, Wang G, Song G, Liu S, Sun D, et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol* 2020; 17:533-5.
23. Wang X, Xu W, Hu G, Xia S, Sun Z, Liu Z, et al. SARS-CoV-2 infects T lymphocytes through its spike protein-mediated membrane fusion. *Cell Mol Immunol* 2020; 17:894.
24. Wu D, Yang XO. TH17 responses in cytokine storm of COVID-19: An emerging target of JAK2 inhibitor Fedratinib. *J Microbiol Immunol Infect* 2020; 53:368-70.
25. Guo L, Ren L, Yang S, Xiao M, Chang D, Yang F, et al. Profiling early humoral response to diagnose novel coronavirus disease (COVID-19). *Clin Infect Dis* 2020; 71:778-85.
26. Long QX, Liu BZ, Deng HJ, Wu GC, Deng K, Chen YK, et al. Antibody responses to SARSCoV-2 in patients with COVID-19. *Nat Med* 2020; 2:845-8.

27. To KK, Tsang OT, Leung WS, Tam AR, Wu TC, Lung DC, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2020; 20:565-74.
28. Ozdemir C, Kucuksezer UC, Tamay Z. Is BCG vaccination effecting the spread and severity of COVID-19. *Allergy* 2020; 75:1824-7.
29. Gursel M, Gursel I. Is global BCG vaccination-induced trained immunity relevant to the progression of the SARS-CoV-2 pandemic? *Allergy* 2020; 75:1815-9.

SARS-CoV-2 ve TANILANMASI

Esin ŞENOL, Yeşim YILDIZ

Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinde pnömoni olgularında meydana gelen artıştan kısa bir süre sonra, 7 Ocak 2020'de, bu hastaların bronkoalveolar lavaj sıvısından gerçek zamanlı ters transkriptaz polimerize zincir reaksiyonu (qRT-PCR) yöntemi ile etken izole edilmiş ve daha önce insanlardan izole edilmemiş yeni bir Coronavirus olarak tanımlanarak ilk genom dizisi 10 Ocak'ta virological.org'da yayınlanmıştır (1,2). Başlangıçta, 2019-yeni Coronavirus (2019-nCoV) olarak adlandırılan bu virüs, Betacoronavirus ailesine ait olup, daha sonra bugünkü tanımıyla, Severe Acute Respiratory Sendrom-Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) olarak tanımlanmıştır (3).

Bu hızlı ve olumlu gelişmeler, hassasiyeti ve özgüllüğü yüksek birçok qRT-PCR testi-nin geliştirilmesine olanak tanımış, SARS-CoV-2'nin <10 kopyasını tespit eden ve SARS-CoV veya diğer insan coronavirusleri ile çapraz reaksiyona girmeyen testler sayesinde dünya çapındaki birçok laboratuvar artık SARS-CoV-2'yi test edebilir hale gelmiştir (4). Enfeksiyöz SARS-CoV-2, maymun hücre kültürüne inoküle edilmiş ve insan solunum epi-telinde sitopatik etkisi gösterilmiştir. Hastalığı geçiren kişilerin serum örneklerinden elde edilen IgM ve IgG sınıfı antikorların hücre kültürlerinde virüsü nötralize ettiği gösterilmiş, nötralizan antikorlar ile virüsle enfekte hücreler indirek immunefloresan yöntemiyle tespit edilebilmiştir (5).

COVID-19 ile "mevsimsel grip" ilişkili pnömoni arasındaki temel fark, COVID-19'un ko-morbid durumu olmayan, genç hasta grubunda da ağır hastalık tablosuna sebep olabilmesidir (6). Etkili aşısının veya tedavisinin olmadığı göz önünde bulundurulduğunda, SARS-CoV-2 yayılımını azaltmak için halihazırda mevcut olan tek yöntem, enfekte kişileri belirlemek ve izole etmektir (7).

COVID-19 salgını, bulaşıcı hastalıkların kontrolünde, tanının temel rolünü çarpıcı bir şekilde ortaya koymaktadır. Klinik pratikte, hasta kişileri hızlıca belirlemek ve yönetmek amacıyla, moleküler ve serolojik yöntemlerin yanında, radyolojik temelli yaklaşımlar ile tanısız ve bazı belirlenmiş laboratuvar testleri ile de prognostik sınıflandırma yaklaşımı kullanılmaktadır. SARS-CoV-2 enfeksiyonu açısından yüksek riskli ciddi vakaların, doğru tanı yanında erken tespiti ve yönetimi birçok klinisyen için günümüzün en büyük mücadelesidir. Hastalık tanısındaki süregiden belirsizlik nedeniyle, enfeksiyon kontrolü ve sağlık çalışanı sağlığı konularındaki sorunlar da devam etmektedir.

Etken Hakkında

Coronavirüsler (CoV), Nidovirales takımı Coronaviridae ailesi içinde sınıflandırılan insan ve hayvan patojenleridir. Coronaviridae ailesi alfa, beta, gama ve delta olmak üzere dört cinsi içermekte olup alfa cinsi içindeki türler insanlarda hafif seyirli ve kendini sınırlandıran üst solunum yolu enfeksiyonlarına neden olmaktadır. Betacoronavirus 2b cinsinin Sarbecovirus alt cinsi ile 2002 yılında Şiddetli Akut Solunum Sendromu virüsü (SARS-CoV), 2012 yılında Orta Doğu Solunum Sendromu virüsü (MERS-CoV) ve 2019 yılında SARS (Severe Acute Respiratory Sendrom)-Coronavirüs-2 (SARS-CoV-2) türleri ortaya çıkmış ve bu virüsler halk sağlığını tehdit eden önemli patojenler olmuştur (8).

SARS-CoV-2; zarflı ve helikal simetrik bir kapsid yapısına ve pozitif polariteli, tek zincirli ve doğrusal bir RNA genoma sahiptir. 29.8 kb genom boyutu ile RNA virüsleri içinde en büyük genoma sahip olan virüslerden biridir. Genomik RNA yapısal ve yapısal olmayan proteinlerin sentezinden sorumludur. Dört ana yapısal protein S, membran (M), zarf (E) ve nükleokapsid (N) proteinleridir. S proteini viral zarfın üzerinde taç benzeri çıkıntılar şeklinde olup insan hücrelerinde bulunan ACE-2 reseptörlerine bağlanarak virüsün konak hücreye tutunmasını sağlamaktadır. Yapısal ve yapısal olmayan proteinler sentezlenir. M, E ve N proteinleri ile virion oluşumu gerçekleşir ve salınma ile replikasyon döngüsü tamamlanır (9).

Yapısal proteinler tutunma ve virion oluşumundan sorumluyken, yapısal olmayan proteinler (nsp); konakçı proteinlerini posttranslasyonel modifikasyona uğratarak konağın bağışıklık sisteminin baskılanması (nsp3), RNA bağımlı RNA polimeraz aktivitesi (nsp12) ve ekzoribonükleaz aktivitesi (nsp14) gibi işlevlerle viral replikasyonda görev alırlar. SARS-CoV-2 genomik RNA'sında bulunan açık okuma pencereleri (ORF) ve ACE-2 geni, COVID-19 gelişiminde anahtar rol oynamakta olup bu gende meydana gelen mutasyonlar SARS-CoV-2'nin yayılımını ve sebep olduğu hastalığın şiddetini etkilemektedir (10). Antiviral ilaç ve aşı geliştirme çalışmalarının çoğu bu hedeflere odaklanmaktadır. SARS-CoV-2'nin yapısı aydınlatıldıkça önleyici ve tedavi edici stratejiler daha başarılı hale gelecektir.

COVID-19 Hakkında

2019 yılı sonlarında Çin'in Hubei eyaletine bağlı Wuhan şehrinde pnömoni etkeni olan yeni bir coronavirus ortaya çıkmış, diğer ülkelere de hızla yayılan virüsün sebep olduğu hastalık 2020 yılının şubat ayında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından COVID-19 olarak isimlendirilmiştir (11).

COVID-19'a sebep olan virüs, SARS-CoV-2 olarak adlandırılmıştır. SARS-CoV-2 insandan insana hızla yayılmış, 2020 yılı mart ayında DSÖ COVID-19'un pandemi olduğunu ilan etmiştir (12). SARS-CoV-2 pandemisi nedeniyle dünya genelinde yaklaşık 28 milyon doğrulanmış vaka ve 880 binden fazla ölüm meydana gelmiş olup, salgın tüm hızıyla devam etmektedir (13). Hastalığı asemptomatik veya hafif semptomlarla geçiren kişilerin varlığı göz önünde bulundurulduğunda, dünya genelinde enfekte olmuş kişilerin sayısının tespit edilenlerden çok daha fazla olduğu tahmin edilmektedir (14).

COVID-19 Tanısı

Tanı “klinik şüphesi” ve şüphesi duyulması durumunda yapılacak laboratuvar ve radyolojik testler ile konulmaktadır. En sık karşılaşılan sistem kümeleri; **solunum yolu** tutulumu ile ilişkili olan, ateş, öksürük, nefes darlığı ve balgam, miyalji, halsizlik, eklem ağrıları gibi **iskelet sistemi** bulguları, ishal, bulantı, kusma ile seyreden **enterik** bulgular ve daha seyrek olarak da **cilt-mukoza** tutulum bulgularıdır (15). Etkenin, organotropizması sonucu, santral sinir sistemi, böbrek, karaciğer gibi pek çok organ ve sistemi etkilemekte ve sık görülen “sistem kümeleri” bulgularına ek olarak geniş yelpazede pek çok farklı bulgular ortaya çıkmaktadır.

Salgın Çin dışı kıtalara yayıldığında fark edilen ve özellikle Avrupa’dan sık bildirilen, tat ve koku alma bozukluğu gibi “otolarengeal bulgular” ile sık karşılaşılmakta ve hastalık tanısı için iyi öngördürücü bulgular oldukları belirtilmektedir. Bu bulguların öngördürücü değeri şu tanım ile özetlenebilecektir; “grip bulguları ile birlikte koku alma bozukluğu COVID-19 anlamına gelir” (16).

Tablo 1’de CDC veri tabanında 370.000 olguda saptanan, COVID-19 ilişkili başlıca bulgular ve sıklıkları verilmektedir (17).

Tablo 1. COVID-19 ilişkili başlıca bulgular ve sıklıkları.

Bulgular	Görülme Sıklığı (%)
Öksürük	50
Ateş (>38 °C)	43
Miyalji	36
Baş ağrısı	34
Dispne	29
Boğaz ağrısı	20
İshal	19
Bulantı-kusma	12
Koku/tat alma bozukluğu	<10
Karın ağrısı	<10
Burun akıntısı	<10

Kimlere Test Yapılmalı

Yeni başlangıçlı ateş ve/veya solunum yoluyla ilişkili semptomlara (ör. öksürük, nefes darlığı) ek olarak miyalji, ishal, koku ve/veya tat bozuklukları gibi semptomlar da COVID-19 hastalığını düşündürmektedir. Başka viral enfeksiyonlarda da görülebilen bu semptomlara ek olarak son 2 hafta içinde COVID-19 vakalarının yoğun olarak bildirildiği yerlere seyahat etmiş olmak veya doğrulanmış COVID-19 vakası ile yakın temasta bulunmuş olmak, başvuran kişide COVID-19 hastalığı şüphesini arttırmaktadır. Yakın temas olarak ifade edilen durum iki metreden daha yakın mesafede, on dakikadan uzun süre

kişisel koruyucu ekipman (KKE) kullanmadan bir arada bulunmuş olmak ve/veya enfekte kişinin çıkartılarıyla KKE kullanmadan temas etmiş olmaktadır.

Semptomların başlangıcından birkaç gün sonra eklenen nefes darlığı, COVID-19 için ön tanıyı güçlendiren bir bulgudur (18). 20-40 yaş arası sağlık çalışanları ile yapılan bir çalışmanın sonuçları koku alma bozukluğu ve miyalji semptomlarının daha yüksek test pozitiflik oranları ile ilişkili olduğunu göstermiştir (19). Ancak mikrobiyolojik testlerle doğrulanmadığı sürece bu bulgulardan hiçbiri tek başına COVID-19 hastalığı için tanı koydurucu değildir.

COVID-19 ile ilişkili semptomu olan herkese test yapılmalıdır. Test kapasitesinin sınırlı olması halinde ise hastaneye yatış gerektirecek kadar solunum sıkıntısı olanlara, semptomatik olup ağır hastalık geçirmek için risk faktörleri olan kişilere, semptomatik sağlık çalışanlarına ve semptomatik olup kalabalık yaşam koşullarına sahip kişilere test konusunda öncelik verilmelidir (20).

Halk sağlığı ve enfeksiyon kontrol stratejileri açısından “asemptomatik” kişilerin test yapılarak tespit edilmesi bazı koşullarda önem taşımaktadır. Hastalık bulaşması halinde ağır geçirme riski taşıyan kişilerle aynı evde yaşayanlar ve bakım evinde çalışanlar, hastalık prevalansının %10 ve üzerinde olduğu yerlerde hospitalize edilen tüm hastalar, cerrahi prosedür ve/veya aerosol oluşturan girişim planlanan hastalar, immunsupresif tedaviler ve/veya transplantasyon prosedürleri öncesi hazırlık döneminde olan hastalar bu kategoride değerlendirilerek tarama amaçlı test edilmelidir (21-23). Miyokard enfarktüsü, iskemik inme ve diğer tromboembolik durumlar ile başvuran hastalara da bu durumların SARS-CoV-2 enfeksiyonunun “ekstrapulmoner” komplikasyonları olabileceği düşünülerek mikrobiyolojik testler yapılmalıdır.

COVID-19 Testi İçin Klinik Örnekler Nasıl Alınmalı?

COVID-19 teşhisi için hastadan, semptomların başlangıcından itibaren 7 gün içinde uygun örneğin alınması gerekmektedir. Tanı için nazofaringeal ve orofaringeal sürüntü, bronkoalveoler lavaj, trakeal aspirat veya balgam örneği kullanılabilenekte olup bu örneklerden etkenin izole edilebilme oranları değişkenlik göstermektedir. Bronkoalveolar lavaj ve trakeal aspirat örnekleri etkenin tespit edilmesi açısından en yüksek sensitiviteye sahip olup bu oran %90'ın üzerindeyken, üst solunum yolundan alınan örneklerde oran %60'lara düşmektedir. Aseptomatik veya hafif semptomu olan kişilerde testin duyarlılığını arttırmak için aynı viral taşıma besiyerine (viral transport medium-VTM) nazofaringeal ve orofaringeal sürüntünün birlikte inoküle edilmesi önerilmektedir (24-27).

Nükleik Asit Amplifikasyon Testleri (NAAT) özellikle de RT-qPCR ile SARS-CoV-2 RNA'sının üst solunum yolu örneklerinden izole edilmesi öncelikli tercih edilen tanısal testtir. SARS-CoV-2 solunum yolu örnekleri dışında qRT-PCR ile tam kanda, tükürükte, dışkıda ve idrarda tespit edilebilmektedir (25). Solunum yolu dışındaki örneklerden moleküler testlerle virüs izole edilmesinin tanısal değeri henüz net değildir (28) (Tablo 2).

Tablo 2. SARS-CoV-2 izole edilebilecek kaynaklar ve özellikleri.

Kaynak	Bulaş yolu	PCR ile RNA saptanması (Semptom başlangıcı sonrası gün)	Canlı virüs (Semptom başlangıcı sonrası gün)
Nazofarenks	Damlacık	37 güne kadar	7 güne kadar
Balgam	Damlacık ve solunum	37 güne kadar	7 güne kadar
Dışkı	Fekal-oral bulaşa dair kanıt yok	>30 gün	Yalnızca bir olgu
Kan	Canlı virüs gösterilemedi	14 güne kadar	Hayır
İdrar	Canlı virüs gösterilemedi	Hayır	Hayır
Konjonktiva	Canlı virüs gösterilemedi	Evet	Hayır
Vertikal	Vertikal bulaşa dair kanıt yok	Hayır	Hayır

Yakın zamanda yapılan bir çalışma ile klinik bulguların ilk 10 gününde tükürükten izole edilen virüs miktarının, kombine üst solunum yolu örneğinden fazla olduğu gösterilmiş, 11. günden itibaren yine kombine örnekte izole edilen virüs sayısının öne geçtiği görülmüştür (29).

Hastalardan örnek alınması işlemi eğitimli tıbbi personel tarafından yapılmalı, işlem süresince mutlaka N95 maske, tulum, tek kullanımlık eldiven, gözlük veya siperlik kullanılmalıdır. Aerosol ile teması en aza indirmek amacıyla örnek alma işlemi için oluşturulmuş özel kabinler kullanılmalıdır.

Hastadan örnek alınan “swap”, üzerindeki işaretli yerden kırılarak VTM içeren plastik kırılmaz tüpün içine atılmalı ve tüpün kapağı sıkıca kapatılmalıdır. Her bir tüp bir adet “swap” olacak şekilde düzenlenmektedir. Tüp üzerine hastaya ait bilgiler yazılmalıdır. Dış yüzeyi %70 alkol çözeltisi ile silindikten sonra tüpler kilitli plastik transport kutusuna yerleştirilmelidir. Bu kutu bir dış konteynere yerleştirilerek örnekler belirlenen laboratuvara taşınmalıdır. Örnek alma alanında hazırlanan vaka inceleme formu ve test istem formu dış konteyner içine yerleştirilerek örneklerle eş zamanlı olarak laboratuvara ulaştırılmalıdır. Laboratuvara nakil, belirlenen personeller tarafından yapılmalı, pnömotik sistemler kullanılmamalıdır. Mümkünse kurum içindeki örnek nakli için ayrı yollar ve asansörler tanımlanmalıdır (30).

COVID-19 Laboratuvarları ve Mikrobiyolojik Test Yöntemleri

Tüm salgınlarda olduğu gibi COVID-19 pandemisinde de hasta ve hastalığı taşıyan kişilerin hızlı bir şekilde tespit edilmesi ve izole edilmesi, salgının kontrolü açısından büyük önem taşımaktadır. Ancak COVID-19 özgün olmayan bulgularla karışımına çıktığından, hatta hastalık bazı kişilerde “asemptomatik” seyrettiğinden hastalık tanımlanmasında ve tanısında zorluklar yaşanmaktadır. Yalnızca birkaç özel test ile tanı konabiliyor olması tıbbi mikrobiyoloji laboratuvarlarına büyük sorumluluk yüklemektedir. Bu testler iyi tanımlanmış moleküler ve mikrobiyolojik yöntemlerden oluşmakta, testlerin deneyimli

personeller tarafından yüksek biyogüvenlik önlemleri alınarak uygulanması gerekmektedir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)' de yapılmış bir anket çalışması, ülkede bulunan akademik laboratuvarlardan neredeyse yarısının yönetsel veya lojistik sorunlar nedeniyle SARS-CoV-2 için polimerize zincir reaksiyonu (PZR) testini yapamadığını ortaya koymuştur (31).

Ülkemizde, medikal mikrobiyoloji laboratuvarları kapasite ve donanımlarına göre Sağlık Bakanlığı tarafından COVID-19 testi için yetkilendirilmiştir. Mart 2020'de yetkilendirilmiş laboratuvar sayısı 7 iken Eylül 2020 itibarıyla 223 adet medikal mikrobiyoloji laboratuvarı COVID-19 yetkilendirilmiş tanı laboratuvarı olarak çalışmaktadır (32). Böylece ülke genelinde günlük test kapasitesi 100 binli sayılara ulaşmıştır. Günlük optimum test kapasitesine ulaşılabilmesi, pozitif vakaların erken tespit edilerek hem tedavi gereksinimlerinin değerlendirilmesine hem de hızla izole edilerek salgının kontrol altına alınmasına katkı sağlamaktadır.

Viral patojenler ile gelişen enfeksiyonların tanısında çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Bunlardan en sık kullanılanlar; hücre ve doku kültürlerinde virüs izolasyonu, elektron mikroskopik incelemeler, immün floresan uygulamalar, NAAT, sekanslama teknikleri, antijen veya antikor saptamaya yönelik serolojik yöntemler ve immün kromatografik testlerdir (33).

Hücre kültüründe virüs izolasyonu viral enfeksiyonların tanısında altın standart yöntemdir ancak üçüncü düzey gibi üst düzey biyogüvenlik gerektirir ve birkaç günden önce sonuç verilemeyen bir yöntem olduğu için salgın koşullarında kullanımı uygun değildir. Benzer şekilde elektron mikroskopik inceleme de uzun örnek hazırlama süreci gerektirmesi, kullanımı zor ve pahalı bir yöntem olması nedeniyle salgın koşullarında tanı amaçlı kullanıma uygun değildir. Serolojik testler hızlı sonuç vermesi ve maliyet etkin olması nedeniyle viral enfeksiyonların tanısında tercih edilmektedir. Ancak COVID-19'da spesifik antikorların oluşması hastalık başlangıcından itibaren 14 güne kadar uzayabildiği için antikor saptamaya yönelik testler erken tanıda efektif değildir, antijen saptamaya yönelik testlerin ise duyarlılık ve özgüllüğünün artırılmasına ihtiyaç vardır (34).

Nükleik Asid Amplifikasyon Testleri (NAAT):

Salgın koşullarında SARS-CoV-2'nin tespit edilebilmesi için hızlı, güvenilir, maliyet etkin ve kullanımı kolay testler gereklidir. PZR yöntemi klinik örneklerde 10 kopya/ml gibi düşük düzeydeki virüs miktarlarını bile saptayabilen, yüksek duyarlılık ve özgüllük oranlarına sahip, kabul edilebilir maliyetlerde, ortalama 3 saatte sonuç verebilen bir tekniktir. Tüm bunlar göz önünde bulundurulduğunda NAAT salgında kullanılacak en iyi tanı yöntemi olarak öne çıkmaktadır (4).

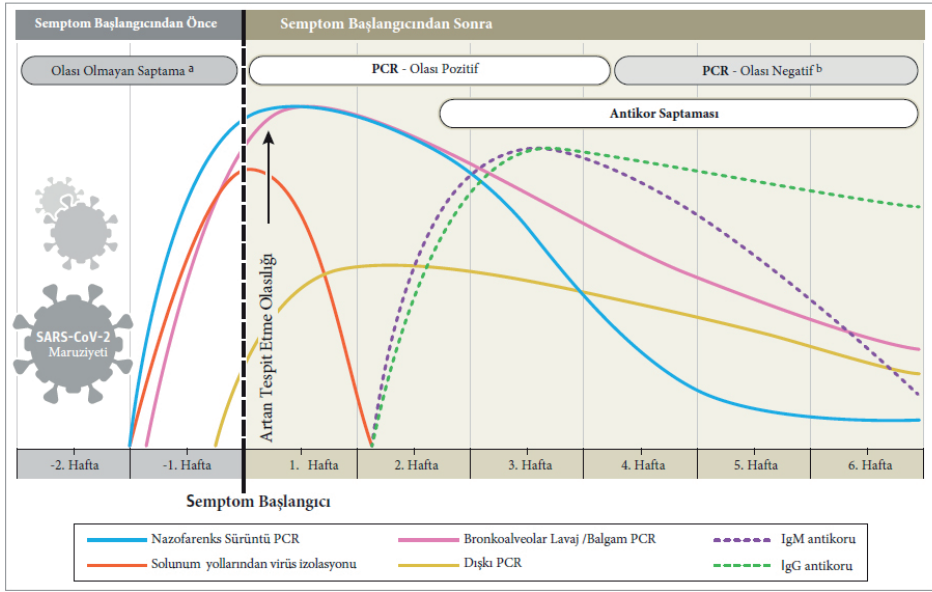
SARS-CoV-2'nin moleküler yöntemlerle tespit edilebilmesi için önce viral RNA klinik örneklerden ticari olarak temin edilebilen kitler yardımıyla ekstrakte edilmektedir. Nükleik asit temelli testlerin en önemli dezavantajı pandemi koşulu göz önünde bulundurulduğunda bu aşamada yaşanan zaman kaybıdır. Tam otomatik izolasyon/ekstraksiyon cihazları bile 100 örnek için yaklaşık 5 saatlik işlem süresine ihtiyaç duymaktadır. Yüz binlerce testin çalışılması gereken pandemi koşulları için daha etkin çözümlere ihtiyaç vardır.

SARS-CoV-2'nin genomik bölgelerini hedef alan gerçek zamanlı RT-qPCR yöntemi, tanı için yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. Dünya genelinde birçok ülkedeki birçok firma tarafından üretilmiş gerçek zamanlı RT-qPCR kitleri DSÖ tarafından kullanıma uygun bulunmuştur (35). Ülkemizde Sağlık Bakanlığı ve Bioeksen Bioteknoloji şirketi tarafından geliştirilmiş olan, RdRp (RNA bağımlı RNA polimeraz) bölgesini hedef alan Bio-Speedy COVID-19 RT-qPCR kiti kullanılmaktadır.

Amerika Gıda ve İlaç Kurumundan (FDA; Food and Drug Administration) performans özellikleri ve çalışılma süreleri 15 dakika ile birkaç saat arasında değişen, farklı pek çok NAAT testi onay almıştır (36).

Serolojik Testler:

SARS-CoV-2'ye ait antijenleri ve bunlara karşı geliştirilen immunglobulinleri saptamak amacıyla geliştirilmiş olan serolojik testler, bireyin tanısı için kullanılacaksa moleküler testler ile desteklenmelidir. Antikorların gelişmesi, günler hatta haftalar aldığı için akut enfeksiyon tanısında kullanılmaları önerilmemektedir. Hastalığın 3. veya 4. haftasında bakılması ve IgM testleri yerine, total veya IgG antikorları bakılması önerilmektedir. Beşinci haftadan sonra antikor testlerinin duyarlılığı belirsizdir.



Tahmini zaman aralıkları ve viral saptama oranları, yayınlanan çeşitli raporlardan alınan verilere dayanmaktadır. Çalışmalar arasındaki değerlerdeki değişiklik nedeniyle, tahmin edilen zaman aralıkları yaklaşık değerler olarak düşünülmelidir ve SARS-CoV-2 enfeksiyonunun tespit edilme olasılığı niteliksel olarak sunulmuştur. SARS-CoV-2, şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2'yi gösterir; PCR, polimeraz zincir reaksiyonu.

^a Yalnızca hastalar maruziyet zamanından itibaren proaktif olarak takip edilirse saptanabilir

^b Nazofarenks Sürüntü PCR'da Pozitifliğe göre negatif sonuç vermesi daha olasıdır

Şekil 1. SARS-CoV-2 enfeksiyonunda kullanılan tanısal testlerin semptom başlangıç zamanına göre değişimleri (41).

Klinik seyirin, PCR testinin pozitif bulunamayacağı, 3 haftadan uzun sürdüğü uzamış bazı bulgular için, serolojik testler kullanılabilir (37). Serolojik testlerin pratikte kullanım amaçları ise; hastalık yaygınlığını saptamak, hastalığı hafif semptomlarla veya asemptomatik geçiren kişileri tespit etmek, aşı çalışmaları ile oluşturulacak toplum bağışıklığını ortaya koymak ve immün plazma vericilerini belirlemektir (38,39).

Virüs ile karşılaşma sonrası plazma/serumda SARS-CoV-2'ye karşı gelişen ve 10. günden itibaren artan antikorları saptayabilen enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) temelli testler ile toplumdaki gerçek enfeksiyon oranları ortaya konulabilmektedir (40).

Mikrobiyolojik Testlerin Yorumlanması

SARS-CoV-2 RNA, semptom başlangıcından 1-2 gün önce solunum yolu örneklerinde qRT-PCR ile izole edilebilmekte, orta şiddetteki vakalarda 7-12 gün, ağır seyirli vakalarda 3 haftaya kadar virüs izolasyonunun devam ettiği görülmektedir (42,43).

İlk NAAT sonucu negatif olmasına rağmen hastalık şüphesi devam ediyorsa hastadan 24-48 saat sonra bir örnek daha alınmalıdır. DSÖ hastaların takibi için örnek alma sıklığının en az iki ila dört günde bir olması gerektiğini önermektedir (44). Bazı durumlarda, bulaştırıcılık sonlanımı için belirtilen, 12-14 günlük süre sonunda, ardışık iki negatif PCR sonucunu takiben, tekrar pozitif PCR sonucu tespit edilebilir. Bu durumun rekürrens olarak değerlendirilmeden önce yanlış negatif PCR veya uzamış nükleik asit konversiyonundan kaynaklanabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (45).

Yanlış Negatif Sonuç:

Gerçek zamanlı RT-qPCR; oldukça duyarlı bir yöntem olmasına rağmen, COVID-19 hastalarında yanlış negatif sonuçlar bildirilmektedir. Alınan hasta örneğine, hastalık dönemine, kullanılan yöntemine ait hatalar yanlış negatif sonuçlara neden olabilir. Uygun olmayan örnek alımı yanlış negatif sonuçların oluşmasında önemli bir faktördür. Hasta örneğinin yetersiz miktarda alımı, uygun olmayan bölgeden alınması, örnek alımının tekniklere uygun şekilde yapılmaması, transport ve saklama koşullarında uygunsuzluk, enfeksiyonun geç veya çok erken döneminde alınması gibi durumlar yanlış negatifliklere neden olabilir. Negatif test sonucuna rağmen hastalık şüphesi devam ediyorsa testin tekrarlanması önerilmektedir (46).

Hastalarda seri test yapılarak varılan sonuçlar göstermiştir ki semptom başlangıcından sonraki ilk haftada kantitatif virüs miktarı en yüksek düzeylerde olup iyileşme ile azalmaktadır. Hastalığın erken döneminde test sonucu negatif olup, bilgisayarlı tomografide tipik bulguları bulunan hastalarda, ortalama 1-3 gün sonra tekrar test yapıldığında negatif sonuçtan pozitif sonuca dönüş olduğu görülmüştür (47).

Alt solunum yolu örneklerinden virus izolasyon oranı üst solunum yolu örneklerine kıyasla çok daha yüksektir. Nazofarengeal ve orofarengeal örnekten negatif sonuç alınan bir hastada SARS-CoV-2 enfeksiyonu şüphesi yoğun ise; alt solunum yolu örneği alınmalıdır (48).

Yanlış Pozitif Sonuç:

Örnekler arasındaki çapraz kontaminasyon, daha önceki laboratuvar amplifikasyonundan kalan artık kontaminasyonu, “nonspesifik primerler” nedeniyle diğer viruslarla çapraz reaksiyona bağlı olarak yanlış pozitif sonuçlarla karşılaşılabilir. Klinik laboratuvar ortamının temiz tutulması, örnek transportunda standardizasyon prosedürlerini uygulamak, SARS-CoV-2 için spesifik primer seçimi bu sorunun çözümünde uygulanabilecek tedbirlerdir (49).

Antijen testleri, bazı durumlarda tanı amacıyla uygulansa da sensitivitesi nükleik asit temelli testlerden düşük olduğu için, negatif olarak sonuçlanan antijen testlerinin bir NAAT ile doğrulanması gerekmektedir. NAAT testi sonucu negatif olan hastanın en az 3 haftadır devam eden semptomları varsa IgG antikor testinin kullanılması tanıda yardımcı olabilir (37). SARS-CoV-2 antikor testlerini değerlendirdiğimizde, SARS-CoV'da olduğu gibi, semptom başlangıcından 21. günden sonra antikor mevcut değilse kişinin etkenle karşılaşmadığını gösterir (50,51).

Dünya Sağlık Örgütü, akut ve konvelesan serum örneklerinin alınması için en uygun dönemlerin ilk 7 gün ve 21-28. gün olduğu önerisinde bulunmuştur (52). Olguların izleminde, örneğin alınma zamanı gibi birçok faktör, duyarlılık ve özgüllüğü etkilemektedir. Seroloji temelli testlerle ilgili en büyük problem coronavirus ailesindeki farklı virüslere

Tablo 3. COVID-19 tanısında kullanılan testlerin özellikleri (56).

	Öncelikli klinik kullanım	Örnek türü	Performans özellikleri	Yorumlar
NAAT Testleri (PCR dahil)	Aktif enfeksiyon	Solunum yolu örnekleri	-İdeal koşullarda yüksek duyarlılık ve özgüllük -Alınan örnek, test zamanlaması ve örnek alma kalitesi performans etkili -Yalancı negatiflik oranları, testler arasında %5-40	Sonuç; 15 dak-8 saat, Evde örnek almaya uygun kitler var
Seroloji (Antikor testleri)	Aktif Enfeksiyon Tanısı Geçirilmiş ya da 3-4 haftadır süren bir klinik seyir	Kan	-Duyarlılık ve özgüllük çok değişken -antikorların gelişmesi günler, IgG'nin gelişmesi 14 gün sürer -Diğer coronavirusler ile çapraz reaksiyon olabilir -Düşük seroprevalanslı bölgelerde dikkatle yorumlanmalı -Pozitif prediktif değeri düşük	Sonuç;15 dak-2 saat arasında, Bulunan antikorların, bağışıklığı gösterdiği şüpheli
Antijen testleri	Aktif enfeksiyon	Nazofarenks sürüntü	-Veri yetersiz -PCR'dan daha az duyarlı	Hızlı sonuç, 1 saatten kısa süre

karşı gelişen antikorlar ile SARS-CoV-2'ye yönelik hedef bölgelerinde çapraz reaksiyonların meydana gelebilmesidir (53).

Moleküler veya serolojik testlerde yanlış negatiflik ve / veya azalmış viral atılım-ıla ilişkili konakçı faktörlerinin daha iyi anlaşılması; test, yeniden test ve hasta izolasyon protokollerini hızlıca belirlemek için gereklidir. Hastalık tanısında birden çok bölgeden numune alınması veya birden çok test türünün kombine kullanılmasının standardize edilmesine çalışılmaktadır (54).

Virüs yayılımı karşısında, tanısız testlerin rolü, mevcut testin türüne, test için gereken kaynaklara ve sonuçları elde etmek için gereken zamana bağlıdır. Hangi test için hangi örnek tipinin kullanılmasının daha doğru ve kolay olduğu, testin kullanım amacına göre belirlenmelidir (4,55).

COVID-19 Tanısında Radyolojinin Yeri

COVID-19 tanısı için hızlı ve yeterince hassas RT-PCR testlerinin olmaması, tarama veya tanısız olarak görüntüleme yöntemlerinin kullanılmasını da akla getirmiştir. Pek çok merkez, tanı için akciğer görüntülemesini kullanmış ve sonuçlar değerlendirilmiştir. Akciğer radyografisinde, bilateral pnömoni en sık bildirilen özellik olup (%11,8-100) tek taraflı fokal odaktan daha yaygındır (57,58). Salgının erken dönemlerinde Çin'den gelen yayınlar, bilgisayarlı tomografiyi (BT) bu konuda merkeze koymuştur. BT, radyografiden daha hassas olarak kabul edilmektedir.

Birçok kohort çalışması, hastaların çoğunda (%77,8-100) buzlu cam opasiteleri olduğunu bildirmiştir. BT'de, COVID-19 bulgusu olarak en yaygın bildirilen diğer özellikler arasında periferik dağılım, ince retiküler opasiteler ve vasküler kalınlaşma bulunmaktadır (59). Seri nazofarengeal örnekleme ile karşılaştırıldığında, BT, COVID-19 tanısı için, tek bir zaman noktasında RT-PCR testinden daha duyarlı olabilir (60,61). Ancak Amerikan Radyoloji Cemiyeti, BT'nin COVID-19 hastalığı için tarama veya birinci basamak tanı testi olarak kullanılmamasını önermektedir (62). Radyoloji disiplini, bilimsel inceleme sürecini aceleye getirmenin öngörülemez sonuçlar ortaya koyabileceği konusunda uyarmakta, COVID-19 için potansiyel tedaviler ve aşılarla ilgili çalışmaların hız kazanması ile radyolojik yöntemlerin tanıda kullanımının daha amaca uygun hale gelebileceğini düşünmektedir (63).

Tanıda Diğer Laboratuvar Testlerinin Kullanımı

Laboratuvar testlerinden bazıları da COVID-19 hastalarında tanıyı destekleyebilmektedir. Bunların arasında en sık bildirilenler; albümin düzeyinde azalma (%75,8), C-reaktif protein artışı (%58,3), yüksek laktat dehidrojenaz seviyeleri (%57,0) ve lenfopenidir (%43,1) (64). Eritrosit sedimentasyon hızında; aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz ve kreatinin kinaz seviyelerinde artış; lökopeni; lökositöz; bilirubin ve kreatinin seviyelerinde artış da bildirilmiştir (65-67).

Mevcut güncel durumda, salgının neredeyse tüm coğrafyalardaki yoğunluğu ve bu yoğunluk kontrol edilemez ise, artacak olan sağlık bakımı gereksinimini karşılamaktaki

yeterlilik en önemli sorundur. Bu hastaları izleyen hekimler için ise erken tanı, riskli seyredebilecek hasta gruplarını ve hastalık şiddetini öngörerek hasta bakımının iyileştirilmesi ve mortalitenin azaltılması en önemli önceliklerdir.

Pandemi sürecinde, üzerinde en çok çalışılan konu, hastaların hızla ve güvenle tanımlanabileceği “point of care” (hasta başı hızlı testler) testlerin geliştirilmesi ise, pandemiye sonlandıracak gelişmelere kadar, hayatın, eğitim ve COVID-19 dışı sağlık sorunları için sağlık bakımı gibi alanlarının açılıp sürdürülebilmesi için büyük önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak-an update on the status. *Military Medical Research* 2020;7:11.
2. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol* 2020;92:418-23.
3. Tan W, Zhao X, Ma X, Wang W, Niu P, Xu W, et al. A novel coronavirus genome identified in a cluster of pneumonia cases-Wuhan, China 2019-2020. *China CDC Weekly* 2020;2:61-2.
4. Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DK, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill* 2020; 25:2000045.
5. 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.
6. Tolksdorf K, Buda S, Schuler E, Wieler LH, Haas W. Influenza-associated pneumonia as reference to assess seriousness of coronavirus disease (COVID-19). *Euro Surveill* 2020;25:2000258.
7. Cheng MP, Lee TC, Tan DHS, Murthy S. Generating randomized trial evidence to optimize treatment in the COVID-19 pandemic. *CMAJ* 2020;192:E405-7.
8. Coronaviridae. ICTV. https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_9th_report/positive-sense-rna-viruses-2011/w/posrna_viruses/222/coronaviridae
9. Fung TS, Liu DX. Human Coronavirus: Host-Pathogen Interaction. *Annu Rev Microbiol* 2019;73:529-57.
10. Zhou Y, Hou Y, Shen J, Huang Y, Martin W, Cheng F. Network-based drug repurposing for novel coronavirus 2019-nCoV/SARS-CoV-2. *Cell Discov* 2020;6:14.
11. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>
12. <https://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/news/news/2020/3/who-announces-covid-19-outbreak-a-pandemic>
13. <https://covid19.who.int/>
14. Linton NM, Kobayashi T, Yang Y, Hayashi K, Akhmetzhanov AR, Jung SM, et al. Incubation Period and Other Epidemiological Characteristics of 2019 Novel Coronavirus Infections with Right Truncation: A Statistical Analysis of Publicly Available Case Data. *J Clin Med* 2020;9:538.
15. CDC. 2019 Novel Coronavirus, Wuhan, China: Symptoms. CDC. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/about/symptoms.html>
16. Tong JY, Wong A, Zhu D, Fastenberg JH, Tham T. The Prevalence of Olfactory and Gustatory Dysfunction in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020;163:3-11.
17. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, Marder EP, Raz KM, El Burai Felix S, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69:759-65.

18. Cohen PA, Hall LE, John JN, Rapoport AB. The Early Natural History of SARS-CoV-2 Infection: Clinical Observations From an Urban, Ambulatory COVID-19 Clinic. *Mayo Clin Proc* 2020; 95:1124-6.
19. Tostmann A, Bradley J, Bousema T, Yiek WK, Holwerda M, Bleeker-Rovers C, et al. Strong associations and moderate predictive value of early symptoms for SARS-CoV-2 test positivity among healthcare workers, the Netherlands, March 2020. *Euro Surveill* 2020; 25:2000508.
20. Infectious Diseases Society of America. COVID-19 Prioritization of Diagnostic Testing. <https://www.idsociety.org/globalassets/idsa/public-health/covid-19-prioritization-of-dx-testing.pdf>
21. Centers for Disease Control and Prevention. Overview of Testing for SARS-CoV-2. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/testing-overview.html>
22. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Diagnosis of COVID-19, May 5, 2020. <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-diagnostics/>
23. European Society for Blood and Marrow Transplantation. COVID-19 anbd BMT. <https://www.ebmt.org/covid-19-and-bmt>
24. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis* 2020; ciaa344.
25. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA* 2020; 323:1843-4.
26. Loeffelholz MJ, Tang YW. Laboratory diagnosis of emerging human coronavirus infections-the state of the art. *Emerg Microbes Infect* 2020; 9:747-56.
27. Sağlık Bakanlığı Sağlık hizmetleri Genel Müdürlüğü. COVID-19 (SARS-CoV-2 enfeksiyonu) Laboratuvar Biyogüvenlik Rehberi. <https://tetkikteshis.saglik.gov.tr/TR,65016/covid-19-sars-cov-2-enfeksiyonu-laboratuvar-biyogüvenlik-rehberi.html>
28. Cevik M, Bamford C, Ho A. COVID-19 pandemic – A focused review for clinicians. *Clin Microbiol Infect* 2020; 26:842-7.
29. Wylie AL, Fournier J, Casanovas-Massana A, Campbell M, Tokuyama M, Vijayakumar P, et al. Saliva or Nasopharyngeal Swab Specimens for Detection of SARS-CoV-2. *N Engl J Med* 2020; 383:1283-6.
30. Hong KH, Lee SW, Kim TS, Huh HJ, Lee J, Kim SY, et al. Guidelines for Laboratory Diagnosis of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Korea. *Ann Lab Med* 2020; 40:351-60.
31. Maxmen A. Thousands of coronavirus tests are going unused in US labs. *Nature* 2020; 580:312-3.
32. <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-68720/covid-19-yetkilendirilmis-tani-laboratuvarlari-listesi.html>
33. Organization WH. Laboratory testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in suspected human cases: interim guidance, 2 March 2020. World Health Organization; 2020.
34. Xiang J, Yan M, Li H, Liu T, Lin C, Huang S, et al. Evaluation of Enzyme-Linked Immunoassay and Colloidal Gold-Immunochromatographic Assay Kit for Detection of Novel Coronavirus (SARS-Cov-2) Causing an Outbreak of Pneumonia (COVID-19). *medRxiv*. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.02.27.20028787>
35. WHO; <https://www.finddx.org/covid-19/pipeline>.
36. US Food and Drug Administration. Emergency Use Authorizations. <https://www.fda.gov/medical-devices/emergency-situations-medical-devices/emergency-use-authorizations>.
37. Hansen KE, Caliendo AM, Arias CA, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Diagnosis of COVID-19: Serologic Testing. August 18, 2020 <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-serology/>.

38. Okba NM, Muller MA, Li W, Wang C, GeurtsvanKessel CH, Corman VM, et al. SARS-CoV-2 specific antibody responses in COVID-19 patients. medRxiv. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.03.18.20038059>
39. Long QX, Liu BZ, Deng HJ, Wu GC, Deng K, Chen YK, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nat Med* 2020; 26:845-8.
40. Amanat F, Nguyen T, Chromikova V, Strohmeier S, Stadlbauer D, Javier A, et al. A serological assay to detect SARS-CoV-2 seroconversion in humans. *MedRxiv* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037713>
41. Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. *JAMA* 2020; 323:2249-51.
42. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* 2020; 581:465-9.
43. Jiehao C, Jin X, Daojiong L, Zhi Y, Lei X, Zhenghai Q, et al. A Case Series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features. *Clin Infect Dis* 2020; 71:1547-51.
44. WHO. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/330893>
45. Xiao AT, Tong YX, Zhang S. False negative of RT-PCR and prolonged nucleic acid conversion in COVID-19: Rather than recurrence. *J Med Virol* 2020; 10.1002/jmv.25855.
46. Doll ME, Pryor R, Mackey D, Doern CD, Bryson A, Bailey P, et al. Utility of retesting for diagnosis of SARS-CoV-2/COVID-19 in hospitalized patients: Impact of the interval between tests. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2020;11:1-2.
47. Xu J, Wu R, Huang W, Zheng W, Xinling R, Wu N, et al. Computed tomographic imaging of 3 patients with Coronavirus Disease 2019 with negative virus real-time reverse-transcriptase polymerase chain reaction test. *Clin Infect Dis* 2020; 71:850-2.
48. Kumar S, Nyodu R, Maurya VK, Saxena SK. Host Immune Response and Immunobiology of human SARS-CoV-2 Infection. In: Saxena SK, ed. *Coronavirus Disease 2019 (COVID19) Epidemiology, Pathogenesis, Diagnosis, and Therapeutics*. Singapore: Springer; 2020.p.43-53.
49. Shi J, Han D, Zhang R, Li J, Zhang R. Molecular and Serological Assays for SARS-CoV-2: Insights From Genome and Clinical Characteristics. *Clin Chem* 2020; 66:1030-46.
50. Meyer B, Drosten C, Muller MA. Serological assays for emerging coronaviruses: challenges and pitfalls. *Virus Res* 2014;194:175-83.
51. WHO. Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS): laboratory diagnostic tests. 2020.
52. WHO2. Laboratory testing for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases. 2020.
53. Udugama B, Kadhiresan P, Kozlowski HN, Malekjahani A, Osborne M, Li VYC, et al. Diagnosing COVID-19: The Disease and Tools for Detection. *ACS Nano* 2020; 14:3822-35.
54. Guo L, Ren L, Yang S, Xiao M, Chang D, Yang F, et al. Profiling early humoral response to diagnose novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clin Infect Dis* 2020; 71:778-85.
55. FIND. SARS-COV-2 Diagnostic Use Cases. <https://www.finddx.org/covid-19/dx-use-cases/>
56. Caliendo AM, Hanson KE. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Diagnosis. In Hirsch MS, Bloom A (eds). *UpToDate*. <https://www.uptodate.com/>.
57. Chung M, Bernheim A, Mei X, Zhang N, Huang M, Zeng X, et al. CT imaging features of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Radiology* 2020; 295:202-7.
58. 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; 323:1061-9.

59. Bai HX, Hsieh B, Xiong Z, Halsey K, Choi JW, Tran TML, et al. Performance of radiologists in differentiating COVID-19 from viral pneumonia on chest CT. *Radiology* 2020; 296:E46-54.
60. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv 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; 296:E32-40.
61. Fang Y, Zhang H, Xie J, Lin M, Ying L, Pang P, et al. Sensitivity of chest CT for COVID19: comparison to RT-PCR. *Radiology* 2020; 296:E115-7.
62. American College of Radiology. ACR recommendations for the use of chest radiography and computed tomography (CT) for suspected COVID-19 infection. Erişim 5 Nisan 2020. www.acr.org/Advocacy-and-Economics/ACR-Position-Statements/Recommendations-for-Chest-Radiography-and-CT-for-Suspected-COVID19-Infection.
63. Hope MD, Raptis CA, Henry TS. Chest Computed Tomography for Detection of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Don't Rush the Science. *Ann Intern Med* 2020; 173:147-148.
64. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, et al. Latin American Network of Coronavirus Disease 2019-COVID-19 Research (LANCOVID-19). Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis* 2020; 34:101623.
65. Chen L, Liu HG, Liu W, Liu J, Liu K, Shang J, et al. Analysis of clinical features of 29 patients with 2019 novel coronavirus pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2020; 43:203-8.
66. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395:507-13.
67. 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.

KLİNİKTE COVID-19

Gülbahar Darılmaz Yüce, M. Şule Akçay

Çin Halk Cumhuriyeti'nin Hubei eyaletine bağlı Wuhan'da Aralık 2019'da yeni bir koronavirüs enfeksiyonu başlamış, virüs nedenli bir pnömoni salgını gelişmiş ve bu salgın pandemiye yol açarak tüm dünyaya yayılmıştır (1). Etken virüs Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından "Ciddi Akut Solunumsal Sendrom-Koronavirüs-2" (SARS-CoV-2) ve neden olduğu hastalık ise Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) olarak adlandırılmıştır (2,3). COVID-19 her yönüyle insan ırkı için büyük bir problem yaratmıştır. DSÖ verilerine göre; COVID-19 pandemisi 216 ülkeyi etkilemiş, 15 milyon 581 bin kişiye COVID-19 tanısı konulmuş, 635 bin kişi bu hastalık nedeniyle hayatını kaybetmiştir. Bu rakamlar her geçen gün artmaktadır (4).

Oldukça bulaşıcı olduğu bilinen SARS-CoV-2'nin esas olarak solunum damlacıkları ve yakın temas yoluyla yayıldığı düşünülmektedir (5). COVID-19'un inkübasyon süresi 1-14 gündür (ortalama 5-7 gün). Semptomların başlamasından önce pik viremi meydana gelmektedir. Bu durum, asemptomatik veya minimal semptomatik hastaların da hastalığı yayma potansiyeli olduğunu düşündürmektedir (6). Hastaneye yatırılan hastalarda, hastalık belirtilerinin başlangıcından hastaneden çıkışa kadar geçen ortalama süre 22 gündür. İnvaziv mekanik ventilasyon gerektiren hastalarda belirtilerin başlamasından ölüme kadar geçen süre ortalama 14 gündür (7). Enfekte hastaların %20'sinde hastane yatışı, %5'inde yoğun bakım ve mekanik ventilatör ihtiyacı olmaktadır (6).

Semptomlar

Hastaların %80'i hastalığı asemptomatik veya hafif şiddetli olarak geçirmektedir (6). Başlangıç semptomlarındaki çeşitliliğe rağmen COVID-19 hastalığında solunumsal semptomlar ön planda yer almaktadır. En sık gözlenen semptomlar ateş (%80-90), öksürük (%60-80) ve nefes darlığıdır (%18-46). Diğer viral enfeksiyonlara benzer şekilde COVID-19'un başlangıç semptomları arasında miyalji, halsizlik, boğaz ağrısı, burun tıkanıklığı, baş ağrısı, bulantı, kusma ve ishal de bulunmaktadır (6). COVID-19 tanılı 1099 hasta içeren bir çalışmada hastaların %43,8'inin hastalık başlangıcında ateşli olduğu ve bu oranın hastaneye yatış olan hastalarda %88,7'ye yükseldiği bildirilmiştir. Özellikle, yaşlılarda ve bağışıklığı baskılanmış kişilerde ateş gözlenmeyebilir (Tablo 1).

Tablo 1. COVID-19'lu hastalarda semptomlar (6).

Semptomlar	(%)
Ateş	80-90
Öksürük	60-80
Nefes darlığı	18-46
Yorgunluk	38
Vücut ağrısı /eklem ağrısı	15
Boğaz ağrısı	11-14
Baş ağrısı	6-14
Titreme	12
Burun akıntısı	5
Bulantı-kusma	5
İshal	2-10

COVID-19 öncelikle solunum yolu enfeksiyonu olarak rapor edilmesine rağmen, ortaya çıkan veriler; solunum, kardiyovasküler, gastrointestinal, nörolojik, hematolojik ve immün sistemin de dahil olduğu multisistemik bir hastalık olduğunu göstermektedir. Viremiyi takiben SARS-CoV-2 öncelikle anjiyotensin converting enzim 2 (ACE2) seviyesi yüksek olan akciğer, kalp ve gastrointestinal sistem gibi dokuları etkilemektedir (8). COVID-19'lu hastalarda ekstrapulmoner komplikasyonlar da gelişmektedir (Tablo 2) (9).

Klinik Gidiş

Hastaların bir kısmında genel viral enfeksiyon belirtileri ile hastalık başlar. Hafif şiddetteki hastalarda ateş, üst solunum yolu semptomları, boğaz ağrısı ve gastrointestinal sistem (GIS) belirtileri gözlenirken, orta-şiddetli hastalarda nefes darlığı, takipne (solunum hızı>24/dk), hipoksi (oksijen satürasyonu (SpO₂) oda havasında <%95), taşikardi (kalp atış hızı>110/dk) ve yorgunluk vardır. Şiddetli hastalarda oksijen satürasyonu %90'ın altına inerken, inotropik destek gerektiren hipotansiyon ve akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) gelişmektedir. Kritik hastalarda ise solunum yetmezliği, septik şok ve çoklu organ yetmezliği gözlenmektedir (6). Dispne ve hipoksemi genellikle hastalığın başlangıcından bir hafta sonra belirginleşir. Bazı hastaların dispne olmadan düşük oksijen seviyeleri sergiledikleri gösterilmiştir. Mutlu/sessiz hipoksemi olarak adlandırılan bu durum şaşırtıcıdır ve tam olarak mekanizması bilinmemektedir (10). Şiddetli hastaların %10-20'sinde parsiyel arteriyel oksijen basıncı (PaO₂)/İnspire edilen oksijen fraksiyonu (FiO₂) oranının 300 mmHg'dan düşük olması ve eşlik eden kardiyojenik olmayan akciğer ödemi, ARDS geliştiğine işaret eder. ARDS, doğrudan veya dolaylı olarak gelişen akut sistemik inflamatuvar yanıtın sonucu olarak ortaya çıkan bir durumdur. Epitelial ve endotelial hücrelerin etkilenmesiyle yaygın alveoler hasar gelişir. Solunum yetmezliğinin ana nedeni olan ARDS, yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. COVID-19 ilişkili ARDS'nin başlama süresi 8-12 gün olduğundan, ARDS Berlin kriterleri tarafından tanımlanan bir haftalık başlangıç süresinin COVID-19 ilişkili ARDS için geçerli olmadığı ileri sürülmüştür. ARDS akciğer kompliyansında azalma ve ciddi hipoksemiye neden olur, ancak COVID-19 ilişkili bazı ARDS hastalarında akciğer kompliyansı nispeten normal saptanmıştır

Tablo 2. COVID-19'lu hastalarda gözlenen ekstrapulmoner komplikasyonlar (9).

Sistem/Organ	Komplikasyon	Prevalans, %
Kardiyovasküler	Kardiyak hasar	7,2-27,8
	Kardiyak aritmi	5,9-16,7
	Miyokardit	4,8
	Kalp yetmezliği	23
Kan	Lenfositopeni	35-83,2
	Lökopeni	9-33,7
	Trombositopeni	12-36,2
	Anemi	3,1-51
	Koagülopati	2,9-34,1
Karaciğer	Yükselmiş AST	22,2-37
	Yükselmiş ALT	21,3-28
	Hiperbilirubinemi	10,5-18
	Akut karaciğer hasarı	2,1-15,4
Cilt	Eritematöz raş	15,9
	Yaygın ürtiker	3,4
	Suçiçeği benzeri veziküller	1,1
Renal	Akut böbrek hasarı	0,5-29
Oküler	Konjonktivit	31,6
Kulak-burun-boğaz	Tat alma bozukluğu	5,6-10,2
	Boğaz ağrısı	5,0-32,1
Santral sinir sistemi	Baş dönmesi	16,8
	Baş ağrısı	5,8-34
	Bilinç bozukluğu	7,5-9
	Akut iskemik stroke	5
Müsküler	Miyalji	14,9-52

(5,11,12). Çin tarafından yapılan en büyük epidemiyoloji çalışması 44.672 doğrulanmış COVID-19 vakasının %80,9'unun hafif pnömoni, %13,8'inin şiddetli ve %4,7'sinin kritik vakalar olduğunu göstermiştir (12). Kritik hastalarda bilinç değişikliği, düşük oksijen saturasyonu, azalmış idrar çıkışı, hipotansiyon, ritm bozuklukları, soğuk ekstremiteler, benekli cilt, kanda asidoz ve laktat artışı bulunmaktadır. Şiddetli ve kritik hastalarda yoğun bakım ihtiyacı olmaktadır (5,13).

Özetle COVID-19 hızlı ve fulminan bir seyir izleyerek ölümcül bir hastalığa neden olabilecek çeşitli komplikasyonlara yol açabilir. Diğer hastalıklarda da sıkça görüldüğü gibi özellikle yüksek riskli gruplarda çoklu komplikasyonlar gelişmektedir. Bu hastalıkta görülen yaygın komplikasyonlar pnömoni, sepsis, multiorgan yetmezliği, ARDS, hipotan-

siyon, miyokardit, akut böbrek yetmezliği, rabdomiyoliz ve yaygın damar içi pıhtılaşma-
dır (DIC). Bazı olgularda klinik semptomlar ile laboratuvar ve görüntüleme bulgularının
şiddetinde tutarsızlık vardır. Bu hastalarda hızlı klinik bozulma gelişebilir ve yakın izlem
gereklidir (5,14-16). COVID-19 enfeksiyonunun tüm bu özellikleri SARS-CoV ve MERS-
CoV ile benzerlik taşımaktadır (16).

Sitokin Fırtınası

Uzun zamandır sitokinlerin viral enfeksiyonların seyri sırasında immünopatolojide
önemli bir rol oynadığına inanılmaktadır. Düzensiz ve aşırı bağışıklık tepkileri insan vücu-
dunda bağışıklık hasarına neden olabilir. Bazı kanıtlar COVID-19 hastalığı sırasında, bazı
hastalarda gözlenen şiddetli bozulmanın düzensiz ve aşırı sitokin salınımı ile yakından
ilişkili olduğunu göstermektedir. "Sitokin fırtınası" enfeksiyon ve diğer uyarılara yanıt
olarak aşırı sitokin salınımı ile ilgili genel bir terimdir. Patogenez karmaşıktır, ancak hem
lokal hem de sistemik düzeylerde proinflamatuvar sitokin üretiminin düzeni kaybolmuş-
tur. İnkübasyon döneminde ve hastalığın erken safhasında, nonspesifik semptomlarla
birlikte periferik kan lökosit ve lenfosit sayıları hafifçe azalır. Semptomların başlamasın-
dan yaklaşık 7 -14 gün sonra, inflamatuvar mediyatörlerin ve sitokinlerin belirgin artışı
ile sitokin fırtınası görülebilir. Ciddi sitokin aktivasyonu dalak dahil olmak üzere lenfoid
organların atrofisine neden olabilir ve lenfosit döngüsünü daha da bozabilir (8). Serum
sitokin düzeyleri artış derecesi mortalite oranı ile pozitif korelasyon gösterir. Sitokin
fırtınası, akciğer dışı çoklu organ yetmezliğinin klinik seyrini belirlemede de önemli bir
faktördür. Solunum yetmezliği olmayan bazı COVID-19 hastalarında görülen akciğer dışı
organ yetmezliği belirtilerinin inflamatuvar sitokin fırtınasının akciğer dışı doku ve organ-
lara zarar vermesinin bir sonucu olduğu düşünülmektedir (17).

COVID-19 ve Trombotik Komplikasyonlar

COVID-19, aşırı inflamasyon, hipoksi, immobilizasyon ve DIC nedeniyle venöz ve ar-
teriyel tromboembolik hastalıklara yatkınlık yaratmaktadır. Yoğun bakım hastaları trom-
botik komplikasyonlar açısından en yüksek risk grubudur. Pulmoner emboli (PE), derin
ven trombozu (DVT), iskemik inme ve miyokard enfarktüsü bu hastalarda sıklığı artan
komplikasyonlardır. Trombotik olaylar morbidite ve mortaliteyi artırmaktadır (18,19).

Kanıtlanmış COVID-19 pnömonisi olan, standart dozlarda tromboprofilaksi verilmiş
184 yoğun bakım hastasının incelendiği bir çalışmada trombotik olayların kümülatif in-
sidansı %31, BT anjiyo ve /veya ultrasonografi ile tanı konulmuş venöz tromboemboli
(VTE) tanısı %27, arteriyel trombotik olaylar ise %3,7 bulunmuştur. Pulmoner emboli
en sık görülen trombotik komplikasyon (%81) olarak saptanmıştır. Protrombin süresi-
nin (PT) 3 sn. veya aktive parsiyel tromboplastin (aPTT) süresinin 5 sn. spontan uzaması
trombotik komplikasyonlar için bağımsız risk faktörü olarak belirlenmiştir (18).

İtalya Milan'da doğrulanmış COVID-19 tanısı ile yatan 388 hastada tromboembolik
olaylar incelenmiştir. Tüm hastaların %7,7'sinde, yoğun bakım ünitesi (YBÜ) hastalarının
%27,6'sında ve servis hastalarının da %6,4'ünde tromboembolik bir olay gelişmiştir. Has-
taların yarısında tromboembolik olay yatışın ilk 24 saatinde gelişmiştir (20). COVID-19'lu

tromboprofilaksi alan yoğun bakım hastalarında pulmoner emboli oranı %20,6 bulunmuş olup, influenza hastalarında saptanan pulmoner emboli sıklığından (%7,5) iki katından daha yüksek olması dikkat çekicidir (21). Pulmoner emboli saptanan hastaların daha fazla mekanik ventilasyona ihtiyaç duyduğu görülmüştür (22). Asemptomatik, hafif COVID-19 enfeksiyonu olan veya ayaktan takip edilen hastalarda VTE riskine dikkat etmek gerekmektedir. Solunum sıkıntısı, oksijenasyonda ani bozulma veya hipotansiyonu olan hastalarda PE'nin erken teşhisi büyük önem taşımaktadır. Serum D-dimer değerlendirilmesinin yanı sıra venöz dopler ve yatak başı ekokardiyografi gibi önerilen görüntüleme teknikleri DVT ve/veya PE'nin araştırılması için yararlı olabilir (8).

D-dimer düzeyi, ağır hastalarda VTE'yi öngörmeye iyi bir indekstir. Antikoagülan tedavi aldıktan sonra, D-dimer seviyesinin azalması D-dimerin sadece trombozu tahmin etmekle kalmayıp aynı zamanda antikoagülanların etkinliğinin de izleminde faydalı olacağı anlamına gelebilir (23). COVID-19'a sekonder gelişen ağır inflamatuvar yanıt; hemostazda ciddi bir düzensizliğe sebep olarak azalmış trombosit sayısı, D-dimer gibi fibrin yıkım ürünlerinde artma ve azalmış fibrinojen düzeyi ile karakterize tüketim koagülopatisi de denilen DIC'e sebep olur (24).

Bazı yayınlar şiddetli COVID-19 hastalığında bildirilen inflamatuvar yanıtın, tipik ARDS veya sitokin fırtınası ile uyumlu olmadığına alttta yatan başka bir hastalık mekanizması mevcut olabileceğine dikkat çekmektedir. Fizyolojik ve patolojik kanıtlar, vasküler hastalığın COVID-19 patogenezinde katkıda bulunan önemli bir faktör olduğunu göstermektedir. Pulmoner şant ise artmış vazodilatasyon ve endotel disfonksiyonunun bir sonucudur. Başvuru anında çekilen bilgisayarlı tomografilerin incelendiği bir çalışmada hastaların %89'unda post-segmental vasküler genişleme saptanması bu görüşü desteklemektedir. Çalışmalarda ölü boşluk hacminin artmış olarak bulunması trombotik mikroanjyopati veya pulmoner emboliye bağlı vasküler trombozu düşündürmektedir. COVID-19 fizyopatolojisinde koagülasyon sistemi, endotel hasarı ve embolik olayların tespiti otopsi çalışmalarında da gösterilmiştir. Otopsilerde, akciğerde vasküler konjesyon da saptanmıştır (25,26).

COVID-19 ve Kardiyolojik Bulgular

COVID-19'da kardiyak tutulumun kesin mekanizması halen araştırılmaktadır. Ancak birkaç mekanizma kardiyovasküler komplikasyonlarla ilişkili bulunmuştur (27):

1. Doğrudan miyokard hasarı- SARS-CoV-2'nin ACE2'ye bağlanması, ACE2 sinyal yollarında değişikliğe neden olarak akut miyokard hasarına yol açabilir.
2. Sistemik inflamasyon-COVID-19'un daha şiddetli formları, akut sistemik inflamatuvar yanıt ve sitokin fırtınası ile karakterizedir, bu durum çoklu organ yetmezliğine yol açarak birden fazla organın hasarına neden olabilir.
3. Değişen miyokardiyal arz-talep oranı- Akut solunum yolu hastalığının neden olduğu hipoksiyle birlikte sistemik enfeksiyonla ilişkili artmış kardiyometabolik talep miyokardiyal oksijen arz-talep ilişkisini bozabilir ve akut miyokardiyal yaralanmaya yol açabilir.

4. Plak rüptürü ve koroner tromboz- Sistemik inflamasyonun yanı sıra koroner kan akımının artması, akut miyokard enfarktüsüyle sonuçlanan plak rüptürünü hızlandırabilir. Sistemik inflamasyonun yarattığı protrombotik ortam riski daha da artırır.
5. Çeşitli tedavilerin yan etkileri- COVID-19'u tedavi etmeyi amaçlayan çeşitli antiviral ilaçlar, kortikosteroidler ve diğer tedavilerin de kardiyovasküler sistem üzerinde zararlı etkileri olabilir.
6. Elektrolit dengesizlikleri- Herhangi bir kritik sistemik hastalıkta, özellikle alta yatan kalp hastalığı varsa elektrolit dengesizlikleri meydana gelebilir ve aritmileri artırabilir. SARS-CoV-2'nin renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi ile etkileşimi nedeniyle COVID-19'da hipokalemi gelişebilir. Hipokalemi, çeşitli taşiaritmilere yatkınlığı artırır.

Akut miyokard hasarı COVID-19'da en sık tarif edilen kardiyak komplikasyondur. Çin'de yapılan bir çalışmada kardiyak hasarlanma insidansı %8 olarak bildirilmiştir. Yoğun bakım hastalarında bu oran yükselmektedir. Taşı- ve bradi-aritmilerin meydana geldiği bilinmektedir. COVID-19'lu 138 Çinli hastada %16,7 aritmi insidansı bildirilmiştir. Aritmi insidansı YBÜ gerekmeyenlerde (%8,9) YBÜ'ne kabul edilenlere göre (%44,4) çok daha düşüktür (27).

COVID-19'da elektrokardiyografik veya ekokardiyografik bulgularla birlikte artmış kardiyak troponin (Hs-TnI) seviyesi, miyokardiyal hasarlanmanın göstergesidir. Ayrıca, yüksek troponin seviyeleri ağır COVID-19 ile ilişkilidir. Hs-TnI'daki artış, diğer enflamatuvar biyobelirteçlerle (D-dimer, ferritin, interlökin-6, laktat dehidrojenaz) birlikte yükselir. COVID-19 nedeniyle hastanede yatan hastaların %7,2'sinde ve YBÜ hastalarının %22'sinde kardiyak hasar ve EKG değişiklikleri bildirilmiştir. Ağırlıklı olarak kardiyak semptomlarla başvuran hastaların raporları, viral miyokardit veya stres kardiyomiyopatisini düşündürmektedir. Öncesinde koroner arter hastalığı olmadığı bilinen hastada, şiddetli solunum sıkıntısı, genişlemiş sol ventrikül çapı, sol ventrikül fonksiyonunda azalma ve fulminan miyokardit olması bu durumun yüksek troponin I ve NT-proBNP ile birlikteliği COVID-19'un kardiyak hasarlanmaya neden olduğunu düşündürmektedir. Benzer olgular, daha önce influenza ve diğer viral hastalıklarda da bildirilmiştir (28-30).

COVID-19 ve Nörolojik Bulgular

Yeni bir virüs olan SARS-CoV-2, santral sinir sistemini (SSS) de etkilemektedir. Hastalığın nörolojik etkilerini inceleyen çalışmalar henüz yeterli değildir. Diğer altı koronavirüs gibi SARS-CoV-2'nin de nörotropik olduğu ileri sürülmüştür. Virüs girişinin anahtarı, beynin hem nöronlarında hem de glial hücrelerinde eksprese edilen ACE2 reseptörleridir. Koronavirüsler, doğrudan enfeksiyon yolları (kan dolaşımı yolları ve nöron yolları), hipoksi, bağışıklık hasarı, ACE2 ve diğer mekanizmalar yoluyla sinir hasarına neden olabilir. Ayrıca, koronavirüsler sinir sistemine doğrudan koku alma siniri içinden de girebilir. SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile ilişkili sistemik inflamasyon, beyin homeostazını ciddi şekilde bozar, nöral hücrelerin ölümüne neden olur ve kan beyin bariyerini tehlikeye atar. Beyin sapının enfeksiyonu, solunum ve kardiyovasküler regülasyon ile ilişkili ke-

mosensör sinir hücrelerini ve solunum merkezinin nöronlarını etkileyebilir. Hipoksinin mevcut nöroinflamasyonla kombinasyonu hipokampal ve kortikal bölgelere zarar vererek virüsün nöropsikiyatrik etkilerine neden olabilir. Akut ensefalit, beyin parankiminde baş ağrılarında nöbetlere kadar değişen semptom çeşitliliğine neden olan inflamatuvar bir durum ortaya çıkarır. Toksik ensefalopati, deliryum ve koma gelişebilir (31). Wang ve ark. anormal D-Dimer ve trombositlerle birlikte pıhtılaşma anormalliklerinin ve virüs aracılı sitokin fırtınasının akut serebrovasküler olay (SVO) gelişme olasılığını artırdığını öne sürmüşlerdir (32). Wuhan’da hastaneye yatırılan COVID-19 hastalarının %24,8’inde en sık baş dönmesi ve baş ağrısı olmak üzere, ataksi, nöbet ve diğer SSS semptomlarının geliştiğini göstermişlerdir. İskemik ve hemorajik SVO tipleri görülmekle birlikte, iskemik inme daha yaygın olarak saptanmıştır (33). COVID-19’a bağlı ARDS nedeniyle YBÜ’nde yatan hastaların %14’ünde nörolojik bulgular kaydedilmiştir. En sık konfüzyon (%65) ve ajitasyon (%69) görülmüştür (34). Anozmi COVID-19 pozitifliği olan hastaların bir kısmında kaydedilmiştir. Ayrıca, anozmi olan hastalarda ateş, öksürük ve nefes darlığı gibi semptomların oranı daha fazladır. Hafif ve orta dereceli COVID-19 tanılı 417 hastanın %85,6’sında koku bozukluğu, %88,8’inde tat bozukluğu olduğu görülmüştür (35,36).

Tablo 3. COVID-19’da raporlanan majör nörolojik anormallikler (37).

<p>Santral sinir sistemi anormallikleri (çoğunlukla inflamasyon aracılı)</p> <ul style="list-style-type: none"> -Baş ağrısı -AMS (Altered Mental Status) -Deliryum -SVO (iskemik ve hemorajik) -Nöbetler -İskemik toksik ensefalopati -Akut ensefalit -Meningit -Dysexecutive sendrom
<p>Periferik Sinir Sistemi Anormallikleri (çoğunlukla immün aracılı)</p> <ul style="list-style-type: none"> -Koku alamama/koku almada azalma -Tat alamama/tat almada azalma -Akut miyelit -Guillain-Barre Sendromu -Miller Fisher Sendromu -Polinöritis
<p>Kas-iskelet sistemi anormallikleri (direkt hasar)</p> <ul style="list-style-type: none"> -Atoni -Parezi

COVID-19 ve Gastrointestinal Sistem Bulguları

Pandeminin erken dönemlerinde bilinmeyen sindirim sistemi bulguları ilerleyen süreçte hastalığın daha iyi tanınmaya başlaması, vaka sayılarının artması ve mevsim değişikliğiyle birlikte dikkat çekici olmuştur. COVID-19 hastalarının %20’sinde viral RNA

solunum sisteminde negatifleştikten sonra bile GIS’de pozitif olarak saptanmıştır. Bu nedenle, COVID-19’un solunum yolu enfeksiyonu geçtikten sonra bile GIS’de uzun süreli değişiklikler meydana getirebileceği düşünülmektedir. GIS bulguları nadir değildir solunum semptomları ile birlikte bulunabileceği gibi tipik COVID-19 fenotipinden önce de gözlenmeye başlayabilir. İnflamatuvar barsak hastalıklarını taklit eder şekilde sadece GIS semptomları ile seyreden hastalar olabilir ve bu durum tanı gecikmesi ve enfeksiyöz hastaların uygun olmayan yönetimine neden olabilir (9,38). COVID-19 hastaları arasında, GIS semptomları, çoğu hastada ateş ve pulmoner semptomlara kıyasla daha az sıklıkta görülür (39,40). GIS semptomlarının %40-50 sıklıkta olduğunu bildiren çalışma sonuçlarına göre, bulantı (%17,3), ishal (%12,9), anoreksi (%12,2), karın ağrısı (%5,8) ve dispepsi (%5) görülebilmektedir (9). Anoreksinin en sık gözlenen GIS semptomu olduğunu bildiren yayınlar da mevcuttur. Hastalarda gözlenen iştahsızlık, bulantı, kusma ve ishalin tedavide kullanılan ilaçlara bağlı olabileceği de belirtilmektedir. Antibiyotiklerin neden olduğu bağırsak mikrobiyotası bozulması da sindirim semptomlarını alevlendirebilir. COVID-19 hastalarının dışkı örneklerinden SARS-CoV-2’nin izolasyonu dışkı yoluyla da yayılma olasılığını düşündürmektedir (41).

COVID-19 ve Dermatolojik Bulgular

COVID-19’un en sık görülen deri bulgusu makülopapüler ekzantem olup, %36,1 hastada ortaya çıkmıştır. Diğer deri bulguları arasında papuloveziküler döküntü (%34,7), ürtiker (%9,7), ağrılı akral kırmızı-mor papüller (%15,3), retiküler lezyonlar (%2,8) ve pe-teşiler (%1,4) bulunmaktadır. Lezyonların çoğunluğu gövdede (%66,7) lokalize olmuş, ancak hastaların %19,4’ünde ise el ve ayaklarda deri bulguları görülmüştür. Deri lezyonları, hastaların %12,5’inde solunumsal semptomların başlamasından veya COVID-19 tanısından önce meydana gelmiştir ve lezyonlar 10 gün içinde tüm hastalarda kendiliğinden iyileşmiştir. Çalışmaların çoğu COVID-19 şiddeti ile cilt lezyonları arasında korelasyon olmadığını bildirmiştir (42).

Morbidite ve Mortalite

Hipertansiyon, diabetes mellitus ve kardiyovasküler bozukluklar COVID-19 hastalarında altta yatan en sık ko-morbiditelerdir. Yaşlı bireylerin COVID-19’dan ölme riski daha yüksektir. Ölüm oranı, 60 yaş üzerindeki bireylerde 40 yaşın altındaki gençlere göre daha yüksektir (43). En yüksek mortalite oranları %14,8 ile 80 yaş üstü bireylerde görülmüştür. Yüksek riskli gruplar ve yaşa bağlı vaka ölüm oranları Tablo 4’te gösterilmektedir. Her ne kadar yaşlılık ve komorbiditeler ağır hastalık için yüksek risk oluştursa da genç ve sağlıklı kişiler de risk altındadır. Veriler sigara içiminin COVID-19 için risk faktörü olduğunu düşündürmektedir. Sigara içenlerin şiddetli semptomlara sahip olma olasılığı daha yüksektir. Sigara içenler daha çok YBÜ’ne kabul edilmiş ve mekanik ventilasyona daha çok ihtiyaç duymuştur. COVID-19 yüksek mortalite hızlarına rağmen, SARS-CoV veya MERS-CoV’dan daha düşük vaka ölüm oranına sahiptir. Fatalite hızı SARS salgınında %11, MERS-CoV’da %35-50 arasında iken, DSÖ’nün Çin Halk Cumhuriyeti’ne ait COVID-19 raporuna göre fatalite hızı %3,8 olarak bildirilmiştir. Ülkemizde 02 Mayıs 2020 tarihi itibarıyla bu hız %2,6’dır (6,13,16,44).

Tablo 4. Komorbid hastalıklar ve yüksek riskli grupta fatalite hızları (6).

Yaş (fatalite hızı %)	Eşlik eden hastalık (fatalite hızı %)
60-70 (4)	Kardiyovasküler hastalık (10,5)
>70-80 (8)	Diyabet (7,3)
>80 (15)	Kronik solunum yolu hastalığı (6,3)
	Kanser (5,6)

Radyolojik Bulgular

Görüntüleme bulgularında genellikle her iki akciğerin de dahil olduğu iki taraflı, çok odaklı, düzensiz gölgeler, buzlu cam opasiteleri ve konsolidasyonlar görülmektedir. İlk başvuruda hafif ve orta dereceli hastaların %17,9'unda, şiddetli hastaların ise %2,9'unda radyolojik anormallik gözlenmemiştir (14).

Laboratuvar Bulguları

Hastaların çoğunda total hücre sayısı normal olmakla birlikte, üçte birinde lökopeni görülebilir, ancak lökositoz nadirdir. Lenfopeni bu hastalarda yaygın olarak görülmektedir. Prokalsitonin seviyeleri tipik olarak yükselmez ve yüksek seviyelerin varlığı, bakteriyel bir enfeksiyon şüphesini akla getirmelidir (6,14,23). (Tablo 6).

Tablo 5. COVID-19 enfeksiyonunda gözlenen yaygın laboratuvar anormallikleri.

Lenfopeni
Kreatinin yüksekliği
AST/ALT/Bilirubin yüksekliği
CRP artışı, LDH artışı
Ferritin yüksekliği
D-dimer artışı

AST: Aspartat aminotransferaz; ALT: Alanin aminotransferaz; LDH: Laktat dehidrojenaz; CRP: C-reaktif protein.

Pandemi döneminde, hasta acil servise ateş ve solunum sistemi şikayetleri ile başvurduğunda COVID-19 hastalığı açısından şüphelidir. Hekim klinik işaretlere dikkat etmeli, vaka tanımına göre hastayı sınıflandırmalı, erken evrede örnekleme, izolasyon ve tedaviyi başlatmalıdır. Hastaların klinik şiddetinin belirlenmesi hastanın ev izolasyonu, hastane/yoğun bakım yatışı kararının doğru verilebilmesi açısından önemlidir. Bu karar; gereksiz yatak ve mekanik ventilasyon doluluğunun önüne geçmek, sağlık çalışanı ve toplum bulaşını engellemek adına hızlı ve doğru verilmelidir. Sağlık Bakanlığı klinikte olması ve kesin vaka gruplarını, komplike olmamış hasta, hafif ve ağır pnömoni formlarını, hastane ve yoğun bakım yatış kriterlerini açık bir şekilde tanımlamıştır (13,44).

Vaka Tanımı

Olası Vaka:

A

Ateş, öksürük, nefes darlığı, boğaz ağrısı, baş ağrısı, kas ağrıları, tat ve koku alma kaybı veya ishal belirti ve bulgularından en az biri ve klinik tablonun başka bir neden/hastalık ile açıklanamaması ve semptomların başlamasından önceki 14 gün içerisinde kendi veya yakın temasının hastalık açısından yüksek riskli bölgede bulunma öyküsü veya

B

Ateş, öksürük, nefes darlığı, boğaz ağrısı, baş ağrısı, kas ağrıları, tat ve koku alma kaybı veya ishal belirti ve bulgularından en az biri ve semptomların başlamasından önceki 14 gün içerisinde doğrulanmış COVID-19 vakası ile yakın temas eden veya

C

Ateş ve ağır akut solunum yolu enfeksiyonu belirti ve bulgularından en az biri (öksürük ve solunum sıkıntısı) ve hastanede yatış gerekliliği varlığı (SARI)* ve klinik tablonun başka bir neden/hastalık ile açıklanamaması.

*SARI (Severe Acute Respiratory Infections-Ağır Akut Solunum Yolu Enfeksiyonları) son 14 gün içinde gelişen akut solunum yolu enfeksiyonu olan bir hastada, ateş, öksürük ve dispne, takipne, hipoksemi, hipotansiyon, akciğer görüntülemesinde yaygın radyolojik bulgu ve bilinç değişikliği nedeniyle hastaneye yatış gerekliliği veya

D

Ateş, öksürük, nefes darlığı, boğaz ağrısı, baş ağrısı, kas ağrıları, tat ve koku alma kaybı veya ishal belirti ve bulgularından en az ikisinin bir arada olması ve bu durumun başka bir neden/hastalık ile açıklanamaması.

Kesin Vaka:

Olası vaka tanımına uyan olgulardan moleküler yöntemlerle SARS-CoV-2 saptanan olgular.

Komplike Olmamış Hasta

- Ateş, kas/eklem ağrıları, öksürük ve boğaz ağrısı gibi bulguları olup solunum sıkıntısı olmayan (solunum sayısı <24 , $SpO_2 > \%93$ oda havasında) ve
- Altta yatan ko-morbid (kardiyovasküler hastalıklar, DM, HT, kanser, kronik akciğer hastalıkları başta olmak üzere diğer immünsüpresif durumlar) hastalığı olmayan ve 50 yaş altında olan ve
- Başvuruda alınmış kan tetkiklerinde kötü prognostik ölçütü (kan lenfosit sayısı $<800/\mu l$ veya CRP $> 10 \times$ Normal değer in üst sınırı veya ferritin $>500ng/ml$ veya D-Dimer $>1000 ng/ml$, vb.) bulunmayan ve
- Akciğer filmi ve/veya akciğer tomografisi normal olan hastalar

Hafif Seyirli Pnömoni

- Ateş, kas/eklem ağrıları, öksürük ve boğaz ağrısı gibi bulguları olup, solunum sayısı <30 /dakika olan, oda havasında SpO_2 düzeyi $\%90$ üzerinde olan ve
- Akciğer grafisinde veya tomografisinde hafif pnömoni bulgusu olan hastalar Hafif seyirli pnömoni (ağır pnömoni bulgusu olmayan) olarak değerlendirilir.

Ağır Pnömoni

- Ateş, kas/eklem ağrıları, öksürük ve boğaz ağrısı gibi bulguları olup, takipnesi (≥ 30 /dakika) mevcut, oda havasında SpO_2 düzeyi $\%90$ altında olan ve
- Akciğer grafisinde veya tomografisinde bilateral yaygın pnömoni bulgusu saptanan hastalar

Pandemi döneminde hasta ateş, öksürük ve nefes darlığı ile başvurduğunda, COVID-19 enfeksiyonu için şüphelidir. Hekim klinik işaretlere dikkat etmeli, erken evrede örnekleme almalı, izolasyon ve tedaviyi başlatmalıdır. Hastaların klinik şiddetinin belirlenmesi ev izolasyonu, hastane/yoğun bakım yatışı kararının verilmesi açısından önemlidir. Bu karar; gereksiz yatak ve mekanik ventilasyon doluluğunun önüne geçmek, sağlık çalışanı ve toplum bulaşını engellemek adına hızlı ve doğru verilmelidir.

Hastane Yatışı Gereken Hastalar

Bazı hastalarda hastalığın ağır seyretme ve komplikasyon gelişme riski yüksektir ve bu nedenle özellikle bu hastaların hastaneye yatırılarak izlenmesi önerilmektedir. Hastane yatışı gereken hastalar ve yoğun bakım ihtiyacı açısından değerlendirilmesi gereken hastalar Tablo 6 ve 7'de gösterilmiştir (44).

Tablo 6. Hastane yatışı gereken hastalar (44).

- 50 yaşın üzerinde olanlar
- Alta yatan hastalığı olanlar (kardiyovasküler hastalıklar, DM, HT, kanser, kronik akciğer hastalıkları, immunsupresif durumlar)
- Ağır pnömoni ölçütü bulunanlar (solunum sıkıntısı, takipne (≥ 30 /dk), $SpO_2 < \%90$, akciğer görüntülemesinde bilateral yaygın tutulumu olanlar)
- Hipotansiyon ($<90/60$ mmHg, ortalama kan basıncı <65 mmHg), taşikardi (> 100)
- Sepsis, septik şok
- Miyokardit, akut koroner sendrom, aritmi
- Akut böbrek hasarı
- Başvuruda alınmış kan tetkiklerinde kötü prognostik ölçütü (kan lenfosit sayısı $<800/\mu l$ veya serum CRP >10 x Normal değer in üst sınırı veya ferritin >500 ng/ml veya D-Dimer >1000 ng/ml, vb.) saptananlar

Tablo 7. Yoğun bakım ihtiyacı açısından değerlendirilmesi gereken hastalar (44).

- Dispne ve solunum distresi
- Solunum sayısı ≥ 30 /dk
- $PaO_2/FiO_2 < 300$
- Oksijen ihtiyacı izlemde artış
- 5 L/dk oksijen tedavisine rağmen $SpO_2 < \%90$ veya $PaO_2 < 70$ mmHg
- Hipotansiyon (sistolik kan basıncı < 90 mmHg ve olağan SKB'dan 40 mmHg'dan fazla düşüş ve ortalama arter basıncı < 65 mmHg, taşikardi > 100 /dk)
- Akut böbrek hasarı, akut karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk, konfüzyon, akut kanama diyatezi gibi akut organ disfonksiyonu gelişimi ve immünsüpresyonu olan hastalar
- Troponin yüksekliği ve aritmi
- Laktat > 2 mmol
- Kapiller geri dönüş bozukluğu ve cutis marmoratus gibi cilt bozukluklarının varlığı

COVID-19 sadece birkaç ay önce ortaya çıkmıştır ve bu hastalıktan iyileşen hastaların uzun vadeli sonuçlarını tahmin etmek için henüz çok erkendir. Bununla birlikte, SARS-CoV-2 ile önemli ölçüde benzerlik gösteren SARS-CoV ile ilgili önceki deneyimlerden önemli mesajlar çıkarılabilir. COVID-19'dan iyileşen hastaların dikkatli takibi, bu hastalığın uzun vadeli etkisini anlamak ve bu hastaları gelecekteki potansiyel hastalık komplikasyonlarından korumak için önemlidir.

KAYNAKLAR

1. 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; 323:1061-9.
2. 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.
3. Jiang F, Deng L, Zhang L, Cai Y, Cheung CW, Xia Z. Review of the Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *J Gen Intern Med* 2020; 35:1545-9.
4. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports July 2020. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>.
5. Zhou M, Zhang X, Qu J. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a clinical update. *Front Med* 2020; 14:126-35.
6. Varghese GM, John R, Manesh A, Karthik R, Abraham OC. Clinical management of COVID-19. *Indian J Med Res* 2020; 151:401-10.
7. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med* 2020; 26:450-2.
8. 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; 95:834-47.
9. Smyk W, Janik MK, Portincasa P, Milkiewicz P, Lammert F, Krawczyk M. COVID-19: focus on the lungs but do not forget the gastrointestinal tract. *Eur J Clin Invest* 2020; e13276. doi: 10.1111/eci.13276.
10. Tobin MJ, Laghi F, Jubran A. Why COVID-19 Silent Hypoxemia is Baffling to Physicians. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 202:356-60.
11. Li X, Ma X. Acute respiratory failure in COVID-19: is it "typical" ARDS? Version 2. *Crit Care* 2020; 24:198. doi:10.1186/s13054-020-02911-9

12. Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2020; 41:145-51.
13. T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Genel Bilgiler, Epidemioloji ve Tanı. 29 Haziran 2020, Ankara.
14. 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; 382:1708-20.
15. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis* 2020; 34:101623.
16. 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.
17. Ye Q, Wang B, Mao J. The Pathogenesis and Treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect* 2020; 80:607-13.
18. Klok FA, Kruijff 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; 191:145-7.
19. Poyiadji N, Cormier P, Patel PY, Hadied M, Bhargava P, Khanna K, et al. Acute Pulmonary Embolism and COVID-19. *Radiology* 2020; 201955. doi:10.1148/radiol.2020201955
20. Lodigiani C, Lapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res* 2020; 191:9-14.
21. Poissy J, Goutay J, Caplan M, Parmentier E, Duburcq T, Lassalle F et al. Pulmonary Embolism in COVID-19 Patients: Awareness of an Increased Prevalence. *Circulation* 2020; 142:184-6.
22. Grillet F, Behr J, Calame P, Aubry S, Delabrousse E. Acute Pulmonary Embolism Associated with COVID-19 Pneumonia Detected by Pulmonary CT. *Radiology* 2020; 201544. doi: 10.1148/radiol.2020201544.
23. 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; 18:1421-4.
24. Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, Grasselli G, Novembrino C, Chantarangkul V, et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in Intensive Care Unit: A Report of Thromboelastography Findings and other Parameters of Hemostasis. *J Thromb Haemost* 2020; 18:1738-42.
25. Leisman DE, Deutschman CS, Legrand M. Facing COVID-19 in the ICU: vascular dysfunction, thrombosis, and dysregulated inflammation. *Intensive Care Med* 2020; 46:1105-8.
26. Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, Li G, Quincy Brown J, Vander Heide RS, et al. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans. *Lancet Respir Med* 2020; 8:681-6.
27. Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes Metab Syndr* 2020; 14:247-50.
28. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Followup. *Journal of the American College of Cardiology. J Am Coll Cardiol* 2020; 75:2950-73.
29. Zeng JH, Liu YX, Yuan J, Wang FX, Wu WB, Li JX, et al. First case of COVID-19 infection with fulminant myocarditis complication: case report and insights. *Infection* 2020; 1-5. doi:10.1007/s15010-020-01424-5
30. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, Sayer G, Griffin JM, Masoumi A, et al. COVID-19 and Cardiovascular Disease. *Circulation* 2020; 141:1648-55.
31. Wu Y, Xu X, Chen Z, Duan J, Hashimoto K, Yang L, et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun* 2020; 87:18-22.

32. Wang Y, Wang Y, Chen, Y, Qin Q. 2020. Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures. *J Med Virol* 2020; 92:568-76.
33. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurological manifestations of hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020; 77:1-9.
34. Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C, et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N Engl J Med* 2020; 382:2268-70.
35. Bagheri SHR, Asghari AM, Farhadi M, et al. Coincidence of COVID-19 epidemic and olfactory dysfunction outbreak. *medRxiv* 2020. 10.1101/2020.03.23.20041889
36. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, 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; 277:2251-61.
37. Sheraton M, Deo N, Kashyap R, Surani S. A Review of Neurological Complications of COVID-19. *Cureus* 2020; 12:e8192.
38. Kopel J, Perisetti A, Gajendran M, Boregowda U, Goyal H. Clinical Insights into the Gastrointestinal Manifestations of COVID-19. *Dig Dis Sci* 2020; 65:1932-9.
39. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature* 2020; 579:265-9.
40. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020;395: 507-13.
41. 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.
42. Sachdeva M, Gianotti R, Shah M, Bradanini L, Tosi D, Veraldi S. Cutaneous manifestations of COVID-19: Report of three cases and a review of literature. *J Dermatol Sci* 2020; 98:75-81.
43. Sahu KK, Mishra AK, Lal A. COVID-2019: update on epidemiology, disease spread and management. *Monaldi Arch Chest Dis* 2020; 90. doi:10.4081/monaldi.2020.1292
44. T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Erişkin Hasta Tedavisi. 18 Temmuz 2020, Ankara.

Ülkemizde coronavirus disease 19 (COVID-19)'un tedavisi, Sağlık Bakanlığının Koronavirüs Bilim Kurulu önerileriyle hazırlanan ve gelişmeler doğrultusunda güncellenen "COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Rehberi" önerileri doğrultusunda yapılmaktadır (1). Rehberde kullanılması önerilen ilaçların tümü endikasyon dışı ilaç kullanımı çerçevesinde Sağlık Bakanlığı onayı ile kullanılmaktadır. Tüm dünyada da COVID-19'un tedavisi ve profilaksisi için önerilen kanıta dayalı bir tedavi rejimi henüz yoktur. Ancak çok sayıda randomize kontrollü çalışma yürütülmekte ve planlanmaktadır.

COVID-19, asemptomatik olabileceği gibi, ağır solunum yetmezliği tablosu ile seyredebilmektedir. Hastaların tedavisi klinik tabloya göre yapılmaktadır. National Institute of Health (NIH) Kılavuzu, hastalık şiddetine göre COVID-19'u 5 kategoride sınıflamaktadır (2):

- 1) Asemptomatik veya presemptomatik enfeksiyon: SARS-CoV-2 için moleküler veya antijen testi pozitif olup semptomu olmayan hastalardır.
- 2) Hafif hastalık: Ateş, öksürük, boğaz ağrısı, iştahsızlık, baş ağrısı, kas ağrısı gibi COVID-19 semptomları olup, nefes darlığı veya anormal akciğer görüntülemesi olmayan hastalardır.
- 3) Orta hastalık: Klinik değerlendirme veya görüntüleme ile alt solunum yolu hastalığı bulgusu olan hastalardır. Oda havasında pulse oksijen saturasyonu (SpO_2) \geq %94'dür.
- 4) Ciddi hastalık: Akciğer infiltratları %50'nin üzerinde, solunum sayısı $> 30/dk.$, oda havasında $SpO_2 < %94$, parsiyel arteriyel oksijen basıncının inspire edilen havadaki oksijen fraksiyonuna oranı ($PaO_2\%FiO_2$) < 300 mmHg'dir.
- 5) Kritik hastalık: Solunum yetmezliği, septik şok ve/veya çoklu organ yetmezliği olmasıdır.

Temel özellikleri benzer olmakla birlikte, Sağlık Bakanlığı COVID-19 rehberinde önerilen sınıflama biraz daha ayrıntılı olup, hastalık 4 kategoride sınıflandırılmıştır (1):

- 1) Asemptomatik hastalık: SARS-CoV-2 için moleküler veya antijen testi pozitif olup semptomu olmayan hastalardır.
- 2) Komplike olmamış hastalık:

- a. Hastaların ateş, öksürük, boğaz ağrısı ve kas/eklem ağrıları gibi bulguları olup solunum sıkıntısı yoktur (solunum sayısı $< 24/\text{dk.}$, $\text{SpO}_2 > \% 93$ oda havasında) ve
 - b. Altta yatan ko-morbid (diabetes mellitus, hipertansiyon, kanser, kronik akciğer hastalıkları, kardiyovasküler hastalıklar başta olmak üzere diğer immünsüpresif durumlar) hastalığı yoktur ve 50 yaş altındadır ve
 - c. Başvuruda alınmış kan tetkiklerinde kötü prognostik ölçütü (kan lenfosit sayısı $< 800/\mu\text{l}$ veya veya C-reaktif protein (CRP) $> 10 \times$ normal değer in üst sınırı veya ferritin $> 500 \text{ ng/ml}$ veya D-Dimer $> 1000 \text{ ng/ml}$ vb.) yoktur ve
 - d. Akciğer filmi ve/veya akciğer tomografisi normaldir.
- 3) Hafif-Orta Pnömoni
- a. Hastaların ateş, öksürük, boğaz ağrısı ve kas/eklem ağrıları gibi bulguları mevcut olup solunum sayısı $< 30/\text{dk.}$, oda havasında SpO_2 düzeyi $> \%90$ ve
 - b. Akciğer grafisinde veya tomografisinde hafif-orta pnömoni bulgusu görülür.
- 4) Ağır Pnömoni
- a. Hastaların ateş, öksürük, boğaz ağrısı, kas/eklem ağrıları gibi bulguları ve takipnesi (solunum sayısı $\geq 30/\text{dk.}$) mevcuttur, oda havasında SpO_2 düzeyi $< \%90$ ve
 - b. Akciğer grafisinde veya tomografisinde bilateral yaygın pnömoni bulgusu görülür.

Bu iki sınıflama karşılaştırıldığında, asemptomatik hastalık tablosu her iki sınıflamada da vardır. Komplike olmamış hastalık hafif hastalık tablosuna; hafif-orta pnömoni orta hastalık tablosuna; ağır pnömoni ise ciddi ve kritik hastalık tablolarına karşılık gelmektedir.

Kitabın bu bölümünde, asemptomatik enfeksiyon, hafif ve orta şiddetteki hastalık tedavisine yer verilecek ve genel olarak COVID-19'un tedavisinde kullanılan ilaçlardan ve tedavi sırasındaki ve sonrasındaki izlemden bahsedilecektir. Ciddi ve kritik hastalık tablolarına yaklaşım ise yoğun bakımda tedavi bölümünde anlatılacaktır.

COVID-19 Tedavisi

COVID-19 hastalarının hangi tedaviyi alacakları ve nerede takip edilecekleri hastalık tablosuna göre değişkenlik göstermektedir. Öncelikli olarak aşağıdaki özellikleri taşıyan, hastalığın ağır seyretme ve komplikasyon gelişme riski yüksek olan hastalar yatırılarak tedavi edilmelidir (1):

- 50 yaşın üzerinde olanlar,
- Alta yatan hastalığı olanlar (diabetes mellitus, hipertansiyon, kronik akciğer hastalıkları, kardiyovasküler hastalıklar, immünsüpresif durumlar),
- Ağır pnömoni ölçütü bulunanlar (solunum sıkıntısı, solunum sayısı $\geq 30/\text{dk.}$), $\text{SpO}_2 < \%90$, akciğer görüntülemesinde bilateral yaygın tutulumu olanlar),

- Hipotansiyon (< 90/60 mmHg, ortalama kan basıncı < 65 mmHg, kalp hızı > 100/dk.),
- Sepsis, septik şok,
- Myokardit, akut koroner sendrom, aritmi,
- Akut böbrek hasarı,
- Başvuruda alınmış kan tetkiklerinde kötü prognostik ölçütü (kan lenfosit sayısı < 800/μl veya serum CRP > 10 x normal değerin üst sınırı veya ferritin > 500 ng/ml veya D-Dimer > 1000 ng/ml) saptananlar.

Hastanın klinik tablosuna göre önerilen tedavi yaklaşımı şu şekilde özetlenebilir:

Asemptomatik veya Presemptomatik Enfeksiyon:

Asemptomatik SARS-CoV-2 enfeksiyonu tanımlanmıştır, ancak ne sıklıkta görüldüğü net olarak bilinmemektedir. Zamanla virolojik testlerin yaygın yapılmasıyla ve antikor testleriyle gerçek prevalansın saptanması mümkün hale gelebilecektir. Hastaların bir kısmında görüntüleme pnömonik infiltrasyonların varlığı da gösterilmiştir. Hastaların bir kısmı asemptomatik kalmaya devam ederken bir kısmı ilerleyip semptomatik hastalık haline de dönüşebilmektedir. Günümüzde asemptomatik olup, COVID-19 PCR testi pozitif saptanmış bireylere hidrosiklorokin başlanmasını güçlü bir şekilde destekleyen bilimsel veriler bulunmamaktadır. Ancak tedaviye erken başlamanın daha etkili olduğuna ilişkin genel bilgilere dayanarak, hastayı değerlendiren hekimin uygun bulması halinde ve yan etkiler konusunda dikkatli olunması kaydıyla bu hastalara hidrosiklorokin başlanabilir. T.C. Sağlık Bakanlığı Rehberi 5 gün süreyle hidrosiklorokin (2x200 mg) ve/veya 5 gün süreyle Favipiravir (ilk gün 2x1600 mg yükleme, sonraki 4 gün 2x600 mg idame) kullanılmasını önermektedir. Eğer tedavi başlanmayacaksa bu hasta grubu evde 2 hafta süreyle izole edilerek izlenebilir (1). NIH kılavuzu bu grup hastalarda tedavi önermemektedir (2).

Hafif Hastalık:

Hafif hastalık tablosuna sahip hastalarda tedavi gerekliliği tartışmalıdır. Ancak Sağlık Bakanlığı Rehberi 5 gün süreyle 2x200 mg hidrosiklorokin kullanılmasını önermektedir (1). Hastanın yaşı 50 yaş altında ve altta yatan hastalık yoksa yatış yapılmaksızın evde izole edilerek izlenebilir. Bu hasta grubunda klinikte bozulma olabileceği unutulmamalı ve hastalar uyarılmalıdır. Evde izolasyonu sağlayamayacak veya kendi klinik durumunu gözlemleyemeyip kötüleşme halinde hastaneye başvuramayacak hastalar yatırılarak izlenmelidir. Klinik bozulma sıklıkla hastalığın ikinci haftasında olmaktadır. Evde takibe alınan hastalar nefes darlığı gelişmesi, ateşin düşmemesi gibi durumlarda mutlaka hastaneye başvurmaları konusunda uyarılmalı ve tedaviye hastanede yatırılarak devam edilmelidir. NIH kılavuzunda bu grup hastalarda elde edilen veriler yeterli olmadığı için tedavi verilip verilmeyeceği konusu net değildir (2).

Orta Hastalık:

Bu hasta grubu solunum yetmezliği olmaksızın hafif-orta pnömonisi olan hasta grubudur. Elli yaş altında, altta yatan komorbid hastalığı olmayan, başvuruda alınmış kan tetkiklerinde kötü prognostik ölçütü (kan lenfosit sayısı < 800/μl veya serum CRP >10

x normal değerin üst sınırı veya ferritin > 500ng/ml veya D-Dimer > 1000 ng/ml, vb.) bulunmayan ve SpO₂ > %93 olan hastalar, hastane dışında izolasyon önerisi ile tedavi edilebilirler.

Sağlık Bakanlığı Rehberi bu hastalara 5 gün süreyle hidroklorokin ve/veya favipiravir verilmesini önermektedir. Hidroklorokin günde 2x200 mg kullanılırken, favipiravir birinci gün 2x1600 mg yükleme dozu ardından 4 gün 2x600 mg idame dozunda önerilmektedir. Hidroklorokin tedavisi altında pnömoni bulguları ilerleyen ve kliniği ağırlaşan hastalarda favipiravir tedavisine geçilmesi önerilmektedir (1). Bakteriyel pnömoni düşündürülecek ek semptom ve bulgular varlığında ampirik antibiyotik tedavi kullanılması önerilmektedir. Kullanılacak antibiyotığın seçimi pnömoni tedavi rehberlerine uygun şekilde olmalıdır. Hastanın klinik durumu, ko-morbiditeleri, son 3 ayda hastane başvurusu, önceden antibiyotik kullanımı göz önüne alınmalıdır. Antibiyotik tedavi verilecek ise atipik patojenleri de kapsayacak şekilde beta-laktam antibiyotik ile birlikte makrolidler veya tek başına solunum kinolonu kullanılabilir. COVID-19 tedavisinde oseltamivirin yeri yoktur. Eğer hastada influenza tanısı doğrulanırsa tedaviye oseltamivir eklenmelidir. Favipiravirin influenzaya karşı etkili olması nedeniyle favipiravir alan hastalarda oseltamivir eklenmesi gerekmez (1).

COVID-19 Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

Günümüzde COVID-19 tedavisi için FDA tarafından onaylanmış herhangi bir ilaç bulunmamaktadır. Kullanılan ilaçların çoğu başka hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçlar olup COVID-19 tedavisindeki etkinlikleri halen araştırma düzeyindedir.

I. Antiviral Tedaviler:

Hidroklorokin:

COVID-19 tedavisinde ilk kullanılmaya başlanan ilaçlardan biri olan hidroklorokin SARS-CoV-2 ile enfekte Vero hücrelerde 48 saat içinde uygulandığında viral replikasyonu baskılamış ve bu etkisinin klorokinden daha güçlü olduğu görülmüştür (3). İlacın viral replikasyonu baskılamasında şu mekanizmalar etkilidir (4):

- 1- Virüsün konak hücre içine girişinde aracı moleküllere (ACE-2 ve gangliosidler gibi) bağlanmasını inhibe eder.
- 2- Asidik pH gerektiren endozom ve lizozomlara bağlanıp bu organellerde pH'ı artırma, böylece virüsün hücrede replikasyon için gereksinim duyduğu organellerde disfonksiyona neden olur.
- 3- Konakçı hücrede otofajiyi, lizozomları ve endozom fonksiyonunu inhibe ederek ve sitokin üretimini azaltarak immunomodülatör etki yapar.

Hidroklorokin aç karnına ve 400 mg üstündeki dozlarda uygulandığında gastrointestinal rahatsızlık, bulantı-kusma gözlenir, ayrıca anoreksi, diyare ve baş ağrısı yapar. Özellikle diyabetiklerde ve glukoz toleransı bozuk kişilerde hipoglisemi yapabilir. Her iki durum için de ilacın tok karna alınması önerilir. İzlemde karaciğer fonksiyon testleri ve tam kan sayımı yapılmalıdır. Tek başına hidroklorokin kullanımında QT uzaması sey-

rektir, tedaviye QT uzatan azitromisin, fluorokinolon gibi ilaçlar eklenirse QT uzaması riski artar. Kalpte ciddi elektriksel düzensizlikler, polimorfik ventriküler taşikardi, uzun QT sendromu, ani ölüm riski gözlemlenebilir. Bu nedenle kalp ritmi takibi ve EKG’de QT intervali monitorizasyonu önerilmektedir. Bazal QT uzaması olan ($QTc \geq 500$ ms) veya bilinen konjenital uzun QT sendromu olan hastalarda hidroksiklorokin ile birlikte azitromisin verilmemelidir. Ayrıca varsa hipokalemi ve hipomagnezemi düzeltilmelidir (5).

Hidroksiklorokin Türkiye’de Plaquenil® ticari adıyla ruhsatlı olan bir ilaçtır. Antiromatizmal ve antimalaryal özellikleri nedeniyle uzun süredir kullanımdadır. Sağlık Bakanlığı Rehberinde aşağıda tariflenen hastalık gruplarının tümünde herhangi bir yükleme dozu verilmeksizin 2x200 mg p.o. olarak verilmesi önerilmektedir (1).

- Ayaktan izlenecek asemptomatik kesin COVID-19 olguları
- Komplike olmayan veya hafif-orta pnömonisi olan olası/kesin COVID-19 olguları
- Yatış endikasyonu olan komplikasyonsuz olgular
- Yatarak tedavi gören hafif-orta ya da ağır seyirli pnömonisi olan olgular

Haziran 2020’de FDA, ağır COVID-19 hastalarındaki kullanımını iptal etmiştir. In vitro etkinliği gösterilse de hastanede yatan hastalarda yapılan geniş randomize kontrollü bir çalışmada faydası gösterilememiştir. Ne hastanede kalış süresine ne de 28 günlük mortaliteye katkı sağlamamıştır (6). Bu nedenlerle Dünya Sağlık Örgütü SOLIDARITY çalışmasının hidroksiklorokin kolunu, NIH ise yatan hastalarda hidroksiklorokin kullanımını, etkisi gösterilemediği için sonlandırmıştır (7-9).

Favipiravir:

Influenza virüsüne karşı Japonya’da keşfedilmiş bir ön ilaç olan Favipiravir geniş spektrumlu bir antiviraldir. İntraselüler fosforibozilasyon ile aktif formuna dönüşür. RNA virüslerinin RNA’ya bağlı RNA polimeraz enzimini inhibe ederek viral replikasyonu önler. Ebola salgınında viral yükü 100 kattan daha fazla azaltarak sağkalımı artırdığı görülmüştür. SARS-CoV-2’nin sekanslama çalışmalarında SARS-CoV-1 ve MERS-CoV ile benzerlik göstermesi nedeniyle henüz in-vitro ve in-vivo etkinliği gösterilemeden Çin’de ilk hastalar üzerinde denenmiştir. Yapılan çalışmalarda öksürük semptomunda düzelme, viral temizlenme zamanı ve akciğer grafilerinde düzelme açısından belirgin fayda sağlamıştır. Ancak oksijen ve mekanik ventilasyon ihtiyacı açısından fark görülmemiştir (10,11).

Karaciğerde metabolize edilen ve böbrekten atılan bu ilaç sadece ağır karaciğer veya böbrek yetmezliğinde kontraendikedir. Diğer durumlarda doz ayarlamasına gerek yoktur. Ürik asit yüksekliği yapabilir. Gut hastaları bu açıdan uyarılmalıdır (10). Favipiravir ile birlikte alındığında penisilin, piperasilin, tazobaktam, pioglitazone, repaglinid, montelukast, asetaminofen, sefalekssin ve oral kontraseptiflerin kan düzeyi artar. Teofilin ve favipiravirin birlikte kullanımı ise favipiravir kan düzeyini artırıp toksik etkiler ortaya çıkarabilir (12).

Sağlık Bakanlığı Rehberinde asemptomatik COVID olguları, komplike olmamış olası/kesin COVID olguları, hafif-orta ve ağır pnömoni olguları ile hidroksiklorokin tedavisi alır-

ken kliniği ağırlaşan ya da pnömoni bulguları ilerleyen olgularda kullanılması önerilmektedir. Kullanım şekli birinci gün 2x1600 mg yükleme dozu ardından 4 gün süreyle 2x600 mg idame dozun oral yolla alınmasıdır (1).

Favipiravir etken maddeli Favicovir® adlı ilaç Türkiye’de Haziran 2020 tarihi itibarıyla üretilmeye başlanmıştır. Favipiravir Amerika’da bulunmadığı için kullanılmamaktadır. Çin’de favipiravirle ilgili çok sayıda randomize kontrollü çalışma devam etmektedir.

Lopinavir/ Ritonavir:

Ritonavir FDA tarafından onaylı klinik çalışmaları tamamlanan ilk proteaz inhibitörü HIV ilacıdır. CYP3A4 enzimini inhibe eder. Lopinavir ise başka bir proteaz inhibitörüdür ancak en önemli dezavantajı CYP3A4 tarafından inhibe olur. Gastrointestinal sistemden atılan bu ilacın koronavirüs ile enfekte enterositlerde yüksek dozda etkinlik gösterebileceği düşünülmektedir. Abbott firması tarafından geliştirilmiş bu iki ilaç sabit bir kombinasyonda birleştirilerek ritonavirin CYP3A4 enzim inhibisyonu sayesinde lopinavirin yarılanma süresi ve plazma düzeyi artırılmış olur. Kaletra® adıyla piyasada olan bu HIV ilacının in-vitro çalışmalarda Vero E6 hücrelerinde SARS-CoV-1 üzerine antiviral etkinliği gösterilse de hayvan çalışmalarında etkinliği gösterilememiştir (13). Destek tedavisi ile Lopinavir/Ritonavir karşılaştırıldığında klinik düzelmeler, mortalite oranı ve yoğun bakımda kalma süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (14). İn-vitro etkinliği olan bu ilacın in-vivo tolere edilebilen dozlardan çok daha fazla dozda ancak etkin olacağı düşünülmektedir. Bulantı, kusma, aritmi en önemli yan etkileri olup hiroksiklorokin ile birlikte kullanılması halinde QT uzamasına neden olabilir (12).

Gebe ve emziren annelerde kullanılabilen bir HIV ilacı olan Lopinavir/Ritonavir’in gebelikte COVID-19 tedavisinde etkinliğini gösteren randomize kontrollü bir çalışma yoktur. Sağlık Bakanlığı Rehberinde kesin COVID-19 tanısı olan gebelerde öncelikle tedavisiz izlem seçeneği önerilmekte; risk faktörü veya ağır seyir söz konusu olduğunda Lopinavir 200 mg, Ritonavir 50 mg tablet tedavisinin 10-14 gün 2x2 p.o. kullanılabileceği belirtilmektedir (1).

NIH kılavuzu COVID-19 tedavisinde Lopinavir/Ritonavir tedavisini önermemektedir (2). Dünya Sağlık Örgütü 4 Temmuz 2020’de SOLIDARITY çalışmasının Lopinavir/Ritonavir kolunu hiçbir COVID-19 hasta grubunda etkili olmadığı gerekçesi ile durdurmuştur.

Remdesivir:

RNA bağımlı RNA polimeraz inhibitörüdür. İntavenöz uygulanan bir ön ilaçtır. Adezin analogudur. İn-vitro ve hayvan çalışmalarında SARS-CoV-2’ye etkili olduğu, viral yük ve akciğer hasarını azalttığı gösterilmiştir (15).

Ülkemizde olmadığı için kullanılmamaktadır. Amerika’da kullanılan bu ilaçla ilgili olarak NIH kılavuzunda, hastanede yatan ve oksijen ihtiyacı olan COVID-19 hastalarında 5 gün kullanılabileceği ve klinik iyileşme süresini kısalttığı gösterilmiştir. Tedaviye yeterli yanıt alınamayan olgularda yeterli çalışma olmasa da tedavi süresinin 10 güne uzatılabileceği önerisi mevcuttur. Yüksek akımlı oksijen, noninvazif mekanik ventilasyon, mekanik ventilasyon veya ECMO ihtiyacı olan hastalarda plaseboya üstün olmadığı için

önerilmemektedir. Oksijen desteği altındayken remdesivir başlanmış hastalarda oksijen ihtiyacı giderek artıp yüksek akımlı oksijen, noninvazif mekanik ventilasyon, mekanik ventilasyon veya ECMO ihtiyacı ortaya çıkarsa planlanan tedavi süresinin tamamlanması önerilmektedir (2).

Bulantı, kusma, transaminaz ve INR düzeyinde artış en sık yan etkileridir. Karaciğerde metabolize olan remdesivir, CYP450'yi indükleyen rifampin gibi ilaçlarla birlikte verilmemelidir. Deksametazon ile birlikte uygulanmasında sakınca yoktur. Ancak hidrok-siklorokin ile birlikte uygulanırsa antiviral etkinliği azalacağı için birlikte kullanımı önerilmemektedir (16). Gebe ve çocuklarda kullanımı ile ilgili yeterli çalışma yoktur. Klinik çalışmalar devam etmektedir. Gebelerde beklenen fayda zararından daha fazla olursa kullanılması tavsiye edilmektedir (2).

COVID-19 tedavisinde kullanılan antiviral ilaçların etki mekanizmaları ve dozları Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. COVID-19 tedavisinde kullanılan antiviral ilaçlar (17).

İlaç adı	Etki mekanizması	Doz
Hidroksiklo-rokin	Endozomal pH'yı artırarak virüsün hücreye bağlanmasını ve hücre içine geçişini önler.	2x200 mg/gün p.o. (5 gün önerilir, 10 güne kadar uzatılabilir.)
Favipiravir	RNA bağımlı RNA polimeraz inhibitörüdür. Viral RNA sentezini inhibe eder.	İlk gün: 2x1600 mg/gün 2-5. günler: 2x600 mg/gün p.o. (7-10 güne kadar kullanılabilir.)
Lopinavir/Ritona-vir	Proteaz inhibitörüdür. Viral protein sentezini inhibe eder.	2x400 mg/100 mg/gün p.o. (10 gün önerilir, 14 güne kadar uzatılabilir.)
Remdesivir	RNA bağımlı RNA polimeraz inhibitörüdür. Viral RNA sentezini inhibe eder.	İlk gün: 200 mg/gün i.v. 2-5. günler: 100 mg/gün i.v.

II. Azitromisin ve Ampirik Antibiyotik Tedavi:

Azitromisin, geniş spektrumlu makrolid grubundan bir antibiyotiktir. İn-vitro olarak Ebola ve Zika virüslerine karşı etkili olduğu gösterilmiştir. Viral solunum yolu enfeksiyonu olan hastalarda ciddi sekonder enfeksiyonları önlemektedir (18-20). Önerilen doz ilk gün 500 mg/gün, sonraki günler 250 mg/gün dozda olmak üzere toplam 5 gün kullanım şeklindedir. Hem azitromisin hem de hidrok-siklorokin QT aralığını uzatıp ventriküler taşikardiye eğilim yaratabileceği için dikkatli kullanılmalıdır. Gebe ve emziren annelerde kullanılabilir. Bulantı, karın ağrısı, ishal en sık yan etkiler olup ciddi karaciğer yetmezliğinde kullanılmamalı, böbrek yetmezliğinde doz azaltılmalıdır (21).

Fransa'da 36 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, COVID-19 tedavisinde hidrok-siklorokin ile birlikte kullanıldığında viral yükün azaltılmasında etkili olduğu gösterilince rehberlere eklenmiştir (22). İlk başta yayınlanan Sağlık Bakanlığı Rehberlerinde tedavi tablolarında hidrok-siklorokin+azitromisin kombinasyonu olarak yer almış olsa da güncel-

lenen rehberlerde tedavi tablolarından kaldırılmıştır. NIH kılavuzu da hidroklorokin ve azitromisin kombinasyonunu önermemektedir. Bunun iki temel nedeni, etkinliği kanıtlayan randomize kontrollü çalışma olmaması ve her iki ilacın yarı ömürlerinin çok uzun olması nedeniyle (azitromisin yarılanma ömrü 72 saat; hidroklorokin yarılanma ömrü 40 gün) uzamış QT sendromu riskinin yüksek olmasıdır (23).

COVID-19 hastalarında bakteriyel pnömoni düşündürülen ek semptom ve bulgular varlığında ampirik antibiyotik tedavilerin kullanılması önerilmektedir. Kullanılacak antibiyotik seçimi pnömoni tedavi rehberlerine uygun şekilde olmalıdır. Hastanın klinik durumu, ko-morbiditeleri, son 3 ayda hastane başvurusu, önceden antibiyotik kullanımı göz önüne alınmalıdır. Antibiyotik tedavi verilecek ise atipik patojenleri de kapsayacak şekilde beta-laktam antibiyotik ile birlikte makrolidler veya tek başına solunum kinolonu kullanılabilir (1).

III. İmmünomodülatuar Tedaviler:

Anti-sitokin tedaviler, ARDS veya sepsis tedavisinde rutin olarak kullanılmamaktadır. Ancak farklı enfeksiyonlara bağlı gelişen sepsislerin seyrinde, immün yanıtta farklılıklar olabileceği ve bazı hastalarda hiperinflamatuvar yanıtla bağlı sitokin fırtınası ile karakterize makrofaj aktivasyonu sendromu (MAS) ya da başka bir ifadeyle edinsel (sekonder) hemofagositik lenfositosis (sHLH) bulgularının gelişebileceği bilinmektedir. Sepsis hastalarında yapılan tedavi çalışmalarında, eşlik eden MAS bulguları olan hastaların anti-sitokin tedavilerden yararlandığı görülmüştür. COVID-19 seyri sırasında, sepsis ve ARDS bulguları olsun ya da olmasın MAS tablosunun gelişebileceği gözlenmiştir ve bu hastaların anti-sitokin tedavilerden yararlanabileceği bildirilmiştir (24).

COVID-19 hastalarının %10'unun kritik tabloda olabileceği ve kritik sürecin gelişmesinde ve kötüleşmesinde MAS sonucu gelişen sitokin fırtınasının katkısının olabileceği düşünülmektedir. COVID-19 hastalarında görülen MAS bulgularının kalıtsal HLH ya da romatizmal hastalıklarda görülen MAS tablolarına genel olarak benzerlik gösterse de hastalığın seyrine bağlı olarak bütün MAS/HLH bulgularının gelişmeyebileceği ve diğer hastalıkların tanısında kullanılan skor ya da kriterlerin her zaman yardımcı olmayabileceği akılda tutulmalıdır. Bu nedenle MAS tanısı koyarken, bir kez yapılan ölçüme dayanan kesitsel değerlendirmelerden kaçınılmalı, klinik ve laboratuvar bulgularındaki saatler ya da günler içerisinde gelişen değişimler değerlendirmede dikkate alınmalıdır. 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, hipofibrinopeni veya trigliserid değerlerinde yükselme gibi bulgularının varlığı hastalık seyrine MAS tablosunun eşlik ettiğine işaret eder. Bu laboratuvar bulguları için bir eşik değer belirlenmesinden 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 enfeksiyonunun olmadığına kültür ve normal prokalsitonin değerleri ile gösterilmiş olması da gereklidir. MAS yakın takip ve erken tedavi gerektiren bir komplikasyondur ve tanı konusunda saatler içerisinde tedavi edilmediğinde gelişen sitokin fırtınasını baskılamak çok daha güç ya da imkansız 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. Anti-sitokin tedaviler standart tedaviye yanıt vermeyen COVID-19 pnömonili hastalarda alternatif bir tedavi yöntemi olarak kullanılmamalıdır. Ayrıca bu tedavileri alan hastalar, sekonder ve fırsatçı enfeksiyonlar açısından yakından izlenmelidir (25).

Tosilizumab:

İnterlökin-6 (IL-6) reseptör antagonistir. IL-6 proinflamatuvar bir sitokindir ve SARS-CoV-2 enfeksiyonunda inflamatuvar hücrelerden ve bronşiyal epitel hücrelerinden salgınır. IL-6 düzeyinin yüksekliği sistemik inflamasyon ve hipoksik solunum yetmezliği ile ilişkilidir (2). Türkiye’de Actemra® ticari adıyla pazarlanmaktadır. İntravenöz ve subkutan formları mevcuttur. Romatoid artrit, dev hücreli arterit, poliartiküler ve sistemik juvenil idiyopatik artrit ve sitokin salınım sendromu tedavilerinde endikedir. Erişkinde ve 2 yaş ve üstü çocuklarda etkili ve güvenlidir. Gebelikte kullanımı konusunda yeterli çalışma bulunmamaktadır. Sağlık Bakanlığı COVID-19 tedavi rehberinde erişkin MAS olgularında kullanılması önerilmektedir (25). Kritik COVID-19 hastalarında hiperinflamasyon safhasında ortaya çıkan MAS’da olumlu etkisinin olduğu az sayıda çalışmada bildirilmiştir. Tosilizumab (8 mg/kg) kullanılan 63 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, klinik iyileşme gözlenirken ciddi advers olay veya ölüm bildirilmemiştir (26). Özellikle IL-6, ferritin düzeyleri, trombosit sayısı, CRP vb. inflamatuvar belirteçler ile hemofagositozis skoru (H skoru) gibi hiperinflamasyonun göstergeleri izlenerek tek doz bile olsa tosilizumab tedavisi önerilmektedir (27). NIH kılavuzu, konu ile ilgili yeterli çalışma olmadığı için tosilizumab kullanımını ne önermekte ne de karşı olduğunu belirtmektedir (2).

Tosilizumab, 8 mg/kg dozunda (maksimum 800 mg) uygulanabilir. Hastadaki bulguların ciddiyetine göre bir seferde 400 mg ya da 800 mg i.v. olarak uygulanabilir. İlk doz 400 mg olarak yapıldığında, klinik ve laboratuvar bulgulardaki değişimler göz önüne alınarak 12-24 saat içinde 200-400 mg şeklinde doz tekrarı yapılabilir. Tosilizumab gebelik, nötropeni (< 500 mm³), aktif tüberküloz, aktif hepatit B/C, allerji, hipersensitivite varlığında kullanılmamalı, karaciğer fonksiyonları ve trombosit sayısı izlenmeli, divertikülit öyküsü olan hastalar gastrointestinal perforasyon açısından yakından izlenmelidir. Tosilizumab CRP sentezini engellediği için tedavi sonrası akut faz yanıtının değerlendirilmesinde CRP yanıtına güvenilmemelidir (25).

Anakinra:

İnterlökin-1 (IL-1) inhibitörüdür. MAS gelişen olgularda anakinra tedavisi de uygulanabilir. NIH rehberi yeterli çalışma olmadığı için bu ilacın kullanımını ne önermekte ne de karşı olduğunu belirtmektedir (2). Sağlık Bakanlığı Rehberinde erişkin MAS olgularında kullanılması önerilmektedir. Ülkemizde Kineret® ticari adıyla bulunmaktadır. Hastanın klinik bulgularının şiddetine göre uygulama yapılır. Hafif olgularda günde bir-iki kez 100 mg subkutan uygulanabilirken, şiddetli veya çok şiddetli MAS bulguları varlığında günde 3 kez 200 mg i.v. uygulamaya kadar doz artırılabilir. Yanıt alınan hastalarda günlük doz düşürülebilir ve ihtiyaca göre gereken dozda kullanımı sürdürülebilir (25).

H skoru pozitif olup pansitopeni, hiperkoagülopati, akut böbrek hasarı ve hepatobilyer disfonksiyonla karakterize sHLH sendromu olan 7 erkek hastada anakinra kullanılmış ve tedavi ile H skorunun düştüğü ve mortalitenin azaldığı bildirilmiştir (28).

Anakinra yaygın olarak enjeksiyon yerinde reaksiyon, enfeksiyon riskinde artış, baş ağrısı, kolesterol yüksekliği, daha az yaygın olarak nötropeni ve trombositopeni gibi yan etkilere neden olur. Anakinra gebelikte kullanım açısından “Sınırlı insan verisi-Hayvan verisi risk göstermiyor” kategorisinde değerlendirilmektedir. Hayvan çalışmaları yapısal defekt tanımlanamamaktadır, ancak embriyonun implantasyonunu engelleyebilir (29).

Kortikosteroidler:

Kortikosteroidler aşırı inflamasyonu baskılar ve akciğerde konakçının inflamatuvar yanıtını azaltarak akut akciğer hasarı ve ARDS gelişimini önler. Ancak virüslere karşı konakçının savunmasında kilit rolü olan immun yanıtı inhibe ettiği için viral klirensi azaltma ve sekonder enfeksiyon riskini artırması nedeniyle Dünya Sağlık Örgütü tarafından COVID-19 hastalığında rutin olarak önerilmemektedir. Avrupa Yoğun Bakım Derneği Sepsis Kılavuzunda ise sadece mekanik ventilasyondaki ARDS olgularında 0.5-1 mg/kg/gün metilprednizolon 5-7 gün süreyle zayıf kanıt düzeyi ile önerilmekte, ARDS olmayan pnömonide önerilmemektedir (30). Ancak RECOVERY çalışmasında deksametazon alan grupta destek tedavisine göre mortalite daha düşük bulundu. Bu çalışmada 6 mg/gün deksametazon kullanan 2104 hasta ile destek tedavisi alan 4321 hasta 28 günlük mortalite açısından karşılaştırıldı. Mekanik ventilasyon ihtiyacı olan hastalarda deksametazon grubunda mortalite %29, destek tedavisi grubunda %40 ($p<0,001$) ; oksijen ihtiyacı olan hastalarda deksametazon grubunda mortalite %21, destek tedavi grubunda ise %25 ($p=0,002$) olarak bulundu. Oksijen veya mekanik ventilasyon ihtiyacı olan hastalarda bu çalışmadan sonra 10 güne kadar 6 mg/gün deksametazonun kullanımı kılavuzlarda önerilmeye başladı. Oksijen ihtiyacı olmayan hastalarda ise faydası gösterilemedi (31). Kortikosteroidlerin gebelikte kullanımı önerilmekte ancak çocuklarda kullanımı konusunda yeterli çalışma bulunmamaktadır (2).

Konvalesan (immün) plazma:

Konvalesan “iyileşmiş kişi” anlamına gelmektedir. SARS-CoV-2 geçiren ve iyileşen hastalardan alınan plazmada bu virüsü bağlayan ve nötralize eden antikorlar sayesinde alıcıda iyileşme sağlanmaktadır. Vericinin plazmasında bulunan antikor düzeyi tedavi etkinliği ile ilişkilidir. Tedavi etkinliği konusunda yeterli randomize kontrollü çalışma yoktur. Tedavinin güvenilirliği konusunda yapılan çalışmalarda ise %1’den az ancak ciddi risk oluşturabilecek transfüzyon ilişkili akut akciğer hasarı, transfüzyona bağlı aşırı volüm yüklenmesi, alerjik reaksiyonlar veya ölüm gibi sonuçlar bildirilmiştir (2).

İnfluenza, MERS ve Ebola enfeksiyonlarının tedavisinde daha önce kullanılmış olan konvalesan plazma tedavisi ile ilgili yapılan bazı çalışmalarda kritik COVID-19 hastalarında kullanımında hastanede yatış süresi ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (32). Mekanik ventilasyon ihtiyacı olan 5 hastalık bir seride konvalesan plazma tedavisinin etkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada plazma tedavisi sonrası 3. günde hastaların ateşi düş-

müş, SOFA skoru gerilemiş, PaO₂/FiO₂ oranı ise tedavinin 12. gününde artmış ve hastalar ARDS'den çıkmıştır. Yine 12. günde hastalarda SARS-CoV-2 antikor düzeyi artmıştır (33).

Ülkemizde Kızılay tarafından COVID-19 geçirip iyileşmiş, üzerinden 14 gün geçmiş ve son 72 saatte alınan PCR testi negatif olan hastalardan kan alınarak aferez yöntemi ile konvelasan plazma elde edilmektedir. 18-60 yaş arası, erkek veya gebe kalmamış kadınlar bağışçı olabilmektedir. Vericiler haftada 1 defa toplamda ise 3 defa bu amaçla kan verebilmektedir. Alınan kandan en fazla 600 ml plazma elde edilmektedir. Özellikle yoğun bakımdaki hastalarda yüklenme olmasın diye verilmesi önerilen plazma miktarı 200 ml'dir (34). Gebe ve çocuklarda kullanımı konusunda yeterli çalışma bulunmamaktadır.

İmmunglobulin:

Patojen spesifik immunglobulinler CMV, Varisella tedavilerinde daha önce kullanılmıştır. SARS-CoV-2 spesifik immunglobulin kullanımı konusunda yeterli çalışma olmadığı için kullanımı konusundaki öneriler belirsizdir (2). Patojen spesifik olmayan immunglobulinlerin (İVİG) COVID-19 tedavisinde kullanımı ise önerilmemektedir. Çin'de yapılan bir çalışmada İVİG alan 174 COVID-19 tanılı hasta, İVİG almayan 154 hasta ile karşılaştırılmış; 28 ve 60 günlük mortalite açısından fark görülmemiştir (35).

IV. Antikoagulan Tedavi:

COVID-19 hastalarında tromboembolik olayların gelişebildiği ve buna bağlı olarak ölüm sıklığının arttığı bilinmektedir (36,37). Tromboembolik olayların gelişme mekanizmaları, virüsün ACE-2 reseptörüne bağlanması ile ve/veya doğrudan endotel hasarına yol açması, sepsiste gözlendiği gibi kompleman aktivasyonu ile endotel hasarı sonucu inflamatuvar ve mikrotrombotik yolak aktivasyonu ve hastane yatışı ve hareketsizliğe bağlı stazdır (25). COVID-19'un şiddeti ve tromboembolik olaylar arasında kesin ilişkiyi gösteren bir çalışma olmasa da özellikle yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir (38,39). COVID-19 ile birlikte ARDS olan hastalar ile sadece ARDS olan hastalar karşılaştırıldığında, pulmoner emboli riskinin COVID-19 pozitif grupta daha yüksek olduğu görülmüştür (39).

Hastaneye yatırılmayan hastalarda koagulopati belirteçlerinin rutin ölçümü veya rutin tromboz profilaksisi önerilmemektedir (2). Destekleyen yeterli çalışma olmamasına karşın, yatan hastalarda aktif kanama veya trombositopeni olmadığı sürece tromboz profilaksisi uygulanması önerilmektedir (25,40). Yatıştan sonra en geç 2 günde bir koagulopati belirteçlerinin takip edilmesi ve trombosit < 100.000/μl, PTZ'de 3 sn uzama, aPTT'de 5 sn uzama, fibrinojen düzeyinin < 150 mg/dl veya D-Dimer düzeyinde 4-6 kat artış olması halinde profilaksiye başlanması ise diğer bir öneridir (25). Asemptomatik derin ven trombozunu tespit etmek için rutin günlük ultrason yapılması önerilmemektedir (40).

Tromboz profilaksisinde önerilen antikoagulan ilaçlar, kısa yarı ömürleri nedeniyle enoksaparin, fondaparinux veya standart heparindir (40). Böbrek fonksiyonları normal olan hastalarda genelde enoksaparin önerilmektedir. D-dimer < 1000 ng/ml olan hastalarda profilaksi dozunda enoksaparin (40 mg/gün); D-dimer > 1000 ng/ml olan hasta-

larda ise 0,5 mg/kg 2x1 enoksaparin önerilmektedir. Kreatinin klirensi < 30 ml/dk. olan hastalarda D-Dimer düzeyinden bağımsız olarak ise standart heparin 5000 U sc 2x1 veya 3x1 başlanır.

COVID-19 tanısı konduğu sırada hastalar başka hastalıkları nedeniyle antikoagulan veya antiplatelet tedavi alıyorsa bu tedavilere devam edilmelidir. Atriyal fibrilasyon, inme veya venöz tromboembolizm (VTE) öyküsü nedeni ile oral antikoagulan veya K vitamini antagonisti kullanılan hastalarda düşük molekül ağırlıklı heparine geçiş düşünülmelidir. Eğer hastanın VTE öyküsü son 90 gün içinde ise heparin veya enoksaparin tedavi dozunda verilmelidir; 90 günden daha uzun bir süre önce olan bir VTE tablosu varsa antikoagulan tedavi profilaksi dozunda verilir.

Eğer hastada daha önce heparin ilişkili trombositopeni (HIT) gelişme öyküsü varsa fondaparinux tercih edilmelidir. Doz kreatinin klirensine göre ayarlanır. Kreatinin klirensi >50 ml/dk. ise fondaparinux 2.5 mg sc 1x1; kreatinin klirensi 50-30 ml/dk. arasında ise 1,25 mg sc 1x1 yapılır. Eğer kreatinin klirensi < 30 ml/dk. ise fondaparinux önerilmez (25).

Antikoagulan verilemeyen veya aktif kanaması olan veya trombositopenik hastalarda pnömotik basınç uygulaması önerilir.

Oral antikoagulanlar COVID-19 hastalarında ilaç etkileşimi çok fazla olduğu için genelde önerilmez. Özellikle Lopinavir/Ritonavir kombinasyonunda rivaroksaban ve apiksaban dozu azaltılmalıdır. Genel olarak tromboz profilaksisinde apiksaban 2,5 mg 2x1; rivaroksaban 10 mg 1x1 ve dabigatran 110 mg 2x1 olarak kullanılabilir. Tromboz geliştirse verilecek tedaviler enoksaparin (1 mg/kg sc 2x1) veya standart heparin (80 mg/kg bolus + 18 U/kg/saat idame) veya fondaparinux (< 50 kg: 5 mg sc; 50-100 kg: 7,5 mg) şeklindedir.

COVID-19 hastalarında yaygın damar içi pıhtılaşmaya (DIC) bağlı kanama nadirdir. Majör kanama gelişen hastalarda trombosit transfüzyonu, taze donmuş plazma veya kriyopresipitat verilebilir.

Taburculuk sonrası COVID-19 hastalarında tromboz profilaksisi konusunda yeterli çalışma bulunmamaktadır. İtalyan Tromboz ve Hemostaz Derneği taburculuk sonrası 7-10 gün daha profilaksinin uzatılmasını önermektedir (41). Amerikan Hematoloji Derneği ise taburculuk sonrasında profilaksiyi kanama riskini artırdığı için önermemektedir (42,43). Sağlık Bakanlığı COVID-19 rehberinde taburculuk sonrası tromboz profilaksisine hastanın D-Dimer ve inflamasyon belirteçlerine göre karar verilmesi önerilmektedir (25):

- Taburculuk sırasında D-Dimer halen yüksek ise 3 ay daha tromboz profilaksisi yapılmalıdır.
- Taburculuk öncesinde D-Dimer yüksek ancak taburculukta normale döndüyse 1 ay daha tromboz profilaksisi yapılmalıdır.
- Taburculuk öncesi D-Dimer normal, ancak inflamasyon belirteçleri yüksek olup taburculukta normale dönmediyse 1 ay daha tromboz profilaksisi yapılmalıdır.

- Taburculuk öncesi D-Dimer ve inflamasyon belirteçleri normal ise profilaksi taburculukta kesilebilir.

V. Adjuvan Tedaviler:

Vitamin C:

Vitamin C (askorbik asit), suda çözünen bir vitamin olup serbest radikallerin ortadan kaldırılmasında rol oynar. Endojen katekolamin sentezinde kofaktör olarak görev alır. Hüresel immünite ve vasküler bütünlüğün sağlanmasında etkilidir. Oksidatif stress sırasında daha fazla vitamin C ihtiyacı olabileceği düşüncesiyle COVID-19'a bağlı sepsis ve ARDS olgularında yüksek doz vitamin C'nin inflamasyon ve vasküler hasar üzerine etkisi araştırılmaktadır. COVID-19 dışı sepsis olgularında yüksek doz vitamin C kullanımının faydası net olarak gösterilememiştir (44-46). ARDS veya sepsis görülmeyen COVID-19 hastalarında oksidatif stress olmayacağı için yüksek doz vitamin C kullanımı önerilmemektedir (2). Ayrıca yüksek doz vitamin C verilen hastalarda, kan şekeri ölçümlerinin yanlışlıkla yüksek saptanabileceği akılda tutulmalıdır (47).

Vitamin D:

Kemik ve mineral metabolizmasında önemli yeri olan vitamin D'nin B hüresi, T hüresi ve antijen sunucu hücrelerde de reseptörü olup immün yanıtta etkisi olduğu düşünülmektedir. Vitamin D seviyesi düşük olan yaşlılarda toplum kökenli pnömöni riskinin arttığı gösterilmiştir (48). ABD'de siyah ırk ve İspanyol etnik kökene sahip kişilerde vitamin D seviyesi genel olarak daha düşük olup, bu kişilerde COVID-19 sıklığının daha fazla olduğu görülmüştür (49). Vitamin D verilen sağlıklı veya otoimmün hastalığı olan bireylerde, T regülatör hücre sayısının ve aktivitesinin arttığı görülmüştür (50). Akut üst solunum yolu enfeksiyonu sıklığı da vitamin D desteği alanlarda daha az saptanmıştır (51). Ancak kritik hastalarda vitamin D desteğinin hastanede kalış süresi ve mortalite üzerine etkisinin olmadığı gösterilmiştir (52,53). COVID-19 tedavisi ve korunma konusunda vitamin D'nin etkinliği açısından yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle kullanımı konusunda öneriler net değildir (2).

Çinko:

Çinko, hücre içerisinde bazı RNA virüslerinin replikasyonunu bozmakta, sitotoksik ve apoptozu indükleyici etki göstermektedir. Çinkonun COVID-19 tedavisindeki rolü araştırılmaktadır. Uzun süreli kullanımda anemi, lökopeni, irrevesibl myelopati, pares-tezi, ataksi ve spastisiteye neden olabildiği için COVID-19'a karşı koruma tedavisinde kullanımı önerilmemektedir (2).

İzlem

Hastanede İzlem:

Yatan hastalar için yatış anında kan tetkikleri (tam kan sayımı, üre, kreatinin, sodyum, potasyum, AST, ALT, total bilirubin, LDH, CPK, D-dimer, ferritin, troponin, CRP) ve akciğer grafisi incelemesi yapılmalıdır. Yatış sürecinde hastaların günlük klinik durumları değerlendirilir. Klinik durumundaki değişikliklere göre gereken tetkikler tekrarlanır. Ak-

ciğer grafisi normal olan, ancak hastada ağır hastalığı gösteren aşağıdaki 4 kriterden biri varsa tomografi çekilmelidir:

1. Solunum sıkıntısı
2. Oksijen saturasyonunun düşük olması ($SpO_2 < \% 93$)
3. Solunum dakika sayısının ≥ 24 olması
4. Solunum sistemi muayenesinde diğer patolojik bulguların varlığı.

Hastanın klinik durumuna göre akciğer grafisi tekrarlanabilir. Klinik durumda belirgin bozulma olmadıkça tomografinin tekrar edilmesi önerilmez (1).

Evde Hasta İzlemi:

Hastaneye yatışın gerekli olmadığı düşünülen hasta grubunda, hastalar semptomlar düzeline kadar uygun tedavi başlanarak evde takip edilebilir. Ancak hastanın sosyal koşulları uygun değilse (evde oda sayının az olduğu ve kişi sayısının çok olduğu uygunsuz ev koşulları, hastanın izolasyon kurallarına uyum sorununun düşünülmesi, evde yaşayan > 65 yaş ve/veya COVID-19'un ağır seyretmesine neden olabilecek risk faktörü olan birey varlığı, vb.) var ise hekim kararı ile hastanede takip edilebilir. Hastalar klinik durumlarında bozulma olması halinde hastaneye başvurmaları konusunda uyarılmalıdır.

Hastaneye yatırılan ve taburculuk kriterlerini taşıyan hastalar da iyileşme sürelerini evde tamamlayabilirler. Hasta evine gönderilirken ilgili hastane tarafından, COVID-19 için kullanacağı ilaçları ve yeterli sayıda maske verilir. Taburculuk sırasında HSYs (Halk Sağlığı Yönetim Sistemi) kullanıcısı tarafından hastanın HSYs'deki Vaka Durumu "Taburcu, Evde İzlem" olarak güncellenir. Hastaların semptomsuz geçirilen 3 günü takiben en az 14 gün evde izole olmaları sağlanmalıdır. Bu sürenin sonunda test yaptırmadan işe başlayabilir, işe başlayan kişinin maske ile dışarı çıkması ve çalışması sağlanmalıdır (54).

İzolasyon Sonrası İzlem:

Tedavi süreci tamamlandıktan sonra evde izole edilen hastaların birçoğunda depresyon, anksiyete veya korku sıkça gelişebilmektedir. Bu hastalar halen bulaştırıcı olmaları nedeniyle psikolojik destek almakta da zorluk çekmektedir. İzolasyon bitiminden sonraki dönemde ise etiketlenme korkusu önemli bir sorun oluşturmaktadır. Bu hastalara izolasyon süresince yoga veya nefes egzersizleri önerilmeli, izolasyon sonrasındaki süreçte ise maske takarak işlerine dönmeleri sağlanmalıdır. İzolasyon sonrasındaki süreçte özgüven sorunu yaşayan hastalara mutlaka psikolojik danışmanlık önerilmelidir (55).

Akciğer enfeksiyonu geçiren hastaların ilk tanı konduktan 60 gün sonraki değerlendirmelerinde %87,4'ünün en az bir semptomunun olduğu ve bunun daha çok halsizlik ve nefes darlığı olduğu görülmüştür (56). Bu hastaların bir kısmı oksijen kullanmak zorunda kalabilmektedir. Rutin izlem genel olarak gerekli değildir. İyileşmiş hastaların klinik durumlarına göre izleme devam edilebilir. Pandemi sürecinde tanımaya başladığımız COVID-19'un etkilerini, bu hastalığı geçiren hastaların orta-uzun dönem izlem sonuçlarının yayınlanması ile daha net değerlendirebiliriz.

KAYNAKLAR

1. Bilimsel Danışma Kurulu, COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Erişkin Hasta Tedavisi Rehberi T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, 2 Ağustos 2020. (<https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/tr/covid-19-rehberi.html>).
2. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. (Erişim: 24 Temmuz 2020).
3. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis* 2020; 71:732-9.
4. Pastick KA, Okafor EC, Wang F, Lofgren SM, Skipper CP, Nicol MR, et al. Review: Hydroxychloroquine and Chloroquine for Treatment of SARS-CoV-2 (COVID-19). Version 2. *Open Forum Infect Dis* 2020; 7:ofaa130.
5. PLAQUENIL® (hydroxychloroquine) FDA. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/009768Orig1s051lbl.pdf
6. RECOVERY trial investigators. No clinical benefit from use of hydroxychloroquine in hospitalised patients with COVID-19. <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>. (Erişim: 08 Haziran 2020).
7. NIH halts clinical trial of hydroxychloroquine <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-halts-clinical-trial-hydroxychloroquine>. (Erişim: 08 Temmuz 2020).
8. WHO discontinues hydroxychloroquine and lopinavir/ritonavir treatment arms for COVID-19 <https://www.who.int/news-room/detail/04-07-2020-who-discontinues-hydroxychloroquine-and-lopinavir-ritonavir-treatment-arms-for-covid-19>. (Erişim: 08 Temmuz 2020).
9. WHO "Solidarity" clinical trial for COVID-19 treatments: Update on hydroxychloroquine. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments>. (Erişim: 18 Haziran 2020).
10. Cai Q, Yang M, Liu D, Chen J, Shu D, Xia J, et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering (Beijing)* 2020; 10.1016/j.eng.2020.03.007.
11. Chen C, Zhang Y, Huang J, Yin P, Cheng Z, Wu J, et al. Favipiravir versus arbidol for COVID-19: a randomized clinical trial. *bioRxiv preprint*. <https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037432>
12. University of Liverpool, COVID-19 Drug Interactions. <https://www.covid19-druginteractions.org/checker>
13. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schafer A, Won J, Brown AJ, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun* 2020; 11:222.
14. 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; 382:1787-99.
15. Williamson BN, Feldmann F, Schwarz B, Meade-White K, Porter DP, Schulz J, et al. Clinical benefit of remdesivir in rhesus macaques infected with SARS-CoV-2. *Nature* 2020; 10.1038/s41586-020-2423-5.
16. Food and Drug Administration. Remdesivir by Gilead Sciences: FDA warns of newly discovered potential drug interaction that may reduce effectiveness of treatment. 2020. <https://www.fda.gov/safety/medical-product-safety-information/remdesivir-gilead-sciences-fda-warns-newly-discovered-potential-druginteractionmay-reduce>. (Erişim: 02 Temmuz 2020).

17. Hoffmann C. Treatment. In: Kamps BS, Hoffmann C, eds. Covid Reference, Edition 2020-2. SteinHauser Verlag; Amedeo, Germany; 2020. Website www.covidreference.com (Erişim: 12 Nisan 2020).
18. Bosseboeuf E, Aubry M, Nhan T, de Pina JJ, Rolain JM, Raoult D, et al. Azithromycin inhibitsthe replication of Zika virüs. *J Antivirals Antiretrovirals* 2018;10:6-11.
19. Madrid PB, Panchal RG, Warren TK, Shurtleff AC, Endsley AN, Green CE, et al. Evaluation of Ebola Virus Inhibitors for Drug Repurposing. *ACS Infect Dis* 2015; 1:317-26.
20. Bacharier LB, Guilbert TW, Mauger DT, Boehmer S, Beigelman A, Fitzpatrick AM, et al. Early administration of azithromycin and prevention of severe lower respiratory tract illnesses in preschool children with a history of such illnesses: A randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 314:2034-44.
21. ZITROMAX®(azithromycin)-FDA. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/050710s039,050711s036,050784s023lbl.pdf.
22. 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;105949.
23. Zumla A, Chan JF, Azhar EI, Hui DS, Yuen KY. Coronaviruses-drug discovery and therapeutic options. *Nat Rev Drug Discov* 2016; 15:327-47.
24. Sciascia S, Apra F, Baffa A, Baldovino S, Boaro D, Boero R, et al. Pilot prospective open, single-arm multicentre study on off-label use of tocilizumab in patients with severe COVID-19. *Clin Exp Rheumatol* 2020; 38:529-32.
25. Bilimsel Danışma Kurulu. COVID-19 (Sars-Cov-2 Enfeksiyonu) Antisitokin-Antiinflamatuvar Tedaviler, Koagülopati Yönetimi Rehberi. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, 31 Temmuz 2020. <https://Covid19.Saglik.Gov.Tr/>
26. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with Tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020;117:10970-5.
27. Bergin N, Browne P, Murray P, Conlon CN, Choitir CN, Adams R, et al. Interim recommendations for the use of tocilizumab in the management of patients have severe COVID-19 with suspected hyperinflammation. 2020. <https://www.hse.ie/eng/about/who/acute-hospitals-division/drugs-management-programme/interim-recommendations-for-the-use-of-tocilizumab-in-the-management-of-patients-with-severe-covid-19.pdf>
28. Dimopoulos G, de Mast Q, Markou N, Theodorakopoulou M, Komnos A, Mouktaroudi M, et al. Favorable anakinra responses in severe COVID-19 patients with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Cell Host Microbe* 2020; 28:117-23.e1.
29. EMC, Kineret 100 mg solution for injection in a pre-filled syringe. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/559/smpc>
30. ESICM, Surviving Sepsis Campaign Rapid Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019. <https://www.esicm.org/ssc-covid19-guidelines/>
31. Horby P, Shen Lim W, Emberson J. Effect of dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19: preliminary report. medRxiv. 2020; Preprint. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.22.20137273v1>
32. Lai ST. Treatment of severe acute respiratory syndrome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24:583-91.
33. 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; 323:1582-9.
34. <https://kanver.org/plazma/>

35. Shao Z, Feng Y, Zhong L, Xie Q, Lei M, Liu Z, et al. Clinical efficacy of intravenous immunoglobulin therapy in critical patients with COVID-19: A multicenter retrospective cohort study. medRxiv. 2020; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.11.20061739>.
36. 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; 382:1708-20.
37. 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;18:1094-9.
38. Llitjos JF, Leclerc M, Chochois C, Monsallier JM, Ramakers M, Auvray M, et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost* 2020; 18:1743-6.
39. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al. High risk of thrombosis in patients in severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2020; 46:1089-98.
40. Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S, Carrier M, Collen JF, Doerschug K, et al. Prevention, Diagnosis, and Treatment of VTE in Patients with Coronavirus Disease 2019: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2020; S0012-3692(20)31625-1
41. Marietta M, Ageno W, Artoni A, Candia ED, Gresele P, Marchetti M, et al. COVID-19 and haemostasis: a position paper from Italian Society on Thrombosis and Haemostasis (SISSET). *Blood Transfus* 2020; 18:167-9.
42. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management 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. :1901647.
43. 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.
44. Wei XB, Wang ZH, Liao XL, Guo WX, Wen JY, Qin TH, et al. Efficacy of vitamin C in patients with sepsis: an updated meta-analysis. *Eur J Pharmacol* 2020; 868:172889.
45. Fowler AA III, Truitt JD, Hite RD, Morris PE, DeWilde C, Priday A, et al. Effect of vitamin C infusion on organ failure and biomarkers of inflammation and vascular injury in patients with sepsis and severe acute respiratory failure: the CITRIS-ALI randomized clinical trial. *JAMA* 2019; 322:1261-70.
46. Kim WY, Jo EJ, Eom JS, Mok J, Kim MH, Kim KU, et al. Combined vitamin C, hydrocortisone, and thiamine therapy for patients with severe pneumonia who were admitted to the intensive care unit: propensity score-based analysis of a before-after cohort study. *J Crit Care* 2018; 47:211-8.
47. Hager DN, Martin GS, Sevransky JE, Hooper MH. Glucometry when using vitamin C in sepsis: a note of caution. *Chest* 2018; 154:228-9.
48. Lu D, Zhang J, Ma C, Yue Y, Zou Z, Yu C, et al. Link between community-acquired pneumonia and vitamin D levels in older patients. *Z Gerontol Geriatr* 2018; 51:435-9.
49. Forrest KY, Stuhldreher WL. Prevalence and correlates of vitamin D deficiency in US adults. *Nutr Res* 2011; 31:48-54.
50. Fisher SA, Rahimzadeh M, Brierley C, Gratton B, Doree C, Kimber CE, et al. The role of vitamin D in increasing circulating T regulatory cell numbers and modulating T regulatory cell phenotypes in patients with inflammatory disease or in healthy volunteers: a systematic review. *PLoS One* 2019; 14:e0222313.

51. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ* 2017; 356:i6583.
52. Amrein K, Schnedl C, Holl A, Reidl R, Christopher KB, Pachler C, Purkart TU, et al. Effect of high-dose vitamin D3 on hospital length of stay in critically ill patients with vitamin D deficiency: the VITdAL-ICU randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 312:1520-30.
53. National Heart, Lung, and Blood Institute PETAL Clinical Trials Network, Ginde AA, Brower RG, Caterino JM, Finck L, Banner-Goodspeed VM, et al. Early high-dose vitamin D3 for critically ill, vitamin D-deficient patients. *N Engl J Med* 2019; 381:2529-40.
54. Bilimsel Danışma Kurulu, COVID-19 (Sars-Cov-2 Enfeksiyonu), Temaslı Takibi, Salgın Yönetimi, Evde Hasta İzlemi Ve Filyasyon Rehberi, 1 Haziran 2020.
55. Balachandar V, Mahalaxmi I, Subramaniam M, Kaavya J, Kumar NS, Laldinmawii G, et al. Follow-up studies in COVID-19 recovered patients - is it mandatory? *Sci Total Environ* 2020; 729:139021.
56. Carfi A, Bernabei R, Landi F; Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA* 2020; 324:603-5.

YOĞUN BAKIMDA COVID-19

Filiz Koşar

Epidemiyoloji

Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinden tüm dünyaya yayılan ve Coronavirus Disease-19 (COVID-19)'a neden olan virus SARS-CoV-2 olarak adlandırılmıştır. Bu hastalıkta mortalite ve morbiditenin başlıca nedeni Akut Solunum Sıkıntısı Sendromuna (ARDS) neden olan akut viral pnömonidir (1).

Muhtelif ülke verileri SARS-CoV-2 ile infekte olmuş şahısların yaklaşık %20'sinin hastaneye yatış gerektiren ciddi hastalık şeklinde ortaya çıktığını bildirmektedir. Hospitalize edilen olguların ise yaklaşık dörtte biri yoğun bakım yatışı gerektirmektedir ki bu da toplamdaki infekte popülasyonun % 5-8'ine tekabül etmektedir. Yoğun bakım kabul oranındaki farklılıklar toplumların demografik özellikleri, yoğun bakım kabul kriterleri gibi faktörler ile ilişkilidir. Bu oranlar Çin'de % 7-26, İtalya'da % 5-12, Amerika Birleşik Devletleri'nde % 5-11,5 arasında değişmektedir (1). Türkiye'de temmuz sonu itibarıyla hastaneye yatırılan yeni hasta sayısı 123,300'dür. COVID-19 vakalarının %54,3'ü hastaneye yatırılmış olup bu hastaların %7,4'ü entübe edilmiş, %98,5'i ise hastaneden taburcu edilmiştir (2).

Hastalık Ciddiyetinin Tanımlanması

Toplumdan kazanılmış ciddi bir pnömoninin bulguları ile COVID-19 pnömonisinin bulgularını ayırmak çok kolay değildir. COVID-19 için vaka tanımları aşağıdaki şekilde tarif edilmektedir:

Olası Vaka:

A: Ateş, öksürük, nefes darlığı, boğaz ağrısı, baş ağrısı, kas ağrıları, tat ve koku alma kaybı veya ishal belirti ve bulgularından en az biri,

ve

Klinik tablonun başka bir neden/hastalık ile açıklanamaması,

ve

Semptomların başlamasından önceki 14 gün içerisinde kendisi veya yakın temasının hastalık açısından yüksek riskli bölgede bulunma öyküsü,

veya

B: Ateş, öksürük, nefes darlığı, boğaz ağrısı, baş ağrısı, kas ağrıları, tat ve koku alma kaybı veya ishal belirti ve bulgularından en az biri,

ve

Semptomların başlamasından önceki 14 gün içerisinde doğrulanmış COVID-19 vakası ile yakın temas eden,

veya

C: Ateş ve ağır akut solunum yolu enfeksiyonu belirti ve bulgularından en az biri (öksürük ve solunum sıkıntısı),

ve

Hastanede yatış gerekliliği varlığı (SARI)*,

ve

Klinik tablonun başka bir neden/hastalık ile açıklanamaması,

*SARI (Severe Acute Respiratory Infections-Ağır Akut Solunum Yolu Enfeksiyonları): Son 14 gün içinde gelişen akut solunum yolu enfeksiyonu olan bir hastada, ateş, öksürük ve dispne, takipne, hipoksemi, hipotansiyon, akciğer görüntülemesinde yaygın radyolojik bulgu ve bilinç değişikliği nedeniyle hastaneye yatış gerekliliği,

veya

D: Ateş, öksürük, nefes darlığı, boğaz ağrısı, baş ağrısı, kas ağrıları, tat ve koku alma kaybı veya ishal belirti ve bulgularından en az ikisinin bir arada olması ve bu durumun başka bir neden/hastalık ile açıklanamaması.

Kesin Vaka:

Olası vaka tanımına uyan olgulardan moleküler yöntemlerle SARS-CoV-2 saptanan olgular.

COVID-19 vakaları hafif, ciddi ve yoğun bakım yatışı gerektiren kritik olgular şeklinde gruplandırılabilir:

Hafif olgular: pnömoni izlenmeyen veya çok hafif pnömoni bulgularının saptandığı olgular,

Ciddi olgular: dispne (solunum sıkıntısı bulguları, yardımcı solunum kaslarının kullanımı, torakoabdominal solunum vb.), solunum sayısı > 28/dk., SaO₂ < %93 oda havasında, PaO₂/FiO₂<300 ve/veya 24-48 saat içinde akciğer infiltrasyonlarında > % 50 artış,

Çok ciddi-kritik olgular: Ateş, solunum yetmezliği, septik şok ve/veya çoklu organ yetmezliği (3).

Hastanın son bir haftada ortaya çıkan veya kötüleşen solunum sıkıntısı kalp yetmezliği veya volüm fazlalığı ile açıklanamıyorsa; radyolojik olarak plevral efüzyon, kollaps veya nodüller dışında bilateral opasiteler eşlik ediyorsa ve hastanın $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ oranı 300'ün altındaysa hasta ARDS olarak tanımlanır (4). Berlin tanımlamasına göre ARDS evrelemesi şu şekildedir:

- Hafif ARDS: $200 < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ (PEEP veya CPAP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$)
- Orta ARDS: $100 < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ (PEEP veya CPAP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$)
- Ağır ARDS: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$ (PEEP veya CPAP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$)

ARDS, sepsis, septik şok, miyokardit, aritmi, dekompanse kalp yetmezliği ve kardiyojenik şok, metabolik asidoz ve koagülasyon disfonksiyonu ile çoklu organ yetmezliği, kronik akciğer hastalığı alevlenmeleri tablolarının ortaya çıkması durumunda bu hastaların yoğun bakımda takibi gerekmektedir (5).

Sepsis:

Şüpheli veya kanıtlanmış bir enfeksiyona eşlik eden organ yetmezliği bulguları (bi-linç değişiklikleri, solunum güçlüğü, düşük oksijen saturasyonu, azalmış idrar çıkışı, kreatinin artışı, artmış kalp hızı, zayıf nabız, soğuk ekstremiteler veya düşük kan basıncı, koagülopati bulguları, trombositopeni, asidoz, artmış laktat düzeyi veya hiperbilirübinemi) olmasıdır (5).

Septik Şok:

Sıvı tedavisine dirençli hipotansiyon, ortalama arteriyel basıncın $\geq 65 \text{ mmHg}$ olarak tutulabilmesi için vazopressör ihtiyacı ve laktat düzeyi $> 2 \text{ mmol/L}$ olmasıdır. Hastalarda miyokardit ve buna bağlı aritmi, kardiyojenik şok görülebileceği unutulmamalıdır (5).

Kritik Hastalarda Klinik ve Laboratuvar Bulgular

Ağır hastalık gelişen olgularda erkek hakimiyeti (erkek/kadın: 2:1) mevcuttur. İleri yaş ve ko-morbid hastalıklar kritik hastalık gelişimi için bir risk faktörüdür ki en riskli ko-morbiditeler hipertansiyon ve diabetes mellitustur (6).

Klinik Bulgular:

Kritik hastalık ve ARDS gelişen hastalarda genel olarak dispne ortaya çıkışı geç olup semptomların başlamasından yaklaşık 6,5 gün kadar sonradır. Dispne ortaya çıkışından yaklaşık 2,5 gün kadar sonra da ARDS gelişir. En belirgin bulgu akut hipoksemik solunum yetmezliğidir, hiperkapni nadirdir, ateş yoğun bakıma kabul sonrasında nispeten yayıflar, mekanik ventilasyon ihtiyacı %30-100 oranında ortaya çıkar. Yoğun bakım yatış süresi eğer hasta entübe olmuş ise bir-iki hafta veya daha uzundur.

Sık gelişen komplikasyonlar; akut böbrek yetmezliği (birçoğunda renal replasman tedavisi gerekir), karaciğer enzimlerinde yükselme, kardiyomyopati, perikardit, perikardial efüzyon, aritmi ve ani kardiyak ölüm gibi kardiyak komplikasyonlardır. Solunum sistemi bulguları düzeldikten sonra kardiyak komplikasyonlar geç dönemde

ortaya çıkar. Non-COVID ARDS ile kıyaslandığı zaman sepsis, septik şok ve çoklu organ yetmezliği COVID-19'a bağlı ARDS'de daha nadir olarak ortaya çıkar. Sekonder bakteriyel pnömoni sık görülen bir komplikasyon değildir. Diğer nedenlere bağlı ARDS ile kıyaslandığında akciğerin kompliyansı göreceli olarak iyidir, bu nedenle barotrauma ve sekonder pnömotoraks nispeten seyrek olarak ortaya çıkar.

Nörolojik komplikasyonlar kritik hastalarda oldukça sık görülür, kortikospinal traktus etkilenmesine bağlı hiperrefleksi, belirgin ajitasyon ve konfüzyon şeklinde ortaya çıkan ensefalopati ve deliryum sık görülen nörolojik komplikasyonlardır. Özellikle hemen entübasyon sonrası ortaya çıkan sedasyon gereksinimi siktir.

COVID-19'a bağlı koagulopati siktir, anormal koagülasyon profili ve tromboz ortaya çıkabilir (7-11).

Laboratuvar:

Kritik hastalarda görülen laboratuvar bulguları; lökopeni, lenfopeni, lökositoz, D-Dimer, LDH ve ferritin yüksekliği, düşük prokalsitonin düzeyi başlangıçta ve daha hafif hastalığı olanlarda ortaya çıkan bulgulardır. Daha ileri dönemde ve daha kritik hastalarda prokalsitonin yükselir ve lenfopeni derinleşir. Şiddetli COVID-19'lu bazı hastalarda, kalıcı ateş yüksekliği, yüksek enflamatuvar belirteçler (ör. D-dimer, ferritin, interlökin-6) ve yüksek proenflamatuvar sitokinlere eşlik eden sitokin salınım sendromuna benzer artmış bir inflamatuvar yanıtın laboratuvar bulguları vardır ki bu laboratuvar anormallikleri kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (12-14).

Görüntüleme:

Hafif ve ciddi COVID-19 vakalarında görüntüleme bulguları farklı değildir. Viral pnömoninin tipik bulguları olan bilateral difüz buzlu cam görünümünde konsolidasyon ile birlikte olan veya olmayan dansite artışları, plevral efüzyonun minimal olması veya hiç olmaması tipik bulgulardır. Bulgular başlangıçta periferdedir ve ters halo işareti gösterir. Yatak başı yapılan ultrasonografideki bulgular, plevral çizginin belirginleşmesi ve alveoler konsolidasyonu gösteren B çizgilerindeki artmadır (1,15-19).

Patoloji:

Kritik hastalarda COVID-19 pnömonisinde patolojik bulgular ile ilgili veriler kısıtlıdır, birçok otopsi raporunda hiyalen membran değişiklikleri ve mikrovasküler trombozis erken ARDS'de görülen bulgular (difüz alveoler hasarın eksudatif ve proliferatif fazları) olarak karşımıza çıkmaktadır. Bakteriyel pnömoni ve viral pnömoni bulguları yalnız veya difüz alveoler hasar üzerine eklenmiş olarak görülebilir. Geç dönemde akut fibrinöz organize pnömoni bulguları, kalp ve akciğerde amiloid depolanması, nadiren alveoler hemoraji ve vaskülit görülebilir. Otopsi raporlarında pulmoner emboli ve trombozis bildirilmiştir. Böbrekte akut tübüler nekroz ve generalize mikroanjiyopati görülebilir (1).

Yaş ARDS gelişimi için bir risk faktörüdür. Ko-morbiditeler, yüksek ateş ($\geq 39^{\circ}\text{C}$), siğara içme hikayesi, kan grubu tipi ve seçilmiş laboratuvar bulguları progresyon ve ölüm için risk faktörleri olabilir (1).

Entübe Olmayan Hastada Solunum Desteği

Bazı otörler, hastanede yatmakta olan bir COVID-19 hastasının nazal kanül veya noninvaziv mekanik ventilasyon ile yüksek akım oksijen tedavileri alırken mümkün olduğunca prone pozisyonda vakit geçirmesinin hasta açısından uygun ve emniyetli olduğunu savunmaktadırlar. Her seferinde en az 4 saat uygulanması önerilir. Prone pozisyon, etkisine ve hastanın toleransına bağlı olarak günde birkaç kez düşünülebilir. Prone pozisyonu tolere edemeyen hastaların sağ ve sol yan pozisyonda yatmaları sağlanmalıdır. Bu esnada takipne ve solunum distressi varlığı yakın takip edilmelidir. Ön sonuçlar bu pozisyonda yatan COVID-19 hastalarının oksijenasyon parametrelerinin daha iyi olduğunu göstermektedir. Ancak prone pozisyonun entübasyonu geciktirme ve önleme, iyileştirmeyi hızlandırma ve mortaliteyi azaltma etkilerinin olup olmadığı bilinmemektedir (5,20-26).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) SaO_2 'yi \geq % 90 civarında tutmayı önermektedir (% 90-96 arasında). Sağlık Bakanlığı tedavi kılavuzunda bu değer % 90-92 (gebelerde % 92-95)'dir. Bununla birlikte kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) gibi durumlarda daha düşük oksijen seviyeleri uygundur. Düşük akım oksijen nasal kanül ile 6 L/dk. civarına kadar uygundur ve ulaşılan FiO_2 %45'i geçmez. Bu düzeyde oksijen tedavisinin virus saçılımına etkisi ihmal edilebilir orandadır. Daha yüksek akımdan oksijen verilmek isteniyor ise sırası ile basit yüz maskesi ve rezervuarlı (geri solumasız) maske ile oksijen uygulanmalıdır. Basit yüz maskesi ile 5 L/dk oksijen ile başlanır, en fazla 8 L/dk'ya kadar çıkılır. Ulaşılan FiO_2 en fazla %60'tır. Rezervuarlı (geri solumasız) ile 10-15 L/dk akım hızı ile $>$ %85 FiO_2 elde edilir. Ancak $>$ 6 saat, $\text{FiO}_2 >$ %60 uygulamasının kendisinin de oksijen toksisitesine yol açabileceği unutulmamalıdır. Venturi ve difüzör maske aerosol oluşumuna yol açtığından kişisel koruyucu ekipman (KKE) kullanılarak dikkatle uygulanmalıdır. Akım hızı arttıkça damlacık oluşumu ve etrafa saçılım riski fazladır (1,5).

Daha yüksek akımda oksijen gereksinimi olan hastalarda seçenekler; yüksek akım nasal kanül (HFNC) veya noninvaziv mekanik ventilasyon (NIMV)'dur. Bu iki seçenekten hangisinin entübasyonu önlemede daha başarılı olduğu bilinmemektedir. Retrospektif bir çalışmada, hastaneye yatırılan COVID-19 hastalarında solunum desteği hastaların %5,4'ünde invaziv olmayan yöntemler ile (HFNC ve NIMV) ve %30'unda invaziv ventilasyon aracılığı ile verilmiştir (27).

Ventilasyon desteği öncelikle noninvaziv yöntemler ile başlamalıdır. HFNC veya NIMV, hastanın maruz kalacağı riskleri ve faydaları, sağlık çalışanlarının virüse maruz kalma riski ve kaynakların en iyi biçimde kullanımı dengelenerek yapılmalıdır. Akut hipoksemik solunum yetmezliği olan ve düşük akımlı oksijenden daha yüksek oksijen ihtiyacı olan COVID-19 hastalarında, doğrudan entübasyona geçmek yerine noninvaziv yöntemlerin kullanılabilirliği belirtilmektedir.

Yüksek akım oksijen mi, NIMV mu? Bu konuda mevcut bulgular, uzman görüşlerine dayanmakta ve HFNC lehine bir durum ortaya çıkmaktadır ki bunlar MERS-CoV esnasında ve diğer ARDS nedenlerinde NIMV'nin başarısızlığına dayanmaktadır (28). Bununla birlikte, NIMV etkinliği kanıtlanmış endikasyonları olan hastalarda uygun olabilir; bunlar

arasında kronik obstrüktif akciğer hastalığının akut alevlenmesinden kaynaklanan akut hiperkapnik solunum yetmezliği olan hastalar, akut kardiyojenik akciğer ödemi olan hastalar ve yukuda solunum bozukluğu olan hastalar yer almaktadır. HFNC veya NIMV uygulanırsa, etkinliği ve güvenli ventilasyonu sağlamak için hastaların her bir ila iki saatte bir klinik ve arteriyel kan gazı değerlendirmesi ve progresyon için dikkatli bir şekilde izlenmesi gerekir. Progresyon gelişmesi durumunda entübasyon için beklenmemesi tavsiye edilmektedir. Her iki prosedür de aerosol oluşturan prosedürlerdir, HFNC veya NIMV kullanıldığında, standart önlemlere ek olarak negatif basınç odası ve tam KKE kullanılmalıdır (1).

HFNC kullanıldığı sırada odada sağlık personelinin bulunması durumunda hastanın cerrahi maske veya N95 maske kullanılması önerilmekle birlikte bu uygulamanın ne kadar anlamlı olduğu bilinmemektedir. HFNC kullanımı esnasında riski azaltmak için ek önlemler arasında en düşük etkili debi hızının başlatılması ve kullanılması (ör. 20 L / dk. ve 0.4 FiO₂) önerilmektedir (29).

NIMV başlatılırsa, partikül dağılımını en aza indirmek için nazal veya oronazal maske yerine tam yüz maskesi tercih edilir. COVID-19'lu hastalara NIMV verilmesi için helmet maske kullanılmasının en uygun maske olduğu önerilmiştir. Tam yüz maskesi ve oronazal maske yüze tam oturmalı, hastada sakal olmamalıdır. Mümkün ise yoğun bakım ventilatörleri veya çift devre ventilatörlerle non-vented maskeler ile uygulanmalıdır. Ventilatör devrelerinin inspirasyon ve ekspirasyon çıkışlarına viral/bakteriyel filtre eklenmelidir. Tek devre non-invaziv mekanik ventilatörlerle uygulanacak ise filtre ekshalasyon portu ile maske arasında olacak şekilde yerleştirilmeli, non-vented maskeler ile ekspirasyon valfi devrede olan setler tercih edilmelidir. NIMV kullanımı sırasında nemlendirici kullanılmamalıdır. NIMV 8-15 cmH₂O CPAP veya BİPAP (inspiratuvar basınç 8-10 cm H₂O, PEEP 5-10 cmH₂O) şeklinde uygulanabilir. NIMV uygulanan bu hastalar klinik kötüleşme açısından yakın takip edilmeli, ilk bir-iki saatte olumlu yanıt alınamamışsa (başarısızlık kriterleri: refrakter hipoksemi, takipne, derin soluklar, tidal volüm > 9 ml/ideal kg, artmış SOFA skoru >2), hastalar invaziv mekanik ventilasyon açısından değerlendirilmelidir. Sekresyonların kontrol edilemediği, aspirasyon riski olan, hemodinamik bozukluğu olan, multiorgan yetmezliği olan veya bozulmuş mental durumu olan hastalarda NIMV'den kaçınılmalıdır. NIMV aerosol oluşturma riski nedeni ile mümkünse negatif basınçlı odalarda, bu mümkün değil ise tek kişilik odalarda maksimum KKE ile uygulanmalıdır. Hipoksemik hastalarda, hastanın bilinci açık ise NIMV'yi prone pozisyonda uygulama denenebilir (5).

HFNC ve NIMV sırasında aerosolizasyon ile ilgili çok az veri vardır. Normal bir akciğer simülasyon çalışmasında, ekshalasyon sırasında, HFNC akışı 10 L/dk.'dan, 60 L/dk.'ya çıkarıldığında havanın dağılımı sagittal düzlem boyunca (yani burun deliklerinin üzerinde) 65 mm'den 172 mm'ye çıkmıştır. Benzer mesafeler CPAP, burun yastıkları yoluyla verildiğinde de bulunmuştur. Bununla birlikte, CPAP iyi sızdırmazlığı olan bir oronazal maske ile uygulandığında belirgin bir sızıntı gözlenmemiştir. Simulasyon çalışmalarında hasta akciğerde saçılmanın daha az olduğu gözlenmiştir. Ayrıca in vitro ve klinik çalışmalar da hastaya yerleştirilen bir cerrahi maskenin saçılma mesafesini azaltabileceğini göstermiştir (1).

Spontan solunum yapan hastalarda nebulizer ilaç uygulamasını bir diğer önemli durumdur. Nebulizerler aerosolizasyon oluştururlar ve potansiyel olarak bulaşma riskini artırır. Olası veya kesin COVID-19 olan hastalarda, nebulize bronkodilatör tedavisi akut bronkospazm dışında uygulanmamalıdır (ör. astım veya KOAH alevlenmesi durumunda). Nebulizerler yerine ölçülü doz inhalerler (MDI) kullanılmalıdır. Nebulizasyon tedavisi zorunlu olarak kullanılırsa, hastalar negatif basınçlı odada olmalı ve sağlık çalışanları uygun KKE ile temas ve havadan kaynaklanan bulaşma için korunmalıdır (N95 maske, gözlük veya yüz siperi, eldiven ve önlük). Gerekmeyen tüm personel odadan çıkarılmalıdır, hatta nebulizasyon sonrası odaya 2-3 saat girilmemesi önerilmektedir (30).

Entübasyon Kararının Verilmesi

Saatler içinde hızlı progresyon, solunum sıkıntısı ve dispne artma (aksesuar kas kullanımı ve paradoks abdomen solunumu), oksijen tedavisine rağmen SaO_2 'nin $< \% 90$ olması, $\text{pH} < 7.3$ ve CO_2 'nin > 50 mm Hg olması, HFNC ile > 50 L/dk. ve $\text{FiO}_2 > 0.6$ olmasına rağmen hastada düzelleme olmaması, hiperkapni, solunum işinde artma, TV'de artma, mental durumda kötüleşme, hemodinamik instabilite veya çoklu organ yetmezliği gelişmesi durumunda hasta beklenmeden entübe edilmelidir (1).

Entübasyon, COVID-19 olan hastalarda damlacık yayılımı için en yüksek riskli işlemdir. Bu nedenle personel KKE'yi tam olarak temin etmiş olmalıdır: Göz koruyucu ve uygun elbise, tek kullanımlık N95 maske, önlük, yüz koruyucu, koruyucu ayakkabı ve boyun örtüsü, çift eldiven... Entübasyon eğer mümkün ise negatif basınçlı odada yapılmalıdır. Mümkün olduğunca bu konuda en yetkin kişi tarafından hızlı ardışık entübasyon protokolü ile yapılmalıdır. Çünkü gecikme ve uzama hem damlacık yayılımını artırır hem de hastada solunum arresti gelişmesine neden olabilir. Elektif olarak endotrakeal entübasyon uygulanacak bu hastalarda dengeli anestezi sağlamak için hasta özelliklerine uygun olarak seçilecek anestezi ajanları ile induksiyon yapılmalıdır. Entübasyon öncesi öksürüğü baskılamak için nöromusküler bloker kullanılmalıdır. Endotrakeal tüpün balonu şişirilmeden, pozitif basınçlı ventilasyona başlanmamalıdır. Entübasyon öncesi preoksijenasyonun aerosol üretmeyen araçlarla ve video laringoskopi kullanılarak optimize edilmesi önerilmektedir. Daha önce yüksek akım oksijen alan hastalarda, preoksijenasyon için yüzde yüz oksijen sağlayan nonbreathing maskeye geçilmesi uygun olacaktır. Manuelambu ile ventilasyon gerektiğinde supraglottik bir cihaza geçmek daha uygundur. Mümkün olduğunda, entübasyondan önce ve sonraambu ventilasyonu en aza indirilmeli ve yüz maskesi ile solunum devresi veya resüsitasyon torbası arasına bakteriyel / viral yüksek verimli bir hidrofobik filtre yerleştirilmelidir (1).

COVID-19 hastası olan her odaya filtreli, önceden hazırlanmış birambu konulması önerilmektedir. Hasta spontan solumuyor ise bağlantıları yapmak ve çözmek için endotrakeal tüpün klempenmesi gerekmektedir. Ventilatör devreleri ve ventilatör hazırda bekliyor olmalıdır, entübasyonu takiben hemen bağlanarak çalıştırılmalıdır. Ventilatördeki ekspiratuvar hortumda ventilatör ve ortamın kontaminasyonunu azaltmak ve hortum devresini değiştirirken personeli korumak için bir HEPA filtresi olmalıdır. Tüm ventilatör devreleri sıkıca bağlanmış olmalı, kaçak olmamalıdır (31,32).

Entübasyon ve diğer girişimsel işlemler (ör. santral venöz kateter yerleştirme) maruz kalmayı en aza indirmek için mümkünse birlikte yapılmalı ve bu prosedürler sonrası kontrol filmi çekilmesi de yine birlikte yapılmalıdır.

ARDS Gelişen Hastalarda Ventilatör Tedavisi

Genellikle ventilatör tedavisi 2-3 hafta veya daha uzun sürebilir. Farklı ARDS fazlarında farklı ventilatör stratejilerinin gerekip gerekmediği açık değildir. Bir çalışmada erken fazda akciğer kompliyansının iyi olduğu ve recruitment kabiliyetinin düşük olduğu, geç fazda ise akciğer kompliyansının düşük olduğu ve recruitment kapasitesinin düşük olduğu söylenmekte ise de bu hipotez henüz kanıtlanmamıştır. Akciğer koruyucu ventilasyon stratejisinin her safha için geçerli olduğu açıktır. Düşük tidal volümlü ventilasyon stratejisi (DTVV): Tidal Volüm (TV) ≤ 6 mL/kg beklenen vücut ağırlığı (4-8 mL/kg), Plato basınç ≤ 30 cmH₂O, sürücü basıncı (plato basıncı – PEEP (ekspiryum sonu pozitif basınç)) < 15 cmH₂O ve PEEP uygulanmasıdır. PaO₂ 60-85 mmHg, SaO₂ %88-95 olması yeterlidir.

TV hesaplama için ideal kg:

Erkek $50 + (0.91 \times (\text{Boy cm} - 152.4))$

Kadın $45.5 + (0.91 \times (\text{Boy cm} - 152.4))$

ARDS network PEEP protokolü:

Düşük PEEP protokolü

FiO ₂	30	40	40	50	50	60	70	70	70	80	90	90	90	100
PEEP	5	5	8	8	10	10	10	12	14	14	14	16	18	18-24

Yüksek PEEP protokolü

FiO ₂	30	30	30	30	30	40	40	50	50	50-80	80	90	100	100
PEEP	5	8	10	12	14	14	16	16	18	20	22	22	22	24

Ciddi hiperkapni ve ventilator dissinkronisi söz konusu olduğunda bu yaklaşım modifiye edilebilir. Anekdotal raporlar COVID-19 ARDS fenotipinin, Pplat ≤ 30 cmH₂O'nun elde edilmesi çok zor olmayacak şekilde, nispeten yüksek akciğer kompliyansı ile yüksek PEEP'e yanıt veren ciddi hipoksemi ile birlikte olduğunu düşündürmektedir. Oksijenasyon stratejileri entübe olmayan hastalardakine benzer biçimde SaO₂'nin %90-96 arasında tutulmasını öngörmektedir (1,5).

DTVV stratejisi ile yeterli ve uygun ventilasyon sağlanamıyor ise o zaman prone ventilasyon (PV) tercih edilen sonraki adımdır. Bu adıma geçmek için non-COVID ARDS hastalarındakine benzer kriterler geçerlidir; PaO₂/FiO₂ < 150 mmHg, FiO₂ ≥ 0.6 ve PEEP ≥ 5 cmH₂O iken aşırı yüksek hava yolu basınçları ve inatçı hipoksemi ortaya çıkıyor ise!

Prone Ventilasyon: COVID-19'a bağlı ARDS hastalarının bu manevraya iyi cevap verdiği bilinmektedir. COVID-19 ile ilişkili ARDS hastalarının ventilasyonunda deneyimli klinikler yeterli personel bulunduğu günde 12 ila 16 saat prone pozisyona dönmeden bu pozisyonda kalınmasını önermektedirler. Prone pozisyona dönüş sırasında ventilatör bağlantılarının kesilmemesi için azami özen gösterilmeli ve personel sayısı yeterli olmalıdır. Prone pozisyona iyi yanıt, diğer etiyolojilerden dolayı ARDS gelişen hastalara kıyasla bu popülasyondaki korunmuş akciğer kompliyansından kaynaklanabilir. Normal akciğer kompliyansı yaklaşık 200 mL/cmH₂O'dur ve genel olarak > 50 mL/cmH₂O değeri COVID-19'lu olup yaşayan hastalarda saptanan değerlerdir. Prone pozisyonu sonlandırmak için optimum zamanlama için hasta bazında karar verilmelidir. COVID-19 ile ilişkili olmayan ARDS'dekine benzer kriterleri kullanmak uygun gözükmemektedir; PaO₂/FiO₂ ≥ 150 mmHg, FiO₂ ≤ 0.6, PEEP ≤ 10 cmH₂O, en son prone pozisyondan sonra en az 4 saat devam ediyor ise... Prone pozisyona cevapsız hastalarda uygulanan diğer yöntemler, recruitment manevraları ve yüksek PEEP, cevapsız hipoksemi ile baş etmek için kullanılabilir (33).

Virüsün çevreye gereksiz yayılmasını önlemek için COVID-19'lu hastalarda endotraheal tüp (ETT) ile gereksiz bağlantı kesilmesinden kaçınılmalıdır. Bronkoskopi vb. girişimler için adaptörler kullanılmalıdır. Bağlantıların açılması esnasında ETT mutlaka klempe edilmelidir. Diğer infeksiyon kontrol önlemleri çift kollu ventilatör devrelerinin kullanımı, bunların ekshalasyon çıkışlarına filtre yerleştirilmesi ve ısı nem değiştirici filtrelerin (HME) kullanımı önerilmektedir. HME filtreler ekshalasyon portu ile ETT arasına yerleştirilmelidir.

ETT kaf basıncını 25 ila 30 cmH₂O arasında tutmaya çalışmak özellikle önemlidir. Böylece kaf ve trakeal duvar arasında sıkı bir bağlantı ve sızdırmazlık ortaya çıkar. Tüm ventilatörlerde uygun filtreler olmalı, bu filtreler 6 saatte bir değiştirilmeli ve her değişimden sonra ventilatör silinmelidir. Negatif basınçlı oda mümkün değil ise, aerosol oluşturan partikül işlemleri esnasında mutlaka uygun transfer protokolleri ile negatif basınçlı odaya transfer sağlanmalıdır. Ventilatör ile senkronizasyon sağlayamayan hastalarda sedasyon ve analjezi uygulanması gerekebilir. İntravenöz (IV), propofol ve fentanil infüzyonları en çok tercih edilen ajanlardır.

Mekanik Ventilasyondaki Hastalarda İlave Tedaviler

Pulmoner Vazodilatörler:

Pulmoner vazodilatörler şiddetli hipoksemili hastalarda (ör. PaO₂/FiO₂ <100) ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğunu düzeltebilir ve dekompanse veya akut pulmoner arteriyel hipertansiyonu olanlarda özellikle tedavi edici olabilir. Bununla birlikte, pulmoner vazodilatörler tüm nedenlere bağlı ARDS'lerde mortaliteyi azaltma ve prone pozisyon gibi kanıta dayalı tedaviler yerine kullanılmamalıdır. Yani, PaO₂/FiO₂ oranı prone pozisyon kriterlerini karşılayan, ancak pulmoner vazodilatörlerin başlanmasıyla sayısal olarak iyileşen bir hastada, prone pozisyon yerine pulmoner vasodilatör uygulaması yapılmamalıdır. Bu konuda en çok kullanılan iki ajan iNO ve inhale epoprostanol'dur. Uygulamadan sonra cevap 1-2 saat içinde başlar ki FiO₂ ihtiyacında %10 kadar azalma olur.

Hangisinin seçileceği o merkezdeki tecrübe ve maliyet ile ilişkilidir. iNO daha çok tercih edilebilir, çünkü filtreleri değiştirme gereksinimi daha azdır ve bu nedenle sağlık personeli için riski azaltır. İn hale vazodilatörler sadece kapalı bir sistem yoluyla uygulanmalı ve kullanımları için kalifiye personel olmalıdır. Özellikle epoprostenolde kullanılan bakteriyel / viral filtrelerin aerosolizasyonu ve tıkanması olabilir (6).

Nöromusküler Bloker Ajanlar:

Nöromusküler bloker ajanlar, refrakter hipoksemi veya ventilatör ile senkronizasyon sağlayamayan hastalar için kullanılmak üzere rezervde tutulabilir. Sonuçlarla ilgili veriler çeliştiği için ARDS'li hiçbir hastada rutin kullanımı tercih edilmez.

Ekstrakorporeal Membran Oksijenasyon (ECMO):

Dünya Sağlık Örgütü ECMO'yu bir kurtarma stratejisi olarak önermekle birlikte, bunun yalnızca eğitimli personel tarafından diğer ventilasyon stratejileri ile başarısız olunan hastalarda kullanılması önerilmektedir. ECMO'nun her merkezde olmadığına da bilinmesi ve hatırdaki tutulması gerekir. ECMO ayrıca lenfosit sayısını azaltabilir ve interlökin-6 seviyesini yükseltebilir (34).

Nebulizasyon Tedavileri:

Nebulizasyon aerosol üreten bir prosedürdür. Entübe edilmiş bronkodilatör ihtiyacı olan COVID-19 hastaları için (ör. Astım veya KOAH alevlenmesinden kaynaklanan akut bronkospazm), ölçülü doz inhalerler (MDI) düşük aerosolizasyon riski nedeniyle standart bir jet veya mesh nebulizör yerine tercih edilmelidir.

Nebulizasyon sırasında ventilatör devresinin ekspiratuar portuna bir filtrenin yerleştirilmesi, odaya aerosolizasyonu en aza indirmek için gereken bir tedbirdir. Nebülizör gerektiren hastalar enfeksiyon izolasyon odasında olmalıdır ve sadece nebulizör uygulaması için gerekli olan sağlık personeli (ör. solunum terapistleri veya hemşire) prosedürün başlaması için odada bulunmalı ve entübasyona benzer aerosolizasyon önlemleri alınmalıdır (35,36).

Weaning ve Ekstübasyon

Weaning:

Spontan solunum denemeleri (SSD) için kapalı sistemler önerilmekte, T-parçası önerilmemektedir. Ekstübasyon sonrası yeniden entübasyon riskini azaltmak için hastanın bu konuda hazır olduğundan emin olunması gerekir. SSD sırasında 7 cmH₂O yerine daha düşük basınç destekli ventilasyon parametreleri (0 ila 5 cmH₂O) kullanılabilir gibi, daha uzun süreler boyunca SSD (ör. tipik iki saat) de önerilebilir. COVID-19'lu hastalar non COVID hastalara göre daha uzun süre ventilatörde kalma eğilimindedir. Sekresyon miktarı ve hava yolunda ödem daha fazla olduğu için yeniden entübasyon riski daha yüksektir. Hastaları ekstübe ettikten sonra aerosolizasyonu artırmamak için doğrudan düşük akım oksijene almak, HFNC veya NIMV'ye almaktan daha fazla tercih edilen bir yöntemdir. Ekstübasyon öncesi kaçak testinin rutin olarak yapıp yapılmaması

gerektiği tartışmalıdır. Gerekliliği aşırı sıvı yüklenmesine bağlı hava yolu ödemi veya ≥ 6 gündün uzun süreli entübasyon, yaş > 80 , geniş endotrakeal tüp veya travmatik entübasyon varlığı gibi ekstübasyon sonrası stridor geliyeceğinden şüphe ediliyorsa düşünülebilir. Kaçak testinin aerosolizasyon riski ile yararının karşılaştırarak yapılıp yapılmamasına karar verilmelidir. Yapılacak ise negatif basınçlı odada yapılmalıdır.

Ekstübasyon:

Ekstübasyonun tercihen negatif basınçlı odada yapılması önerilmektedir. Odada bulunması öngörülen kişilerin kesinlikle KKE giymesi gereklidir (N95 maske ve göz koruması). Genellikle ekstübasyon esnasında iki kişi yeterlidir, ancak odanın dışında gerekli olabilecek durumlar için diğer kişiler hazır bulunmalıdır. Öksürüğü önlemek için ETT'den lidocaine, düşük -doz opioid bolus, dexmedetomidine, remifentanil verilebilir. Odada olmasa da yeniden entübasyon gerektiği zaman ulaşılabilecek konumda entübasyonda tecrübeli bir doktor ile yakın temas içinde olunmalıdır. Hem düşük akışlı hem de yüksek akışlı oksijen sistemleri kurulmalı ve odada hazır bulundurulmalıdır. Hasta ve operatör arasında bariyer koruması sağlamak için hastanın göğsünü ve yüzünü plastik bir örtü ile örtmek uygun olacaktır (ör. plastik paçço). Ventilatör ekstübasyondan hemen önce bekleme moduna alınır veya kapatılır. Balon indirildikten sonra sekresyonları sürekli aspire etmek için bir kateter bulundurulmalıdır. Endotrakeal tüp inspirasyonda ve mümkün olduğunca düzgün bir şekilde çıkarılmalıdır. İşlem sonrası hasta dikkatli bir şekilde izlenir. Post ekstübasyon solunum yetmezliği gelişen hastaları tekrar entübe etme eşiği düşük olmalıdır. Mümkün olan en düşük inspirasyon oksijeni (FiO_2), tercihen düşük akışlı burun kanülü yoluyla tamamlayıcı oksijen uygulamasını desteklemelidir (1).

Trakeostomi

Trakeostomi gerekliği %10 civarında ortaya çıkar. Ekstübasyon başarısızlığı, sekresyon yönetiminde başarısızlık, hava yolu ödemi, hava yolunun korunmasında bozulmuş neden olan nörolojik bozukluklar trakeostomi endikasyonlarıdır. Optimal zamanlama kesin değildir. COVID dışı hastalarda bu süre 7-10 gün olmakla birlikte, COVID-19 hastalarında bu süre 2-3 haftaya kadar uzatılabilir. Trakeostomi aerosolizasyon yoluyla bulaşma açısından çok riskli bir girişimdir. Hem klasik hem de perkutan yöntem tercih edilebilir, en az personel ile yapacak kişinin becerisine göre karar verilmelidir. Öksürüğü baskılamak için nöromusküler bloker ajanlar kullanılmalıdır. Negatif basınçlı odada ve yatak başında yapılmalıdır. Yapacak olan kişi mutlaka KKE giymelidir. Trakeostomi tüpü yerleştirildikten hemen sonra balon şişirilebilmesi için şırınga takılı olmalıdır. Trakeostomi kanülüne HME filtresi ve mekanik ventilasyon devresi takılarak yerleştirilir. Kanül yerleştirilir yerleştirilmez ventilasyon başlatılmadan önce mutlaka kaf şişirilmeli ve sonrasında hasta havalandırılmalıdır.

Aspirasyon, pansuman değişimi, iç kanül bakımı ve trakeostomi değişimi gibi işlemlerin hepsi aerosolizasyon açısından riskli işlemlerdir. Bu nedenle trakeostomi sonrası bakım da negatif basınçlı odada yapılmalıdır. Bu mümkün değilse transport edilebilen HEPA filtreli ünite kullanılabilir. Trakeostomi kapama denemeleri de yine aerosol oluşturan işlemlerdir. Trakeostominin kendisi üzerine takılan cerrahi maske de teorik olarak

damlacık yayılmasını sınırlayabilir. Dekanülasyon bir aerosol üretici işlem olarak kabul edilir ve hastanın bulaşıcı kalması durumunda, hava yoluyla alınan tüm genel önlemler alınmalıdır (37,38).

Kardiyopulmoner resusitasyon esnasında tüm ekip KKE giymiş olmalıdır.

Girişimsel İşlemler

Entübe Hastada Solunum Sekresyonlarının Toplanması:

Bazı entübe hastalarda tanısız amaçlar için üst veya alt solunum yolunun örneklenmesi gerekir (ör. COVID-19 veya ventilatöre bağlı pnömoni tanısı için). Teknik olarak, nazofaringeal ve orofaringeal sürüntülerin hava yolu ile partikül oluşumu önlemleri altında alınması gerekmez. Bununla birlikte, yoğun bakım ünitesinde nazo ve orofaringeal sürüntüleri ve trakeal aspiratları bu türden önlemler ile olmayı tercih etmek gerekir.

COVID-19 tanısı için Society of Critical Care Medicine, şüphenin devam ettiği negatif üst solunum yolu örneklerine sahip hastalarda endotrakeal aspiratların alınabileceğini önermektedir.

Bronkoskopik olmayan alveoler lavaj bronkoscopiye alternatif olarak yapılabilir. Bu işlemin COVID-19 tanısı için yapılması halinde daha az lavaj sıvısı örnekleri tercih edilmelidir (ör. 2 ila 3 mL sıvı elde etmek için üç 10 mL'lik sıvı verilebilir).

Bronkoscopi:

Bronkoskopinin COVID-19 tanısı için sınırlı bir rolü vardır. Aerosol üretici bir işlemdir ve sadece gerektiğinde ve yönetimi değiştirme olasılığı yüksek olduğunda yapılmalıdır. Yani üst solunum yolu numuneleri negatif olduğunda (ör. nazofaringeal ve orofaringeal sürüntüler, trakeal aspiratlar veya bronkoskopik olmayan bronkoalveolar lavaj vb.) ve şüphe yüksek olduğunda yapılmalıdır. Bronkoscopi ayrıca başka bir tanı düşünüldüğünde ve bronkoskopik örnekleme hastanın yönetimini değiştirdiğinde (ör. bağışıklığı baskılanmış bir hastada şüpheli Pneumocystis jirovecii) veya terapötik bronkoscopi endikasyonu olduğunda (ör. hayatı tehdit eden hemoptizi veya hava yolu darlığı) yapılmalıdır. Yerleşik bir hava yolu (ör. ETT) yoluyla bronkoscopi, spontan solunum yapan bir hastada yapılan bronkoskopiden daha az risk taşır. COVID-19 olan hastalarda bronkoscopi negatif basınçlı izolasyon odasında yapılmalıdır. Odaya girmeden önce KKE kullanılmalıdır. Entübasyon için tarif edilene benzer KKE'lerin kullanılması uygundur. Bronkoscopi yapmak için devreye adaptör takılması ventilatörden ayırmayı ve aerosolizasyonu önlemek için gereklidir. COVID-19 pnömoni tanısı için bronkoscopi gerekiyorsa, steril sızdırmaz bir kaba yerleştirilmiş 2 ila 3 mL lavaj sıvısı elde etmek için 10 mL'lik küçük miktarları vermek yeterlidir. Örnek alındıktan sonra aspirasyonun sonlandırılması ve aspirasyon kanülünün klempe edilmesi gereklidir. Örnekler, çift fermuarlı kilitli, kapalı plastik bir torbada olmalı, belirgin bir şekilde "COVID-19" olarak etiketlenmelidir. Yaygın olarak sağlanamıyor olsa da disposable bronkoskopların kullanımı önerilmektedir. Tek kullanımlık olmayan bronkoskop kullanılıyor ise, aspirasyon kanalları yüksek bulaşıcı materyaller için kullanı-

lan standart temizleme solüsyonlarıyla temizlenmelidir. Kullanımdan sonra bronkoskopun taşınma esnasında kapatılması uygun olacaktır (39,40).

Farmakolojik Tedaviler

COVID-19 için önerilen antiviral tedaviler yoğun bakımda da yoğun bakım dışındakiler ile aynıdır. Bunun dışında bu bölümde aşağıdaki tedavi yöntemleri tartışılacaktır.

Kortikosteroid Tedavisi:

COVID-19 nedeniyle solunum yetmezliği ve mekanik ventilasyon tedavisi alan hastalarda rutin olarak kortikosteroid tedavisi önerilmez. Oksijenasyon parametreleri giderek kötüleşen, radyolojik belirtilerin hızla progrese olan ve inflamasyon cevabının aşırı derecede aktive olduğu hastalarda 3-5 gün süre ile 40-80 mg / gün metilprednizolon veya eşdeğer dozu kullanılabilir. Daha yüksek dozlar immunsupresif etkileri nedeniyle koronavirus klirensini geciktirebilir. Günlük toplam doz 2 mg/kg'ı geçmemelidir (41).

Oksijen desteği gereken COVID-19 hastalarında 10 gün veya taburcu olana kadar günde 6 mg deksametazon, oksijen desteği veya invazif mekanik ventilasyon gerektiren COVID-19 hastalarında mortaliteyi azaltmaktadır. Orta-Ağır ARDS hastalarında ($PaO_2/FiO_2 < 200$ mmHg) IV deksametazon 20 mg / gün 5 gün ve 10 mg /gün 5 gün önerilmektedir (42).

Sitokin Fırtınasına Yönelik Tedaviler:

Glukokortikoidler, IL-6 antagonistleri, IL-1 antagonistleri, intravenöz immun globülin (IVIG) tedavileri, konvalesan plazma tedavileri, Janus Kinaz inhibitörleri gibi tedavilerin hemen hepsinin yararları henüz bilimsel olarak kanıtlanmamıştır. Çalışmaların çoğunda elde edilen sonuçlar iki ucu keskin kılıç gibidir. Bu nedenle hasta bazında yarar/zarar gözetilerek karar verilmelidir (43).

Konvalesan Plazma ve Mezankimal Kök Hücre Tedavileri:

Mevcut veriler yeterli olmamakla birlikte ciddi ve hızlı ilerleyen hastalığın erken safhasında kullanılabilir. Mezenkimal kök hücre tedavisi ise yalnızca çalışma aşamasında değerlendirilmelidir (44).

Destek Tedavileri

Rutin farmakolojik venöz tromboembolizm (VTE) profilaksisi, tercihen düşük molekül ağırlıklı heparin (ör. enoksaparin 40 mg S.C.) ile bir kontrendikasyon (ör. kanama, şiddetli trombositopeni) olmadığı sürece verilmelidir. VTE riski bu popülasyonda normalden daha yüksek görüldüğü için, farmakolojik bir ajanın (ör. her 12 saatte bir 0.5 mg / kg enoksaparin, fraksiyone olmayan heparin 7500 birim) kullanımı ve / veya mekanik bir cihazın ilavesi uygundur. Kötü prognozla ilişkili olarak belirgin şekilde yüksek D-dimer seviyeleri, antikoagülasyonun daha yüksek dozda uygulanması için bir parametre olarak kullanılabilir (ör. normalin üst sınırının > 6 katı). Kreatinin klerensi 30 mL / dk.'dan az olan hastalarda, enoksaparin günlük 30 mg'a düşürülmeli veya böbrek bozukluğunun

şiddetine ve hasta ağırlığına bağlı olarak fraksiyone olmayan heparine dönüştürülmelidir. Fondaparinuxs heparine bağlı trombositopenisi olanlarda uygundur.

Bunun dışında yoğun bakımda takip edilen diğer hastalarda olduğu gibi beslenme desteği, glukoz kontrolü, hemodinamik monitörizasyon, stres ülser profilaksisi, ateş tedavisi, ventilatör ile ilişkili pnömoni önlemleri, erken fizik tedavi ve rehabilitasyon desteği de sağlanmalıdır. Hemodinamik olarak stabil olan hastalarda erken dönemde enteral yolla beslenme tedavisi başlanmalıdır. Doku hipoperfüzyon bulguları yoksa konservatif sıvı desteği verilmelidir. Sıvı durumunun değerlendirilmesinde mümkün ise dinamik testler ve ultrasonografik yöntemler gibi teknikler kullanmak yararlı olacaktır.

Günlük olarak; tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri ve koagülasyon parametreleri, arter kan gazları, ferritin, D-Dimer ve LDH düzeyleri komplikasyon gelişimini takip açısından kontrol edilmelidir. Kardiyak troponinler ve transtorasik ekokardiyografi de kardiyak komplikasyonların gelişimi açısından seri takip edilmelidir. Günlük radyolojik takip önerilmez. Göğüs radyolojik tetkiki ancak bir endikasyon var ise yapılmalıdır (kateter veya ETT yerleştirilmesi gibi). Toraks BT veya diğer görüntüleme tetkikleri ancak tedavi değişikliği endikasyonu var ise yapılmalıdır.

Hastalarda yüksek ateş, gastrointestinal kayıplardan hacim kaybı veya sepsis yoksa, ARDS hastaları için tipik olarak tamponlanmış veya tamponlanmamış kristaloidlerle konservatif sıvı yönetimi tercih edilmektedir. COVID-19'a bağlı septik şok ile başvuran hastaların tedavisi diğer nedenlere bağlı septik şok hastalarınınkine benzer olarak yapılmaktadır.

Prognoz

Mortalite, SARS veya MERS nedenli mortaliteden daha düşük görünmektedir. COVID-19'dan ölüm, şiddetli ARDS varlığı nedeniyle ortaya çıkmaktadır ve bu hastalarda yaklaşık yüzde 50'dir (yüzde 12 ila 78 arasında). Yaş bilinen en önemli risk faktörüdür. Bunun dışında: (1)

- ARDS'nin, özellikle ciddi ARDS'nin gelişimi ve mekanik ventilasyon ihtiyacı
- Eşlik eden hastalıklar (ör. kronik kalp ve akciğer hastalıkları, hipertansiyon, diyabet, kronik böbrek hastalığı)
- İnflamasyon veya pıhtılaşma belirteçleri (ör. D-dimer seviyesi > 1 mikrog / mL, yüksek fibrin yıkım ürünleri, uzamış APTT ve PTZ)
- Lenfopeninin derinleşmesi, nötrofili, troponin kaçığı diğer faktörler arasında yer almaktadır.

KAYNAKLAR

1. <https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-critical-care-and-airway-management-issues>
2. <https://dosyamerkez.saglik.gov.tr/Eklenti/38214,covid-19-haftalik-durum-raporu>
3. T.C. Sağlık Bakanlığı Bilimsel Danışma Kurulu Çalışması Covid-19 (SARS-COV-2 enfeksiyonu). Genel bilgiler, Epidemioloji ve Tanı. 29 Haziran 2020, Ankara <https://covid19bilgi.saglik.gov>.

- tr/depo/rehberler/covid-19-rehberi/COVID-19_REHBERI_GENEL_BILGILER_EPIDEMIOLOJII_VE_TANI.pdf
4. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 2012; 307:2526-33.
 5. T.C. Sağlık Bakanlığı Bilimsel Danışma Kurulu Çalışması COVID-19 (SARS-CoV-2 ENFEKSİYONU) AĞIR PNÖMONİ, ARDS, SEPSİS VE SEPTİK ŞOK YÖNETİMİ 1 Haziran 2020, Ankara https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/covid19rehberi/COVID19_REHBERI_AGIR_PNO-MONI_ARDS_SEPSIS_VE_SEPTIK_SOK_YONTEMI.pdf
 6. Alhazzani W, Møller 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). *Crit Care Med* 2020; 48: e440-69.
 7. 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.
 8. 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 [published correction appears in *Lancet Respir Med*. 2020 Apr;8(4):e26]. *Lancet Respir Med* 2020; 8:475-81.
 9. 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; 323:1061-9.
 10. 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; 323:1612-4.
 11. 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. *N Engl J Med* 2020; 382:2012-2022.
 12. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020; 395:1033-4.
 13. Dewaele K, Claeys R. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in SARS-CoV-2 infection. *Blood* 2020; 135:2323.
 14. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W, et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382:e38.
 15. Simpson S, Kay F, Abbara S, Bhalla S, Chung JH, Chung M, 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; 35:219-27.
 16. Zhao W, Zhong Z, Xie X, Yu Q, Liu J. Relation Between Chest CT Findings and Clinical Conditions of Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Multicenter Study. *AJR Am J Roentgenol* 2020; 214:1072-7.
 17. Bernheim A, Mei X, Huang M, Yang Y, Fayad ZA, Zhang N, et al. Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection. *Radiology* 2020; 295:200463.
 18. Rubin GD, Ryerson CJ, Haramati LB, Sverzellati N, Kanne JP, Raouf S, et al. The Role of Chest Imaging in Patient Management during the COVID-19 Pandemic: A Multinational Consensus Statement from the Fleischner Society. *Radiology* 2020; 296:172-80.
 19. Wang Y, Dong C, Hu Y, Li C, Ren Q, Zhang X, et al. Temporal Changes of CT Findings in 90 Patients with COVID-19 Pneumonia: A Longitudinal Study. *Radiology* 2020; 296:E55-64.
 20. Ding L, Wang L, Ma W, He H. Efficacy and safety of early prone positioning combined with HFNC or NIV in moderate to severe ARDS: a multi-center prospective cohort study. *Crit Care* 2020; 24:28.

21. Scaravilli V, Grasselli G, Castagna L, Zanella A, Isgro S, Lucchini A, et al. Prone positioning improves oxygenation in spontaneously breathing nonintubated patients with hypoxemic acute respiratory failure: A retrospective study. *J Crit Care* 2015; 30:1390-4.
22. Pérez-Nieto OR, Guerrero-Gutiérrez MA, Deloya-Tomas E, Ñamendys-Silva SA. Prone positioning combined with high-flow nasal cannula in severe noninfectious ARDS. *Crit Care* 2020; 24:114.
23. Thompson AE, Ranard BL, Wei Y, Jelic S. Prone Positioning in Awake, Nonintubated Patients With COVID-19 Hypoxemic Respiratory Failure. *JAMA Intern Med* 2020; e203030.
24. Caputo ND, Strayer RJ, Levitan R. Early Self-Prone in Awake, Non-intubated Patients in the Emergency Department: A Single ED's Experience During the COVID-19 Pandemic. *Acad Emerg Med* 2020; 27:375-8.
25. Sartini C, Tresoldi M, Scarpellini P, Tettamanti A, Carco F, Landoni G, et al. Respiratory Parameters in Patients With COVID-19 After Using Noninvasive Ventilation in the Prone Position Outside the Intensive Care Unit. *JAMA* 2020; 323:2338-40.
26. Elharrar X, Trigui Y, Dols AM, Touchon F, Martinez S, Prudhomme E, et al. Use of Prone Positioning in Nonintubated Patients With COVID-19 and Hypoxemic Acute Respiratory Failure. *JAMA* 2020; 323:2336-8.
27. Argenziano MG, Bruce SL, Slater CL, Tiao JR, Baldwin MR, Barr RG, et al. Characterization and clinical course of 1000 patients with coronavirus disease 2019 in New York: retrospective case series. *BMJ* 2020; 369:m1996.
28. Arabi YM, Arifi AA, Balkhy HH, Najm H, Aldawood A, Ghabashi A, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. *Ann Intern Med* 2014; 160:389-97.
29. Respiratory care committee of Chinese Thoracic Society. [Expert consensus on preventing nosocomial transmission during respiratory care for critically ill patients infected by 2019 novel coronavirus pneumonia]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2020; 17:E020.
30. Adir Y, Segol O, Kompaniets D, Ziso H, Yaffe Y, Bergman I, et al. COVID-19: minimising risk to healthcare workers during aerosol-producing respiratory therapy using an innovative constant flow canopy. *Eur Respir J* 2020; 55:2001017.
31. El-Boghdady K, Wong DJN, Owen R, Neuman MD, Pocock S, Carlisle JB, et al. Risks to healthcare workers following tracheal intubation of patients with COVID-19: a prospective international multicentre cohort study. *Anaesthesia* 2020; 10.1111/anae.15170.
32. Canelli R, Connor CW, Gonzalez M, Nozari A, Ortega R. Barrier Enclosure during Endotracheal Intubation. *N Engl J Med* 2020; 382:1957-8.
33. Guérin C, Reignier J, Richard JC, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2013; 368:2159-68.
34. Henry BM. COVID-19, ECMO, and lymphopenia: a word of caution. *Lancet Respir Med* 2020; 8:e24.
35. Zhang G, David A, Wiedmann TS. Performance of the vibrating membrane aerosol generation device: Aeroneb Micropump Nebulizer. *J Aerosol Med* 2007; 20:408-16.
36. McGrath JA, O'Sullivan A, Bennett G, O'Toole C, Joyce M, Byrne MA, et al. Investigation of the Quantity of Exhaled Aerosols Released into the Environment during Nebulisation. *Pharmaceutics* 2019; 11:75.
37. Goldman RA, Swendseid B, Chan JYK, Lewandowski M, Adams J, Purcell M, et al. Tracheostomy Management during the COVID-19 Pandemic. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2020; 163:67-9.

38. Turri-Zanoni M, Battaglia P, Czaczkes C, Pelosi P, Castelnovo P, Cabrini L. Elective Tracheostomy During Mechanical Ventilation in Patients Affected by COVID-19: Preliminary Case Series From Lombardy, Italy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2020; 163:135-7.
39. Tran K, Cimon K, Severn M, Pessoa-Silva CL, Conly J. Aerosol generating procedures and risk of transmission of acute respiratory infections to healthcare workers: a systematic review. *PLoS One* 2012; 7:e35797.
40. Torrego A, Pajares V, Fernández-Arias C, Vera P, Mancebo J. Bronchoscopy in Patients with COVID-19 with Invasive Mechanical Ventilation: A Single-Center Experience. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 202:284-7.
41. Akbudak IH. Corticosteroid Therapy in COVID-19 Disease. *J Crit Intensive Care* 2020; 11(Suppl.1):30-1.
42. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med* 2020; 10.1056/NEJMoa2021436.
43. Halacli B, Topeli A. Treatment of the Cytokine Storm in COVID-19. *J Crit Intensive Care* 2020; 11(Suppl. 1):36-40.
44. Altintas ND. Convalescent Plasma and Mesenchymal Stem Cell Therapy. *J Crit Intensive Care* 2020; 11(Suppl. 1):41-2.

BÖLÜM 7

COVID-19 İÇİN AŞI VE İLAÇ ÇALIŞMALARI

Yeşim Tunçok, Canet İncir

Aralık 2019'da Çin'in Hubei Eyaleti, Vuhan şehrinde etiyojisi bilinmeyen pnömoni olgularında kümelenme olduğu bildirildi (1). Ocak 2020'de ise hastalık etkeninin daha önce insanlarda saptanmamış yeni bir koronavirus (2019-nCoV) olduğu belirlendi. SARS-CoV'a yüksek oranda benzemesi nedeniyle SARS-CoV-2, oluşan hastalık ise daha sonra Coronavirus Disease-19 (COVID-19) olarak isimlendirildi (2). Hastalığın hızlı bir şekilde yayılması sonucu, 11 Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü tarafından küresel COVID-19 salgını ilan edildi (3). COVID-19'un tedavisinde etkili ve güvenli bir ilaç ve aşı henüz yoktur. Aşı ve ilaç geliştirme çalışmaları tüm hızıyla devam etmektedir. Bu bölümde COVID-19 tedavisinde aşı ve ilaç geliştirme çalışmaları özetlenmiştir.

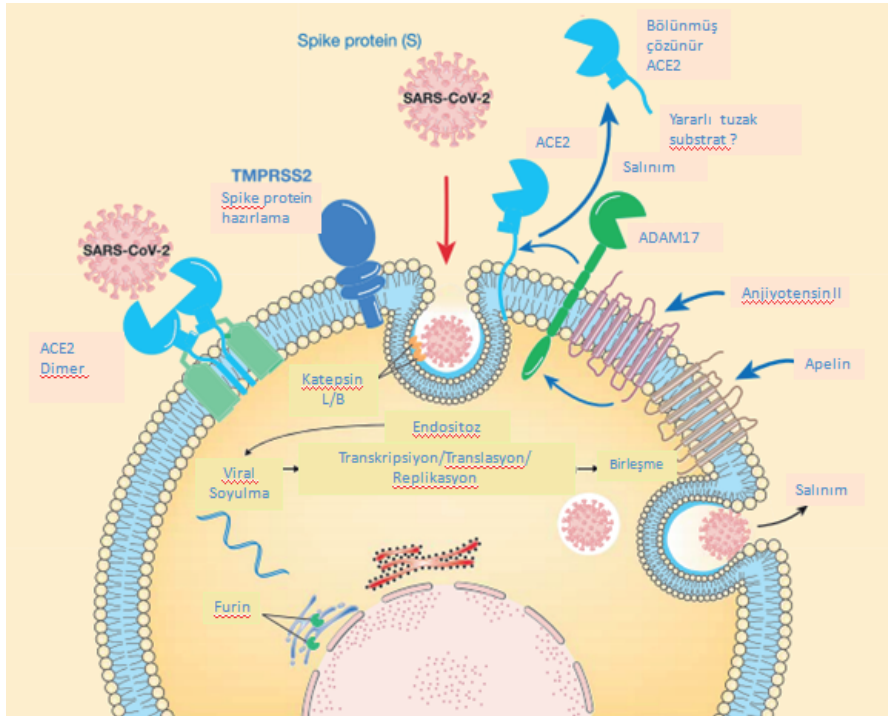
SARS-CoV-2 Yapısı, Aşı ve İlaç Hedefleri

Koronavirüsler, yüzeyinde çubuksu çıkıntıları olan, pozitif polariteli, zarflı ve tek sarmallı RNA virüsleridir. Genomik yapılarına göre koronavirüsler alfa (α), beta (β), gama (γ) ve delta (δ) alt gruplarına ayrılmaktadırlar. SARS-CoV, Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) ve SARS-CoV-2 virüsleri β koronavirüsler alt grubunda yer almaktadır (4). SARS-CoV-2, 30 kb'lık genom ile en az 14 genetik kod dizisi (ORF, open-reading frames) sentezleyebilen bir virüstür. Spike (S), Envelope (E), Membrane (M) ve Nucleocapsid (N) olmak üzere 4 yapısal proteine sahiptir. Bu proteinler COVID-19'un tedavisinde aşı ve ilaç geliştirmede hedef olarak kullanılmaktadır (5).

İlaç ve aşı hedefleri farmakodinamik açıdan incelendiğinde ilk sırayı proteinazlar (ACE2, anjiyotensin dönüştürücü enzim 2; TMPRSS2, transmembran proteinaz serin 2; ADAM17, ADAM Metallopeptidaz Domain 17; katepsin L ve B gibi) alırken ikinci sırada viral RNA polimeraz ile endoribonükleaz kompleks inhibitörleri almaktadır (Şekil 1). Yeni ilaç geliştirmede in vitro ortamda yapılacak taramaların önceliği virüsün özelliklerini ve yaşam döngüsünü tanıyıp çoğaltmak olmalıdır. Bu yöntem, spike ve membran proteinleri gibi viral proteinlerin posttranslasyonel modifikasyonlarını saptamaya yardımcı olacaktır. COVID-19'u tedavi edecek yeni ilaçların geliştirilmesinde, hastalık sırasında sıklıkla zarar gördüğü bilinen kardiyovasküler ve solunum sistemi üzerindeki advers etkilerin azaltılması amaçlanmalıdır. Ayrıca, aday ilaçların IL-6 (İnterlökin-6) gibi proinflamatuar sitokinlerin aktivitesini artırmaması, böylece sitokin fırtınasını tetiklememesi istenmektedir. Kanser tedavisinde de örnekleri olduğu gibi, hedefe yönelik tedavi yaklaşımı viral döngünün birkaç basamağına yönelik gerçekleştirilebilir. Örneğin, Hepatit C ve HIV (İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü)'nün neden olduğu hastalıkların tedavisi için de

uygulanan bu yaklaşım, enzimdeki ilaca bağlı mutasyon kapasitesini azaltmada da yarar sağlamaktadır (6).

İlaç metabolizması ve farmakokinetik açıdan bakıldığında, geliştirilecek ilacın, metabolik enzim ve/veya taşıyıcıları etkilememesi ve ilaç-ilaç etkileşimine neden olmaması yararlı olacaktır. İlaç formülasyonları yönünden, profilaktik veya hafif semptomu olan hastaların tedavisi için kullanılanların oral ya da inhaler formda, daha ciddi bulguları olan, solunum sorunu yaşayan hastalarda ise inhale aerosol formların etkili kullanımı zor olacağından sıvı formların intravenöz yolla uygulanması uygun olacaktır. Virüs ve bakteriler gibi mikroorganizmaların, bağışıklık sistemimizden gizlenmek için, evrildikleri önceki küresel salgınlarda da görülmüştür. Yaşamakta olduğumuz küresel salgının da etkili ve güvenli bir aşının hızlı bir biçimde geliştirilmesiyle sonlanacağına inanılmaktadır. Bununla birlikte birçok farklı viral hastalığın farmakolojik tedavi ile başarılı şekilde tedavi edildiği bilinmektedir. İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsünün (HIV) neden olduğu Edinsel Bağışıklık Eksikliği Sendromu (AIDS) geçen yüzyılda yüksek morbidite ve mortalite ile sonuçlanırken, hastalığa özgün antiviral ilaçların keşfi ile iki kişiden birinin tedavi edildiği kronik bir hastalık haline gelmiştir. Bir başka örnek de aşıya direnç gösterdiği halde antiviral ilaçlarla vücuttan atılan Hepatit C virüsüdür. Tüm bu bilgiler, kısa bir dönem içerisinde SARS-CoV-2'yi yenecek bir tedavi yaklaşımının bulunmasına ilişkin umudu artırmaktadır (6).



Şekil 1. SARS-CoV-2'nin yaşam döngüsü ve olası ilaç hedefleri (6 no'lu kaynaktan modifiye edilmiştir).

COVID-19 İçin Aşı Geliştirme Çalışmaları

Henüz etkin bir tedavisi olmayan COVID-19 için başarılı bir aşının hızlıca geliştirilmesi önem taşımaktadır. Bununla birlikte, etkililik ve güvenilirlik testleri tamamlanmış bir aşının geliştirilmesinin zor ve uzun bir süreç olduğu unutulmamalıdır. Aşı geliştirme sürecinde başarılı laboratuvar testleri ve klinik öncesi deneylerin ardından insanlarda yapılan klinik çalışmaların da başarılı olması koşulu vardır. Aşının ilk kez insana verildiği ve güvenliliğinin değerlendirildiği Faz I klinik çalışmaları, etkililiğinin ve güvenliliğinin değerlendirildiği Faz II ve Faz III çalışmalar izlemelidir. Küresel COVID-19 salgını gibi hızlı tedavi seçeneklerine gereksinimin olduğu olağandışı durumlarda, klinik çalışma aşamaları sıkıştırılarak veya aşının piyasaya sürülme onay süreci hızlandırılarak kısaltılabilmektedir. Bununla birlikte etkililik ve güvenilirlik testlerinden feragat edilemeyeceği dikkate alınmaktadır. Günümüzde aşı çalışmalarının çoğunda virüsün spike (S) proteini hedef alınmaktadır. Bu protein, konak hücrenin ACE2 reseptörüne bağlanarak virüsün hücre içine girişini ve Akut Respiratuvar Distres Sendromu (ARDS)'na kadar giden olaylar zincirini başlatmaktadır (7).

Tüm dünyada yürütülmekte olan 165'ten fazla SARS-CoV-2 aday aşı geliştirme çalışması bulunmaktadır. Bu çalışmalarda geliştirilen aday aşılarda; SARS-CoV-2'nin bir veya birden fazla genini taşıyan mRNA'lar, SARS-CoV-2'nin genlerini ortaya çıkararak immun yanıtı tetikleyen virüsler (genellikle adenovirüsler), bağışıklık sistemini tetikleyen SARS-CoV-2 protein ya da protein parçaları, zayıflatılmış ya da inaktive SARS-CoV-2 virüsü ya da yeniden konumlandırılmış Bacillus Calmette Guerin (BCG) gibi aşılarından oluşmaktadır. Aşı adaylarının 27'sinde insanlar üzerinde klinik çalışma aşamasına gelinmiştir. Aday aşılardan 11'i Faz I, 3'ü Faz II ve 4'ü Faz III aşamasındadır. Bu çalışmaların bazılarının adaptif tasarıma sahip olmaları nedeniyle Faz I ve II (7 aday aşı çalışması) ya da Faz II ve III (2 aday aşı çalışması) klinik çalışmaları beraber yürütülmektedir. Bir aşı türü için (Adenovirüs bazlı aşı, Ad5-nCoV) kısıtlı onay Çin Hükümeti tarafından verilmiştir. Yine bir adenovirüs bazlı aşı kombinasyonu olan GAM-Covid-Vac Lyo için ise Rusya Parlamentosu, ülkelerinde aşının seri üretimine 2020 yılı sonundan önce başlanabileceğini duyurmuştur (8). Bununla birlikte Rusya'da Sağlık Bakanlığı tarafından ruhsat aldığı bildirilen bu aşının henüz Faz III çalışmalarına başlanmamış olması söz konusu aşının etkililiği ve güvenliliği konusunda kuşku uyandırmaktadır. Bir veri tabanında COVID-19 aday aşılardaki durumu özetlenmiştir (Tablo 1) (9).

COVID-19 İçin İlaç Geliştirme Çalışmaları

SARS-CoV-2 için geliştirilmiş etkili ve güvenli bir molekül olmamasına karşın küresel salgının başladığı günden beri ilaç yeniden konumlandırma ile tedavide çeşitli ilaçlar kullanılmaya başlanmıştır. Tek sarmallı RNA zarflı bir virüs olan SARS-CoV-2, ACE2 reseptörüne bağlanan viral yapısal spike (S) proteini yoluyla hücreye girmektedir. Virüs parçacığı reseptöre bağlandıktan sonra hücreye girmek için konak hücre reseptörlerini ve endozomları kullanır. Bir konakçı tip 2 transmembran serin proteaz, TMPRSS2, S proteini yoluyla hücre girişini kolaylaştırır. Hücre içine girdikten sonra, replikaz-transkriptaz kompleksini kodlayan viral polipeptid sentezlenir. Virüs daha sonra RNA'yı RNA'ya bağımlı RNA polimeraz yoluyla sentezler. Yapısal proteinler, viral partiküllerin toplan-

Tablo 1. Aday aşının ismi, araştırma sponsorları, araştırma fazı, araştırma merkezi ve destekleyicileri (9).

Aday aşı	Sponsor	Araştırma fazı	Araştırma merkezi	Destekleyici
baCTRL-Spike	Symvivo	Preklinik	Symvivo Şirketi	Symvivo Şirketi
PittCoVacc	UPMC/ Pittsburgh Üniversitesi Tıp Fakültesi	Preklinik	Pittsburgh Üniversitesi	CEPI
Kızamık vektör aşısı	Pittsburgh Üniversitesi Aşı Araştırma Merkezi	Preklinik	Pittsburgh Üniversitesi; Themis Biosciences; Pasteur Enstitüsü	Merck
İi-Key peptidi COVID-19 aşısı	Generex Biyoteknoloji	Preklinik	Generex	Generex
Rekombinant aşı	Vaxart	Preklinik	Vaxart	Bilgi yok
LineaDNA	Takis Biotech	Preklinik	Takis Biotech	Takis Biotech
Ad26.COVS-2	Johnson & Johnson	Preklinik	Johnson & Johnson	Warp Speed Operasyonu; Johnson & Johnson; BARDA
AdCOVID	Altimmune	Preklinik	Alabama Üniversitesi, Birmingham	Altimmune
T-COVIDTM	Altimmune	Preklinik		Altimmune
Protein altbirimi aşısı	Saskatchewan Üniversitesi Aşı ve Bulaşıcı Hastalıklar Organizasyonu- Uluslararası Aşı Merkezi	Preklinik	Saskatchewan Üniversitesi Aşı ve Bulaşıcı Hastalıklar Organizasyonu- Uluslararası Aşı Merkezi	Bilgi yok
Rekombinant vasküler stomatit virüsü (rVSV) aşısı	Merck; IAVI	Preklinik		BARDA
Adenovirüs bazlı aşı	ImmunityBio; NantKwest	Preklinik		Warp Speed Operasyonu
AAVCOVID	Massachusetts Hastanesi; Pensilvanya Üniversitesi	Preklinik		Wyc Grousbeck; Emilia Fazzalari
Rekombinant aşı	Sanofi, Translate Bio	Preklinik		BARDA
HaloVax	Voltron Therapeutics, Inc.; Hoth Therapeutics, Inc.	Preklinik	MGH Aşı ve İmmünoterapi Merkezi	
mRNA bazlı aşı	Chulalongkorn Üniversitesi Aşı Araştırma ve Geliştirme Merkezi	Preklinik		
HDT-301	University of Washington Üniversitesi; Ulusal Sağlık Enstitüsü Rocky Mountain Laboratuvarları; HDT Bio Corp	Preklinik		University of Washington Üniversitesi; Ulusal Sağlık Enstitüsü Rocky Mountain Laboratuvarları; HDT Bio Corp

Tablo 1. Aday aşının ismi, araştırma sponsorları, araştırma fazı, araştırma merkezi ve destekleyicileri (9) (devamı)

Aday aş	Sponsor	Araştırma fazı	Araştırma merkezi	Destekleyici
gp96- bazlı aş	Heat Biologics	Preklinik	Miami Miller Üniversitesi Tıp Fakültesi	
İnaktive aş	Wuhan Biyolojik Ürünler Enstitüsü; Çin Ulusal Farmasötik Grubu (Sinopharm)	Faz III	Henan Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi	Bilim ve Teknoloji Bakanlığı, Çin
CoronaVac	Sinovac	Faz III	Sinovac Araştırma ve Geliştirme	Sinovac Araştırma ve Geliştirme
mRNA-1273	Moderna	Faz III	Kaiser Permanente Washington Sağlık Araştırma Enstitüsü	Warp Speed Operasyonu; NIAID, BARDA
Bacillus Calmette-Guerin (BCG) canlı atenüe aş	Melbourne Üniversitesi and Murdoch Çocuk Araştırma Enstitüsü; Radboud Üniversitesi; Faustman Laboratuvarı, Massachusetts Hastanesi	Faz II/ III	Melbourne Üniversitesi and Murdoch Çocuk Araştırma Enstitüsü; Radboud Üniversitesi; Faustman Laboratuvarı, Massachusetts Hastanesi	Murdoch Çocuk Araştırma Enstitüsü; UMC Utrecht
AZD1222	Oxford Üniversitesi; AstraZeneca; IQVIA	Faz II/ III	Oxford Üniversitesi, Jenner Enstitüsü	Birleşik Krallık Sağlık Bakanlığı, Oxford Üniversitesi; BARDA
BNT162	Pfizer, BioNTech	Faz II/ III	Avrupa ve Kuzey Amerika'da çok merkezli	Pfizer, BioNTech
Ad5-nCoV	CanSino Biologics	Faz II	Tongji Hastanesi; Wuhan, Çin	CanSino Biologics
Adjuvan rekombinant aş adayı	Anhui Zhifei Longcom Biopharmaceutical, Çin Bilim Akademisi, Mikrobiyoloji Enstitüsü	Faz II		
BBIBP-CorV	Beijing Institute of Biological Products; Çin Ulusal Farmasötik Grubu (Sinopharm)	Faz I/ II	Henan Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi	Bilim ve Teknoloji Bakanlığı, Çin
GX-19	Genexine	Faz I/ II		Genexine
Gam-COVID-Vac	Gamaleya Araştırma Enstitüsü, Acellena İlaç Araştırma ve Geliştirme	Faz I/ II		Gamaleya Araştırma Enstitüsü, Rusya Sağlık Bakanlığı
Kendiliğinden amplifiye olan RNA aşısı	Imperial College London	Faz I/ II	Imperial College London	Birleşik Krallık Sağlık Bakanlığı; Birleşik Krallık Dışişleri Bakanlığı, Enerji ve Sanayi Stratejisi

Tablo 1. Aday aşının ismi, araştırma sponsorları, araştırma fazı, araştırma merkezi ve destekleyicileri (9) (devamı)

Aday aşı	Sponsor	Araştırma fazı	Araştırma merkezi	Destekleyici
LUNAR-COV19	Arcturus Therapeutics and Duke-NUS Medical School	Faz I/ II	Duke-NUS Medical School, Singapore	Arcturus
ZyCoV-D	Zyodus Cadila	Faz I/ II	Zyodus Cadila	
INO-4800	Inovio Pharmaceuticals	Faz I	Farmasötik Araştırma Merkezi, Kansas City, Mo.; Pensilvanya Üniversitesi	Inovio Pharmaceuticals
mRNA bazlı aşı	CureVac	Faz I	CureVac	CureVac
SCB-2019	GlaxoSmithKline, Sanofi, Clover Biopharmaceuticals, Dynavax and Xiamen Innovax	Faz I	Linear Klinik Araştırma (Avustralya)	CEPI
COVAX-19	Vaxine Pty Ltd.	Faz I	Royal Adelaide Hastanesi	NIAID
NVX-CoV2373	Novavax	Faz I	Novavax	Novavax, CEPI
Bitkisel bazlı adjuvan COVID-19 aday aşısı	Medicago; GSK; Dynavax	Faz I	Medicago	Medicago
Moleküler klemp aşısı	CSL; The University of Queensland	Faz I		CEPI; CSL
Covaxin	Bharat Biotech; Ulusal Viroloji Enstitüsü	Faz I		
mRNA lipid nanopartikül aşısı (mRNA-LNP)	CanSino Biologics, Precision NanoSystems	Erken araştırma		
Adenovirüs bazlı aşı	ReiThera; Leukocare; Univercells	Erken araştırma		

masına ve salınmasına yol açar (Şekil 1) (6,10). Bu viral yaşam döngüsü adımları, ilaç tedavisi için potansiyel hedefler sağlar. Gelecek vaat eden ilaç hedefleri, homolojiyi diğer yeni koronavirüslerle (nCoV'ler) paylaşan yapısal olmayan proteinleri (ör. 3-kimotripsin benzeri proteaz, papain benzeri proteaz, RNA'ya bağımlı RNA polimeraz) içerir. Ek ilaç hedefleri arasında viral giriş ve bağışıklık düzenleme yolları bulunmaktadır (10).

COVID-19 tedavisi ile ilgili clinicaltrials.gov'a kayıtlı 1616 girişimsel klinik araştırma (05/08/2020 itibarıyla) bulunmaktadır (11). SARS-CoV-2 tedavisinde kullanılan etkililik ve güvenlilik çalışmaları devam eden 13 ilaç / ilaç grubu bulunmaktadır (Tablo 2). Bu ilaçlar arasında yalnızca ikisi umut verici kanıtlar sunmaktadır; remdesivir ve deksametazon. Remdesivir (geliştirme kodu GS-5734), nükleotid analogları sınıfına ait yeni bir antiviral ilaçtır. Gilead Sciences tarafından Ebola virüsü tedavisi için geliştirilmiştir. COVID-19

Tablo 2. COVID-19 tedavisinde kullanılan ilaçlar, etki mekanizmaları ve kanıt durumu (13).

İlaç ismi	Etki mekanizması	Kanıt durumu
Remdesivir	RNA polimerazı inhibe eder.	İnsanlarla yapılmış çalışmaların ilk kanıtları etkili olduğunu göstermekte ancak ileri çalışmaların yapılması gerekmektedir.
Deksametazon	İnflamasyonu baskılar.	İnsanlarla yapılmış çalışmaların ilk kanıtları etkili olduğunu göstermekte ancak ileri çalışmaların yapılması gerekmektedir.
Favipiravir	RNA polimerazı inhibe eder.	Hücre kültürü ve hayvan çalışmalarında etkili olduğunu gösteren bilimsel kanıtlar bulunmaktadır ancak insanlarla yapılan çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir.
EIDD-2801	RNA replikasyonunu inhibe eder.	Hücre kültürü ve hayvan çalışmalarında etkili olduğunu gösteren bilimsel kanıtlar bulunmaktadır ancak insanlarla yapılan çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir.
Rekombinan ACE2	Virüsün hücreye bağlanmasını engeller.	Hücre kültürü ve hayvan çalışmalarında etkili olduğunu gösteren bilimsel kanıtlar bulunmaktadır ancak insanlarla yapılan çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir.
Konvolosan plazma	İmmün sistemi güçlendirerek etki gösterir.	Hücre kültürü ve hayvan çalışmalarında etkili olduğunu gösteren bilimsel kanıtlar bulunmaktadır ancak insanlarla yapılan çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir.
Monoklonal antikorlar	İmmün sistemi güçlendirerek etki gösterir.	Hücre kültürü ve hayvan çalışmalarında etkili olduğunu gösteren bilimsel kanıtlar bulunmaktadır ancak insanlarla yapılan çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir.
İnterferonlar	İmmün sistemi güçlendirerek etki gösterir.	Hücre kültürü ve hayvan çalışmalarında etkili olduğunu gösteren bilimsel kanıtlar bulunmaktadır ancak insanlarla yapılan çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir.
Sitokin inhibitörleri (Tosilizumab, anakinra gibi)	COVID-19'un ciddi semptomlarının nedeni olan sitokin fırtınasını baskılar.	Hücre kültürü ve hayvan çalışmalarında etkili olduğunu gösteren bilimsel kanıtlar bulunmaktadır ancak insanlarla yapılan çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir.
Kök hücre tedavisi	Bazı kök hücre türleri anti inflammatuvar moleküller üretmektedir. Sitokin fırtınası baskılanmaktadır.	Hücre kültürü ve hayvan çalışmalarında etkili olduğunu gösteren bilimsel kanıtlar bulunmaktadır ancak insanlarla yapılan çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir.
Antikoagülanlar	COVID-19 nedeniyle artan pıhtılaşma sorunu için kullanılmaktadır.	Hücre kültürü ve hayvan çalışmalarında etkili olduğunu gösteren bilimsel kanıtlar bulunmaktadır ancak insanlarla yapılan çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir.
Lopinavir/ ritonavir	3CL proteaz inhibitörüdür.	İlk kanıtlar etkili olmadıklarını göstermektedir.
Klorokin/ hidroklorokin	<ul style="list-style-type: none"> Birçok farklı mekanizma ile virüsün hücreye girişini ve endositozu inhibe eder. İmmunomodülatör etkili: Hücrede sitokin üretimi, otofaji ve lizozomal aktivite inhibisyonu 	İlk kanıtlar etkili olmadıklarını göstermektedir.

tedavisinde FDA tarafından acil durumda kullanım onayı verilen ilk ilaçtır. Bu bileşik, viral RNA polimeraz adlı enzimin çalışmasını engelleyerek etkisini gösterir. RNA polimerazı inhibe etmesi yönünden Favipiravir'in etki mekanizması ile benzerlik taşımaktadır. Yapılan klinik araştırmalarda COVID-19 nedeniyle hastanede yatan hastaların iyileşme sürelerini kısalttığı gösterilmiştir (12,13). National Institutes of Health (NIH) COVID-19 tedavi rehberinde remdesivirin yalnızca oksijen desteği ihtiyacı olan ancak yüksek akım oksijen, noninvaziv ventilasyon, mekanik ventilasyon veya ECMO tedavisi altında olmayan hastalarda kullanılması önerilmektedir (14). Remdesivir henüz ülkemizde kullanıma sunulmamıştır bu nedenle Sağlık Bakanlığı tarafından oluşturulan ve güncellenen tedavi rehberimizde yer almamaktadır (15).

Ucuz ve geniş kullanım alanı olan deksametazon, birçok bağışık yanıtı tetiklemektedir. Uzun süredir alerji, astım ve inflamasyon tedavisinde kullanılan deksametazonun 6000'den fazla hasta gönüllünün dahil edildiği bir çalışmada COVID-19 nedeni ölümleri azalttığına ilişkin kanıtlar bulunmaktadır (13,16). Ancak NIH kaynaklı COVID-19 tedavi rehberinde deksametazonun oksijen ihtiyacı olmayan hastalarda kullanılması önerilmezken, mekanik ventilasyon veya oksijen ihtiyacı olan hastalarda kullanılması önerilmektedir (17).

COVID-19 tedavisinde birçok farklı antimalaryal (klorokin/hidroksiklorokin gibi), antiviral (Iopinavir/ ritonavir, remdesivir ve favipiravir gibi), antibiyotik (azitromisin gibi) ve antiparaziter (ivermektin ve niklozamid gibi) ilaçlar ile biyolojik ürünler (immünmodülatörler, monoklonal antikorlar) ve konvelesan plazmanın etkililik ve güvenilirliğini araştıran çok sayıda klinik çalışma yürütülmektedir (Tablo 2) (11,13).

Sonuç

Küresel salgın olarak kabul edilen ve milyonlarca insanı enfekte eden SARS-CoV-2 virüsüne karşı verilen mücadelede etkili ve güvenli bir aşı geliştirilmesi önemli bir basamaktır. Dünya çapında mümkün olan en kısa sürede bir aşı geliştirilmesi için bilim insanları yoğun bir çaba göstermektedir. Preklinik araştırmaları yapılan 155'ten fazla aday aşının 23'ünün klinik araştırmaları devam etmektedir. Faz I klinik çalışmaları tamamlanan aday aşılardan çoğunun Faz II ve III çalışmalarının en erken 2021 yılında tamamlanması planlanmaktadır. Ancak faz çalışmaları tamamlanıp aşılarda piyasaya sürülse bile tüm dünyayı yeni koronavirüse karşı bağışıklamak uzun zaman alacak bir uygulama olacaktır.

COVID-19 tedavisinde yeni ilaç adayları moleküllerle de klinik öncesi çalışmalar yapılmasına karşın insanlarda yapılan klinik araştırmaların çoğu, yeniden konumlandırma (drug repurposing) sonucu COVID-19 tedavisinde etkili olabileceği öngörülen, başka endikasyonlarda ruhsatlı ilaçlarla gerçekleştirilmektedir. İlaç yeniden konumlandırma ile etkili ve güvenli bir ilacın COVID-19 tedavisinde kullanılabilir olması, yeni bir ilacın keşfi için gerekli uzun süreçte zaman kazandıracaktır. Bununla birlikte, içinde bulunduğumuz küresel salgın sürecinde özellikle aşı adayları ve ilaçlarla klinik araştırmaların tasarımı ve yürütülmesi aşamasındaki kısıtlılıklar araştırma sonuçlarının güvenilirliğini etkilemektedir.

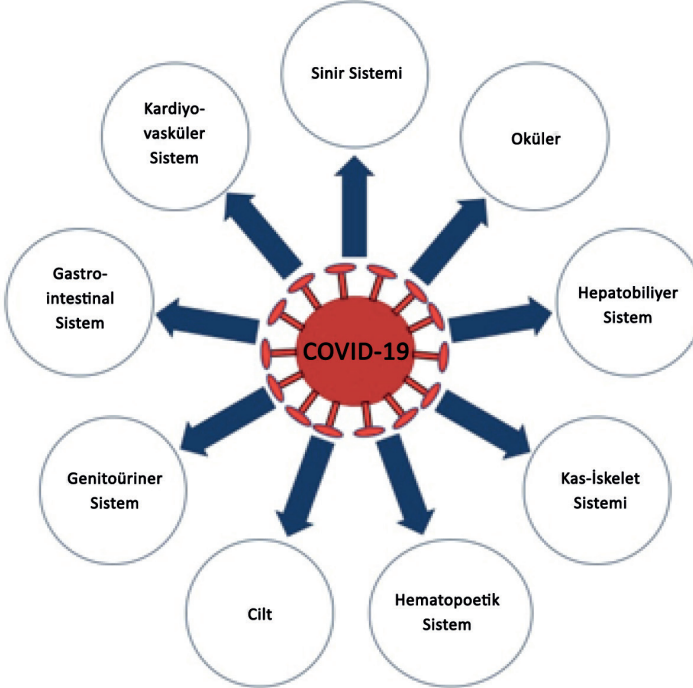
KAYNAKLAR

1. Zhu N, Zhang 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.
2. World Health Organization (2020) Novel coronavirus (2019-nCoV). Situation Report 22. 11 February 2020 https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200211-sitrep-22-ncov.pdf?sfvrsn=fb6d49b1_2 (Erişim: 05 Ağustos 2020).
3. World Health Organization (2020) Novel coronavirus (2019-nCoV). Situation Report. 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: 05 Ağustos 2020).
4. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clin Immunol* 2020; 215:108427.
5. Gordon DE, Jang GM, Bouhaddou M, Xu J, Obernier K, O'Meara MJ, et al. A SARS-CoV-2-Human Protein-Protein Interaction Map Reveals Drug Targets and Potential Drug-Repurposing. *bioRxiv* 2020; doi:10.1101/2020.03.22.002386
6. Alexander SPH, Armstrong JF, Davenport AP, Davies JA, Faccenda E, Harding SD, et al. A rational roadmap for SARS-CoV-2/COVID-19 pharmacotherapeutic research and development: IUPHAR Review 29. *Br J Pharmacol* 2020; 10.1111/bph.15094.
7. Sternberg A, Naujokat C. Structural features of coronavirus SARS-CoV-2 spike protein: Targets for vaccination. *Life Sci* 2020; 257:118056.
8. Coronavirus Vaccine Tracker <https://www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-vaccine-tracker.html>. (Erişim: 05 Ağustos 2020)
9. COVID-19 vaccine tracker <https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2020/3/covid-19-vaccine-tracker>. (Erişim: 05 Ağustos 2020)
10. Harris C, Carson G, Baillie JK, Horby P, Nair H. An evidence-based framework for priority clinical research questions for COVID-19. *J Glob Health* 2020; 10:011001.
11. Clinicaltrials.gov <https://clinicaltrials.gov/> (Erişim: 05 Ağustos 2020).
12. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med* 2020; NEJMoa2007764.
13. Coronavirus Drug and Treatment Tracker <https://www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-drugs-treatments.html>. (Erişim: 05 Ağustos 2020).
14. What's New in the Guidelines <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/whats-new>. (Erişim: 05 Ağustos 2020).
15. https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/covid-19-rehberi/COVID-19_REHBERI_ERISKIN_HASTA_TEDAVISI.pdf
16. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med* 2020; NEJMoa2021436.
17. Corticosteroids (Including Dexamethasone) <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/immune-based-therapy/immunomodulators/corticosteroids/>. (Erişim: 05 Ağustos 2020).

COVID-19'UN SİSTEMİK ETKİLERİ

Sevinç Sarınc Ulaşlı

Aralık 2019'da Çin, Wuhan'da ortaya çıkan korona virüs hastalığı (COVID-19) dünya geneline hızlıca yayılım gösterdiği için 11 Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü tarafından pandemi ilan edildi (1). Virus 2003 yılında görülen ağır akut solunum yolu yetmezliği coronavirus (SARS-CoV) ile benzer klinik bulgular gösterdiği ve aynı reseptörü kullandığı için SARS-CoV-2 olarak isimlendirildi (2). İlk klinik çalışmalarda COVID-19 hastalarının çoğunluğunda ateş, öksürük, yorgunluk, nefes darlığı gibi ön planda solunum sistemini ilgilendiren klinik bulgular görülürken ilerleyen dönemlerde hastalığın ekstrapulmoner tutulumları hakkında kanıtlar ortaya çıktı (Şekil 1). Bu raporlarda SARS-CoV-2'nin hastalık seyrinde veya viral enfeksiyonun kendisinin diğer organ tutulumlarına ve multiorgan yetmezliğine neden olduğu gösterildi. Bu bölümde COVID-19'un sistemik etkileri güncel literatür eşliğinde tartışılacaktır.



Şekil 1. COVID-19 ve sistemik tutulumlar.

Hematolojik Komplikasyonlar

Lenfopeni hastaların 1/3'ünde görülmektedir. Lenfopeni referans belirteç gibi gözüke de hafif ve ağır hastalık arasında lenfosit sayısında farklılık gözlenmeyebilir. Ağır hastalık tablosunda daha yüksek total beyaz küre sayısı izlenebilir (3,4). Nötrofil yoğun bakım ihtiyacını öngörmektedir. Hemogloblin düzeyleri COVID-19'dan etkilenmemektedir. Genel olarak hafif trombositopeni hastaların 1/3'ünde görülür (4). Dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) nadir bir komplikasyondur.

Yoğun bakım ihtiyacı olan hastalarda D-dimer düzeyleri daha yüksektir. Ağır hastalık durumunda daha yüksek protrombin zamanı ve D-dimer düzeylerinin olması DIC veya daha yüksek inflamatuvar bir durum olduğuna işaret etmektedir. Litjos ve arkadaşlarının çalışmasında %69 oranında tromboembolik olayların izlendiği hatta terapötik antikoagulan tedavi alan hastalarda ise %56 oranında tromboembolik olayların görüldüğü belirtilmiştir (5). Dolaşımdaki sitokinlerin artması, ferritin, C-reaktif protein ve prokalsitonin düzeylerinin yükselmesi de yine hastalığın ağırlığı ile ilişkilidir.

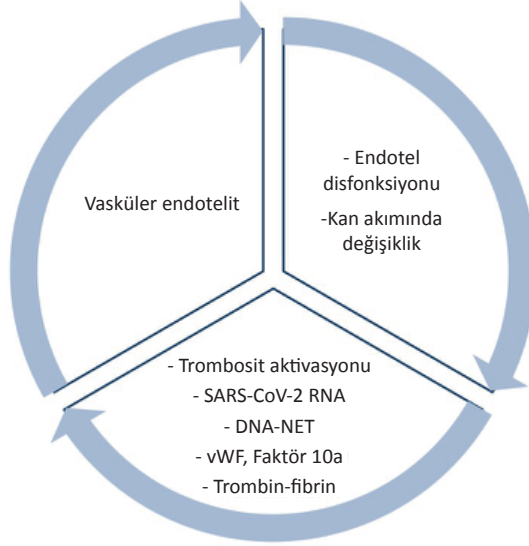
Hiperkoagülabilitte:

COVID-19 hastalarındaki koagülopati artmış mortalite ile ilişkilidir (6). Ağır COVID-19 hastalarının çoğunluğunda DIC veya trombotik mikroanjyopati gibi ağır enfeksiyonlarla ilişkili sistemik koagülasyon anormallikleri görülmektedir.

COVID-19'da görülen hiperkoagülabilitenin patogenezi tam olarak anlaşılammıştır. COVID-19 ile ilişkili koagülopatinin düşük düzeyde DIC ve lokalize pulmoner trombotik mikroanjyopatinin kombinasyonu olduğu düşünülmektedir. Ağır COVID-19 enfeksiyonunda tümör nekroz faktör- α (TNF- α) ve interlökinler (IL) (IL-1 ve IL-6) gibi proinflamatuvar belirteçlerin düzeylerinde artış görülmektedir (7). IL-6'nın mononükleer hücrelerdeki doku faktörünün ekspresyonunu başlatarak koagülasyonu aktive ettiği ve trombin oluşumuna neden olduğu bilinmektedir. TNF- α ve IL-1 ise endojen antikoagulan yolları baskılayan mediatörlerdir. Koagülasyon kaskadı ve trombositlerin fazla aktivasyonu trombositopeni ve yüksek D-dimer düzeyine neden olmaktadır. Viral enfeksiyonlar sistemik inflamatuvar yanıt ve prokoagülan ve antikoagulan dengenin bozulmasına katkıda bulunmaktadır. Endotel disfonksiyonu, von Willebrand faktör yükselmesi, Toll like reseptör aktivasyonu ve doku faktörü yolağı aktivasyonu gibi çoklu patojenik mekanizmalar mevcuttur (8).

Trombositler inflamasyonda ve hücre yüzey reseptörleri ve patojenler (patojen paterni tanıma reseptörleri) veya immün sistem türevleri (immünglobulin Fc reseptörleri ve kompleman reseptörleri) arasındaki ilişki üzerinden enfeksiyöz ajanın tanınmasına aracılık ederler. Makrofaj, monosit, endotel hücreleri, trombositler ve lenfositler viral enfeksiyonların prokoagülan etkisinde önemli rol oynamaktadır.

Virchow tiradında bulunan pıhtı oluşumuna katkıda bulunan faktörler ağır COVID-19 enfeksiyonuna uyarlanabilir (Şekil 2).



Şekil 2. COVID-19 ilişkili koagülopati: Endotel hücre inflamasyonu ve disfonksiyonu, anormal kan akımı ve aktive trombositler, yüksek konsantrasyonda von Willebrand Faktör, hücre dışı serbest DNA, histonlar ve SARS-CoV-2 RNA, faktör 10a aktivasyonuna, trombin jenerasyonu ve fibrin oluşumuna neden olur.

Endotel hasarı: SARS-CoV-2 virüsünün endotel hücrelerine direk invazyon yaptığı ve hücre hasarına neden olduğu bilinmektedir. Ağır COVID-19'lu hastalarda akut respiratuvar distress sendromu ve organ yetmezliği patogeneğinde endotel hasarının önemli rol oynadığı öne sürülmektedir (9). Endotel hasarının diğer nedenleri intravasküler kataterler ve akut sistemik inflamatuvar yanıtı neden olan sitokinler (IL-6) ve diğer akut faz reaktanları gibi mediatörlerdir. Kompleman aracılı endotel hasarının katkısı da bildirilmektedir.

Staz: COVID-19'dan bağımsız olarak hastaneye veya yoğun bakıma yatan tüm hastalarda immobilizasyona bağlı staz görülmektedir.

Hiperkoagülabilité: Ağır COVID-19'lu hastalarda faktör VIII ve fibrinojen artışı, protrombotik mikropartiküllerin dolaşımında bulunması, nötrofil ekstrasellüler tuzaklar (NET) ve hiperviskosite bildirilmektedir (10, 11).

COVID-19 pandemisindeki ilk sonuçlara baktığımızda enfekte olan hastaların %36,2'sinde trombositopeni görülmekte, %46,4'ünde ise D-dimer düzeyleri artmaktadır. Özellikle bu oranlar ağır COVID-19 hastalığında daha da yüksektir (%57,7 ve %59,6) (4).

Artmış D-dimer düzeyi ve uzamış protrombin zamanı kötü prognoz ile ilişkilidir. Tang ve arkadaşları tarafından kaybedilen 21 hastanın 15'inde (toplam kohortun %8'i) DIC geliştiği gösterilmiştir (6).

Bir diğer çalışmada ise yoğun bakıma alınan hastalarda (2,4 mg/L, IQR 0,6–14,4) yoğun bakıma ihtiyacı olmayanlara göre (0,5 mg/L, 0,3–0,8) daha yüksek median D-dimer

konsantrasyonları bulunmuştur (7). Retrospektif diğer bir çalışmada ise başvuru esnasında D-dimer düzeyi 1 mg/L üzerinde olan hastalarda ölüm riskinin 18 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (95% CI 2,6–128,6; p=0,0033) (12).

Lippi ve arkadaşları tarafından yayınlanan metaanalizde düşük trombosit düzeyi ağır hastalıkta raporlanmıştır (13). Ağır COVID-19 hastalarında 28 günlük mortaliteyi etkileyen faktörlerin araştırıldığı yakın zamandaki bir çalışmada ise son 7 günde düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisinin başlanmış olması ile mortalite arasındaki ilişki gösterilmiştir (14). Ayrıca yüksek D-dimer, uzamış protrombin zamanı ve ileri yaşın artmış mortalite ile, yüksek trombosit düzeyinin ise düşük mortalite ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. D-dimer düzeyi üst sınırın 6 katı ve üzerinde olan hastalarda (Düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) alan grup: %32,8; DMAH almayan grup: %52,4, P = 0,017) ve sepsisin indüklediği koagülopati skoru ≥ 4 olan hastalarda (DMAH alan grup: %40; DMAH almayan grup: %64,2; p=0,029) antikoagülan tedavinin kullanılması mortalitenin düşmesini sağlamıştır (14).

Klinik gözlem olarak venöz tromboemboli riskinin COVID-19 hastalarında artmış olması hiperkoagülabilité durumunun bu hastalarda olduğunu düşündürmektedir. Bu durum tromboinflamasyon veya COVID-19-ilişkili koagülopati olarak isimlendirilmektedir (15). Bu durum DIC'ten bağımsızdır ancak ağır hastalarda DIC'te bildirilmektedir. COVID-19 ile ilişkili hiperkoagülopatinin DIC benzeri bir duruma neden olduğu düşünülüyse de bazı önemli klinik bulgular DIC'ten farklılık göstermektedir. COVID-19'da tromboz izlenirken dekompanse DIC'te kanama izlenir. DIC ve COVID-19 ilişkili koagülopati arasındaki laboratuvar farklılıkları Tablo 1'de özetlenmiştir (10).

Tablo 1. Dissemine intravasküler koagülasyon, trombotik mikroanjyopati ve COVID-19 ilişkili koagülopati laboratuvar bulguları.

	DIC	Mikroanjyopati	COVID-19
PT	↑ ↑	↔	↑ ↑
PTT	↑ ↑	↔	↑
Fibrinogen	↓	↔	↑ ↑
FYÜ	↑ ↑	↔	↑ ↑
D-dimer	↑	↔	↑ ↑ veya ↑ +
Trombosit sayısı	↓ ↓	↓	↑ veya ↔
Periferik yayma + +	+ +	+	+
VWF	↑ ↑	↔	↑ ↑
ADAMTS 13		↓	↔
AT	↓	↓	↑
AKA	↔	↔	↑ +
PC	↓	↔	↑ +

+ : üst sınırın ≥ 6 kat; ++: fragmente eritrosit içeren periferik yayma; PT: protrombin zamanı; APTT: aktive parsiyel tromboplastin zamanı; FYÜ: Fibrin yıkım ürünleri; VWF: von Willebrand Faktör; ADAMTS-13: Disintegrin ve metalloproteinaz, trombospondin tip 1 ile; AT: antitrombin; AKA: antikardiolipin antikor; PC: protein C.

Altta yatan hastalığın tedavisi, tromboz için antikoagülan tedavi, kanama için he-mostazın sağlanması gibi temel öneriler hastalığın yönetiminde kullanılmaktadır. Yoğun bakıma yatan COVID-19 hastalarının yaklaşık 1/3'ünde profilaktik dozda antikoagülan tedavi almalarına rağmen venöz tromboemboli (VTE) görülmektedir. Hastaneye yatırılan 3334 hastanın alındığı çok merkezli bir çalışmada yapılan mutivaryant analizde venöz tromboemboli için risk faktörleri, ileri yaş, erkek cinsiyet, hispanik ırk, koroner arter hastalığı, daha önceden geçirilmiş miyokart enfarktüsü ve hastaneye başvuru sırasında D-dimer düzeyinin yüksekliği (>500 ng/mL) olarak belirlenmiştir (16). Ayrıca VTE gelişmesi yüksek mortalite ile ilişkili bulunmuştur [düzeltilmiş hazard oranı (HR): 1,37; %95 CI: 1,02-1,86].

Yoğun bakımda takip edilen COVID-19 hasta serilerinde profilaktik dozda antikoagülan tedaviye rağmen %20 ila %43 arasında değişen oranlarda VTE görülmüştür (16-18). Serviste takip edilen hastalarda VTE oranı (%3-21) yoğun bakımdaki hastalara göre daha düşüktür (16,19,20).

Santral sinir sistemini de etkileyen arteryel tromboz konusunda da veriler mevcuttur. Çok merkezli 3334 hastanın alındığı çalışmada %1,6 oranında inme ve %8,9 oranında miyokart enfarktüsü bildirilmiştir (16). Arteryel tromboz için çalışmada belirtilen risk faktörleri ileri yaş, erkek cinsiyet, hispanik ırk, koroner arter hastalığı hikayesi ve başvuru esnasında D-dimer >230 ng/mL olmasıdır. Arteryel trombotik olaylar yüksek mortalite ile ilişkilidir (düzeltilmiş HR: 1,99; 95% CI: 1,65-2,40) (16). Otopsi çalışmalarında mekanizması tam olarak bilinmese de akciğerde mikrovasküler tromboz da gösterilmiştir (15,21). Hastalardaki ağır ve sıradışı başvurular göz önüne alındığında, COVID-19'lu tüm hastaların tromboz ve kanama açısından yakın takibi gerekmektedir.

Nörolojik Komplikasyonlar

COVID-19 hastalarında nörolojik komplikasyonlar hastaneye yatan hastaların yaklaşık yarısında görülmektedir (22). Nörolojik tutulum sistemik hastalığın komplikasyonları, direk viral enfeksiyonun etkileri, para veya post enfeksiyöz sinir sistemi ve vasküler yapıların inflamasyonunun kombinasyonuna bağlı olarak görülebilmektedir (23). Bu komplikasyonlar başağrısı, baş dönmesi, bilinç değişikliği, koku ve tat bozuklukları, halsizlik, inme ve nöbet olarak sıralanabilir. Özellikle yoğun bakımda takip edilen hastalarda daha hafif hastalığı olanlara göre daha fazla komplikasyon görülmektedir (22,23). Aslında bu komplikasyonların COVID-19'a özgü olup olmadığı konusunda kesin veriler yoktur. Daha önce nörolojik hastalığı bulunan hastalar ensefalopati ve bilinç değişiklikleri için yüksek risk taşımaktadır.

Koku ve Tat Bozuklukları:

COVID-19'un Avrupa'da yayılımı sırasında hastaların koku ve tat kaybı yaşadıkları fark edildi. Viral enfeksiyonlar sırasında nazal mukozada inflamasyon ve rinore ile birlikte ortaya çıkan koku disfonksiyonu kulak burun boğaz kliniğinde yeni bir bulgu olmamakla beraber COVID-19 ile ilişkili olfaktuar disfonksiyon rinore ile ilişkili bulunmamıştır. Avrupadan yayınlanan bir seride COVID-19 hastalarında koku kaybı %80'nin üzerinde bildiril-

miştir (24). Bu semptomlar nazal konjesyon veya burun akıntısı olmadan COVID-19'un ilk tutulumu olabilir ancak çok nadiren tek klinik bulgu olarak karşımıza çıkar. Kadınlarda daha sık bildirilmiştir. Manyetik rezonans görüntülemesinde tek veya iki olfaktör bulbusta sinyal anormallikleri tanımlanmıştır. Bu bulgular hastalığın düzelmesi ile beraber kaybolmaktadır (25). İki hastanın otopsi bulgularında olfaktör trakt üzerinde inflamatuvar infiltrasyon ve aksonal hasar tespit edilmiştir. Ancak direk viral hasarın bu duruma neden olduğu tespit edilememiştir (26). Uzun dönem prognoz ile ilgili olan veriler mevcut değildir. Diğer COVID-19 semptomları düzeldikten sonra 8 gün içerisinde olfaktör fonksiyonların %44 hastada düzeldiği bir seride gösterilmiştir (24).

Ensefalopati:

Ensefalopati saatler günler içerisinde değişen kişilik, davranış, kavrama ve bilinç (deliryum ve koma dahil) değişiklikleri ile seyreden beyindeki patobiyolojik süreci tanımlamaktadır. Ensefalopati COVID-19 nedeniyle yoğun bakımda takip edilen hastalarda sık görülmektedir. Bir seride ARDS gelişen 58 COVID-19 hastasının 2/3'ünde ensefalopati bildirilmiştir (27).

Görüntülemelerde ve beyin omurilik sıvısı (BOS) analizinde beyin inflamasyonunu düşündürecek bulgu saptanmamıştır. COVID-19 ve ensefalopatisi olan hastalarda beyin inflamasyonu kanıtlanamadığından ağır COVID-19 hastalarındaki hipoksemi, organ yetmezliğine bağlı gelişen metabolik bozukluklar, toksinler ve ilaçlar olmak üzere etiyoloji multifaktöryel olarak değerlendirilmektedir. Nöropatolojik vaka serilerinde akut hipoksik iskemik hasar gösterilmiştir (28). Yüksek seviyedeki proinflamatuvar sitokinler konfüzyon ve bilinç değişikliğine neden olabilir (29). Sedasyon gerektirecek düzeyde deliryum ve ajitasyon olabileceği gibi uykuya eğilim ve bilinç düzeyinde bozulma ensefalopatisi olan hastalarda görülebilmektedir (22).

Kortikospinal trakt bulguları siktir, nöbet toksik metabolik ensefalopatide olduğu gibi COVID-19 ilişkili ensefalopatide de tanımlanmıştır (30).

BOS analizi diğer santral sinir sistemi enfeksiyonlarının ayırıcı tanısı için yapılmalıdır. İki vaka serisinde tüm COVID-19 hastalarının BOS SARS-CoV-2 reverse transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyon (RT-PCR) sonuçları negatif gelmiştir (27).

Hastalığın yönetimi diğer nedenlere bağlı gelişen ensefalopatide olduğu gibi altta yatan hastalığın tedavisidir. Glukokortikoidlerin ensefalopati tedavisinde yeri yoktur. Diğer yoğun bakım hastalarında olduğu gibi akut hastalık düzeldikten sonra bile nörolojik bulgular kalabilir.

Serebrovasküler Hastalık:

COVID-19 seyrinde inme relatif olarak daha nadir görülmektedir (31). Tüm dünyadaki farklı ülke ve merkezlerde COVID-19 ile ilişkili inme insidansı hastaneye yatırılan hastalar arasında %0,4-2,7 arasında seyrederken intrakraniyal kanama insidansı ise %0,3-0,9 arasında bulunmuştur (22,32-35). COVID-19 ağırlığına bağlı olarak inme riski değişiklik göstermektedir. İlk serilerde hafif hastalık durumunda inme riski %1'in altında iken, yoğun bakımda bu risk %6'ya kadar çıkmaktaydı (22).

COVID-19 semptomlarının başlangıcından 1-3 hafta sonra inme görülebildiği gibi küçük bir hasta grubunda hastaneye inme ile başvuran COVID-19 hastaları da bildirilmiştir (36,37).

İskemik inme COVID-19 sürecinde en sık raporlanan inme türüdür. Yakın zamanda İngiltere'den yayınlanan bir çalışmada da serebrovasküler hastalık geçiren COVID-19 hastalarının %74'ünde iskemik inme saptanmıştır (38). İskemik inme kriptojenik veya büyük damar trombozu/tıkanıklığı, kardiyojenik emboli veya arteriyel diseksiyona bağlı görülebilir. Serebral venöz sinus trombozu, intraserebral kanama ve subaraknoid kanama da bildirilmiştir (39,40). İnmenin mekanizması SARS-CoV-2 virüsün patofizyolojik özelliğine özgü olmayıp, varolan risk faktörlerinin üzerine binen inflamasyonun spesifik olmayan etkileri ve koagülasyon bozukluğuna bağlı olduğu düşünülmektedir. Elimizdeki kısıtlı veriler COVID-19 ile ilişkili iskemik inmenin özellikle yaşlı ve vasküler risk faktörleri olan hastalarda ortaya çıktığını göstermektedir. Bu hastalarda geleneksel inme mekanizmaları tanımlanmıştır. Ancak geleneksel risk faktörleri olmayan büyük damar oklüzif inme geçiren genç hastaların raporlanmış olması ve kriptojenik inme yüzdelerinin bazı serilerde yüksek olması COVID-19'un atipik veya yeni bir mekanizma ile inmeye neden olduğunu düşündürmektedir (31,41).

COVID-19 hastalarında agresif trombozların iskemik inmeye neden olmaları ve COVID-19 olmayan inme hastalarına göre mekanik trombektomi sonrasında erken reoklüzyonun artmış oranda görülmesi COVID-19 ile hiperkoagülabilitate ilişkisini ortaya koymaktadır (42). Ekstrakorporeal membran oksijenizasyonuna (ECMO) alınan COVID-19 hastalarında intrakranial kanama ve hava embolisine bağlı beyin iskemisi riski artmaktadır (43). Sitokin fırtınası yaşayan hastalarda da trombofilinin daha fazla görülmesi nedeniyle inme ve diğer trombotik olayların riski artmaktadır (12).

Direk vasküler tutulum, SARS-CoV-2'nin direk serebral damarları enfekte ettiği konusundaki kanıtlar sınırlıdır. Otopsi çalışmalarında SARS-CoV-2 virüsünün direk endotel invazyonu yaptığı ve akciğer, kalp, böbrek, karaciğer ve ince bağırsak endotelitine neden olduğu konusunda potansiyel kanıtlar sunulsa da endotelde elektron mikroskopisinde izlenen viral parçacıkların normal yapıyı veya artefaktı temsil ettiği gözlenmiştir (44-46). SARS-CoV-2 myokarditi veya genel kritik hastalığa bağlı kardiyak hasar veya disfonksiyon gibi COVID-19 ile ilişkili kardiyak olaylar embolik inmeye neden olabilir. COVID-19 ilişkili immede mortalite ve inme ilişkili engellilik COVID-19 olmayan hastalara göre daha yüksektir.

Guillain-Barré Sendromu:

Guillain-Barré Sendromu (GBS) COVID-19'un nadir komplikasyonlarından biridir. Kuzey İtalya'daki 3 hastaneye 1 ayda başvuran 1200 COVID-19 hastasının 5'inde GBS tespit edilmiştir (47). GBS ve COVID-19'u olan hastaların çoğu 1-4 gün arasında ortaya çıkan progresif asendan kol bacak güçsüzlüğü ile başvurmaktadır. Diğer viral hastalıklarda olduğu gibi viral hastalığın başlangıcı ile kas güçsüzlüğü gelişmesi arasında 5 ila 10 gün bulunmaktadır. Semptomların bu zamanlaması nedeni ile hastaların çoğunda postenfeksiyöz komplikasyondan daha çok paraenfeksiyöz komplikasyon olarak ortaya çıktığını düşündürmektedir. Tipik GBS'den farklı olarak hastaların daha hızlı progresyon gösterdiği ve kötü seyrettiği

vaka raporlarında bildirilmiştir. Bir seride 5 hastanın 3'ünde mekanik ventilasyon gereksinimi olmuştur (47). Ancak bu solunum yetmezliğinin GBS'den mi yoksa COVID-19 ilişkili akciğer hastalığından mı kaynaklandığını ayırt etmek mümkün gözükmemektedir. COVID-19 hastalarında tanımlanan GBS varyantları Miller Fisher sendromu, multiple kraniyal nöropatiler, fasiyal dipleji, unilateral fasiyal paralizi ve oftalmoparezidir (48-51). Kritik hastalık nöropatisi ve miyopati COVID-19 hastalarında görülebilmektedir. Ama bu komplikasyonlar paraenfeksiyöz GBS'den farklı olarak hastalığın daha ileri döneminde ortaya çıkmaktadır.

Diğer Nörolojik Tutulumlar:

Meningoensefalit, akut dissemine ensefalomyelit ve akut hemorajik nekrotizan ensefalopati, miyoklonus, posterior reversibl ensefalopati sendromu ve rabdomiyoliz literatürde vaka raporları olarak COVID-19'lu hastalarda tanımlanmıştır.

Kardiyovasküler Komplikasyonlar

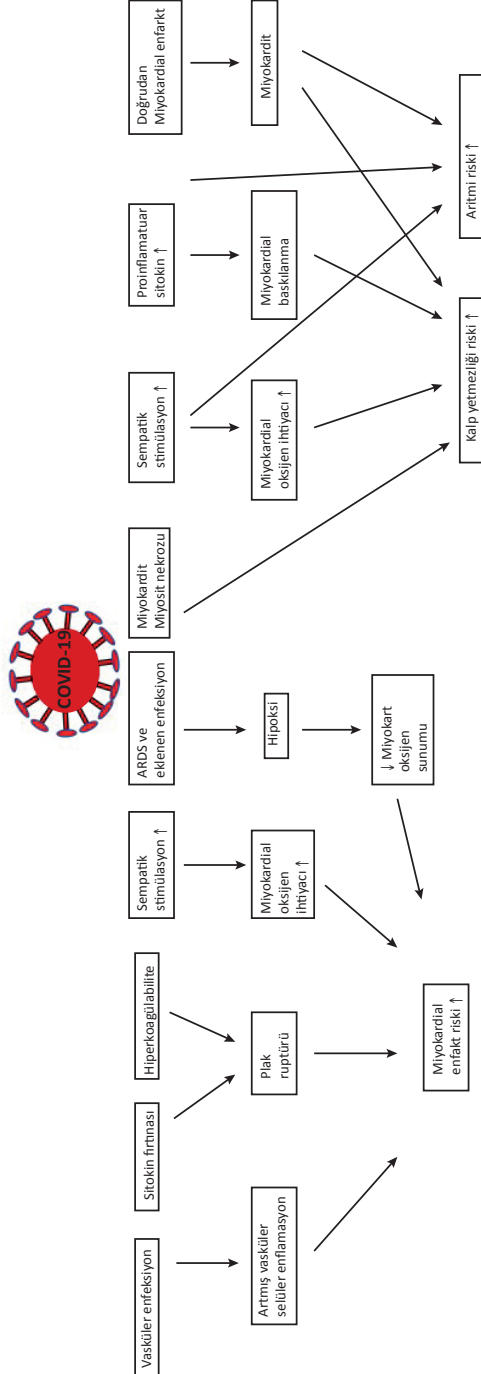
COVID-19'dan en çok etkilenen ve ölüm oranı en yüksek seyreden grubun bilinen kardiyovasküler hastalığı olan ileri yaş grubu olduğu görülmektedir. Ayrıca COVID-19 enfeksiyonu, kardiyovasküler sistemi doğrudan veya dolaylı yollardan etkileyerek, hayatı tehdit eden kardiyak patolojilerin (akut koroner sendrom, miyokart hasarı, miyokardit, venöz tromboemboli, aritmi, vb.) tabloya eklenmesine neden olmaktadır. COVID-19 için araştırma ve geliştirme aşamasında olan ilaçlar çeşitli kardiyovasküler yan etkilere sahiptir.

SARS-CoV-2, akciğer tip 2 alveol hücreleri başta olmak üzere, miyokart, vasküler endotel hücresi, böbrek proksimal tübül, özofagus, ileum epitel hücreleri ve mesane ürotelyal hücrelerinde bulunan anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörüne kolayca bağlanabilmekte ve bu hücrelerde doğrudan sitotoksik etkiye neden olabilmektedir. Yine artmış sempatik uyarı, enflamasyona ikincil meydana gelen sitokin fırtınası ve artmış pıhtılaşma eğilimi virüsün kardiyovasküler sistemi dolaylı yollardan da etkilemesine neden olmaktadır (52). COVID-19'un kardiyovasküler sistem tutulumları toplumlar arasında farklılıklar göstermektedir.

Miyokart Hasarı:

COVID-19 enfeksiyonu olan hastalarda miyokart hasarı sıklığı %7 ila %28 arasında değişen oranlarda raporlanmıştır (53-55).

Miyokart hasarı gelişimiyle ilgili olarak, doğrudan viral toksisite, sitokin fırtınası ve artmış pıhtılaşma eğilimi nedeniyle var olan plakların yırtılması, stres (takotsubo), artmış sempatik uyarılmaya bağlı miyokardiyal oksijen ihtiyacının artması ve ARDS'ye bağlı oluşan hipoksi nedeniyle meydana gelen azalmış miyokardiyal oksijen sunumu sorumlu mekanizmalar olarak gösterilmiştir (52). ARDS'ye ikincil hipoksinin neden olduğu azalmış miyokardiyal oksijen sunumu, artmış sempatik uyarıya ikincil artmış miyokardiyal oksijen ihtiyacı, sitotoksik etkiyle oluşan miyokardit ve miyokardiyal hasar, enflamasyonu tetikleyici sitokinlere bağlı miyokardiyal baskılanma ve doğrudan miyokart enfeksiyonuyla ilişkili miyokardit, artmış kalp işlev bozukluğu ile ilişkili patofizyolojik mekanizmalar olarak belirtilmiştir (Şekil 3).



Şekil 3. COVID-19 enfeksiyonunda kardiyovasküler sistemin tutulumundaki patofizyolojik mekanizmalar.

Tüm veriler göz önünde bulundurulduğunda, kardiyak hasar gelişen COVID-19 vakalarının ne kadarının direkt viral enfeksiyonla ne kadarının indirekt sistemik toksisite ile oluştuğu halen net değildir. Ayrıca ACE-2-ilişkili sinyal yollarının da COVID-19 ilişkili kardiyak hasarda rolü olup olmadığı da bilinmemektedir.

COVID-19 nedeniyle solunum sıkıntısı yaşayan ve acil servise başvuran hastalarda gerek eşlik eden miyokart tutulumu gerekse mikrovasküler hasar nedeniyle EKG değişikliği (ST yükselmesi, özgül olmayan ST-T segment değişiklikleri), kardiyak biyobelirteçlerde yükselme (troponin ve natriüretik peptit düzeyleri) görülmektedir. Gou ve arkadaşları, COVID-19 tanısı ile yatan 187 hastayı geriye dönük olarak incelediklerinde, 52 hastada (%27,8) kardiyak troponin düzeyi artışı ile karakterize miyokart hasarı geliştiğini görmüşlerdir (56). Hastane içi mortalite, altta yatan kardiyovasküler sistem hastalığı olan ve troponin düzeyi artan hastalarda en yüksek iken (%69,4), altta yatan herhangi bir hastalığı olmayan ve troponin düzeyi normal olan hastalarda en düşük düzeydedir (%7,62) (56). Bu konuda yayınlanan tüm çalışmalar kardiyak hasarın yoğun bakım ünitesi ihtiyacı ve ölüm oranlarının yüksek olması ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (56).

Çin’de yapılan çalışmalarda, yatan hastalarda yapılan seri troponin düzeyi takiplerine göre akut kardiyak hasarın, hastalığın başlangıcından ortalama 15 gün sonra ve çoğunlukla ARDS geliştikten sonra ortaya çıktığı görülmüştür (53). Buna karşılık, ARDS gelişmeden kardiyak hasarın görüldüğü vakalar da mevcuttur (12).

Ayrıca, COVID-19 sonrası miyokardite bağlı sol ventrikül sistolik fonksiyonları azalan olası olgular bildirilmiştir. Ancak SARS-CoV-2 nedeni ile oluşan viral miyokardit miyokart histolojisi ve viral genom analizi ile tüm vakalarda net olarak doğrulanamamıştır. SARS-CoV-2 miyokardit ile ilişkili bilinen kardiyotropik bir virüs değildir. Miyokart hasarı ve COVID-19 arasındaki ilişkinin karakterize edilebilmesi için kardiyak dokunun histopatolojik olarak incelendiği ileri araştırmalara ihtiyaç vardır. Biyopsi ile gösterilen miyokardit troponin yüksekliği olmadan da ortaya çıkabilir, COVID-19 nedeni ile kaybedilen hastaların otopsi incelemeleri troponin düzeylerinden bağımsız olarak SARS-CoV-2’nin yeni viral miyokardit etkeni olup olmadığını gösterecektir.

Tedavi edilebilen miyokardit şüphesi, açıklanamayan ağır biventriküler disfonksiyon, açıklanamayan kardiyojenik şok veya normal koroner arter ile beraber hayatı tehdit eden açıklanamayan aritmi varlığı gibi seçilmiş uygun vakalarda miyokarditin endomiokardiyal biyopsi ile değerlendirilmesi etiyojolojiye yönelik tedavinin verilmesi açısından uygun olabilir.

Kalp Yetmezliği:

COVID-19 hastalarında kalp yetmezliği insidansı konusundaki veriler kısıtlıdır. Retrospektif bir çalışmada hastaneye yatırılan 779 COVID-19 hastasında kalp yetmezliği kaybedilen hastaların %49’unda düzelen hastaların ise %3’ünde saptanmıştır (12). Yine Wuhan’da hastaneye yatırılan 138 hasta değerlendirildiğinde kaybedilen hastaların %52’sinde, düzelen hastaların ise %12’sinde kalp yetmezliği görülmüştür (3).

Bazı serilerde hastaneye yatan COVID-19 hastalarında kalp yetmezliği insidansı belirtilmese de natriüretik peptidlerin [beyin natriüretik peptid (BNP) ve N-terminal proBNP (NT-proBNP)] yüksekliği kardiyak hasarın göstergesi olarak karşımıza çıkmaktadır.

COVID-19 hastalarında kalp yetmezliği akut hastalık nedeni ile daha önceden bilinen veya henüz tanı konulmamış kardiyak hastalığın alevlenmesi veya akut miyokart hasarı nedeni ile ortaya çıkabilir. Kalp yetmezliği, kardiyovasküler risk faktörleri ve kardiyovasküler hastalıklar hastaneye yatırılan COVID-19 hastalarında yüksek oranda görülmektedir. Wuhan'da hastaneye yatırılan 191 hastanın %30'unda hipertansiyon, %19'unda diyabet, %8'inde ise koroner arter hastalığı komorbiditeler olarak raporlanmıştır. Ayrıca COVID-19 vakalarının %23'ünün kalp yetmezliği ile komplike olduğu ve hayatını kaybeden hastalarda bu oranın %52'ye yükseldiği bildirilmiştir (12). Kalp yetmezliği öyküsü olan hastalarda COVID-19 enfeksiyonu akut dekompanasyona yol açabilir.

Miyokart hasarı COVID-19 hastalarında troponin yükselmesi, global veya bölgesel sol ventrikül duvar hareket bozukluğu, açıklanamayan aritmi veya EKG değişiklikleri gibi durumların bir veya daha fazlası geliştiğinde düşünülmelidir.

COVID-19 ve kalp yetmezliği olan hastalara veya asemptomatik sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olan hastalara standart tedavi verilmelidir. ACE inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokörlerinin (ARB) ejejksiyon fraksiyonu düşük kalp yetmezliği olan COVID-19 hastalarında kullanımı standart endikasyonlarla belirlenmektedir. Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi inhibitörlerinin ACE2 düzeylerini yükselttiği ve bu nedenle ACE2'yi reseptör olarak kullanan SARS-CoV-2'ye duyarlılığı artırdığı konusunda spekülasyonlar bulunmaktadır. Ancak bu ilaçlar ile tedavinin SARS-CoV-2 enfeksiyonunun klinik seyrini kötüleştirdiği konusunda kanıt bulunmamaktadır.

Aritmiler ve İleti Sistemi Bozuklukları:

Hipoksi ve elektrolit bozukluklarının akut aritmilere neden olduğu ve ağır COVID-19'un akut döneminde sıkça bildirildiği görülmektedir. COVID-19'un asemptomatik, hafif hastalık, ağır hastalık ve iyileşen hastalardaki aritmi gelişmesine katkısı bilinmemektedir (57). Hubei'deki üçüncü basamak sağlık kuruluşlarına başvuran 137 hastanın %7,3'ünde ilk semptom olarak çarpıntı raporlanmıştır (58). Wuhan şehrinde hastaneye yatırılan COVID-19 enfeksiyonu olan 138 hastanın %17'sinde aritmi bildirilirken yoğun bakım ihtiyacı olan hastaların ise %44'ünde aritmi saptanmıştır (3). Çok merkezli New York kohortundaki 4.250 COVID-19'lu hastanın başvuru esnasında, 260 (%6,1)'inde QTc >500 milisaniye olarak bulunmuştur (59). New York'ta yapılan 393 hastanın alındığı iki merkezli retrospektif vaka serisinde mekanik ventilasyon desteği gereken hastalarda ventriküler aritmi sıklığı %17,7 iken mekanik ventilasyon desteği gerekmeyenlerde bu oran %1,9 idi (60). Çin'de takip edilen 187 hastanın hastaneye yattıkları dönemde 11'inde (%5,9) ventriküler taşikardi (VT) saptanmıştır (56).

İtalya'daki Lombardi bölgesinde COVID-19 pandemisinin ilk 40 gününde bir önceki senenin aynı dönemi ile karşılaştırıldığında hastane dışındaki kardiyak arrest oranında yaklaşık %60 artış saptanmıştır (61). Bu durumun COVID-19 enfeksiyonunun kendisi, pandemi stresi veya kardiyak semptomları olan hastaların tıbbi yardımı almaları konu-

sundaki gecikmelerle ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Miyokart hasarı veya iskemisi gibi diğer kardiyovasküler komplikasyonlar gelişen hastalar aritmi ile başvurabilir. Hipoksi, septik veya kardiyojenik şok, elektrolit bozuklukları görülen hastalarda aritmi görülebilir. QT uzamasına neden olan ilaçları kullanan hastalarda polimorfik ventriküler taşikardi gelişebilir. Ateş yüksekliği Brugada sendromu ve uzun QT sendromu gibi kanalo-patisi olan hastaları ortaya çıkarabilir.

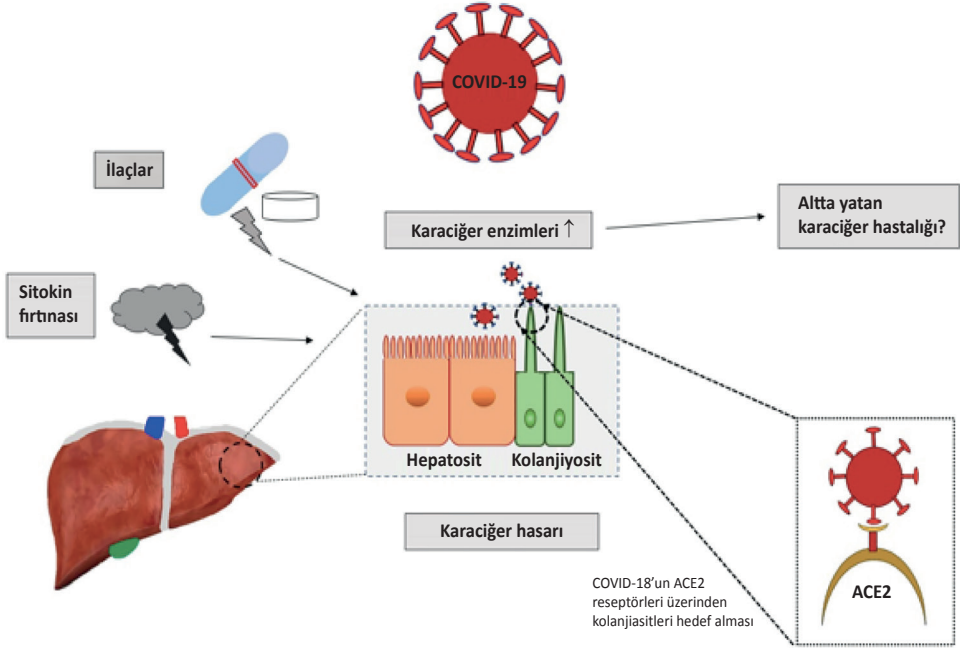
COVID-19 şüphesi ile başvuran tüm hastalara bazal QRS-T morfolojinin değerlendirilmesi ve QT mesafesinin hesaplanması için EKG çekilmelidir. Kardiyak aritmi, miyokart iskemisi veya diğer standart endikasyonların olmadığı durumlarda sürekli EKG takibi önerilmemektedir.

COVID-19 hastalarında en sık görülen aritmi sinüs taşikardisidir ancak atriyal fibrilasyon, atriyal flutter ve monomorfik veya polimorfik VT patolojik aritmiler olarak görülmektedir. COVID-19 enfeksiyonu sırasında görülen aritmiler rutin tedavi yöntemleri ile takip edilmelidir.

Hepatobilier Komplikasyonlar

Karaciğerin optimal fonksiyon görmesi detoksifikasyon ve metabolizmanın sağlanması ile COVID-19 tedavisinde kullanılan mevcut tedavi yaklaşımlarının uygulanabilmesi için önemlidir. COVID-19 hastalarındaki karaciğer fonksiyon testlerindeki bozuklukların klinik olarak değerlendirilmesi altta yatan patolojinin aydınlatılması gerekmektedir. COVID-19 hastalığının ağırlığı, daha öncesinde varolan karaciğer hastalığı ve ileri yaş karaciğer hasarı için risk oluşturmaktadır (62). SARS-CoV-2, ACE2 pozitif kolanjiyositlere direk bağlanır ve karaciğer hasarına neden olabilir.

Kolanjiyositler rejenerasyon, adaptif immün yanıt mekanizmaları gibi birçok karaciğer fizyolojisinde rol oynamaktadır. Kolanjiyosit fonksiyonlarının bozulması hepatobilier hasara neden olur. COVID-19 vaka serilerinde kolestatik belirteçlerin yükseldiği hatta gamma glutamil transferazın (GGT) COVID-19'lu hastaların %54'ünde yükseldiği rapor edilmiştir (63,64). İlacın neden olduğu karaciğer hasarı COVID-19 hastalarında göz önünde bulundurulmalıdır. Tedavide kullanılan hepatotoksik olabilecek antiviral ilaçlar yakın takip gerektirir. Lopinavir ve ritonavirin ağır COVID-19 hastalarında alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz ve total bilirubin düzeylerini yükselttiği randomize kontrollü bir çalışmada gösterilmiştir (65). İmmün sistemin aktive olması ve sitokin fırtınası immün aracılı karaciğer hasarına katkıda bulunur (Şekil 4). Sitokin fırtınasının erken dönemde kontrol altına alınması hastalık progresyonunu önlemek için önemlidir.



Şekil 4. COVID-19 enfeksiyonunda karaciğer hasarının patofizyolojisi.

Gastrointestinal Komplikeşyonlar

COVID-19 hastalarında iştah kaybı ve diyare hastaların yaklaşık %78,6'sında olmak üzere en sık raporlanan semptomlardır. Daha nadiren kusma ve karın ağrısı görülebilir (66). Bazı hastalarda sadece gastrointestinal semptomlar olabilir. Özellikle ağır COVID-19'da hastalığın ağırlaşması ile birlikte gastrointestinal semptomların da arttığı gözlemlenmiştir. COVID-19 virüsü enterik epitelden ACE2 ve transmembran serin proteaz 2 üzerinden giriş yapmaktadır, gastrointestinal duvar geçirgenliği arttığı için ishal sık görülmektedir, ancak gastrointestinal semptomların tam mekanizması bilinmemektedir (67).

Hastaların yaklaşık yarısında gaytada virüs tespit edilebilir ve yaklaşık 4 hafta kadar bu pozitiflik devam edebilir. Dışkıda uzun süre viral RNA'nın pozitif bulunması, gastrointestinal sistemde virüs barındıran hücrelerin çok sayıda dökülmesi ve bu dökülmenin klinik semptomlar bittikten sonra da devam etmesi nedeniyle olduğu düşünülmektedir (68).

Fekal oral bulaşın varlığı ve iyileşme sürecinde de bu riskin devam etmesi konusundaki tartışmalar ortak tuvalet kullanılmaması gerekliliğini, endoskopi ünitesinde çalışan ekibin yüksek riskli olduğunu ve gerekli önlemlerin alınması gerektiğini göstermiştir.

Kas İskelet Sistemi Komplikasyonları

Miyalji, COVID-19 enfeksiyonunda sık başvuru semptomudur. Hastaların %36'sında hastalık süreci boyunca kas ağrısı görülmektedir (69). Kreatinin kinaz (CK) düzeyleri %14-33 hastada yüksek saptanmıştır (70).

COVID-19 tanısı konulan olgularda kas ağrısı akciğer radyolojik bulguları olan hastalarda ve ağır hastalıkta daha sık görülmektedir dolayısıyla hastalığın şiddeti için önemli bir tahmin edici faktördür (70). COVID-19'un neden olduğu proinflatuvar moleküller kas iskelet sisteminde harabiyete neden olur. COVID-19 hastalarında rabdomyoliz saptanan olgu sunumları bildirilmiştir (71). COVID-19'un tedavisinde kullanılan kortikosteroidler kas iskelet sistemini olumsuz etkiler. Kortikosteroidlerin kas ve kemikler üzerindeki olumsuz etkileri nedeniyle, kortikosteroid tedavisi gören hastalar kas-iskelet sistemi semptomları açısından izlenmelidir. Ayrıca iyileşen hastaların kas-iskelet sistemi sağlığı üzerine odaklanan kohort çalışmaları, bu yıkıcı hastalığın uzun dönem sonuçlarının daha net belirlenmesinde önemli katkı sağlayacaktır.

Kütanöz Komplikasyonlar

Literatürde bildirilen COVID-19'un kütanöz bulgularının prevalansı değişkenlik göstermektedir (72). En sık raporlanan cilt bulgusu şişlik benzeri lezyonlardır (%40,2). Diğer bulgular makulopapüler lezyonlar (%22,7), ürtikeryal lezyonlar (8,9), veziküler lezyonlar (%6,4), livedoid ve nekrotik lezyonlar (%2,8) olarak raporlanmıştır. Ağrı ve yanma en az 185 hastada bildirilirken, kaşıntı 256 vakada raporlanmıştır (73). Günümüze kadar COVID-19'un kütanöz bulguları ile hastalığın şiddeti arasında korelasyon bildirilmemiştir.

Genitoüriner Komplikasyonlar

Akut böbrek yetmezliği COVID-19 hastalarında başvuru esnasında sık görülen bir durum değildir (74). Akut böbrek hasarı insidansı %15 olarak belirtilmiştir ve mortalite oranı %60-90 gibi yüksek değerlerdedir (12,75). Renal hasara diğer sistemik faktörlere ek olarak immünopatolojik yanıt ve direk viral hasar neden olabilir. Renal tutulumun olması kötü prognoz ile ilişkilidir. COVID-19 virüsü renal dokuda ve idrarda gösterilmiştir (76). ACE2 reseptörlerinin Leydig hücrelerinde ve seminifer tübüllerde de bulunması nedeniyle COVID-19 enfeksiyonunun sonucu olarak testiküler hasarın ortaya çıkabileceği konusundaki öngörüler yakın zamanda yayınlanan postmortem bir seride gösterilmiştir (77,78). Kaybedilen 12 COVID-19 hastasının testis dokularının incelemesinde kontrol grubuna göre anlamlı seminifer tübül hasar, azalmış Leydig hücreleri ve hafif lenfositik inflamasyon tespit edilirken vakaların çoğunluğunda (%90) testis dokusunda PCR ile SARS-CoV-2 virüsü gösterilememiştir (78).

Oküler Komplikasyonlar

COVID-19'un oküler tutulum yapması dikkat çekicidir. ACE-2'nin insan retina, vaskularize retinal pigment epitel koroid dokusu ve konjonktiva epitelinde de tespit edildiği göz önüne alındığında virüsün oküler tropizmi anlaşılabilir. ACE2 ve transmembran serin

proteaz 2'nin ekspresyonu konjunktivada böbrek ve akciğerden daha azdır. Bu ekspresyon kadın cinsiyette daha az görülmektedir.

Konjonktivit bazen ilk başvuru kliniği olabilir. Konjonktival konjesyon ve kemozis gibi oküler tutulumlar daha ağır pnömonisi veya sistemik tutulumları olan hastalarda daha yüksek oranlarda rapor edilmiştir (79). SARS-CoV-2'nin oküler yayılımı konusunda belirsizlikler mevcuttur (80,81). Gözyaşı ile yayılımı konusunda tartışmalar devam etmektedir. Oküler tutulumu olmayan hastalarda gösterilen pozitif konjonktival sürüntü örnekleri asemptomatik hastalarda viral atılımın olduğunu düşündürmektedir. Ancak nazofarengeal sekresyonlardaki virüsün üst solunum yolu sisteminden göze nazolakrimal kanal ile ulaşması direk oküler doku invazyonuna neden olur ve oküler sekresyonlarda virüsün saptanması nazofarengeal sekresyonlardaki kontaminasyona bağlı görülebilir (82).

Retinal görüntüleme COVID-19 ilişkili mikroanjiyopati ve tromboembolik olayları saptamada yardımcı olabilir. Retinal damarların kalibrasyonundaki değişiklikler veya retina veya optik sinirdeki yapısal değişiklikler oküler ve sistemik tutulumlarla ilişkili olabilir.

KAYNAKLAR

1. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
2. Wu Y, Ho W, Huang Y, Jin DY, Li S, Liu SL, et al. SARS-CoV-2 is an appropriate name for the new coronavirus. *Lancet* 2020; 395:949-50.
3. 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; 323:1061-9.
4. 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; 382:1708-20.
5. Llitjos JF, Leclerc M, Chochois C, Monsallier JM, Ramakers M, Auvray M, et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost* 2020; 18:1743-6.
6. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020; 18:844-7.
7. 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.
8. Giannis D, Ziovas IA, Gianni P. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. *J Clin Virol* 2020; 127:104362.
9. Teuwen LA, Geldhof V, Pasut A, Carmeliet P. COVID-19: the vasculature unleashed. *Nat Rev Immunol* 2020; 20:389-91.
10. Becker RC. COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy. *J Thromb Thrombolysis* 2020; 50:54-67.
11. Ranucci M, Ballotta A, Dedda UD, Bayshnikova E, Poli MD, Resta M, et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost* 2020; 18:1747-51.

12. 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; 395:1054-62.
13. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta* 2020; 506:145-8.
14. 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; 18:1094-9.
15. Connors JM, Levy JH. Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020; 18:1559-61.
16. Bilaloglu S, Aphinyanaphongs Y, Jones S, Iturrate E, Hochman J, Berger JS. Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in a New York City Health System. *JAMA* 2020; e2013372.
17. 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; 191:145-7.
18. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2020; 46:1089-98.
19. Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, Foppen M, Vlaar AP, Müller MCA, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020; 18:1995-2002.
20. Artifoni M, Danic G, Gautier G, Gicquel P, Boutoille D, Raffi F, et al. Systematic assessment of venous thromboembolism in COVID-19 patients receiving thromboprophylaxis: incidence and role of D-dimer as predictive factors. *J Thromb Thrombolysis* 2020; 50:211-6.
21. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, Nuovo G, Salvatore S, Harp J, et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. *Transl Res* 2020; 220:1-13.
22. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020; 77:1-9.
23. Ellul MA, Benjamin L, Singh B, Lant S, Michael BD, Easton A, et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol* 2020; S1474-4422(20)30221-0.
24. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, 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; 277:2251-61.
25. 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; 27:892-3.
26. Kirschenbaum D, Imbach LL, Ulrich S, Rushing EJ, Keller E, Reiman RR, et al. Inflammatory olfactory neuropathy in two patients with COVID-19. *Lancet* 2020; 396(10245):166.
27. Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C, et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med* 2020; 382:2268-70.
28. Radmanesh A, Derman A, Lui YW, Raz E, Loh JP, Hagiwara M, et al. COVID-19 -associated Diffuse Leukoencephalopathy and Microhemorrhages. *Radiology* 2020; 202040.
29. Koralnik IJ, Tyler KL. COVID-19: A Global Threat to the Nervous System. *Ann Neurol* 2020; 88:1-11.

30. Beach SR, Praschan NC, Hogan C, Dotson S, Merideth F, Kontos N, et al. Delirium in COVID-19: A case series and exploration of potential mechanisms for central nervous system involvement. *Gen Hosp Psychiatry* 2020; 65:47-53.
31. Beyrouiti R, Adams ME, Benjamin L, Cohen H, Farmer SF, Goh YY, et al. Characteristics of ischaemic stroke associated with COVID-19. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020; 91:889-91.
32. Yaghi S, Ishida K, Torres J, Grory BM, Raz E, Humbert K, et al. SARS-CoV-2 and Stroke in a New York Healthcare System. *Stroke* 2020; 51:2002-11.
33. Dogra S, Jain R, Cao M, Bilaloglu S, Zagzag D, Hochman S, et al. Hemorrhagic stroke and anticoagulation in COVID-19. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2020; 29:104984.
34. Merkler AE, Parikh NS, Mir S, Gupta A, Kamel H, Lin E, et al. Risk of Ischemic Stroke in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) vs Patients With Influenza. *JAMA Neurol* 2020; e202730.
35. Hernández-Fernández F, Valencia HS, Barbella-Aponte RA, Collado-Jimenez R, Ayo-Martín O, Barrena C, et al. Cerebrovascular disease in patients with COVID-19: neuroimaging, histological and clinical description. *Brain*. 2020;awaa239.
36. Cantador E, Núñez A, Sobrino P, Espejo V, Fabia L, Vela L, et al. Incidence and consequences of systemic arterial thrombotic events in COVID-19 patients. *J Thromb Thrombolysis* 2020; 1-5.
37. Markus HS, Brainin M. COVID-19 and stroke-A global World Stroke Organization perspective. *Int J Stroke* 2020; 15:361-4.
38. Varatharaj A, Thomas N, Ellul MA, Davies NWS, Pollak TA, Tenorio EL, et al. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study [published correction appears in *Lancet Psychiatry*. 2020 Jul 14;:]. *Lancet Psychiatry* 2020; S2215-0366(20)30287-X.
39. Reddy ST, Garg T, Shah C, Nascimento FA, Imran R, Kan P, et al. Cerebrovascular Disease in Patients with COVID-19: A Review of the Literature and Case Series. *Case Rep Neurol* 2020; 12:199-209.
40. Hanafi R, Roger PA, Perin B, Kuchcinski G, Deleval N, Dallery F, et al. COVID-19 Neurologic Complication with CNS Vasculitis-Like Pattern. *AJNR Am J Neuroradiol* 2020; 10.3174/ajnr.A6651.
41. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D, Kant KM, et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. *Thromb Res* 2020; 191:148-50.
42. Escalard S, Maier B, Redjem H, Delvoeye F, Hebert S, Smajda S, et al. Treatment of Acute Ischemic Stroke due to Large Vessel Occlusion With COVID-19: Experience From Paris. *Stroke* 2020; 51:2540-3.
43. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol* 2017; 39:529-39.
44. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 383:120-8.
45. Goldsmith CS, Miller SE, Martines RB, Bullock HA, Zaki SR. Electron microscopy of SARS-CoV-2: a challenging task. *Lancet* 2020; 395(10238):e99.
46. Szekely Y, Lichter Y, Taieb P, Banai A, Hochstadt A, Merdler I, et al. Spectrum of Cardiac Manifestations in COVID-19: A Systematic Echocardiographic Study. *Circulation* 2020; 142:342-53.
47. Zhao H, Shen D, Zhou H, Liu J, Chen S. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *Lancet Neurol* 2020; 19:383-4.

48. Dinkin M, Gao V, Kahan J, Bobker S, Simonetto M, Wechsler P, et al. COVID-19 presenting with ophthalmoparesis from cranial nerve palsy. *Neurology* 2020; 95:221-3.
49. Juliao Caamaño DS, Alonso Beato R. Facial diplegia, a possible atypical variant of Guillain-Barré Syndrome as a rare neurological complication of SARS-CoV-2. *J Clin Neurosci* 2020; 77:230-2.
50. Goh Y, Beh DLL, Makmur A, Somani J, Chan ACY. Pearls and Oysters: Facial nerve palsy as a neurological manifestation of Covid-19 infection. *Neurology* 2020;10.1212/WNL.0000000000009863.
51. Guidon AC, Amato AA. COVID-19 and neuromuscular disorders. *Neurology* 2020; 94:959-69.
52. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. *JAMA Cardiol* 2020; 10.1001/jamacardio.2020.1286.
53. 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; 5:802-10.
54. Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis* 2020; 63:390-1.
55. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, Sayer G, Griffin JM, Masoumi A, et al. COVID-19 and Cardiovascular Disease. *Circulation* 2020; 141:1648-55.
56. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020; 5:1-8.
57. Lakkireddy DR, Chung MK, Gopinathannair R, Patton KK, Gluckman TJ, Turagam M, et al. Guidance for Cardiac Electrophysiology During the COVID-19 Pandemic from the Heart Rhythm Society COVID-19 Task Force; Electrophysiology Section of the American College of Cardiology; and the Electrocardiography and Arrhythmias Committee of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. *Circulation* 2020; 141:e823-31.
58. Liu K, Fang YY, Deng Y, Liu W, Wang MF, Ma JP, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J (Engl)*. 2020; 133:1025-31.
59. 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 [published correction appears in doi: 10.1001/jama.2020.7681]. *JAMA* 2020; 323:2052-9.
60. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, Schenck EJ, Chen R, Jabri A, et al. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med* 2020; 382:2372-4.
61. Baldi E, Sechi GM, Mare C, Canevari F, Brancaglione A, Primi R, et al. Out-of-Hospital Cardiac Arrest during the Covid-19 Outbreak in Italy. *N Engl J Med* 2020; 383:496-8.
62. Alqahtani SA, Schattenberg JM. Liver injury in COVID-19: The current evidence. *United European Gastroenterol J* 2020; 8:509-19.
63. Fan Z, Chen L, Li J, Cheng X, Yang J, Tian C, et al. Clinical Features of COVID-19-Related Liver Functional Abnormality. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18:1561-6.
64. Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5:428-30.
65. 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; 382:1787-99.
66. Pan L, Mu M, Yang P, Sun Y, Wang R, Yan J, et al. Clinical Characteristics of COVID-19 Patients With Digestive Symptoms in Hubei, China: A Descriptive, Cross-Sectional, Multicenter Study. *Am J Gastroenterol* 2020; 115:766-73.
67. Gu J, Han B, Wang J. COVID-19: Gastrointestinal Manifestations and Potential Fecal-Oral Transmission. *Gastroenterology* 2020; 158:1518-9.

68. Wu Y, Guo C, Tang L, Hong Z, Zhou J, Dong X, et al. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5:434-5.
69. Li LQ, Huang T, Wang YQ, Wang ZP, Liang Y, Huang TB, et al. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *J Med Virol* 2020; 92:577-83.
70. Zhang X, Cai H, Hu J, Lian J, Gu J, Zhang S, et al. Epidemiological, clinical characteristics of cases of SARS-CoV-2 infection with abnormal imaging findings. *Int J Infect Dis* 2020; 94:81-7.
71. Jin M, Tong Q. Rhabdomyolysis as Potential Late Complication Associated with COVID-19. *Emerg Infect Dis* 2020; 26:1618-20.
72. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; 34:e212-3.
73. Jia JL, Kamceva M, Rao SA, Linos E. Cutaneous manifestations of COVID-19: A preliminary review. *J Am Acad Dermatol* 2020; 83:687-90.
74. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int* 2020; 97:829-38.
75. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395:507-13.
76. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA* 2020; 323:1843-4.
77. Fan C, Li K, Ding Y, Lu WL, Wang J. ACE2 expression in kidney and testis may cause kidney and testis damage after 2019-nCoV infection. *medRxiv* 2020. Doi:10.1101/2020.02.12.20022418.
78. Yang M, Chen S, Huang B, Zhong JM, Su H, Chen YJ, et al. Pathological Findings in the Testes of COVID-19 Patients: Clinical Implications. *Eur Urol Focus* 2020; 6:1124-9.
79. Wu P, Duan F, Luo C, Liu Q, Qu X, Liang L, et al. Characteristics of ocular findings of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. *JAMA Ophthalmol* 2020; 138:575-8.
80. Chen L, Liu M, Zhang Z, Qiao K, Huang T, Chen M, et al. Ocular manifestations of a hospitalised patient with confirmed 2019 novel coronavirus disease. *Br J Ophthalmol* 2020; 104:748-51.
81. Lu CW, Liu X-F, Jia Z-F. 2019-nCoV transmission through the ocular surface must not be ignored. *Lancet* 2020; 395:e39.
82. Ho D, Low R, Tong L, Gupta V, Veeraraghavan A, Agrawal R. COVID-19 and the Ocular Surface: A Review of Transmission and Manifestations. *Ocul Immunol Inflamm* 2020; 28:726-34.

BÖLÜM 9

KRONİK HASTALIKLARDA COVID-19

Ali Kemal Oğuz, Cihan Fidan

Bu bölümde, COVID-19 ile olan ilişkileri açısından, toplumda prevalansları oldukça yüksek olan iki önemli kronik sağlık sorunu üzerinde durulacaktır; diabetes mellitus (DM) ve hipertansiyon (HT). Her iki kronik hastalık, COVID-19 pandemi sürecinde gerek kendilerinin neden olduğu gerekse tedavilerine bağlı olarak ortaya çıkabilecek potansiyel riskler açısından çok sık gündeme geldi. COVID-19 ile ilgili olarak cevaplanmayı bekleyen soruların çokluğu ve mevcut bilgilerimizin de sürekli olarak güncelleniyor olması nedeniyle, aralarında DM ve HT'nin de bulunduğu kronik hastalıklar ve COVID-19'a ilişkin sorularımız için, her seferinde, güncel ve güvenilir ulusal ve uluslararası kaynak ve kılavuzları incelememiz ve dikkate almamız büyük bir önem taşımaktadır. Bölüm yazarları olarak bizler de sözlerimizin henüz başında iken, çok önemli olduğuna inandığımız bu noktayı değerli okuyuculara hatırlatmak istiyoruz. COVID-19, DM ve COVID-19 ve HT ve COVID-19 konularında başvurulabilecek ulusal düzeydeki güncel kaynakların başında, Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı (TCSB) ile Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği'ne (TEMĐ) ait "<https://covid19.saglik.gov.tr/>", "<https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/tr/>" ve "<http://temd.org.tr/covid-19-bilgilendirme-ve-hekimler-icin-sorular>" sayfaları gelmektedir. Şimdi, sırasıyla önce DM ve arkasından HT, COVID-19 ile ilişkili özellikleri açısından, takip etme kolaylığı sağlamak üzere benzer bir ilerleyiş ve başlıklar kullanılarak incelenecektir.

Diabetes Mellitus ve COVID-19

Genel Olarak Diabetes Mellitus ve Enfeksiyonlar:

Hem tip 1 hem de tip 2 DM, yetersiz kontrol edilmiş ve eskiyen olgularında daha belirgin olacak şekilde, bireyin enfeksiyonlara ve komplikasyonlarına karşı olan yatkınlığını arttırmaktadır (1). Nötrofil fonksiyonlarındaki bozukluklarla birlikte adaptif bağışıklığın hem hücresel hem de humoral bileşenlerine ait sorunların, DM olgularında belirlenen artmış deri, genitoüriner sistem ve solunum yolu enfeksiyonlarına katkıda bulunduğu gösterilmiştir (2,3). Spesifik olarak ise pnömoni durumunda, DM'nin artmış morbidite ve mortalite nedeni olduğu ve bu olgularda hipergliseminin kötü prognozla birliktelik gösterdiği iyi bilinmektedir (4).

Diabetik bireylerde görülen solunum yolu enfeksiyonlarına ait patojenler arasında çok sayıda bakteriyel birlikte virüsler de bildirilmiştir (3,5). Koronavirüs ailesinde yer alarak, COVID-19'un etiyolojik ajanı olan SARS-CoV-2 ile yapısal özellikleri ve patojenisi-

tesisi açısından büyük benzerlik gösteren ve 2002-2003 yıllarındaki SARS epidemisine yol açtığı bilinen SARS-CoV pnömonisi için, DM'nin artmış bir morbidite ve mortalite riski taşıdığı daha önce gösterilmiştir (6,7).

Günümüzde DM, hem gelişimine katkıda bulunan hem de bizzat kendisinin neden olduğu inflamasyonla, inflamatuvar bir sorun olarak da kabul edilmektedir (8). Diyabetik olgularda varlığı gösterilen bu inflamatuvar ortamın, aralarında enfeksiyonların da bulunduğu eş zamanlı diğer hastalık süreçlerini de modifiye ediyor olması kuvvetle muhtemeldir. Bu bilginin paralelinde olacak şekilde, pandemi sürecinin oldukça erken bir döneminde Çin'de gerçekleştirilen bir çalışma, DM'li COVID-19 olgularının inflamatuvar bir fırtınaya ve sonuç olarak da hızlı bir klinik bozulmaya daha yatkın olduklarını ortaya koymuştu (9).

Diabetes Mellitus ve COVID-19 İlişkili Riskler:

Yukarıda değinildiği gibi DM genel olarak enfeksiyon riskini artırıyor olsa da çalışmaların çoğunda, COVID-19 olguları arasındaki DM prevalansı aynı toplumdaki genel DM prevalansına benzer olarak bulunmuştur. Burada vurgulanması gereken önemli bir nokta, COVID-19 epidemiyolojik ve klinik verilerinin nerede ise tamamına yakın bir bölümünün, topluma ait değil, hospitalize edilmiş hasta popülasyonlarına ait veriler olduğu gerçeğidir. Buna rağmen, yedi çalışmayı ve toplam 1576 COVID-19 olgusunu bir arada inceleyen bir meta-analiz, DM prevalansını %9,7 (%95 güven aralığı: 7,2-12,2) olarak bildirmiştir (10). Pandemi sürecinde en büyük sorunu yaşayan ülkelerden birisi olan ABD'ye ait bir başka veride ise, tüm COVID-19 olguları içindeki diyabetik birey yüzdesinin (%10,9), Amerikan toplumundaki diyabetik birey yüzdesine (%10,1) benzer olduğu gösterilmiştir (11). Bugün için, DM'li bireylerin SARS-CoV-2 ile artmış bir enfeksiyon riskine sahip olduklarına dair güçlü bir kanıt mevcut değildir (12).

İlgili çalışmaların büyük bir çoğunluğunda, COVID-19 gelişen DM olgularının artmış bir ağır hastalık riski taşıdığı, kötü bir prognoza ve yüksek bir mortaliteye sahip oldukları ortaya konmuştur. Toplam 24 adet araştırma yazısını ve 10.948 COVID-19 olgusunu inceleyen bir meta-analiz, DM'li olguların, diyabeti bulunmayan olgulara oranla ağır hastalık geliştirme riskinin belirgin olarak yüksek olduğunu bulmuştur ("odds" oranı: 2,61; %95 güven aralığı: 1,93-3,52) (13). Daha güncel bir çalışmada, ABD'deki 88 merkezin 1.122 COVID-19 olgusuna ait veri, DM varlığının, COVID-19 enfeksiyonu mortalitesindeki dört kattan daha yüksek bir artışla olan birlikteliğine işaret etmiştir (14). Diyabetik olgularda, COVID-19 hastalık şiddetinin artarak daha yüksek morbidite ve mortalite ile seyrettiğine ilişkin güvenilir verilere rağmen, bu etkinin hangi mekanizmalar aracılığı ile geliştiğine dair çok sınırlı bilgi mevcuttur. COVID-19 ciddiyetinin artışı ile ilişkili bulunan ileri yaş, erkek cinsiyet, HT, obezite ve eş zamanlı kardiyovasküler hastalık (koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık) gibi diğer ilave faktörlerin, DM mevcudiyeti ile güçlü birliktelikleri gayet iyi bilinmektedir (15–17). Bununla birlikte, Çin'de 1.590 COVID-19 olgusu üzerinde gerçekleştirilen ulusal ölçekli bir çalışma, diğer risk faktörleri için yapılan ayarlamadan sonra DM'nin halen yoğun bakım ünitesine yatışı, ventilasyon desteğine olan ihtiyacı ve ölümü içeren birleşik son nokta için bağımsız bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur (18). Burada, yine aynı soru karşımıza çıkmaktadır; DM COVID-19 has-

talık şiddetini hangi mekanizmalarla artırmaktadır? Henüz kesin olarak ve görüş birliğiyle cevaplanamamış olsa da, bu sorunun cevap bulmasında geçerli olabilecek mekanizma ve bulgular Tablo 1’de özetlenmiştir (15,19,20).

Tablo 1. Diyabetik olgularda artmış COVID-19 hastalık şiddetinin olası nedenleri¹ (ilgili kaynaklardan² uyarlanarak aktarılmıştır).

• Anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) aracılıklı mekanizmalar
• Furin düzey artışı (SARS-CoV-2’nin hücreye girişinde artış)
• Hiperglisemi, hipoglisemi
• İlaçlara ait etkiler (DM ve HT tedavi ajanları)
• İmmün yanıt (doğal, adaptif) anormallikleri
• İnflamatuvar ortam (artmış proinflamatuvar sitokin düzeyleri)
• Komorbiditeler (obezite, HT, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık, kronik böbrek hastalığı)
• Plazmin(ojen) düzey artışı (SARS-CoV-2 virülans artışı)

¹ Alfabetik sıraya göre

² (15,19,20)

Diyabetik COVID-19’lu bireylerde, kan şekeri kontrolünün ve bu kontrole ait bir belirleyici olan HbA_{1c} düzeylerinin hastalık şiddeti ve hastalığa bağlı mortalite ile olan ilişkisini inceleyen çalışmaların çoğunluğu, iyi kan şekeri kontrolünün ve hedefte ya da hedefe yakın (HbA_{1c} <%7,5) HbA_{1c} düzeylerinin olumlu prognoz, daha kısa süreli hastane yatışı ve yine daha düşük mortalite ile birliktelik gösterdiğini ortaya koymuştur (14,21). Birçoğunun retrospektif tasarımlı çalışmalara ait olduğu söz konusu bulgular değerlendirilirken, diyabetik olgularda şiddetli COVID-19 seyri ile yüksek kan şekeri değerleri arasında çift yönlü bir ilişkinin bulunabileceği hatırlanmalıdır. Her şeye rağmen, enfeksiyon öncesi döneme ait kan şekeri kontrolünün COVID-19 prognozu üzerinde tesirli olduğu düşünülmektedir. Literatürde yer alan ve uzun süreli kan şekeri kontrolü ile COVID-19 ilişkili prognoz arasında bir ilişki ortaya koymayan tek çalışma, Fransa’da 53 merkezde ve 1.317 olgu üzerinde gerçekleştirilen, bir ulus ölçekli gözlemsel çalışmadır (22).

Tüm COVID-19 olguları dikkate alınarak yapılan incelemelerde, yüksek serum ferritin, laktat dehidrogenaz, C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), kardiyak troponin I ve D-dimer düzeyleri ile lenfopeni mevcudiyetinin, şiddetli hastalık seyri ile birliktelik gösterdiği ortaya konmuştu (23,24). Kendisinin de bizzat proinflamatuvar ve protrombotik bir durum yarattığı bilinen DM’nin söz konusu olduğu COVID-19 olgularında, diyabetik olmayan gruba oranla, daha yüksek CRP, ESH, IL-6, ve D-dimer düzeyleri ile daha yüksek nötrofil/lenfosit oranları belirlenmiştir (9,25). Yine aynı diyabetik COVID-19 olgu grubunda, daha şiddetli hiperglisemi ve transaminaz yüksekliği, daha yüksek radyolojik pnömoni skorları ve daha yüksek mortalite hızları da gösterilmişti (9).

COVID-19 pandemisi sürecinde hem dünyada hem de ülkemizde, birçok kronik hastalıkta olduğu gibi, diyabetik olguların takip ve tedavileri ile ilgili süreçlerde de bazı

aksaklıklar yaşanmaktadır. Burada özellikle hem ilgili sağlık hizmetine ulaşım hem de tedavi ajanlarının düzenli ve yeterli miktarda temini konularında yaşanan zorluklar kasdedilmektedir. Sonuçta, daha önceki kriz dönemlerinde kazanılan tecrübeler, hem pandemi süresince hem de pandemi sonrası dönemde, artmış oranda diyabet ve diyabet tedavisi ile ilgili komplikasyonlarla karşılaşacağımızı öngörmektedir (26). Bunların dışında, egzersiz olanaklarından mahrumiyet, diyet tedavisinin sürdürülmesi ile ilgili olarak yaşanan aksamalar ve hastalık kaygısı ile ilişkili psikolojik stres yukarıda bahsi geçen faktörlere eklenirse, COVID-19 pandemisi sürecinde, diyabetik olgularda kan şekeri regülasyonunun hedeflere ulaşarak gerçekleştirilmesinin ne kadar zor olacağı açıkça ortaya çıkmaktadır (27).

Diyabet Olgularında COVID-19:

Diyabetik COVID-19 olguları diyabeti olmayan olgularla benzer semptomlar geliştirmektedir (28). COVID-19 olgularının büyük çoğunluğu, 2-14 günlük (medyan 5 gün) bir inkübasyon süresini takiben öksürük, ateş, nefes darlığı ve daha seyrek olarak da bulantı/kusma, karın ağrısı ve diyare semptomları ile başvurmaktadır (29,30). Olguların bir kısmında, 7-10 gün civarında devam eden ateşli dönemi takiben, hızlı klinik bozulma ile karakterize bir hastalık evresi izlenebilmektedir. Bu evrede oksijen saturasyonu değerlerindeki önemli düşüşler karakteristiktir. Guo ve arkadaşları, DM'li 24 COVID-19 olgusunu diyabetik olmayan bir grupla karşılaştırdıklarında, DM'li grupta başlangıç semptomlarının daha hafif olabileceğini, bu grupta ateşin daha seyrek olarak belirlenebileceğini ve geç evrede ortaya çıkabilen klinik bozulmanın da beklenenden daha hızlı gelişebileceğini gösterdiler (9). Bilindiği üzere, SARS-CoV-2 virüsünün hücre içine girişi sırasında reseptör olarak kullandığı Anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2), aralarında akciğerler, kalp ve böbreklerin bulunduğu kritik bazı organlarla birlikte pankreasta da ifade edilmektedir (20). Bu durum, henüz ispatlanmamış olsa da, neden olacağı organ zedelenmesi ve insülin eksikliği aracılığı ile, bazı COVID-19 olgularında belirlenen glisemik kontrol bozulmasına, şiddetli hiperglisemi tablosuna ve ilgili hiperglisemik komplikasyonlara yol açıyor olabilir (31).

COVID-19 şüpheli DM'li olgularda tanı için kullanılan yöntemler ve algoritma, tüm şüpheli olgularda kullanılanlar ile aynıdır. Eserin yayına hazırlandığı dönem (Temmuz 2020) itibarı ile, SARS-CoV-2 enfeksiyonu tanısı için kullanılan altın standard tanı testi, gerçek zamanlı ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (rRT-PCR) ile viral genomun gösterilmesi şeklindedir. Erken enfeksiyon dönemine ait sensitiviteyi düşük olsa da, daha hızlı, daha ucuz ve daha yaygın kullanım imkanı sunan IgM aracılı hızlı tanı testleri de bu dönemde kullanıma girmiş durumdaydı (32).

COVID-19 pandemi süreci devam ederken farkına varılan önemli bir nokta, bazı olgularda tekrarlanarak alınan rRT-PCR örneklerinden birisinin, zaman zaman ise her ikisinin de negatif olarak sonuçlanmasına rağmen, bu olguların karakteristik COVID-19 pnömonisine ait bilgisayarlı tomografi (BT) bulgularını sergiliyor olmalarıydı. Bu özellik, evrensel olarak kabul görmese de, COVID-19 tanısında rRT-PCR negatif olgular durumunda BT'nin bir değeri olabileceğine dair bir görüş oluşmasına neden oldu (33).

COVID-19 Pandemisi Sürecinde Diyabet Yönetimi:

COVID-19 pandemisi sürecinde DM’li olguların yönetimi, I. DM’li olguların SARS-CoV-2 enfeksiyonundan korunması, II. Enfeksiyonu olmayan DM’li olguların olağan hayatları sırasındaki yönetimi, III. COVID-19’lu diyabetik bireyin hastane içindeki yönetimi ve IV. COVID-19’lu ağır hasta diyabetik bireyin yoğun bakım ünitesindeki yönetimi başlıklarında incelenebilir.

Daha önce değinildiği gibi DM varlığı, SARS-CoV-2 ile artmış bir enfeksiyon riski oluşturmamaktadır. Bununla birlikte DM varlığında, COVID-19 ilişkili morbidite ve mortalite kesin olarak artış göstermektedir. Bu nedenle, diyabetik bireylerin SARS-CoV-2 ile enfekte olmaktan korunabilmeleri ve COVID-19 pandemi sürecinde iyilik durumlarını koruyabilmeleri için takip etmeleri gereken öneriler, birçok ulusal ve uluslararası kuruluş / uzmanlık derneği tarafından yayınlanmıştır. Diyabet hastalarının bu iki önemli başlıkta uyması gerekenler, TEMD’nin “<http://temd.org.tr/covid-19-bilgilendirme-ve-sikca-sorulan-sorular>” sayfasında güncel bilgiler eşliğinde sunulmaktadır. Zorunlu olmadıkça kalabalık ortamlardan kaçınılması, ev dışına çıkılırken standartlara uygun bir cerrahi maskenin usulüne uygun bir şekilde mutlak olarak kullanılması, maske kullanılıyor olmasına rağmen en az 1,5 metrelik sosyal mesafenin tüm bireysel karşılaşmalarda korunması ve su-sabun ya da özel olarak hazırlanmış el dezenfektanları ile el hijyeninin etkili bir şekilde sağlanması, SARS-CoV-2 enfeksiyonundan korunma yöntemlerinin başında gelmektedir.

COVID-19 pandemi sürecinde, enfeksiyonu olmayan DM olgularının günlük yaşamları sırasındaki yönetimleri ile ilgili öneriler Tablo 2’de özetlenmiştir (15,20).

Diyabetik bir bireyin COVID-19 geliştirmiş olmasından endişe ediliyorsa, ilk yapılması gereken, en hızlı şekilde tanının konması/kesinleştirilmesidir. Bu amaçla kullanılacak yaklaşım, yukarıda da değinildiği üzere, herhangi bir COVID-19 şüpheli olguda kullanılacak tanınal yaklaşımla tamamen aynıdır. Özellikle asemptomatik ya da minimal semptomları olan DM’li COVID-19 olgularının mutlak hospitalizasyonu zorunlu olmasa da, önemli ölçüde artmış morbidite ve mortalite riski nedeniyle, sağlık hizmeti kaynakları izin veriyorsa, COVID-19’lu diyabetik olguların hastane içinde tedavi edilerek izlenmeleri önerilmektedir (20). Evde tedavi ve takibine karar verilen diyabetik COVID-19 olgularının mevcut (olağan) DM tedavilerini sürdürmeleri tavsiye edilmiştir (20). Burada önem kazanan nokta, ister hastane dışında isterse hastane içinde tedavi ediliyor olsun, hastaya verilecek olan COVID-19 spesifik tedavinin mutlaka, yerel sağlık otoritesince benimsenen ve kullanılması önerilen şemaya uygun olarak verilmesi gerekliliğidir. Söz konusu protokoller, dünyanın birçok ülkesinde olduğu gibi ülkemizde de zaman içinde değişen bilgilere göre güncelleniyor olduğundan, bu konudaki en güncel uygulamalar TCSB’ye ait ilgili sayfadan (“<https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/tr/covid-19-rehberi.html>”) öğrenilmelidir.

COVID-19 tanılı diyabetik olgu hastaneye kabulünü takiben hızlı bir şekilde, yüksek riske ait klinik özellikler ve laboratuvar bulguları açısından değerlendirilir (Tablo 3) (15). Hospitalize edilen DM’li COVID-19 olgularında diyabet yönetimini konu alan konsensüs raporlarının büyük çoğunluğu, bu olgularda metformin ve sodyum-glukoz taşıyıcısı 2 inhibitörü (SGLT2i) tedavilerinin kesilmesini (artmış asidoz, dehidratasyon ve öglisemik

Tablo 2. COVID-19 pandemi sürecinde, enfeksiyonu olmayan diyabetik olgunun yönetimine ait öneriler (ilgili kaynaklardan¹ uyarlanarak aktarılmıştır).

• Yerel sağlık otoritesinin SARS-CoV-2 enfeksiyonundan korunmak için uygulanmasını istediği tedbirlere harfiyen uyulması
• Mevcut (olağan) DM tedavisinin aksatılmadan aynı şekilde sürdürülmesi
• Evde glukoz takibinin sıklaştırılması, gerektiğinde idrarda keton incelemesi
• Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ADEİ) ve anjiyotensin II reseptör blokörü (ARB) tedavilerinin kesilmeden ya da değiştirilmeden sürdürülmesi
• Düzenli kullanılan ilaç ve malzeme için yeterli miktarların el altında bulunduğundan emin olunması
• Sürdürülmesi önerilen diyabetik diyet için gerekli gıda temini süreçlerinin güven altına alınması
• Yeterli hidrasyonun sürdürülmesi (yaklaşık olarak 2.500 mL/gün)
• Sosyal mesafenin korunması ile ilgili kurallara ve diğer koruma tedbirlerine uyularak, düzenli fiziksel aktivitenin sürdürülmesi (ortalama 5.000 adım/gün)
• Olağan kontrollerin (rutin göz kontrolleri dahil) ertelenmesi, hekimle görüşmeler için telefon ya da internet aracılı görüşme metodlarının kullanılması; bununla birlikte, düşürülemeyen yüksek kan şekeri (>300 mg/dL), yeni tanı almış tip 1 ve gestasyonel DM, görme keskinliğini ani olarak azaltan göz yakınması, diyabetik ayak gelişimi ve akut koroner sendromu düşündürülen göğüs üzerinde şiddetli baskı hissi ve /veya ağrı durumlarında, vakit geçirmeden sağlık hizmeti sunucusu ile yüz yüze görüşme
• COVID-19 ile uyumlu yakınmalardan ya da bulgulardan herhangi birinin (öksürük, ateş, nefes darlığı, bulantı/kusma, karın ağrısı, diyare) gelişimi durumunda, hızla sağlık hizmeti sunucusuna başvurma

¹ (15,20)

ketoasidoz riskleri?), insülin dışındaki diğer antidiyabetik tedavi ajanlarının dikkatli olarak ve yakın takiple kullanılmasını (özel kontrendikasyonlarına dikkat edilerek), hiperglisemiden olduğu kadar hipoglisemiden de kaçınılmasını (artmış aritmi, kardiyovasküler olay ve mortalite riski) ve bu hedefe yönelik olarak, bazı deneysel COVID-19 tedavi ajanlarının (örneğin, hidroksiklorokin) sergileyebileceği olası antidiyabetik etkilerin dikkatli bir şekilde monitörize edilmesi gerektiğini vurgulamaktadır (15,20,34,35). Sık (gerekirse sürekli) kan şekeri takibi ve sıkı glisemik kontrol bu olgularda vurgulanmaktadır (36). Çeşitli endişelere rağmen, ikna edici kanıtların yokluğu ve koruyucu olabileceklerine dair bazı bulguların da mevcudiyeti nedeniyle, diyabetik olguların ilaç şemalarında oldukça sık yer alan renin-anjiyotensin sistemi blokörlerinin (ADEİ, ARB), COVID-19'lu diyabetik olgularda kullanılmalarının sürdürülmesi önerilmiştir (15,20,34).

Tüm COVID-19 olgularında olduğu gibi DM'li COVID-19 olgularında da solunum yetmezliği, dolaşım yetmezliği, troponin yüksekliği ve aritmi ile çoklu organ yetmezliğine ait belirti ve bulgular, olgunun yoğun bakım ünitesine alınarak takip ve tedavisi için uyarıcıdır. COVID-19'lu erişkin hastaların tedavisine dair, TCSB Halk Sağlığı Genel Mü-

Tablo 3. COVID-19 durumunda yüksek riske ait klinik ve laboratuvar özellikler.

YÜKSEK RİSKE AIT KLİNİK ÖZELLİKLER	YÜKSEK RİSKİN LABORATUVAR BELİRLEYİCİLERİ
(Diyabetes mellitus)	Lenfopeni (<800/ μ L)
Yaş >50	Yüksek CRP (>40 mg/L)
Erkek cinsiyet	Yüksek kreatinin / hGFH <60 mL/dk
Hipertansiyon	HbA _{1c} >%7,5 / hiperglisemi
Kardiyovasküler hastalık (KAH, SVO, PAH, KKY)	Anormal AKG sonucu
Kronik (obstrüktif) akciğer hastalıkları	Yüksek troponin
Kanser (tedavisi)	Yüksek BNP
İmmünoşüpresif hastalık (KBH) / ilaç tedavisi	Yüksek D-dimer (>1000 ng/mL)
Obezite	Yüksek ferritin (>500 ng/mL)
Tütün kullanma	Yüksek CK

AKG: arter kan gazı; BNP: B tipi natriüretik peptid; CK: kreatin kinaz; CRP: C reaktif protein; HbA_{1c}: glikolize hemoglobin; hGFH: hesaplanan glomerüler filtrasyon hızı; KAH: koroner arter hastalığı; KBH: kronik böbrek hastalığı; KKY: konjestif kalp yetmezliği; PAH: periferik arter hastalığı; SVO: serebrovasküler olay.

dürlüğü'nün Bilimsel Danışma Kurulu Çalışması olarak yayınladığı 31 Temmuz 2020 tarihli (internet üzerinden 01 Ağustos 2020 tarihinde ulaşılmıştır) "COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Erişkin Hasta Tedavisi" rehberi ("<https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/tr/covid-19-rehberi.html>"), 12. sayfasında, yoğun bakım ihtiyacı açısından değerlendirilmesi gereken hastalara ait özellikleri tanımlamıştır. Bu özellikler Tablo 4'de yer almaktadır.

Tablo 4. Yoğun bakım ihtiyacı açısından değerlendirilmesi gereken COVID-19'lu hastalara ait klinik ve laboratuvar özellikler (ilgili kaynaktan¹ aynı şekilde alınmıştır).

• Dispne ve solunum distressi
• Solunum sayısı \geq 30/dk.
• PaO ₂ /FiO ₂ <300
• Oksijen ihtiyacında izlemde artış
• 5 L/dk oksijen tedavisine rağmen SpO ₂ <%90 veya PaO ₂ <70 mmHg
• Hipotansiyon (sistolik kan basıncı <90 mmHg veya olağan SKB'den 40 mmHg'dan fazla düşüş veya ortalama arter basıncı <65 mmHg), taşikardi >100/dk.
• Akut böbrek hasarı, akut karaciğer fonksiyon testleri bozukluğu, konfüzyon, akut kanama diyatezi gibi akut organ disfonksiyonu gelişimi ve immünoşüpresyon varlığı
• Troponin yüksekliği ve aritmi
• Laktat >2 mmol/L
• Kapiller geri dönüş bozukluğu ve cutis marmoratus gibi deri dolaşım bozuklukları

¹ ("<https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/covid-19-rehberi.html>")

FiO₂: fraksiyone inhale oksijen; PaO₂: arteryel oksijen basıncı; SKB: sistolik kan basıncı; SpO₂: "pulse" oksimetrik oksijen saturasyonu.

Yoğun bakım ünitesine alınarak tedavi edilmesine karar verilen COVID-19'lu diyabetik olguların kan şekeri düzenlenmesinde önerilen tek tedavi ajanı, intravenöz infüzyonla kullanılacak olan regüler/kristalize insülinidir (15,20,35). Kan şekeri değerlerine ait dalgalanmaların sık görüldüğü COVID-19'lu diyabetik kritik olgularda, insülin tedavisinin mutlaka bir infüzyon pompası aracılığı ile verilmesi, eğer imkan dahilinde ise sürekli kan şekeri monitörizasyonu uygulanması ve hipoglisemi ile hiperglisemiden kaçınılması da önerilmiştir (15,20,35). Bu olgularda tüm oral antidiabetiklerin, subkütan enjeksiyonla kullanılan insülin tedavisinin ve diğer subkütan kullanımlı antidiabetik ajanların kesilmesi gerekmektedir. Hastanede tedavi edilen COVID-19'lu diyabetik olgularda olduğu gibi, yoğun bakım ünitesinde tedavi edilen olgular durumunda da ADEİ/ARB tedavilerinin sürdürülmesi tavsiye edilmiştir (15,20,34,35). Burada vurgulanan, bu ajanların kullanılması sırasında aralarında ciddi hipotansiyon, hiperpotasemi ve akut böbrek zedelenmesinin bulunduğu kontrendikasyonlara dikkat edilmesi gerekliliğidir.

Diyabet ve COVID-19'a Ait Henüz Cevaplanmamış Sorular:

COVID-19 pandemi süreci tüm dünya ülkeleri için sarsıcı bir süreç olmuştur ve bu etkisi halen devam etmektedir. SARS-CoV-2 virüsü ve oluşturduğu COVID-19'a dair bilinmeyenler, klasik korunma tedbirlerinin dışında halen etkili bir aşısının bulunmayışı ve başarı ümidiyle kullanılan tedavi ajanlarının halen deneysel olma özelliklerinden ileriye geçememiş olmaları bir araya geldiğinde, önümüzdeki dönemin, ideal bilimsel araştırma düzenleri kullanılarak gerçekleştirilecek çalışmalar için bir hayli zorlu olacağını düşündürmektedir. Gerçekten de, pandeminin başlangıcından günümüze kadar geçen süre, kontrollü çalışmalar yapılması için neredeyse hiç fırsat vermemiştir (37,38). Halen devam eden çalışmalar büyük ölçüde, SARS-CoV-2'nin kendisinin ve yaşam/enfeksiyon siklusunun tanınmasına, etkili ve güvenli bir aşı geliştirilmesine ve çeşitli deneysel tedavi ajanlarının tedavi başarılarının ve güvenlik profillerinin belirlenmesi ve karşılaştırılmasına yöneliktir. Bu durum, COVID-19 seyrinde komorbiditelerin ve bu komorbiditelere ait tedavilerin, enfeksiyon seyrindeki etkileri ile ilgili çalışmaların sayıca sınırlanması sonucunu doğurmaktadır.

SARS-CoV-2 tarafından oluşturulan COVID-19 ile DM arasında, günümüzde ulaşılmış bilgilerle iki yönlü olduğuna inanılan etkileşime dair henüz cevaplanmamış çok sayıda soru mevcuttur. Bu sorular arasında ön plana çıkanlar, Tablo 5'de özetlenmeye çalışılmıştır.

Hipertansiyon ve COVID-19

Genel Olarak Hipertansiyon ve Enfeksiyonlar:

COVID-19 pandemi dönemine kadar, HT'nin tek başına, herhangi bir enfeksiyon hastalığına ait morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde arttırdığına dair kayda değer bir bilgi mevcut değildi. Bununla birlikte, aralarında bazı viral hastalıkların da bulunduğu çeşitli enfeksiyon hastalıkları, HT ve ateroskleroz gelişimi ile ilgili olarak suçlanmışlardı (39–42). İlk kez Fang ve arkadaşları tarafından "The Lancet Respiratory Medicine" isimli dergide 11 Mart 2020 tarihinde elektronik olarak yayınlanan bir editöre mektup, HT ve

Tablo 5. Diyabet ve COVID-19 arasındaki olası etkileşime ait cevaplanmayı bekleyen sorular (ilgili kaynaklardan¹ uyarlanarak aktarılmıştır).

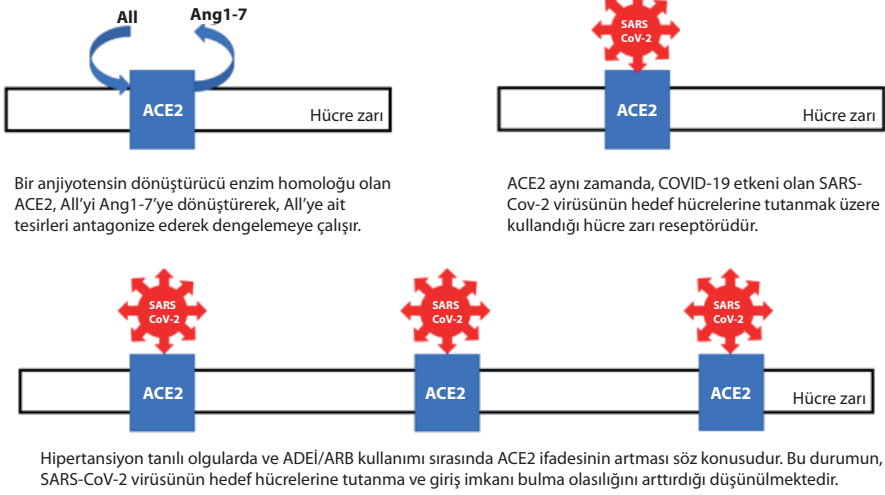
• DM'nin COVID-19 seyrinde oluşturduğu artmış morbidite ve mortaliteden sorumlu mekanizmalar
• DM ile COVID-19 etkileşiminde, tip 1 ve tip 2 DM açısından fark bulunup bulunmadığı
• Kan şekeri regülasyonunun, hedeflere ulaşılarak gerçekleştirildiği iyi regüle DM olgularında COVID-19 seyir özellikleri
• Antidiyabetik ajanların SARS-CoV-2 bulaşı ve COVID-19 seyri üzerindeki olası etkileri
• ADEİ/ARB'lerin SARS-CoV-2 bulaşı ve COVID-19 seyri üzerindeki olası etkileri
• COVID-19 tedavisi için kullanılan ajanların, kan şekeri regülasyonu üzerindeki olası etkileri
• SARS-CoV-2'nin pankreas adacık hücreleri ve DM seyri üzerindeki olası etkileri
• COVID-19 pandemi sürecinde kan şekeri regülasyonu hedefleri
• COVID-19 pandemi sürecinde DM'li olguların takibi için yeni yöntemler
• COVID-19 pandemi sürecinde DM'li olguların psikososyal desteklenmesine dair yeni yaklaşımlar

¹ (19,20)

DM sorunları olan hastaların COVID-19 için artmış bir riske sahip olabileceği ihtimalini ortaya koydu (43).

Hipertansiyon ve COVID-19 İlişkili Riskler:

İnsanda patojenik koronavirüsler (SARS-CoV ve SARS-CoV-2), hedef hücrelerine tutunabilmek için reseptör olarak, akciğer, barsak, böbrek ve kan damarları epitel hücreleri tarafından ifade edilen ACE2 isimli hücre zarı proteinini kullanırlar (44) a novel coronavirus (2019-nCoV). Bilindiği gibi ADEİ ve ARB'ler, hipertansiyon tedavisinde tercih edilerek kullanılıyor olmalarına ilave olarak, DM durumunda renoprotektif etkileri ve konjestif kalp yetmezliği durumunda da aralarında yeniden şekillenmeyi ("remodelling") önleyici etkilerinin de yer aldığı çok sayıdaki koruyucu tesirleri nedeniyle yaygın kullanım endikasyonuna sahip ilaç molekülleridir. Renin-anjiyotensin sisteminin vazoprotektif ve antiproliferatif aksında yer alan ACE2 ifadesinin, hipertansiyon hastaları ile ADEİ ve ARB tedavisi sırasında (hayvan deneylerinde 3-5 kat) artıyor olması, hem hipertansif bireylerde hem de bu moleküllerle tedavi edilmekte olan olgularda COVID-19 için bir risk artışı olasılığını gündeme getirmiştir (43,45). Bu potansiyel etkinin nasıl ortaya çıkıyor olabileceği Şekil 1'de şematize olarak açıklanmaya çalışılmıştır. Başlangıçta makul görülen ve halen üzerinde çalışma ve tartışmaların sürdüğü bu hipoteze rağmen, günümüze kadar, HT ile SARS-CoV-2 enfeksiyonu arasında nedensel bir bağlantı gösterilememiştir.



Şekil 1. ACE2, SARS-CoV-2 ve aralarındaki olası etkileşimler.

Çok sayıda çalışmaya ait bulgular tutarlı olarak, HT mevcudiyeti ile COVID-19'a ait morbidite ve mortalite artışı arasında güçlü bir birlikteliği göstermiştir (46). Çin'den yayınlanan ve 201 kesinleşmiş COVID-19 pnömoni olgusunu inceleyen retrospektif tasarımlı bir çalışma, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) geliştiren olgularda komorbidite olarak HT'nin ARDS geliştirmeyen olgulara oranla belirgin olarak daha yüksek (sırasıyla %27,4 ve %13,7) olduğunu ortaya koymuştur (47). Bir başka Çin kaynaklı ve yine retrospektif tasarımlı çalışma, 1.099 kesin tanı COVID-19 olgusunu incelemiş ve ciddi olmayan 926 olgu ile ciddi seyirli 173 olguda HT prevalanslarını sırasıyla, %13,4 ve %23,7 (tüm olgularda %15) olarak raporlamıştır (48). Amerika Birleşik Devletleri New York şehri bölgesinde, COVID-19 tanısıyla hastaneye yatırılan 5.700 olgunun değerlendirildiği bir çalışmada, HT %56,6 oranıyla en yüksek prevalansa sahip komorbidite olarak bulunmuştur (49). Daha önce DM ve COVID-19 ilişkili riskler değerlendirilirken değinildiği gibi, bugünkü bilgilerimizi sağlayan çalışmaların nerede ise tamamı, topluma ait verileri değil, hospitalize edilen COVID-19 olgularına ait verileri yansıtmaktadır. İlave olarak, HT'nin karakteristik olarak ilerleyen yaşla prevalansı belirgin olarak artan bir sağlık sorunu olması ve aralarında aterosklerotik kalp ve damar hastalıklarının, konjestif kalp yetmezliğinin ve kronik böbrek hastalığının bulunduğu birçok diğer COVID-19 ciddiyetini ağırlaştırıcı komorbiditenin önemli bir risk faktörü oluşu, HT'nin tek başına COVID-19 ilişkili morbidite ve mortaliteyi ne kadar etkiliyor olduğunu değerlendirmeyi zorlaştırmaktadır.

Eğer bağımsız bir risk faktörü olarak HT, COVID-19 ilişkili morbidite ve mortaliteyi tek başına artırıyor ise, cevaplanmayı bekleyen önemli bir soru da bu etkiyi hangi mekanizmalarla ortaya çıkarıyor olduğudur. Burada henüz, yukarıda kısaca değinilen ACE2 aracılıklı olası mekanizma(lar) dışında çok fazla ipucu bulunmamaktadır. İleri yaşın bizzat kendisi, ilerleyen yaşla ortaya çıkan bağışıklık yanıtı zayıflaması ve bu yaş grubunda prevalansları önemli şekilde artan diğer komorbiditeler bu değerlendirme sırasında mutlaka akılda tutulmalıdır.

Hipertansiyon Olgularında COVID-19

Diabetik COVID-19 olguları için geçerli olduğu gibi, hipertansif COVID-19 olguları durumunda da enfeksiyonun klasik semptom ve bulguları değişmiyor olarak görülmektedir. Benzer şekilde, COVID-19 tanısı için kullanılan algoritma ve standart tanı testleri de aynı şekilde kullanılmaktadır. Dünya genelinde olduğu gibi, ülkemizde de ("<https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/tr/covid-19-rehberi.html>"), COVID-19 seyirinde komorbid durum olarak HT mevcudiyeti, hastaneye yatırılarak izlem ve tedavi gereksinimine işaret etmektedir (Tablo 3).

COVID-19 Pandemisi Sürecinde Hipertansiyon Yönetimi:

Li ve arkadaşları tarafından yapılarak "JAMA Cardiology" isimli dergide yayınlanan, 1178 COVID-19'lu hospitalize edilmiş olguyu inceleyen bir çalışma, ADEİ ya da ARB kullanımının, COVID-19 olgularında hastalık şiddetinin artışı ya da mortalite ile ilişkili olmadığını ortaya koymuştur (50). İlave olarak, daha önceki yıllara ait ve ACE2'nin SARS-CoV enfeksiyonu ve ARDS durumunda koruyucu rol oynayabileceğine ait yayınlanmış olan bulgular, ADEİ ve ARB'ler üzerindeki bulutları önemli ölçüde dağıtmaya yetti (51,52).

COVID-19 pandemisinin erken döneminde oluşan şüphe ve endişeye ve halen devam eden çalışmalara rağmen, günümüze ait öneri, HT tedavisi için, COVID-19 öncesi dönemde geçerli yönerge/rehber önerilerinin takip edilmesi şeklindedir (43,50,53). Bir başka ifade ile HT olgularına, mevcut tedavilerine aynı şekilde devam etmeleri ve kullandıkları ilaçlar arasında ADEİ ya da ARB'ler varsa, bu ilaçları bırakmamaları veya değiştirmemeleri önerilmiştir (54). Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti (ESC) Hipertansiyon Konseyi de ADEİ ve ARB kullanımı ile ilgili olarak yayınladığı basın bildirisinde, "ADEİ ve ARB grubu ilaçların COVID-19 salgınında zararlı etkileri olabileceğine dair ve ADEİ ve ARB tedavilerinin COVID-19 enfeksiyonu riski nedeniyle kesilmesi için herhangi bir klinik ya da bilimsel kanıt olmadığını" vurgulamış ve "hastalara ve doktorlara kullandıkları antihipertansif tedavilere devam etmelerini" önermiştir.

KAYNAKLAR

1. Carey IM, Critchley JA, DeWilde S, Harris T, Hosking FJ, Cook DG. Risk of Infection in Type 1 and Type 2 Diabetes Compared With the General Population: A Matched Cohort Study. *Diabetes Care* 2018; 41:513–21.
2. Geerlings SE, Hoepelman AI. Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM). *FEMS Immunol Med Microbiol* 1999; 26:259–65.
3. Peleg AY, Weerathna T, McCarthy JS, Davis TME. Common infections in diabetes: pathogenesis, management and relationship to glycaemic control. *Diabetes Metab Res Rev* 2007; 23:3–13.
4. Kornum JB, Thomsen RW, Riis A, Lervang H-H, Schonheyder HC, Sorensen HT. Type 2 Diabetes and Pneumonia Outcomes: A population-based cohort study. *Diabetes Care* 2007; 30:2251–7.
5. Klekotka RB, Mizgała E, Król W. The etiology of lower respiratory tract infections in people with diabetes. *Pneumonol Alergol Pol* 2015; 83:401–8.
6. Rabaan AA, Al-Ahmed SH, Haque S, Sah R, Tiwari R, Malik YS, et al. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-COV: A comparative overview. *Infez Med* 2020; 28:174–84.

7. Yang JK, Feng Y, Yuan MY, Yuan SY, Fu HJ, Wu BY, et al. Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS. *Diabet Med* 2006; 23:623–8.
8. Lontchi-Yimagou E, Sobngwi E, Matsha TE, Kengne AP. Diabetes Mellitus and Inflammation. *Curr Diab Rep* 2013; 13:435–44.
9. Guo W, Li M, Dong Y, Zhou H, Zhang Z, Tian C, et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev* 2020; e3319.
10. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo 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.
11. Chow N, Fleming-Dutra K, Gierke R, Hall A, Hughes M, Pilishvili T, et al. Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with Coronavirus Disease 2019 — United States, February 12–March 28, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69:382–6.
12. Fadini GP, Morieri ML, Longato E, Avogaro A. Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2. *J Endocrinol Invest* 2020; 43:867–9.
13. Liu H, Chen S, Liu M, Nie H, Lu H. Comorbid Chronic Diseases are Strongly Correlated with Disease Severity among COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Aging Dis* 2020;11:668.
14. Bode B, Garrett V, Messler J, McFarland R, Crowe J, Booth R, et al. Glycemic Characteristics and Clinical Outcomes of COVID-19 Patients Hospitalized in the United States. *J Diabetes Sci Technol* 2020; 14:813–21.
15. Hartmann-Boyce J, Morris E, Goyder C, Kinton J, Perring J, Nunan D, et al. Diabetes and COVID-19: Risks, Management, and Learnings From Other National Disasters. *Diabetes Care* 2020; 43:1695–703. A
16. Jordan RE, Adab P, Cheng KK. Covid-19: risk factors for severe disease and death. *BMJ* 2020; m1198.
17. Yang J, Hu J, Zhu C. Obesity aggravates COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Med Virol* 2020; jmv.26237.
18. Guan W, Liang W, Zhao Y, Liang H, Chen Z, Li Y, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J* 2020; 55:2000547.
19. Gupta R, Hussain A, Misra A. Diabetes and COVID-19: evidence, current status and unanswered research questions. *Eur J Clin Nutr* 2020; 74:864–70.
20. Katulanda P, Dissanayake HA, Ranathunga I, Ratnasamy V, Wijewickrama PSA, Yogendra-nathan N, et al. Prevention and management of COVID-19 among patients with diabetes: an appraisal of the literature. *Diabetologia* 2020; 63:1440–52.
21. Zhu L, She Z-G, Cheng X, Qin J-J, Zhang X-J, Cai J, et al. Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes. *Cell Metab* 2020; 31:1068-1077.e3.
22. Cariou B, Hadjadj S, Wargny M, Pichelin M, Al-Salameh A, Allix I, et al. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. *Diabetologia* 2020; 63:1500–15.
23. 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; 395:1054–62.
24. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest* 2020; 130:2620–9.

25. Hess K, Grant P. Inflammation and thrombosis in diabetes. *Thromb Haemost* 2011; 105:S43–54.
26. Fonseca VA, Smith H, Kuhadiya N, Leger SM, Yau CL, Reynolds K, et al. Impact of a Natural Disaster on Diabetes: Exacerbation of disparities and long-term consequences. *Diabetes Care* 2009; 32:1632–8.
27. Qiu J, Shen B, Zhao M, Wang Z, Xie B, Xu Y. A nationwide survey of psychological distress among Chinese people in the COVID-19 epidemic: implications and policy recommendations. *Gen Psychiatry* 2020; 33:e100213.
28. Hussain A, Bhowmik B, do Vale Moreira NC. COVID-19 and diabetes: Knowledge in progress. *Diabetes Res Clin Pract* 2020; 162:108142.
29. Ge H, Wang X, Yuan X, Xiao G, Wang C, Deng T, et al. The epidemiology and clinical information about COVID-19. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2020; 39:1011–9.
30. Patel KP, Patel PA, Vunnam RR, Hewlett AT, Jain R, Jing R, et al. Gastrointestinal, hepatobiliary, and pancreatic manifestations of COVID-19. *J Clin Virol* 2020; 128:104386.
31. Gupta A, Madhavan M V., Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med* 2020; 26:1017–32.
32. Loeffelholz MJ, Tang Y-W. Laboratory diagnosis of emerging human coronavirus infections – the state of the art. *Emerg Microbes Infect* 2020; 9:747–56.
33. Li Y, Xia L. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Role of Chest CT in Diagnosis and Management. *Am J Roentgenol* 2020; 214:1280–6.
34. Ceriello A, Standl E, Catrinou D, Itzhak B, Lalic NM, Rahelic D, et al. Issues of Cardiovascular Risk Management in People With Diabetes in the COVID-19 Era. *Diabetes Care* 2020; 43:1427–32.
35. Bornstein SR, Rubino F, Khunti K, Mingrone G, Hopkins D, Birkenfeld AL, et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8:546–50.
36. Wang A, Zhao W, Xu Z, Gu J. Timely blood glucose management for the outbreak of 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) is urgently needed. *Diabetes Res Clin Pract* 2020; 162:108118.
37. Reisman J, Wexler A. Covid-19: Exposing the Lack of Evidence-Based Practice in Medicine. *Hastings Cent Rep* 2020; 50:77–8.
38. Vijayvargiya P, Esquer Garrigos Z, Castillo Almeida NE, Gurrarn PR, Stevens RW, Razonable RR. Treatment Considerations for COVID-19. *Mayo Clin Proc* 2020; 95:1454–66.
39. Vercellotti GM. Microbes, inflammation and atherosclerosis: will old pathology lessons guide new therapies? *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2001; 112:215–22; discussion 222-3.
40. Desvarieux M, Demmer RT, Jacobs DR, Jr, Rundek T, Boden-Albala B, et al. Periodontal bacteria and hypertension: the oral infections and vascular disease epidemiology study (INVEST). *J Hypertens* 2010; 28:1413–21.
41. Sanidas E, Papadopoulos DP, Velliou M, Tsioufis K, Barbetseas J, Papademetriou V. Human Immunodeficiency Virus Infection And Hypertension. Is There a Connection? *Am J Hypertens* 2018; 31:389–93.
42. Hui J, Qu Y, Tang N, Liu Y, Zhong H, Wang L, et al. Association of cytomegalovirus infection with hypertension risk: a meta-analysis. *Wien Klin Wochenschr* 2016; 128:586–91.
43. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med* 2020; 8:e21.
44. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. Gallagher T, editor. *J Virol* 2020; 94.

45. Li XC, Zhang J, Zhuo JL. The vasoprotective axes of the renin-angiotensin system: Physiological relevance and therapeutic implications in cardiovascular, hypertensive and kidney diseases. *Pharmacol Res* 2017; 125:21–38.
46. Schiffrin EL, Flack JM, Ito S, Muntner P, Webb RC. Hypertension and COVID-19. *Am J Hypertens* 2020; 33:373–4.
47. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020; 180:934.
48. 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.
49. 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.
50. Li J, Wang X, Chen J, Zhang H, Deng A. Association of Renin-Angiotensin System Inhibitors With Severity or Risk of Death in Patients With Hypertension Hospitalized for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* 2020; 5:825.
51. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus–induced lung injury. *Nat Med* 2005; 11:875–9.
52. Khan A, Benthin C, Zeno B, Albertson TE, Boyd J, Christie JD, et al. A pilot clinical trial of recombinant human angiotensin-converting enzyme 2 in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* 2017; 21:234.
53. Cure E, Cumhuri Cure M. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers may be harmful in patients with diabetes during COVID-19 pandemic. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* 2020; 14:349–50.
54. Patel AB, Verma A. COVID-19 and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers. *JAMA* 2020; 10.1001/jama.2020.4812.

BÖLÜM 10

İMMÜNSÜPRESİF HASTALARDA COVID-19

Çiğdem Erol, Özlem Kurt Azap

İmmünsüpresif hasta tanımı günümüzde oldukça geniştir. Kanser için kemoterapi alanlar, solid organ nakli hastaları, hematolojik malignitesi olanlar, romatolojik endikasyonlar nedeniyle biyolojik ajan kullananlar, HIV/AIDS hastaları ilk akla gelen gruplar olarak sıralanabilir. Pandeminin başlangıcında, COVID-19 hastalığında görülen sitokin fırtınasının immünsüpresif tedavi alan hastalarda görülmeyebileceği veya daha hafif görüleceği; bu nedenle de hastalığın daha hafif seyredebileceğine ilişkin değerlendirmeler yapılmıştı. Bu konuda bilgi ve veri birikimi devam etmekte olup immünsüpresyonun ve altta yatan hastalıkların COVID-19'un seyrini ne oranda etkilediğine ilişkin değerlendirmeler de devam etmektedir. Bu yazıda solid organ nakli hastalarında ve kanser hastalarında görülen COVID-19 hastalığı üzerinde durulacaktır.

Solid Organ Nakli Hastalarında COVID-19

Solid organ nakli hastalarında görülen COVID-19 olgularına ilişkin veriler olgu sunumlarından ve olgu serilerinden elde edilmektedir. Çin, İspanya, Hollanda, Türkiye, İran ve ABD'den bildirilen yayınlar mevcuttur (1-18). Çin'den 17 Mart 2020 tarihinde, kalp nakli olgularında COVID-19'a ilişkin ilk kez yayımlanan olgu sunumunda, iki kalp nakli hastasındaki COVID-19'un seyrine ilişkin bilgiler paylaşılmıştır (1). Olguların her ikisinin de hastalık sonrası taburcu edildiği belirtilerek organ nakli hastalarının aldıkları immünsüpresif tedavinin COVID-19 seyrini nasıl etkileyeceğine ilişkin bilgilerin henüz netlik kazanmadığı belirtilmiştir (1). Aynı tarihlerde, böbrek nakli hastalarında COVID-19'un solunum yolu enfeksiyonuna ait bulgular dışında ishal vb. şekilde atipik seyredebileceği üzerinde durulmuştur (2). Böbrek nakli hastası olup COVID-19 geçiren yedi hastanın birinin eksitus olması nedeniyle de böbrek nakil programlarının bir süreliğine askıya alınabileceği görüşü bildirilmiştir (3). Solid organ nakli alıcılarında COVID-19 olgularının dağılımı değerlendirildiğinde solid organ nakli olmayanlara göre erkek oranının ve yaş ortalamasının daha yüksek olduğu görülmektedir (4).

Türkiye'den pandeminin erken dönemlerinde bildirilen bir çalışmada COVID-19 hastalığının solid organ nakli hastalarında görülme sıklığının normal popülasyondan farklı olmadığı sonucuna varılmıştır (5). Böbrek nakli hastalarında ateşin normal popülasyona göre daha az görüldüğü bildirilmiştir (6). Hipertansiyon, diabetes mellitus, kalp hastalığı, obezite ve kronik böbrek hastalığı sık görülen altta yatan hastalıklardır (4). Sık görülen yakınmalar ateş (%70), kuru öksürük (%59), nefes darlığı (%43), ishal; sık saptanan laboratuvar bulguları da lenfopeni ve CRP yüksekliği olarak bildirilmiştir. Mekanik ventilas-

yon ihtiyacı New York'tan bildirilen bir çalışmada %39; İran'dan bildirilen bir çalışmada %75'tir (6,7). Türkiye'den yayımlanan böbrek nakilli hafif seyreden bir olgu nedeniyle de organ nakli alıcılarına tarama amacıyla SARS CoV-2 PCR bakılması önerilmiştir (8).

Solid organ nakli alıcılarında COVID-19 tedavisi değişkenlik gösterse de birçok olguda immünsüpresif ilaçların dozu azaltılmıştır. Olguların yaklaşık %90'ında anti-metabolit ilaç kesilirken, %70'inde kalsinörin inhibitörleri kesilmiş veya dozu azaltılmıştır (4). Kortikosteroidlerin immünsüpresif protokolden çıkarılması gerektiğini önerenler de olmuştur (9). Siklosporinin daha önceki çalışmalarda koronavirüslere in vitro koşullarda etkili olduğunun gösterilmiş olması ve bir siklosporin analogu olan alisporivirin in vitro koşullarda SARS CoV-2 virüsünü inhibe ettiğinin gösterilmesi sonucu immünsüpresif olarak siklosporin alan solid organ nakli hastalarında sitokin fırtınasının engellenmesinin mümkün olabileceği belirtilmiş, ancak bu konuda randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulduğu vurgulanmıştır (10). Tedaviler ülkeden ülkeye ve merkezden merkeze farklılık göstermektedir; hidrosiklorokin, tosilizumab, proteaz inhibitörleri ve intravenöz immünglobulin verilen tedaviler arasında yer almaktadır.

Solid organ nakli hastalarında mortalite %5-67 arasında değişmektedir (4). Böbrek nakli alıcılarında 3. haftada mortalite %28; New York'tan 90 solid organ nakil (karaciğer, böbrek, kalp, akciğer, kalp-akciğer) alıcısının verilerinin yayımlandığı bir çalışmada mortalite %18 olarak saptanmıştır (6,11). ABD'den 50'den fazla merkezden 482 organ nakli hastanın verilerinin değerlendirildiği bir çalışmada 28 günlük mortalite % 20,5 olarak saptanmıştır. Bu çalışmanın sonucuna göre mortalite, immünsüpresyonun derecesi ile değil yaş ve kronik böbrek hastalığı, kronik akciğer hastalığı, obezite, lenfopeni ve radyolojik anormalliklerle ilişkili bulunmuştur (12). ABD'den Nisan ayında yayımlanan bir çalışmada solid organ nakli hastalarında mortalite %27,8 olarak saptanmış ve COVID-19'un organ nakli hastalarında normal popülasyona göre daha ağır seyrettiği; tosilizumab gibi sitokin fırtınasını sınırlamaya yönelik ilaçların erken dönemde başlanması yararlı olabileceği belirtilmiştir (13). İspanya'dan yayımlanan bir çalışmada karaciğer nakil hastalarında görülen COVID-19'da mortalitenin normal popülasyondan daha düşük olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmaya göre mikofenolat mofetil dozunun azaltılması veya kesilmesi COVID-19'un seyrini olumlu etkilerken immünsüpresiflerin tamamen kesilmesi önerilmemektedir (14). ABD'den yayımlanan bir çalışmada 400 kalp nakli olgusunun izlendiği merkezde 22 olguda COVID-19 saptandığı, %85'inde tedavi modifikasyonu yapıldığı ve COVID-19'un seyrinin normal popülasyona benzer olduğu bildirilmiştir (15). ABD'den 13 kalp nakli olgusuna ilişkin verilerin yayımlandığı makalede de başvuru sırasındaki yakınmaların normal popülasyonla benzer olduğu, inflamatuvar parametrelerin yüksek olmasının hastalığın ağır seyretmesi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (16). ABD'den yayımlanan başka bir çalışmada ise 28 kalp nakli olgusunda mortalitenin %25 olduğu bildirilerek kalp nakli olgularında COVID-19'un ağır seyrettiği bildirilmiştir (17).

Bugüne kadar yayımlanan makalelerde farklı bulgular, görüşler ve yorumlar yer almakla birlikte COVID-19'un solid organ nakli olgularında daha ağır seyrettiği ve daha yüksek mortalite oranlarına yol açtığı görüşü ağırlık kazanmaktadır. COVID-19 hastalığı

sırasında solid organ nakli hastalarında immünsüpresif tedavinin ve antiviral tedavinin nasıl yönlendirileceğine ilişkin bilgiler henüz netlik kazanmamıştır.

Organ nakline ilişkin olarak bu yazının konusu olmayan önemli bir konu da organ nakli sayılarındaki düşüştür. Bu konuya ilk dikkat çeken makalelerden birisi Nisan ayında yayımlanmıştır ve kadaverik nakil oranlarının ABD’de %51, İspanya’da %87, Fransa’da %91 oranında azaldığı bildirilmiştir (18).

Kanser Hastalarında COVID-19

COVID-19 hastalarına ilişkin ilk veriler Çin’den yayımlanmaya başladığında kanser olguları %0,9 gibi çok düşük oranlarda idi, ancak klinik seyrin normal popülasyona göre ağır olduğu (%30 karşın %16) ve mortalitenin daha yüksek olduğu (%5,6 karşın % 2,3) bildirilmişti (19). İlerleyen günlerde COVID-19’un kanser hastalarındaki seyrine ilişkin birçok çalışma yayımlandı (20-29). Çin’den yayımlanan ilk makalelerde COVID-19 geçiren kanser hastalarının daha çok erkek olduğu ve daha yaşlı olduğu (ortanca yaş 52-69) ve hipertansiyon, diabetes mellitus, kalp hastalığı, kronik böbrek hastalığı gibi altta yatan hastalıkları olduğu bildirilmişti (20,21). Hastalara ilişkin veriler incelendiğinde COVID-19’un Çin’de daha çok akciğer kanseri olan olgularda görülürken ABD’de meme ve prostat kanseri olan olgularda daha sık görüldüğü saptandı (4). Kanser hastalarında görülen belirti ve bulgular, kanser olmayan hastalardakine benzer idi; ateş, kuru öksürük, nefes darlığı, ishal en sık görülen bulgular iken asemptomatik akciğer kanseri hastaları da bildirildi (4). Kanser Konsorsiyumu’nun ABD, Kanada ve İspanya’dan elde edilen 928 kanser hastasına ilişkin verileri paylaştığı makalede en sık meme (%21) ve prostat (%16) kanserinin görüldüğü bildirilmiştir. Olguların %22’sinde hematolojik malignite olduğu bildirilmiştir. COVID-19 tanısı alan kanser hastalarının %39’unun aktif kanser tedavisi almakta olduğu belirtilmiştir (22). Olguların %40’ı yatırılarak izlenmiş, %13’ü entübe edilmiş, olgu fatalite hızı %13 olarak bildirilmiştir (22). Birleşik Krallık’tan yayımlanan, COVID-19 tanısı alan 800 kanser hastasının izlendiği prospektif çalışmada olguların %52’sinin hafif seyrettiği ve mortalite oranının %23 olduğu bildirilmiştir. Kanser türlerinin dağılımı ve aktif tedavi alanların oranı benzer olmasına rağmen bu serideki hastaların %88’i hastanede yatırılarak izlenmiştir (23). Bu çalışmada mortalitenin, aktif sitotoksik tedavi veya kemoterapiden çok yaş ve altta yatan hastalıkla ilişkili olduğu saptanmıştır (23). Çin’den yayımlanan bir çalışmada COVID-19 hastalığının kanser hastalarında, kanser olmayanlara göre daha ağır seyrettiği, örneğin 3.5 kat daha sık entübasyon ihtiyacı olduğu ve mortalite oranının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (24, 25). Kanser hastalarının solunum yolu virüslerine karşı daha duyarlı oldukları bilinmektedir ve COVID-19 geliştiğinde karaciğer hasarı, ARDS, sepsis, böbrek yetmezliği gibi komplikasyonlar da daha sık görülmektedir (21).

COVID-19 pandemisinde kanser hastalarının hastalığın bulaşmasından korunmak için daha çok tele-tıp yöntemiyle “uzaktan” değerlendirilmeleri de söz konusu olmuştur (26). COVID-19 pandemisinin giderek yaygınlaşması nedeniyle kanser tedavisinde gündeme gelen birçok gelişmenin hastanelerdeki koşullar nedeniyle uygulanamaz hale geldiği de bildirilmektedir (27). Yani kanser hastaları hem COVID-19 hastalığıyla hem de COVID-19’un yol açtığı farklı tanı/tedavi işleyişiyle karşı karşıya kalmaktadır. Kanser

hastaları, COVID-19 pandemisi sürecinde tedavide gecikme olup olamayacağına göre gruplandırılmakta ve kemoterapi zamanlamasına ilişkin önerilerde bulunmaktadır (28). Hastaneye başvuran hastalarda COVID-19'un bulaşmasını azaltmak için onkoloji merkezlerinde alınması gereken önlemler Sağlık Bakanlığı tarafından sıralanmıştır (29).

Pandemide kanser hastalarında cerrahi işlemlerin zamanlaması ve radyoterapiye ilişkin süreçlerin yönetilmesi konuları bu yazının kapsamı dışında olduğundan ele alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Li F, Cai J, Dong N. First cases of COVID-19 in heart transplantation from China. *J Heart Lung Transplant* 2020; 39:496-7.
2. Guillen E, Pineiro GJ, Revuelta I, Rodriguez D, Bodro M, Moreno A, et al. Case report of COVID-19 in a kidney transplant recipient: Does immunosuppression alter the clinical presentation? *Am J Transplant* 2020; 20:1875-8.
3. Banerjee D, Popoola J, Shah S, Ster IC, Quan V, Phanish M. COVID-19 infection in kidney transplant recipients. *Kidney Int* 2020; 97:1076-82.
4. Fung M, Babik JM. COVID-19 in Immunocompromised Hosts: What We Know So Far. *Clin Infect Dis* 2020; ciaa863.
5. Akdur A, Karakaya E, Ayvazoglu Soy EH, Alshalabi O, Kirnap M, Arslan H, et al. Coronavirus Disease (COVID-19) in Kidney and Liver Transplant Patients: A Single-Center Experience. *Exp Clin Transplant* 2020;18:270-4.
6. Akalin E, Azzi Y, Bartash R, Seethamraju H, Parides M, Hemmige V, et al. Covid-19 and Kidney Transplantation. *N Engl J Med* 2020; 382:2475-7.
7. Abrishami A, Samavat S, Behnam B, Arab-Ahmadi M, Nafar M, Sanei Taheri M. Clinical course, imaging features, and outcomes of COVID-19 in kidney transplant recipients. *Eur Urol* 2020; 78:281-6.
8. Arpali E, Akyollu B, Yelken B, Tekin S, Turkmen A, Kocak B. Case report: A kidney transplant patient with mild COVID-19. *Transpl Infect Dis* 2020; 22:e13296.
9. Johnson KM, Belfer JJ, Peterson GR, Boelkins MR, Dumkow LE. Managing COVID-19 in Renal Transplant Recipients: A Review of Recent Literature and Case Supporting Corticosteroid-sparing Immunosuppression. *Pharmacotherapy* 2020; 40:517-24.
10. Poulsen NN, von Brunn A, Hornum M, Blomberg Jensen M. Cyclosporine and COVID-19: Risk or favorable? *Am J Transplant* 2020; 10.1111/ajt.16250.
11. Pereira MR, Mohan S, Cohen DJ, Husain SA, Dube GK, Ratner LE, et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: Initial report from the US epicenter. *Am J Transplant* 2020; 20:1800-8.
12. Kates OS, Haydel BM, Florman SS, Rana MM, Chaudhry ZS, Ramesh MS, et al. COVID-19 in solid organ transplant: A multi-center cohort study. *Clin Infect Dis* 2020; ciaa1097.
13. Fernández-Ruiz M, Andrés A, Loinaz C, Delgado JF, López-Medrano F, Juan RS, Gonzalez E, et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: A single-center case series from Spain. *Am J Transplant* 2020; 20:1849-58.
14. Colmenero J, Rodríguez-Perálvarez M, Salcedo M, Arias-Milla A, MuñozSerrano A, Graus J, Nuño J, et al. Epidemiological pattern, incidence and outcomes of COVID-19 in liver transplant patients. *J Hepatol* 2020; S0168-8278(20)30521-3.

15. Singhvi A, Barghash M, Lala-Trindade A, Mitter SS, Parikh A, Oliveros E, et al. Challenges in heart transplantation during COVID-19: A single-center experience. *J Heart Lung Transplant* 2020; 39:894-903.
16. Ketcham SW, Adie SK, Malliett A, Abdul-Aziz A, Bitar A, Grafton G, et al. Coronavirus disease-2019 in heart transplant recipients in southeastern Michigan: a case series. *J Card Fail* 2020; 26:457-61.
17. Latif F, Farr MA, Clerkin KJ, Habal MV, Takeda K, Naka Y, et al. Characteristics and outcomes of recipients of heart transplant with coronavirus disease 2019. *JAMA Cardiol* 2020; e202159.
18. Rodrigo E, Miñambres E, Gutiérrez-Baños JL, Valero R, Belmar L, Ruiz JC. COVID-19-related collapse of transplantation systems: A heterogeneous recovery? *Am J Transplant* 2020;10.1111/ajt.16125.
19. 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; 382:1708-20.
20. 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; 10.1001/jama.2020.2648.
21. Yang F, Shi S, Zhu J, Shi J, Dai K, Chen X. Clinical characteristics and outcomes of cancer patients with COVID-19. *J Med Virol* 2020; 10.1002/jmv.25972.
22. Kuderer NM, Choueiri TK, Shah DP, Shyr Y, Rubinstein SM, Rivera DR, Shete S, et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. *Lancet* 2020; 395:1907-18.
23. Lee LY, Cazier JB, Angelis V, Arnold R, Bisht V, Campton NA, et al. COVID-19 mortality in patients with cancer on chemotherapy or other anticancer treatments: a prospective cohort study [published correction appears in *Lancet*. 2020 Aug 22;396(10250):534]. *Lancet* 2020; 395:1919-26.
24. Tian J, Yuan X, Xiao J, Zhong Q, Yang C, Liu B, et al. Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 disease severity in patients with cancer in Wuhan, China: a multi-centre, retrospective, cohort study. *Lancet Oncol* 2020; 21:893-903.
25. Gosain R, Abdou Y, Singh A, Rana N, Puzanov I, Ernstoff MS. COVID-19 and Cancer: a Comprehensive Review. *Curr Oncol Rep* 2020; 22:53.
26. Leung MST, Lin SG, Chow J, Harky A. COVID-19 and Oncology: Service transformation during pandemic. *Cancer Med* 2020; 10.1002/cam4.3384.
27. Moujaess E, Kourie HR, Ghosn M. Cancer patients and research during COVID-19 pandemic: A systematic review of current evidence. *Crit Rev Oncol Hematol* 2020; 150:102972.
28. Al-Quteimat OM, Amer AM. The Impact of the COVID-19 Pandemic on Cancer Patients. *Am J Clin Oncol* 2020; 43:452-5.
29. <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66319/kanser-hastalari-tani-ve-tedavi-merkezlerinde-alinmasi-gereken-enfeksiyon-kontrol-onlemleri.html>

GEBELİK VE COVID-19*Melih Velipaşaoğlu*

Koronavirus Hastalığı 2019 (COVID-19)'a neden olan ciddi akut respiratuvar sendromu koronavirus-2 (SARS-CoV-2) virüsü ile ilgili bilgiler ve deneyimler virüsün ilk ortaya çıktığı Aralık 2019 tarihinden itibaren hızla artmaktadır. Bu bölümde şu ana kadarki bilgiler ışığında gebelik sırasında COVID-19 enfeksiyonu ile ilgili konular incelenecektir.

Epidemiyoloji

Gebelikte COVID-19 ile ilgili en geniş serilerden biri New York pandemi atağı sırasında 215 gebe hastanın yer aldığı çalışmadır (1). Gebelerde yapılan taramada %15 oranında SARS-CoV-2 pozitifliği tespit edilmiş (n=33) ve bu hastaların da çoğunluğunu asemptomatik vakaların oluşturduğu belirtilmiştir. Buna göre, asemptomatik hastalardan %13,5'inde SARS-CoV-2 pozitifliği saptandığı bildirilmiştir. Başka bir çalışmada ise doğum için başvurusunda asemptomatik olan olguların %71'inde eylem sırasında veya postpartum dönemde semptomların geliştiği gözlenmiştir (2). Bununla birlikte bu rakamlar COVID-19 prevalansının daha düşük olduğu bölgelerle ilgili durumu yansıtmayabilir. Bu bölümün yazıldığı tarih itibarıyla Türkiye'den gebelikteki COVID prevalansı ile ilgili bir çalışma yayımlanmış değildir.

Hastalığın Önlenmesi

Hastalığın bulaşını engellemek için gebe kadınlara özel, gebe olmayanlara ek olarak alınması gereken önlem yoktur. Hastalığın bulaşmasını önleme yöntemleri arasında yer alan fiziksel mesafe, el hijyeni, yüzey dezenfeksiyonu, kalabalık ortamlarda 2 veya 3 katlı maske kullanımı yer almaktadır. Şüpheli veya kesin COVID-19 vakaları ile temas eden kadınlar takip edilmelidir.

Klinik Özellikler

Tüm gebe hastalar, özellikle de kesin veya şüpheli tanısı olan hastalarla temas öyküleri varsa, COVID-19 semptom ve bulguları açısından takip edilmelidir (Tablo 1).

Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezinin (CDC) bir raporunda gebe olan ve olmayan hastalarda asemptomik olgu oranının benzer olduğu bildirilmiştir. Buna göre gebe kadınların %97,1'i, gebe olmayanların ise %96,9'u semptomatiktir (3). Ayrıca gebe olan ve olmayan hastalarda semptomların sıklığı da yine benzer şekilde rapor edilmiştir (Tablo 2) (3).

Tablo 1. COVID-19 semptom ve bulguları.

• Ateş	• Öksürük	• Dispne (yeni veya kötüleşen)
• Anozmi	• Tat duygusu kaybı	• Boğaz ağrısı
• Miyalji	• Döküntü	• Titreme
• Baş ağrısı	• Rinore, nazal konjesyon	• Bulantı-kusma
• Diyare	• Yorgunluk	• Göğüs ağrısı

Tablo 2. Gebe olan ve olmayan üreme çağındaki COVID-19 hastalarında semptom sıklıkları.

Semptom	Gebelerde sıklık, (%)	Gebe olmayanlarda sıklık, (%)
Öksürük	51,8	53,7
Nefes darlığı	30,1	30,3
Ateş	34,3	42,1
Baş ağrısı	40,6	52,2
Boğaz ağrısı	27,1	31,2
Diyare	14,3	23,1
Bulantı-kusma	19,6	15,5

Gebeliğin normal semptomlarının bazıları COVID-19 semptomları ile örtüşmektedir (ör. yorgunluk, nefes darlığı, nazal konjesyon, bulantı-kusma). Bu nedenle afebril gebe hastalarda da bu bulgular gözlenirse mutlaka COVID-19 açısından değerlendirilmelidir.

Gebelikte Seyir

Maternal Seyir:

Ciddi COVID-19 hastalarının bazılarında kritik hastalık ve ölümlle ilişkili şekilde artmış inflamatuvar cevabın laboratuvar kanıtları gösterilmiştir. Gebeliğin normal immüno-lojik değişikliklerinin bu cevabı etkileyip etkilemediği net olarak gösterilmemiştir.

Gebelik ve doğum genel olarak; SARS-CoV-2 bulaş riskini artırmamakta, gebe olmayan benzer yaşta kadınlar göre COVID-19 hastalığının klinik seyrini kötüleştirmediği (1,2). Olguların çoğunda (>%90) anneler doğum gerekmeden iyileşmektedirler (4-8). Bununla birlikte yine CDC'nin izlem raporunda gebe kadınlarda yaş, altta yatan hastalıklar ve etnik köken dikkate alındığında, yoğun bakıma yatış oranlarının daha fazla olduğu (%1,5 karşı %0,9; RR 1.5, %95 CI 1.2-1.8) ve mekanik ventilasyon ihtiyacının daha sık olduğu (%0,5 karşı %0,3; RR 1.7, %95 CI 1.2-2.4) ancak mortalite oranlarının değişmediği belirtilmiştir (3). Yine Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada COVID-19'lu gebelerin %27'sinin hafif, %26'sının ciddi, %5'inin ise kritik hasta olduğu gösterilmiştir (9). Ayrıca ciddi hastalık gebeliğin geç dönemlerinde daha sık olarak görülmektedir (10).

Gebelik Komplikasyonları:

Gebelikte COVID-19 geçiren olgularda preterm doğum ve sezaryen sıklıkları artmaktadır. Ateş ve hipoksemi erken membran rüptürü ve anormal fetal kalp hızı paternleri nedeniyle preterm doğumu arttıyor olabilir. Bununla birlikte ciddi respiratuvar hastalığı olmayan hastalarda da preterm doğum görülebilmektedir.

Gebelikte COVID-19 geçiren 790 olgunun incelendiği bir sistematik derlemede 37 haftadan önce doğum oranı %23 (OR: 2.28, %95 CI 0.92-5.65) ve sezaryen oranı %72 olarak rapor edilmiştir (11). Birleşik Krallık'ta yapılan 427 gebe COVID-19 hastasının yer aldığı bir çalışmada da preterm doğum oranı %27, sezaryen oranı ise %59 olarak rapor edilmiştir (12). Bununla birlikte preterm doğumların çoğu spontan değil iyatrojenik olarak gerçekleşmiştir (13).

İlk trimester ile ilgili veriler kısıtlı olmakla birlikte, COVID-19 hastası gebelerde spontan abortus riski artmıyor gibi gözükmektedir (8,14).

Konjenital Enfeksiyon Riski:

Üçüncü trimesterdaki maternal enfeksiyonlarda olası vertikal geçiş vakaları rapor edildiğinden nadir de olsa konjenital enfeksiyonun mümkün olabileceği düşünülmektedir (maternal enfeksiyonların <%3'ü) (15). Bununla birlikte yenidoğan enfeksiyonlarının çoğunun yenidoğanların annenin veya SARS-CoV-2 taşıyan diğer kişilerin damlacıklarına maruz kalması ile gerçekleştiği düşünülmektedir.

Preterm doğum ve ablasyon gibi eşlik eden faktörlerin yokluğunda termde veya term yakın dünyaya gelen yenidoğanlarda neonatal sonuçlar genel olarak iyidir. Genellikle asemptomatik veya hafif enfeksiyon görülmektedir (16,17).

Sistematik bir derlemede incelenen 936 COVID-19 hastası annenin bebeklerinde doğumdan hemen sonra veya 48 saat içinde alınan nazofaringeal örneklerde neonatal viral RNA pozitifliği %2,9 olarak rapor edilmiştir (15). Nazofaringeal örneklerde SARS-CoV-2 pozitifliği olan annelerde şu ana kadar bir tanesinde vajinal, bir tanesinde de vajinal ve amniyotik sürüntülerde pozitiflik bildirilmiştir (18,19).

Vertikal geçişin yaygınlığı ve klinik önemi halen net değildir. Şu ana kadar yalnızca iki vakada olası vertikal geçiş raporlanmıştır (18,19). Her iki bebek de 35-36. haftada doğurtulmuş ve seyirleri iyi olmuştur.

Tanıya Yaklaşım

Yeni başlayan titreme/ateş, solunum yolu semptomları (öksürük, dispne vs.) ve ciddi alt solunum yolu hastalıkları bulgusu olan hastalarda COVID-19 olasılığı düşünülmelidir. Test kriterlerini karşılayan olgularda nazofarengeal sürüntü örneklerinde SARS-CoV-2 RNA RT-PCR testi uygulanmalıdır.

Pozitif RT-PCR testi COVID-19 enfeksiyonunu doğrular. Negatif testte ise özellikle semptomların başlangıcının ilk 4 günü içindeyse yanlış negatiflik ihtimali akla gelmelidir ve gebelerde de bu durum gösterilmiştir (20,21). Negatif test sonrası şüphe devam edi-

yorsa ilk testten 24 sa sonrası ile birkaç gün içinde yeni test yapılmalıdır. İki negatif test genel olarak COVID-19'u ekarte etmek için yeterli kabul edilmektedir (22).

Hastaneye yatırılan COVID-19 olgularında başlangıçta çekilen akciğer radyografisi ilk değerlendirme için yeterlidir. Tek bir akciğer radyografisinin fetal dozları çok düşüktür (0.0005-0.01 mGy). Ayrıca endikasyon halinde akciğer tomografisi de güvenle çekilebilir. Akciğer tomografisinin fetal dozları çok düşüktür ve fetal anomali ve gebelik kaybı ile ilişkisi gösterilmemiştir. Gebelikte COVID-19 hastalarının hızlı akciğer değerlendirmesi için kullanılabilecek başka bir yöntem de akciğer ultrasonografisidir (23).

Prenatal Bakım

COVID-19 Hastası Gebelerin Yönetimi:

Evde izlem:

Bilinen veya şüpheli COVID-19 hastası gebelerin %86'sında hastalık hafif (nefes darlığı olmadan) seyreder ve bu hastalarda obstetrik bir sorun yoksa evde izlem yapılabilir (17). Evde takip edilen hastalara yapılan öneriler gebe olmayanlarla farklı değildir. Yalnızca üçüncü trimester gebe hastalara bebek hareketlerini takip etmeleri ve azalma olursa başvurmaları ek olarak önerilir. Hastalara semptomlarında kötüleşme olursa (nefes darlığı, takipne, asetaminofen kullanımına rağmen 39 °C'yi geçen ateş, oral alım ve ilaç intolerasyonu, persistan plöretik göğüs ağrısı, konfüzyon, letarji, siyanoz) hemen başvurmaları, aksi halde tanıdan iki hafta sonra kontrole gelmeleri önerilir.

Hastanede medikal ve obstetrik izlem:

Hafif hastalığı olan ancak komorbiditelerin eşlik ettiği hastalar (kötü kontrollü hipertansiyon, gestasyonel veya pregestasyonel diyabet, kronik böbrek hastalığı, kronik kardiyopulmoner hastalıklar, immünsüpresyon) veya orta-ciddi hastalığı olan olgular hastanede izlenirler. Ciddi hastalığı olan, oksijen ihtiyacı olan veya kritik hastalar 3. ve 4. düzey merkezlerde multidisipliner yaklaşımla yoğun bakımda izlenmelidirler. Kritik hasta olmayan gebe COVID-19 hastalarının yalnızca COVID pozitifliği nedeniyle başka bir hastaneye sevk olmalarına gerek yoktur.

Fetal izlem:

Yaşamla bağdaşan gebelik yaşının üzerindeki hastalarda fetal takip gereklidir. Fetal testlerin sıklığı gebelik yaşına, maternal vital bulguların stabilitesine, maternal komorbiditelere bağlıdır. Stabil olmayan hastalarda devamlı fetal monitorizasyon gerekebilir. Oksijen saturasyonu stabil olan hastalarda günde bir veya iki kez non-stres test (NST) uygulaması yapılabilir.

Maternal Solunum Desteği:

COVID-19 pnömonisi olan hastalarda solunum desteği diğer ARDS durumlarına benzer şekilde uygulanır. Bununla birlikte gebelerde oksijen saturasyonunun %95'in, PaO₂'nin de 70 mmHg'nin üzerinde tutulması istenir.

Ciddi durumdaki COVID-19 hastalarının yoğun bakımda pron pozisyonunda izlenmesi önerilmektedir. Özellikle ileri hafta gebelerde bu pozisyonun uygulanabilmesi için uterusun üst ve altının pedlerle desteklenerek uterus basısının engellenmesi gerekir.

Tromboemboli profilaksisi:

Veriler, COVID-19 olan gebe olgularda tromboemboli riskinin arttığını göstermektedir (13). Gebelik, mobilizasyonda azalma ve dehidratasyon bu riskin artmasının sebepleri arasında sayılabilir. Amerikan Hematoloji Cemiyeti COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılan hastalara kontrendikasyon yoksa (kanama, ciddi trombositopeni vs.) rutin tromboprofilaksi önermektedir (24). Bu amaçla 12 saat arayla 5000 IU dozunda subkutan unfraksiyone heparin veya düşük moleküler ağırlıklı heparinler (ör. enoksaparin günde 40 mg) kullanılabilir.

Deksametazon kullanımı:

Gebe olmayan, oksijen veya ventilasyon desteği altındaki ciddi COVID-19 hastalarında 10 gün boyunca veya taburculuğa kadar günde 6 mg deksametazon kullanılması önerilmektedir. Gebe olup glukortikoid kullanımı kriterini karşılayan ve 24+0-33+6 haftalar arasında olup preterm doğum riski olanlara deksametazon (2x6 mg, 2 gün boyunca) veya betametazon (1x12 mg iki gün boyunca) sonrasında da prednizolon (1x40 mg oral) veya hidrokortizon (2x80 mg iv) ile tedaviye devam edilmesi önerilmektedir. Betametazon veya deksametazona uzun süreli maruziyet preterm doğum, uzun dönem nörogelişimsel gerilik risklerini artırmaktadır.

Antiviral tedavi:

COVID-19 tedavisi ile ilgili tüm dünyada devam eden çok sayıda randomize çalışma bulunmaktadır. Bununla birlikte bu çalışmaların çok azında gebe hastalara yer verilmektedir.

Remdesivir: Yeni bir nükleotid analogu olan remdesivirin SARS-CoV-2 ve diğer ilişkili koronavirüslerde [ciddi akut solunum yetmezliği sendromu (SARS), orta doğu solunum ilişkili koronavirüs (MERS-CoV)] in vitro etkinliği gösterilmiştir. Bazı merkezlerde ciddi COVID-19 hastası olan gebelere remdesivir önerilmektedir. Ancak bu ilacın COVID-19 etkinliği ile ilgili neredeyse tüm çalışmalarında gebeler dışlanmıştır.

Hidroksiklorokin: Randomize çalışmalarda hidroksiklorokin kullanımının faydası görülmemiştir. Ayrıca ek olarak maternal aritmi gibi yan etkilerin ortaya çıkma riski mevcuttur. Özellikle QT aralığını uzatan ek ilaç kullanan hastalarda bu risk artmaktadır.

Lopinavir-Ritonavir: Esas olarak HIV tedavisinde kullanılan bu antiviral ilacın koronavirus enfeksiyonunda da etkili olabileceği gösterilmiş, gebelerde kullanıldığında da teratojenik etkisi görülmemiştir.

Güncel Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı kılavuzunda (25), yatış endikasyonu olan kesin tanılı gebe COVID-19 hastalarında 10-14 gün boyunca lopinavir 200 mg / ritonavir 50 mg kullanılması önerilmektedir. Yine aynı kılavuzda, gebelerde komplike olmayan COVID-19 enfeksiyonunda öncelikle tedavisiz izlem seçeneğinin düşünülmesi öneril-

mektedir. Olası tanı almış gebelerde de eğer risk faktörü varsa veya ağır seyir mevcutsa tedavi verilmesi önerilmektedir.

Enfekte Hastalarda Doğum Zamanlaması:

- Ciddi olmayan hastalık: Preterm COVID-19 olan ve hafif seyirli hastalarda hemen doğumu gerektiren obstetrik veya medikal gereklilik yoksa doğum endikasyonu yoktur. Eğer mümkünse doğumun testin negatifleşmesi veya izolasyon süreci bittikten sonra gerçekleştirilmesi yenidoğana postnatal geçiş riskini de azaltacaktır.
- Ciddi/kritik hastalık: Kritik hastalarda dikkate alınması gereken çok sayıda sorun olabileceğinden doğum zamanlaması olguya göre belirlenmelidir (22,26). Doğumun hastanın solunum problemlerini rahatlatıp rahatlatmayacağı veya akut dönemde doğum odasında postnatal bulaş riski bilinmemektedir. Bununla birlikte pnömonisi olan hastalarda gebelikte fizyolojik olarak gelişen artmış oksijen tüketimi ve rezidüel kapasitedeki azalma maternal durumun bozulmasını hızlandırabilir (27).

Hastaneye yatırılmış, pnömonisi olan ancak entübe olmayan hastalarda bazı otoriteleri 32-34 haftanın üzerindeki gebelerde doğumun düşünülmesini önermektedir. Bu önerinin temeli, pulmoner durumun bozulmasından ve annenin hipoksisine bağlı gelişebilecek fetal durum bozulmasından önce doğumun gerçekleştirilmesine dayanmaktadır.

Entübe gebe hastalarda doğum zamanlaması daha zor belirlenir. Bazı otoriteler 32-34 haftadan sonra hasta stabil ise gebelikte ilişkili gelişebilecek ek problemlerden korunma adına doğum önermektedir. Bununla birlikte doğum maternal durumu daha da bozabilir. Fetal viabilite gelişmiş ancak 32 haftadan küçük olgularda maternal durum stabil kaldığı sürece fetal monitorizasyonla birlikte maternal izlem önerilmektedir (28).

Eylem ve Doğum Yönetimi

Enfeksiyon Kontrol Önlemleri:

- Doğum için başvuran tüm hastalar semptom ve bulgular açısından veya tanımlı vakalarla temas hikayesi açısından doğum odasına alınmadan önce sorgulanmalıdır. Tarama amacıyla sorgulanacak bulgular arasında ateş, yeni başlayan öksürük, nefes darlığı, boğaz ağrısı, kas ağrısı, burun akıntısı, koku ve tat kaybı yer almaktadır.

Doğum ünitelerine asemptomatik ve presemptomatik olguların başvurabileceği de unutulmamalıdır. Bu nedenle enfeksiyonun yaygın olduğu bölgelerde eğer imkan varsa doğum için başvuran tüm hastalara hızlı SARS-CoV-2 testi yapılmalıdır.

Kişisel Koruyucu Ekipman Kullanımı:

- Sağlık çalışanları bilinen veya şüpheli COVID-19 hastalarının bakımında uygun kişisel koruyucu ekipman (KKE) kullanmalıdırlar.
- Hastaneye giren tüm hasta ve refakatçilerin maske kullanmaları sağlanmalıdır.

- Aktif eylem sırasında hastanın güçlü bir şekilde nefes verdiği anlarda maskenin etkinliğinin azalabileceği akılda tutulmalıdır.

COVID-19 Pozitif Yatan Hastaların İzlemi:

- Gebe COVID-19 hastalarının ideal olarak tek kişilik, negatif basınçlı odalarda izlenmesi önerilmektedir. Gebe COVID-19 hastalarının eylem ve doğum sırasında devamlı cerrahi maske takmaları sağlanmalıdır. Bununla birlikte özellikle aktif ıkınma sırasında hastanın maske ile takip edilmesi zor olabilir.

Doğum Şekli:

- COVID-19 enfeksiyonunun doğum şeklinin belirlenmesinde etkisi yoktur. Sezaryen doğum standart obstetrik endikasyonlarla gerçekleştirilmez. Sezaryen doğumun vertikal geçişi azaltacağına dair kanıt mevcut değildir.

Analjezi ve Anestezi:

- Bilinen veya şüpheli COVID-19 hastalarında doğumda nöroaksiyel anestezi kontrendike değildir, hatta pek çok avantajı mevcuttur: iyi düzeyde analjezi sağlayarak kardiyopulmoner stresi azaltır, olası bir acil sezaryende genel anesteziye olan ihtiyacı ortadan kaldırır. Obstetrik Anestezi ve Perinatoloji Cemiyeti, doğum analjesisinde nitrik oksit kullanımını bu sistemlerin temizlenmesi ve filtrelenmesi ile ilgili yeterli veri olmadığından ve olası aerosol oluşumu nedeniyle önermemektedir.

Genel anestezi (entübasyon ve ekstübasyon) aerosol oluşumuna yol açan bir işlem olduğundan işlemi yapan tüm sağlık personeli özel KKE (ör. N95 maske) kullanmalıdırlar.

Eylem Yönetimi:

- Kesin veya şüpheli COVID-19 olgularında hastalık asemptomatik veya hafifse eylem yönetiminde herhangi bir değişikliğe gerek yoktur. Kişisel temas ve hastanede kalış süresi olabilecek en kısa şekilde tutulmalıdır.
- Servikal olgunlaşma gereken hastalarda ayaktan balon kateter ile mekanik olgunlaşma kullanılabilir. Yatırılan hastalarda çift ajan kullanımı (mekanik ve mizoprostol / mekanik ve oksitosin) indüksiyon-doğum aralığını kısaltmaktadır.
- Tatmin etmeyen fetal kalp hızı paternlerinin sıklığı arttığı için şüpheli ve kesin olgularda devamlı elektronik fetal monitorizasyon önerilmektedir.
- Amniyotik sıvı ve vajinal sekresyonlarda SARS-CoV-2 nadiren saptanmıştır. Bu nedenle membran rüptürü rutin endikasyonlarla yapılabilir ancak bu konudaki veriler yetersizdir (6).
- İntrapartum oksijenin fetal faydası gösterilmediğinden bu hastalarda maternal oksijen tedavisi uygulanmamalıdır. Uygulanan hastalarda maternal solunum yolu ve sekresyonlarla temas halinde olan nazal kanül ve maskelere dokunulması kontaminasyon riskini getirecektir.

Doğum Yönetimi:

- COVID-19 hastalarında geç kord klemplemenin fetal geçişi arttırdığına dair kanıt olmamakla birlikte bazı merkezlerde term doğumlarda geç kord klemplemesi uygulanmamaktadır. Yine bazı merkezlerde anne ve yenidoğan arasında cilt cilde temas engellenirken Amerika Pediatri Akademisi'nin temasın engellenmesine dair bir önerisi yoktur (25,29). Annelerin doğum odasında cerrahi maske takarak ve uygun el hijyeni ile cilt cilde temasta bulunmalarında ve emzirmelerinde sakınca yok gibi gözükmektedir (30).

Postpartum Bakım

Venöz Tromboemboli Profilaksisi:

- COVID-19 pozitif gebe hastalarda venöz tromboemboli (VTE) profilaksisi verilmesi düşünülmelidir.

Maternal İzlem:

- Hafif hastalığı olanlarda vital bulgular ve sıvı alma-çıkarma takibi vajinal doğum sonrasında 24 saat, sezaryen sonrası 48 saat boyunca 4 saatte bir yapılmalıdır.
- Orta düzeyde hastalığı olanlarda ilk 24 saatte devamlı pulse oksimetre takibi yapılmalıdır.
- Ciddi ve kritik hastalarda yoğun bakım ünitesinde çok yakın maternal izlem yapılmalıdır.

Yenidoğan Değerlendirmesi:

- Kesin veya olası COVID-19 hastası annelerden doğan bebeklere ilk 24 saat sonrasında SARS-CoV-2 PCR testi yapılmalıdır. İlk test negatifse doğum sonrası 48. saatte ikinci test yapılmalıdır. Doğum sonrası 48 saatten önce taburculuk planlanan asemptomatik yenidoğanlarda 24-48 saat arasında yapılacak test yeterlidir.
- Test fetal nazofarinks, orofarinks ve nazal bölgeden sürüntü şeklinde alınmalıdır.
- Yenidoğanlarda serolojik testlerin yapılması önerilmemektedir.

Anne-Bebek Teması:

- Yenidoğana annesinden SARS-CoV-2 bulaşma riski düşüktür ve bu risk bebeğin annenin yanında veya başka odada kalması ile değişmemektedir.
- Bununla birlikte anneler maske takmalı ve el hijyenine dikkat etmelidirler.

KAYNAKLAR

1. Sutton D, Fuchs K, D'Alton M, Goffman D. Universal Screening for SARS-CoV-2 in Women Admitted for Delivery. N Engl J Med 2020; 382:2163-4.
2. Breslin N, Baptiste C, Gyamfi-Bannerman C, Miller R, Martinez R, Bernstein K, et al. Coronavirus disease 2019 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; 2:100118.

3. Ellington S, Strid P, Tong VT, Woodworth K, Galang RR, Zambrano LD, et al. Characteristics of Women of Reproductive Age with Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection by Pregnancy Status - United States, January 22-June 7, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69:769-75.
4. Garg S, Kim L, Whitaker M, O'Halloran A, Cummings C, Holstein R, et al., Hospitalization Rates and Characteristics of Patients Hospitalized with Laboratory-Confirmed Coronavirus Disease 2019 - COVID-NET, 14 States, March 1-30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69:458-64.
5. Di Mascio D, Khalil A, Saccone G, Rizzo G, Buca D, Liberati M, et al. Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM* 2020; 2:100107.
6. Schwartz DA. An Analysis of 38 Pregnant Women with COVID-19, Their Newborn Infants, and Maternal-Fetal Transmission of SARS-CoV-2: Maternal Coronavirus Infections and Pregnancy Outcomes. *Arch Pathol Lab Med* 2020; 10.5858/arpa.2020-0901-SA.
7. Della Gatta AN, Rizzo R, Pilu G, Simonazzi G. Coronavirus disease 2019 during pregnancy: a systematic review of reported cases. *Am J Obstet Gynecol* 2020; 223:36-41.
8. Juan J, Gil MM, Rong Z, Zhang Y, Yang H, Poon LC. Effect of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on maternal, perinatal and neonatal outcome: systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020; 56:15-27.
9. Khoury R, Bernstein PS, Debolt C, Stone J, Sutton DM, Simpson LL, et al. Characteristics and Outcomes of 241 Births to Women With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection at Five New York City Medical Centers. *Obstet Gynecol* 2020; 136:273-82.
10. Crovetto F, Crispi F, Llorba E, Figueras F, Gómez-Roig MD, Gratacós E. Seroprevalence and presentation of SARS-CoV-2 in pregnancy. *Lancet* 2020; 396:530-1.
11. Dubey P, Reddy SY, Manuel S, Dwivedi AK. Maternal and neonatal characteristics and outcomes among COVID-19 infected women: An updated systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2020; 252:490-501.
12. Knight M, Bunch K, Vousden N, Morris E, Simpson N, Gale C, et al. Characteristics and outcomes of pregnant women admitted to hospital with confirmed SARS-CoV-2 infection in UK: national population based cohort study. *BMJ* 2020; 369:m2107.
13. Turan O, Hakim A, Dashraath P, Jeslyn WJL, Wright A, Abdul-Kadir R. Clinical characteristics, prognostic factors, and maternal and neonatal outcomes of SARS-CoV-2 infection among hospitalized pregnant women: A systematic review. *Int J Gynaecol Obstet* 2020; 10.1002/ijgo.13329.
14. Yan J, Guo J, Fan C, Juan J, Yu X, Li J, et al. Coronavirus disease 2019 in pregnant women: a report based on 116 cases. *Am J Obstet Gynecol* 2020; 223:111.e1-e14.
15. Kotlyar A, Grechukhina O, Chen A, Popkhadze S, Grimshaw A, Tal O, et al. Vertical Transmission of COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2020; S0002-9378(20)30823-1.
16. Walker KF, O'Donoghue K, Grace N, Dorling J, Comeau JL, Li W, et al. Maternal transmission of SARS-COV-2 to the neonate, and possible routes for such transmission: a systematic review and critical analysis. *BJOG*. 2020;10.1111/1471-0528.16362.
17. Huntley BJF, Huntley ES, Di 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. *Obstet Gynecol* 2020; 136:303-12.

18. Kirtsman M, Diambomba Y, Poutanen SM, Malinowski AK, Vlachodimitropoulou E, Parks WT, et al. Probable congenital SARS-CoV-2 infection in a neonate born to a woman with active SARS-CoV-2 infection. *CMAJ* 2020; 192:E647-50.
19. Vivanti AJ, Vauloup-Fellous C, Prevot S, Zupan V, Suffee C, Cao JD, et al. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun* 2020; 11:3572.
20. Kucirka LM, Lauer SA, Laeyendecker O, Boon D, Lessler J. Variation in False-Negative Rate of Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction-Based SARS-CoV-2 Tests by Time Since Exposure. *Ann Intern Med* 2020; 173:262-7.
21. Kelly JC, Dombrowski M, O'Neil-Callahan M, Kernberg AS, Frolova AI, Stout MJ. False-negative testing for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: consideration in obstetrical care. *Am J Obstet Gynecol MFM* 2020; 2:100130.
22. Donders F, Lonnée-Hoffmann R, Tsiakalos A, Mendling W, de Oliveira JM, Judlin P, et al. ISIDOG Recommendations Concerning COVID-19 and Pregnancy. *Diagnostics (Basel)* 2020; 10:243.
23. Moro F, Buonsenso D, Moruzzi MC, Inchingolo R, Smargiassi A, Demi L, et al. How to perform lung ultrasound in pregnant women with suspected COVID-19. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020; 55:593-8.
24. 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.
25. <https://services.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/faqs-management-of-infants-born-to-covid-19-mothers/>. (Erişim: 12 Eylül 2020).
26. Chen D, Yang H, Cao Y, Cheng W, Duan T, Fan C, et al., Expert consensus for managing pregnant women and neonates born to mothers with suspected or confirmed novel coronavirus (COVID-19) infection. *Int J Gynaecol Obstet* 2020; 149:130-6.
27. Stephens AJ, Barton JR, Bentum NA, Blackwell SC, Sibai BM. General Guidelines in the Management of an Obstetrical Patient on the Labor and Delivery Unit during the COVID-19 Pandemic. *Am J Perinatol* 2020; 37:829-36.
28. Webster CM, Smith KA, Manuck TA. Extracorporeal membrane oxygenation in pregnant and postpartum women: a ten-year case series. *Am J Obstet Gynecol MFM* 2020; 2:100108.
29. Ashokka B, Loh MH, Tan CH, Su LL, Young BE, Lye DC, et al. Care of the pregnant woman with coronavirus disease 2019 in labor and delivery: anesthesia, emergency cesarean delivery, differential diagnosis in the acutely ill parturient, care of the newborn, and protection of the healthcare personnel. *Am J Obstet Gynecol* 2020; 223:66-74.e3.
30. Salvatore CM, Han JY, Acker KP, Tiwari P, Jin J, Brandler M, et al. Neonatal management and outcomes during the COVID-19 pandemic: an observation cohort study. *Lancet Child Adolesc Health* 2020; S2352-4642(20)30235-2.

COVID-19 PANDEMİSİNİN RUH SAĞLIĞINA ETKİLERİ

Münevver Hacıoğlu Yıldırım

Salgınlar yalnızca bedensel olarak hastalığa neden olmaz. Bedensel hastalık yanında merkezi sinir sistemi etkilenmesine bağlı olarak nöropsikiyatrik etkileri olabileceği gibi, salgın sırasında enfeksiyon ajanından bağımsız olarak, salgınla birlikte yaşamın zorluklarından kaynaklanan ruhsal belirtiler ortaya çıkabilir. Bu belirtilerin ortaya çıkmasına neden olan durumların ve baş edilmesi zor duyguların bilinmesi, önceden öngörülmesi, yaşanılacak ruhsal zorlukların daha kolay aşılmasını, etkilenme ve tükenmeye bağlı ruhsal hasarın azalmasını sağlayacaktır.

Salgınlar pek çok sıkıntılı duygunun yoğun olarak yaşandığı dönemlerdir. Yoğun yaşanan olumsuz duygular var olan ruhsal sorunların artmasına ya da daha önce olmayan ruhsal sorunların ortaya çıkmasına neden olabilir. Baş etmekte zorlanılan duygular ve özellikli durumlar genellikle, belirsizlik ve belirsizliğe tahammülsüzlük, izolasyon, duygusal paylaşımdan uzak kalma, korku, yalnızlık, endişe, üzüntü, damgalanma olarak sayılabilir.

Orta Çağda veba (kara ölüm), kolera, 20. Yüzyıl başında yaşanan İspanyol gribi gibi büyük salgınlardan sonra insanlığın yaşadığı en büyük salgınlardan biri 2020 yılında yaşandı. 20. Yüzyılın son yarısında yaşanan salgınlara kadar salgınların psikiyatrik yönü çok bilinmiyordu. Önceki salgınlarda psikiyatri henüz gelişmeye başlayan bir bilim dalı idi. COVID-19 salgını, insan türü olarak aslında salgın hastalıklarla baş etmek konusunda çok da yol alamadığımızı göstermiş oldu. İnsanın salgınlarla karşılaşmasının üstünden yüzlerce yıl geçmiş olmasına rağmen salgınlar karşısında insanın baş etme becerileri çok gelişmemişti ve hastalıkla en önemli mücadele yöntemi hala olası hastalık bulaşından uzak kalmak idi (1).

COVID-19 kadar geniş kitleleri etkilememiş olsa da Dünya 2000-2020 yılları arasında dördü büyük olmak üzere altı küresel salgın yaşadı. SARS, Kuş Gribi, Domuz Gribi, MERS, Ebola ve Zika. Bu virüslerin neden olduğu hastalıkların çoğunun tedavisi bulunmazken, en fazla ölüm domuz gribi ve Ebola salgınında yaşandı. Bu yaşanan salgınlar, salgınların bedensel etkilerinin yanı sıra ruhsal etkilerinin de önemli olduğunu gösterdi. Salgınlarda yaşananlar ile baş etmek konusunda ciddi zorluklar olabileceği deneyimlendi. Özellikle izolasyon, karantınada kalmak, uzun ve izole süren hastane tedavileri, sevdiklerinden uzakta kalma, yoğun hissedilen çaresizlik, geleceğin belirsiz oluşu, ilaç yan etkileri, daha önce var olan ruhsal rahatsızlıkların tedavilerini sürdürmekle ilgili güçlükler olabileceği görüldü. Her şeyden öte son yıllarda yaşanan salgın hastalıklar gösterdi ki; Dünya sanıl-

diğı kadar güvenli bir yer değildi ve insan da biyolojik olarak sanıldığı kadar gelişmiş bir tür değildi.

COVID-19 ve Ruh Sağlığı

2019 yılının son günlerinde Çin’de bir virüsün ölümcül etkilerinden bahsedilmek-teydi. Salgının bildirilmesi ve ilk olguların ortaya çıkması ile tehlike yavaş yavaş kendini göstermeye başlamıştı. Diğer taraftan salgının geç bildirilmesi ile ilgili spekülasyonlara rağmen Ocak 2020’den itibaren salgının etkilerini öngörebilmek amacıyla çok sayıda bi-limsel çalışma da yayınlanmaya başladı (2). Salgın pek çok bilinmeyişi olan bir salgındı ve gelecek belirsizdi. Bilim dünyası da bu bilinmezlik, belirsizlik algısının artmasında etkili oldu. Bu salgın ile birlikte bilimsel bir kaos da ilk kez tüm insanlığın gözü önünde ya-şanmaya başlamıştı. Dünya Sağlık Örgütü birbiriyle çelişen açıklamalar yaptı, birbiriyle çelişen önerilerde bulundu. Hızlıca yapılan yayınların bir kısmı bilimsel olarak çok seçici olan dergilerden geri çekildi (3). Salgının seyri, salgını yapan virüsün özellikleri, olası etki-leri, tedavisi, salgının etkileyeceğı kişi ve olası mortalite oranları, salgının ne zaman sona ereceğı, korunma yolları, ruh sağlığına etkilerinin neler olabileceğı sadece halk için değil bilim insanları açısından da belirsiz konulardı. Daha önce yaşanan salgın örnekleri olası bir öngörü oluşturmaktaydı ancak bu salgın daha öncekilere göre daha etkili bir virüs ile oluşmuştu ve diğer salgınlardan farklı olarak çok kısa bir sürede pandemiye dönüştü.

Salgınların erken dönemlerinde belirsizliğin en belirleyici stresörlerin başında geldi-ğı ifade edilmiştir. Belirsizlik gelecekte ve hastalıktan korkunun artmasına neden olur. Salgınlarda hastalanma oranları, virüsün zararları, ölüm oranları arttıkça endişe, korku ve kötü hissetme oranları da artmaktadır. Risk altındaki kişiler büyük oranda olumsuz hisseder, yardım alamayacağını düşünür, korku, üzüntü, endişe anksiyete, suçluluk ve sınırlılık hissedilebilir. Bu nedenle salgınlarda ruh sağlığı hizmetleri önemlidir (4).

Aralık ayında COVID-19 salgını başladığında tıbbın pek çok alanı gibi ruh sağlığı için de salgında yaşanabilecekler konusunda belirsizlik bulunmaktaydı. Bu şekilde bir salgın tıbbi otoritelerin bildiğı ve hazırlıklı olduğu bir salgın değildi. Dünyanın sonunun geldiğı algısına neden olabilecek durumlar yaşanıyordu. Hastaneler yetersizdi ve yiyecek de-poları boşalıyordu. Çin’de ilk salgın sırasında bir panik havası bulunmaktaydı (5). Diğer toplumsal travmalara bağılı belirsizlik durumlarında olageldiğı gibi hurafeler ve felaket senaryoları ortaya çıktı ve hızla yayıldı. Salgın baş edilemeyecek çok büyük bir sorun ola-rak algılandı fakat kısa bir süre sonra pek çok kişinin bu durumla oldukça iyi baş edebil-diğı görüldü. Doğru bilgi ve krizde yalnız olmadığının anlaşılmasının kaygının azalması ve kontrolünde çok büyük önem arz ettiği, günlük rutinlerin ve bir şekilde sosyal etkileşimin sürmesinin sıkıntı ile baş etmekte yardımcı olduğu fark edildi (6).

Salgın nedeni ile hissedilen sıkıntıdan ve geleceğe ilişkin belirsizlikten kaynaklanan ruhsal belirtilerden bazıları uykusuzluk, panik atağı yaşama ya da panik bozukluk, sağlık kaygısı, aşırı kontrol davranışları, alkol ve madde kullanımında artış olarak sayılabilir. Çocuklar ve ergenler irritabilite, izolasyon, agresyon ya da regresif davranışlar gibi çeşitli emosyonel belirtiler gösterebilirler. Bir müddet sonra ortaya çıkan ruhsal belirtilerden

endişelenme olur ki bu bir kısır döngüdür, bu açıdan halkın hem salgın hem de salgının olası ruhsal etkileri konusunda bilgilendirilmesi önem kazanır (7).

Çin’de salgının başlamasından hemen sonra salgında psikiyatrik değerlendirmenin önemli olduğu fark edildi. Özellikle sağlık çalışanlarının ruh sağlığının korunması ve salgın nedeni ile psikiyatrik semptomları olan ancak yüz yüze psikiyatrik değerlendirmenin yapılamadığı olgular nedeni ile online ya da telefon aracılığı ile acil ruhsal destek sistemlerinin oluşturulması gerektiği ifade edildi. Sonrasında Çin’de ve salgını yaşayan diğer ülkelerde çeşitli uygulamalar yürütüldü (8).

Ülkemizde de hem sağlık çalışanlarının hem de salgından etkilenen herkesin ulaşabileceği, telefonla ya da online görüntülü görüşmelerin yapılabileceği telepsikiyatri uygulamaları hızlıca devreye girdi ve yüz yüze görüşmeler başlayana kadar etkili bir ruhsal destek mekanizması oluşturulmuş oldu.

Bu konuda ilk hat pandeminin 9. gününde Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi Psikoterapi Eğitim ve Tedavi Merkezi tarafından 19 Mart tarihinde yürürlüğe sokulmuştur. Sağlık çalışanlarına yönelik olan hat eş değerleri hizmete girinceye kadar tek merkez olarak faaliyet gösterdi ve telepsikiyatri uygulamaları açısından ruh sağlığı profesyonellerine eğitim ve deneyim aktardı. Halka yönelik olarak pandeminin üçüncü haftasında diğer sistemler devreye girmeye başlamıştı. Açılma sırası ile halka yönelik olarak İstanbul Büyükşehir Belediyesi Alo 153 Hattı, Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı birimlerinin telefonla Psikososyal Destek Uygulaması, İstanbul İl Sağlık Müdürlüğü’nün İstanbul’da yaşayanlar için telefonla Korona Virüs Online Destek Programı (KORDEP) uygulamaları, sağlık çalışanlarına yönelik olarak ise Sağlık Bakanlığının bir cep telefonu uygulaması aracılığı ile online görüntülü görüşme sistemi olan Sağlık Çalışanları Ruh Sağlığı Destek Sistemi (RUHSAD) uygulaması ve Türkiye Psikiyatri Derneği’nin telefonla ruhsal danışmanlık uygulaması hızlıca erişime açılarak ruhsal destek açısından salgın sırasında sıkıntının en aza indirilmesi sağlanmıştır.

Salgına Özel Durumlar ve Ruhsal Etkilenme

Belirsizlik- Belirsizliğe Tahammülsüzlük:

Salgınları diğer kitlesel afet ve krizlerden ayıran en önemli nokta yaşanan belirsizliğin yoğunluğudur. Örneğin deprem gibi bir afetten sonra da belirsizlik yaşanır. Geleceğin nasıl olacağı, yaraların nasıl sarılacağı gibi belirsizlikler depremler sonrası beklendiği kaygılardır. Ancak hasar ve olası etkileri kısmen de olsa öngörülebilir. Büyük yıkım bitmiştir. Diğer taraftan salgında asıl tehlike gelecektedir. Salgın yaklaştıkça bir zarar olacağı muhakkaktır ancak bu zararı kimlerin yaşayacağı, insanların nasıl, ne sürede, ne kadar etkileneceği tam kestirilemez, geleceğin ne olacağı belirsizleşmeye başlar. Belirsizlik insanı ruhsal açıdan tedirgin eden, biyolojik olarak sonlandırmak ve gidermek istediği bir durumdur. Oysa salgında bu belirsizlik salgının bir gerçeğidir. Bir müddet sonra sürekli belirsizlik bir ruhsal tükenmeye ve etkilenmeye yol açar. Belirsizlik tahammül edilemeyen, yönetilemeyen bir durum olarak yaşanır (9).

Hastalık belirtilerinin ortaya çıkıp çıkmayacağı, belirti olmazsa izolasyonun ne kadar süreceği, belirtiler ortaya çıkarsa tedavi süresinin ne kadar olacağı, hangi tedavinin ne kadar süre ile kullanılacağı, bulaştırıcılığın tedavi sonrası ne kadar süreceği, tedavi sonrası belirti kalıp kalmayacağı, tam olarak iyileşmenin olup olmayacağı, ölüm olasılığının ne kadar olduğu, izolasyon veya karantinadaki sevdikleri için duydukları belirsizlik hissi gibi pek çok belirsiz durum yaşanmak durumunda kalmıştır (1). Bu açıdan belirsizliğin giderilmesi, doğru kaynaklardan bilgi verilerek kişilerin geleceğe ilişkin öngörüler oluşturmalarını sağlamak, belirsizlik dönemlerinde ortaya çıkan söylentileri engellemek önleyici ruh sağlığı hizmetleri olarak tüm sağlık çalışanlarının görevidir.

Endişe:

Endişe insanı hayatta tutan duygulardan biridir. Çoğunlukla sağlıklıdır. Salgın konusunda öngörülemeyen gelecek, mitlerin, yanlış bilgilenmelerin, yanlış haberlerin, hatta yanlış bilimsel yayınların yapılmasına neden olmuştur. Bunların varlığı toplumda endişenin artmasına neden olmuştur. Bazı yolculuklara izin verilmemesi ve bir araya gelme konusundaki kısıtlamalar da var olan endişenin çok daha görünür olmasına sebep olmuştur. Belirsizliğin olduğu yerde endişe olmazsa olmazdır. Salgında belirsizlik oldukça yoğun yaşandığı için yaşanan endişenin büyük bir kısmı, olması beklenen duruma uygun endişedir.

Salgını yaşayanlar yalnızca kendileri ile ilgili değil sevdikleri ile ilgili olarak da endişeli hissederler. Kişinin günlük yaşantısını, iş ve mesleki performansını etkilemediği sürece bu dönemde yaşanan endişe çoğunlukla sağlıklı ve koruyucudur (10). Ancak endişenin salgınla baş etmenin ötesinde çok daha yoğun önlem alma davranışlarına neden olabileceği de görülebilir. Evde ya da arabada yalnızken bile maske takmaya devam etme, elleri hiçbir yere temas etmediği halde defalarca el yıkama ya da ellere zarar verecek ölçüde dezenfektan uygulama gibi abartılı önlem davranışları görülebilir. Bu davranışların artması var olan sıkıntının daha da artmasına sebep olabilir. Yoğun yaşanan endişe nedeniyle abartılı önlem yanıtı olabileceği gibi yine endişe ve gerginliğe tahammül edememe nedeniyle hiç tedbir almama da görülebilir. Salgın sırasında önceleri çok fazla tedbir alırken sonrasında bıkmak, sıkılmak ya da dayanamamak nedeniyle tedbirlerin azaldığı ya da risk devam ediyorken hiç tedbir alınmadığı izlenmiştir.

Yoğun endişe yaşanması anksiyetenin artmasına, anksiyete atakları, panik ataklar yaşanmasına neden olabilir. Panik ataklar ya da yaşanan anksiyeteli dönemler sırasında nefes darlığı, nefes almakta güçlük, terleme gibi belirtiler oluşabilir. Bu belirtilerin salgın hastalık sırasında da ortaya çıkıyor olması endişenin, kaygının ve anksiyetenin çok daha fazla artmasına ve artmış olan hastane yüklerine neden olabilmektedir (9).

Korku:

Salgının önemli zorluklarından biri dünyanın güvenli bir yer olduğu algısının bozulmasıdır. İnsanın rahat ve huzurlu yaşayabilmesi dünyanın güvenli bir yer olduğu gerçeği ve algısına bağlıdır. Dünya tehlikeli, her an kötü olayların yaşanacağı bir yer olursa huzurlu ve mutlu yaşamak güçleşecektir. Salgın sırasında dış dünya tehlikeli olarak algılandığı

gibi diğer insanlar da olası hastalık bulaştırma riski nedeni ile tehlikeli olarak algılanmaya başlanacaktır.

Salgının ölümcül sonuçları, sağlık sisteminin tedavi taleplerini karşılayamama olasılığı, salgının seyri ve sonuçlarının öngörülememesi kişilerde hem kendileri hem de sevdikleri hakkında belirgin endişenin yanı sıra korkunun da ortaya çıkmasına neden olmuştur. Ebola salgını sırasında korku reaksiyonlarının algılanan tehlike ile paralel olduğu saptanmış ve salgının tehlikeli algılandığı ölçüde travmatik etki oluşturduğu gösterilmiştir. Nelerin tehlikeli algılandığına bakıldığında salgının yayılışının hızlanması, yaşam koruyucu ebola tedavisinin yapılamaması, tıbbi tedavilere ulaşımın yavaşlaması, psikolojik sıkıntının ya da psikiyatrik bozukluğun olması ve gittikçe artan sosyal problemlerin öne çıktığı gözlenmiştir (11). Salgının olduğu bir dünyada yaşamak insanın güvende olmadığını hissetmesine neden olur. Kendisini tehlikeli bir dünyada ve güvensiz bir ortamda algılıyor olmak ruhsal sıkıntılar açısından riskli bir ortam oluşmasına neden olacaktır.

İzolasyon ve Sosyal Kısıtlanma:

Salgınlara ruh sağlığına etkilerinin en önemli belirleyicilerinden biri izolasyondur. Öncelikle salgının yayılma olasılığının ortadan kaldırılması amacıyla, önlem olarak insanların duygusal yakınlıkları olan kişilerden ve sosyal ortamlardan uzak kalması yani fiziksel mesafe önlemleri alınmaktadır. Sosyal ve fiziksel mesafenin iki önemli sonucu bulunur izolasyon ve belirsizlik. Sosyal mesafe önlemleri fiziksel ya da duygusal izolasyon içermektedir (5).

Fiziksel izolasyon fiziksel temas önleyiciler, kişisel koruyucu ekipman, çeşitli bariyerlerle fiziksel olarak ayrı mekanlarda yaşamak olarak tanımlanabilir. Duygusal izolasyon ise sevilen birinden ayrılma, maskeli yüzlerden yüz ifadelerini okuyamama, ihtiyaçları olduğu halde sevdiklerinin yanında olamama, tedavi sürecinde yalnız kalma, hastalık sürecinde yaşanan kayıplarda cenaze törenlerine katılmama gibi durumlar olarak sayılabilir. İzolasyon sağlıklı kişiler için stresör olarak sayılan bir yaşantıdır.

Sosyal mesafenin ve izolasyonun psikolojik hasarını engellemek için izolasyon ve belirsizlikle ilgili planlamanın erken aşamalarında birtakım önlemler alınmalıdır. Hastalık ile ilgili doğru ve güvenilir bilginin düzenli olarak paylaşılması ve duygusal ilişkilerin sosyal mesafeli olarak desteklenmesi önem kazanmaktadır (12).

Karantina:

Salgın döneminde en yoğun yaşanan izolasyon karantinedir. COVID-19 salgını sırasında birkaç nedenle karantina uygulanmıştır. Öncelikle önlem amaçlı yurtdışından gelenler 14 gün boyunca kamu kurumlarında semptom varlığı açısından izlendi. Bu dönemde kişilere uygun yaşam ortamlarının sağlanamaması, uygulamanın farklılıklar göstermesi ve karantinaya alınan kişilere yeterince bilgi verilmemesi ek ruhsal zorluklara neden olabilecek durumlar idi.

Diğer bir karantina yaşantısı ise hastalık tanısı ya da temas durumu nedeniyle uygulanan kısıtlamadır. COVID-19 semptomu olan ya da tanısı olan kişi ile temas sonrasında hastalık gelişip gelişmeyeceğinin izlendiği karantina uygulamaları, sosyal-fiziksel izolas-

yonu göre ruhsal açıdan farklar içermektedir. Virüsü taşıyor olmanın hastalık ve ölüm korkusu gibi somut bir tehlike ve tehdit içermesi, virüsü bulaştırma kaygısı, karamsarlık, ruhsal açıdan ciddi zorlanma ve ciddi ruhsal sorunlara neden olabilir. Temas sebebi ile uygulanan bazı karantina uygulamaları hastanelerde sürdürülürken bazı uygulamalar ise kişilerin evlerinde ya da yine kamu kurumlarında sürdürüldü. Her iki yöntemin de ruhsal açıdan kişileri zorlayıcı yönleri bulunmaktadır. Hastanede hiç semptomu olmadığı halde temas nedeniyle karantinada bulunan kişiler hastalığın ağır durumları ile karşılaşmak durumunda kaldılar. Hiç semptom gelişmese de her an semptom gelişebileceği endişesi ile kapalı odalarda herhangi bir sosyal uyarandan uzak 14 gün geçirmek ruhsal açıdan zorlayıcı oldu. Evlerinde karantinaya alınan kişiler ise ev ortamında yakınlarından uzak kalmaya çalıştılar. Ev koşulları nedeniyle tam izolasyonun sağlanamadığı durumlarda aynı evde yakınlarına hastalık bulaştırma kaygıları yoğun olarak yaşandı. Tam izolasyonun sağlandığı koşullarda evde çocukların, yaşlıların, bağışıklık sistemi baskılanmış olan kişilerin olması ek zorluklar yaşanmasına neden oldu (13).

Hastalık belirtileri olan hastanede tedavi görmüş olan kişilerin iyileşme sonrasında bulaş riski nedeni ile karantinada kalması diğer bir karantina uygulaması idi. Uzun süre hastanede yatarak tedavi sonrası izolasyonun sürmesi, tedavi sürecinin bir türlü bitememesi, izolasyon bittiğinde yaşanacakların öngörülememesi ek sıkıntılı durumlar olarak sayılabilir.

Daha önceki salgınlarda yapılan araştırmalar ruhsal belirtilerin ortaya çıkmasında izolasyonun önemli olduğunu göstermiştir. İzole edilmiş veya karantinaya alınmış MERS hastalarıyla yapılan bir çalışmada izole edilen ve sonrasında MERS gelişen hastaların %40'ında psikiyatrik müdahale gerektiren sorunlar yaşanırken hastalık gelişmeyen ve izole edilmeyen kimselerde psikiyatrik müdahale gerekmemiştir (14).

Bir diğer salgın olan SARS salgınında SARS tanısı alan biri ile temas eden hastane çalışanlarında yürütülen bir başka araştırmada, akut stres bozukluğu belirtileri gelişmesini en yüksek düzeyde yordayan etmenin karantinaya alınmak olduğu gösterilmiştir. Karantina sonrası dönemde, karantinaya alınan sağlık çalışanları alınmayanlarla göre, daha yüksek düzeyde tükenmişlik belirtileri, huzursuzluk, uykusuzluk, konsantrasyon zorlukları, kararsızlık, iş performansında bozulma, çevresindeki insanlara uzak hissetme, ateşli hastalarla ilgilenirken daha fazla kaygı duyma, çalışmakla ilgili isteksizlik ve istifayı düşünme gibi belirtiler göstermişlerdir. Aynı araştırmada hastane personelinin %9'unda salgından 3 yıl sonra hala yüksek şiddette depresyon belirtilerinin sürdüğü, depresyon belirtisi devam edenlerin %60'ının karantinaya alınmış sağlık personeli olduğu görülmüştür. SARS virüsü bulaşmış kişiyle temas ettiği için karantina altına alınan kişilerde, korku, sinirlilik, üzüntü ve suçluluk hissinin karantina süreci boyunca sık görülen olumsuz duygular olduğu bildirilmiştir (15). COVID-19 salgını sırasında bir meta-analiz değerlendirilmesi ile pandemide ruhsal belirtilerin değerlendirildiği araştırmalar gözden geçirilmiştir. Karantinaya alınmanın uzun dönem etkileri arasında kalabalıktan kaçınma ve aşırı dikkatli bir biçimde el yıkama gibi davranış değişikliklerinin yer aldığı ve kişilerin bir kısmının aylarca normal yaşama dönemediği görülmüştür.

Damgalanma:

Salgın hastalıklar tarih boyunca, hastalığa yakalananların, hastalanma olasılığı yüksek olanların ve sağlık çalışanlarının damgalanmasına yol açmıştır. COVID-19 salgınının başladığı günlerde özellikle Çin ve Çin Halkı'na yönelik ayrımcı ve damgalayıcı söylem ve davranışlar yaygınlaşmıştır. Damgalanma hastalığın yaygınlaşması ile yaşlılar, hastalanmadığı halde hastalığı taşıma riski olan gençler, seyahat edenler, sağlık çalışanları, hastalananlar ve hasta yakınları başta olmak üzere birçok kişiyi hedef almıştır. Hastalığın sosyoekonomik koşullar gereği çalışmak zorunda olan kargo, market, toplu taşıma çalışanları gibi gruplarda yoğunlaşması bu grupların da damgalanmadan etkilenmesine neden olmuştur.

Hastalığın ilk günlerinden itibaren çeşitli etnik grupların hastalıktan etkilenip etkilenmeyeceğine dair ayrımcı söylemler medyada yayılmıştır. Damgalamanın en zor yanı kişinin ait olduğunu hissettiği grubun artık kendisini kabul etmemesi ve istememesidir.

Salgında yalnızlık oldukça yoğun hissedilen ve baş edilmesi güç bir duygu iken üstüne damgalanmanın da eklenmesi ile hissedilen yalnızlığa bir de yalnız bırakılma eklenir. Bunun sonucu olarak sosyal içe çekilme, karamsarlık, umutsuzluk, çaresizlik, suçluluk gibi düşünceler ortaya çıkabilir. Bu düşüncelerin yanı sıra aynı toplumda yaşayanlar olarak damgalananlarda yaşananlardan kendini sorumlu tutma eğiliminde olabilirler. Böylece ruhsal bozuklukların ortaya çıkmasına neden olabilecek sıkıntılar yaşanabilmektedir. İnsanlar ayrımcılığa maruz kalmaktan korktukları için hastalık için gereken tetkikleri yaptırmaktan ya da tedaviden uzak kalabilirler. Tedavi gecikebilir ya da hiç tedavi olunmayabilir (16).

Sağlık çalışanlarına yönelik damgalanma salgın sırasında ayrı olarak ele alınması gereken bir konudur. Salgınla mücadelede hastalara yardım etmek amacıyla hastalıkla en çok karşılaşan sağlık çalışanlarıdır. Bir anlamda kendi hayatlarını hastalarının hayatlarını kurtarabilmek amacıyla tehlikeye atarlar. Bu nedenle sağlık çalışanı oldukları için ayrımcılığa maruz kalırlar. Bu ayrımcılığı yapanlar aslında potansiyel hastalardır. Bu nedenle hem sağlık çalışanlarının hem hastalarının hem de potansiyel hastaların duygularında karışıklıkların olması ve bunların farklı biçimlerde hayata yansımaları beklenebilir.

Salgın Sırasında Ortaya Çıkabilecek Ruhsal Zorluklar ve Bozukluklar**Normal-Patolojik Ayrımı:**

Salgınlar belirsizlik, öngörülemezlik ve risk içermesi, doğası gereği tedbir alma davranışlarının olduğu dönemler olduğu için bazı ruhsal belirtilerin ortaya çıkması sağlıklı tepkiler olarak kabul edilmelidir. Salgın dönemlerinde sağlıklı tepkilerin nerede bittiği, hastalık belirtilerinin nerede başladığını ayırt etmek zordur. Bazı durumlar bazı kişilerde hastalık belirtisi olarak değerlendirilirken bazı kişilerde sağlıklı tepki olarak değerlendirilebilir. Her ruhsal durum kişinin koşulları içerisinde ve ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir. Evinde yalnız yaşayan ve dışarıyla hiç teması olmayan birinin ellerini sürekli yıkaması ya da sürekli maske takması ruhsal bir rahatsızlık belirtisi olabileceken bir hastane çalış-

şanın ellerini sık sık yıkaması, sürekli maske takması, olması gereken bir tedbir davranışı olarak değerlendirilecektir.

Salgınlar sırasında hemen her türlü ruhsal sorun yaşanabilir. Salgın stresör olarak kabul edilebilir. Stresörler yatkinlık olan ancak belirti oluşturmamış olan rahatsızlıkların belirtilerinin ortaya çıkmasına neden olabilecektir. COVID-19 salgınında en çok ortaya çıkan ruhsal rahatsızlıklar, deliryum, anksiyete, depresyon, umutsuzluk ve çaresizlik hissi, akut stres bozukluğu, travma sonrası stres bozukluğu, alkol madde kullanım bozuklukları, bilişsel bozukluklar, sağlık kaygısı, ölüm korkusu olarak sayılabilir (17). Ruhsal zorlukların ve bozuklukların başlıcalarına aşağıda değinilmiştir.

Sağlık Kaygısı:

Sağlık ile ilgili endişeler bulaşıcı hastalık dönemlerinde çoğunlukla hastalığa bağlı olarak gelişen olağan endişeler olarak adlandırılmaktadır. Ölümcül olabilen bir hastalığın bulaşma olasılığı salgını yaşayan hemen herkeste ortaya çıkacaktır. Özellikle de COVID-19 salgınında olduğu gibi çok yüksek oranlarda bulaşmanın ve ölüm riskinin olduğu durumlarda endişe artacaktır. Hastalık hakkında bilinmeyenlerin ve belirsizliklerin olması da sağlık kaygısını paralel olarak artıracaktır. Sağlık kaygısı beklendik bir durumdur. İşlevselliği bozduğunda, salgınla baş etmek konusunda zorluklara neden olduğunda bir bozukluktan bahsetmek daha uygun olacaktır. Bu açıdan ne zaman olağan bir tepki ne zaman müdahale edilmesi gereken bir durum olduğu kişiye özgü olarak değerlendirilmelidir.

Sağlık kaygısı ile ilgili ruhsal belirtilerin yönetilemediği durumlar genellikle ruhsal yardım için yeterli gerekçe olarak kabul edilir. Ancak ruhsal bir destek alıyor olmak durumun patolojik olduğu anlamına gelmemektedir.

Sağlık kaygısı pandemi sırasında hizmet veren tüm sağlık profesyonellerince tanınması gereken bir durumdur. Hem sağlık çalışanları hem de genel toplumda sık görülüyor olması bazı durumlarda klinik belirtilerin yanlış yorumlanmasına ya da ruhsal damgalanmaya bağlı olarak kişilerin belirtilerinin önemsenmemesine bağlı olarak atlanmasına neden olabilmektedir (18).

Sağlık kaygısının belirtileri genellikle mevcut sağlık tehlikesinin bulgu ve belirtilerine göre değişmektedir. Tanımlanan ve kaygı duyulan hastalık ne ise kişilerin kendi bedenlerinde aradıkları da bu bulgu ve belirtiler olacaktır. Hastalığın tehlikesi, erken tanının önemi, klinik belirtilerin ve patognomonik bulguların dillendirilmesi ile bu belirtilerin kişilerce aranması artar. Sağlık kaygısında birkaç grup belirti olmaktadır. Birinci ve en sık gözlenen kişinin duyduğu bulgu ve belirtileri kendinde ya da yakınlarında aramasıdır. Bu aramalarda bazen gerçek belirti ve bulgulara da rastlanılabilir. Kaygı ile olağan fizyolojik değişikliklerin ya da ihmal edilecek ve başka bir sağlık durumuna bağlı bedensel bulguların yanlış yorumlanması ve somut bir belirti/bulgu olduğu düşüncesi olur. Örneğin COVID-19 döneminde boğaz ağrısı, nefesin 10 sn. tutulamaması, tat duygusunda değişme gibi bulgu ve belirtilerin aranması ile sıklıkla boğazda kuruluk ve ağrı olduğunun söylenmesi ya da nefesin tutulmadığının belirtilmesi. İkinci ruhsal belirti sürekli kontrol davranışıdır. Kişi bedenini sürekli gözlemler ve kontrol eder ve hastalığa ilişkin endişe hali hep

gündemde olur. Pandemi sürecinde bulgu aramaya ve kontrol davranışına nefes tutma dışında bir diğer örnek ise sürekli ateş ölçmek olmuştur. Kontrol davranışına bir başka örnek ise sık sağlık merkezlerine başvuru ve tetkik yaptırmaktır ancak COVID-19 pandemisinde sağlık kaygısı aynı zamanda bulaş kaygısını da içerdiğinden tam da ruhsal açıdan zorlanma burada olmuştur. Bir yandan hastalığın olduğuna ilişkin düşünce bir diğer taraftan hastaneye gittiğinde bulaşma riski. Bu iki ve birbirinin tersi davranışları içeren paradoks durum ruhsal dünyadaki zorlanmayı artırmıştır. Sağlık kaygısında gördüğümüz, üçüncü grup ruhsal belirti diyebileceğimiz ve ruhsal başvuruya neden olan durum da bu zorlanma halidir. Bu durumda kişi yaşadığı sağlık kaygısından dolayı ruhsal bir tükenme hali yaşar, kaygıyı kontrol edemez ve kaygı bir kısır döngüye neden olur. Burada belirtilere yönelik içgörü her zaman olmaz. Kişi boğazındaki kurumayı ve sık kontrol davranışını ruhsal bir belirti olarak görebileceği gibi örneğin boğazındaki belirtiyi bulaşıcı hastalığa bağlayıp bu belirtiyeye ilişkin korkusunu ruhsal olarak belirtebilir. Her iki durumda yanlış tanı riski içermektedir. Bazı kişiler tüm bedensel belirtilerini ruhsal duruma bağlayarak sağlık çalışanının da olayı önemsiz görmesine yol açacağı gibi aşırı bedenselleştirme de yanlış tanı zincirini tetikleyebilir. Her iki durum için mutlaka tıbbi tanı algoritmalarına harfiyen uyulmalıdır (19).

Sağlık kaygısı açısından kaygıya bağlı bedensel belirtiler ile hastalık belirtilerinin karışması durumunun detaylı ve açık şekilde anlatılması sıklıkla sağlık kaygısını azaltmakta ve belirtilerin yatışmasını sağlamaktadır. Aşağıda buna ilişkin bir örnek anlatılmıştır:

COVID-19 sırasında sık gözlenen sağlık kaygılarından birisi nefesin 10 sn. tutulmaması bilgisinden yola çıkarak kişilerin nefeslerini tutamadıklarını belirtmeleridir. Bu nefes tutamamanın kişi tarafından objektif olarak yaşanması nedeniyle kaygı daha da artmakta ve felaketleştirici düşünce zinciri ile kaygı giderek artmaktadır.

Kişiyne kaygı anında nefesin ve kalpten çıkan kan miktarının nasıl arttığı, neden arttığı (tehlike anında kaçma ya da savaşıma yönelik tepki), buna bağlı hızlı nefes alma komutlarının beyin tarafından iletildiği, bu nedenle nefesi tutmanın mümkün olamayacağı, nefes tutma sırasında eğer kaygı varsa bu durumun daha da zorlaşacağı kaygının rasyoneli de anlatılarak açıklandığında çoğunlukla kişiler tarafından anlaşılmakta ve belirtilerde azalma gözlenmektedir. Bu duruma uymakta zorlananlar için gevşeme egzersizleri, kontrol davranışlarını günün belirli zamanlarına alma, nefes egzersizleri gibi teknikler yararlı olmaktadır.

Başkasına Bulaştırma Kaygısı:

Salgınlar sırasındaki sağlık kaygısının özel bir şekli başkasına hastalık bulaştırma kaygısı olarak tanımlanabilir. Kişi özellikle genç yaşta, sağlık çalışanı ya da bulaş açısından riskli olarak tanımlanabilecek bir işte çalışan ise kendisinde bir hastalık bulaşmasının yanında yakınlarına, sevdiklerine hastalık bulaştırır mı kaygısı da yaşamaktadır. Aynı evde yaşlı, çocuk, kronik hastalığı olan yakınları ile birlikte yaşayan sağlık çalışanlarının bir kısmı hastalığı onlara bulaştırma kaygısı nedeni ile sevdiklerini koruyabilmek amacıyla kamu kurumlarında ya da otellerde kalmayı tercih etmişlerdir. O nedenle salgınlar sırasında sağlık kaygısının boyutları değerlendirilirken başkasına bulaştırma kaygısının da

değerlendirilmesi önemlidir. Kişinin kendisinde bir hastalık olması kaygısı gibi, bulaştırma kaygısının da nerede sağlıklı bir tepki, nerede hastalık belirtisi olduğu kişi özelinde değerlendirilmelidir.

Depresyon:

İnsanın kendisini mutlu ve huzurlu hissetmesi, yaşadığı olaylarda kısmen de olsa kontrol edebileceği algısının varlığı depresyon gelişimini önleyen etmenlerdendir. Salgın hastalıklar döneminde her an tehlikenin olabileceği, hastalığın bulaşabileceği endişesi ile yaşıyor olmak hissedilen huzuru engelleyecektir. Ayrıca hastalıkla mücadele konusunda yapılabileceklerin sınırlı olduğu ve yeterince tedbir alınsa bile hastalığın bulaşabilmesi kişinin olayları kontrol edemeyebileceği algısının gelişmesine neden olacaktır. Depresyon üzgün veya depresif duygu durum, başka zaman keyif aldığı etkinliklere karşı ilgide azalma, iştah, uyku, enerji, dikkat sorunları, umutsuzluk, suçluluk ve intihar riski gibi bir grup bulgu ile beraber görülür.

Bunların yanı sıra bireyler ani izolasyon ve karantina ile karşılaştığında depresyon, umutsuzluk veya öfke, korku tepkisi gösterebilirler. Koşullara bağlı olarak, karantina ve izolasyon birey için travmatik bir olayı temsil edebilir. Özellikle salgın sırasında travmatik olarak algılanabilecek yaşantılara tanık olma, sevdiği birinin ani kaybını yaşama gibi travma olarak tanımlanan olaylar travma sonrası ortaya çıkabilen tüm bozukluklar gibi depresyon gelişimine de neden olabilir. Hastalık ile baş etmedeki çaresizlik ve yetersizlik hissi umutsuzluk ve üzüntü gelişmesine neden olabilecektir. Sevdiklerine çektikleri acı sırasında yardım edememek, hatta yanında bile olamamak yaşananları daha da zorlaştırılmaktadır. Salgın hastalık nedeni ile olan ölümlerde cenaze törenlerinin olmaması uygun veda edebilmeyi bozmaktadır. Hissedilen çaresizlik yetersizlik duygusunun artmasına ve yakınlar ile paylaşamamasına neden olmaktadır (20).

Depresyon ve anksiyete semptomları, geniş ölçüde stresli durumlara normal bir tepkidir ve izolasyon koşulları ve ortamdaki değişikliklerle ilgili doğru ve zamanında bilgi ile azaltılabilir. Yalnızlık hissi ve umutsuzluk, yaşananlar üzerinde kontrolünün olmadığı duygusu, çökkün ve umutsuz hissetmeye neden olabilir. Karantina ve izolasyondaki bireylerin evin içinde günlük rutinlerini sürdürmelerini önermek, olabildiğince karar verme süreçlerine katılmalarını sağlamak ve olabildiğince karar verme konusunda yetki vermek zorlu durumlarda kişilerin kendilik değerlerini tamirine yardım eder.

SARS salgını sırasında yaşanan karantina uygulaması Kanada'da 15.000 kişiyi etkilemiştir. Temsili bir örnekleme gerçekleştirilen anket çalışmasında karantinanın 10. gününde katılımcılar %29 oranında Travma Sonrası Stres Bozukluğu (TSSB) ve %31 oranında depresyon belirtileri göstermişlerdir. Karantina süresi arttıkça TSSB bulgularının sıklığı artmaktadır. SARS tanısı almak veya SARS tanısı almış biriyle doğrudan temas etmenin de TSSB ve depresyon tanıları açısından risk etmenleri olduğu saptanmıştır (21).

Salgınlar sırasında yoğun yaşanan olumsuz duyguların yanı sıra kişinin fiziksel ve sosyal aktivitelerinin azalmış olması da bu olumsuz duygularla baş etmek konusunda zorlukları artırmaktadır. Depresif durumların tedavi yöntemleri arasında fiziksel ve sosyal aktivitenin artırıldığı yöntemler kullanılmaktadır. Ancak salgın bu yolların kullanılabil-

mesine izin vermediği için hissedilen olumsuz duygularla baş edebilmek de güçleşmektedir. Özellikle karantina gibi hem duygusal yükü hem izolasyonu en yüksek seviyede hissettiren durumlar depresif rahatsızlıklar için riskli durumlar olarak tanımlanabilir (15).

COVID-19 salgını sırasında 2.299 sağlık çalışanı ile yürütülen bir çalışmada klinik çalışanlarında klinik dışı çalışanlara oranla korku skorların 1.4 kat anksiyete ve depresyon skorlarının ise 2 kat daha yüksek olduğu saptanmıştır (22). COVID-19 salgını sırasında yapılmış olan bir başka çalışmada 33.062 olgunun değerlendirildiği 13 araştırmanın meta-analizinde, anksiyete oranları %23,2, depresyon oranları %22,8, uykusuzluk %38,9 olarak saptanmıştır. Kadın olmak ve sağlık çalışanları arasında hemşire olmak affektif belirtiler açısından riskli gruplar olarak tanımlanmıştır (23).

Anksiyete Bozuklukları:

Salgınlar sırasında anksiyete bozuklukları (özgül fobi, panik bozukluk, yaygın anksiyete bozukluğu) oranlarında artış beklenebilir. Panik ataklar sırasında kişi bedensel bir ya da birkaç belirti oluşumu sonrasında kendisine çok daha kötü bir şey olacak endişesi ile yoğun bir anksiyete atağı yaşamaktadır. Salgın sırasında salgında ortaya çıktığı bilinen belirtilerden bir tanesinin varlığı bile kişinin salgına yakalandığı ve çok daha kötü bir hastalık tablosunun gelişebileceği endişesi kolaylıkla gelişebilecektir (20).

Yaygın anksiyete bozukluğunda kişinin bir ya da birkaç konuda yoğun hissedilen kişinin sıkıntılı hissetmesine neden olan endişe zincirleri bulunmaktadır. Bu endişe zincirleri çoğunlukla kişinin kendisinin ya da sevdiklerinin başına kötü bir şey geleceği yönündedir. Salgın hastalık gerçekte böyle bir risk taşıdığı için endişelerin daha da yoğunlaşmasına neden olabilecektir.

Anksiyete de depresyon gibi yardım alamama, ayrılma ve izolasyon dahil olmak üzere yaşam şartlarında aniden kötüleşmeye olağan bir tepkidir. Ayrıca ateş, hipoksi öksürük gibi ilaç yan etkileri ile karışabilir. İlaç yan etkileri anksiyete belirtilerinin artmasına yol açabilir (2). Anksiyete düzeyinin yükselmesi ile salgın sırasında yaşanan olayların travmatik algılanması sonrası akut stres bozukluğu ya da travma sonrası stres bozukluğu belirtileri görülebilir.

Obsesif Kompulsif Bozukluk:

Pandemi döneminde bulaş kaygısı olağan gözlenen kaygılardan hatta obsesyonlardan biridir. Buna bağlı olarak ellerin kirlendiğini düşünme, ellerin ya da yiyecek/kıyafet/ ortamın kontamine olduğuna ilişkin kendiliğinden gelen ya da tetiklenen düşünceler yani obsesyonlar sık gözlenir ve çoğunlukla patolojik değildir. Bulaş obsesyonuna ilişkin temizlenme ya da tekrarlar/kaçınma kompulsiyonları da sık gözlenmektedir. Elleri yıkama ya da dezenfekte etme sırasında tam temizlenmediği inancı ile tekrarlar davranışları, zihinde buna ilişkin düşünceler olabilir. Daha önce bulaş obsesyonları olmayan obsesif kompulsif bozukluk tanısı olan hastaların belirtilerine ek olarak bulaş obsesyonları ve temizlik kompulsiyonları eklenebilir. Klinik bulguları şiddetlenebilir, uykusuzluk, mutsuzluk gibi semptomlar eklenebilir (24). Olası klinik gidişte kötüleşmeler, ek anksiyete ve depresif semptomların tabloya eklenmesi, olasılığı çok yüksek oranlarda olmasa da

oluşabilecek özkıyım düşünceleri açısından pandemi öncesinde obsesif kompulsif bozukluk tanısı olan hastaların pandemi sürecinde yakından izlenmesi gerekebilir.

Travma Sonrası Stres Bozukluğu:

Salgın hastalıkların kitlesel yaşanan travmatik bir olay olarak ruhsal travma olarak mı enfeksiyon hastalığı ve onunla ilişkili ruhsal bir bozukluk olarak konsültasyon liyezon alanında mı değerlendirilmesi gerektiği tartışmalıdır. Kitlesel travma olarak tanımlanan travmatik yaşantılar genellikle tek seferde olup biten sürmeyen yaşantılardır. Ancak savaşlar, tutsaklık ya da uzun süren işkenceler gibi kısa sürede bitmeyen travmatik yaşantılardan da bahsedilebilir.

Salgınlar ölümcül sonuçları olmasa travmatik yaşantılar olarak değerlendirilmeyebilir. Ancak hem ölümcül sonuçları hem de hastalık döneminin nefes alamamak gibi travmatik algılanacak belirtileri içeriyor olması, bu süreci yalnız yaşamak zorunda olmak, sevdiklerini kaybetme riski ya da kaybetmiş olmak gibi pek çok travma olarak algılanacak ve travma sonrası ortaya çıkabilecek belirtilerin oluşmasına neden olabilecek yaşantılar içermektedir (20).

Kişinin salgın karşısında kendisini çaresiz ve yetersiz hissetmesi ve hastalığın tehlikeli bir hastalık olması travmatik olarak algılanmasına neden olur. Travmatik yaşantılar kişinin olayın sonuçlarını uygun yorumlamasını, uygun çözüm yöntemleri üretmesini, uyku iştah gibi yaşamsal işlevlerini bozabilmektedir. Özellikle yaşanan travmatik olaylardan hemen sonraki dönemde bazı belirtilerin varlığı sağlıklı bir durum olarak değerlendirilebilir. Olayı tekrar tekrar hatırlama, rüyalarda görme ya da olayın gün içinde durduk yerde aklına gelmesi, olayın görüntülerinin bir an için gözünün önüne gelmesi gibi belirtiler kişinin yaşamını önemli ölçüde etkilemiyorsa sağlıklı tepkiler olarak kabul edilebilir. Herhangi bir bedensel yaralanmada yara yerinde kızarıklık, ödem sağlıklı, beklenen yanıtlar olarak kabul edildiği gibi ruhsal yaralanmalardan sonra da bazı belirtiler sağlıklı belirtiler olarak kabul edilir. Ancak kişi bu belirtilerle baş etmekte zorlanıyorsa psikiyatrik değerlendirme önerilir. Erken dönem belirtiler beklenen tepkiler iken bu belirtilerin bir aydan uzun süredir devam etmesi, azalıp bitmek yerine artış gösteriyor olması, yoğun sıkıntıya neden olması durumunda yine psikiyatrik değerlendirme önerilir.

Deliryum:

Salgın döneminde nöropsikiyatrik bakımdan yatkınlığı olanlarda ya da yaşlılık döneminde, salgın nedeniyle çevreden yalıtılmaya bağlı deliryum tablosu görülebilmektedir. Özellikle yaşlı ya da nöropsikiyatrik hastalığı olanlarda izolasyonun ve sosyal desteğin azalması ile beslenmede bozulma, mevcut tedavilerin aksamaması, elektrolit dengesini bozacak sıradan bir durum bile yönelimi bozacak, konfüzyona yol açacak şekilde sistemde aksamaya neden olabilir. Duyusal yoksunluk ve kişinin yönelimini sağlayan, destek sunan ve güvence olarak görülen sosyal ilişkilerin ve iletişimin kısıtlanması da deliryuma yatkınlık yaratır.

Akut beyin yetmezliği olarak da belirtilen deliryum ani başlangıçlı, organik olarak daha önceki bazal ruhsal yapı işlevlerinin azalmasıdır. Ciddiyetine göre kısa sürede dal-

galı bir seyir gösterebilir ve dikkat yetersizliği ve davranışsal uygunsuzluklar gösterebilir. Algısal değişiklikler, uyku-uyanıklık siklusunda değişiklikler ve hezeyan halüsinasyon gibi psikotik belirtiler içerecek şekilde bilişsel belirtiler görülebilir.

Delirum varlığı neredeyse tüm diğer bozukluklarda olduğu gibi salgın sırasında da morbidite, mortalite, maliyet, komplikasyonlarda artışa, iyileşme oranlarında azalmaya, hastanede uzun yatışlara yol açar. Uzamış deliryum işlevsel ve bilişsel düzelmeyi kötüleştirir ve yaşam kalitesini azaltır. İyileşenlerdeki nöropsikiyatrik hastalığın hem kendisi hem de tedaviye bağlı komplikasyonları kalıcı bir psikiyatrik hizmet ihtiyacı doğurabilir (1).

Alkol Madde Kullanım Bozuklukları:

Toplumsal olarak yaşanan afetler sırasında ve sonrasında alkol, sigara, ilaç ve madde kullanımı artmaktadır. Bir pandemi ise alkol kullanımı açısından diğer kitlesel travma ve krizlere göre birkaç nedenden dolayı daha fazla risk oluşturmaktadır. Pandemi sosyal iletişimde ve davranışların sosyal kontrolünde azalmaya yol açar. Kişinin özellikle zorlandığı alanlarda davranışlarını kontrol etmesini güçleştirir. Grubun içinde yaşarken farkında olmadan kişiyi kontrol eden sosyal normlara ve kurallara uyma etkisi, sosyal iletişimin ve yaşantının kısıtlanması ile gücünü kaybeder. İkinci etki olarak yukarıda da anlatıldığı üzere pandemi dönemlerinde toplumu en çok etkileyen durum olan insanların zorunlu izolasyonda kalması, kişiyi olağan bedensel ve sosyal aktiviteden alıkoyarak alkol ve temin edildiğinde madde tüketimi için bir ortam oluşturmaktadır. Üçüncü etki ise yukarıda geniş olarak anlatılan ve pandemi döneminde tehdidin belirsizliğine ve pandeminin ölümcül etkisine bağlı ortaya çıkan belirsizlik kaygısı, korku, endişe, sağlık kaygısı gibi kişiyi zorlayan durumlar ile baş etme yöntemi olarak alkol veya madde kullanımının artması durumudur. Her üç durumda bağımlılık riski taşıyanlar açısından tüketimi artıran faktörlerdir. Bununla birlikte bağımlılık kliniklerine başvuru açısından bakıldığında zannedildiği kadar yoğun talep gözlenmemektedir.

Bu dönemlerde iki konu önem kazanır, toplumdaki bireylerin, olası alkol, sigara, ilaç ve madde kullanımının sağlığa ek bir tehdit oluşturmasının önüne geçilmesi ve alkol, sigara ve madde kullanım bozukluğu tanısı konmuş hastaların takip ve tedavilerinin aksamadan ve uygun biçimde sürdürülmesidir.

Afet, toplumsal kriz durumlarında gözden kaçabilecek ve birinci basamak uzmanlarınca bilinmesi gereken durum alkol yoksunluğuna bağlı deliryum tablosunun atlanmamasıdır. Olası yoksunluk durumlarında yaşamsal tehlikelerin olabileceği unutulmamalıdır (25). Alkol temininde sorun yaşanması ya da kişinin bu dönemde kendiliğinden bırakma kararı alması aniden alkolün kesilmesine bağlı ortaya çıkan yoksunluk deliryumuna neden olabilir. Alkol yoksunluk deliryumu ölüm ya da kalıcı hasar riski taşıyan bir durumdur. Alkol tüketiminin ani kesilmesine benzer durum başka tıbbi nedenler ile hastaneye yatırılan alkol bağımlıları için de geçerlidir. Özellikle tiamin-B1 eksikliğinin giderilmemesi ve kişinin bu dönemde B1 takviyesi yapılmadan intravenöz şeker bileşiklerine maruz kalması iyatrojenik ağır nörolojik hasarlara yol açabilmektedir.

Özel Topluluklar

Çocuklar ve Yaşlılar:

Salgın yaygınlaştıkça salgın hakkında bilinenlerin de artmasıyla salgından farklı gruplar farklı şekilde etkilenmiştir. Özellikle çocuklar ve yaşlılar ve kronik hastalığı olanlar özelikli gruplar olarak sayılabilir. Salgının başlaması sonrasında ölüm oranlarının yaşlı ve kronik hastalığı olanlarda yüksek olması nedeniyle bu grup çok daha yüksek oranda izolasyon yaşamak durumunda kalmıştır. Kişilerin kendileri tedbir aldığı gibi ülkeler de yasal tedbirler ile yaşlı popülasyonun izolasyonda kalması için önlemler almıştır. Bu önlemler hastalıktan korunmak konusunda etkili olsa da psikolojik etkiler açısından zorluklara neden olmuştur.

Çocuklar için hastalık belirtilerinin daha hafif olacağı mortalite oranlarının düşük olduğu bilgileri pandeminin bedensel etkileri konusunda rahatlatıcı olmakla birlikte belirtisiz bulaştırıcılığın olabileceği endişesi ile çocukların evde kalma zorunlulukları okulların kapatılarak online eğitimlerin sürmesi ruhsal etkilenmeler açısından riskli ortamlar oluşturmuştur. Hastalık bulaşması kaygısı da daha yüksek oranlarda yaşanmıştır (26).

Sağlık Çalışanları:

Sağlık çalışanları salgınlarda ön cephe savaşçılarıdır. Hem kendileri hem de sevdikleri için risk alarak çalışırlar. Salgın hastalıklarda sağlık çalışanlarının hastalanma oranları da yüksektir. COVID-19 salgınında da sağlık çalışanlarının hastalanma oranları yüksek olmuştur. Yüksek riskle çalışmak her an hastalanmak kaygısı, sevdiklerine hastalık bulaştırma kaygısı ile yaşamak ya da bu riski göze almamak için sevdiklerinden uzak kalmak ruhsal etkilenmeler için risk oluşturabilecek stresörler olarak sayılabilir. Aynı zamanda hasta kaybetme riskinin yüksek olduğu, daha önce bilinmeyen bir hastalıkla uğraşmanın zorlukları, hastalara uygun tedavi olanaklarının sağlanamaması da zorluk yaratan durumlardır. SARS sırasında yaklaşık %10 kadar sağlık çalışanı 2003 yılındaki salgından sonra uzun süre devam eden yüksek seviyelerde travma sonrası stres bozukluğu semptomları göstermişlerdir. Karantina altına alınanlar, SARS koğuşunda çalışanlar veya SARS olmuş arkadaşları veya yakın akrabaları olanlar bu duruma maruz kalmayanlara göre iki üç kat daha fazla olasılıkla yüksek travma sonrası stres bozukluğu semptom seviyelerine sahiplerdi (14).

Çin'de Sağlık çalışanlarının COVID-19 salgını sırasında depresyon anksiyete ve uykusuzluk skorlarının değerlendirildiği araştırmada online olarak 194 şehirde 1.210 sağlık çalışanı ile görüşülmüş, katılanların %53,8'i salgından orta ya da ağır düzeyde etkilendiklerini belirtmişlerdir. Yüzde 16,5 ağır depresif semptom, %28,8 orta ya da ağır anksiyete semptomları, %8,1 orta ya da ağır stresli hissettiklerini ifade etmişlerdir. Pek çok katılımcı (%84,7) 20 ya da 24 saatlerini evde geçirdiklerini ifade etmiştir. Yüzde 75,2'si aile üyelerinin hastalanmasından korktuklarını, %75,1'i sağlık konusunda aldıkları bilgilerden memnun olduklarını ifade etmişlerdir. Kadın olmak, öğrenci olmak, spesifik bedensel belirtilerin olması psikiyatrik belirtiler açısından risk olarak görülmüştür. Yine kendi sağlık durumunun zayıf olduğunu düşünenlerin psikolojik etkilenmelerinin yüksek oranda olduğu saptanmıştır. Salgın hastalığın tedavisi ve salgının bölgesel durumu gibi zamanında ve yeterli bilgiler, el hijyeni, maske takmak gibi özellikle önleyici önlemlerin olmasının salgının psikolojik et-

kilerini azalttığı gösterilmiştir. Sayılan önlemlerin aynı zamanda anksiyete ve depresyon düzeylerinin düşmesinde etkili olduğu bulunmuştur (22).

Pandemi Öncesi Psikiyatrik Hastalığı Olanlar:

Özellikle özbakım sorunu olan, içgörüsü olmayan ve bilişsel işlevleri bozulmuş olan, genel hijyen ve enfeksiyondan korunma kurallarını yerine getirmekte zorlanan hastalar için COVID-19 enfeksiyonunun bulaşma riski oldukça yüksektir. Ayrıca genel olarak şizofreni hastalarının solunum yolu enfeksiyonları ve pnömoni için daha fazla risk taşıdıkları bildirilmiştir.

Karantina döneminde daha önceden var olan ruhsal hastalıkların gidişi olumsuz etkilenebilmektedir. Kişilerin ilaçlarına devam etmemeleri durumunda hastalık belirtileri alevlenebilmektedir. Hastaların ilaçlarını düzenli olarak almalarının yanı sıra düzenli olarak yapılması gereken, lityum, valproat düzeyi ölçümü, klozapin kullanan hastalarda tam kan sayımı gibi tetkiklerin karantina döneminde de düzenli bir biçimde sürdürülmesi gerekmektedir. Kişilere virüs bulaşırsa kullanılacak ilaçların psikiyatrik tedavileri ile etkileşimleri de dikkate alınmalıdır.

Salgın hastalıklar gibi toplumsal düzeyde korku uyandıran durumlar, depresif bozukluk ve bipolar bozukluk hastalık dönemlerini (depresif duygudurum veya mani/hipomani) tetikleme riski taşıyabilir.

Demans hastalığının en erken evrelerinden itibaren yargılama kusurları, neden-sonuç ilişkisi kuramama, özbakım yapamama, unutkanlık gibi belirtiler olması nedeniyle salgın döneminde zorluklar yaşanması olasıdır. Muhakeme etme güçlükleri, sorunları anlamadaki zorluklar demans hastalarında temizlikle ilgili davranışları zorlaştırabilir, kısıtlamalara uymakta güçlük yaşarlar; bu durum COVID-19 için artmış bir risk oluşturabilir. Bunun yanı sıra her türden ek hastalık ve özellikle enfeksiyonlar, hastanın zihinsel işlevlerinde kötülemeye de sebep olmaktadır (27).

KAYNAKLAR

1. Huremović D, Mental Health of Quarantine and Isolation Huremović, D. (Ed.). (2019). Psychiatry of pandemics: a mental health response to infection outbreak. Springer. 95-119.
2. Xiang YT, Yang Y, Li W, Zhang L, Zhang Q, Cheung T, et al. Timely mental health care for the 2019 novel coronavirus outbreak is urgently needed. *Lancet Psychiatry* 2020; 7:228-9.
3. Zeng Y, Zhen Y. RETRACTED: Chinese medical staff request international medical assistance in fighting against COVID-19. *The Lancet Global health*. 2020; 8:e995.
4. Zhou X. Psychological crisis interventions in Sichuan Province during the 2019 novel coronavirus outbreak. *Psychiatry Res* 2020; 286:112895.
5. Rubin GJ, Wessely S. The psychological effects of quarantining a city. *BMJ* 2020; 368:m313.
6. Folkman S, Greer S. Promoting psychological well-being in the face of serious illness: when theory, research and practice inform each other. *Psychooncology* 2000; 9:11-9.
7. Banerjee D. The COVID-19 outbreak: Crucial role the psychiatrists can play. *Asian J Psychiatr* 2020; 50:102014.
8. Torous J, Wykes T. Opportunities from the coronavirus disease 2019 pandemic for transforming psychiatric care with telehealth. *JAMA psychiatr* 2020; 10:1011.

9. Vinkers CH, van Amelsvoort T, Bisson JI, Branchi I, Cryan JF, Domschke K, et al. Stress resilience during the coronavirus pandemic. *Eur Neuropsychopharmacol* 2020; 35: 12-6.
10. Türkiye Psikiyatri Derneği, Karantinanın ruhsal etkileri ve önlemler, <https://www.psikiyatri.org.tr/2191/Karantinanın-ruhsal-etkileri-ve-onlemler-2020> (Erişim: 22 Temmuz 2020).
11. Bao Y, Sun Y, Meng S, Shi J, Lu L. 2019-nCoV epidemic: address mental health care to empower society. *Lancet* 2020; 395:e37-8.
12. Yıldırım EA, Sercan M, Güvenç R, Tabakcı S, Yıldırım M, Altınayaz V, ve ark Türkiye Psikiyatri Derneği, COVID-19 tedavisinde önleyici, koruyucu ve tedavi edici psikiyatrik hizmetler, <https://www.psikiyatri.org.tr/2191/COVID-19-tedavisinde-onleyici-koruyucu-ve-tedavi-edici-psikiyatrik-hizmetler>. 2020. (Erişim: 22 Temmuz 2020).
13. Zhu S, Wu Y, Zhu CY, Hong WC, Yu ZX, Chen ZK, et al. The immediate mental health impacts of the COVID-19 pandemic among people with or without quarantine managements. *Brain Behav Immun* 2020; 87:56-8.
14. Kim HC, Yoo SY, Lee BH, Lee SH, Shin HS. Psychiatric findings in suspected and confirmed Middle East respiratory syndrome patients quarantined in hospital: a retrospective chart analysis. *Psychiatry Investig* 2018; 15:355-60.
15. Brooks SK, Webster RK, Smith LE, Woodland L, Wessely S, Greenberg N, et al. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *Lancet* 2020; 395:912-20.
16. Shigemura J, Ursano RJ, Morganstein JC, Kurosawa M, Benedek DM. Public responses to the novel 2019 coronavirus (2019-nCoV) in Japan: Mental health consequences and target populations. *Psychiatry Clin Neurosci* 2020; 74:281-2.
17. Johal SS. Psychosocial impacts of quarantine during disease outbreaks and interventions that may help to relieve strain. *N Z Med J* 2009; 122:47-52.
18. Shanafelt T, Ripp J, Trockel M. Understanding and addressing sources of anxiety among health care professionals during the COVID-19 pandemic. *JAMA* 2020;10.1001/jama.2020.5893.
19. Jungmann SM, Witthöft M. Health anxiety, cyberchondria, and coping in the current COVID-19 pandemic: Which factors are related to coronavirus anxiety? *J Anxiety Disord* 2020; 73:102239.
20. Shevlin M, McBride O, Murphy J, Miller JG, Hartman TK, Levita L, et al. Anxiety, Depression, Traumatic Stress, and COVID-19 Related Anxiety in the UK General Population During the COVID-19 Pandemic 2020. <https://psyarxiv.com/hb6nq>
21. Hawryluck L, Gold WL, Robinson S, Pogorski S, Galea S, Styra R. SARS control and psychological effects of quarantine, Toronto, Canada. *Emerg Infect Dis* 2004;10:1206-12.
22. Pappa S, Ntella V, Giannakas T, Giannakoulis VG, Papoutsi E, Katsaounou P. Prevalence of depression, anxiety, and insomnia among healthcare workers during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun* 2020; 88:901-7.
23. Lu W, Wang H, Lin Y, Li L. Psychological status of medical workforce during the COVID-19 pandemic: A cross-sectional study. *Psychiatry Res* 2020; 288:112936.
24. Benatti B, Albert U, Maina G, Fiorillo A, Celebre L, Girone N, et al. What Happened to Patients With Obsessive Compulsive Disorder During the COVID-19 Pandemic? A Multicentre Report From Tertiary Clinics in Northern Italy. *Front Psychiatry* 2020; 11: 720.
25. North CS. Epidemiology of Disaster Mental Health. In Ursano RJ, Fullerton CS, Weisaeth ve ark (Ed) *Textbook of Disaster Psychiatry*. 2nd Ed. Cambridge, England: Cambridge University Press 2017.
26. Çaykuş Ö, Çaykuş Ö. Covid-19 Pandemi Sürecinde Çocukların Psikolojik Dayanıklılığını Güçlendirme Yolları: Ailelere, Öğretmenlere ve Ruh Sağlığı Uzmanlarına Öneriler. *ASEAD* 2020;7:95-113.
27. Alzheimer Association (2020). Coronavirus (COVID-19): Tips for Dementia Caregivers. [https://www.alz.org/help-support/caregiving/coronavirus-\(covid-19\)-tips-for-dementia-care](https://www.alz.org/help-support/caregiving/coronavirus-(covid-19)-tips-for-dementia-care)

COVID-19 PANDEMİSİNDE GÖĞÜS HASTALIKLARININ ROLÜ

Mecit Süerdem

Kitap editörleri bu bölümü yazmayı bana teklif ettiklerinde “nasıl bir yazı olmalı” konusunda oldukça düşündüm. Yaşadığımız bu trajediyi ve uzmanlık alanımızın gerçeklerini duygusal ifadeler de kullanarak ve pandemi hastanesi fonksiyonu üstlenen fakültemiz hastanesinde yaşananları da aktararak yazmaya karar verdim. Bu bölüm, aktif çalışan siz göğüs hastalıkları uzmanlarının yaşadığı ve çok iyi bildiği gerçeklerin bir kısmının sadece yazı şekline getirilmesidir. Burada sizlere yeni sözler yazma gibi bir iddiam olmayacaktır. Bölümün sonunda kitabın başlığında yer alan “gelecek öngörülerini ve yarının planlanması” nedeniyle konu ile ilintili kişisel düşüncelerime yer vereceğim. Yazar listesi içinde olmaktan gurur duyduğumu ifade ediyor ve editörlere bana verdikleri bu görev için teşekkür ediyorum.

Tarih öncesi dönemlerde atalarımız birleşerek kabileler oluşturdu ve güç birliği içinde çakmak taşı, kemik ve ağaçlardan yapılan kesici ve delici silahlar kullanarak vahşi hayvanları, çok büyük cüsseli tüylü mamutları avlayarak türlerini devam ettirdiler. Modern insanlar ise gözle görülmeyen mikroorganizmalara karşı şiddetli bir savaş içinde ve bazen tüm ileri teknolojilere rağmen savaş mikroorganizmalarının galibiyeti ile sonlanıyor. İçinde bulunduğumuz yüzyılı “virüs çağı” olarak tanımlayabiliriz. Yüzyıla başlarken 1918 yılında dünya çapında “İspanyol gribi” olarak isimlendirilen influenza salgını yaşandı. İspanyol gribi 50 milyona yakın insanı öldürdü. Günümüze kadar influenza salgınları çok sayıda ölüm nedeni oldu. 2003’te SARS, 2012’de ise MERS koronavirüs salgınlarında çok insan yaşamlarını yitirdi. Şimdi ise COVID-19 pandemisi dünyayı kasıp kavuruyor. Ekonomik ve insani yıkımlar yaşıyoruz. Bu sürecin ne kadar devam edeceği belirsiz. Geleceğimizi göremiyoruz. Biz ilaç geliştirdikçe mikroorganizmalar da hiç boş durmuyor ve direnç mekanizmalarını geliştiriyorlar. Hangi tarafın daha güçlü olduğu tartışmalı. İnsanlık bu savaşta birkaç adım geriden geliyor diyebiliriz. Göründüğü kadarı ile insanlar ile mikroorganizmalar arasındaki savaş hep devam edecek.

Göğüs hastalıkları disiplini ülkemiz sağlık tarihinde iki destansı savaşın kahramanı olmuştur. Bunlardan birincisi, sonucunda galibiyet elde ettiğimiz tüberküloz ile savaşımız, diğeri ise halen yoğun bir şekilde sürdürülen *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2) hastalığı savaşıdır. Yazının geri kalanında SARS-CoV-2 kısaca koronavirüs, virüsün neden olduğu hastalık “*coronavirus disease 2019*” ise COVID-19 olarak isimlendirilecektir.

Yirminci yüzyılın başlarında ülkemizde halk sağlığını en çok etkileyen bulaşıcı hastalıklardan en önde geleni tüberkülozdu. 1901–1923 yıllarına ait istatistiklere göre İstanbul’da tüberküloz genel ölüm oranının yüzde 15,8’ini oluşturmaktaydı (1). Tüberküloz ile ilk mücadele dernekler öncülüğünde yürütülmeye başlandı. İlk veremle savaş derneği 1918 yılında İstanbul’da kurulan Osmanlı Veremle Savaş Cemiyeti’dir. Daha sonra 1923 yılında İzmir Veremle Mücadele Cemiyeti ve Balıkesir Veremle Mücadele Cemiyeti kuruldu (2). Tüberküloz ile mücadelede başarı için en önemli unsurun dispanser açmak olduğu düşüncesinden hareketle 1923 yılında ilk Verem Savaş Dispanseri İstanbul’da açıldı (3) Takip eden kısa zaman dilimi içinde tüm ülkede verem savaş dernekleri ve dispanserlerinin sayıları hızla arttı. Ülke genelinde il ve ilçelerde kurulan dernekler ilk aşamada devletten sadece teknik yardım aldılar ve verem savaş dispanserlerine ekonomik destekler sağlayarak önemli bir misyon yüklendiler. İkinci Dünya Savaşı döneminde oluşan ağır sosyoekonomik sorunların neden olduğu tüberküloz ölümlerinde artış ile Sağlık Bakanlığı mücadeleyi doğrudan yürütmeye başladı. Günümüze kadar tüberküloz ile savaşta gönüllü dernekler her zaman savaşın içinde yer aldı ve devletin önemli bir paydaşı oldu.

İlk tüberküloz hastanesi olarak 1924 yılında Heybeliada Sanatoryumu açıldı (4). Sonraki yıllarda her coğrafi bölgede en az bir tane olmak üzere sanatoryumlar açıldı. 1949 yılında Sağlık Bakanlığı Verem Savaş İhtiare Komisyonu toplantısında, dispanserler ve sanatoryumlarda çalışmak üzere tüberküloz eğitimi almış uzman doktorların yetiştirilmesine karar verildi. Böylece eğitim kurumları içinde fitizyoloji kürsüleri açıldı. İki yıllık eğitim ile fitizyoloji bölümlerinden uzmanlıklarını alan fitizyologlar tüberküloz ile savaşmak için tüm ülkeye yayıldılar. 1955 yılında fitizyoloji bilim dalı, bütün akciğer hastalıklarını kapsayacak şekilde “Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz” adı ile ayrı bir bilim dalı olarak tanımlandı ve eğitim süresi dört yıla çıkarıldı (5). Fitizyologların ve gönüllülerin başlattığı tüberküloz savaşını daha sonra göğüs hastalıkları uzmanları devam ettirdi ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından tüm dünyaya örnek gösterilen bir başarı öyküsünün altına imzalarını attılar.

Şimdi koronavirüs pandemisi ile savaşın dinamiklerine bir göz atalım. COVID-19 hastalığı ilk olarak 29 Aralık 2019 tarihinde Çin’in Wuhan şehrinde deniz ürünleri ve canlı hayvan satan bir markette çalışan 4 kişide ve aynı günlerde bu marketi ziyaret eden çok sayıda kişide pnömoni bulguları gelişmesiyle tespit edildi (6). Hastalığın en temel özelliği tedaviye yanıt vermeyen ve solunum yetmezliği ile ölüme neden olabilen viral pnömoni geliştirmesi idi. Virüsün kişiden kişiye bulaşma oranı 2020 Ocak ayı ortalarına doğru hızla artış gösterdi. Hastalığın yol açtığı ilk ölüm 9 Ocak 2020’de bildirildi. İlerleyen zamanda pandemi dalga dalga Avrupa, Kuzey Amerika ve Asya-Pasifik’te yer alan çeşitli ülkelere çok hızlı yayıldı. 11 Mart 2020’de DSÖ tarafından küresel salgın ilan edildi (7). Ülkemizdeki ilk hasta da bu tarihte tanı aldı. DSÖ 13 Mart 2020’de koronavirüs krizinin merkez üssünün Avrupa kıtası olduğunu bildirdi (8).

Bu gelişmeler ile birlikte ülkemizde pandemi başlamadan önce lokal pandemi kurulları oluşturuldu. Bu kurullarda göğüs hastalıkları uzmanları organizasyon aşamasında önemli roller aldı. İlk dalganın yükünü karşılayacak şekilde enfeksiyon hastalıkları ile iş bölümü yapıldı. COVID-19 öncelikle akciğerleri etkilediği için, takip ve tedavide göğüs

hastalıkları uzmanları hep en önde idi. COVID-19 tanısında mikrobiyolojik tanı yönteminin sensitivitesi düşük olması ve sonuçların geç çıkması nedeniyle ilk tanıda klinik ve radyolojik tanı birlikteliğinden karar vermek daha uygundu. Dolayısıyla akciğer tomografisinin yorumlanmasında göğüs hastalıkları uzmanlarına önemli bir görev düştü. Radyologlar klinik bilgiye yeterince erişemediği için kliniği iyi bilen göğüs hastalıkları uzmanlarının radyoloji yorumları tanıda çok değerli oldu. Yoğun bakım yatış kararında ve yoğun bakım tedavilerinde hasta yönetimi göğüs hastalıkları uzmanlarınca başarıyla yapıldı. Yoğun bakım tecrübesine sahip göğüs hastalıkları uzmanları noninvaziv mekanik ventilasyon (NIMV) ve yüksek akımlı oksijen tedavisindeki (HFOT) tecrübelerini başarıyla kullanarak yoğun bakım hasta yönetiminde de önemli görevler üstlendiler. Cephenin en önünde yer alan göğüs hastalıkları uzmanları aynı zamanda en çok mesleki riske maruz kalarak hastalanan branş oldu. Hastalığın uzun dönemde akciğerde sekel lezyonlar bırakabileceği ve solunum kapasitesini azaltabileceği düşünüldüğünde pandemi sonrası dönemde hasta takibinde de göğüs hastalıkları uzmanlarının görevi devam edecektir.

COVID-19 pandemisi bir halk sağlığı krizinden çok daha fazlası olarak kabul edilmelidir. Yayıldığı her ülkeyi sarsan bu global pandeminin sağlık sınırını aşan yıkıcı ve derin izler bırakacak sosyal, ekonomik ve siyasi krizlere yol açma potansiyeli de vardır. Tüm dünya şimdiye kadar karşılaşılmamış bir pandemi ve etkileri ile karşı karşıya gelmiş durumdadır. Ülkelerin çoğunda tüm dengeler alt üst oldu, yaşam bir anda kaosa evrildi. Birçok büyük kent uzun süre hayalet şehirlere döndü ve ekonomik dengeler tamamen bozuldu. Ülkelerin bir kısmı acil pandemi planlarını devreye sokarak COVID-19 hastalığının hızlı yayılmasının önüne geçti. Tedbirlerde geciken ülkelerde ise kısa sürede trajik rakamlara ulaşan hastalar karşısında sağlık sistemleri yetersiz kaldı.

DSÖ verilerine göre tüm dünyada toplam hasta sayısı 14 Ağustos tarihi için 20.730.456, ölüm sayısı ise 751.154 olarak raporlandı (9). Aynı raporda yer alan 14 Ağustos tarihi için Sağlık Bakanlığı COVID-19 rakamları; toplam hasta sayısı 246.861, ölen hasta sayısı 5.934, iyileşen hasta sayısı 228.980, ağır hasta sayısı 656 ve tedavi alan hasta sayısı 1.226 idi (9). Ancak savaşın en ön safhasında savaşan sağlık çalışanları olarak gerçek rakamların bu verilerden çok daha yüksek olduğunu biliyoruz. Bir diğer gerçek de an itibarı ile ülkemizde ve dünyanın özellikle sosyoekonomik olarak geri kalmış bölgelerinde hastalık ile ilgili rakamların hızla artış gösteriyor olmasıdır.

Hastalığın en temel semptomları yüksek ateş, öksürme, nefes almada güçlük ve koku algısı olduğu için hastaların önemli bir oranı ilk olarak aile hekimleri ve göğüs hastalıkları uzmanlarına başvurmaktadır. Ülkemizde göğüs hastalıkları uzman sayısının Avrupa Birliği ülkelerine kıyasla olması gerekenin yarısı kadar olduğunu biliyoruz. Türkiye’de 100 bin kişiye düşen göğüs hastalıkları uzmanı 2’nin biraz üzerinde iken, Avrupa Birliği ülkelerinde sayı ortalama 4 uzman seviyesindedir. Yetersiz uzman sayısı nedeniyle pandemi döneminde kısa sürede hasta sayısının hızla artışı göğüs hastalıkları uzmanlarının iş yükünü önemli oranda artırdı ve poliklinikler ile yataklı klinikler kilitlendi. Bu sürecin ilk haftalarında hastane koridorları hastalarla dolup taşmaya başladı ve sağlık çalışanları aşırı çalışmaktan perişan düştüler. Savaşın ikinci perdesinde sağlık kurumları daha organize olmaya başladı ve ilk şokun olumsuz etkileri azaltıldı. Ancak haziran

ayında başlayan tedbirlerde gevşeme politikası nedeniyle hasta sayılarında ani bir artış gözlemlendi ve halen pandemi rakamları azalmadan devam ediyor.

Pandeminin başladığı ilk günlerden Ağustos 2020 tarihine kadar fakülte hastanemizde yuvarlatılmış rakamlarla 2500 hasta yatarak tedavi gördü. Yoğun bakım bölümünde şimdiye kadar tedavi alan hasta sayısı 400 oldu. 500 hasta ise ayaktan tanı alarak tedavilerini ayaktan sürdürmek üzere evlerine gönderildi. Bu hastaların %70'i göğüs hastalıkları kliniğimizde, diğerleri ise enfeksiyon hastalıkları bölümünde takip edildi. COVID-19 yoğun bakım hastalarının tümü Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı tarafından yönetilen genel yoğun bakım bölümünde tedavi edildi. COVID-19 şüpheli hastalar için hastanemiz dışına bir COVID-19 poliklinik çadırı oluşturuldu ve hastaların ilk başvuruları burada kabul edilmekte ve yönlendirilmeleri yapılmaktadır.

Pandemide aktif çalışan sağlık personelinde yoğun ve stresli bir iş temposu içerisinde çalışmadan kaynaklanan tükenmişlik sendromu yaygınlaşmaya başladı. Diğer yandan hastalanma ve hastalığı yakınlarına bulaştırma korkusu yaygın bir fobi yaratarak çalışanların psikolojisini olumsuz etkiledi. Böylece sadece sağlık çalışanlarını değil tüm toplumu etkileyecek şekilde fobiler listesi içine bir de "koronafobi" eklenmiş oldu. Doktor ve hemşirelerin bir bölümü küçük evler kiralarak aylarca eve gitmeden buralarda yaşadılar. Yakınları ile sadece kamerada görüşerek hasret giderdiler. Tüm tükenmişlik, bitkinlik, umutsuzluk, öfke, kaygı gibi psikolojik bozukluklara bir de özlem eklenmiş oldu. Sağlık çalışanlarının aile yakınları, eşler ve özellikle çocuklar bu süreçten çok olumsuz etkilendi. Halen bu sorunlar şiddeti ve yoğunluğu daha da artarak devam etmektedir. Hastanemizde COVID-19 hastalığının bulaştığı doktor, hemşire, sekreter ve personel sayısı şimdiye kadar 50'yi geçti ve bu sayı sürekli artıyor. Kliniğimizden bir profesör, iki uzmanlık öğrencisi, bir hemşire ve bir personel hastalandı. Profesör meslektaşımız hastalığı oldukça ağır geçirdi ve uzun süre hastanede tedavi görmek zorunda kaldı.

Pandemi döneminde eğitim kurumlarının yaşadığı en önemli sorunlardan birisi de öğrenci ve uzmanlık öğrencilerinin eğitim eksikliği oldu. Tıp fakültesi öğrencileri tıp eğitiminin mantığına çok ters bir şekilde online eğitim alıyorlar. Tıp fakültesi öğrencilerinin eğitimlerinin temeli olan pratik eğitim yapılamadı, yapılmıyor ve daha uzun bir süre yapılmayacak da. Dolayısıyla pandemi süreci sadece sağlık çalışanlarında değil öğrenciler üzerinde de ciddi kaygı ve umutsuzluk oluşturdu. Uzmanlık eğitimi alan asistanlar için de benzer durum söz konusudur. Kliniklerimiz COVID-19 hastaları ile doldurulduğu için çok kısıtlı sayıda diğer göğüs hastalarını yatırabiliyoruz. Önceden yoğun bakımımız ile birlikte 75 yataklı olan kliniğimize şu anda sadece 6 hasta yatağı ayrılabilirdi. Kış aylarında dış servislere de hasta yatırabiliyorduk ve böylece bu aylarda toplam yatak sayımız ortalama 100 civarında oluyordu. Aradaki büyük fark uzmanlık öğrencilerimizin eğitimlerinde oluşabilecek eksikliği göstermesi açısından çok önemlidir.

Şu anda sonuç olarak biz göğüs hastalıkları uzmanları değil COVID-19 uzmanları yetiştiriyoruz. Uzmanlık öğrencilerimizin tümü moralsiz, bıkkınlık içinde, mutsuz ve en önemlisi umutsuzlar. Gördüğüm kadarıyla çalışma motivasyonları büyük oranda kaybolmuş durumdadır. Özellikle geleceğimizin belirsiz olması kaygılarını çok artırıyor. Pandemi öncesi keyifle çalışan, iş üreten asistanlarımızın yüzlerindeki aydınlığın ve gözlerindeki

pırlıtının kaybolduğunu görmek şahsen beni ve tahmin ediyorum tüm öğretim üyelerini derinden etkiliyordu.

Yazımın bu bölümünde çok sayıda göğüs hastalıkları uzmanları ve uzmanlık öğrencilerinin bu süreçte yaşadığı birbirine benzer hikayelere kliniğimiz çalışanlarının aktardıkları şekilde yer vermek istedim. Böylece göğüs hastalıkları disiplininin pandemi sürecindeki zorluklarını kısmen de olsa yansıtmaya çalıştım. Fakülte hastanemiz pandeminin ilk günlerinden itibaren çok sayıda hastanın yatarak ve ayaktan tedavi aldığı bir pandemi hastanesi fonksiyonunu üstlendi. Bu nedenle öğretim üyelerimiz ve asistanlarımız büyük bir özveri ile bu savaşın ön cephesinde yer aldılar. COVID-19'da göğüs hastalıkları uzmanlık alanının rolünü yazmam teklif edildiği zaman bunu en iyi aktaracak olanların asistanlarımız olduğunu düşündüm ve dört uzmanlık öğrencisi ile bir uzmanımızdan duygu ve düşüncelerini yazmalarını istedim.

Birinci Yazı (Bu yazı bir Dr. Öğr. Üyesi tarafından kaleme alınmıştır.)

Önceleri diğer ülkelerde COVID-19 yayılımını ve pandeminin ciddiyetini görüp öğrendikçe her açıdan kaygı duymaya başladık. Mart ayında bizler de bir anda pandeminin içinde kendimizi bulduk. İlk günlerde hastanemiz ve kliniğimiz pandemi ile savaş için yeterli donanıma sahip değildi. Çok düzenli çalışan sistemimiz biranda yerle bir oldu. “Hastalar nerede yatacak ve hangi bölümler bakacak?” sorularını yanıtlamak ve bir planlama yapabilmek için çok sayıda toplantılar yapıldı ve ayrıca hızlandırılmış personel eğitimleri planlandı. Pandeminin ağırlıklı yükünü göğüs hastalıkları bölümü olarak bizler üstlendik.

Bizler hastalanmadan nasıl bu günleri geçirecektik? Geleneksel korunma yöntemleri bizleri virüs bulaşından koruyabilecek miydi? Gerekli malzemeleri nasıl temin edecektik? Çocuklarımızı ve ebeveynlerimizi nasıl hastalıktan koruyacaktık? Bizlere bir şey olursa çocuklarımız ne olacaktı? Tüm sağlık çalışanlarında olduğu gibi tüm bu düşünceler beynimizi kemiriyordu. Pandeminin başladığı ilk günlerde İstanbul'da bir göğüs hastalıkları uzmanı ile konuştuğumda 20 COVID-19 hastası takip ettiğini duyunca aklım yerinden çıkacak zannetmiştim. Ancak ironik bir şekilde kısa süre sonra bir gecede 100 PCR pozitif umreci ve yakınlarından oluşan COVID-19 hastasını hastaneye kabul edince artık amansız bir savaşın merkezine düştüğümüzü anladık. Tüm ekip olarak panik yapmaksızın işe koyulduk ve tüm gücümüzü ortaya koyduk. Halen tam bir uyum içinde aynı yoğunluk ve azimle çalışmaya devam ediyoruz. Daha çok uzun süre bu çalışma temposu içinde olacağımızı biliyoruz.

COVID-19 ile ilgili rehberleri ve bilimsel yayınları dikkatlice okuyarak takip ve tedavide mükemmeli yakalamaya çalışıyoruz. Her gelen hasta ile yeni deneyimler kazandık. Fakat hala bilmediğimiz birçok şey var. Ancak aylardır yoğun hasta takibi bizi pratik olarak çok iyi eğitti. Kendimize güvenimiz arttı ve hastalara çok daha emin yaklaşıyoruz. Göğüs hastalıkları uzmanları ve uzmanlık öğrencileri olarak pandemide üstümüze düşen görevi en iyi şekilde yaptığımızı düşünüyoruz. COVID-19 nedeni ile hastalanan veya hayatını kaybeden sağlık çalışanlarının Sağlık Bakanlığı tarafından “meslek hastalığı” olarak kabul edilmemesi bizi duygusal olarak olumsuz etkiledi. Diğer yandan performans yasasında yapılan son düzenlemede göğüs hastalıkları bölümünün tüm puanları düşürüldü.

Verdiğimiz emeğin karşılığı bu olmamalıydı. Pandemi savaşında en ön cephede savaşan bizlerin özlük haklarının geriye atılması gerçekten çok üzücü bir durumdur.

İkinci Yazı (Bu yazı bir kıdemli uzmanlık öğrencisi tarafından kaleme alınmıştır.)

Şubat ayının ikinci yarısında anlam veremediğimiz şekilde tedavide başarısız kaldığımız pnömoni hastalarımız oldu. O dönemde test imkanımız yoktu. Geriye dönük olarak bu hastaların bir kısmının kuvvetli olasılıklı COVID-19 olduğu kanaatine vardık. İlk haftalarda göğüs hastalıkları ve enfeksiyon hastalıkları dışında konuyu ciddiye alan olmadı. Hastanemizde COVID-19 servisleri kurulmaya başlandığında ilk problemlerimizi olayın ciddiyetini anlayamayan idarecilerle ve bürokrasi ile yaşadık. İlk kullanılan PCR kitleri pozitif vakaları yeterince tespit edemiyordu. Tedavinin sadece COVID-19 PCR testi pozitif vakalara verilebileceği kuralı yüzünden ilk haftamızda hastalarımıza tedavi veremedik. Bir kısmının kliniği kötüleşti ve entübasyona kadar ilerledi. Yine bazı ilaçlar için yoğun bakım şartı aranıyordu. Yoğun bakım yatağımızın dolu olduğu günlerde hastalara ihtiyacı olan ilaçları veremiyor ve servislerde takip etmek zorunda kalıyorduk. Yoğun bakım şartlarımız pandemi ile mücadelede yetersizdi. Ventilatörlerimiz sayıca azdı ve sürekli arıza veriyordu. Koruyucu malzeme temininde zorluklar yaşadık. COVID-19 servis hekimleri, hemşireleri, personelleri olarak kendi malzemelerimizi hastane dışından iş güvenliği malzemeleri satılan yerlerden temin ettik. Bu günlerde istifa ederek uzmanlık eğitimimi bırakmayı ciddi ciddi düşündüm. O günlerde Sağlık Bakanlığı istifa edecek olan personelin karşılaşıcağı yaptırımları açıkladı. Dolayısıyla bu kararımdan vazgeçtim. Olanaksızlıklar nedeniyle klinik yoğun bakımımızı kapattık ve COVID-19 yoğun bakım tedavisini Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı'na devrettik.

Ben şubat sonundan temmuzun ikinci haftasına kadar ebeveynlerim ve yakın akrabalarım ile yüz yüze hiç görüşmedim. Görüntülü aramalarla süreci geçirdim. Haziran ayına kadar umreden dönenler dışında günde birkaç pozitif vaka yakalayarak pandeminin azalacağı umuduyla çalışmaya devam ettik. Ancak hasta sayısı azalmadı. Hasta sayısında belirgin azalma olmamasına rağmen haziran ayında hızlı normalleşme politikaları devreye girince bütün personelin morali bozuldu. Üç ay boyunca hiç gevşemeyen ekiplerde dikkat ve disiplin problemleri baş gösterdi. Her birimin pandemi dışı hastalara yönelik aktif çalışmaya hızla geri döndürülmesi ve COVID-19 servislerinin azaltılması yatak sıkıntısı çekmemize neden oldu. Ramazan Bayramı sonrasında hasta sayısında ani artış ile personelde “nasıl olsa bulaşacak, kaçış yok” duygusu hakim oldu. Pandeminin ilk haftalarında günde 100 PCR testi alınıyordu. Bu testler arasından 3-5 tanesi pozitif sonuç verirse o gün hasta sayımızı çok kabul ediyorduk. Şimdi her 100 PCR testimizden 90 kadarı pozitif sonuç veriyor. Yaptığımız bütün fedakarlıkların boşa gittiğini, bu işin sonunun gelmeyeceğini düşünüyoruz. Bölümümüze iki yeni asistan arkadaşımız başladı. Göğüs hastalıkları ile ilgili yalnızca pandemi hastalarını gördüler ve öğrendiler. Onlar için üzücü bir durum. Umarım bu durum değişir ve eğitimlerindeki aksama sona erer. Sonuç olarak, önümü göremiyorum. Bir daha ne zaman normal hekimlik yapmaya dönebiliriz bilmiyorum. Tek bildiğim ve dileğim kendimizin ve sevdiğimizimizin hasta olmaması gerektiği.

Üçüncü Yazı (Bu yazı bir üçüncü yıl uzmanlık öğrencisi tarafından kaleme alınmıştır.)

Pandeminin hızla yayılması ile hastalığın bize de geleceği olasılığını düşünerek endişe ve korku duymaya başlamıştık. Endişelerimizin diğer bir önemli bir nedeni tanı ve tedavi yöntemlerinin belirsizliğiydi. Bu hastalar ilk olarak aile hekimlerine ve göğüs hastalıkları polikliniklerine gelecekti. Günde en az 120 hastanın geldiği, havalandırması yeterli olmayan poliklinik odalarımızda kendimizi korumamız mümkün değildi. Ocak ayı ikinci yarısından itibaren yüksek ateş, nefes darlığı, öksürük ve balgam çıkarma yakınmaları ile polikliniğe gelenlerin sayısında artış başladı. Hastaların COVID-19 olma olasılığı, sadece kendi sağlığımıza tehdit değil aynı zamanda ailelerimize, çocuklarımıza hastalığı bulaştırma riski nedeniyle de ciddi kaygı yaratıyordu. Çaresizliğin yarattığı travma hepimizin psikolojisini ciddi anlamda olumsuz etkiledi. Kısa zaman içinde COVID-19 hastalarımızın sayısında ciddi artış oldu. Kendimizi bir eğitim kurumunda değil pandemi hastanesinde çalışır bulduk. Ailelerden üçer beşer kişi hasta olarak geliyordu. Nöbetlerimizde sabaha kadar durmadan çalışıyoruz. Yorgunluktan oturduğumuz yerlerde uyuyup kalıyoruz. Şimdiye kadar geçen süreçte asistan arkadaşlarımızdan, hemşire, personel ve hocalarımızdan hastalananlar oldu. Toplumdaki duyarsızlığı görünce önümüzdeki süreçte hasta sayısının daha da artacağı ve bizim de hastalanacağımız endişesi içindeyiz. Pandeminin ne kadar devam edeceğini tahmin etmek mümkün değil. Belirsizlik endişelerimizi daha da artırıyor. Diğer yandan uzmanlık eğitimimiz yarım kaldı. Bu süreçte eğitim toplantılarımıza, konseylerimize süresiz ara verildi ve COVID-19 dışında çok az hasta görür olduk.

Dördüncü Yazı (Bu yazı hızlı antikor testi pozitif çıkan bir uzmanlık öğrencisi tarafından kaleme alınmıştır.)

Mart sonunda başlayan pandemi ile tüm sağlık çalışanlarının çalışma düzeni değişti. Tek değişen çalışma düzenimiz değildi. Duygularımız ve psikolojimiz alt üst oldu. Nöbet sistemine geçildi, böylece hastanede daha az vakit geçirir olduk. Ancak hastanede kendimizi nasıl koruyacağımızı tam olarak bilemiyorduk ve endişe içindeydik. Yataklı kliniğimiz kapatılarak pandemi bölümleri içine dahil edildi. İki yılımı geçirdiğim servisim biranda yok oldu. Kısa sürede hastanemiz COVID-19 hastaları ile doldu. Tüm yükü bizler, enfeksiyon hastalıkları ve yoğun bakım hastaları için de Anestezi ve Reanimasyon bölümleri almıştı. Hızlıca düzenli bir çalışma temposu oluşturduk. Birbirimize sürekli olarak korunmayı hatırlatıyorduk.

Bir gün hastane personelleri için hızlı antikor testi yapılıyordu. Nöbet çıkışı ben de testimi verdim ve eve döndüm. Hastaneden bir telefon geldi ve hızlı antikor testimin pozitif olduğunu öğrendim. Hiç semptomum yoktu. Ancak semptomsuz çok sayıda tomografi bulgusu olan hasta görmüştük. Ağlayarak hastaneye geldim ve PCR örneği verdim. Sonucum çıkana kadar geçen zaman benim için çok sıkıntılıydı. Sonuç negatif gelince çok rahatladım. Bu süreçte hastaların duygularını çok iyi anladım. Şu anda hastalanma endişesine ek olarak eğitimimiz ne olacak ve eski normale nasıl döneceğiz soruları ile yoğun tempoda çalışmaya devam ediyoruz.

Beşinci Yazı (Bu yazı yeni göreve başlayan bir uzmanlık öğrencisi tarafından kaleme alınmıştır.)

Uzmanlık eğitimime başladığım mayıs ayı içinde kendimi COVID-19 kliniğinde nöbetçi olarak buldum. Ne yaşayacağımı ne ile karşılaşacağımı bilmemek beni oldukça ürkütmüştü. Kağıt üstünde tercih yapmakla o tercihi yaşamamanın bambaşka şeyler olduğunu işte o an ilk kez anlamış oldum. Bir yanda “pandemi döneminde göğüs hastalıkları yazılır mı?” diyen insanlar diğer tarafta kendi seçimlerim, isteklerim ve korkularım vardı. Tüm duygular birbirine girdi her şey karmakarışıktı. Bir yandan arkadaşlarıma yardımcı olmak ve işin içinde aktif olmak istiyor, diğer yandan aileme, sevdiğime, kendime bir şey olursa korkusu yaşıyordum. Bu endişelerin ötesinde nasıl bir eğitim alacaktım?

Yıllardır insanlar doğaya hayal bile edilemeyecek seviyede hasar verdi. Pandemi başlangıcında uygulanan sokağa çıkma yasağı döneminde doğa sanki kendini yenilemeye başlamıştı. Bu bende bir umut ışığı oluşturdu. Artık insanlar kendilerine ve çevrelerine daha bir özen göstereceklerdi. Ama Haziran ayında normalleşme süreci başlar başlamaz her şey aniden eski düzenine döndü. Sanki salgın hastalık tamamen bitmişti. İnsanlar tamamen pandemi öncesi normal hayatlarına hızlı bir şekilde dönüş yaptılar. Gördüklerime inanmıyordum. Sakin kişiliğime rağmen çok sinirliydim, çileden çıkmıştım ve büyük bir hayal kırıklığı yaşıyordum. Tüm bu insanlar için aylarca sağlık çalışanları olarak bunca emek vermiştik. Nöbetlerde yaşadıklarımızı, hastaları iyileştirmek için yaşadığımız zorlukları, ailelerinden ve çocuklarından haftalarca ayrı kalan asistan arkadaşlarımızı hatırladıkça öfkem daha da büyüyordu. Sonra tüm umudumu yitirdim ve depresyona girdim.

Gelecek Öngörülerini ve Yarının Planlanması

Dünyada hiçbir sağlık sisteminin böylesi bir salgına tam anlamıyla hazır olmadığını rahatlıkla söyleyebiliriz. Türkiye'nin sağlık sistemi de ne yazık ki birçok başka örnekten daha iyi durumda değildir. Kısa bir süre içinde salgını önleyemeyeceğiz. Bu nedenle yapabileceğimiz en iyi iş salgının büyümesini ve sağlık sistemimizin gücünün ötesine taşınmasını engellemek olacaktır. Aşı veya ilaç çalışmalarının sonuçları pandemiyi geleceğini belirleyecektir. Ancak görünen gelecek pandemiyi daha çok uzun süre etkisini sürdüreceğidir. SARS-CoV-2'nin akrabası olan diğer koronavirüs (SARS – MERS) salgınlarında olduğu gibi hastalığın kısa sürede kontrol edileceği yüksek olasılıklı görünmemektedir. Yeni anormal normalimiz ile yaşamaya ve çalışmaya devam edeceğiz. Ancak bu sürdürülebilir bir çalışma temposu olarak görünmemektedir. Önümüzdeki süreçte yapılması gerekenlerle ilgili öngörülerimi aşağıda maddeler şeklinde belirtmeye çalıştım. Bu listenin çok daha zenginleştirilebileceğine eminim.

- Sağlık Bakanlığı koruma tedbirleri sıkı uygulanmalı, cezalar artırılmalı ve sıkı bir disiplin uygulanmalı.
- Toplumun eğitimi için her türlü araç çok etkin kullanılmalı.
- Pandemi ile ilgili bilgileri topluma aktarmada tamamen şeffaf davranılmalı.
- Sağlık sistemi erken teşhis, erken raporlama, erken izolasyon ve erken tedavi için planlanmalı ve realize edilmeli.
- Pandemiye önemli yükünü göğüs hastalıkları ve enfeksiyon hastalıkları uzmanları üstüne yıkmak çok adil bir sağlık politikası olamaz. Diğer branşlardaki hekimlere de eğitim verilerek onlar da işe sokulmalı.

- COVID-19 dışı yatak sayısı artırılmalı. Bunun bir yöntemi eğitime ara verilmiş olan üniversitelerdeki öğrenci yurtları genel durumları kötü olmayan hastalar için pandemi hastanelerine çevrilebilir.
- Tıp fakültesi hastanelerinin kısa sürede pandemi hastanesi olmaktan çıkarılması tıp eğitimi için şart görünüyor.
- Uzmanlık öğrencileri için Sağlık Bakanlığı ve uzmanlık dernekleri paydaşlığı şeklinde yapılandırılmış ve sürdürülebilir düzenli online eğitimlere geçilmeli.
- Sağlık çalışanları için gerektiğinde klinik psikologlardan yardım alınmalı ve online terapilere geçilmeli.
- Rasyonel göğüs hastalıkları uzman gücü planlaması yapılmalı ve bu planın gerekleri realize edilmeli.
- Sağlık hizmetleri büyük oranda devletleştirilmeli ve özel kuruluşların sayısı artırılmamalı.
- Ne zaman biteceğini öngöremediğimiz koronavirüs pandemisi ve gelecekteki olası pandemiler nedeniyle mikrobiyoloji laboratuvarlarının nitelikleri ve sayıları artırılmalı.
- Yerli ilaç sanayimiz COVID-19 ilaçlarını yeterli sayıda üretebilmeli.
- Koruyucu malzeme üretimimiz ihtiyacımızı karşılayacak seviyede olmalı.
- Ülkemizde yoğun bakım yatak sayısının yeterli olduğunu biliyoruz. Ancak yoğun bakım uzman sayısının artırılması gerekiyor.
- Yoğun bakım yatak sayımız ne kadar yüksek olursa olsun, virüs çok hızlı yayılırsa yoğun bakım yatak sayımız bu hastalara yetmeyecektir. Bu durumda hızla normal yatakları yoğun bakım yatağına çevirmemiz gerekecektir. “Yoğun bakım yatak sayısını arttırabilme kapasitesi” olarak isimlendirilen bu uygulama gelecek planları arasına alınmalı.
- Hemşire sayımız Avrupa birliği ülkelerinin çok gerisindedir. Hemşire sayımız artırılmalı.
- Yoğun bakım için gerekli olan tüm ekipmanların ülkemizde üretimi teşvik edilmeli ve dışa bağımlılıktan kurtulmalıyız.

KAYNAKLAR

1. Unat EK. Osmanlı İmparatorluğunun Son 40 Yılında Türkiye'nin Tüberküloz Tarihçesi. Cerrah-pasa Tıp Fakültesi Dergisi 1979;10:274.
2. Tuğluoğlu F. Cumhuriyetin İlk Döneminde Verem Mücadelesi ve Propaganda Faaliyetleri”, İstanbul Üniversitesi Atatürk İlkeleri ve İnkılap Tarihi Enstitüsü, Yakın Dönem Türkiye Araştırmaları Dergisi 2008;13-14:1-26.
3. Verem Savas Dernekleri ve Dispanserleri. Türkiye Ulusal Verem Savası Derneği Neşriyatı, İstanbul 1954, s.9.
4. Tekin AC. 1939-1950 Yılları Arasında Türkiye’de Veremle Mücadele Faaliyetleri. Journal of Universal History Studies (JUHIS) 2018;1:1-21.
5. <https://tip.sbu.edu.tr/Akademik/GogusHastaliklariAnabilimDali>.
6. 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; 382:1708-20.

7. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19-11---march-2020>.
8. <https://www.aa.com.tr/tr/dunya/dso-avrupa-artik-koronavirus-krizinin-merkez-ussu-hali-ne-geldi/1765444>
9. <https://covid19.saglik.gov.tr/> (Erişim: 14 Ağustos 2020)

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 bağlanırlar 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), granülomatöz 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 karıştırılabilir 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 fibroze 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 fibroze 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.

COVID-19 PANDEMİSİNDE GİRİŞİMSEL BRONKOLOJİ ÜNİTESİ VE İNVAZİV İŞLEMLER

Semra Bilaçeroğlu

Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2), 2019'da başlayan pandemik coronavirus hastalığını (COVID-19) oluşturan virus olup, çoğunlukla *büyük damlacıkların inhalasyonu veya fomitelere (kontamine zemin ve objelere) temas* ile bulaşır ve yayılır. Ancak aerosol oluşturan işlemlerde (bronkoskopi, entübasyon, üst gastro-intestinal endoskopi, üst hava yolu ve trakeostomiye içeren otolaringolojik işlemler) yer alan sağlık çalışanları, *aerosol* ile bulaşan SARS-CoV-2 enfeksiyonu riski de taşır. Toplumdaki prevalans arttıkça, enfeksiyöz aerosol asemptomatik hastalardan da alınabilir (1,2).

Bazı ülkelerdeki solunum hastalıkları ve bronkoloji dernekleri [Chinese Medical Association-Respiratory Branch, American Association for Bronchology and Interventional Pulmonology (AABIP), Deutsche Gesells für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP), Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), Asociación Argentina de Broncoesofagología (AABE), CHEST ile birlikte AABIP, British Thoracic Society (BTS)] COVID-19 pandemisi sırasında bronkoskopik işlemlerle ilgili öneriler ve rehberler yayınlamışlardır. Ancak bu rehberlerde, hızlı değişiklikler görülen bu pandemi ortamında kime bronkoskopi yapılacağı ve nasıl emniyetli yapılacağı konusunda netleşmemiş önemli noktalar vardır. Bunun sebebi, COVID-19 döneminde bronkoskopik işlemlere özgül veri ve kanıtların henüz yeterli düzeyde birikmemiş olmasıdır. Önerilerin çoğu, daha önceki SARS, *Middle East Syndrome* (MERS) ve influenza salgınlarındaki gözlemlerden çıkarılan uzman görüşleridir (3-10). Bu bölümde, adı geçen rehberlerin bronkoskopik işlemler konusundaki önerileri değerlendirildikten sonra birleştirilerek, bilinen ya da şüpheli COVID-19 bulunmayan (Tablo 1) ve bulunan hastalar için (Tablo 2) ayrı ayrı verilmiştir.

Derneklerin Başlıca Ortak Önerileri

- Acil ve aciliyet gelişme olasılığı düşük tüm hastalarda *elektif işlemler ertelenmelidir* (Tablo 3).
- Enfeksiyöz aerosol maruziyetini azaltmak ve kişisel koruyucu ekipman kullanımını en aza indirmek amacıyla, işlemde yer alan *ekipteki kişi sayısını sınırlı tutmak* gerekir.
- Yararının belirsizliği ve işlemde yer alacak sağlık çalışanları için riskleri nedeniyle, nazofaringeal veya başka örnekte *SARS-CoV-2 testi pozitif veya klinik-rady-*

olojik şüpheli COVID-19 olgularında, aciliyet yoksa tüm bronkoskopik işlemler, rölatif kontrendikasyon olarak değerlendirilmeli ve ertelenmelidir.

- *Ertelenemeyen acil veya daha sonra aciliyet gelişebilecek SARS-CoV-2 testi pozitif hastalardaki işlemlerde yer alan tüm sağlık personeli infeksiyöz aerosol inhalasyonu, büyük damlacık inhalasyonu ve/veya kontamine yüzeye temas yoluyla enfekte olma riski taşır. Bu sebeple, işlem öncesi, sırası ve sonrasında tam kişisel koruyucu ekipman (N-95, FFP2, FFP3 veya güçlü hava temizleyici respiratör, yüz siperliği, önlük, eldiven, başlık) kullanmaları gereklidir.*
- *Akciğer kanseri tanı ve evrelemesi için yapılacak bronkoskopik işlemler, ertelenmemeli (Tablo 3) ve bronkoskopi, tam kişisel koruyucu ekipman kullanılarak yapılmalıdır.*

Ancak işlemlerin ertelenmeden yapılmasında aşağıdaki faktörlerin de dikkate alınması önem taşır.

- Lokal kaynakların (kişisel koruyucu ekipman, COVID-19 testi ve tedavi için ek kaynaklar, vb.) mevcudiyeti ve yeterliliğine bağlı lokal stratejiler geliştirilmelidir.
- Özellikle kaynakları tükenmiş hastanelerde, kaynakları COVID-19 hastalarına ayırmak için, COVID-19 negatif kanser hastaları tanılmalı ve terapötik işlemlerin yapılabileceği diğer merkezlere sevk edilmelidir.
- Bronkoskopik işlemi ertelememe çabası ile kalite, emniyet, etkinlik ve hasta tercihi arasında denge kurulmalıdır.
- İyileşmiş kesin COVID-19 hastalarında bronkoskopi yapmak için, aşağıdaki faktörleri değerlendirmek gerekir:
 - İşlemin ne denli endike olduğu,
 - COVID-19 infeksiyonunun ciddiyeti,
 - Semptomların rezolüsyonundan sonra ne kadar süre geçtiği

Kanıtla dayalı olmamakla birlikte, genellikle semptomların rezolüsyonundan en az 30 gün sonrasına dek beklemek ve 24 saat arayla alınan iki ardışık nazofaringeal sürüntüde yapılan SARS-CoV-2 RNA testinin negatif olduğunu görmek önerilir (8,10).

COVID-19 PANDEMİSİNDE GİRİŞİMSEL BRONKOLOJİ ÜNİTESİ VE İNVAZİV İŞLEMLER

Tablo 1. Kesin veya şüpheli COVID-19 bulunmayan hastada tanısal ve terapötik bronkoskopik işlemler için öneriler (3-9).

Düzenleme	Öneriler
Triaj	
Aciliyet	Elektif işlemleri ertele
Tarama	Ateş, semptomlar, asemptomatik ve/veya hasta temaslılar, seyahat öyküsü
İşlem	
Ortam	Mümkünse, negatif basınçlı odada işlemi yap
Ekip	İşleme katılan personel sayısını sınırla
Hastaya maske	Entübe değilse, cerrahi maskedeki kesiden transnazal/transoral yaklaşım Entübe ise, endoskopi maskesi ile, entübasyon tüpü içinden yaklaşım Ağzın aspirasyon kateteriyle sürekli aspirasyonu
KKE	N95, FFP3 veya FFP2 respiratör, gözlük, eldiven, önlük, başlık Yetersizse, N95/FFP3 günlük olarak tekrar kullanılabilir N95/FFP3 tekrar kullanılıyorsa, yüz siperliği kullan
Anestezi	Aerosol oluşturan lidokain, vb. kullanma Öksürüğü azaltmada sedasyon veya genel anestezide paraliziyi değerlendir
Yaklaşım	Uygunsa rijid bronkoskopiden kaçın
Ventilasyon	İleri havayolunda, kapalı devre ventilasyon kullan; jet ventilasyondan kaçın
İşlem sonrası	
Bronk. dezenf.	Konsensus yok
Oda dezenf.	Konsensus yok

KKE: kişisel koruyucu ekipman, bronk.: bronkoskopi, dezenf.: dezenfeksiyonu

Tablo 2. Kesin veya şüpheli COVID-19 hastasında tanısıl ve terapötik bronkoskopik işlemler için öneriler (3-9).

Düzenleme	Öneriler
Trijaj Olası endikasyonlar	Sonuçsuz ve negatif noninvaziv COVID-19 testi Tedaviyi değiştirecek diğer solunumsal hastalık şüphesi İmmün bozukluk, vb. Süperenfeksiyon şüphesi Lober/tüm akciğer atelektazisine yol açan mukus tıkaçı Trakeostomiye kolaylaştırmak Hayat kurtarıcı/acil girişim gerektiren durum Ciddi hemoptizi Ciddi santral havayolu obstrüksiyonu/stenozu Yabancı cisim
İşlem Ortam Ekip Hastaya maske KKE Anestezi Ekipman Yaklaşım Ventilasyon	Negatif basınçlı oda Sadece gerekli personel (sınırlı sayıda personel) Entübe değilse, cerrahi maskedeki kesiden transnazal/transoral yaklaşım Entübe ise, endoskopi maskesiyle, entübasyon tüpü içinden yaklaşım Ağzın aspirasyon kateteriyle sürekli aspirasyonu N95, FFP3 veya güçlü hava temizleyici respiratör (PAPR) Yüz siperliği, koruyucu gözlük veya tam yüz maskesi Koruyucu önlük, eldiven, başlık Öksürüğü kes (sedasyon / genel anesteziye paraliziyile) Atomize lidokain kullanma Varsa, bir kez kullanılıp atılan ekipman kullan Rijid bronkoskopiden kaçın Fleksibl bronkoskop giriş/çıkışını en aza indir İleri havayolunda kapalı devre ventilasyon kullan Jet ventilasyondan kaçın
İşlem sonrası Bronk. dezenf. Oda dezenf.	Standart yüksek düzeyde dezenfeksiyon Hava sirkülasyon süresi belirle (lokal düzenlemeye göre) Oda ve içeriğinin yoğun dezenfeksiyonu (<i>terminal clean</i>) Hasta ve sekresyonla temaslı yüzeylerin sterilizasyonu

KKE: Kişisel koruyucu ekipman; Bronk.: bronkoskopi; dezenf.: dezenfeksiyonu.

Tablo 3. Bronkoskopik işlemlerde aciliyet (8,10).

Acil	Aciliyet gelişebilecek	Acil olmayan
Semptomatik santral hava yolu obstrüksiyonu (mukus tıkaçı, kitle, vb.)	Malignite şüpheli pulmoner kitle	Hafif düzeyde santral hava yolu stenozu veya obstrüksiyonu
Semptomatik, orta-ciddi santral hava yolu stenozu	Malignite şüpheli hiler / mediastinal lenfadenopati	Sekresyonların temizlenmesi
Masif hemoptizi	Yabancı cisim aspirasyonu	Kronik interstisyel akciğer hastalığı
Stent migrasyonu	İmmünitesi bozuk hastada pulmoner infeksiyon şüphesi	Acil tedavi gerektirmeyen sarkoidoz yüksek olasılığı
	Tüm akciğer lavajı	Kronik infeksiyon (mikobakteriel, vb.)
	Hafif-orta hemoptizi	Bronşial termoplasti
		Bronkoskopik akciğer volüm küçültme
		Trakeobronkomalazinin değerlendirilmesi
		Kronik öksürük



Şekil 1. Hasta entübe değilse, cerrahi bir maskeyle hastanın burnu ve ağzı kapatılıp, maske üzerinde yapılan küçük bir kesiden girilerek, transnazal veya transoral fleksibl bronkoskopi uygulanabilir.

İnfeksiyöz Aerosollere Karşı Koruyucu Önlemler

- COVID-19 salgını olan bir toplumda COVID-19 şüphesi taşıyan tüm hastalarda, (asemptomatik olanlar da dahil) işlem öncesi, *lokal olarak varsa*, öncelikle *nazofaringeal örnekte PCR testi* yapılması önerilir.
 - Eğer olası COVID-19 ve/veya diğer hastalığın *linik yönetimini değiştirebilecek ise*, COVID-19 tanısı için ek örnek olarak endotrakeal aspirasyon veya bronkoskopi ile bronkoalveoler lavaj örneği alınabilir.
- COVID-19 salgını bulunan bir toplumda, *asemptomatik hastalar da dahil*, COVID-19 saptanan veya şüpheli ya da şüpheli olmayan tüm hastalara yapılacak bronkoskopik işlemlerde, *respiratör düzeyinde (N-95, FFP2, FFP3 veya güçlü hava temizleyici respiratör-PAPR ile) solunumsal korunma* sağlanmalı ve işlem sonrasında N95, FFP2 ve FFP3 respiratörler uygun şekilde atılmalıdır.
- Mümkünse, işlemler *negatif basınçlı odalarda* yapılmalıdır.
- Öksürük veya hapsirik sonrası virüsle kontamine olabilecek *nebülizatör ve atomizer gibi aerosol üreten cihazların kullanımından kaçınılmalıdır*.
- Aerosol üreten yüksek akımlı ve yüksek-basınçlı koşulları azaltmak amacıyla *açık rijid bronkoskopiden, jet ventilasyondan ve kapalı ventilasyon devresinin kesilmesinden (bronkoskopun çıkarılıp yeniden hava yoluna ilerletilmesi, vb.) kaçınılmalıdır (3-10)*.



Şekil 2. Hasta entübe edilecek veya entübe ise, ventilasyona izin verip hava kaçağını önleyen bir endoskopi maskesi kullanılarak, üzerindeki özel yapılmış porttan girilip hem entübasyon hem de fleksibl bronkoskopi yapılabilir.

Damlacık Bulaşmasına Karşı Önlemler

- *Cerrahi bir maskeyle hastanın burnu ve ağzı kapatılıp, maske üzerinde yapılan küçük bir kesiden girilerek, transnazal veya transoral fleksibl bronkoskopi uygulanabilir.*
- Öksürük farmakolojik olarak en aza indirilmelidir.
- Bulaşmayı engelleyecek tüm tamamlayıcı *kişisel koruyucu ekipmanın (önlük, eldiven, yüz siperliği, göz koruyucu, başlık)* kullanılması gerekir (3-10).



Şekil 3. Hastaya yakın bölümü maske altında tutulan aspirasyon kateteriyle, maske kaldırılmadan, ağız sürekli aspire edilmelidir (aspirasyon kateteri okla gösterilmiştir).

Fomitlerden (Kontamine Yüzey ve Objelerden) Bulaşmayı Azaltmak İçin Önlemler

- Mümkünse, bilinen COVID-19 hastalarında *tek kullanımlık bronkoskop* kullanılabilir.
- Solunumsal sekresyon ve damlacıklarla kontamine olabilecek *yüzeyler sterilize edilmelidir.*
- Kişisel koruyucu ekipman *uygun şekilde giyilmeli, çıkarılmalı ve atılmalıdır.*
- *El hijyeni* konusunda titiz ve dikkatli olunmalıdır.

Ancak işlem sonrası *optimal dekontaminasyon* konusunda ciddi boyutta bilgi ve kanıt yetersizliği söz konusudur (3-10).

COVID-19 Hakkında Öğrenilenler ve Gelecek İçin Öngörü ve Planlamalar

Global olarak ciddi morbidite ve mortaliteye yol açmış ve açmaya devam eden COVID-19 pandemisinde, bronkoskopiye özgül gözlemsel ve kanita dayalı veriler yetersiz olup, bu verilere gereksinim büyüktür. Ulusal ve uluslararası bronkoloji dernekleri, birlikte

çalışarak araştırmalar yapmalı ve üyelerine en kapsamlı ve güncel önerileri sağlamalıdır- lar.

Bu yazıdaki tavsiye ve öneriler, özellikle ön saflarda çalışan hekim ve diğer sağlık çalışanlarının sıklıkla karşılaşabilecekleri ve ivedilikle yanıtlanması gereken durumlara yöneliktir (4,8,10).

Önerilerin Zayıf Yönleri:

- Genel olarak öneriler için güçlü ve doğrudan kanıtların azlığı, tüm insanlık için yeni olan bu hastalıkta çok şaşırtıcı değildir; klinik deneyim ve sonuç verilerini toplayıp hızla yaymada, çok merkezli ve çok uluslu iş birliğinin önemini ortaya koymaktadır. Uzmanlık dernekleri bu konuda önemli rol oynayabilir, iletişim ağı ve çalışma gruplarını bu ve bundan sonraki yeni pandemilerde kullanabilir, görevlendirebilirler.
- Pandemiye durumun ivediliği nedeniyle, önerilerde önemli bazı sorulara yanıtlar atlanmış olabilir. Bilgi, gerekli olduğu zamana yetişecek hızda olmalıdır; bu da az kapsamlı bir öneri paketi ile sonuçlanabilir.
- Sınırlı sürede hazırlanmaları gerektiği için, PICO soruları ve literatür için bağımsız paralel araştırma yapılamamış olabilir (8,10).

Önerilerin Güçlü Yönleri:

- Bronkoscopist ve girişimsel pulmonolog, enfeksiyon hastalıkları uzmanları, yoğun bakım uzmanları, solunum terapistleri, vb.'den oluşan multidisipliner bir panel tarafından oluşturulmaları,
- Hazırlanmalarındaki güçlü metodoloji (PICO soruları oluşturulması, literatürün onaylanmış araçlarla değerlendirilmesi ve grupdüşünü en aza indirgeyerek uzlaşa oluşturulması),

Öneriler, genel bir rehber olarak kullanılıp, yerel şartlara ve kaynaklara göre ancak tıbbi kurallara uyacak şekilde uyarlanmalıdır. Ayrıca, gelecekte yeni kanıtlar ortaya çıkınca, bu öneriler güncellenmelidir (4,8,11).

COVID-19 pandemisi, sadece COVID-19 şüpheli veya kanıtlanmış hastalardaki bronkoscopiye yaklaşımı değil, COVID-19 şüphesi olmayan hastalarda bile başka endikasyonlar için bronkoscopiye yaklaşımımızı da etkilemelidir. Bunun için, veri toplanması ve analizi yansıra, olasılık ve sonuçları da değerlendirip zamanında ve akılcı karar vermek gerekecektir. COVID-19 döneminde, tüm bronkoscopi uygulamalarında değişiklikler yapılması kesinlikle gereklidir. Bu değişiklikler üzerinde çalışırken, altta yatan epidemiyolojik kavramlar ile birlikte yönetim-karar stratejilerini kullanarak, bronkoscopi ünitesi ve yoğun bakımda bronkoscopi, trakeostomi ve plevral işlemler için aciliyet/öncelik sırası belirlenmeli, çalışma algoritması ve check list oluşturulmalı ve detaylı işlem öncesi planlama yapılmalıdır (11-17).

COVID-19 kanıtlanmış ya da şüpheli bir hastada, bronkoscopi ve diğer invaziv işlemleri, sadece COVID-19 tanısını konfirme etmek için uygulamaktan kaçınmak akılcıdır. Bronkoscopi öncesi COVID-19 için 3 nazofaringeal/orofaringeal sürüntüde PCR testi ile

COVID-19 PANDEMİSİNDE GİRİŞİMSSEL BRONKOLOJİ ÜNİTESİ VE İNVAZİV İŞLEMLER

IgM ve IgG serolojisi negatif olan, klinik-radyolojik COVID-19 şüpheli hastaların bronkoskopiye alınan bronkoalveoler lavaj sıvısında PCR pozitifliği saptanmamıştır (18). Tanısal sorun, başka hastalık şüphesi ve/veya tedavi için gereklilik durumunda, *sağlık çalışanlarının infekte olma riski ile hastanın işlemde ne denli yararlanacağı*, çok iyi tartılmalıdır. Yarar/risk oranı yüksek ise, *işlem öncesi hazırlık, tüm gerekli koruyucu önlemler ve işlem sonrası dekontaminasyon* kurallarına titizlikle uyulması koşuluyla, işlem yapılabilir (18-22).

Yoğun bakımda yatan kesin veya şüpheli ağır COVID-19 hastalarında, COVID-19 veya diğer infeksiyon tanısı için bronkoskopiyle balgam, bronş veya bronkoalveoler lavaj sıvısı almak ve diğer invaziv işlemler hasta, sağlık çalışanları ve genel toplum için yararlı olabilir. Ayrıca, bu kritik hasta grubunda bronkoskopi, visköz mukusu aspire ederek ventilasyonu iyileştirmek, entübasyonu veya trakeostomiye kolaylaştırmak, santral hava yolu stenozu/obstrüksiyonu veya ciddi hemoptizi palyasyonu sağlamak için terapötik amaçlı kullanıldığında morbidite ve mortaliteyi azaltabilir. Ancak, bu işlemler *sadece hastalık yönetiminde yararlı olabileceyse, acil durumlarda ve seçici olarak yapılmalı*, rutin olarak kullanılmamalıdır (23,24).

COVID-19 bulunmayan veya şüphesi olmayan solunum hastası grubuna da COVID-19 hastalarına gösterilen sağlık bakımı standartları verilmesine özen gösterilmeli, acil ve aciliyet kazanabilecek işlemler geciktirilmemelidir (12,13,22,25,26). Ancak, akciğer kanseri tanılı/şüpheli hastalarda, *hastalık evresine göre bir tanı/tedavi yönetimi stratejisiyle*, tanısal ve evreleme amaçlı bronkoskopi sayısı en aza indirilirken (12,13,22), sağlık çalışanlarına bulaşmayı önlemek amacıyla işlemin emniyeti en yüksek düzeye çıkarılmalıdır (12,13,25). COVID-19 pozitifliği veya şüphesi bulunmayan hastaların içinde, asemptomatik veya hafif/erken dönemde COVID-19 pozitif hastaların da olabileceği akıldan çıkarılmamalıdır. Çünkü toplumdaki gerçek asemptomatik infeksiyon oranları bilinmemektedir ve önemli düzeyde olabilir. Bu sebeple, *lokal kaynaklar izin veriyorsa*, bronkoskopi yapılan tüm hastalarda rutin bronş lavajı veya bronkoalveoler lavaj sıvısının COVID-19 PCR testine gönderilmesi akılcı yaklaşım olur (12,26).

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Modes of transmission of virus causing COVID-19: implications for IPC precaution recommendations. <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/modes-oftransmission-of-virus-causing-covid-19-implications-for-ipcprecaution-recommendations>. (Erişim: 1 Nisan 2020).
2. Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/infection-control.html>. (Erişim: 1 Nisan 2020).
3. Interventional Respiratory Group, Respiratory Branch, Chinese Medical Association. Expert consensus for bronchoscopy during the epidemic of 2019 novel coronavirus infection (trial version). Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi 2020; 43: E006. <https://doi.org/10.3760/cma.j.isn.1001-0939.2020.0006>.
4. Wahidi MM, Lamb C, Murgu S, Musani A, Shojaee S, Sachdeva A, et al. 2020 AABIP statement on COVID-19 infections; March 19th updates [Internet]. 2020. <https://aabronchology.org/2020/03/12/2020-aabip-statement-onbronchoscopy-covid-19-infection/> (Erişim: 26 Mart 2020).

5. Darwiche K, Ross B, Gesierich W, Petermann C, Huebner R. Empfehlungen zur Durchführung einer Bronchoskopie in Zeiten der COVID-19-Pandemie [Internet]. 2020. https://pneumologie.de/fileadmin/user_upload/Aktuelles/2020-03-21_DGP_Bronchoskopie_Covid-19.pdf
6. Cordovilla R, Alvarez S, Llanos L, Cases E, Ares AN, Perez DD, et al. Recomendaciones SEPAR deE consenso sobre el uso de la broncoscopia y la toma de muestras de la via respiratoria en pacientes con sospecha o con infeccion confirmada por COVID-19 [Internet]. 2020. https://drive.google.com/file/d/1xv8KSt6YNIT-CCZWDap4L1OP7zRUWhHA/view?usp=drive_open&usp=embed_facebook
7. Asociación Argentina de Broncoesofagología. RECOMENDACIONES Asociación Argentina de Broncoesofagología (AABE) basados en la Wold Association for Bronchology and Interventional Pulmonary WABIP para el manejo de pacientes con COVID 19 en situación de pandemia [Internet]. 2020. <http://www.broncoscopia.org.ar/recomendaciones-asociacion-argentina-de-broncoesofagologia-aabebasados-en-la-wold-association-for-bronchology-and-interventionalpulmonary-wabip-para-el-manejo-de-pacientes-con-covid-19-ensituacio/Respirology> (Erişim: 26 Mart 2020).
8. Wahidi MM, Shojaee S, Lamb CR, Ost D, Maldonado F, Eapen G, et al. The use of bronchoscopy during the coronavirus disease 2019 pandemic- CHEST/AABIP guideline and expert panel report. *Chest* 2020; S0012-3692(20)30850-3.
9. Baldwin DR, Lim WS, Rintoul R, Navani N, Fuller L, Woolhouse I, et al. BTS recommendations for day case bronchoscopy services during the COVID-19 pandemic Version 2: Services during the restoration and recovery COVID-19 endemic phase. May 11, 2020. [https://www.brit-thoracic.org.uk/about-us/covid-19-information-for-the-respiratory-community/file:///C:/Users/Asus/Downloads/Bronchoscopy%20services%20during%20the%20COVID%20pandemic%20\(7\).pdf](https://www.brit-thoracic.org.uk/about-us/covid-19-information-for-the-respiratory-community/file:///C:/Users/Asus/Downloads/Bronchoscopy%20services%20during%20the%20COVID%20pandemic%20(7).pdf)
10. Lentz RJ, Colt H. Commentary- Summarizing societal guidelines regarding bronchoscopy during the COVID-19 pandemic. *Respirology* 2020; 2:574-7.
11. Ost DE. Bronchoscopy in the age of COVID-19. *J Bronchol Intervent Pulmonol* 2020; 27:160-2.
12. Steinfort DP, Herth FJF, Irving LB, Nguyens PT. Safe performance of diagnostic bronchoscopy/EBUS during the SARS-CoV-2 pandemic. *Respirology* 2020; 25:703-8.
13. Pritchett MA, Oberg CL, Belanger A, De Cardenas J, Cheng G, Nacheli GC, et al. Society for Advanced Bronchoscopy Consensus Statement and Guidelines for bronchoscopy and airway management amid the COVID-19 pandemic. *J Thorac Dis* 2020; 12:1781-98.
14. Gildea TR, Abdelmalak B. Bronchoscopy challenges during the COVID-19 pandemic. *Cleve Clin J Med* 2020; 10.3949/ccjm.87a.ccc054.
15. Luo F, Darwiche K, Singh S, Torrego A, Steinfort DP, Gasparini G. Performing bronchoscopy in times of the COVID-19 pandemic: Practice statement from an international expert panel. *Respiration* 2020; 99:417-22.
16. Mecham JC, Thomas OJ, Pirgousis P, Janus JR. Utility of tracheostomy in patients with COVID-19 and other special considerations. *Laryngoscope* 2020; 10.1002/lary.28734.
17. Vargas M, Russo G, Iacovazzo C, Servillo G. Modified percutaneous tracheostomy in COVID-19 critically ill patients. *Head Neck* 2020; 42:1363-6.
18. Ora J, Puxeddu E, Cavall F, Giorgino FM, Girolami A, Chiocchi M, et al. Does bronchoscopy help the diagnosis in COVID-19 infection? *Eur Respir J* 2020; 56: 2001619.
19. Marando M, Tamburello A, Gianella P. False-negative nasopharyngeal swab RT-PCR assays in typical COVID-19: Role of ultra-low-dose chest CT and bronchoscopy in diagnosis. *Eur J Case Rep Intern Med* 2020; 7:001680.

20. He M, Xiong J, Huang S, Bian Y, Yan P, Redding SR. Airborne precautions recommended in Wuhan, China for bedside fiberoptic bronchoscopy examination of patients with COVID-19. *Journal of Infection* 2020; 81:e75-7.
21. Yang H, Chen H, Gao B, Xiong W, Zhang X, Hogarth DK, et al. Expert panel consensus statement on the applications and precaution strategies of bronchoscopy in patients with COVID-19. *Endosc Ultrasound* 2020; 9: 211-9.
22. Reddy PD, Nguyen SA, Deschler D. Bronchoscopy, laryngoscopy, and esophagoscopy during the COVID-19 pandemic. *Head Neck* 2020; 42:1634-7.
23. Su ZQ, Ye TS, Chen DF, Deng XL, Chen HJ, Li SY. The Role of Bronchoscopy in COVID-19. *Respiration* 2020; 1-2. doi:10.1159/000507402.
24. Torrego A, Pajares V, Fernandez-Arias C, Vera P, Mancebo J. Bronchoscopy in patients with COVID-19 with invasive mechanical ventilation: A single-center experience. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 202:284-7.
25. Ozturk A, Sener MU, Yilmaz A. Bronchoscopic procedures during COVID-19 pandemic: Experiences in Turkey. *J Surg Oncol* 2020; 10.1002/jso.26164.
26. Goussard P, Lizelle Van Wyk FC Paed1 | Burke J, Malherbe A, Retief F, Andronikou S, et al. Bronchoscopy in children with COVID-19: A case series. *Pediatr Pulmonol* 2020; 10.1002/ppul.25015.

BÖLÜM 16

COVID-19 PANDEMİSİNDE TORASİK TÜMÖRLER ÜNİTESİ VE TEDAVİ UYGULAMALARI

Ülkü Yılmaz, Pınar Akın Kabalak

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 11 Mart 2020 tarihinde 'Severe Acute Respiratory Syndrome corona virus 2' (Sars-CoV-2) hastalığını pandemi olarak tanımladıktan sonra tüm ülkeler için üç öncelik tanımladı: Sağlık çalışanlarının korunması, enfeksiyonun bulunduğu yardım gereksinimi olan ülkelerin korunması ve hastalık için yüksek risk taşıyan, eşlik eden hastalıkları olan ileri yaşta hastaların korunması. Hastalık için risk taşıyan, yüksek riskli hastalar tanımlamasının ilk sıralarında kanserli hastalar yer almaktadır (1). SARS-CoV-2 hastalık riski kanserli hastalarda mevcut kansere bağlı ya da bu nedenle verilen tedaviden kaynaklanan nedenlerle daha yüksektir (2).

Akciğer kanseri tüm Dünya'da erkeklerde ve kadınlarda ikinci sırada görülen, kanserler içerisinde en çok ölüme neden olan kanser türüdür (3). Kanser ve kanser tedavisinin oluşturduğu immün baskılanma nedeniyle akciğer kanserli hastalar, sağlıklı bireylere göre enfeksiyonlara oldukça yatkındır. Ayrıca akciğer kanserli hastalarda, sigara kullanımı ve sigaraya bağlı akciğer hasarı ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) gibi eşlik eden diğer hastalıklar nedeniyle COVID-19'a bağlı ciddi komplikasyonların ortaya çıkma olasılığı yüksektir (4,5). Hastalık sıklıkla fatal seyredebilmekte, akciğer kanserine yönelik etkin tanısal ve tedavi yaklaşımlarının uygulanmasını engeller nitelikte olabilmektedir (5). Bu nedenle akciğer kanserli hastalar COVID-19'dan korunma ve tedavisinde öncelik taşımaktadır.

Eşlik Eden COVID-19 Hastalığı Olan Kanserli Hastaların Epidemiyolojik Özellikleri

Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'nin 72.314 olgu içeren epidemiyolojik araştırmasında, COVID-19 tanılı olguların 107'sinin (% 0,05) kanser tanılı hasta olduğu, bu hastalardan 6'sının öldüğü, bu doğrultuda kaba mortalite oranının % 5,6 olduğu, bu değerlerin % 2,3 olarak bildirilen genel mortalite değerinin üzerinde olduğu ifade edilmiştir (6).

Çin'den bildirilen bir başka çalışmada 1.590 COVID-19 hastasının medikal öyküleri değerlendirilmiş ve olguların 18'inin (%1) kanser tanısı olduğu, bu olgulardan 5'inin akciğer kanseri tanılı olduğu (5/18, %28) bildirilmiştir (7). Bir başka çalışmada New York'da COVID-19 hastalığı nedeniyle hospitalize edilen 5.700 hastanın %6'sının kanser tanısı olduğu bildirilmiştir (8). Bir başka kohort çalışmada ise kanserli hastalarda COVID-19 has-

talık seyrinin daha ağır olduğu ve akciğer kanserli hastalarda ölüm hızı %18,1 olarak ve-
rılmıştir (9). Yapılan çalışmalar kanserli hastaların COVID-19 enfeksiyonuna daha duyarlı
olduğunu ve enfeksiyonun bu hastalarda daha ağır seyirli olduğunu göstermektedir. Bu
durumun olası nedenleri: Kanser tanılı hastaların aile bireyleri eşliğinde sık hastane baş-
vurularının olması, kanserli hastaların daha yaşlı, pandemi algılarının genç bireylere göre
daha zayıf, enfeksiyon koruma önlemlerinin daha zayıf olması, almış oldukları cerrahi, ke-
moterapi, radyoterapi ve immünoterapi nedeniyle enfeksiyonlara duyarlılığın daha fazla
olması, hastaların çok sayıda eşlik eden hastalığa sahip olması olarak sıralanabilir (10).

Klinik Seyir, COVID-19 Hastalığının Erken Tanısı ve Ayırıcı Tanı

Akciğer kanserli hastalarda tümörün ve uygulanan tedavilerin komplikasyonlarına
(kemoterapi, radyoterapi, immünoterapi, cerrahi gibi) bağlı gelişen en sık semptomlar
öksürük ve nefes darlığıdır. Bu iki semptom COVID-19 taşıyan olguların da en sık belirtisi
olması nedeni ile kanserli olgularda ayırıcı tanının dikkatli yapılması gereğini doğurmak-
tadır. Akciğer kanserli hastaların toraks bilgisayarlı tomografilerinde (BT) hastalık ve te-
davi komplikasyonlarına bağlı çok farklı patolojik görüntüler mevcuttur. Klinik ve radyo-
lojik tüm bu benzerliklere bağlı olarak akciğer kanserli bir hastada COVID-19 hastalığının
ayırıcı tanısını yapmak oldukça güç olup ayrıntılı bir değerlendirmeyi gerektirir (10).

Kanser Tedavilerinin COVID-19 Hastalık Seyrine Etkileri:

Çin'den bildirilen dört retrospektif çalışmayı içeren meta-analiz çalışmasında, CO-
VID-19 hastalığı tanısından 2-4 hafta önce aktif kanser tedavisi alan hastalarda hasta-
nede ölümlerin, bu tür bir tedavi almamış hastalara göre dört kat daha fazla olduğu
bildirilmiştir (OR 3.99, %95 CI 2.08-7.64) (11). Daha sonra 'Uluslararası COVID-19 ve
Kanser Konsorsiyum Kayıt Çalışması'nda (USA, Canada and Spain from the COVID-19
and Cancer Consortium: CCC19) ise yakın zamanda alınan aktif onkolojik tedavinin CO-
VID-19 hastalığına bağlı mortalite riskini artırmadığı ortaya konmuştur. Aynı çalışmada
çok değişkenli analizde bağımsız bazı faktörlerin: ileri yaş, erkek cinsiyet, sigara öyküsü,
iki veya daha fazla eşlik eden hastalığın olması, Eastern Cooperative Oncology Group
(ECOG) performans statusunun 2 ve daha fazla olması, aktif kanser olması, azitromisin
ve hidroksiklorokin alınmasının 30 günlük mortaliteyi artırdığı gösterilmiştir (12). Benzer
şekilde İngiltere'den bildirilen, 800 kanser hastasının değerlendirildiği prospektif kohort
çalışmada, son dört hafta içerisinde immünoterapi, hormon tedavisi, hedefe yönelik te-
davi ve radyoterapi almanın mortalite üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir. Mortalitenin
%28 olarak bildirildiği çalışmada, son dört hafta içerisinde kemoterapi alan hastaların
almayanlar ile karşılaştırıldığında mortalite riskinin artmadığı bildirilmiştir (13).

Torasik kanserli 295 hastanın değerlendirildiği TERAVOLT çalışmasında olguların
%73'ünün hospitalize edildiği, %35 olgunun öldüğü bildirilmiştir (14). Bu çalışmanın 200
hasta içeren, ön raporlarının yayınlandığı çalışmada yüksek hospitalizasyon oranlarına
rağmen, yoğun bakıma yatış oranının %10 olduğu bildirilmiştir (15). Üç ay içerisinde
kemoterapi alan hastalarda ölüm riskinin, almayan hastalara göre daha yüksek oldu-
ğu belirtilmiştir (HR 1.7, %95 CI 1.1-2.6). Hasta özellikleri değerlendirildiğinde; olguların
%50'sinin metastatik hastalık olduğu, 1/3'ünün kemoterapi aldığı, ¼'ünün sadece immü-

noterapi ve %19'unun tirozin kinaz inhibitörü aldığı belirtilmiştir. Tek değişkenli analizde aktif kanser tedavisi ile ilişkili faktör olmadığı belirtilmiştir (14).

Tüm bu çalışmaların sonuçları değerlendirildiğinde; akciğer kanserli hastaların ağır seyirli COVID-19 hastalığı yönünden risk altında olduğu açıktır. Ancak bu ağır seyirde etkili olan başlıca faktörler, hastanın performans durumu ve komorbiditeleri olduğundan her hasta tedavi planı için multidisipliner yaklaşım ile titizlikle değerlendirilerek tedavi planı yapılmalıdır (16).

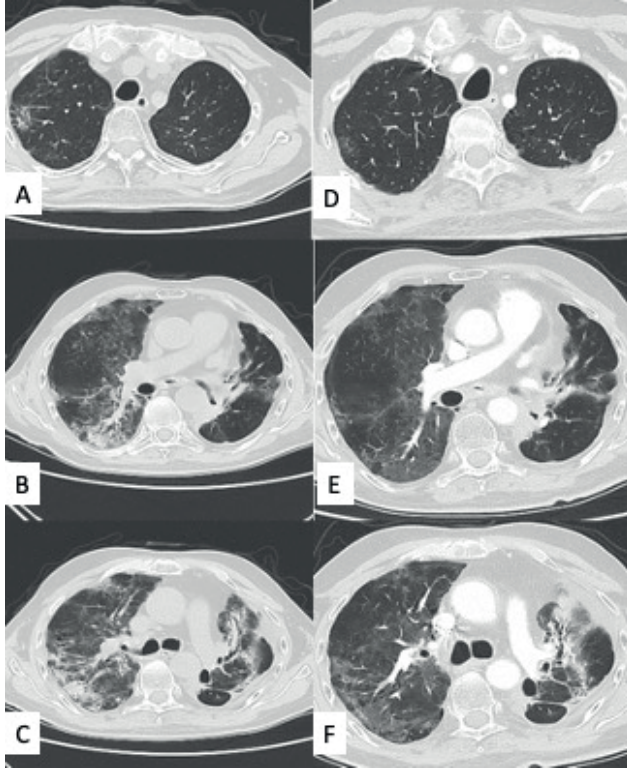
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Sağlık Uygulama Araştırma Hastanesi Torasik Onkoloji Palyatif Bakım Polikliniği'nde pandeminin başladığı 11 Mart 2020 tarihinden 11 Haziran 2020 tarihine kadar 1.943 olgu değerlendirildi. Bu olguların 341'i kemoterapi, 4'ü immünoterapi aldı. Olgularımızdan 108'i hospitalize edildi, bu süreçte 5 olgu COVID-19 pnömonisi nedeniyle tedavi aldı. COVID-19 hastalığı nedeniyle ölüm hastalarımızın hiçbirinde gelişmedi.

COVID-19'un Erken Tanısı:

Ateş, kuru öksürük, nefes darlığı gibi solunumsal semptomlar, lökopeni, lenfopeni gibi bulgular hem COVID-19 hastalığının hem de diğer enfeksiyöz pnömonilerin en sık semptom ve bulgularındandır. Akciğer kanserli hastalarda zayıf immün sistem ve hasarlı akciğer yapısı nedeniyle pnömoni insidansı %50-70 olarak bildirilmektedir (17). Akciğer kanser tanılı hastada ateş, solunumsal semptomlar veya genel durumunda bozulma olduğunda hasta COVID-19 hastalığı yönünden ayrıntılı değerlendirilmelidir. Olgular, T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 tanı rehberi doğrultusunda olası veya kesin vaka tanımları üzerinden değerlendirilmelidir (18).

Hastadan ayrıntılı bir temas, seyahat öyküsü alınmalı, son zamanlarda değişen semptomları yönünden ayrıntılı sorgulanmalıdır. Şüpheli olgu değerlendirilirken, rutin tam kan, C-reaktif protein (CRP), hepatik ve renal fonksiyon testleri, D-dimer, kreatin kinaz, laktat dehidrogenaz istenmelidir. Solunum yolu örneklerinden (nazofaringeal sürüntü, balgam örneği veya alt solunum yolu örnekleri) SARS-CoV-2 için moleküler değerlendirme yapılmalıdır. Yalancı negatif sonuçlar akılda tutulmalı, negatif ve klinik olarak COVID-19'un ekarte edilemediği olgulardan en az 24 saat sonra tekrar moleküler test istenmelidir. Toraks BT görüntüleme mümkünse yapılmalıdır (Resim 1). Ayırıcı tanıda SARS-CoV-2 spesifik Ig M ve Ig G antikorları istenebilir. Olası veya kesin tanı COVID-19 olguları pandemi hastanelerinde iyileşme sürecini tamamlamalıdır (10,19).

Amerikan İnfeksiyon Hastalıkları Topluluğu (Infectious Disease Society of America: IDSA) semptomatik olup, sitotoksik kemoterapi, yüksek doz kortikosteroid, sellüler immünoterapi gibi immünsupresif tedavi alan hastalarda, solid organ veya kök hücre transplantasyonu yapılan hastalara temas öyküsü sorgulanmaksızın, söz konusu tedaviden 48-72 saat önce SARS-CoV-2 RNA test yapılmasını önermektedir (20). Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (American Society of Clinical Oncology: ASCO) ise asemptomatik immünsupresif tedavi alacak hastalarda yapılacak olan testi merkezlerin olanakları doğrultusunda, üçüncü öncelikte önermektedir (21).



Resim 1. Kemoradyoterapi sonrası takipte iken ateş, nefes darlığı ve öksürük ile başvuran bir KH-DAK olgusu. Lenfopeni ve D-dimer yüksekliği de olması nedeni ile iki kez SARS-CoV-2 için sürüntü alınmış ve negatif saptanmıştır. Olgu olası COVID-19 pnömonisi tanısı ile tedavi altına alınmıştır. 1A-C: Başvuru sırasında; 1D-F: Tedavi sonrasında alınan BT kesitleri.

Ayırıcı Tanı:

Akciğer kanserli hastalar ileri yaş grubu hasta olmaları, genellikle pulmoner fonksiyonlarının bozuk olması, sıklıkla eşlik eden ko-morbid hastalıklarının olması nedeniyle kırılgan hasta grubunu oluşturur. COVID-19 hastalık semptomları sıklıkla hastalık seyrine eşlik eden semptomlardır ve COVID-19 hastalığının radyolojik bulgularını immünoterapi, radyoterapi ve oral tirozin kinaz inhibitör tedavilerine bağlı pnömonitisten ayırt etmek kimi zaman oldukça güçtür. Tüm şüpheli COVID-19, akciğer kanser tanılı hastalarda ayırıcı tanıya yönelik, ayrıntılı bir değerlendirme yapılmalıdır (22).

Pulmoner enfeksiyonlar:

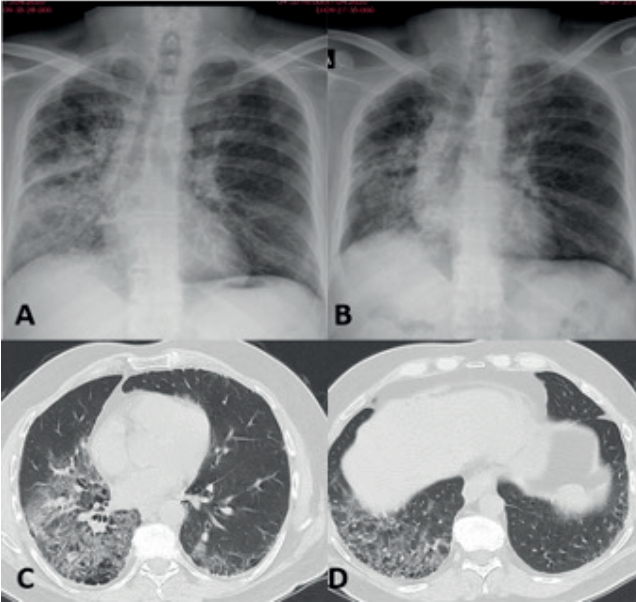
Tüm viral pnömoniler, bakteriyel pnömoniler, *Mycoplasma pneumonia*, *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi, lejionella pnömonisi, invaziv pulmoner aspergillozis, tüberküloz ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken enfeksiyon hastalıklarıdır. Ayırıcı tanıda yaklaşım etken patojenin saptanması ve gerekli durumlarda empirik antibiyotik tedavi uygulanmasıdır (10,19)

Radyasyon pnömonisi:

Radyasyon pnömonisi, toraksa uygulanan radyoterapiden (RT) 3-12 hafta sonra gelişen pulmoner inflamasyondur. Pnömonitis sıklıkla radyoterapi alanında gelişir. Radyoterapi öyküsü dışında COVID-19 hastalığı ile ayırıcı tanıda yardımcı olabilecek dört klinik özelliği vardır: Semptomlar RT'den belirli bir süre sonra ortaya çıkar ki bu süre COVID-19 inkübasyon süresinden daha uzundur. Solunum semptomları ve işitilen rallere ek olarak deride RT'nin oluşturduğu pigmentasyon mevcuttur. Radyasyon pnömonisinde lökosit sayısında ılımlı bir artış söz konusudur. Son olarak da radyografik lezyonlar COVID-19'a göre daha sınırlıdır ve RT alanına lokalizedir (23). (Resim 2).

İmmün Kontrol Nokta İnhibitör (İKNI) Tedavi İlişkili Pnömoni:

İmmün kontrol nokta inhibitörleri ile tedaviden 9 gün-19 ay, ortalama 2.8 ay, sonra gelişen immün pnömonitistir (24). Klinik tabloda nonspesifik solunum semptomları mevcuttur, radyolojik olarak elementer lezyonlar; COVID-19 pnömonisine benzer şekilde bilateral buzlu cam dansitesinde lezyonlar, retiküler dansiteler, peribronşiyal veya periferik akciğer alanlarında yerleşim gösteren konsolidasyonlardır. Ortaya çıkan klinik tablo; organize pnömoni, nonspesifik interstisyel pnömoni, hipersensitivite pnömonisi, akut interstisyel pnömoni, bronşiyolit, bronşit, radyoterapiye sekonder geç akut inflamatuvar reaksiyon (Recall fenomeni) olabilir (25). Ayırıcı tanı İKNI tedavi öyküsü ve mikrobiyolojik tanı yöntemleri ile yapılmalıdır.



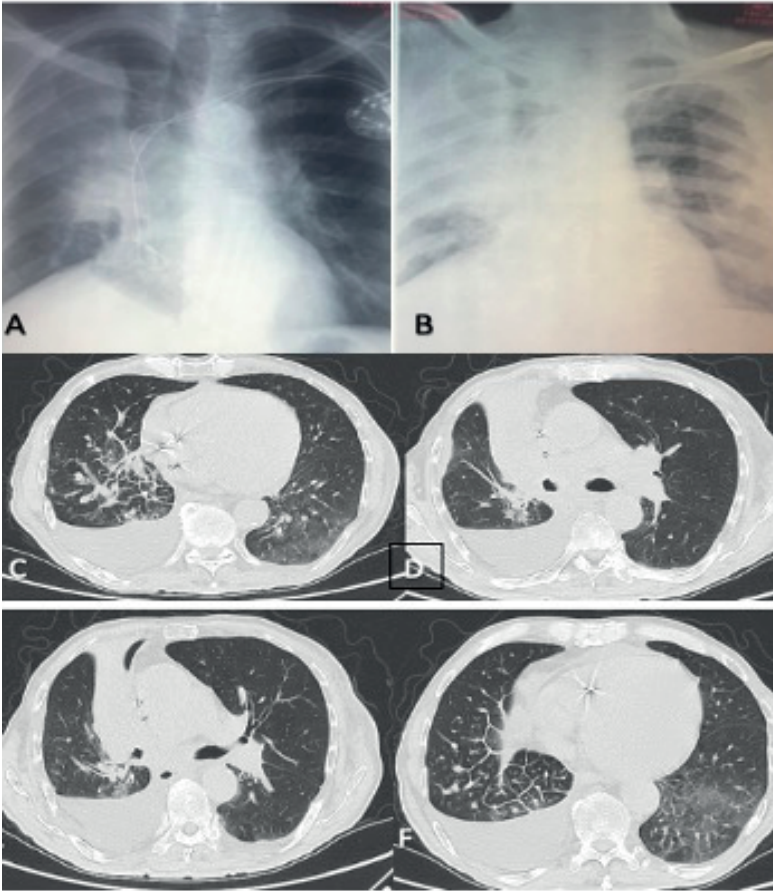
Resim 2. Kemoradyoterapi sonrası immünoterapi sürecinde iken radyasyon pnömonisi gelişen toraksa sınırlı küçük hücreli akciğer kanseri olgusu. 2A: İlk başvuru sırasındaki PA akciğer grafisi. 2B: Steroid tedavisinin 10. gününde elde edilen PA akciğer grafisi. 2C ve 2D: Bilgisayarlı tomografide sağ akciğerde belirgin, bilateral buzlu cam görünümü.

Hedefe yönelik tedavilere bağlı pulmoner toksisite:

Gefitinib, osimertinib ve erlotinib tedavisine ikincil pnömonitis gelişebilir (26). Oluşan pnömonitisin klinik ve radyolojik bulguları COVID-19 pnömonisine benzer niteliktedir. Tedavi tekrar başladığında tablo tekrarlayabilir (27). İlaç öyküsü ve mikrobiyolojik değerlendirme ile ayırıcı tanı mümkündür.

Tümör progresyonu:

Difüz pnömonik tipte adeno karsinom progresyonu, lenfanjitik yayım, postobstrüktif pnömoni ile kimi zaman ayırım yapılması gerekebilir. Tedavi seyri boyunca elde edilmiş olan radyolojik değerlendirmeler ve hastanın klinik özellikleri ayırıcı tanı yapılırken göz önünde bulundurulması gereken özelliklerdir.



Resim 3. Sağ akciğer yerleşimli kitle lezyon ve buna bağlı ateşli dönemde elde edilmiştir. Resim 3A: Yatış akciğer grafisi (ejeksiyon fraksiyonu %25) nedeniyle hospitalize edilen hastanın yatış akciğer grafisi (Resim 3A), yatışının 5. gününde ateş ve pulmoner infiltrasyon (Resim 3B) nedeni COVID-19 pnömonisi (Balgam COVID PCR pozitif) olarak değerlendirildi. Bilgisayarlı tomografi kesitleri ateşli dönemde elde edilmiştir.

Kanserli hastada ateş:

Kemoterapiye bağlı nötropenik ateş, kemoterapiye ikincil ilaç ateşi ve neoplastik ateş ayırıcı tanıda akla gelmesi gereken klinik tablolardır. Nötropeni tanımı, mutlak nötrofil sayısının $500/\text{mm}^3$ 'ten az olması ya da başlangıçta $1000/\text{mm}^3$ 'ten az olan nötrofil sayısının 24-48 saat içinde $500/\text{mm}^3$ ya da altına düşmesidir. Nötropenik ateş; ağız ya da kulaktan yapılan ölçümde vücut sıcaklığının tek bir kez, en az 38.3°C ya da bir saatten uzun süre 38°C üzerinde seyretmesi, olarak tanımlanmıştır. Bu tanımlamaya sonradan vücut sıcaklığının 12 saat içinde iki kez 38°C ve üzerine çıkması da eklenmiştir (28,29). COVID-19 hastalığında lenfopeni ile karakterize kan tablosu bu iki klinik durumun ayrımında önemlidir.

Kemoterapi sonrası ilaç ateşi; belli bir ilacın uygulanımı sonrası yükselen, ilaç kesilince düzelen ateşi tanımlar. İlaç reaksiyonlarının %3-6'sı sadece ateş ile kendini gösterir, genellikle ilaç uygulandıktan sonra 3-4. günlerde ortaya çıkar (30).

Neoplastik ateş, tümörün vücutta oluşturduğu reaksiyon sonucu ortaya çıkar, kanserli hastalarda nedeni bilinmeyen ateşin en önemli nedenidir. Tümör dokusundan salınan interlökin-2, interlökin-6, tümör nekrozis faktör-alfa gibi sitokinlerin etkisiyle ortaya çıkabilir. Günümüzde neoplastik ateş ve infektif ateş ayrımında kullanılabilecek kesin kriterler tanımlanmamıştır. Neoplastik ateş nonsteroid anti inflamatuvar ilaçlara yanlıdır (31).

Diğer nedenler:

Pulmoner emboli, kardiyak yetmezlik, immün aracılı miyokardit de ayırıcı tanıda düşünülmeye gereken klinik tablolardır (10).

COVID-19 Pandemisi Sürecinde Akciğer Kanserinin Yönetimi

Pulmoner Nodül ve Klinik Evre I Akciğer Kanserinin Yönetimi:

Dünya'nın çok büyük bir bölümünde COVID-19 pandemisi tüm sağlık sisteminin önceliklerini değiştirmiş, tüm dikkatler bu hastalığın yönetimine odaklanmıştır. Hastalığın yönetiminde olguların tespit edilmesi, izole edilmesi, salgının kontrolüne yönelik olarak seyahat kısıtlaması ve sosyal mesafe gibi bazı kavramlara öncelik verme zorunluluğu klinisyenleri kimi hastalıkların yönetiminde gecikme ile risk alma arasında denge kurmak zorunda bırakmıştır. Bu anlamda karar verilmesi gereken önemli bir konu da nodül takipleri olmuştur. Bu konuda yol gösterici olması amacıyla Amerikan Göğüs Uzmanları Derneği (American College of Chest Physicians: ACCP; CHEST), Amerikan Radyoloji Derneği ve Amerikan Toraks Derneği tarafından da desteklenen bir yaklaşım önerisi hazırlanmıştır (32). Bu çalışmada nodül yaklaşım rehberleri gözden geçirilmiş ve pandemi sürecinde kullanılmak üzere 12 klinik senaryo üzerinden öneriler sunulmuştur, Tablo 1 ve 2'de rehber önerileri verilmiştir (32-36). Raporda öneriler Hastalık Kontrol Merkezi (Centers for Disease Control and Prevention: CDC) önerileri doğrultusunda acil olmayan durumlarda görüntüleme, kontrol aralıklarını açmak üzere hazırlanmıştır (37).

COVID-19 PANDEMİSİNDE TORASİK TÜMÖRLER ÜNİTESİ VE TEDAVİ UYGULAMALARI

İnsidental saptanan, malignite olasılığı düşük; <8 mm, buzlu cam dansitesinde veya kısmi solid, solid komponenti 6-8 mm nodüllerde pulmoner nodül değerlendirilmesinin ertelenebileceği belirtilmiştir. Nodül boyutlarının >8 mm olduğu durumlarda ertelemek yerine rehber önerileri doğrultusunda değerlendirme önerilmektedir. Malignite olasılığı < % 25 nodüllerde değerlendirme 3-6 ay ertelenebilirken, olasılığın % 25-85 olduğu nodüllerde Pozitron emisyon tomografisi (PET) veya cerrahi dışı bir yöntemle doku tanısına ulaşmak için ilgili merkeze yönlendirme önerilmektedir. Malignite olasılığının % 85'in üzerinde olduğu durumlarda ise derhal ek tanısız tetkiklere gerek olmaksızın tedavi planlaması yapılması önerilmektedir (32).

Tablo 1. COVID-19 öncesi solid akciğer nodüllerinin değerlendirme kılavuzları (32).

Nodül	CHEST ³³	The Fleischner Der-neği ³⁴	Lung-RADS ³⁶	BTS ³⁵
< 6 mm (100 mm ³)	DR: ≤4 mm opsiyonel takip > 4-6 mm, 12 ay sonra takip YR: ≤ 4 mm, 12 ay sonra Takip > 4-6 mm, 6-12 ay sonra takip	DR: takibe gerek yok YR: opsiyonel 12 ay sonra takip	Yıllık takibe geri dönme (kategori 2) Yeni saptanan 4-6 mm, 6 ay (kategori 3)	< 5 mm: takibe gerek yok 5-6 mm: 12 ay, eğer boyut artışı yoksa 24 ay sonra takip, Volüm stabil ise takipten çıkar, Gözetim veya değerlendirme için diğer seçenek eğer > 400-gün VDT, eğer ≤ 400-gün VDT ise değerlendir
≥ 6 to < 8 mm (100-250 mm ³)	DR: 6-12 ay sonra takip YR: 3-6 ay sonra takip	DR: 6-12 ay (multipl ise 3-6 ay), ardından tercihen 18-24 aylar arası kontrol YR: 6-12 ay (multipl ise 3-6 ay), 18-24 ay arası kontrol	6 ay (kategori 3) Eğer nodül yeni ise 3. Ayda control (kategori 4A)	3. ay ardından 12. ayda kontrol eğer VDT > 400 gün, eğer boyut artışı yoksa 24 ayda tekrar Bt değerlendirme
≥ 8 mm (250 mm ³)	< 5% risk, 3 ay içinde kontrol 5%-65% risk, PET-CT çekimi/ cerrahi dışı biyopsi > 65% risk Fizyolojik testler ve evreleme sonrası direk tedavi	3. ayda BT kontrolü, PET/CT, veya doku elde edilmesi	8-15 mm, 3. ayda kontrol (kategori 4A) ≥15, ≥ 8, ve Yeni çıkmış/ büyüyor ise, İleri inceleme (kategori 4B)	Brock model ile değerlendir < 10% risk varsa yukarıda belirtildiği gibi takip > 10% risk, PET/CT çek ve Herder model (< 10% ise takip, > 70% rezeksiyon)

BTS: British Thoracic Society; CHEST: the American College of Chest Physicians; COVID-19: coronavirus disease 2019; YR: yüksek-risk; DR: düşük-risk; Lung-RADS: Lung CT Screening Reporting and Data System (Akciğer Tomografisi Tarama Raporlama ve Veri Sistemi; VDT: volume doubling time (hacim ikiye katlanma süresi).

^aLung-RADS was designed to be used in the context of screen-detected lung nodules (saptanan akciğer nodülleri bağlamında kullanılmak üzere tasarlanmıştır).

Tablo 2. COVID-19 öncesi subsolid akciğer nodüllerinin değerlendirme kılavuzları (32).

CHEST ³³	The Fleischner Der-neği ³⁴	Lung-RADS ³⁶	BTS ³⁵
< 6 mm BC: Rutin takip gerekli değil	< 6 mm BC: Rutin takip gerekli değil KS: Rutin takip gerekli değil Multipl: 3-6 ay BT, stabil ise 2 ve 4. Yılda BT	BC:<30 mm veya herhangi bir boyut, değişmeden kaldı; yıllık taramaya geri dönme (Kategori 2) KS: <6 mm: yıllık taramaya geri dönme(Kategori 2)	< 5 mm: Takip gerekli değil
≥ 6 BC: 12 ay, ardından 3 yıl, yıllık KS: < 8 mm solid, 3, 12, 24 ay, ardından 5 yıl, yıllık >8 mm solid, 3 ay, sebat ediyorsa ileri değerlendirme	≥ 6 BC: 6-12 ay, ardından 5 yıla kadar her 2 yılda takip KS: 3-6 ay ardından 5 yıl, yıllık takip Multipl: 3-6 ay, ardından değerlendirme en şüpheli nodül üzerinden	BC: >30mm veya yeni: 6 ay sonra BT (Kategori 3) KS: Solid component<6 mm (Kategori 3); 6 ay sonra BT; Solid component ≥6-8 mm veya yeni veya büyüyen<4 mm, 3 ay sonra BT (Kategori 4A); Solid komponent≥ 8 mm veya yeni, büyüyen ≥4 mm ileri değerlendirme (Kategori 4B)	≥ 5 mm: 3 ay sonra BT; değişen morfoloji, stabil: Brock modeli ile malignite risk hesaplama: <%10 ise 1, 2 ve 4 yıllık BT ile takip, Risk >%10 ise gözetim, biyopsi veya rezeksiyon

BC: Buzlu cam, KS: Kısmi solid

Klinik Evre 1 küçük hücreli dışı akciğer kanserli (KHDAK) olgularda primer tümörün boyut ve büyüme hızı, metabolik aktivitesi, hastanın genel durumu göz önünde bulundurularak karar verilir. Yavaş büyüme hızına sahip olduğu düşünülen tümörlerde cerrahi koşullar gerektiriyorsa ertelenebilir. Bu hastaların tedavi kararı mutlaka multidisipliner konseyde verilmelidir (32).

Tanı ve Evreleme:

Akciğer kanseri şüpheli hastaya tanısal yaklaşımda başlıca amaç, histolojik tanı için en az invaziv yöntem ile doku tanısına ulaşmaktır (38). Eğer mümkünse, aerosol oluşumunu minimize etmek ve SARS-CoV-2 bulaşını sınırlamak için transbronşiyal yaklaşımlar yerine transtorasik biyopsi tercih edilmelidir. Öncelikle invaziv görüntüleme yöntemleri yerine BT, PET-BT gibi non-invaziv mediastinal evreleme tercih edilmelidir. Endobronşiyal ultrasonografi (EBUS) ile nodal evreleme, BT ve PET-BT’de şüpheli görüntü yok ise ihmal edilebilir. Evre III hastalıkta nodal hastalık radyolojik olarak belirgin ise EBUS ile doku tanısı olmaksızın tedavi planı yapılabilir. Doku tanısı her zaman için altın standart olmakla birlikte, kaynakların çok kısıtlı olduğu durumlarda likid biyopsi düşünülebilir (39,40).

Erken Evre Akciğer Kanseri Tedavisi:

Evre I/II ve rezeksiyona uygun evre III KHDAK'li olgularda seçkin tedavi yaklaşımı cerrahi rezeksiyon veya ablatif tedavilerdir (38). SARS-CoV-2 test pozitif hastalarda cerrahi rezeksiyon 2-3 hafta ertelenmelidir.

Rezeksiyona uygun evre IIIA (T3N1) hastalık söz konusu ise cerrahi tedavi indüksiyon tedavisinin ardından planlanabilir, rezeksiyon planında adjuvan tedavinin mümkün olduğunca geç başlanacak şekilde planlanması önerilir. Bu yaklaşımda amaç; hastanın pandeminin pik yaptığı süreçte sık hastane ziyareti ile enfeksiyon riskini ve kemoterapiye bağlı immüsupresyonu önlemektir (41).

Stereotaktik beden radyoterapisi (SBRT) veya stereotaktik ablatif radyoterapi 5cm'den küçük, lenf bezi olmayan KHDAK'de oldukça etkin ve minimal riskle uygulanabilen bir tedavidir. Bu süreçte mümkün olduğunca SBRT fraksiyon şemalarının kısaltılması, tek fraksiyonda verilebilecek dozun mümkün olduğunca yüksek olması önerilmektedir (42).

Brakiterapi erken evre, rekürren veya küçük endobronşiyal obstrüktif lezyonlarda önerilmekle birlikte hasta sedasyonu, bronkoskopi ve multidisipliner koordinasyon gerektirdiğinden pandemi sürecinde alternatif tedavi yöntemlerinin kullanılması önerilmektedir (38).

Pandemi sürecinde evre I hastalarda adjuvan kemoterapi önerilmemekte, adjuvan tedavi uygulanması planlanan hastalarda başlama zamanı postoperatif 3-4. aya kadar uzatılabilmektedir. Belirgin komorbiditeleri olan 75 yaş üzeri hastalarda adjuvan tedaviden kaçınılması önerilmektedir (39).

Lokal İleri Evre Akciğer Kanseri:

Lokal ileri evre KHDAK oldukça heterojen bir hasta grubundan oluşur. Alt grupların özellikleri doğrultusunda rezeksiyon, radyoterapi ve kemoterapi tedavileri farklı kombinasyonlarda uygulanabilir ancak bu evrede en sık uygulanan yaklaşım; sisplatin temelli kemoterapi ve toplam 60 Gy, 30 fraksiyonda uygulanan radyoterapi, ardından uygulanabilen merkezlerde durvalumab ile konsolidasyon tedavisidir (43, 44). Bu yaklaşımda amaç küratiftir; tedavi planı yapılırken hastalar COVID-19 hastalık riski, gelişebilecek tedavi ilişkili toksisiteler, tedaviyi güvenli uygulayabilmek için güvenli koşulların sağlanabilmesi yönünden titizlikle değerlendirilmelidir (38). Güncel bilgiler ışığında SARS-CoV-2 enfeksiyon kliniğinin şiddeti ile kemoterapi, radyoterapi ve immünoterapi arasındaki ilişki net olarak ortaya konmamıştır. Ancak COVID-19 tanısından önceki 14 gün içerisinde kemoterapi öyküsü varsa ağır komplikasyon gelişme riskinin yüksek olduğu belirtilmiştir (45). Bununla birlikte daha sonra yapılan çalışmalarda bu durum desteklenmemiştir (13,14). Tedavi planı yapılırken hastalar titizlikle değerlendirilmelidir. Seçilen sistemik tedavi miyelosupresyon riski düşük, tedavi uygulama süresi kısa, hastane başvuru sıklığı mümkün olduğunca seyrek olacak şekilde düzenlenmelidir. Eş zamanlı tedavi şemalarından; pemetreksed ve sisplatin tedavisi, infüzyon süresi uzun olmakla birlikte, üç haftalık periyodlar ile uygulandığından tercih edilebilir. Günlük ya da haftalık tedavi protokol-

lerinden, bu süreçte mümkün olduğunca kaçınmak gerekir. Eğer mümkünse uzun infüzyon süresi olması ve yüksek doz steroid ile premedikasyon gerektirmesi nedeniyle paklitakselden kaçınılması, kısa infüzyon süresi ve steroid koruyucu etkinliği nedeniyle nanopartikül albümin bağlı paklitaksel uygulanımı önerilmektedir. Olası nötropeniden korunma amacıyla tedavi protokollerinde granülosit koloni stimülan faktörler yer almamıştır (38,39).

Alternatif kemoradyoterapi protokolleri ile radyoterapi fraksiyonlarının azaltılarak daha yüksek dozun uygulandığı şemalar olmakla birlikte bu uygulamalarda toksisite olasılığı yüksek olduğundan tedavi planı sırasında hastalarda risk-yarar oranı titizlikle değerlendirilmelidir (38,39).

COVID-19 ve İmmünoterapi:

Programlı hücre ölümü protein (PD-1) periferik immün toleransın sağlanmasında anahtar roledir, bu proteinin ligandı olan PD-L1 veya PD-L2 süregelen veya başlangıç immün yanıtı inhibe eder. PD-1 ve PD-L1'in monoklonal antikorlar ile blokajı anti kanser etkinlik sağlar (46).

Akut viral enfeksiyon sırasında, CD8 T hücre yüzeyinde PD-1 ifadesi artar ve PD-1 blokajı akselere viral klerens ile sonuçlanır (47). Virus türüne bağlı olarak enfekte dokuda yoğun bir inflamasyon gelişir. Viral klerensin ardından çoğalan virüs spesifik T hücreler 'T-cell memory' hücreleri oluştururlar ve bu hücrelerin bir türü enfekte dokuda, örneğin akciğerde, kolonize olarak 'Tissue-resident memory T-cell' hücre grubunu oluşturur (48). Bu aşamada PD-1 ve ligandı PD-L1/2'nin ifadesi ileri doku hasarını önleyecektir, bu yolağın blokajı ise immünotatoloji ile sonuçlanacaktır. Akut viral enfeksiyon sırasında PD-1'e ek olarak CD-4, CD-8 T hücreler ve PD-L1 interferon tip 1 ve interferon gama gibi sitokinler tarafından artırılır, sonuçta TLR gibi virüs tanıyan reseptörler de uyarılır. Virüs ile enfekte hücreler tarafından PD-L1 ifadesi T hücreleri inhibe eder ve böylece enfekte hücreler etkin bir şekilde elimine edilir. Akut viral enfeksiyonun bir diğer modelinde PD-L1 ifadesi akut viral enfeksiyonun ileri aşamalarında doku hasarını önlemektedir. Böylece viral klerens minimum doku hasarı ile tamamlanmaktadır (49). Sonuç olarak PD-1/PD-L1 yolağının blokajı viral enfeksiyon seyrini nasıl etkiler? Bu sorunun yanıtı COVID-19 için açık değildir. TERAVOLT çalışma sonuçlarına göre immünoterapi COVID-19'da olumsuz seyir ile ilişki değil gibi görünmektedir (15).

İleri Evre Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri:

Hedefe yönelik tedaviler, immünoterapi, kemo-immünoterapinin ileri evre KHK-DAK'de kullanımı bir grup hastada sağ kalımda artış sağlamaktadır. Tedaviye başlama ve ara verme kararı pandemi sürecinde hem hekim hem hasta açısından büyük bir sorun oluşturmaktadır. Akciğer kanser semptomları, COVID-19 ile benzer olduğundan hastalar tedavi öncesi dikkatle, ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmelidir. Genel önlemler, hastanın hastane ziyaretlerini azaltacak, tedavi yan etkilerini en az seviyede tutacak şekilde alınmalıdır. Yanıt değerlendirmeleri her iki siklus yerine üç veya dört siklusta yapılmalıdır. SARS-CoV-2 enfeksiyonuna ait radyolojik bulguların, ilaca bağlı ve İKNI tedavileri ile ilişkili

pnömonitisten ayrımı güç olduğundan, bu tür durumlarda tanısal testler ile hastalar değerlendirilmelidir (38,39).

Tedavi almamış hastalar:

Bu hastalarda öncelikle uluslararası tedavi rehberleri doğrultusunda mutasyon, PD-L1 değerlendirmesi yapılmalıdır. Yaşlı, kırılğan, eşlik eden hastalıkları olan ve tümör yükü çok fazla olmayan hastalarda tedavi bir süre geciktirilebilir. Tüm kararlar hasta ve hasta yakınları ile tartışılmalıdır. İlaç seçilirken miyelosupresyon etkisi minimum olanlar tercih edilmeli, koloni stimülan faktörtörler standart rehberlerde yer almasa da kullanılmalıdır. Pemetreksed kullanıldığında deksametazon dozu minimumda tutulmalıdır. Skuamoz ve non-skuamoz karsinomda PD-L1 düzeyi yüksek tümörlerde eğer şartlar uygun ise pembrolizumab tedavisi kemoterapi veya kemoterapi-immünoterapi kombinasyonuna tercih edilebilir (38, 39).

İmmünoterapi:

İmmünoterapi infüzyonları genellikle 3-4 haftada bir uygulanmakla birlikte daha geniş aralıklı intervallerin de etkin olabildiği bildirilmektedir, bu durum özellikle immünoterapiden yanıt alınmış olan ve tedavinin 6-12. ayındaki hastalar için geçerlidir. Güncel veriler immünoterapinin ikinci yılında tedavinin durdurulabileceğini desteklemektedir (38,39).

Hedef mutasyonu olan hasta:

Bu hastalarda pandemi sürecinde mevcut tedavinin devamı önerilmektedir. Takipler mümkün olduğunca uzaktan sağlık sistemi ile yapılmalı, teletıp uygulamaları mümkün olduğunca kullanılmalıdır (38,39).

Küçük Hücreli Akciğer Kanseri (KHAK):

Oldukça agresif, kemoterapi yanıtı bir tümör olan KHAK'de ilk aşama tedavinin ertelenebilmesi nadiren mümkün olabilir. Toraksa sınırlı hastalıkta seçkin tedavi kemo-radyoterapidir. Daha kısa tedavi şemalarında artmış toksisite söz konusu olduğundan, doz redüksiyonu özellikle yaşlı, hipertansiyonu olan, nötropeni ve COVID-19 için risk altındaki hastalarda düşünülmelidir. Oral etoposid pandemi sürecinde hastane ziyaretlerini azaltabileceğinden tedavi protokolünde yer alabilir.

Metastatik hastalıkta standart tedavi etoposid-platin tedavisidir. Son zamanlarda sağ kalımda artış sağladığı gösterilen atezolizumab tedavi protokollerine eklenmiştir (50). Bu tedavide etkinlik çok belirgin olmadığı gibi prediktif bir belirteç de söz konusu değildir, bu nedenle pandemi sürecinde tedavi planından çıkarılabilir. Nötropeni riski göz önünde bulundurularak koloni stimülan faktör kullanımı ve doz redüksiyonu düşünülmelidir (38,39). İkinci ve daha ileri aşama tedaviler hasta ve hasta yakınları ile risk-yarar yönü ile tartışılarak ertelenebilir.

Genel Önlemler

Sigara içen hastalarda sigaranın bırakılması temel önem taşımaktadır. Bu doğrultuda hasta değerlendirilmeli ve gerekli yaklaşımlarda bulunulmalıdır. Tedavi uygulamalarında nötropeni önlemeye yönelik koloni stimülan faktör kullanım endikasyonu genişletilmelidir. Güncel rehberlerde orta nötropeni riski olan hasta tedavilerine de koloni stimülan faktör kullanımı eklenmiştir (51). Rutin takipler 3-6 ayda bir olacak şekilde ötelenmeli, seyrekleştirilmeli, mümkün olduğunca tele-tıp (video-telefon) uygulamaları kullanılmalıdır.

Palyatif radyoterapi uygulamalarında kısa tedavi şemaları uygulanacak şekilde düzenlemeler önerilmektedir, örneğin kemik metastazlarında 8-24 Gy tek fraksiyon, spinal kord veya hava yolu obstrüksiyonlarında 17 Gy tek fraksiyon dozları önerilmektedir (52). Hiperkalsemi veya semptomatik kemik invazyonu dışında osteoklast inhibitör tedavi uygulamaları ertelenebilir (39).

Sonuç olarak, COVID-19 salgını tüm Dünya’da ve ülkemizde ciddi bir kriz yaratmış ve sağlık kaynakları, akciğer kanseri olan hastalar için yüksek kalitede kesintisiz bakım sunabilme yeteneğimiz üzerinde benzeri görülmemiş bir baskı oluşturmuştur. Akciğer kanserli hastaların tedavisi her zaman oldukça entegre ve multidisipliner bir yaklaşım gerektirmiştir. Hızla değişen yerel koşulları ve mevcut kaynakları, çeşitli tedavilerin risklerini ve faydalarını ve bunların hastalar, personel ve hastane sistemleri üzerindeki etkilerini göz önünde bulundurarak en etkin tedavinin uygulanmasına yönelik birtakım düzenlemeler yapılması kaçınılmaz olmaktadır. COVID-19 salgını sırasında kanser bakımının verilmesi ve koordinasyonunun temel ilkeleri mümkün olduğunca takip edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization 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> (Erişim: 26 Şubat 2020).
2. Addeo A, Friedlander A. Cancer and COVID-19: Unmasking their ties. *Cancer Treat Rev* 2020; 88:102041.
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* 2020; 70:7-30.
4. Cai H. Sex difference and smoking predisposition in patients with COVID-19. *Lancet Respir Med* 2020; 8:20-1.
5. Calabrò L, Peters S, Soria JC, Di Giacomo AM, Barlesi F, Covre A, et al. Challenges in lung cancer therapy during the COVID-19 pandemic. *Lancet Respir Med* 2020; 8:542-4.
6. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. [The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2020; 41:145-51. (In Chinese.)
7. Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, et al. Cancer patients in SARS- CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol* 2020; 21:335-7.
8. 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.

9. Dai M, Liu D, Liu M, Zhou F, Li G, Chen Z, et al. Patients with cancer appear more vulnerable to SARS-COV-2: A multi-center study during the COVID-19 outbreak. *Cancer Discov* 2020; 10:783-91.
10. Xu Y, Liu H, Hu K, Wang M. Clinical Guideline: Clinical recommendations on lung cancer management during COVID-19 pandemic. *Thoracic Cancer* 2020; 11:2067-74.
11. Tang LV, Hu Y. Poor clinical outcomes for patients with cancer during the COVID-19 pandemic. *Lancet Oncol* 2020; 21:862-4.
12. Kuderer NM, Choueiri TK, Shah DP, Shyr Y, Rubinstein SM, Rivera DR, et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. *Lancet* 2020; 395:1907-18.
13. Lee LYW, Cazier JB, Starkey T, Turnbull CD, UK Coronavirus Cancer Monitoring Project Team, Kerr R, et al. COVID-19 mortality in patients with cancer on chemotherapy or other anticancer treatments: a prospective cohort study. *Lancet* 2020; 395:1919-26.
14. Horn L, Whisenant JG, Torri V, Huang L, Trama A, Paz-Arez LG, et al. Thoracic Cancers International COVID-19 Collaboration (TERAVOLT): Impact of type of cancer therapy and COVID therapy on survival (abstract). *J Clin Oncol* 38:2020 (suppl; abstr LBA111).
15. Garassino MC, Whisenant JG, Huang L, Trama A, Torri V, Agustoni F, et al. COVID-19 in patients with thoracic malignancies (TERAVOLT): first results of an international, registry-based, cohort study. *Lancet Oncol* 2020; 21:914-22.
16. Poortmans PM, Guarneri V, Cardoso MJ. Cancer and COVID-19: what do we really know? *Lancet* 2020; 395:1884-5.
17. Akinosoglou KS, Karkoluias K, Marangos M. Infectious complications in patients with lung cancer. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17:8-18.
18. https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/covid-19-rehberi/COVID-19_REHBERI_GENEL_BILGILER_EPIDEMIOLOJI_VE_TANI.pdf (Erişim: 20 Temmuz 2020)
19. Guo H, Chen X, Su C, Liu Y, Wang H, Sun C, et al. Challenges and countermeasures of thoracic oncology in the epidemic of COVID-19. *Transl Lung Cancer Res* 2020; 9:337-47.
20. <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-diagnostics/> (Erişim: 20 Temmuz 2020).
21. ASCO Special Report: Guide to Cancer Care Delivery during the COVID-19 Pandemic. May 19, 2020 <https://www.asco.org/sites/new-www.asco.org/files/content-files/2020-ASCO-Guide-Cancer-COVID19.pdf>
22. Passaro A, Peters S, Mok TSK, Attili I, Mitsudomi T, de Marinis F. Testing for COVID-19 in lung cancer patients. *Ann Oncol* 2020; 31:832-4.
23. Bledsoe TJ, Nath SK, Decker RH. Radiation pneumonitis. *Clin Chest Med* 2017; 38:201-8.
24. Pneumonitis in Patients Treated With Anti-Programmed Death-1/Programmed Death Ligand 1 Therapy. *J Clin Oncol* 2017; 35:709-17.
25. Wang H. Clinical Diagnosis and treatment of immune checkpoint inhibitor-associated pneumonitis. *Thoracic Cancer* 2020; 11:191-7.
26. Matsumoto Y, Kawaguchi T, Yamamoto N, Sawa K, Yoshimoto N, Suzumura T, et al. Interstitial Lung Disease Induced by Osimertinib for Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) T790M-positive Non-small Cell Lung Cancer. *Intern Med* 2017; 56:2325-8.
27. Klastersky JA. Adverse events of targeted therapies. *Curr Opin Oncol* 2014; 26:395-402.
28. Hızel K, Tunçcan ÖG. Nötropenik ateş İç: Gülhan M, Yılmaz Ü. Akciğer Kanserlerinde Destek Tedavi. 2. Eds. İstanbul: Content Ed Net Türkiye; 2016:239-57.
29. Febril nötropeni çalışma grubu. Febril nötropenik hastalarda tanı ve tedavi kılavuzu. *Flora* 2004; 9:5-28.

30. Ogawara D, Fukuda M, Ueno S, Ohue Y, Takemeto S, Mizoguchi K, et al. Drug fever after cancer chemotherapy is most commonly observed on posttreatment days 3 and 4. *Support Care Cancer* 2016; 24:615-9.
31. Zell JA, Chang JC. Neoplastic fever: a neglected paraneoplastic syndrome. *Support Care Cancer* 2005;13:870-7.
32. Mazzone PJ, Gould MK, Arenberg DA, Chen AC, Coi HK, Detterbeck FC, et al. Management of Lung Nodules and Lung Cancer Screening During the COVID-19 Pandemic CHEST Expert Panel Report. *Chest* 2020; 158:406-15.
33. Gould MK, Donington J, Lynch WR, Mazzone P, Midthun DE, Naidich DP, et al. Evaluation of individuals with pulmonary nodules: when is it lung cancer? Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143(suppl 5):e93S-e120S.
34. MacMahon H, Naidich DP, Goo JM, Lee KS, Leung ANC, Mayo JR, et al. Guidelines for management of incidental pulmonary nodules detected on CT images: from the Fleischner Society 2017. *Radiology* 2017; 284:228-43.
35. Baldwin DR, Callister ME; Guideline Development Group. The British Thoracic Society guidelines on the investigation and management of pulmonary nodules. *Thorax* 2015; 70:794-8.
36. American College of Radiology. Lung CT screening reporting and data system (Lung-RADS). www.acr.org/Clinical-Resources/Reporting-and-Data-Systems/Lung-Rads. (Erişim: 13 Nisan 2020).
37. Centers for Disease Control and Prevention. Interim infection prevention and control recommendations for patients with suspected or confirmed coronavirus disease 2019 (COVID-19) in healthcare settings. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/infection-control-recommendations.html#take_precautions. (Erişim: 14 Nisan 2020).
38. Dingemans AC, Soo RA, Jazieh AR, Rice SJ, Kim YT, Teo LLS, et al. Treatment guidance for patients with lung cancer during the coronavirus 2019 Pandemic. *J Thorac Oncol* 2020; 15:1119-36.
39. Singh AP, Berman AT, Marmarelis ME, Haas AR, FeigenberSJ, Braun J, et al. Management of Lung Cancer During the COVID-19 Pandemic. *JCO Oncol Pract*. 2020; OP2000286.
40. Wahidi MM, Lamb C, Murgu S, Musani A, Shojaee S, Sachdeva A, et al: American Association for Bronchology and Interventional Pulmonology (AABIP) statement on the use of bronchoscopy and respiratory specimen collection in patients with suspected or confirmed COVID-19 infection. *J Bronchology Interv Pulmonol* doi:10.1097/LBR.0000000000000681
41. You B, Ravaud A, Canivet A, Ganem G, Giraud P, Guimbaud R, et al. The official French guidelines to protect patients with cancer against SARS-CoV-2 infection. *Lancet Oncol* 2020; 21:619-21.
42. Guckenberger M, Belka C, Bezjak A, Bradley J, Daly ME, DeRuysscher D, et al. Practice recommendations for lung cancer radiotherapy during the COVID-19 pandemic: An ESTRO-ASTRO consensus statement. *Radiother Oncol* 2020; 146:223-9.
43. Bradley JD, Hu C, Komaki RR, Masters GA, Blumenschein GR, Schild SE, et al. Long-term results of NRG oncology RTOG 0617: standard versus high-dose chemoradiotherapy with or without cetuximab for unresectable Stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2020; 38:706-14.
44. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Overall survival with Durvalumab after chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med* 2018; 379:2342-50.
45. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395:507-13.

46. Karadurmuş N, Kaya A, Göksel T, Yılmaz Ü, Tülek N. Akciğer kanserinde immünoterapi ve tedavide multidisipliner yaklaşım. *Tuberk Toraks* 2020; 68:66-75.
47. David P, Megger DA, Kaiser T, Werner T, Liu J, Chen L, et al. The PD/PD-L1 pathway affects the expansion and function of cytotoxic CD8(+) T cells during an acute retroviral infection. *Front Immunol* 2019; 10:54.
48. Shin H. Formation and function of tissue resident memory T cells during viral infection. *Curr Opin Virol* 2018; 28:61-7.
49. Schonrich G, Raftery MJ. The PD-1/PD-L1 axis and virüs infections: a delicate balance. *Front Cell Infect Microbiol* 2019; 9:207.
50. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, Havel L, Krzakowski M, Maximilian JH, et al. First line atezolizumab plus chemotherapy in extensive stage small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018; 379:2220-9.
51. National Comprehensive Cancer Network: NCCN hematopoietic growth factors: Short-term recommendations specific to issues with COVID-19 (SARS-CoV-2). https://www.nccn.org/covid-19/pdf/HGF_COVID-19.pdf
52. Fairchild A, Harris K, Barnes E, Wong R, Lutz S, Bezjak A, et al. Palliative thoracic radiotherapy for lung cancer: A systematic review. *J Clin Oncol* 2008; 26:4001-11.

BÖLÜM 17

COVID-19 PANDEMİSİNDE SOLUNUM FONKSİYON TESTLERİ LABORATUVARI VE TESTLER

Funda Coşkun

COVID-19 pandemisi süresince bulaş riski nedeniyle solunum fonksiyon testleri (SFT) laboratuvarları çalışmalarına ara vermiştir. Pandeminin evrelerinin değiştiği bu günlerde yeni normal ve eski normale geçiş sürecinde SFT laboratuvar işleyişi hakkında Sağlık Bakanlığı Rehberi, Avrupa Solunum Derneği (ERS), Amerika Solunum Derneği (ATS), İngiltere Solunum Derneği (BTS) ve Solunum Teknolojisi ve Fizyolojisi Topluluğunun (ARTP) yayınladığı rehberlere dayanarak bu bölüm hazırlanmıştır (1-4).

SARS-CoV-2'nin iki ana bulaş yolu vardır; solunum damlacıkları ve temas. Solunum semptomları olan biriyle yakın temasta olan herhangi bir kişinin öksürmesi ve hapşırması sonrasında enfektif solunum damlacıklarına maruz kalma riski vardır. Bulaşma ayrıca enfekte olmuş kişinin çevresindeki yüzeylerle veya enfekte olmuş kişide kullanılan nesnelere (test ekipmanları) temas etmesi gibi aletler yoluyla da meydana gelebilir. Solunum fonksiyon testleri aerosol oluşturan işlemler arasında sayılmamakla birlikte test sırasında hastanın öksürmesi, hapşırması ya da zorlu ekspirasyon manevrasının yapılması, hastanın ekipmanlar ve yüzeylere teması sonrasında ortamda risk oluşabilir (5).

ERS pandemi sürecini 3 evreye ayırmıştır. İlk evre pandemi evresidir. Bu evrede toplumda yüksek prevalansta vaka vardır. Öneriler 3 başlık altında toplanmıştır. Güvenlik, test ve ekipman, personelin korunması.

- **Güvenlik Önerileri:** COVID-19 ya da grip benzeri semptomları olanlar için SFT yapılmamalıdır. Rutin testlerin hepsi ertelenmelidir. COVID-19 enfeksiyonu geçiren hastalarda minimum 30 gün sonrasında test yapılabilir. Bakanlığımız bu süreyi 28 gün olarak belirlemiştir. Tüm hastalar gereklilik ve önemlilik açısından gözden geçirilmelidir. Organizasyonel önlemler olarak güvenlik için COVID-19'a yönelik triaj yapılmalı, bekleme alanları yeniden organize edilmeli, hastalara maske takılmalı, test odası bulaşı minimuma indirecek düzeyde yeniden düzenlenmeli ve test zamanlamaları test sonrası temizlik süreçleri göz önüne alınarak yeniden planlanmalıdır.
- **Test ve ekipmanlar içinse öneriler şu şekildedir:** Spirometri ve difüzyon kapasitesi ile testler sınırlandırılmalıdır. Vücut pletismografisi içinse ulusal rehberiniz destekliyse yapılabilir önerisini ERS getirmiştir. Ulusal rehberimiz vücut pletismografisini partikül oluşabileceği gerekçesi ile yapılmasını uygun bulma-

maktadır. Bakteriyel ve viral filtre içerikli yüksek spesifikasyonlu tek kullanımlık filtre kullanılmalıdır. Tek kullanımlık burun klipsi kullanılmalı, video ile testin yapılışı gösterilmez. Negatif basınçlı oda varsa testler bu odalarda yapılmalıdır. Kullanılan ekipmanların temizliği için ayrılabilir parçalar her test sonrasında gözle görülür kirlenme için deterjanla mekanik temizleme yapıldıktan sonra %70'lik alkole temas ettirilmeli ve kurumaya bırakılmalıdır. Alkol evapore olduktan sonra test yapılabilir. Bu süre yaklaşık 20 dakikadır. Yeterli oda havalandırması önemlidir. HEPA filtre viral kolonizasyon riski nedeniyle önerilmez. UV lamba veya ozon oda dekontaminasyon için kullanılabilir. Yüksek düzey dezenfektan ise test günü sonunda tüberküloz ve diğer enfeksiyonların yok edilmesi için uygulanmaya devam edilmelidir.

- Personelin korunması için öneriler standarttır. Koruyucu kişisel ekipman, önlük, gözlük, FFP2/2/N95/N99 maske, siperlik kullanılmalıdır. Tek kullanımlık eldiven, her hasta sonrasında temizliği takiben değiştirilmelidir. El hijyen protokolü standart olarak geçerlidir. Hastanın laboratuvara girişi ve çıkışı maske ile sağlanmalıdır. Mesafenin korunması ve dokunulan yerlerin yüzey temizliğine ilişkin enfeksiyon kontrol önlemleri alınmalıdır. COVID-19 pandemisi süresince, %70'lik etanolün 20 dakika uygulanması yeterli dezenfeksiyonu sağlamaktadır. Yüzeylerin 0.1 ile 0.5 arası sodyum hipoklorit veya % 62-71 etanol ile temizlenmesi uygundur.

İkinci evre pik sonrası evre olarak tanımlanmıştır. Bu evrede düşük toplum prevalansı vardır. Güvenlik, organizasyonel önlemler, enfeksiyon kontrol önlemleri ilk evredeki gibi geçerlidir. Bu evrede egzersiz testleri, nebülizasyon işlemleri ve bronş provokasyon testi kısıtlı olarak uygulanabilir. Egzersiz testi sırasında filtre kullanımı test sonuçlarını etkileyebileceği için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Evre 3'te ise pandemi öncesi dönemdeki laboratuvar şartlarına dönüş gerçekleşecektir.

BTS ve ARTP pandemi süresince oksijen tedavisi ihtiyacını belirlemek ve sessiz hipoksemi göstermek için fizyolojik test ihtiyacının önemine dikkati çekmişlerdir. Akciğer hasarını belirlemek ve hastalığın doğasının anlamak için daha fazla test ihtiyacı doğacaktır. NIV kullanımının devam etmesi nedeniyle hastalığın yönetimi solunum ekiplerinde olmaya devam edecektir. Araştırmalar için solunum fonksiyon testlerinin kullanımı devam edecektir. Test sırasında öksürüğü azaltmak için zorlu manevralardan kaçınmak ve hastaların daha önceki ölçümlerinden faydalanmak bir çözüm olabilir.

Sağlık Bakanlığı'nın son rehberindeki öneriler ise şu şekildedir (4):

- Çapraz bulaş önlemek amacıyla SFT basit spirometri ve difüzyon kapasitesi ölçümü ile sınırlandırılmalıdır.
- Pletismograf ile akciğer hacim ölçümleri damlacık kontaminasyonu sonucu cihaz temizlik ve dezenfeksiyonu güç olduğundan önerilmez.

- Kardiyopulmoner egzersiz testleri ve bronkoprovakasyon testleri de ancak hastaya ait COVID-19 riski yoksa ve çok gerekli ise yapılabilir.
- Yatak başı testler, diğer bireylere damlacık inhalasyonu ile bulaş riski nedeniyle önerilmez.
- COVID-19 hastalarına SFT iyileşmeden sonra en erken 28 gün sonra yapılmalıdır.
- Teknisyenler ateş ölçümü ve hastalık bulguları konusunda eğitilmeli ve hastalar COVID-19 enfeksiyonu ve temas yönünden sorgulanmalıdır.
- COVID-19 riski düşük ya da yok ise hastaya SFT yapılabilir.
- COVID-19 riski varsa, teknisyen hastanın doktoru ile görüşerek, randevuyu ileri bir tarihe vermelidir (14 gün sonra).
- Gerekli olgulardan COVID-19 PCR testi istenir.
- COVID-19 test sonucu pozitif olan hastalarda SFT yapılmaz.
- SFT'den 48-72 saat öncesine ait COVID-19 PCR sonucu negatif olan hastalar standart laboratuvar koşullarına göre yönetilir.
- SFT planlanan hastaya laboratuvara girmeden önce test manevrasına ait video gösterilerek, test odasında geçireceği süre kısaltılabilir.
- Hasta eğitiminde teknisyenlerin testi bire bir hastaya göstermeleri uygun değildir.
- Burun mandalı, ağızlık gibi malzemelerin her hasta için tek kullanımlık olması önerilir. Bakteri/virüs filtresi ve ağızlık/sensörünün birleştirildiği tek kullanımlık aparatların kullanımı önerilir.
- Ağızlık/sensör ile bakteriyel/viral filtresinin birleştirildiği aparatlar, SFT cihazının baş kısmının çok daha kısa sürede ve basit olarak temizlik ve dezenfeksiyonunu sağlar.
- Aerosolizasyon riski nedeniyle her test için en fazla 2 test denemesi önerilir.
- Hasta ile teknisyen arasındaki yeterli mesafe sağlanmalıdır.
- Manevra sırasında hasta ve teknisyenin yüzleri birbirine paralel ve aynı yönde bakmalıdır.
- Test sırasında laboratuvar kapısı kapalı ve pencere açık tutulmalıdır.
- Laboratuvarda teknisyen ve hasta dışında birey bulunması doğru değildir.
- Teknisyen hastaya ve hasta çevresine temas etmemelidir.
- Test bittiğinde hasta maskesini takarak laboratuvardan ayrılmalıdır.
- Test yapılması gereken yüksek riskli hastalarda, mümkünse SFT negatif basınçlı bir odada yapılmalıdır.

- Negatif basınçlı oda olmayan merkezlerde yeterli havalandırılan hasta odasında ve kişisel koruyucu ekipman kullanılarak yapılması gereklidir.

Sonuç olarak, tüm rehberler özetlenecek olursa, test öncesi endikasyonlar çok iyi belirlenmelidir. Test laboratuvarları randevu ile çalışmalı ve randevu süreleri ekipman temizliği ve test süreleri göz önüne alınarak planlanmalıdır. SFT teknikeri kişisel koruyucu ekipmanlarını eksiksiz kullanmalıdır. Test sonrasında yüzey temizliği ve cihaz parçaları uygun yöntemlerle dezenfekte edilmelidir. Her şeyden önce çalışan personelin korunması sonrasında ise çapraz bulaşın engellenmesi için enfeksiyon kontrol önerilerine tam uyulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Association of Respiratory Technology and Physiology Recommendations. COVID 19 Infection Control Issues for Lung Function. Prepared by ARTP COVID19 Group. <https://www.artp.org.uk/COVID19> (Erişim: 26 Mayıs 2020)
2. American Thoracic Society Recommendations. Pulmonary Function Laboratories: Advice Regarding COVID-19. <https://www.thoracic.org/professionals/clinical-resources/disease-related-resources/pulmonary-function-laboratories.php> (Erişim: 26 Mayıs 2020).
3. European Respiratory Society Recommendations. Recommendation from ERS Group 9.1 (Respiratory function technologists /Scientists) Lung function testing during COVID-19 pandemic and beyond. <https://ers.app.box.com/s/zs1uu88wy51monr0ewd990itoz4tsn2h> (Erişim: 26 Mayıs 2020)
4. T.C Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü COVID-19 Pandemisinde Normalleşme Döneminde Sağlık Kurumlarında Çalışma Rehberi. <https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/tr/covid-19-pandemisinde-normallesme-doneminde-saglik-kurumlarinda-calisma-rehberi.html>. (Erişim: 1 Haziran 2020).
5. Drummond M. Sleep labs, lung function tests and COVID-19 pandemic - Only emergencies allowed!. *Pulmonology* 2020; 26:244-5.

BÖLÜM 18

COVID-19 PANDEMİSİNDE İNHALASYON/AEROSOL TEDAVİLERİ

Can ÖZTÜRK

Aerosol / İnhaler tedaviler, birçok solunumsal hastalıkta, tedavinin kritik ve “olmazsa olmaz” bir bölümünü oluşturmaktadır. Astım ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH)’ın ötesinde inhaler tedaviler, kistik fibrozis ve pulmoner arteriyel hipertansiyonlu hastalarda da kullanılmaktadır. Aerosol formundaki ilaçların inhaler tedaviler ile akciğerlere ulaşması; nebulizer, ölçülü doz inhaler (ÖDİ), kuru toz inhaler (KTİ) ve bazı ülkelerde smart inhalerler ile olabilmektedir. Bu inhaler cihazların hastanın özelliklerine göre seçilmesi ve tercih edilmesi gerekmektedir. Ancak usulüne uygun kullanıldığında herhangi bir cihazın diğerinden daha üstün olduğunu gösteren bir bilimsel kanıt yoktur (1). Özellikle COVID-19 pandemisi döneminde ÖDİ’ler diğer cihazlara göre tercih edilmesi gereken bir seçenektir fakat mutlaka spacer cihazı ile birlikte kullanılması gereklidir. Kuru toz inhalerlerin kullanımı esnasında öksürük oluyorsa, ÖDİ’ler veya ağızlıkla kullanmak kaydıyla nebulizerler tercih edilmelidir.

Nebulizer cihazlar daha çok kliniklerde, acil servislerde, ayaktan tedavi ünitelerinde kullanılmakta, “Evide Bakım Sistemi” ile izlenen hastalarda ve sürekli eve bağımlı kişilerde tercih edilebilmektedir. Buna karşılık, ÖDİ’ler ve KTİ’ler poliklinikte izlenen hastalarda daha ekonomik bir seçenek olarak ön plana çıkmaktadır.

Konvansiyonel jet nebulizerler kliniklerde yaygın kullanılmakla birlikte, cihazdan çıkan aerosolün 2/3’ü çevresel havaya karışmaktadır (2,3). Bu durumda görevli sağlık personeli hem inhaler ilaçlara hem de hastanın ekshale ettiği damlacıklara maruz kalmaktadır. Eğer hasta SARS-CoV-2 virüsü ile infekte ise hem hastane personeli hem de diğer hastalar için ciddi bir risk söz konusu olmaktadır. Bu nedenle yakın zamanda jet nebulizer üreten bazı firmalar COVID-19’lu hastalarda cihaza takılmak üzere filtreler geliştirmişlerdir. Bu filtrelerin jet nebulizere takılmasıyla, hastaların ekshale ettiği damlacıkların %93’ünün engellendiği gösterilmiştir (4). Jet nebulizerler ile birlikte high efficiency particulate air (HEPA) filtrelerin kullanımı, diğer bakteriyel filtrelere göre daha optimal bir seçenek olabilir.

Kavramlar

Pandemi döneminde inhalasyon yoluyla vereceğimiz tedavileri planlarken, partikül ve damlacıkların özellikleri, dağılım şekilleri ve bu dağılımın kontrol altında tutulmasına

yönelik bazı bilgiler önemli ve konuyu tanımlayıcı niteliktedir. Aşağıda yer alan bazı aydınlatıcı kavramlar konuyu anlamak açısından önem taşımaktadır.

Solunumsal Droplet Nedir?

Çoğunlukla sudan oluşan ve ortama çıkmasını takiben hızla çökme eğiliminde olan partiküllerdir. Universal olarak belirlenmiş bir büyüklük olmamasına rağmen, American Center for Disease Control (CDC) tarafından > 5 mikron çapta olmaları bir kriter olarak kabul edilmiştir (5). Genellikle kısa mesafelere dağılırlar ve havada kalış süreleri aerosollerden daha kısadır.

Solunumsal Aerosoller (Bioaerosoller) Nedir?

Hastalar tarafından ortama yayılan, genellikle 5 mikrondan küçük olan ve havada saatlerce asılı kalabilen partiküllerdir. Bazen bunlar için “*droplet çekirdeği*” terimi de kullanılmaktadır (5,6). Aerosoller çok uzak mesafelere dağılabilmekte ve havalandırma sistemleri aracılığıyla yayılabilmektedir. Hapşırma, öksürük, konuşma ve gülme başlıca aerosol ortaya çıkaran faktörlerdir.

Medikal Aerosoller Nelerdir?

Aerosol üreten inhaler ve diğer solunum cihazları tarafından ve aerolize ilaçların kullanımı esnasında ortama dağılabilen partiküllerdir. Özellikle COVID-19 tanılı hastalara bu tedavilerin uygulanması esnasında, *fugitive emisyon* şeklinde çevredeki sağlık personelinin doğrudan etkileyebilen aerosollerdir.

Fugitive Emisyon Nedir?

Hastanın ekspirasyon yaptığı esnada aerosol üreten cihazdan çıkan emisyonudur. Yani hasta tarafından inhale edilmeyen ve ortam havasına karışan aerosol bölümüdür (4). Inhaler cihaz, ara parçalar, hasta tipi ve hastanın akım hızı fugitive emisyonun miktarını ve özelliklerini belirler. Odanın büyüklüğü, odadaki hava akımı ve oda ısısı virüse bağlı ortamda kalış süresini etkileyen faktörlerdir (4).

KOAH ve Astımda Pandemi Döneminde Inhaler Tedavi Uygulamaları

KOAH ve Astımlı hastalarda, hastalığın klinik tablosunun stabilitesini devam ettirmek ve semptomları kontrol altında tutmak için ilaçlar inhaler cihazlar ile aerosol şeklinde verilirken ortama yayılan dropletler aracılığı ile COVID-19 gibi hastalıkların bulaş riski oluşmaktadır. Bu ilaçların başlıcaları bronkodilatörler ve inhaler steroidlerdir. COVID-19 pandemisinin ilk dönemlerinde, inhaler kortikosteroidlerin kullanımından kaçınılması yönünde bazı raporlar yayınlanmış ancak daha sonra gerek Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), gerekse Global Initiative for Astma (GINA) hastaların kullanmakta oldukları inhaler steroidleri ve bronkodilatörleri hiçbir şekilde kesmemelerine yönelik “durum raporları” yayınlamışlardır (2). Bu önerileri 2 ayrı tablo halinde aşağıda bulabilirsiniz.

Tablo 1. GOLD COVID-19 önerileri.

- GOLD KOAH'lı hastaların COVID-19'dan en kötü etkilenen grup olacağını düşünerek WHO ile birlikte enfeksiyon kontrolüne yönelik önlemleri geliştirme çabası içindedir.
- GOLD KOAH'lı hastaların kendi ülkelerindeki pandemi önlemlerine dikkatle uymalarını ve infekte olmamak için gerekli kişisel önlemleri ihmal etmemelerini önermektedir.
- GOLD, inhaler ve oral kortikosteroid kullanan hastaların bu tedavileri kesmelerine yönelik bir bilimsel kanıta ulaşmamıştır.
- KOAH'lı hastalar kullandıkları tedavilere devam etmelidirler.
- Oksijen tedavisi alanlar da önerilere uygun şekilde bu tedavilerini almalıdırlar.
- Hastalıkla ilgili güncel ve yeni bilgiler doğrultusunda lokal sağlık otoritelerinin tavsiyelerine uyulmalıdır.

<https://goldcopd.org/gold-covid-19-guidance/>

Tablo 2. GINA önerileri: İnhaler tedaviler ve COVID-19.

- Astımlı hastalar COVID-19 pandemisi esnasında inhaler kontrol edici tedavilerini sürdürmelidirler.
- Bazı kaynaklar COVID-19 pandemisi süresince "kortikosteroidlerin" kullanılmamasını önermişlerdir. Bu öneri sadece oral kortikosteroidler için geçerlidir. Astımlı hastalar inhaler kontrol edici kortikosteroid tedavilerini hiçbir şekilde kesmemelidir. İnhaler kortikosteroidlerin kesilmesi astım tablosunda tehlikeli kötüleşmelere yol açabilir. Aynı şekilde astım atakları esnasında oral kortikosteroidlerin verilmesinden kaçınmak ciddi sonuçlar yaratabilir.
 - Astım kontrol edici tedavileri alırken, astım tablosunda bir kötüleşme olursa, astım aksiyon planında ne varsa onun uygulanması ve gerekli medikal desteğin alınması önerilmektedir.
 - Bu öneriler hem yetişkin hem çocuk astımlı hastalar için geçerlidir.
 - Kişisel koruyucu önlemler için CDC web sayfasının takip edilmesi önerilir.

<https://ginasthma.org/recommendations-for-inhaled-asthma-controller-medications/>

Pandemi ve Aerosol Tedavi Uygulamaları

Dünya Sağlık Örgütü, şüpheli veya tanı almamış tüm COVID-19 olgularına yönelik olarak temas ve damlacık (droplet) yoluyla bulaşma önlemlerini ilk andan itibaren gündeme getirmiş ancak özellikle sağlık personelinin en yüksek riskli grup olduğunu süreç içerisinde ön plana çıkarmıştır. Nitekim COVID-19 pandemisinin seyri boyunca "airborne bulaş" önlemlerinin önemi daha kesin verilerle ortaya çıkmıştır (1).

Medikal girişimlerin birçoğunda, hastanın aerosol damlacıklarının çevreye yayılma olasılığı çok fazladır. Laboratuvar çalışmalarında, COVID-19'un aerosol partikülleri içinde üç saate kadar canlı kaldığı gösterilmiştir. Dolayısıyla kapalı ortamlarda bu süre içinde aerosol transmisyonu mümkün olabilir (1).

Nebulizerler, sıvıları aerosol formuna dönüştüren cihazlardır. Hastanın inhalasyon ve ekshalasyonları esnasında, odada bulunan diğer kişilerin, hasta tarafından üretilen enfekte aerosol partiküllerine yoğun bir şekilde maruz kalma riski vardır. COVID-19 tanılı veya şüpheli olan ve ev veya klinik ortamında nebulizer kullanan kişilerin odalarına sadece bir kişinin kişisel koruyucu ekipmanlar (KKE) ile girmesine izin verilmelidir. Bu ekipmanlar, çift eldiven, uzun kollu koruyucu önlükler, göz koruyucu gözlükler veya yüz siperlikleri ve N95 maskeleri olmalıdır. Bu odadaki yüzeyler sık sık dezenfekte edilmelidir. Odanın temizliği

ve bakımı ile ilgilenen kişilerin de sadece maske ve eldiven kullanarak aerosolize virüsten korunması mümkün olmayabilir. Aslında, nebulizer tedaviler esnasında, hasta kaynaklı emisyonlar, diğer nazokomiyal infeksiyonlar açısından da gözden kaçan bir risk faktörü olabilmektedir. Aerosol tedaviler esnasında fugitive emisyonlarla daha önce yapılan çalışmalarda partikül çapı 0.860 ile 1.437 mikron arasında bulunmuştur. Yani medikal aerosolün % 50'ye kadar ulaşan bir kısmı, fugitive emisyon şeklinde iç ve kapalı ortamlarda saatlerce havada kalabilmektedir (1,4).

Sonuç Olarak

- a) Bir infeksiyon kontrol hedefi olarak, nebulizer tedaviler reçete edilmemeli, yoğun bakım ünitelerinde bile nebulizerlerin kullanımı sınırlandırılmalıdır. Evde tedaviler için de ev içi bulaş riski dikkate alınarak nebulizer tedaviden kaçınılmalıdır.
- b) Nebulizasyon ile N-Asetilsistein veya hipertonic salin gibi etkinlikleri keskinleşmemiş tedaviler başlanmamalıdır.
- c) Bronkodilatörler mümkün olduğunca ÖDİ+Spacer ile verilmeli, koopere olmayan hastalara oral seçenekler düşünülmelidir.
- d) Mekanik ventilatördeki hastalara, yüz maskesi ve viral filtreler kullanılmalıdır.
- e) Nebulizer ilaçların reçetelenmesinin önlenmesi için, MEDULLA gibi merkezi ilaç takip sistemlerinde gerekli blokajlar konulmalıdır.
- f) Nebulizer ilaçlar zorunlu olarak reçetelenecekse COVID-19 test sonucu aranmalıdır.
- g) Hastanelerde, nebulizer ve inhaler tedavi alan hastalar mutlaka ayrı odalarda bulunmalı ve bu odaların bakımı, gözetimi aşamasında görevli personel mutlaka N-95 maske ve diğer kişisel koruyucuların hepsini kullanmalıdır.
- h) Nebulizer tedavilerden diğer cihazlara geçiş yapılan hastaların, inhaler eğitimleri yine kişisel koruyucu ekipmanlı personel tarafından verilmeli veya videolar aracılığı ile uzaktan eğitim yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Benge CD, Barwise JA. Aerosolization of COVID-19 and Contamination Risks During Respiratory Treatments. Fed Pract 2020; 37:160-3.
2. Ari A. Use of aerosolized medications at home for COVID-19. Lancet Res Med 2020; 30270-8. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30270-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30270-8)
3. Nicolau DV, Bafadhel M. Inhaled corticosteroids in virus pandemics: a treatment for COVID-19? Lancet Respir Med 2020; S2213-2600(20)30314-3.
4. Ari A. Practical strategies for a safe and effective delivery of aerosolized medications to patients with COVID-19. Respir Med 2020;167:105987.
5. Fennelly KP. Particle sizes of infectious aerosols: implications for infection control. Lancet Respir Med 2020; S2213-2600(20)30323-4.
6. Pansnick S, Carlos WG, Dela Cruz CS, Gross JE, Garrison G, Jamil S. SARS-CoV-2 Transmission and the Risk of Aerosol-Generating Procedures. Am J Respir Crit Care Med 2020; 202:P13-P14.

BÖLÜM 19

COVID-19 PANDEMİSİNDE ALLERJİ ÜNİTESİ VE UYGULAMALAR

Emel Kurt

Dünya sağlık örgütü (DSÖ) 11 Mart 2020 tarihinde enfeksiyonu pandemi olarak nitelmiş, bu tarihten itibaren dünyanın birçok ülkesi gibi ülkemizde de olgular artarak görülmeye başlamıştır. COVID-19 virüsü öncelikle burun, üst solunum yolları ve akciğer epiteline yerleştiğinden viral enfeksiyon semptomları ile birlikte solunum yolu semptomları ile klinik tablo oluşturmaktadır. COVID-19 enfeksiyonu solunum sistem şikayetleri ile ortaya çıktığı için Allerji-immünoloji kliniklerinde hasta gören hekimler açısından allerjik hastalıkların benzer semptomları nedeniyle karışıklıklara yol açması ihtimali mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. COVID-19 enfeksiyonu sırasında konjunktivit bulguları da ortaya çıkabilmekte allerjik konjunktivit ile karışabilmektedir. Ancak bu daha nadir bir durumdur. Daha çok solunum yolu allerjik hastalıkları ile karışabilmektedir. Enfeksiyonun ilk olarak ülkemizde özellikle allerjik hastalıkların artış gösterdiği bahar döneminde (Mart 2020) tespit edilmesiyle hastalık tanı ve takiplerinde zorluk ve karışıklığa yol açması muhtemel hale gelmiştir.

COVID-19 Enfeksiyonu ile Allerjik Hastalıklar Semptomları ve Hastalık Bulguları Açısından Ayırt Edilmelidir

COVID-19 enfeksiyonunda semptomlar son derece nonspesifik olup, hastadan hastaya değişik şekillerde ortaya çıkabilmektedir. Çin Hastalık Önleme Komitesinin bildirimine göre hastaların %81'inde hafif (pnömoni yok veya hafif akciğer tutulumu olan vakalar) olarak tanımlanan klinik tespit edilmektedir. COVID-19 enfeksiyonluların %14'ünde ciddi semptomlar (dispne, solunum sayısı ≥ 30 /dk, kanda oksijen saturasyonu ≤ 93 , arteriyel oksijen basıncının inspire edilen fraksiyone oksijene oranı < 300 , ve/veya akciğerde %50'den fazla infiltrasyonlar) ve %5'inde çok ciddi semptomlar (solunum yetmezliği, septik şok ve/veya organ fonksiyon bozuklukları veya yetmezlikleri) ortaya çıkmıştır (1). Hastaların %80'inden fazlasında üst solunum yolu ve hafif enfeksiyon semptomları görüldüğünden üst solunum yolunu etkileyen allerjik rinitle semptomların karışması veya üst üste binerek tanı karışıklığına yol açması mümkündür. Bahar ve yaz döneminde bulunduğumuz aylarda özellikle mevsimsel allerjik rinitle semptom benzerlikleri ve farklılıkları göz önünde bulundurulmalıdır. Tablo 1'de Mevsimsel allerjik rinit ve COVID-19 enfeksiyon semptomlarının benzerlik ve farklılıkları vurgulanmaktadır. Dispne ve öksürük şikayeti baskın olan COVID-19 hastalarının da astım ile ayırıcı tanıların iyi yapılması önem taşımaktadır. Bu nedenle ayrıntılı semptom sorgulaması mutlaka önerilir.

COVID-19 enfeksiyonunda semptomlar sıklıklarına göre şöyledir: Ateş (%87,9), kuru öksürük (%67,7), halsizlik (%38,1), balgam (%33,4), nefes darlığı (%18,6), boğaz ağrısı (%13,9), baş ağrısı (%1,6), myalji/artralji (%14,8), titreme (%11,4), bulantı/kusma (%5,0), nasal konjesyon (%4,8), diyare (%3,7), hemoptizi (%0,9), ve konjunktivada kızarıklık (%0,8). COVID-19 enfeksiyonunda bulgular genelde ortalama 5-6 gün (1-14 gün arasında değişmektedir) süren bir inkubasyon döneminin ardından gelen hafif solunum yolu septomları ile başlamaktadır (2). COVID-19 olgularının %80'inin hafif –orta ciddiye-te sahip solunum semptomlu olgular olduğu düşünüldüğünde diğer üst ve alt solunum yolu hastalıkları ile karışması ve üst üste binmesi olasıdır. COVID-19 enfeksiyonunun özellikle erken dönemdeki semptom ve bulgular allerjik rinit veya astımla benzerlik göstermektedir. Bu hastalıkların birlikte aynı zaman diliminde ortaya çıkabileceği de akıld-a bulundurulmalıdır.

Tablo 1. allerjik rinit ve COVID-19 enfeksiyonunun semptomlarının benzerlik ve farklılıkları.

	Mevsimsel allerjik rinit	COVID-19 enfeksiyonu
Kaşıntı	+	-
Konjuktivit	+	-
Burun akıntısı	+	+
Burunda tıkanıklık	+	+
Hapşırık	+	+
Ateş	-	+
Halsizlik	-	+
Boğaz ağrısı	-	+
Halsizlik-kırgınlık	-	+
Kas ağrısı	-	+
Kuru öksürük	-	+
Diyare	-	+

Solunum yolu semptomları ele alındığında COVID-19 enfeksiyonu ile allerjik solu-num yolu şikayetlerini bazı özellikler göz önünde bulundurarak ayırt edebilmek olasıdır. COVID-19 enfeksiyonunda kuru öksürük, boğaz ağrısı, burun tıkanıklığı, nefes darlığı, kas ağrısı, halsizlik ve ateş olabilirken göz bulguları (kaşıntı-akıntı-kızarıklık) son derece nadirdir. COVID-19 enfeksiyonunda önemli oranda koku ve tat kaybı ortaya çıktığı bilinmektedir. Allerjik hastalarda koku ve tat alma bozukluğu bir sistematik derleme çalışmasında %20-40 oranında bildirilmiştir (3). Koku ve tat almada kayıp allerji hastalarında kronik olup, daha önceki yıllarda da ortaya çıkması ayırd edicidir. COVID-19 enfeksiyonunda koku ve tat almada bozukluk hastaların %90'ına varan oranlarda bildirilmekte olup, daha önce allerjik riniti olmayan kişide ani başlaması COVID-19 enfeksiyonu için kuvvetli şüphe oluşturur. Koku ve tat alma bozukluğu bu duyuların azalması şeklinde olabileceği gibi, ağızda metalik tat gibi fonksiyon bozukluğu şeklinde de olabilmektedir. COVID-19 enfeksiyonu geçirenlerde bu durum enfeksiyon düzeldikten sonra iki-üç ay kadar devam edebil-

mektedir. Türkiye’de henüz COVID-19 sonrası takip süresi en fazla 4 ay kadardır. Mevsimsel allerjik şikayetlerde ise tat-koku kaybına burun, boğaz, damak ve gözlerde kaşıntı ile birlikte burun akıntısı, tıkanıklığı ve gözlerde kızarıklık semptomlarının en az birinin eşlik etmesi beklenir. Üst solunum yolu semptomları olan allerji hastasında, hele de uygun tedavi ile takip altında iken öksürük, ateş, nefes darlığı semptomlarının başlaması pandemi döneminde COVID-19 tanısı için uyarıcı olmalıdır.

Astım nefes darlığı ve öksürük semptomları nedeniyle COVID-19 enfeksiyonu ile karışabilir. Ancak muayenede COVID-19 enfeksiyonunda ronküs duyulmaması ayırt ettirici bir özelliktir. COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle öksürük ve nefes darlığı semptomu olan olgular ise öykü, muayene ve radyolojik bulguları ile astımdan ayırt edilebilir.

Allerjik Hastalıklar ve Astım COVID-19 Enfeksiyonu İçin Risk midir?

COVID-19 enfeksiyonu geçiren hastalarda astım prevalansı ile ilgili değişik veriler vardır. Çin’in Wuhan kentinde COVID-19 enfeksiyonlu erişkin yaş grubunda astım prevalansı %0,9 olarak bildirilmiş olup, bu oran kentteki astım prevalansından daha düşüktür (4). Buna karşın Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol Komitesinin (CDC) raporlarında COVID-19 nedeniyle ölen 10 647 vakanın verilerinde kronik akciğer hastalığı %19,2 olarak bildirilmiştir (5). Bu olguların ne kadarının astım olduğu belli değildir. Yine CDC 11 merkezdeki 350 COVID-19 hastasından anket yoluyla elde ettiği verilerde astım sıklığını %16 olarak bildirmektedir (6). Ancak bu sonuçlar kesin hekim tanısı olmayıp kişilerin kendi bildirimleri olduğundan yanılgı payı bulunmaktadır. Ülkeler arasında da bu açıdan belirgin farklar bulunması genetik özelliklerin gözönünde bulundurulması gerektiğini düşündürmektedir. Ayrıca ABD’deki hastalarda COVID-19 için risk etmeni olduğu daha belirgin tespit edilen obesite astım tablosuna büyük oranda eşlik etmekte, asıl risk etmeninin obesite ve obesite-ilişkili astım olabileceği yönünde görüşler de bulunmaktadır (6).

COVID-19 temel olarak solunum yollarını etkileyerek solunum yetmezliği ile ölüme yol açmaktadır. Bu bilgiden yola çıkarak kronik solunum yolu hastalığı olanlarda daha çok hastalığa ve ölüme yol açabileceği düşünülebilir. Ancak daha önceki vaka verilerine dayanarak yapılan çalışmalarda böyle olmadığı görülmüştür (7). Allerjik hastalıkların en geniş ve yeni değerlendirilmesi ile yapılan bir araştırmanın sonucuna göre allerjik hastalıklardan allerjik rinit, besin allerjisi ve atopik dermatitli olgularda da COVID-19 nedeniyle hastaneye yatış daha az görülmektedir (8). Bu çalışmada astım COVID-19 nedeni entübasyon süresi için risk etmeni olarak belirtilmiştir. Ancak bu bulgu allerjik astımda değil non-atopik astımlılarda ortaya çıkmaktadır. Avrupa’da çok sayıda ve ciddi vakanın görüldüğü ve önemli ölüm oranı bildirilen İtalya’nın Lombardiya bölgesindeki olguların derlemesi ile yapılan çalışmada COVID-19 enfeksiyonu ve ölüme eşlik eden az sayıda astımlı olduğu belirtilerek astımın enfeksiyon için risk etmeni olmadığı kanaati bildirilmiştir (9). Bazı araştırmacılar astımlıların havayollarında baskın olan T-helper 2 inflamasyonun ve eozinofilinin COVID-19 enfeksiyonuna karşı koruyucu olabileceğini veya hastalığın hafif seyretmesine yol açabileceği yönünde açıklamalarda bulunmuştur (10).

Astımlıların COVID-19 için önemli risk grubunda olmayışını bazı araştırmacılar hastalığın kendisine değil, kullanılan tedavilere bağlı olabileceğini belirtmektedir. Bu kanaat

deneysel çalışmalarda inhale steroidlerin COVID-19 virüs replikasyonunu önlediğinin gösterilmesi ile desteklenmektedir (11).

Astım ve allerji hastalarında COVID-19 enfeksiyonunun daha az görülmesi ile ilgili başka açıklayıcı çalışmalar da yayımlanmıştır. COVID-19 enfeksiyonu için virüsün giriş kapısı olan ACE2 ve TMPRSS2 reseptörleri organizmanın genetik yapısı, mikrobiyolojik enfeksiyonlarla değişiklik göstermekte, ayrıca müsin ve interferonlar gibi doğal immün yapılar tarafından kontrol edilmektedirler. Solunum yolları epitel hücrelerinden salgılanan mannoz bağlayıcı protein (MBP), surfaktan protein A ve D (SP-A, SP-D) allerjik ve astımlı hastaların solunum yollarında inflamasyona sekonder olarak daha fazla salgılanmaktadır. Bu proteinler COVID-19'un ACE2 reseptörlerine bağlanmasını inhibe etmekte, alveoler makrofajların da virüs ile enfekte olmasını önlemektedir (12).

Peters ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise ACE2 and TMPRSS2 reseptör sunumlarının astımlı hastalarda normal kişilerden farklı olmadığı, ancak inhale steroid kullanan astımlılarda ACE2 ve TMPRSS2 reseptörlerinin sunumunun azaldığı gösterilmiştir (13). Bu durum muhtemelen astımlılarda COVID-19 enfeksiyonunun ciddi seyretmesini önlemektedir.

Dünyanın değişik bölgelerinden farklı sonuçlar bildirilse de allerjik hastalıklar ve astım COVID-19 enfeksiyonu ve bu sebeple ölümler için hipertansiyon, diyabet ve kardiyak hastalıklar kadar net bir şekilde önemli risk etmeni olarak görülmemektedir.

COVID-19 Enfeksiyonu Allerjik Hastalıklar ve Astım İçin Risk Etmeni midir?

Astım ataklarının viral üst solunum yolu enfeksiyonları nedeniyle tetiklendiği bilinen bir gerçektir. Viral enfeksiyonlar sırasında astımlı havayollarında artmış interferon (IFN) cevabı Th2 inflamasyonunu artırarak astım ataklarına neden olmaktadır. Bu bilgiden yola çıkılarak COVID-19 enfeksiyonunun da astım atağına neden olması beklenir. Ancak şu ana kadar bildirilen epidemiyolojik veriler bu bulguyu desteklememektedir. COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle yatırılan hastalarda astım, olguların kaynaklandığı toplumun genel prevalansından düşük bildirilmektedir (14). COVID-19 enfeksiyonu diğer solunum yolu virüsleri ile kıyaslandığında astım ataklarını tetikliyor gibi görünmemektedir. Bu durumun açıklaması olarak birtakım immün patogeneze çalışmaları kanıt olarak öne sürülmektedir. SARS-Cov-2 virüsü vucuda burun ve akciğer epitelinde bol miktarda bulunan ACE2 ve TMPRSS2 reseptörlerini kullanarak nüfuz etmektedir. Bu sırada Indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) 1 and MX dynamin-like GTPase 1 (MX1) gibi bazı ko-reseptörlerin sunumu da artmaktadır. IDO ve MX1 enzimleri immün düzenleyici role sahip olup, deneysel çalışmalarda allerjik inflamasyonu azalttığı, antiviral etkide oldukları gösterilmiştir (15). COVID-19 virusunun giriş yeri olan ACE-2 reseptörlerinde artmış bulunan IDO ve MX1 sunumu sayesinde COVID-19 hastalarında astım ataklarının daha az olabileceği düşünülmektedir (14).

COVID-19 enfeksiyonunun daha önce astım tanısı olmayanlarda diğer viral enfeksiyonlarda olduğu gibi patogeneze katkıda bulunup bulunmadığı belli değildir. Türkiye'de COVID-19 enfeksiyonunun tanımlandığı tarihten itibaren geçen yaklaşık 4 aylık süreçteki deneyimlerimize göre; COVID-19 enfeksiyonu geçiren bazı hastalarda enfeksiyon düzel-

dikten sonra kronik öksürük yakınması devam etmektedir. COVID-19 enfeksiyonunun ka-
lıcı bronş hiperreaktivitesine (BHR) yol açıp açmadığı veya mevcut BHR'sini agra ve edip
etmediği, bu yolla astım patogenezinde rol oynayıp oynamadığı henüz bilinmemektedir.
Uzun vadede astım ve allerjik hastalıkların patogenezinde katkıları açısından bilimsel çalış-
malara ihtiyaç vardır.

COVID-19 Enfeksiyonu ile Allerji ve Astım Hastalarının Yönetimi

COVID-19 enfeksiyonunun etkinliği kanıtlanmış bir medikal tedavisi henüz yoktur.
Aşı çalışmaları devam etmekte olup 2020 yılı içinde uygulama alanına gireceği düşünül-
memektedir. Bu nedenle enfeksiyondan korunma Allerji-İmmünoloji kliniklerinde de ko-
runma önlemleri mutlaka hastalar ve sağlık personeli için sağlık politikası düzenleyicileri-
nin önerilerine uygun olarak düzenlenmelidir. Enfeksiyonun bulaşıcılık ve hastalık yapma
oranları sosyal yaşam hızlarına göre zaman içinde değişkenlik göstermektedir. Bilinen bir
gerçek insan hareketliliğindeki artış ile hastalığın artmakta olduğudur. Bu sağlık hizmet
alanında da geçerlidir. Bu nedenle sağlık hizmet sunumunda da birtakım düzenlemelere
gidilmesi gerekli hale gelmiştir. Türkiye'de sağlık kurumlarında COVID-19 enfeksiyonuna
karşı alınacak önlemler yakın zamanda yenilenen rehberle açıklanmaktadır (16). Sağlık
kurumlarında hasta ve çalışanların uyması önerilen genel uygulamalar bu rehberde yer
almaktadır. Poliklinik ve klinik hasta takiplerinde bu rehberden faydalanılabilir. Ancak Al-
lerji-İmmünoloji Kliniklerindeki uygulamaların hepsi için ülkemizde halihazırda toplu bir
rehber veya bir rehber bölümü yoktur. Muayene, teşhis ve tedavi işlemleri ile ilgili değişik
kaynaklardan hazırlanan bilgiler ilerleyen bölümde aktarılacaktır.

Sağlık Çalışanlarının Korunması:

Sağlık çalışanlarının korunması önemlidir. Fazla sayıda insanla ve yakın temas ile kar-
şılaşma ve enfeksiyon taşıyanlarla karşılaşma olasılığı nedeniyle sağlık çalışanları hastalık
riski taşımaktadır. Sağlık çalışanlarının hasta olması hem topluma bulaş açısından hem
de sağlıkta iş gücü kaybı açısından önemlidir. Bu nedenle sağlık çalışanlarının temas aç-
sından korunma sağlayan teçhizata ulaşması sağlanmalı, bunları uygun şekilde kullandığı
gözlemlenmeli ve enfeksiyon bulguları açısından yakın takip edilmelidir. Bunların takibi
için bir çalışanın (hemşire, doktor, personel vb.) görevlendirilmesi faydalı olabilir.

Poliklinik ve Klinikte Hasta Değerlendirilmesi Sırasında Alınacak Genel Önlem- ler:

Ülkemizde sağlık kuruluşlarında yoğunluk olduğu bilinmektedir. Ancak pandemi de-
vam ettiği sürece daha az yoğunluklu, hastaların ve yakınlarının ortamda fazla bekleme-
yeceği bir çalışma düzeni seçilmelidir. Poliklinik ve kliniklerde hele erişkin hasta sözkonu-
su olduğunda hasta yakınlarının mümkün olduğunca bölüme alınmaması uygun olacaktır.
Zorunlu hallerde bir hasta yakını bölüme alınabilir. Hastaların düzenli randevu sistemi ve
saat düzenine uyularak alınması, bir hasta diğer hasta ile karşılaşmayacak şekilde muaye-
ne ve tetkiklerinin yapılması önerilir. Bu şekilde hukuki açıdan malpraktis olarak tanımla-
nabilecek olayların önüne de geçilmiş olur.

Poliklinik veya klinik ortamında muayene ve tedaviler sırasında öksürük, hapşırma gibi eylemler nedeniyle kontaminasyon olasılığı varken, Solunum fonksiyon testleri (SFT), bronş provokasyon testi (BPT), rinoskopi, nazal provokasyon testi, allerji test uygulamaları ve bunların komplikasyonları (örneğin anafilaksi) sırasında kontaminasyon beklentisi daha fazla olmaktadır. Bu nedenlerle işlem gereklilikleri pandemi öncesi ile kıyaslandığında önemli değişiklikler geçirmektedir. Aşağıda işlemlerle ilgili öneriler verilecektir.

Teşhis İşlemleri İçin Öneriler

Bu bölümdeki bilgiler değişik derneklerin uzlaşma raporları ve rehberlerindeki bilgiler esas alınarak derlenmiştir (17-19). Ülkemizde allerji-immünoloji alanında böyle bir rehber önerisi henüz mevcut değildir.

Nazal Provokasyon Testi ve Rinoskopi:

Enfeksiyon riski açısından fazla aerosol yayılımı nedeniyle yüksek riskli kabul edildiklerinden yapılması önerilmez. Ancak rinoskopi tanısal amaçlı yüksek endikasyon varlığında, uygulayıcının kişisel korunma önlemlerini üst seviyede alarak ve negatif basınçlı odada yapılması önerilir.

Solunum Fonksiyon Testleri ve Bronş Provokasyon Testleri:

Pandemi sırasında ancak yüksek klinik gereklilik durumunda yapılması önerilir. Uygulama için kişisel koruyucu ekipman ve aerosol oluşturan işlemler için mekan gereklilikleri sağlanmalıdır. SFT uygulamaları için bu kitabın ilgili bölümünde ayrıntılı bilgi verilmiştir.

BPT ise özel teşhis endikasyonları için gerekli olduğundan ve daha çok araştırma amaçlı kullanıldığından pandemi sırasında mümkün olduğunca uygulanmamalıdır. Negatif bir BPT uygulamasının en az 8 SFT uygulama işlemi gerektirdiği ve süre olarak yarım saat civarında sürdüğü düşünüldüğünde enfeksiyon için çok riskli işlem addedilmelidir. Pandemi sona erip normal düzene geçildiğinde uygulanması daha doğru olacaktır. Uygulandığı alanın ve uygulayıcının korunma önlemleri SFT için önerilenle aynıdır.

Allerji Cilt Testleri:

Pandemi sırasında ertelenmesi önerilir. Mümkünse serum sIgE ölçümleri kullanılması yararlı olabilir. Uygulama ancak yüksek gereklilik durumunda ve ciddi korunma önlemleri ile yapılabilir. Aeroallerjenlerle uygulanan standart test uygulaması yarım saat civarında sürmekte ve bu sırada hasta bölümde bekletilmektedir. Testten beklenen yarar göz önünde bulundurularak uygulama kararı vermekte fayda vardır.

İlaç Allerji Testleri:

İlaç allerji testleri yüksek oranda anafilaksi riski içerdiğinden ve hastaların uzun süre izlemi gerektiğinden maruziyet sorunu nedeniyle hayati ilaç allerjisi araştırılması varlığında ve üst düzeyde korunma önlemleri alınarak uygulanması önerilir. Hayati ilaç allerjisi değerlendirmesi kapsamına giren ilaçlar; kemoterapi ilaçları, radyokontrast maddeler, mutlaka uygulanması gereken cerrahi nedenli kullanılacak ilaçlardır. Pandemi döneminde COVID-19 tedavisinde kullanılan ilaçlarla uygulanacak testler bu kapsamın ön sırasın-

da tutulabilir. Bunun dışındaki ilaçlar için alternatif ilaçla tedavi yoluna gidilmesi uygun olacaktır.

Allerji- İmmünoloji Kliniğinde Tedavi Uygulamaları ile İlgili Öneriler

Allerjik Rinit (AR) Tedavisi:

AR tedavisinin mutlaka yapılması gereklidir. Kontrolsüz AR virüs enfeksiyonu için risk etmeni olabilir. Allerjik rinitte intranasal steroid kullanımının immüsupresif olmadığı ve COVID-19 enfeksiyonu için risk etmeni olmayacağı uzmanların %90 kadarı tarafından bildirilmektedir (17). Allerjik rinit semptomlarının baskılanmaması olası enfeksiyon varlığında hapsiz ve öksürük semptomlarında artışla hem diagnostik açıdan sorun yaratabilir hem de COVID-19 enfeksiyonu birlikteliğinde virüsün yayılmasına neden olur. Tedavide kullanılan antihistaminiklerin ve montelukastın da kullanılmasında sakınca yoktur. Tam tersine montelukastın daha önce yapılan çalışmalarda antiviral-antiinflamatuvar etkilerinin gösterilmesi nedeniyle virüs enfeksiyonunda hastalığın ağırlaşmasını önleyebileceği yönünde görüşler de vardır (20).

Allerjen İmmünoterapi (İT) Uygulamaları (17,19,21,22):

İT uygulamaları başlangıç dönemlerinde haftada bir, idame dönemlerinde 4-8 haftada bir uygulama yapıldığı gözönünde bulundurulduğunda hasta ve sağlık personelinin nisbeten sık biraraya geldiği bir tedavi yöntemidir. Bu nedenle üzerinde durulmaya gerek vardır.

Uygulanmakta olan idame İT uygulamalarını COVID-19 enfeksiyonu olmayan veya enfeksiyon geçirip iyileşmiş hastada sonlandırmaya gerek yoktur. Özellikle venom İT gibi hayati öneme haiz olanda bunu daha ön planda düşünme önerilir. İT uygulamaları sırasında uygulama sürelerini mümkün olan en uzun zaman dilimine getirmek kontaminasyon riskini azaltacağından önerilmektedir.

Allerjen aşıları ülkemizde subkutan immünoterapi (SKİT) ve sublingual immünoterapi (SLİT) şeklinde uygulanmaktadır. Allerjen aşıları sırasında enfeksiyon varlığında aşı dozu ertelenmektedir. Bu durum COVID-19 enfeksiyonu için de geçerlidir. COVID-19 varlığında aşı dozu atlanarak enfeksiyonun tamamen düzelmesi beklenir. Devam eden İT uygulanacak hasta bir sebeple karantina dönemine girmişse, karantina bitene kadar doz ertelenmesi önerilir. İdame İT uygulamasına gelen her hastada COVID-19 enfeksiyonu için semptom sorgulaması yapılarak ön değerlendirme yapılması ve şüpheli hasta tanımına uymayanlarda idame uygulamalarının yapılması önerilir.

Yeni başlanacak allerjen immünoterapisi için ise duruma göre hareket edilmesi önerilir. Pandeminin sıkı tedbirlerinin olduğu dönemde yeni İT başlanmaması, ancak yüksek gereklilik olduğunda başlanması (venom İT gibi) önerilir. Diğer vakitlerde COVID-19 enfeksiyonu olmadığı kesin bilinen veya hastalık için şüpheli bulgusu olmayanlarda başlanabileceği belirtilmektedir. Yeni başlanacak İT için SLİT yolu uyumlu hastada seçilebilir. SLİT hastanın evinde uygulayabileceği bir tedavi olduğu için pandemi döneminde hastalık riskinin belirgin arttığı ve sıkı önlemlerin alındığı dönemlerde başvurulabilir. Ancak ilk uy-

gulamanın mutlaka sağlık kuruluşunda ve gözetim altında yapılması önerilir. Endikasyonlar gözden geçirilirken ülkemizde SLİT aşılarının SGK tarafından geri ödemesinin olmadığı da akılda tutulmalıdır. Allerji aşı uygulamaları sırasında anafaksi gelişmesi durumunda yapılması beklenen müdahalelerin ise yüksek risk taşıyabileceği akılda tutulmalıdır.

Astım Tedavisi:

Şu ana kadar yayımlanan olgu serilerinin incelenmesi sonucunda astımın ve oral steroidler de dahil olmak üzere astım tedavilerinin COVID-19 enfeksiyonunun ciddi geçirilmesinde rolü olmadığı kanaati vardır (23). Dünyadaki önemli derneklerin tümü astım tedavisi ve astım atak tedavilerinin daha önceki rehber önerilerine göre uygulanmasını telkin etmektedir (24). Astım tedavisi COVID-19 enfeksiyonu olsun olmasın endikasyonuna uygun olarak atakları önleyecek ve semptom kontrolü sağlayacak dozda devam edilmelidir. Tedavi yetersizliği veya kesilmesi nedeniyle oluşabilecek atak durumunda hastane başvuruları ve acil uygulamalar sırasında enfeksiyon riski olabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca tedavi yetersizliği nedeniyle astım semptomlarında artış yanlılıkla COVID-19 enfeksiyonu ile karıştırılabilir.

Ciddi persistan astım hastaları için de öneri aynıdır. Ciddi persistan astım hastaları kontrol sağlayan ilaçlarını, hedefe yönelik tedaviler de dahil olmak üzere kullanmaya devam etmelidir (25). Türkiye’de ciddi persistan astım tedavisinde endikasyonu olan hedefe yönelik tedavi ilaçlarından mepolizumab (anti-IL5) ve omalizumab (anti-IgE) uygulamalarının COVID-19 enfeksiyonu ile negatif veya pozitif yönde ilişkisi olduğu henüz bildirilmemiştir (26). Bu hastaların başlanmış olan tedavilerine aynı şekilde devam etmesi önerilir. Sadece pandemi riskinin arttığı dönemlerde uygulama araları uzatılabilir. Pandemi riskinin arttığı dönemlerde hedefe yönelik tedavi uygulamaları yurtdışında hastaların kendi uygulamaları için endikasyonu olduğundan ev kullanımı önerilmektedir. Ülkemizde hasta uygulaması için endikasyon henüz yoktur. Ancak hastalar buldukları yerlerde yakın sağlık ocakları veya sağlık merkezlerinde uygulama için yönlendirilebilirler. Biyolojik tedavi alan hastada COVID-19 enfeksiyonu geliştiğinde enfeksiyon ciddiyeti ne olursa olsun er-telenmesi, enfeksiyon tamamen iyileştikten sonra devam edilmesi önerilir (25).

Viral üst solunum yolu enfeksiyonlarının astım atağını tetikleyebildiği bilinmektedir. COVID-19 enfeksiyonunun da teorik olarak astım atağını tetikleyebileceği kabul edilmektedir. Ancak yayımlanan bir araştırmada ciddi astımlı hastalarda dahi araştırma sırasında COVID-19 enfeksiyonu saptandığı, ancak hastalarda atak olmadığı belirtilmiştir (27). COVID-19 enfeksiyonu varlığında ise astım ataklarında tedavi uygulaması ile ilgili kesin bir görüş birliği yoktur. Astım atağı durumunda sistemik steroid kullanmaktan kaçınılmamalıdır. Ancak havayolu daralması olmayan hastada sistemik steroid viral replikasyonu arttırabileceğinden kullanımı önerilmez. COVID-19 enfeksiyonu varlığında da atak tedavisi önerileri astım tedavi rehberlerine uygun yapılabilir.

Biyolojik ajan kullanan kronik idiyopatik ürtikerli hastalarda da ajan kullanımı ile ilgili uygulama önerileri astımlılar için belirtilenle benzerdir.

Allerji-İmmünoloji Kliniklerinde Tele-Tıp (Uzaktan-Tıp) Uygulamaları

Tele-Tıp hastaların sosyal mesafelerini mümkün olduğunca koruyarak kontaminasyonu ve sağlık kurumlarının iş yükünü de azaltabilir. Tele-Tıp uygulamaları allerji hastaları için kullanılabilir bir hasta takip, hatta tedavi uygulaması sistemi sağlayabilir. Teşhis konulmuş allerji hastasında semptomların sorgulanması tedavi değişiklikleri için yol gösterici olduğundan bu alanda uygulanabilir. Tele-Tıp stabil durumda ve önemli klinik sorunu olmayan allerjik hastaların değerlendirilmesinde kullanılabilir.

Tele-Tıp özellikle allerjik rinitli hastaların takibinde önerilmektedir. Örneğin, polen allerjisi olan AR'li hastanın polen mevsimi öncesi semptomları başlamadan önce değerlendirilip, polen mevsiminde semptomlar başlamadan tedavi önerileri için kullanılabilir. Astımlılar için de evde tedavi olabilecek atakların tedavi önerileri için uygulanabilir. Evde devam eden diğer tedavilerden SLIT uygulamaları veya ikamet olduğu yerdeki sağlık merkezlerinde biyolojik ajan uygulamalarını yaptıran hastaların doz uygulaması öncesi semptom sorgulanarak, doz ayarlanması ve sağlık merkezlerine yönlendirilme amacıyla Tele-Tıp yönteminden faydalanılabilir. Pandeminin uzun yıllara yayılabileceği ve enfeksiyon riskinin artabileceği dönemler olabileceği de düşünüldüğünde bu tür uygulamalar için kliniklerde teçhizat, personel, hukuki ve maddi dayanak sağlanmasının yolları geliştirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Nicola M, O'Neill N, Sohrabi C, Khan M, Agha M, Agha R. Evidence based management guideline for the COVID-19 pandemic. *Int J Surg* 2020; 77:206–16.
2. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. *Ann Intern Med* 2020; 172:577–82.
3. Stuck BA, Hummel T. Olfaction in allergic rhinitis: a systemic review. *J Allergy Clin Immunol* 2015, 136:1460-70.
4. Li X, Xu S, Yu M, Wang K, Tao Y, Zhou Y, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 146:110–8.
5. Wortham JM, Lee JT, Althomsons S, Latash J, Davidson A, Guerra K, et al. Characteristics of Persons Who Died with COVID-19 — United States, February 12–May 18, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69:923-9.
6. Tenforde MW, Rose EB, Lindsell CJ, Shapiro NI, Files DC, Gibbs KW, et al. Characteristics of Adult Outpatients and Inpatients with COVID-19 — 11 Academic Medical Centers, United States, March–May 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69: 841-6.
7. Halpin DMG, Faner R, Sibila O, Badia JR, Agusti A. Do chronic respiratory diseases or their treatment affect the risk of SARS-CoV-2 infection? *Lancet Respir Med* 2020; 8:436-8.
8. Keswani A, Dhana K, Rosenthal JA, Moore D, Mahdavinia M. Atopy is predictive of a decreased need for hospitalization for COVID-19. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020 Jul 18. Doi: 10.1016/j.anai.2020.07.012.
9. Caminati M, Lombardi C, Micheletto C, Roca E, Bigni B, Furci F, et al. Asthmatic patients in COVID-19 outbreak: Few cases despite many cases. *J Allergy Clin Immunol* 2020, Jun 22. Doi: 10.1016/j.jaci.2020.05.049.
10. Carli G, Cecchi L, Stebbing J, Parronchi P, Farsi A. Is asthma protective against Covid-19? *Allergy* 2020 Jun 17: doi: 10.1111/all.14426.

11. Matsuyama S, Kawase M, Nao N, et al. The inhaled corticosteroid ciclesonide blocks coronavirus RNA replication by targeting viral NSP15. *bioRxiv* 2020; March 12. doi:10.1101/2020.03.11.987016
12. Wang JY, Pawankar R, Tsai HJ, Wu LSH, Kuo SW. COVID-19 and Asthma, the Good or the Bad. *Allergy* 2020 July, doi: 10-1111/all.14480.
13. Peters MC, Sajuthi S, Deford P, Christenson S, Rios CL, Montgomery MT, et al. COVID-19 related genes in sputum cells in asthma: Relationship to demographic features and corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 202:83-90.
14. Hosoki K, Chacraborty A, Sur S. Molecular mechanisms and epidemiology of COVID-19 from an allergist's perspective. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 146:285-99.
15. Hayashi T, Beck L, Rossetto C, Gong X, Takikawa O, Takabayashi K, et al. Inhibition of experimental asthma by indoleamine 2,3-dioxygenase. *J Clin Invest* 2004; 114:270-9.
16. Sağlık Bakanlığı Bilimsel Danışma Kurulu Çalışması. Sağlık Kurumlarında Çalışma Rehberi ve Enfeksiyon Kontrol Önlemleri. 24 Temmuz 2020.
17. Scadding GK, Hellings PW, Bachert C, Bjermer L, Diamant Z, Gevaert P, et al. Allergic Respiratory Disease Care in Covid-19 era: a EUFOREA Statement. *World Allergy Organization Journal* (2020) 13:100124.
18. Pfaar O, Klimek L, Jutel M, Akdiş CA, Bousquet J, Breiteneder H, et al. Covid-19 pandemic: Practical considerations on the organization of an allergy clinic-an EAACI/ARIA Position Paper. *Allergy* 2020; Jun 12: doi: 10.1111/all. 14453.
19. Searing DA, Dutmer CM, Fleishner DM, Shaker MS, Oppenheimer J, Grayson MH, et al. A Phased Approach to Resuming Suspended Allergy/Immunology Clinical Services. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020; 8:2125-34.
20. Chen Y, Li Y, Wang X. Montelukast, an Anti-asthmatic Drug, Inhibits Zika Virus Infection by Disrupting Viral Integrity. *Front Microbiol* 2020;10:3079.
21. Klimek L, Jutel M, Akdis C, Bousquet J, Akdis M, Bachert C, et al. The ARIA-MASK study group. Handling of Allergen Immunotherapy in the COVID-19 pandemic: An ARIA-EAACI statement. *Allergy* 2020; 75:1546-54.
22. Klimek L, Pfaar O, Worm M, Bergmann KC, Bieber T, Buhl R, et al. Allergen immunotherapy in the current COVID-19 pandemic: A position paper of AeDA, ARIA, EAACI, DGAKI and GPA. *Allergol Select* 2020; 4:44-52.
23. Bousquet J, Jutel M, Akdiş CA, Klimek L, Pfaar O, Kari C, et al. ARIA-EAACI statement on Asthma and COVID-19. *Allergy*. 2020 Jun 26 : doi: 10.1111/all.14471
24. Hasan SS, Capstick T, Zaidi STR, Cow CS, Merchant HA. Use of corticosteroids in asthma and COPD patients with or without COVID-19. *Respir Med* 2020; 170:106045. doi: 10.1016/j.rmed.2020.106045.
25. Vultaggio A, Agache I, Akdiş CA, Akdiş M, Bavbek S, Bossios A, et al. Consideration on biologicals for patients with allergic disease in times of the Covid-19 pandemic: an EAACI statement. *Allergy* 2020, Jun 5: doi: 10.1111/all.14407.
26. Klimek L, Pfaar O, Worm M, Eiwegger T, Hagemann J, Ollert M, et al. Anwendung von Biologika bei allergischen und Typ-2-entzündlichen Erkrankungen in der aktuellen Covid-19-Pandemie. *Allergo J* 2020; 29:14-27.
27. Haroun-Diaz E, Vázquez de la Torre M, Ruano JF, Ruano MLS, Alzate DP, González PL, et al. Severe asthma during the COVID-19 pandemic: Clinical observations. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020 Jun 27 doi: 10.1016/j.jaip.2020.06.033.

BÖLÜM 20

COVID-19 PANDEMİSİNDE GÖĞÜS CERRAHİSİ

Ömer Faruk Sağlam, Akif Turna

Aralık 2019'da başlayan, 11 Mart 2020'de Türkiye'de ilk vakası görülen, 11 Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü tarafından pandemi olarak ilan edilen SARS-CoV-2 etkenli coronavirus disease 19 (COVID-19), dünya çapında uluslararası bir halk sağlığı sorunu oluşturarak medikal anlamda pratiklerin mevcut duruma uyarlanmasını zorunlu kılmıştır (1,2). Viral pandeminin getirdiği medikal ve ekonomik yük de göz önüne alınarak insan ve kaynak yönetimi yapılması zorunlu hale gelmiştir. Türkiye'de Sağlık Bakanlığı pandemi sürecinin trmanış gösterdiği günlere denk gelen 17 Mart 2020'de acil dışında tüm ameliyatların durdurulması kararını belirtmişti (3). Ancak ikili görüşmelerde Sağlık Bakanlığı ve Bilim Kurulunun kanser cerrahisi yapılacak olguları 'acil vaka' olarak algıladığı anlaşıldı. Bu durum muhtemelen tıp fakültesi eğitiminden ortaya çıkan ve tüm Türkiye'de varlığını gösteren birçok yanlış kavrayıştan biridir. Çok net bilindiği gibi, kanser cerrahisi acil cerrahi kapsamı içinde değerlendirilemez ancak, buna karşın göğüs cerrahisi ameliyatları noktasında da değişikliklere gidilmesini gerekmiştir (4).

Pandeminin acil sürecinin ne kadar süreceğinin bilinmediği, cerrahi şansı olan hastaların bu süre zarfında cerrahi şansını kaybedebileceği gibi morbidite ve mortalite oluşturabilecek bu süreçte, zamana bağlı durumunda değişiklik izlenebilen malign hastalıklarda COVID-19 dönemi cerrahi tedavi seçeneğinin değerlendirilmesi klinik ve etik anlamda zorlu bir süreç ortaya çıkmasına sebep olmuştur. Bu süreçte ekibin virüsten etkilenmeden çalışabilmesi ve diğer hastalara hizmet sunumunun aksamaması, sağlık sisteminin devamlılığı açısından önemlidir (3). Gerek malignite hastalarının cerrahi şansı bulunuyor iken hastalar virüsten etkilenmeden hastalara cerrahi tedavi imkanı sunabilmek, gerek bu hizmet sunumu esnasında kendisini ortaya atan sağlık çalışanlarının virüsten uzak kalarak hizmet sunması zorlu bir süreçtir. Pandemi, hastaneleri cerrahi sayısını azaltmaya, insan ve malzeme kaynaklarını öncelikli olarak COVID-19 hastalarına sevk etmeye yönlendirmiş durumdadır. Bazı kanser hastalarında cerrahi tedavi, önemli bir sorun oluşturmaksızın ertelenebiliyor iken, ertelenen bazı kanser hastalarında sağ kalımda ve hayat kalitesinde olumsuzluklar görülebilir (5). Hastaların ameliyat olabilmesi açısından değerlendirilmesi, ameliyat hazırlığı, ameliyat esnası ve ameliyat sonrası dönemlerde nasıl bir yol izlenilmesi gerektiği konusunda merkezden merkeze farklı yaklaşımlar sergilenmektedir.

Ameliyatların İptali ve Cerrahi Planlamada 'Yeni Normal'in Oluşturulması

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi 17.03.2020'de elektif cerrahi girişimlerin mümkün olduğunca daha uygun bir tarihe ertelenmesi kararını aldı. Poliklinik hizmetleri acil durumlar haricinde azaltılarak hastane genelinde taburcu olabilecek hastaların taburculuğu sonrasında boşaltılan servislerin yeniden düzenlenmesi ile pandemi servisleri oluşturuldu. Hastane geneli ihtisas dalı fark etmeksizin pandemi servislerinde havuz sistemi usulünce çalışıldı. Bu süre zarfında COVID-19 pnömonisi nedeni ile hastane yatışında takip edilirken plevral efüzyon, pnömotoraks, pnömomediastinum ve cilt altı amfizem gibi durumlar gelişen hastaların ve acil servis başvurularının medikal ve cerrahi hizmet sunumu devam etti. 20.03.2020'den itibaren planlanmış ameliyatlar sonrasında elektif cerrahi işlemlerin durdurulması ile servisimizden hastaların taburculuğu sonrasında göğüs cerrahisi kliniği pandemi servisi olarak kullanılmaya başladı. Bu süre içinde, acil işlemler ile, malignite şüphesi olan ya da malignite tanısı olan olgular opere edildi.

COVID-19 Döneminde Akciğer Kanseri

Göğüs cerrahisi, travma ve toraksın infektif hastalıkları gibi acil durumlar varlığında savaşlar esnasında bile önemli rol alagelmıştır. 1918 influenza pandemisi ölümcül ve yıkıcı olmasına karşın dünyayı sonsuz kadar değiştirmiş değildir; dolayısı ile COVID-19'un da benzer bir seyir göstereceği düşünülmektedir (6). Birçok kanser gibi, akciğer kanserinde de erken evrede yapılan tedavi edici ameliyatlar ile çok yüksek oranda 5 yılda %92'ye varan oranda sağ kalım elde edilebilmektedir (7). Multidisipliner yaklaşımla bazı kanserler için güvenli erteleme mümkün olsa da pandeminin kaç ay süreceği, sürü bağışıklığı gelişimi, etkili tedavi ve/veya aşı geliştirilmesi, yeni vaka dalgası gibi durumların belirsizliğinin ne kadar süreceği kesin değildir. Bazı kanser cerrahileri negatif sonuçlar gelişmeden aylar hatta yıllar zarfında ertelenebilirken, yapılması gereken kanser cerrahilerinin ertelenmesinin hastanın sağ kalımına ve hayat kalitesine bariz etkisi olacaktır. Ertelenmiş cerrahiler pandemi bitmemiş olsa bile, malignitelerde tümör progresyonu, metastaz, hayatı tehdit edici durumlar ortaya çıkartabileceğinden malignite yönetiminde güncel çalışmalar ve veriler ışığında operasyonların gerçekleştirilmesi için belirli bir plan oluşturulması gerekmektedir (8,9).

Pandemi, hastaneleri kaynaklarını ve insan gücünü COVID-19 hastalarına yönlendirerek cerrahi hacmini azaltmaya yönlendirmiştir (9). Akciğer malignitelerinin tanı ve tedavisinde, koronavirüs temel olarak akciğeri infekte ettiğinden COVID-19 bulunan hastalarda tanı ve tedavi çok yüksek mortaliteli hale gelmektedir (9). Sadece gerekli cerrahi tedavinin kendisi bile akciğer fonksiyonunu azaltmakta ve klinik ekibi aerolize viral yüke maruz bırakmaktadır (9). Buna karşın belli malignite hastalarında cerrahi yapılması önerilmektedir. Cerrahi şansı olmayan ya da ileri olgularda ise multidisipliner yaklaşım önerilir. Yakın dönemde yayınlanan 'Pacifíc' çalışması, Evre IIIA'larda uygulanan kemoradyoterapi ve ardından verilen durvalumab ile immünoterapinin hastalarda %45'in üzerinde 3 yıllık sağ kalım sağlayabileceğini göstermiştir (10).

Cerrahinin ve mekanik ventilasyonun kendisinin proinflamatuvar sitokin ve immun-supresif cevap oluşturduğu için bu olgularda pulmoner komplikasyonların görülme olasılığı

daha yüksektir ve daha da önemlisi COVID-19'lu hastalarda uygulanan cerrahilerin mortalitesi %23,8 olarak bulunmuştur (11). Yani COVID-19'u saptanmış ve ameliyat yapılan nerede ise her 4 olgudan biri kaybedilmektedir (11). Bu da modern cerrahi mortaliteler göz önüne alındığında çok yüksek bir orandır. Opere olguların içinde özellikle 70 yaş üzeri ve erkek hastaların daha yüksek bir mortaliteye sahip olduğu izlenmiştir. Pandemi döneminde belirtilmiş rehber olsa da bu rehberler çoğunlukla uzman görüşü ya da 'Delfi' süreci ile elde edilen uzlaşma raporlarıdır (4,9). Bir çalışmada akciğer kanserli olup da COVID-19 tanısı alan olguların %11'i COVID-19'dan ölmüş, bu hastalardan yoğun bakım ünitesine yatırılan %21 olgudan %14'ü iyileşir iken %72'sinin kaybedildiği bildirilmiştir (12). Hastalarda yapılan irdelemede konjestif kalp yetmezliği, oksijen desteği ihtiyacı miktarının hastaların morbiditeleri ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Başvuru esnasındaki kreatinin ve akut faz yüksekliğinin COVID-19 enfeksiyonu ciddiyetini artırdığı izlenmişken daha az sigara içimi öyküsü olan, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olmayan, konjestif kalp yetmezliği olmayan hastalarda klinik sonuçların daha iyi olduğu saptanmıştır. Yeni yayınlanan ve şu ana kadarki COVID-19 hastalığı olan en geniş akciğer kanserli hastaları irdeleyen TERAVOLT çalışmasında bu parametrelerin sağ kalımı ya da morbiditeyi etkilemediği saptandı (13). Bu çalışmada aynı zamanda, akciğer kanserli olgularda uygulanan tirozin kinaz inhibitörleri, kemoterapi ve immünoterapinin sağ kalımı artırıcı etkisi olmadığını gösterdi. Bununla birlikte tirozin kinaz inhibitörü uygulanan hastalardaki komplikasyonların diğer tedavi uygulanan olgulara göre daha az olduğu saptandı (13). Farklı pandemi dönemlerinde bulunan farklı cerrahi kliniklerinde yapılabilecek ameliyatlara için izlenebilecek bir şema Tablo 1'de verilmiştir.

Pandemi Döneminde Yapılan Cerrahilerde Ameliyat Öncesi Hazırlık ve Önlemler

Hastalarda yukarıda belirtilen şartlarda yapılacak cerrahi işlemler için belli bir değerlendirme şeması izlenmelidir (Şekil 1).

Tablo 1. Farklı pandemi dönemlerinde farklı cerrahi klinikleri için öneriler

Faz 1

Az sayıda COVID-19 hastasının bulunduğu hastane

Hastane imkanları kullanılabilir (YBÜ yatağı, ventilatör, hekim, kişisel koruyucu ekipman, ameliyathane)

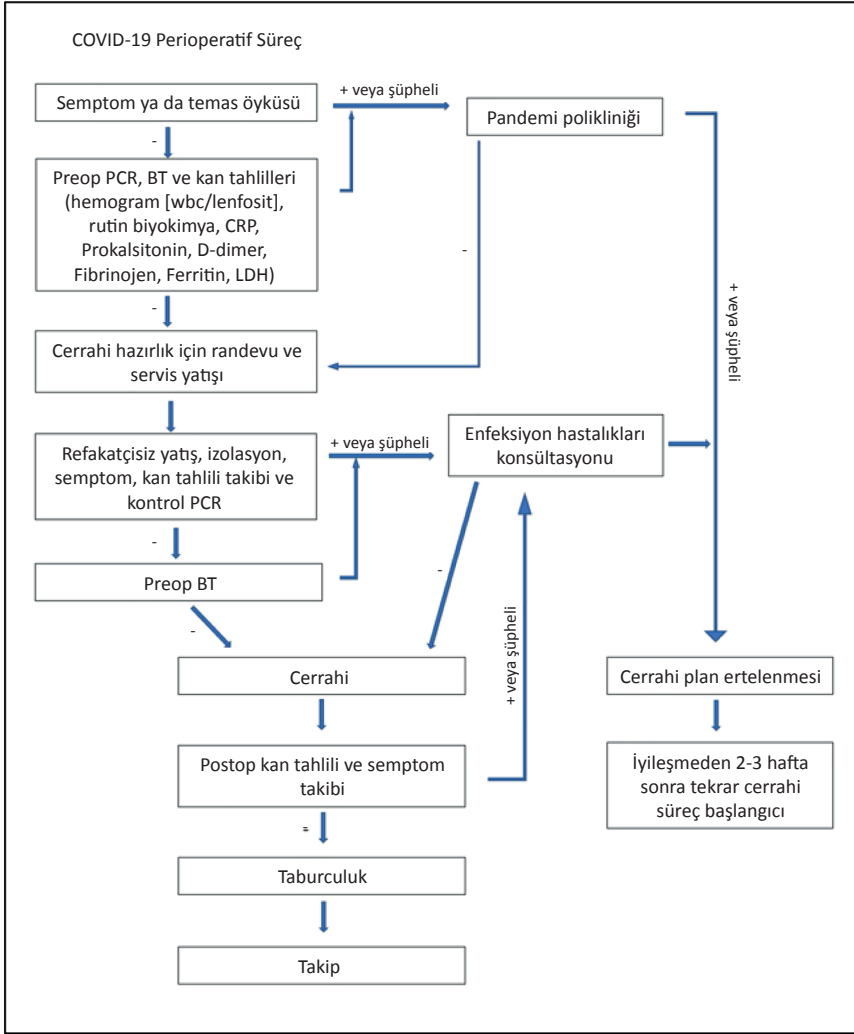
COVID-19 vaka seyri hızlı artış gösteren bir seyrinde değil

Yapılmalı:

- N2 veya N3 olmayan, uzak metastazı bulunmayan, doku tanısı olan akciğer kanserleri ya da 2 cm'den büyük malignite ihtimali yüksek, rezeksiyon imkanı olan lezyonlar
- Neoadjuvan tedavi sonrası akciğer kanseri
- Malign göğüs duvarı tümörleri
- Kanser cerrahisi için evreleme
- İğne biyopsisi ile tanı elde edilememiş mediastinal kitleler
- Semptomatik mediastinal kitleler
- Tedavi başlanması için tanısız ya da ek histolojik çalışma gerektiren mediastinal kitleler
- Metastazektomi
- Trakeal nedenle ya da bası nedeniyle ciddi havayolu darlığı
- Semptomatik ya da agresif tip timoma
- Ciddi hemoptiziye neden olan ve embolizasyon gibi alternatif tedavi imkanı olmayan ya da embolizasyona rağmen hemoptiziye devam eden bronşektazi gibi benign patolojiler.

Tablo 1. Farklı pandemi dönemlerinde farklı cerrahi klinikleri için öneriler (*devamı*)

<p><i>Ertelenerek yakın takibe alınmalı:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 2cm'den küçük solid-subsolid-semisolid nodüller • Tedavi endikasyonu bulunmayan pulmoner oligometastaz • Uzamış yoğun bakım yatışı gerektirebilecek hastalar • Ciddi havayolu darlığı oluşturmayan, agresif histolojiye sahip olmayan trakea rezeksiyonları • Agresif histolojiye sahip olmayan (Tip A timoma gibi) timus ve mediasten lezyonları • Hacim azaltıcı cerrahi gibi uzamış hava kaçağı oluşabilecek hastalar • Göğüs Duvarı deformiteleri • Hiperhidrozis <p><i>Alternatif tedavi düşünülmeli:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tam rezeksiyon sağlanma olasılığı şüpheli T4 akciğer tümürlü olgular neoadjuvan tedaviye yönlendirilebilir • Akciğer tümörünün ana bronş ya da trakeada stenoza neden olması durumunda endobronşial tedavi ve stent düşünülebilir. • Yapılabiliyorsa öncelikli olarak cerrahi dışı evreleme • N2-N3 küçük hücreli dışı akciğer kanserli olgulara definitif kemoradyoterapi
<p>Faz 2</p> <p>Fazla sayıda COVID-19 hastasının bulunduğu hastane Hastane imkanları kısıtlı (YBÜ yatağı, ventilatör, hekim, kişisel koruyucu ekipman, ameliyathane) COVID-19 vaka seyri hızlı artış gösteren bir seyrinde</p> <p><i>Yapılmalı:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tümör ilişkili septik olmayan enfeksiyon • Cerrahi dışı tedavi ile yaklaşılacak tümör ile ilişkili hemoraji • Hemodinamik olarak stabil hastada cerrahi komplikasyon yönetimi (hemotoraks, ampiyem, cerrahi yama enfeksiyonu) • N2 veya N3 olmayan, uzak metastazı bulunmayan, doku tanısı olan akciğer kanserleri ya da 2 cm'den büyük malignite ihtimali yüksek, rezeksiyon imkanı olan lezyonlar • Neoadjuvan tedavi sonrası akciğer kanseri • Malign göğüs duvarı tümörleri • Semptomatik mediastinal kitleler • Tedavi başlanması için tanısız ya da ek histolojik çalışma gerektiren mediastinal kitleler • Trakeal nedenle ya da bası nedeniyle ciddi havayolu darlığı • Semptomatik ya da agresif tip timoma <p><i>Ertelenerek yakın takibe alınmalı:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kanser cerrahisi haricinde elektif olarak değerlendirilebilecek bütün operasyonlar <p><i>Alternatif tedavi:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Faz 1 hastaneye yönlendirme • Yapılabiliyorsa öncelikli olarak cerrahi dışı evreleme • Definitif kemoradyoterapi • Lobektomi sınırındaki hastalarda sublobar rezeksiyon ya da stereotaktik ablatif radyoterapi düşünülebilir
<p>Faz 3</p> <p>Hastane imkanlarının neredeyse tamamı COVID-19 hastalarına yönlendirilmiş Hastane imkanları kritik/tükenmiş (YBÜ yatağı, ventilatör, hekim, kişisel koruyucu ekipman, ameliyathane)</p> <p><i>Yapılmalı:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tümör ile ilişkili sepsis • Ciddi havayolu darlığı • Hemodinamik olarak stabil olmayan hastada cerrahi komplikasyon yönetimi (cerrahi dışı kontrol edilemeyecek kanama, havayolunun açılması, sepsisle birlikte anastomoz kaçağı) <p><i>Ertelenerek yakın takibe alınmalı:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tüm elektif cerrahiler



Şekil 1. Göğüs Cerrahisi uygulanacak hastalarda izlenmesi önerilen klinik akış şeması (Bu bölümün yazarlarının kullandığı şemadır).

Hastaların ameliyat öncesinde COVID-19 olmadığından emin olmak çok önemlidir ve bu konudaki en önemli tetkik SARS-CoV-2 RNA'sını saptamak için yapılan RT-PCR testidir ancak bu testin yalancı negatiflik düzeyi %40 civarındadır (14).

Yukarıda verdiğimiz şemaya göre RT-PCR ve toraks BT negatifliği bulunmayan elektif hastalar ertelenmeli, semptomu olmasa bile PCR negatif BT şüpheli hastalar acil olarak ameliyat edilmesi gerekiyorsa COVID-19 pozitif olarak kabul edilmeli, cerrahi ekip koruyucu önlemlerini buna göre almalıdır (15). Ayrıca bu dönemde yapılacak akciğer cerrahisi için dikkat edilmesi gereken noktalar aşağıdaki Tablo 2'de verilmektedir.

Tablo 2. Operasyon yapılacak göğüs cerrahisi servisinde uyulması gereken kurallar.

Servis kapasitesi düşürülerek tüm odalarda (koşuşlar dahil) sadece 1 hasta yatacak şekilde hasta yatışı yapılmalıdır.
Hasta yanına hasta yatacak olmadığı ve yemek yemek ya da haberleşmek için 'her zaman' bir kişiye gerek duymadığı sürece refakatçi alınmamalıdır.
Tüm hastalar ameliyattan en az 3 gün önce yatırılmalıdır (Bkz: Şekil 1)
Tüm odalarda ve koridorda el antiseptikleri olmalıdır.
Tüm hastaların ayrı kullanabileceği tuvaletler olmalıdır.
Hastalar arasındaki sosyal iletişim mümkün olduğunca azaltılmalıdır.
Atmosfer basıncından düşük basıncı sağlayabilen (negatif basınç) odalarda bu sistem sağlanmalıdır. Sağlayamayan odalarda varsa bir aspirasyon sistemi sürekli çalışmalıdır.
Hasta odalarına dışarıdan taze hava getirmeyen, içerideki havayı alıp soğutan ev tipi klimalar çalıştırılmamalıdır.
Odada hastaların değebileceği yüzeyler ile hastaların ortak kullanabileceği yürüteç, tekerlekli sandalye gibi cihazların yüzeyleri her kullanımdan sonra antiseptik solüsyon ile temizlenmelidir.

Nazofarengeal sürüntü örneğinden polimeraz zincir reaksiyonu ile COVID-19 araştırılması, cerrahiden hemen önce toraks BT ile parankim infiltrasyonu durumuna bakılması gereklidir (4,9). Aseptomatik ve preseptomatik transmisyon konusunda dikkatli olunmalıdır. PCR ve BT negatifliği ile opere edilen hastalarda özel önlemler alınmadan cerrahi yapılabilir (4,9).

Virüsün belli başı bulaşma yolları solunum damlacığı, temas, aerosol ve sindirim yoludur ancak sindirim yolu ile bulaştırıcılığı konusunda şüpheler bulunmaktadır (1). İnkübasyon döneminde (1-14 gün, en sık 3-7 gün) PCR ve BT testleri negatif çıkabilir (1). COVID-19 bulunan hastalarda erken döneminde lenfosit sayısı azalmış iken lökosit sayısı normal ya da düşük çıkabilir (16). Bazı hastalarda karaciğer enzimleri, LDH, myoenzim, myogloblin artabilir (16). Bazı kritik hastalarda troponin seviyeleri artmış izlenebilir (17). Hastaların çoğunda C reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyonu yükselmiş, prokalsitonin normaldir (17). Ciddi vakalarda D-dimer artış gösterirken lenfosit tedricen düşüş gösterir (17). Nazofarengeal sürüntü, balgam örneği, alt solunum sistemi sekresyonları, kan, dışkı ve başka örnekler de nükleik asit amplifikasyon testleri için kullanılmaktadır (17).

Özel Durumlarda Göğüs Cerrahisi:

- 1) Şüpheli akciğer lezyonu olan hastalarda COVID-19 dışlandıktan sonra PET/BT'de ya da perkütan biyopside benign lezyon düşünülüyor ise üç ay sonra kontrol tomografi çekilmesi uygun olur.
- 2) Santral yerleşimli malign lezyonlarda ise, bu kitapta daha önce anlatılan şartlar altında fiberoptik bronkoskopi yapılabilir.
- 3) Pandemi döneminde neoadjuvan tedavi alan hastalarda hasta cerrahiye uygun ise cerrahi işlem yapılabilir. Ya da bu dönemde hemoptizi veya ciddi hava yolu darlığı gelişen olgularda da cerrahi düşünülebilir.

- 4) Üç cm'den küçük periferik PET/BT ya da perkütan biyopsi pozitif lezyonlar pandemi sürecinde yapılması önerilen aylık takip, takipte çap olarak %20'den fazla büyürse (hacim olarak 2 kata yakın büyümesi demektir) cerrahi düşünülmeli.
- 5) Nodül 3 cm'den büyükse yine cerrahi düşünülmeli.
- 6) Çapı 5 mm'den küçük buzlu cam opasitesi olan lezyonlar 1 yıldan daha kısa sürede, 6-19 mm 6 aydan kısa sürede, 2 cm ve daha büyükler 3 aydan kısa sürede takip edilmeli. Yeni gelişen buzlu cam ya da yer kaplayan lezyon varlığında en azından 3 ay sonra koronavirüs pnömonisinin değişikliğini ekarte edebilmek için takip edilmeli (4,9,18).
- 7) Periferik yerleşimli pür buzlu cam ya da bilinen tipik karsinoid tümörler en azından birkaç ay güvenle ertelenebilir.

Pandemi sürecinde ameliyat gerekirse şüphelenilen, semptomu olan ya da herhangi bir belirtisi olan hastada öncelikle toraks BT çekilerek incelenmelidir. Cerrahiden sonra SARS-CoV-2 testi yapılması da önerilebilir (15).

Cerrahi öncesi kan tahlilleri, CRP, ferritin, lökosit sayısı, D-dimer, pro-kalsitonin değerleri ile cerrahiden 1 gün önce çekilen toraks BT olası bir enfeksiyonu önceden tahmin etmek ve ameliyatın bir şüphe halinde ertelenmesi için gereklidir.

Ameliyattan bir gün sonra ve günlük olarak yukarıda belirtilen parametreler takip edilmelidir. Göğüs cerrahisi ameliyatlarından sonra cerrahi travmaya bağlı olarak lökosit sayısı, CRP ve D-dimer'de artış olabilir ancak lenfosit sayısında düşme, prokalsitoninde artış ve ferritinde yükselme beklenmez.

Ameliyat sonrası 1 hafta ve daha uzun süre yatışı olan hastalar kontrol toraks BT ile rutin olarak yeniden değerlendirilmelidir. Ateş ise, zaten tüm hastalarda gün içinde birden fazla kez (ameliyat sonrası ilk 2 günde genelde günde 4 kez) rutin olarak takip edilmektedir. Ateş yüksekliğinde ($> 37.3^{\circ}\text{C}$) ilk olarak semptomatik tedavi verilmeli, CRP ve kan tahlilleri tekrarlanmalı, sürüntüden COVID-19 RNA'sı RT-PCR testi ile araştırılmalı, COVID-19 dışlandıktan sonra standart tedaviye devam edilmelidir. Ameliyat sonrası hastalarda cerrahi travmaya karşı gelişen inflamatuvar reaksiyona bağlı olan ve genelde 38°C 'i geçmeyen ateş görülebilir. Ateş durumunda 48 saat içinde iyileşme sağlanmazsa, alışlagelmiş postoperatif ateş nedenleri (efüzyon, yara yerinde yaygın patojen enfeksiyonu) dışlandıktan sonra COVID-19 dışlanmalı ve uygun tedavi verilmelidir. Çapraz enfeksiyonu engellemek için hastanede kalış süresi azaltılmalıdır (19,20). Ayrıca hastaların hastanede yatışını azaltarak, hasta ve yakınları arasındaki iletişimi elektronik olarak teması en aza indirmeyi sağlamak, ayaktan hasta aktivitesini ve sürekli farklı hastalarla teması azaltarak sağlık hizmeti sunumunda bulunan kişilerin ek riske maruz kalmasını engellemek önerilir (21). Hastanede yatışı azaltmak ile ilgili birçok yaklaşım izlenebilir. Bunlardan en önemli ikisi göğüs cerrahisi ameliyatlarını mümkün olduğundan torakoskopik (Video-assisted thoracoscopic surgery; VATS) yapmak ve ameliyat sonrası hastaların iyileşme sürecini hızlandırıp ameliyat sonrası problemleri mümkün olduğunca azaltmayı amaçlayan ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) uygulamalarına önem vermektir (22,23).

Göğüs Cerrahisi Uygulanan Hastalarda COVID-19'un Teşhisi

Ateşin ($> 37.3^{\circ}\text{C}$) ortaya çıkış süresi 5.9 ± 4.7 gündür (17). Hastalarda CRP, LDH ve lenfosit sayısı akciğer hasarının ciddiyeti konusunda tahmin ettirici olabilir (17). Ancak bununla birlikte COVID-19 ciddiyeti ile biyokimyasal parametreler arasında anlamlı olarak bağlantılı olan bir laboratuvar testi bulunmamaktadır. Torasik cerrahi geçiren COVID-19 hastalarında prokalsitonin artışı bildirilmiştir (16,17). Çoğu COVID-19 hastasında lökosit normal ya da düşük ve lenfositopeni bulunurken, ameliyat sonrası ateş genel olarak tam olarak drene olmayan göğüs içi sıvıya bağlı olarak (hemoraji ya da plevra efüzyonu), sıklıkla bakteri kaynaklı, yaygın olarak operasyon sonrası 3-7. günlerde balgamlı öksürük ve lökosit sayısı artışıyla birlikte görülür (24).

Göğüs Cerrahisi Uygulanacak Hastalardan Alınacak 'Anlaşılmış Onam'daki Özellikler

Bilindiği gibi, tüm ameliyatlarda olduğu gibi göğüs cerrahisi ameliyatlarından önce de hastaların ameliyatın tüm risk ve olası komplikasyonlarını anlayarak onaylaması, hastanın uygulanacak cerrahi dışındaki (varsa) alternatifler konusunda bilgilendirilmesi etik ve hukuki açıdan bir zorunluluktur. Ancak bu durum COVID-19 pandemisi sırasında yapılacak göğüs cerrahisi ameliyatlarında ayrı bir öneme sahiptir ve hastaların özellikle pandemi hastanelerinde uygulanacak göğüs cerrahisi ameliyatları sırasında ve sonrasında bu açıdan gerçekleştirilebilecek risklerden, bunun olası sonuçlarından haberdar olması gerekir. Buna yönelik olarak COVID-19 dışlanılarak ameliyat edilen hastaların onam formunda COVID-19'a yönelik bilgilendirme yer almalıdır (25,26). Biz de pandemi döneminde uyguladığımız ameliyatlarda kullandığımız anlaşılmalı onamlarda ek bilgilendirmelere yer verdik.

Pandemi Sırasında Uygulanan Cerrahide Dikkat Edilmesi Gerekenler

Yukarıdaki prensipler ve takip stratejileri ile yapılan göğüs cerrahisi ardından dikkat edilmesi gereken bir dizi öneri de bulunmaktadır:

1. Öncelikle anestezi ekibinin özellikle çift lümenli entübasyon sırasında tüm önlemleri alması ve hastadan gelen ekspiryum havasını çok az da olsa solumaktan mümkün olan en etkin şekilde korunması önerilir. Entübasyon sırasında N95 (FFP2/FFP3) özellikli maske kullanılması önerilir.
2. Ameliyat sırasında mümkün olduğunca direkt kaçak kontrolünden kaçınmak ve akciğer yüzeyinden olacak kaçakları tamamen önleyecek fibrin yapıştırıcı ve organik yamaları kullanmak önerilebilir. İnsizyonları kapatmadan toraks dreni yerleştirilerek kapalı devre aspirasyon sistemine bağlanması ve dren şişesinin dışarı hava drenajı sağlayan ucuna bakteri filtresi uygulamak da muhtemel aerosol oluşumunu en aza indirmektedir. Ameliyat sırasında koterde kabul edilebilir en düşük enerji kullanımı ve dumanın aspire edilmesi ve cerrahi sonrası odanın temizlenmesi de önerilmektedir (Şekil 2a ve 2b) (28,29).



Şekil 2. Pandemi döneminde göğüs cerrahisi uygulanan hastalarda ameliyat sonrası drenaj ve drenaj şişesi yönetimi (Şekil 2a. Drenaj şişesinin hava çıkışına bakteri filtresi uygulanması, Şekil 2b. Drenaj şişesine negatif basınç uygulanan hastaların drenaj denge şişesini genel aspirasyon sistemine bağlamak önerilir.)

3. Tüm önlemlere karşın ameliyat sonrası az miktarda hava kaçağı olan hastalarda drenaj kavanozu çıkışına filtre yeterli olabilir iken, fazla miktarda hava kaçağı olanlarda dijital drenaj sistemleri kullanmak, bu drenaj sistemlerinin çok daha etkin filtre sistemlerini kullanmak açısından önemlidir (Şekil 3).



Şekil 3. Elektronik drenaj sistemleri, hastalarda ameliyat sonrası hem daha fizyolojik bir drenaj sağlar, hem de drenaj süresi ve hastanede yatış süresini kısaltabilmektedir. Sistemin kendisinde bulunan ileri filtre elemanları sayesinde sisteme dışarıdan girebilecek bakteri ve çıkabilecek potansiyel olarak enfektif aerosol miktarı azalmaktadır.

4. Ayrıca cerrahi sonrası hasta transferi esnasında maske ve koruyucu ekipman kullanımı, hastaların cerrahi sonrası mümkün olduğunca uzun süre maske takarak yatması önerilir (28).

5. Cerrahi sonrası ameliyathane yüzeylerinin temizlenmesi, tekrar sterilizasyonu ve ekipmanların ayrı ayrı sterilizasyonu da ayrıca ele alınmalı, ameliyathanelerde mümkün olduğunca eskiden olduğu gibi atmosfer basıncından yüksek basınç değil (pozitif basınç), daha düşük basınç uygulanmalıdır (negatif basınç) (31). Ayrıca, ameliyat sonrasında tüm odanın ultraviyole ışınları ile sterilizasyonu da önerilir.

Hastaların Hastaneden Çıkışı Sonrası Öneriler

Göğüs Cerrahisi sonrası genellikle ilk haftada hastalara rutin kontroller önerilir. Bunun yerine postop 2-3-7-14-30. günde telefonla hastayı solunum, ritim, ateş ve COVID-19 semptomları açısından telefonla aramak ve teletıp uygulamalarından faydalanmak önerilmektedir (28,32-34).

Hastanın fiziken görülmesinin zorunlu olduğu, infeksiyon, bronkoplevral fistül, solunum yetmezliği, pnömotoraks, ampiyem gibi olası komplikasyonların beklendiği durumlar haricinde vizitler, konsültasyonlar, beslenme ve fizyoterapi önerileri ile hastanın kendisinin efor sarf edeceği uygulamalara yönelik eğitim noktasında teletıp kullanılabilir. Biz de yazarlar olarak hastalarda ameliyat sonrası kontrollerde mümkün olduğunca teletıp uygulamalarını takip etmekteyiz. Ancak, bu konuda genel sigorta kuruluşu olan SGK'nın konuya uyum gösterdiğini belirtmek için henüz erken gibi gözükmektedir (35,36). Hastaların ameliyattan önce, hemen sonra ve taburcu olduktan sonra uygulayabilecekleri rehabilitasyonların da uzaktan yapılması mümkün gözükmektedir ve bu olası 'telerehabilitasyon' uygulamaları, bir yandan hastaların maruz kalabileceği virüs etkileşimini en aza indirirken, olguların ameliyat sonrası hayat kalitelerini, normal hayata uyumlarını ve ameliyat sonrası akciğer işlevlerini artırabilir ve ameliyat sonrası komplikasyonları azaltabilir (37).

Sonuç

COVID-19 pandemisi sırasında yapılacak göğüs cerrahisi ameliyatlarında ameliyat öncesi, ameliyat sırası ve sonrasındaki süreçler değişiklik göstermekle birlikte, özellikle malign hastalıklara yönelik tedaviler devam etmelidir. Ancak, tüm bu süreçlerde bir dizi kurala uyum sağlamak hem hastalara gereken yararı sağlayabilecek hem de sağlık çalışanlarını uygun şekilde koruyabilecektir. Sağlık çalışanlarının ve sisteminin korunması, tüm hizmetlerin devamlılığı açısından çok önemlidir.

Tablo 3'te Anabilim Dalı'mızda 22 Mayıs-16 Ağustos 2020 tarihleri arasında yapılan ameliyatlar yer almaktadır. Bu dönemde hiçbir hastamızda COVID-19 saptanmadı ve bu hastalarda mortalite izlenmedi.

Tablo 3. Anabilim Dalı'mızda 22 Mayıs-16 Ağustos 2020 tarihleri arasında yapılan ameliyatlara.

48 Hafta		Ortalama Yaş 55.7 (19-87)		
14 Kadın		Mortalite izlenmedi		
34 Erkek				
Lobektomi	12	6 VATS	3 Hibrit	3 Torakotomi
Videomediastinoskopi	12	5 Tanısal	7 Evreleme	
Akciğer Wedge Rezeksiyonu	7			
Rijit Bronkoskopi	6			
Mediastinal Kitle Biyopsisi	5			
VAMLA	3			
Pnöminektomi	3			
Plevra Biyopsisi	3			
Göğüs Duvarı İnvazyonlu Akciğer Tümörü	2			
Bilobektomi	1			
Bronkoplevral Fistül Kapatılması	1			
Kosta Rezeksiyonu	1			
Trakeostomi	1			
Dekortikasyon	1			
Trakea Rezeksiyonu	1			
Sleeve Lobektomi	1			

KAYNAKLAR

1. Lu H, Stratton CW, Tang, YW. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle. *J Med Virol* 2020; 92:401-2.
2. Who (2020), Timeline of WHO's response to COVID-19 [Online]. <https://www.who.int/news-room/detail/29-06-2020-covidtimeline> (Erişim: 13 Ağustos 2020)
3. Covid-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Rehberi. 12 Nisan 2020. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Bilim Kurulu Çalışması.
4. Jheon S, Ahmed AD, Fang VW, Jung W, Khan AZ, Lee JM, et al. Thoracic cancer surgery during the COVID-19 pandemic: a consensus statement from the Thoracic Domain of the Asian Society for Cardiovascular and Thoracic Surgery. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2020; 28:322-9.
5. Yun YH, Kim YA, Min YH, Park S, Won YJ, Kim DY, et al. The influence of hospital volume and surgical treatment delay on long-term survival after cancer surgery. *Ann Oncol* 2012; 23:2731-7.
6. Moon MR, Jones DR, Adams DH, Starnes VA. American Association for Thoracic Surgery: Maintaining the mission during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2020;160:737-9.
7. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WEE, et al. The IASLC lung cancer staging project: Proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (Eight) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2016; 11:39-51.
8. Finley C, Prashad A, Camuso N, Daly C, Earle CC. Lifesaving cancer surgeries need to be managed appropriately during the COVID-19 pandemic. *Can J Surg* 2020; 63:S1.
9. Thoracic Surgery Outcomes Research Network, Inc, Antonoff M, Backhus L, Boffa DJ, Broderick SR, Brown LM, et al. COVID-19 guidance for triage of operations for thoracic malignan-

- cies: A consensus statement from Thoracic Surgery Outcomes Research Network. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2020; 160:601-5.
10. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in stage III Non-Small- Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017; 377:1919-29.
 11. CovidSurg Collaborative. Mortality and pulmonary complications in patients undergoing surgery with perioperative SARS-CoV-2 infection: an international cohort study. *Lancet* 2020; 4:27-38.
 12. Luo J, Rizvi H, Preeshagul IR, Egger JV, Hoyos D, Bandlamudi C, et al. COVID-19 in patients with lung cancer. *Ann Oncol* 2020; S0923-7534.
 13. Garassino MC, Whisenant JG, Huang LC, Trama A, Torri V, Agustoni F, et al. COVID-19 in patients with thoracic malignancies (TERAVOLT): first results of an international, registry-based, cohort study. *Lancet Oncol* 2020; 21:914-22.
 14. Tao A, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv 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; 296: E32-E40.
 15. Huybens EM, Bus MPA, Massaad RA, Wijers L, van der Voet JA, Delfos NM, et al. What is the Preferred Screening Tool for COVID-19 in Asymptomatic Patients Undergoing a Surgical or Diagnostic Procedure? *World J Surg* 2020; 13:1-8.
 16. Rudrapal M, Khairnar SJ, Borse LB, Jadhav AG. Coronavirus disease-2019 (Covid-19): An Updated Review. *Drug Res (Stuttg)* 2020; doi:10.1055/a-1217-2397.
 17. Clinical management of COVID-19. Interim guidance 27 May 2020. World Health Organization. 2020.
 18. Dingemans AMC, Soo RA, Jazieh AR, Rice SJ, Kim YT, Yeo LLS, et al. Treatment Guidance for Patients with Lung Cancer During the Coronavirus 2019 Pandemic. *J Thorac Oncol* 2020; 15:1119-36.
 19. Li X, Liu M, Zhao Q, Liu R, Zhang H, Dong M, et al. Preliminary recommendations for lung surgery during COVID-19 epidemic period. *Thorac Cancer* 2020; 11:1372-4.
 20. Muñoz-Largacha, JA, Wei B. Commentary: Lung surgery in the time of COVID-19." *J Thorac Cardiovasc Surg* 2020; 160:e97-e98.
 21. Maurizi G, Rendina EA. A high-volume thoracic surgery division into the storm of the COVID-19 pandemic. *Ann Thorac Surg* 2020; 110:353-4.
 22. Fiore JF Jr, Bejjani J, Conrad K, Niculiseanu P, Landry T, Lee L, et al. Systematic review of the influence of enhanced recovery pathways in elective lung resection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016; 151:708-15.
 23. Sihoe AD, Yim AP. Video-assisted pulmonary resections. In: Patterson FG, Cooper JD, Deslauriers J. eds. *Thoracic Surgery* (3rd Edition). Philadelphia: Elsevier, 2008:970-88.
 24. Li YK, Peng S, Li LQ, Ping W, Zhang N, Fu XN, et al. Clinical and transmission characteristics of Covid-19—a retrospective study of 25 cases from a single thoracic surgery department. *Curr Med Sci* 2020; 40:295-300.
 25. Turnham HL, Dunn M, Hill E, Thornburn GT, Wilkinson D. Consent in the time of COVID-19. *J Med Ethics* 2020; medethics-2020-106402.
 26. Developing Safe Surgical Services (DSSS) for the Covid19 Era https://fssa.org.uk/_userfiles/pages/files/covid19/developing_safe_surgical_services_dsss_for_the_covid19_era_may2020updated.pdf
 27. Giné C, Lain A, Garcia L, Thoracoscopic Bullectomy for Persistent Air Leak in a 14-Year-Old Child with COVID-19 Bilateral Pulmonary Disease. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2020; 30:935-8.

28. Shen C, Jiang L, Ma H, Che G. Perioperative preparation in thoracic day surgery: Battle against COVID-19. *Thorac Cancer* 2020; 11:2376-9.
29. Mariani AW, Pêgo-Fernandes PM. Thoracic surgery in a hospital dedicated to treating COVID-19: challenges and solutions. *Clinics (Sao Paulo)* 2020; 75:e1982.
30. Sugimoto H, Kohama T. Chest tube with air leaks is a potential “super spreader” of COVID-19. *Am J Infect Control* 2020; 48:969.
31. Ti LK, Ang LS, Foong TW, Ng BSW. What we do when a COVID-19 patient needs an operation: operating room preparation and guidance. *Can J Anaesth* 2020; 67:756-8.
32. Manchanda S. Telemedicine-Getting Care to Patients Closer to Home. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 201:P26-P27.
33. Mehta P, Stahl MG, Germone MM, Nagle S, Guigli R, Thomas J, et al. Telehealth and Nutrition Support During the COVID-19 Pandemic. *J Acad Nutr Diet* 2020; S2212-2672(20)30903-5.
34. Hollander JE, Carr BG. Virtually Perfect? Telemedicine for Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382:1679-81.
35. Erdinç K, Çolak T. COVID-19 ile Enfekte Bir Hastasının Operasyona İhtiyacı Olduğunda Ne Yapmalıyız: Cerrahi Öncesi, Cerrahi Sırası ve Cerrahi Sonrası Rehberi. *Turk J Colorectal Dis* 2020; 30:1-8.
36. Hongliu CAI, Yu C, Zuobing C, Qiang F, Wei H et al. LIANG tT(Ed). Handbook of COVID-19 Prevention and Treatment, The First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, 2020.p.42-43.
37. Jangra MK, Saxena A. Significance of physiotherapy in ‘SARS-Cov-2/COVID-19: An Epidemic’. *Ann Thorac Med* 2020;15:179-80.

COVID-19 PANDEMİSİNDE TELE-MEDİCİNE

Aycan Alkan, N.Arzu Mirici

Dilimize teletıp olarak çevrilen ‘telemedicine’, 21. yüzyılın başından beri sıklıkla duyduğumuz ve özellikle COVID-19 pandemisi sonrası daha fazla konuşulan, önerilen, tartışılan güncel bir kavram oldu. Türk Dil Kurumu sözlüğünde tam karşılığı ve tanımı olmasa da Türkçede teletıp-telesağlık şeklinde kullanımları mevcuttur. Genel olarak bu iki kavram birbiriyle aynı gibi görülse de özellikle kapsam olarak birbirinden ayrılırlar. Bu bölümde bu kavramları netleştirmeye, artıları eksileriyle değerlendirmeye, son dönemdeki uygulamalara ve ülkemizdeki koşullara göre uzaktan sağlık uygulamalarını özetlemeye çalışacağız.

Türk Dil Kurumu sözlüğünde tıp ‘Hastalıkları iyileştirmek, hafifletmek veya önlemek amacıyla başvuru teknik ve bilimsel çalışmaların tümü’ şeklinde tanımlanmaktadır (1). Tele ön eki ise bu çalışmaların telekomünikasyon teknolojileri aracılığı ile uzaktan gerçekleştirildiği anlamını katar. ‘Uzaktan sağlık uygulamaları’, elektronik araçların ve telekomünikasyon teknolojilerinin klinik sağlık bakımı, hasta ya da sağlık personelinin sağlık eğitimi, toplum sağlığı ve sağlık politikalarının desteklenmesi için kullanılması şeklinde tanımlanmaktadır. Uzaktan tıp (tele-medicine) ise telekomünikasyon araçlarının mesafeler arasında klinik tanı, izlem ve tedavi için kullanılması anlamını taşır (2).

Çoğu zaman birbirlerinin yerine kullanılan bu iki kavram aslında kapsam olarak birbirinden ayrılır. Uzaktan sağlık; uzaktan tıp kavramını da içermektedir. Dünya Sağlık Örgütü ‘tele-sağlık’ ve ‘tele-tıp’ ile ilgili şöyle bir ayrım yapmıştır. Tele-sağlık, sağlığı koruyucu ve teşvik edici uygulamalar için telekomünikasyon araçlarının kullanımı olarak tanımlanır, tele-tıp tüm bu sistemlerin tedavi edici tıp ile birleştirilmesidir. Dolayısıyla tele-sağlık Dünya Sağlık Örgütünün uluslararası politikaları ile daha yakından ilişkilidir. Tele-sağlık ulusların ve toplulukların sağlığını, sağlık eğitimini sağlık sistemlerinin gelişimini ve epidemiyolojisini kapsarken tele-tıp daha çok klinik uygulamalarla ilişkilidir (3). Ayrıca, özellikle uzaktan sağlık uygulamalarının tarihi gelişimine bakıldığında aslında telekomünikasyon teknolojilerinden çok daha eski olduğu görülebilir. Bazı kaynaklar tele-sağlık/tele-tıp tarihini eski Yunanlılar, Romalılar ve Mısırlılar tarafından yapılan kaydırma ve hiyerogliflerin kullanımına kadar izler. Bu dönemlerde yazma teknolojisi, başkalarının geçmiş olaylar hakkında bilgi paylaşımlarına, salgınlar ve benzeri olayların geçmişlerini kaydetmelerine izin vermiştir. Aynı zamanda diğer toplulukları da hastalıklara karşı uyararak için şenlik ateşlerinin kullanılması da sağlıkla ilgili bilgileri paylaşmak için erken yöntemler olarak belirtilmiştir (4). Sonuç olarak, bu kavramların tanımlamalarındaki temel nokta kullanılan tele-teknoloji değil, yüz yüze gerçekleşmeyecek mesafelerde

gerçekleştirilen sağlık etkileşimi olmalarıdır. Dolayısıyla tele-tıp ya da tele-sağlık kavramlarını uzaktan tıp ve uzaktan sağlık uygulamaları olarak tanımlamak daha doğru olacaktır. Bu sebeple makalenin devamında uzaktan tıp ve uzaktan sağlık tanımlarının kullanılması tercih edilmiştir.

Dumanla haberleşme gibi en ilkel ve zahmetli yöntemlerle bile sağlık bilgilerini iletmeyi başaran insanoğlu gelişen teknoloji ile birlikte uzaktan tıp ve uzaktan sağlığı çok daha etkili bir biçimde kullanmayı başarmıştır. Birinci dünya savaşında kullanılan 2 yönlü gerçek zamanlı telsiz-telgraf iletişimi sayesinde cepheden yaralı ve ölü bilgileri gerekli ihtiyaçların listelenmesi gibi bilgilerin sağlık personeli ile etkin bir biçimde öğrenilmesi imkanı sağlamıştır. 1960'lı yıllarda NASA (Amerika Birleşik Devletleri ulusal havacılık ve uzay idaresi) tarafından desteklenen uydu teknolojileri ile telekomünikasyonda yepyeni bir dalga yaşanmıştı. Asıl amacı astronotların sağlığını desteklemek olsa da bu programlar uzaktan sağlık / uzaktan tıp teknolojilerinin doğrudan uygulamalara sahip olabileceğini gösteren önemli örnekler olmuştur. Özellikle 1960'lı ve 1990'lı yıllarda yaşanan telekomünikasyon alanındaki değişimler sayesinde uzaktan tıpla sağlık bilgilerine ulaşılabilecek araçlara erişim sağlanması mümkün olmuştur. Mobil cihazların yaygın kullanımı ve artan işlevselliği ile uzaktan sağlık farklı bir boyut kazanmıştır (4).

1950 yılında Gershon-Cohen 'telegnosis' isimli bir makale yayınlayarak günümüzde de uzaktan sağlığın yaygın kullanım alanlarından biri olan radyolojik tetkiklerin bilgisayar ya da mobil uygulamalarla paylaşılması, ulaşılabılır olması yolunda ilk adımları atmıştır. Telegnosis terimini tele (uzaktan) ve tanı (gnosis) kelimelerinin birleşimi olarak tanımlamıştır. Aralarında yaklaşık 35 km bulunan 2 hastane arasında faks ve radyo sinyalleri kullanarak x-ray dalgalarını iletmeyi başarmış, böylece yaklaşık 2 yıl boyunca radyoloji uzmanı hizmeti sağlayabilmiştir (5).

Uzaktan sağlık uygulamalarından biri de tetkikleri iletmenin yanında hasta muayenesi ve takip bilgilerinin de tüm sağlık çalışanlarından uzman hekime iletilmesini sağlamak olabilir. 1960'lara kadar Massachusetts Genel Hastanesi'ndeki doktorlar, yaklaşık 10 km uzaklıktaki hastalarına iki yönlü görsel-işitsel mikrodalga devresi kullanarak tıbbi bakım sağlamışlardı. Hemşireler tarafından hastaların tanı ve tedavisi değerlendirilmiş, muayenesi, dinleme bulguları, x-ray filmi değerlendirmeleri mesafeye rağmen başarılı bir şekilde yapılmıştı. Bu çalışmayla, uzaktan tıbbın kaliteli tıbbi bakımın daha fazla kullanılabilceğini gösterdiği düşünülmektedir (6).

Doksanlı yıllara geldiğimizde ise görüntülü ve sesli eş zamanlı iletişim uygulamaları da gelişen teknoloji ile uzaktan tıbbın bir parçası olarak yerini aldı. 1990 yılında Seattle'da Deniz Sağlık Hizmetleri (MHS) tarafından bir iş sağlığı hizmeti başlatıldı. Kuzey Pasifik balıkçıları arasında; teknedeki sağlık görevlisi ile doğrudan bir doktorla iletişim kurmak için 24 saat aktif ses ve görüntü tabanlı bir uzaktan tıp uygulaması geliştirildi. Tıbbi Danışma Ağı olarak bilinen (MedNet), bir video konferans sistemine dayanan özelleştirilmiş bir video iletişim uygulamasıydı. Bu da görüntülü iletişim uygulamaları ile mesafelerin sağlık alanında da aşılabileceğini göstermiş oldu (5).

Uzaktan tıp uygulamalarının erken tanı ve tedavideki yerine verilebilecek en bilinen örneklerden biri ise 1999 yılında kendisi de hekim olan Jerri Neilsen'in Antarktika'daki görevi sırasında kendi memesinde bir yumru bulması ve uydu bağlantısı ile meme kanseri teşhisi konulmasıydı. Teşhis konulduktan sonra kemoterapisi de ilaçlar helikopter ile ulaştırıldıktan sonra uydu aracılı takiplerle gerçekleştirilmiştir (7). Böylece uzaktan tıp ile erken tanı ve erken tedavi şansının sağlanabileceği de görülmüş oldu.

Günümüzde ise bir çoğumuzun yanından ayırmadığı akıllı cihazlar sayesinde uzaktan sağlık ve uzaktan tıp uygulamaları günlük hayatın parçası haline gelmiş durumdadır. Akıllı cihazımız dışında herhangi bir cihaza ihtiyaç duymadan 24 saat nabız-satürasyon-tansiyon gibi temel klinik değerlendirmeleri her an kendi kendimize yapabilir durumdayız. Ülkemiz de dahil olmak üzere dünya üzerinde birçok ülkede kişisel sağlık verilerinin (hastalık bilgileri, kan tetkikleri, görüntüleme tetkikleri, doktor değerlendirmeleri, ilaç kullanımı vb.) uzmanlarca tek bir sistem üzerinde toplanmasını sağlamak amacıyla online yazılımlar geliştirmekte ve kullanılmaktadır. Bu hekimin hastaya bütüncül yaklaşımını kolaylaştırmakla beraber tanı ve tedavi kararının daha doğru olmasına da yardım etmektedir. Fiziki olarak uzmana ulaşımın mümkün olmadığı durumlarda video/ses destekli uygulamalar da halen uzaktan sağlığın önemli bir parçasıdır.

Uzaktan sağlık uygulamaları sağlık eğitiminde de giderek artan bir yere sahiptir. Uzaktan sağlık hasta hekim arasındaki mesafeleri aşığı gibi sağlık profesyonelleri arasındaki mesafeyi de oldukça kısaltmıştır. Ayrıca sağlık alanındaki güncel bilimsel bilgiye daha kolay ve hızlı ulaşım imkanı sağlamaktadır. Sağlık profesyonellerinin eğitiminin yanında hasta eğitimi konusunda da oldukça önemlidir.

Uzaktan sağlık uygulamaları küresel bulaşıcı hastalık salgınlarına yanıt olarak sağlık sistemlerinin karşılaştığı çeşitli zorlukları yönetmek için ideal sayılabilir. Hastalığa maruz kalma endişeleri olan hastaların ihtiyaçlarını karşılamaya odaklanan uzaktan sağlık sistemlerinin uygulanması, örneğin acil servislerde, acil bakım kliniklerinde ve birinci basamak kliniklerinde aşırı kalabalıklaşmayı hafifletebilir ve önleyebilir. Uzaktan sağlık kronik hastalıkları olan hastaların yüz yüze klinik ziyaretlerini azaltmak için devam eden sağlık ihtiyaçlarını karşılamak için de kullanılabilir. Uzaktan sağlığın bu şekilde kullanılması, insan maruziyetini (sağlık çalışanları ve hastalar arasında) bir dizi bulaşıcı hastalığı azaltmakla beraber tıbbi malzemelerin ihtiyaç duyan hastalar için ayrılmasını sağlayabilir (8).

COVID-19 pandemisi sırasında online duyuru organları veri paylaşımı ve öneriler için sıklıkla kullanılmış, Sağlık Bakanlığımızca da güncel rehberlerin yayınlanması, sağlık çalışanlarına ulaştırılması online sistemler üzerinden gerçekleştirilmiştir. Bu yol ile sağlık çalışanlarına uzaktan bilgi ve eğitim akışı sağlanmıştır. Dünya üzerinde salgının ilk merkezi olan Çin de dahil olmak üzere birçok ülkede uzaktan sağlık uygulamaları aktif olarak kullanılmıştır. Örneğin COVID-19 pandemisi sırasında; Çin'de doğu bölgesine göre daha kısıtlı imkanlara sahip olan batı bölgesinde multimodal bir teletıp ağı kurularak sorunlar aşılmaya çalışılmıştır. Ağ, yeni kurulan bir 5G servisi, bir akıllı telefon uygulaması ve mevcut bir teletıp sisteminin birlikte çalışması için düzenlenmişti. Bu ağ ile sağlık personelinin COVID-19 uzaktan eğitimi hızla sağlanıp, 3 aylık süreçte toplamda

434 hastanın konsültasyonu gerçekleştirilmiştir. Bu konsültasyonlardan %75'i antiviral tedavinin düzenlenmesi, %68'i komplikasyonların yönetimi, %55'i solunum tedavisinin ayarlanması, %15'i COVID-19 tanısının doğrulanması üzerine gerçekleştirilmiştir. Ayrıca 5G çift gigabit ağ ile 152 hastaya doktorların kontrolü ve rehberliği altında uzaktan BT taraması yapılmış ayrıca 1 Şubat 2020'den beri yaygın ve kronik hastalıkları olan hastalar için çevrimiçi danışma ve internet tabanlı ilaç reçetesi ve teslimat hizmeti sunulmaya başlanmıştır. Hastanelerin web siteleri, WeChat hesapları ve Huayitong gibi yaygın olarak kullanılan uygulamalar aracılığıyla sunulmuştur (9).

Çin'deki COVID-19'a karşı mücadelede uzaktan sağlık uygulamaları ile destek sağlamak yaklaşımını dünyada birçok ülkede görmek mümkündür. Birçok ülkede COVID-19 salgını süresince mobil uygulamalar ile kişinin günlük hayat aktivitelerini izleyerek, pozitif temas riski dolayısıyla COVID-19 riski çeşitli parametreler kullanılarak hesaplanmaya çalışılmıştır. Bunlara örnek olarak TraceTogether (Singapur), CovidWatch (ABD), PeduliLindungi (Endonezya) uygulamaları verilebilir (10). Önleyici sağlık uygulamalarına örnek olarak bluedot isimli bir salgın risk yazılımı da verilebilir. Bu yazılım hangi ülkelerin yerel vakalar rapor ettiğini, Çin dışındaki ülkelerin ne kadar ciddi şekilde etkilendiğini ve hangi şehirlerin resmi vaka olmamasına rağmen COVID-19'u iletme riski olduğu gibi konularda düzenli raporlar hazırlayıp hükümetler, hastaneler ve havayolları dahil kullanıcılarına gerçek zamanlıya yakın öngörüler sunmuştur (11).

Yale Üniversitesi tarafından geliştirilen bir program ile Çin'de salgının ilk 50 günü izlenerek erken önlem alan şehirlerde salgının ilk haftasında (13,0; 7,1-18,8) daha sonra kontrole başlayan şehirlere (20,6; 14,5-26,8) kıyasla %33,3 (%11,1-44,4) daha az vaka bildirildiği gösterilmiştir. Böylece erken dönemde toplanmayı gerektirecek etkinliklerden kaçınmanın önemi rakamsal olarak da görülmüştür (12).

Hindistan'da sağlık bakanlığı CoNTeC Projesi ile ulusal telekonsültasyon sistemi kurarak COVID-19 tedavi sürecinde de uzaktan tıp uygulamalarını aktif bir şekilde kullanmıştır (13).

COVID-19 dönemi uzaktan sağlık uygulamaları arasında göze çarpan bir diğer uygulama da özellikle ileri solunum desteğine ihtiyaç duyabilecek hastaları önceden fark etmek ve uygun müdahaleleri yapmak için geliştirilmiş bir algoritma olan 'TeleICU solution CLEW-ICU'dur. İsrail'de aktif olarak kullanılan bu uygulamanın yoğun bakım kapasitesinin aşılması konusunda oldukça yardımcı olduğu görülmüştür (14).

Tüm bu örnekler bakıldığında uzaktan sağlık uygulamalarının sağlık uygulama maliyetini düşürebileceği açıkça göze çarpmaktadır. Uzaktan erişim sayesinde daha az sayıda uzmana ihtiyaç duyulması erken tanı –tedavi imkanları ile ileri tedavi maliyetlerinin düşürülmüş olması, hasta takip sistemi ile tedaviye uyumun, tedavi yanıtlarının erkenden değerlendirilmesine imkan sağlaması, sağlık eğitimi için gerekli fiziki koşulları minimuma indirmesi maliyet düşürücü kalemlerin başında gelir. Bu maliyet etkin özellikleri ile ülkelerin sağlık bakanlıklarınca giderek artan sayıda uygulama ile desteklenmektedir. Ama tüm bu verilerin kişisel ve özel olduğu unutulmamalıdır. Dolayısıyla hızla ilerleyen teknoloji ile hızla gelişen uzaktan sağlık uygulamaları etik

sorunları da beraberinde getirebilmektedir. Elektronik sağlık ve tıp karşılaşmaları, halihazırda kullanılan uygulamalardan daha fazla ve daha geniş bir yelpazede üçüncü tarafları kapsamaktadır. Özellikle, sağlık personeli dışında telekomünikasyon servis sağlayıcıları ve bütün bağlantıları bu sürece dahil olmaktadır. Kişisel verilerin gizliliği yanında tıbbi uygulama açısından da mediko-legal sorunların yaşanması olasıdır. Bu nedenle hangi uzaktan hangi sağlık uygulamalarının yapılabilmesi ve bunlara her aşamada kimlerin yetkili olacağı belirlenmelidir (15).

Uzaktan tıp her hasta için uygun olmayabilir. Hastanın sağlık uygulamalarına erişebilmesi ve etkin bir şekilde kullanabilmesi gerekmektedir. Ayrıca teletıp, tüm tıbbi durumlar için de uygun bir bakım modeli değildir. Örneğin teletıp, uygulamalı fizik muayenenin çok önemli olduğu veya kritik verilerin yalnızca doğrudan fiziksel temasla toplanabildiği durumlar için uygun değildir. Uzaktan sağlık ve uzaktan tıp uygulamalarının sağlık uzmanlarının kolay ulaşılabilirliğinin artması nedeniyle etik dışı davranışları arttırabileceği ileri sürülmüştür (16). Günlük pratiğimizde bir süredir kullandığımız WhatsApp uygulamasının bile hastalar tarafından yanlış ele alındığı hekimler arasında paylaşılmaktadır. Hekimin çalışma saatlerinin sınırsızlığı bir yana bu tür yazışmalardaki, bilgi paylaşımı ve tıbbi önerinin yanlış anlaşılması, yanlış uygulanması gibi konular tartışılmaya devam etmektedir. Dolayısıyla uzaktan sağlık uygulamalarına uygun etik çerçeve oluşturabilmek, sürekliliğini sağlayabilmek ve uygulamaların kalitesini standardize etmek amacıyla düzenleyici çalışmalar ve yönetmelikler ülkelerin sağlık bakanlıkları ve çeşitli derneklerce yapılmaktadır. Örnek olarak uzmanlık dernekleri, Amerikan Teletıp Birliği (ATA), Dijital Radyografi için ACR-AAPM-SIIM Uygulama Kılavuzu verilebilir (17).

Türkiye’de ise uzaktan sağlık ve uzaktan tıp ilişkili resmi uygulamaların Bilişim Zirvesi 2008 kapsamında e-sağlık/tele-sağlık konferansı ile başladığını söyleyebiliriz. ‘e-Dönüşüm Türkiye’ programı kapsamında Sağlık Bakanlığı koordinasyonluğunda ‘e-Sağlık Çalışma Grubu’nun hazırladığı eylem planına göre bu alanda koordineli ilk adımlar atılmıştır. Ülkemizde bu alanda akla gelen en geniş uygulama olarak e-nabız sistemi sayılabilir. Bu sistemde sağlık profesyonellerine ve hastaların kendilerine kişisel sağlık verilerine istenildiği anda kolayca ulaşım sağlanmaktadır. Bu süreçte özellikle toplum sağlığı merkezleri / aile hekimlerince yapılan mevcut nüfusları ile belli sıklıkla telefon görüşmeleri yoluyla iletişim kurmaları, sigara bıraktırma hattı desteği gibi uygulamalar da özellikle koruyucu hekimlik alanında uzaktan sağlık desteğine örnek olarak verilebilir. Ayrıca sağlık bakanlığına bağlı Türkiye Sahil ve Hudutlar Sağlık Genel Müdürlüğü bünyesinde bulunan telesağlık merkezinde 7/24 aktif çalışan bayrak ayırt etmeksizin tabip, sağlık personeli ve iletişim görevlileri aracılığıyla, uluslararası düzeyde uzaktan sağlık danışmanlığı hizmeti verilmektedir (18).

Sonuç olarak; tarihsel sürece, uzaktan sağlık uygulamalarının gelişimine ve günümüz örneklerine baktığımızda uzaktan sağlık ve uzaktan tıp uygulamalarının insanlığın temel hakkı olan yaşam hakkının sağlık profesyonellerinden ve uygulamalarından uzaktayken bile sürdürülebilmesi amacı ile aslında içgüdüsel ortaya çıktığını söyleyebiliriz. Günümüzde teknolojik uygulamalar sayesinde kapsamı, işlevi ve etkinliği giderek

artmakla beraber ilerleyen yıllarda sağlık hizmetinin temel yöntemlerinden biri haline geleceği de ortadadır. Hekimlerin ve sağlık profesyonellerinin bu değişimden etkilenen değil değişime yön veren taraf olması, sürecin içinde hasta hekim ilişkisindeki özenin korunması, iletişimin etik kaideler ile uyumlu olması, hastaların uygun, yeterli ve kaliteli tanı/tedavi hizmeti alması konusunda çok önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Türk Dil Kurumu-Sözlük. www.sozluk.gov.tr (Erişim: 09 Temmuz 2020).
2. Shaw DK. Overview of telehealth and its application to cardiopulmonary physical therapy. *Cardiopulm Phys Ther J* 2009; 20:13-8.
3. Darkins AW, Cary MA. In: Darkins AW, Cary MA, editors. *Telemedicine and Telehealth: Principles, Policies, Performances and Pitfalls*. 1st ed. NewYork: Springer Publishing Company; 2000.p.1-328.
4. Hurst EJ. Evolutions in Telemedicine: From Smoke Signals to Mobile Health Solutions. *Journal of Hospital Librarianship* 2016; 16:174-85. DOI:10.1080/15323269.2016.1150750
5. Zundel KM. Telemedicine: history, applications, and impact on librarianship. *Bull Med Libr Assoc* 1996; 84:71-9.
6. Murphy RL Jr, Bird KT. Telediagnosis: a new community health resource. Observations on the feasibility of telediagnosis based on 1000 patient transactions. *Am J Public Health* 1974; 64:113-9.
7. Waller M, Stotler C. Telemedicine: a Primer. *Curr Allergy Asthma Rep* 2018; 18:54.
8. Rockwell KL, Gilroy AS. Incorporating Telemedicine as Part of COVID-19 Outbreak Response Systems. *Am J Manag Care* 2020; 26:147-8.
9. Hong Z, Li N, Li D, Li J, Li B, Xiong W, et al. Telemedicine During the COVID-19 Pandemic: Experiences From Western China. *J Med Internet Res* 2020; 22:e19577.
10. Sarbadhikari S. Sarbadhikari SN. The global experience of digital health interventions in COVID-19 management. *Indian J Public Health* 2020; 64(Supplement):S117-24.
11. BlueDot Global. www.bluedot.global.com. (Erişim: 27 Temmuz 2020).
12. Tian H, Liu Y, Li Y, Wu CH, Chen B, Kraemer MUG, et al. The impact of transmission control measures during the first 50 days of the COVID 19 epidemic in China. *medRxiv* 2020; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.01.30.20019844>.
13. Centre for Development of Advanced Computing (C-DAC). Ministry of Electronics and Information Technology (MeitY). Government of India, eSanjeevani Portal.
14. Lovell T, Two Israeli Hospitals Launch AI-Based Tele-ICU to Support COVID-19 Patients. Available from: www.healthcareitnews.com/news/europe/two-israeli-hospitals-launch-ai-based-tele-icu-support-covid-19-patients. (Erişim: 27 Temmuz 2020).
15. Huesch MD. Privacy threats when seeking online health information. *JAMA Intern Med* 2013; 173:1838-9.
16. Chaet D, Clearfield R, Sabin JE, Skimming K; Council on Ethical and Judicial Affairs American Medical Association. Ethical practice in Telehealth and Telemedicine. *J Gen Intern Med* 2017; 32:1136-40.
17. Krupinski EA, Bernard J. Standards and Guidelines in Telemedicine and Telehealth. *Healthcare (Basel)* 2014; 2:74-93.
18. Türkiye Sahil ve Hudutlar Sağlık Genel Müdürlüğü <https://www.hssgm.gov.tr/TeleSaglik>. (Erişim: 09 Temmuz 2020).

OLGULARLA COVID-19 – I

Berna Kömürcüoğlu, Nigar Dirican, Huriye Berk Takır

Aralık 2019’da Çin’in Wuhan kentinde ilk kez tanımlanan yeni tip koronavirus ciddi solunum yetmezliği yapma özelliğinden dolayı “Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2” (SARS-CoV-2) olarak adlandırılmış, neden olduğu hastalık da coronavirus disease 19 (COVID-19) olarak tanımlanmıştır. Virüs insandan insana kolayca bulaşması nedeniyle dünya çapında hızla yayılarak “global pandemi” ilan edilmesine neden olmuştur. SARS-CoV-2’ye karşı etkin bir tedavi ve aşı geliştirme çalışmaları halen devam etmektedir (1-3). Ağustos 2020 sonu itibarıyla dünya çapında yaklaşık 24 milyon insan enfekte olmuştur ve virüs yayılmaya devam etmektedir (4).

COVID-19’da klinik seyir, asemptomatik ya da hafif üst solunum yolu enfeksiyon bulgularından, Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) ve solunum yetmezliğiyle gelen bilateral pnömoniye kadar çok farklı klinik tablolar şeklinde olabilir. Hastalığın klinik seyri bireysel farklılıklar göstermekle beraber, olguların yaklaşık %80’inde hafif/orta, %15’inde hospitalizasyon gerektiren ağır pnömoni ve %5’inde ise yoğun bakım tedavisi gerektiren ağır/çok ağır klinik tablolar tanımlanmıştır. Özellikle ileri yaş, eşlik eden ciddi komorbiditeleri olan hastalar ve sağlık çalışanlarında daha yüksek mortalite bildirilmektedir. Mortalite sıklıkla hızla progrese olan viral pnömoni ilişkili solunum yetmezliği ve hiperenflamasyon ve sitokin fırtınası kaynaklı çoklu organ yetmezliğine bağlı olarak oluşmaktadır (1-3).

COVID-19’un tedavisinde etkinliği kabul edilmiş standart bir tedavi protokolü yoktur. Ülkemizde pandemi sürecinde Sağlık Bakanlığımızın son bilimsel veriler ışığında yayınladığı, sık sık revize edilen COVID-19 tanı ve tedavi algoritmaları kullanılmaktadır. Bu bölümde COVID-19 pnömonisi nedeniyle yatırılarak izlenen üç olgudan yola çıkarak, ağır pnömonili olgularda klinik seyir ve tedavi seçenekleri ile göğüs hastalıkları açısından hasta takiplerinde dikkat edilmesi gereken noktalar vurgulanmaya çalışıldı.

Birinci Olgu

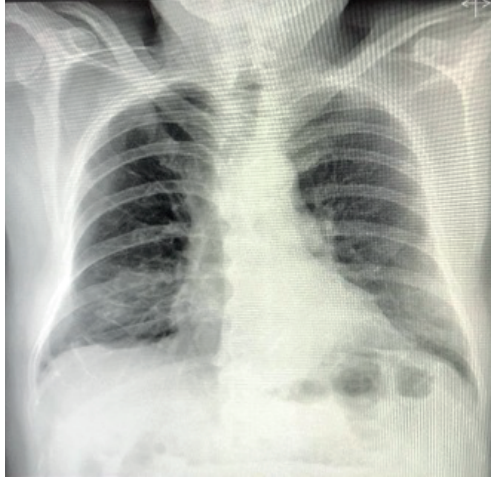
Yetmiş beş yaşında, erkek, huzurevinde yaşayan hastanın herhangi bir şikayeti yoktu. Metastatik mesane kanseri tanısı ile başvurudan iki gün önce sitotoksik kemoterapi (karboplatin + gemitabin) almıştı. Huzurevinde temas öyküsü olması üzerine yapılan tarama testinde SARS-CoV-2 PCR testi pozitif çıkması üzerine eşlik eden malignite ve kemoterapi öyküsü ve ek komorbiditeleri nedeniyle, izolasyon ve takip amaçlı hastaneye yatırıldı.

Hastanın mesane kanserine ek olarak, hipertansiyon, aterosklerotik kalp hastalığı nedeniyle asetilsalisilik asit, metoprolol ve perindopril+amlodipin kombinasyonu kullanım öyküsü vardı. Özgeçmişinde 25 paket/yıl sigara öyküsü mevcuttu, 30 yıldır kullanmıyordu. Mesane kanseri tanısı ile bir yıl önce opere olduğu ve sonrasında izleme alındığı, bir ay önce metastaz saptanması üzerine kemoterapi başladığı öğrenildi.

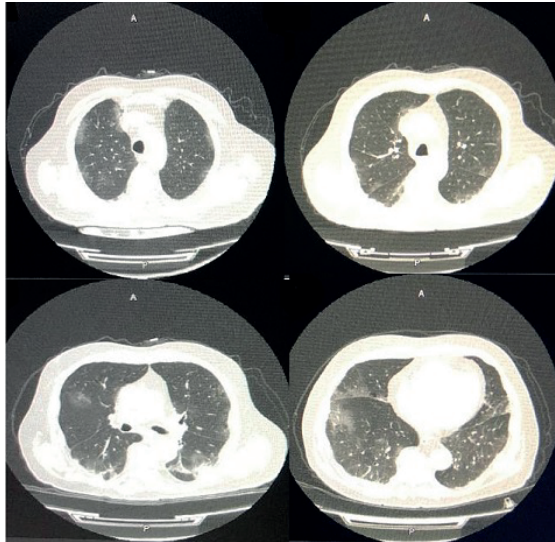
Fizik muayenesinde; solunum sistemi muayenesi ve vital bulguları olağandı. Laboratuvar incelemesinde; hemogram normal sınırdaki kreatinin 1,59 mg/L, C-reaktif protein (CRP) 5,3 mg/dL, hemoglobin 10,0 gr/dL, trombosit $99.000/mm^3$ dışında rutin biyokimyasal parametreleri normaldi. İleri yaş, kanser tanısı ve immunsupresif tedavi alması nedeniyle çekilen toraks yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT) olağan olarak değerlendirildi. Elektrokardiyografisinde QT mesafesi normal saptandı, güncel Sağlık Bakanlığı COVID-19 Tedavi Rehberi'ne göre hidroksiklorokin ilk gün 2x400 mg başlandı ve idame 2x200 mg olarak devam edildi.

Yatışının ikinci gününde bir kez 38.0°C ateşi oldu. Laboratuvarında değişiklik saptanmazken, kontrol nazofarengeal SARS-CoV-2 PCR testi pozitif tespit edildi. Sonrasında ateş yüksekliği olmayan hastanın yatışının beşinci gününde 39°C ateş yüksekliği ve laboratuvar tetkiklerinde; lökosit $940/mm^3$, nötrofil $310/mm^3$, lenfosit $590/mm^3$, trombosit $42.000/mm^3$, CRP 61,8 mg/dL saptandı. Solunumsal semptomu ve oksijen desteği ihtiyacı yoktu, kontrol akciğer grafisi olağandı, öncelikle "nötropenik ateş" olarak değerlendirilerek piperasilin-tazobactam + levofloksasin antibiyoterapi ile birlikte granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF) başlandı. Hidroksiklorokin tedavisi on güne tamamlanarak kesildi. Takibinde trombosit değeri $22.000/mm^3$ olması nedeniyle bir ünite aferez trombosit replasmanı yapıldı. Nötropenik ateş tedavisinin dördüncü gününde ateş yüksekliği devam etti. Kan ve idrar kültürlerinde üreme saptanmadı. Yatışından itibaren hiç oksijen desteği gerekmeyen hastada hafif hipoksemi gelişti. Oda havasında alınan arteriyel kan gazında pH: 7,42, PaCO₂: 38 mmHg, PaO₂: 56 mmHg, SaO₂: %91, HCO₃: 24 mEq/L saptanarak 1-2 lt/dk ile oksijen desteği verildi. Akciğer grafisinde sağ hemitoraks alt zonda parakardiyal alandan periferik doğru nonhomojen dansite artışı (Resim 1) ve YRBT'de her iki akciğerde yaygın, daha çok periferik yerleşimli buzlu cam alanları görüldü (Resim 2). Eşzamanlı laboratuvar tetkiklerinde; lökosit $1350/mm^3$, nötrofil $870/mm^3$, lenfosit $330/mm^3$, trombosit $48.000/mm^3$, CRP 263 mg/dL, kreatinin 2,07 mg/dL, prokalsitonin 0,78 µg/L saptandı. Toraks YRBT COVID-19 ile uyumlu olarak değerlendirilerek, favipiravir ilk gün 2x1600 mg ve sonrasında idame olarak 2x600 mg tedaviye eklendi. Takibinde oksijen ihtiyacı oksijen maskesi ile 8-10 lt/dk'ya yükseldi. Favipiravir tedavisinin üçüncü gününde ateş yanıtı alındı. Vital bulguları ve oksijen saturasyon düzeyleri sık takip edilerek servis izleminde kaldı. Oksijen ihtiyacı devam etmesi üzerine hastaya favipiravir tedavisinin üçüncü gününde metilprednizolon 40 mg/gün başlandı. Albumin ve hemoglobin düşüklüğü nedeniyle gerekli transfüzyonlar yapıldı. Favipiravir tedavisinin dördüncü gününde lökosit $5000/mm^3$, nötrofil $4150/mm^3$, lenfosit $520/mm^3$, trombosit $81.000/mm^3$, C-reaktif protein 184 mg/dL, kreatinin 1,61 mg/dL, D-dimer 6,2 mg/L saptandı. Favipiravir beş gün ve steroid üç gün verilerek kesildi. Trombosit sayısı takiplerine göre düşük molekül ağırlıklı heparin tedaviye eklendi. İkinci haftada nazofarengeal SARS-CoV-2 PCR testi negatif saptandı. Takibinde ateş yüksekliği olmadı. Yatışının üçüncü haftasında, favipiravir kesilmesinin beşinci gününde kontrol akciğer gra-

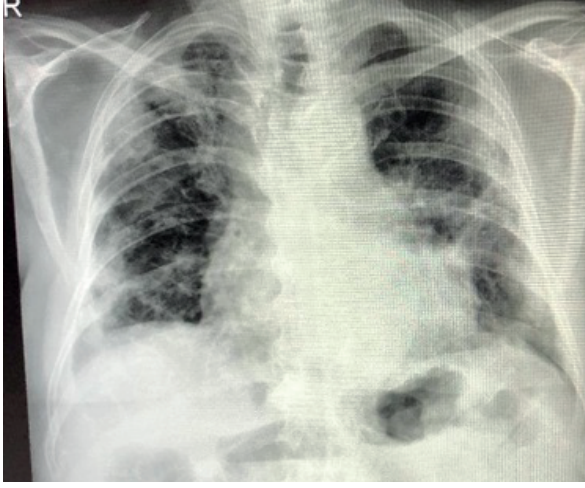
fisinde bilateral hemitoraksta bütün zonlarda yer yer birleşme eğilimi olan konsolidasyon ile uyumlu nonhomojen dansite artışları görüldü (Resim 3). Oksijen ihtiyacı 6-7 lt/dk olarak devam eden hastaya tekrar metilprednizolon 32 mg /gün dozunda başlandı. Bir hafta sonra oksijen ihtiyacı kalmadı, CRP 15 mg/dL ve D-dimer 2,3 mg/L'e geriledi. Antibiyotik tedavisi üç haftaya tamamlanarak kesildi. Oral steroid tedavisinin de haftalık olarak azaltılıp kesilmesi planlandı. Yatışının üçüncü ve dördüncü haftasında nazofarengeal SARS-CoV-2 PCR testi negatif saptandı. Taburcu olduktan on gün sonra çekilen kontrol akciğer grafisinde sağ orta ve alt zonda hafif retiküler dansite artışları mevcuttu, ikinci aydaki akciğer grafisi ve toraks YRBT'sindeki bulguların tama yakın regrese olduğu görüldü (Resim 4,5).



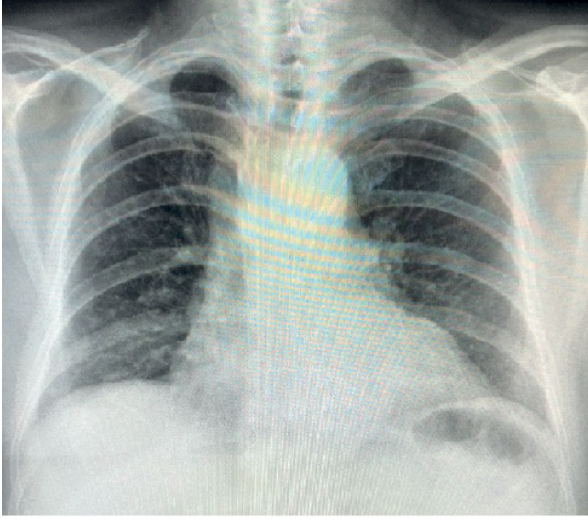
Resim 1. Nötropenik ateş tedavisinin dördüncü günü akciğer grafisi.



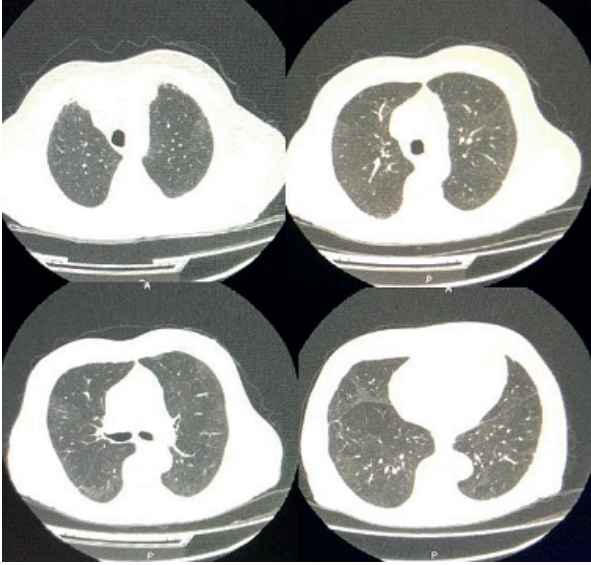
Resim 2. Nötropenik ateş tedavisinin dördüncü günü toraks yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografisi.



Resim 3. Yatışının üçüncü haftasında akciğer grafisi.



Resim 4. Taburculuk sonrası ikinci ayda kontrol akciğer grafisi.



Resim 5. Taburculuk sonrası ikinci ayda kontrol toraks yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografisi.

Tartışma:

COVID-19'un klinik seyri değişken olmakla birlikte özellikle yaşlı ve diyabet, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği ve kanser gibi ek hastalığı olanlarda, bağışık yanıtın azalmasıyla ilişkili olarak, yüksek mortalite oranına sahip ciddi pnömoni ve ARDS'ye neden olabilmektedir. Bizim vakamız da ileri yaşta idi, hipertansiyon, koroner arter hastalığı ve kanser gibi COVID-19 için ciddi risk faktörlerine sahipti. COVID-19'un en yaygın klinik semptomları ateş, öksürük, nefes darlığı, yorgunluk ve daha nadir olarak ishal ve kusmadır. Mevcut kanıtlar ışığında genel popülasyona göre kanser hastalarında benzer semptomlar görülmesine rağmen ölümlerle sonuçlanan ciddi durumlar daha sık saptanmaktadır (1,2,5,6). Vakamızın başvuru anında herhangi bir şikayeti yoktu. Ancak huzurevinde temas öyküsü nedeniyle yapılan nazofarengeal SARS-CoV-2 PCR testi pozitif saptanmış ve metastatik mesane kanseri için iki gün önce kemoterapi almış olması nedeniyle izleme alınmıştı.

Enfeksiyon hızındaki artışın temel nedeni kişiden kişiye bulaş iken, mortalitedeki artışın temel nedeni COVID-19'a özgü etkinliği kanıtlanmış bir medikal tedavinin bulunmaması ve immunitesi düşük yaşlı popülasyonda hastalığın ağır seyretmesidir. Yaşlı bireylerde ciddi pnömoniyeye bağlı yüksek mortalitenin önemli bir nedeni, "immunosenescence" olarak ifade edilen yaşlanmaya bağlı immun cevabın bozulmasıdır (7).

Kanser hastaları, immünsüpresyon nedeniyle enfeksiyonlara daha duyarlıdır. Malignite ve antitümöral tedaviye bağlı gelişen immünsüpresyon, ciddi COVID-19 komp-

likasyonlarına neden olabilmektedir (8). Kanser hastaları için COVID-19 tedavisi genel popülasyondan veya bağışıklığı baskılanmış diğer hastalardan farklı değildir.

Hastamızın takip ve tedavisini Sağlık Bakanlığı COVID -19 Tedavi Rehberi'ne göre belirledik (9). Bu rehberde göre ayaktan takip edilen asemptomatik hastalara hidroksiklorokin kullanımı doktor inisiyatifine bırakılmakla beraber semptomatik tüm hastalara beş gün süre ile 2x400 mg yükleme dozunun ardından, idame 2x200 mg kullanımı önerilmektedir. Başvuru anında asemptomatik olan hastada pnömoni yoktu fakat metastatik mesane kanseri tanısı olması ve özellikle de yeni kemoterapi almış olması nedeniyle hidroksiklorokin başlandı. Klorokin ve Hidroksiklorokin sıtma tedavisinde kullanılan ilaçlardır. İn vitro çalışmalarda, hidroksiklorokin koronavirüs reseptörlerinin glikozilasyonuna etki edebileceği, endozomal pH'ı artırabileceği ve böylece viral füzyonu inhibe ederek, viral yükü azaltabileceği öne sürülmüştür (10,11). COVID-19 PCR testi pozitif olan hastalarda 5 gün süre ile 400 mg/gün hidroksiklorokin kullanımının PCR negatifleşme süresine etkisi saptanmazken, diğer bir çalışmada 600 mg/gün dozunda 10 gün süre ile hidroksiklorokin tedavisi alan hastalarda yedinci günde kontrol grubuna göre PCR negatifleşme oranı belirgin olarak yüksek saptanmıştır (12,13).

Hastamızın tedavisine nötropenik ateş tedavisinin dördüncü gününde klinik kötüleşme ve Toraks YRBT'sinde COVID-19 pnömonisi olması nedeniyle favipiravir eklendi. Çalışmalar, favipiravirin RNA polimeraz aktivitesini inhibe ettiğini ve böylece COVID-19 gibi RNA virüslerinin minimal yan etkilerle replikasyonunu önlediğini göstermiştir (14). COVID-19 için favipiravir ile erken klinik deneyimler umut vericidir. Çin'de COVID-19'u olan 80 hastayı içeren açık etiketli, randomize olmayan bir çalışma, lopinavir / ritonavir ile tedavi edilen geçmiş kontrollere kıyasla favipiravir ile tedavi edilen hastalarda SARS-CoV-2 viral klirens süresinde ve radyolojik iyileşme oranlarında önemli bir avantaj tespit etmiştir (15). Favipiravirin SARS-CoV-2'ye karşı gösterdiği in vitro aktivitesi ve COVID-19 için erken klinik yararlı deneyimler göz önüne alındığında, daha fazla çalışmaya acilen ihtiyaç bulunmaktadır.

Çin'den elde edilen verilere göre, enfekte olmuş kanser hastalarının, genel popülasyona kıyasla mekanik ventilasyon veya yoğun bakım ihtiyacı riskinin üç buçuk kat arttığı bildirilmiştir (5). Wuhan'da üç hastaneden, retrospektif olarak yirmi sekiz enfekte kanserli hastanın dahil edildiği bir çalışmada ölüm oranı %28,6 olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada, COVID-19 tanısı öncesi son on dört gün içinde kanser tedavisi alanlarda ARDS, septik şok ve akut miyokard enfarktüsü gibi ciddi olay yaşama olasılığının dört kattan fazla olduğu bildirilmiştir. İlginç olarak kanser hastalarının %28,6'sında hastanede yatış sırasında COVID-19 enfeksiyonu geliştiği ve SARS-CoV-2'nin nozokomiyal bulaş riskinin yüksek olduğu belirtilmiştir. Bu bulgular, sıkı enfeksiyon kontrol önlemleri uygulanmasının ve kanser hastalarının mümkün olduğunca hastaneye yatış yerine ayaktan tedavi ortamında izlenmesinin önemini vurgulamaktadır. Yazarlar, kanser tedavisi gören hastaların COVID-19 için kapsamlı bir tarama yapılmasını ve enfeksiyon saptanması durumunda immünsüpresif tedaviden kaçınılmasını önermektedir (16). Ayrıca on dört gün içinde anti-kanser tedavi alan hastaların şüpheli durumlarda yakından izlenmesi olası mortaliteyi azaltabilecektir. Vakamızın aktif şikayeti olmamasına rağmen yeni kemoterapi alması nedeniyle erken dönemde COVID-19 tedavisi başlandı. Benzer bir şekilde Onder G. ve arkadaşları kanser hastalarında,

normal popülasyona göre COVID-19 ciddi hastalık riskinin daha yüksek olduğunu ve ekstra önlemler alınması gerektiğini bildirmiştir (17).

Kanser hastalarında risklerin azaltılması için diğer alınan önlemler arasında kemoterapi infüzyon aralıklarının açılması, infüzyon kemoterapi ajanlarına eşdeğer olabilecek oral kemoterapötik ajanların tercih edilmesi ve teletıp uygulamaları, telefon görüşmeleri ile hastaların hastaneye geliş sıklığının azaltılması yer almaktadır. Ayrıca adjuvan kanser tedavilerinin mümkün olduğunca devam ettirilmesi, metastatik hastalığın tedavisi için kar zarar durumuna göre hastayla tartışılarak karar verilmesi gerektiği bildirilmiştir (18,19). Kanser hastalarında pandemi süresince en önemli risk faktörlerinden birisi yeterli medikal destek tedavileri alamamalarıdır. Bu nedenle özellikle de rehberlerde belirtildiği gibi metastatik hastalığın tedavisinde doz azaltılması, doz aralığının açılması ve hatta aktif izlem gibi seçeneklerin değerlendirilmesi gerekmektedir (5).

COVID-19 hastalarında kortikosteroidlerin kullanımı halen tartışmalıdır. Akut akciğer hasarı ve ARDS'ye kısmen konakçının immun yanıtı neden olmaktadır. Kortikosteroidler akciğerde inflamasyonu baskılamakta, fakat aynı zamanda immün yanıtı ve patojenin temizlenmesini de inhibe etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü COVID-19 hastalarında rutin kortikosteroid kullanımını önermemektedir (20). Çin rehberinde hızlı progresyon gösteren hastalarda üç-beş gün süre ile 1-2 mg/kg/gün dozunda metilprednizolon kullanımı önerilmektedir (21-22). COVID-19 hastalarında ARDS varlığında kortikosteroid kullanılanlarda kullanılmayanlara göre mortalite oranlarının daha düşük olduğu gösterilmiştir (sırasıyla %46 ve %61) (23). Yakın tarihli bir çalışma, kortikosteroidlerin orta-şiddetli ARDS'de mortaliteyi azaltabileceğini bildirmiştir (24). Favipiravir tedavisinin dördüncü günü ateşi kısmen kontrol altına alınan hastanın, oksijen ihtiyacının devam etmesi nedeniyle üç gün metilprednizolon 40 mg /gün eklendi, takibinde ateşi düştü, oksijen ihtiyacında kısmen gerileme oldu.

İnterstisyel pnömoni COVID-19'un en yaygın özelliklerinden biridir ve özellikle çoklu komorbiditesi olan yaşlılarda yüksek mortalite ile ilişkilidir (25). SARS-CoV-1 enfeksiyonunun sıklıkla ARDS ile komplike olan atipik interstisyel pnömونيye neden olduğu ve bu hastaların uzun süreli takiplerinde zorlu vital kapasite, total akciğer kapasitesi ve karbon monoksit difüzyon kapasitesinde düşüklük saptandığı bildirilmiştir (26,27). Ayrıca bu hastaların uzun dönem BT bulguları değerlendirildiğinde hava hapsi, buzlu cam dansiteleri, intra ve interlobuler septal kalınlaşmalar ve traksiyon bronşektazileri olduğu görülmüştür (28). Bu hastalarda fibrotik yeniden yapılanmaya bağlı restriktif akciğer hastalığı gelişmekte ve bu durum bozulmuş egzersiz toleransı ile kötü yaşam kalitesine neden olmaktadır. SARS-CoV-2 ve SARS-CoV-1 enfeksiyonları arasındaki çok sayıda benzerliğe dayanarak, akciğer fibrozisinin COVID-19 pnömonisinin de olası uzun vadeli bir sonucu olabileceği düşünülmektedir. Bugüne kadar, antiviral ajanların erken ve/veya uzun süreli uygulanmasının akciğerlerin yeniden şekillenmesini önleyip önleyemeyeceği veya bazı antiviral ajanların diğerlerinden daha değerli olup olmadığı bilinmemektedir. COVID-19'un akut fazında anti-inflamatuvar ilaçların kullanımı hala tartışılrsa da ARDS sonrası düşük doz kortikosteroidlerin uzun süreli uygulanması, akciğerde fibrotik yapılanmayı önleyebileceği belirtilmiştir (29). Vakamızın yatışının üçüncü haftasında, radyolojik bulguları ve oksijen inhalasyon ihti-

yacı 6-8 lt/dk olarak devam etmesi nedeniyle tedaviye 32 mg/gün olarak metilprednizolon eklendi. Steroid tedavisi sonrası klinik ve radyolojik iyileşme sağlandı.

COVID-19 pandemiye neden olan ciddi bir halk sağlığı krizidir. Bu kriz, özellikle yaşlı ve komorbiditeleri olan hastaların yönetiminde ciddi pek çok zorluğa neden olmaktadır. Kanser hastalarında COVID-19 hastalığının daha ağır seyretme riskinin yüksek olması nedeniyle, bu hastaların kapsamlı değerlendirilmesi ve potansiyel tedavi seçeneklerinin derinlemesine gözden geçirilmesi gerekmektedir. Bu nedenle hastalığın seyrini daha iyi gösteren belirteç ve kriterlere ihtiyaç duyulmaktadır.

İkinci Olgu

Yetmiş yedi yaşında erkek hasta, bir haftadır giderek artan öksürük, balgam, nefes darlığı, halsizlik, midede yanma, şikayetlerine üç gündür nefes darlığının da eklenmesi üzerine acil servise başvurdu. Öyküsünde 50 paket/yıl sigara (2 aydır bırakmış) ve iki yıldır KOAH tanısıyla bronkodilatör kullanımı mevcuttu.

Acil serviste hastanın oksijen saturasyonu %83 (oda havasında) ve akciğer grafisinde (Resim 6) bilateral nonhomojen dansite artışı saptanması üzerine toraks bilgisayarlı tomografisi (Resim 7) çekildi. Her iki akciğerde üst loblarda peribronşiyal yamasal buzluçam dansiteleri, alt loblarda ve lingulada hava bronkogramları içeren konsolidasyon saptandı. Hastanın üç aydır evde izole olduğu, bilinen COVID-19 hastası ile temas öyküsü olmadığı öğrenildi. Kullandığı ilaçlar, ipratatropium bromür + salbutamol nebül 4x1, salmeterol+flutikazon 2x1, glikopronium bromid 1x1 idi.

Fizik Muayenesinde; genel durumu orta, Glasgow Koma Skoru (GKS) 15, BMI: 23 idi. Solunum sistemi muayenesinde bilateral raller duyuldu. Kardiyovasküler sistem muayenesinde taşikardisi vardı. Batın rahat, defans ve rebound saptanmadı. Diğer sistem muayenelerinde özellik yoktu. Bu bulgularla hipoksemi, takipne, ciddi solunum sıkıntısı olan hasta COVID-19 ön tanısı ile düzey 3 yoğun bakım ünitesine alındı.

Hasta monitörize edildi. Geliş SpO₂: 100 (FiO₂: %44 maske O₂ ile), ateş: 36.4°C, TA: 182/71 mmHg, Nb:113/dk, solunum sayısı: 32/dk idi. Arter katateri takılarak alınan arter kan gazında pH: 7.49, PaCO₂: 39.2 mmHg, PaO₂: 160 mmHg, HCO₃⁻: 30.1 mEq/L, Beb: 1.1 saptandı. Rutin tetkiklerde BUN: 39 mg/dL, Kreatinin: 0.96 mg/dL, Na: 136 mEq/L, K: 4.1 mmol/L, AST: 37 U/L, ALT: 19 U/L, LDH: 291 IU/L, GGT: 42 IU/L, Alkalen Fosfataz: 96 IU/L, T.Bilirubin: 0.36 mg/dL, D.Bilirubin: 0.11 mg/dL, I.Bilirubin: 0.25 mg/dL, Albumin: 3.2 g/dL, INR: 0.97, Troponin: 369 pg/mL, ProBNP: 6122 pg/mL, Prokalsitonin: 0.08 µg/L, CRP: 180 mg/dL, Ferritin: 370 ng/mL, WBC: 6800/mm³, Hgb: 13 g/dL, PLT: 163.000/mm³ idi.

Takipneik ve dispneik olan hastaya, yüz maskesi yoğun bakım ünitesi ventilatörü ile Psupport: 13, PEEP: 5 cmH₂O basınçlarda FiO₂ %50 ile NIMV uygulandı. Arter tansiyon monitörize edildi. Mesane sondası takıldı. Kombine nazofarengal sürüntü PCR (+) saptanması üzerine Sağlık Bakanlığı ağır pnömoni tedavi önerilerine göre; Favipiravir 200 mg tb 2x8 (idame 2x3 tb), ve Plaquenil 200 mg tb 2x1 (PO) başlandı. IgA için kan alındı (2.62 g/L), 1 Ü immun plazma transfüze edildi (9). Kan gazı takibi ile 4lt/dk nazal O₂ ile takip edildi. Oral

olarak beslendi. Medikal tedavi olarak pantoprozol 1x40mg IV, enoksaparin 0.6 1x1 sc, ipratropium bromür+salbutamol nebül 4x1, İzotonik 20 cc/sa olarak başlandı.

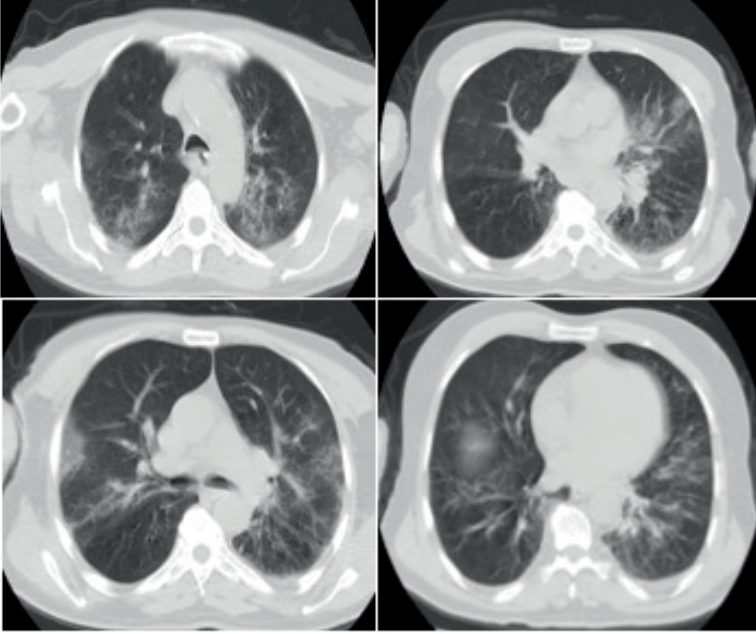
Takibinde oksijen ihtiyacı ilk 24 saatte 3 lt/dk'dan 16 lt/dk'a ulaşan hastanın kontrol akciğer grafisinde progresyon saptandı (Resim 8). Rezervuar maske O₂ ile takibe devam edildi. D-Dimer: 1.38 mg/L, troponin: 373.5 pg/mL, ProBNP: 5981 pg/mL, prokalsitonini: 0.317 µg/L, ferritin: 564 ng/mL, CRP: 168 mg/dL saptandı. Oksijen ihtiyacı, ferritin düzeyi ve solunum sıkıntısı artan hastaya 1 Ü immün plazma daha uygulandı ve metilprednisolon 60 mg/gün (1 mg/kg/gün) eklendi. Kombine nazofarengeal sürüntü SARS-CoV-2 PCR testi tekrarlandı (Tablo1). Favipiravir 5 güne tamamlanarak kesildi. Plaquenil tedavisi 10 güne tamamlandı. Takiplerinde ateşi olmadı. Oksijen ihtiyacı 3 lt/dk'ya geriledi. Radyolojik bulgular geriledi (Resim 9). Metilprednisolon azaltılarak 18. gününde 32 mg tb'e düşüldü. Hasta tedavinin 18. gününde eve oksijen cihazı temin edilerek 3-5 lt/dk ve enoksaparin 1x0.6 sc, metilprednisolon 1x32mg tb 1hafta, 24mg tb 1 hafta, 1x16 mg tb 1 hafta, 1x8mg 1 hafta sonra sonlandırılmak üzere planlandı. Pantoprozol 1x40mg tb ve bronkodilatör tedavisi düzenlenerek taburcu edildi. Hastanın 1. ay kontrolünde radyolojik regresyon görüldü. Oksijen ihtiyacı 1-2 lt/dk devam etmekte idi (Resim 9).

Tablo1. Hastanın nazal ve farengeal sürüntü sonuçları.

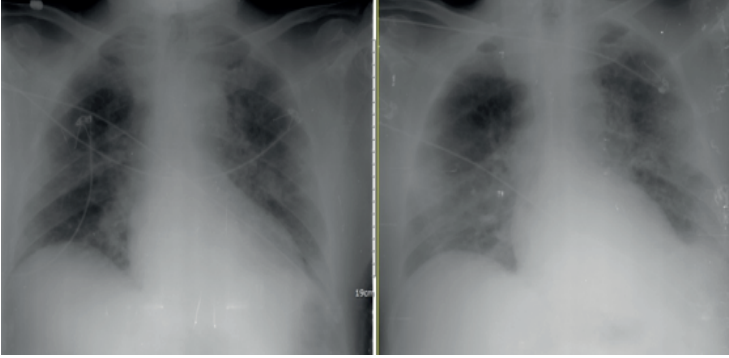
Tarih	SARS-CoV-2 PCR testi
21.06.2020	Pozitif
29.06.2020	Pozitif
03.07.2020	Negatif
06.07.2020	Pozitif
09.07.2020	Negatif



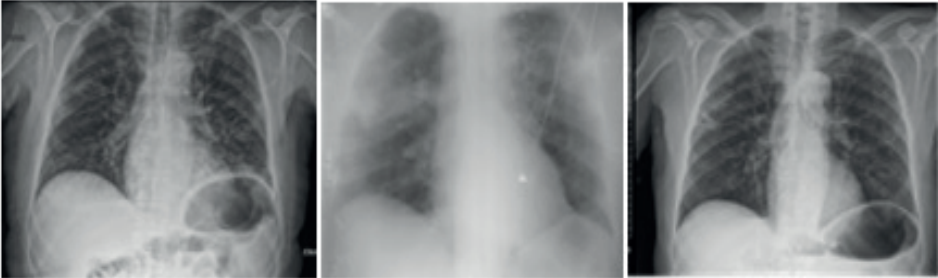
Resim 6. Başvuru sırasındaki akciğer grafisi.



Resim 7. Başvuru sırasındaki toraks bilgisayarlı tomografisi.



Resim 8. Üçüncü gün akciğer grafisinde radyolojik progresyon.



Resim 9. Başvuru, taburculuk ve 1. ay kontrol PA akciğer grafileri.

Tartışma:

İmmün plazma tedavisi, pasif immunizasyon için ilk olarak İnflüzanın neden olduğu İspanyol gribinde (1918-1920) kullanılmıştır. SARS-CoV-1 ve MERS gibi daha önceki mortalitesi yüksek koronavirus salgınlarında immün plazma tedavisi ile başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Bir sistematik derlemede ağır akut solunumsal viral infeksiyonlarda konvelasan plazma ve immunglobulinin mortaliteyi istatistiksel anlamlı olarak azalttığı belirtilmiştir (30). Konvelasan plazmanın etkinliği patojene, tedavi zamanı, plazma volümü ve doza bağlı olarak değişiklik gösterebilir. Kuo-Ming Yeh ve arkadaşları serum antikor titresi >1:640 ile SARS'lı ağır hastalarda tedavide etkili olduğunu saptamıştır (31).

Konvelasan plazma, COVID-19 gibi spesifik tedavinin veya aşının bulunmadığı salgınlarda, infeksiyonu geçirmiş ve antikor üretmiş olgulardan elde edilmekte, temas sonrası profilakside ve tedavide kullanılmaktadır. Viremi, viral hastalıkların çoğunda ilk 5-7 günde maksimum seviyesine ulaşır. Hastanın primer immün yanıtı 10-14 günde oluşacağından, plazmanın semptomlar başladıktan sonraki 1 hafta içinde verilmesi viral yükü azaltacaktır (32). 2005 yılında SARS-CoV-1 ile enfekte 80 olguluk bir seride ($SpO_2 < \%90$, $FiO_2 > \%50$) konvelasan plazma verilmiş ve 14 günden önce plazma verilenlerde hastane yatış süresi ve mortalite oranları, 14 günden daha sonra alanlara göre daha düşük saptanmıştır (31).

Konvelasan plazmanın COVID-19'da kritik hastalarda viral yükü ve inflamasyonu azalttığı, oksijenasyonu iyileştirdiği toplam 19 olguluk üç seride gösterilmiştir (33-35). Shen ve arkadaşlarının 5 kritik olgudan oluşan serisinde, 10-22. günde (2 kez 200 ml antikor titresi >1:1000) plazma verilmiş ve hastaların 3. günde ateşinin düştüğü, SOFA skorunun azaldığı, 4 hastada ARDS'nin düzeldiği görülmüştür (33). Bunu takip eden plazma tedavisi alan COVID-19'lu 20.000 hastada iki aylık sürede ciddi yan etki sıklığı araştırılmıştır (36). Transfüzyon reaksiyonları <%1, tromboembolik veya trombotik olaylar <%1 ve kardiyak olay insidansı yaklaşık %3 saptanmış plazma transfüzyonu ile ilişkili olmadığına hükmedilmiştir (36). Bizim olgumuzda 2 kez 200 ml'lik konvelasan plazma uygulandı. İlk uygulama semptom başlangıcından 5 gün sonra, hastaneye başvurduğu gün yapıldı, hastanın mekanik ventilatör ihtiyacı olmadı ve 18. günde taburcu oldu. Bizim olgumuzda herhangi bir yan etkiye rastlanmadı. Konvelasan plazma, viral yükün en fazla olduğu ilk 5-7 günde uygulanması ile özellikle PCR pozitif hastalarda viral yükü azaltmakta, klinik iyileşmeye destek olmaktadır. Konvelasan plazmanın hastanede yatan COVID-19'lu hastalarda güvenilir olduğu ve erken uygulamanın mortaliteyi azaltmada daha etkili olduğu sonucuna varılmıştır (36). Plazma tedavisinin COVID-19'da güvenli ve etkin olduğu klinik gözlemlerle vurgulanmıştır.

Üçüncü Olgu

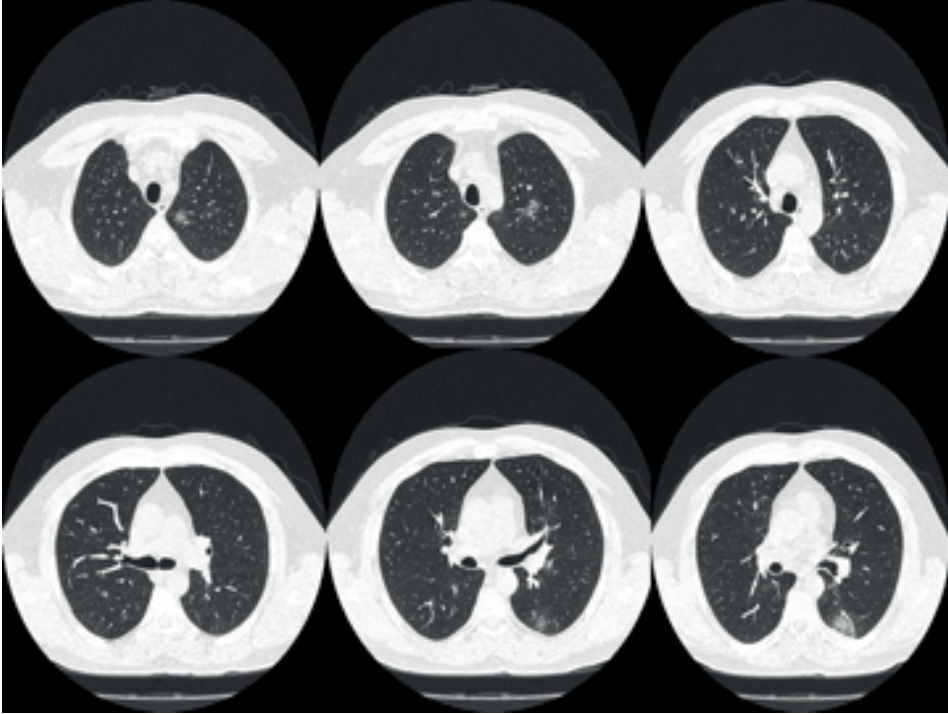
Elli yaşında, erkek, pandemi hastanesinde sağlık çalışanı olan hasta iki gündür boğaz ağrısı ve halsizlik yakınması ile başvurdu. Bir hafta önce çalıştığı serviste iki kişide PCR pozitifliği saptanmıştı. Ek hastalığı yoktu.

Hastanın temas öyküsü nedeniyle alınan COVID-19 PCR testinin pozitif gelmesi üzerine kan tetkikleri ve PA akciğer grafisi elde edildi (Resim 10). Fizik muayenesi olağandı. Başlangıç laboratuvar tetkiklerinde belirgin anormallik saptanmadı (Tablo 1). Hastaya Sağ-

lık Bakanlığı COVID-19 tedavi rehberine göre hidroklorokin 2x400 mg ve takiben 2x200 mg 5 günlük tedavi başlandı ve ev istirahati önerildi. Tedavinin 4. gününden itibaren ateşte yükselme ve 5. günde 38,5 °C ateş ve giderek artan kuru öksürük nedeniyle pulmoner tutulumu değerlendirmek üzere toraks YRBT çekildi (Resim 11). Toraks YRBT’de sol akciğerde yoğun olmak üzere periferik yerleşimli, yamasal buzlu cam infiltrasyonları “COVID-19 pnömonisi ile uyumlu” olarak değerlendirildi.



Resim 10. Tanı sırasındaki akciğer grafisi.



Resim 11. Tedavinin 6. günü toraks yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografisi.

Yatışının altıncı gününde LDH, CRP, ferritin ve D-Dimer'de yükselme izlendi (Tablo 1). HRCT'de pnömoni saptanması üzerine Favipiravir ilk gün 3x1800 mg, takiben 3x300 mg ile 5 güne tamamlandı. Tedaviye ayrıca, günde 1000 mg C vitamini ve nonspesifik antibiyotik eklendi. Favipiravir 5 güne tamamlandığında, ateş, halsizlik, iştahsızlık ve kuru öksürük artarak devam ediyordu. Onuncu gün kontrol akciğer grafisinde progresyon izlendi (Resim 12). Bunun üzerine YRBT çekildi (Resim 13).



Resim 12. Tedavinin 10. günü akciğer grafisi.



Resim 13. 10. gün kontrol toraks yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi'de progresyon, sol akciğerdeki periferik buzlu cam dansitelerinde artış, sağ akciğerde yeni buzlu cam lezyonları.

Laboratuvar değerlerinden önceden normal sınırlarda olan ProBNP ve troponin değerlerinin yükselmesi üzerine yapılan ekokardiyografi ve kardiyak değerlendirmede patoloji izlenmedi.

Toraks YRBT'deki progresyon üzerine Favipiravirin 10 güne tamamlanması planlandı. Oda havasında oksijen saturasyonunun %92 saptanması üzerine oksijen tedaviye eklendi. Sitokin fırtınasını değerlendirmek ve tosilizumab tedavisi için değerlendirmek amacıyla IL-6 düzeyi istendi. IL-6: 41.7 pg/mL, yüksek olarak saptandı.

Takipte başlanan NSAİ (naproksen sodyum) sonrası ateşin kısmen kontrol altına alındı ancak klinik tabloda düzelme olmadı ve göğüs ağrısı başladı.

14. günde akciğer grafisinde progresyonun devam ettiği gözlemlendi (Resim 14). COVID-19 seyrinde prognostik olduğu belirtilen parametreler olarak ferritin, D-Dimer, ProBNP düzeyleri artmaya devam etti. Kardiyak değerlendirme normaldi. Hastaya yoğun bakım ünitesine nakil edilerek yakın izlem ve tosilizumab tedavisi planlandı. Tosilizumab tedavisi açısından tekrar IL-6 düzeyi istendi ve düşme izlendi (IL-6: 13 pg/mL). Yoğun bakımda IL-6 düzeyinde düşme ve O₂ saturasyonunda stabil seyir izlenmesi üzerine takibe devam edildi.



Resim 14. Tedavinin 14. gününde kontrol akciğer grafisi.

Tablo 2. Hastanın seyrinde prognostik laboratuvar parametrelerindeki değişim.

	1.gün	6.gün	12.gün	14.gün	16.gün	17.gün	18.gün	20.gün
WBC/uL	5100	4700	5900	4400	4800	5800	6100	5300
Hgb, g/dL	14.3	14.2	12.6	11.4	11.3	11.3	12	12.2
Plt (X1000)/uL	205	205	161	201	248	325	458	553
Lenfosit/uL	1600	1500	1100	900	1000	1300	2300	2000
Albumin, g/dL			3.66	3.24	3.19	3.3	3.2	3.5
LDH, U/L	125	405	303	233	270	253		193
CRP, mg/dL	0.94	4.07	9.09	10.6	9.7	7.9	2.1	0.83
CK, U/L	105	182						
Prokalsitonin, ng/mL			0.35	0.25	0.17	0.11	0.09	
Ferritin, ng/mL	332	423	703	971	703	425		
D-Dimer, mg/L	308	588	446	558	844	793	673	589
Pro-BNP, pg/mL		83.2	644	1138	1625	596	229	
Troponin, pg/mL	<3.0	<3.00	3.55	23.2	6.3	4.6		<3.0
Koagülasyon	N	N						
Fibrinojen, mg/dL				4.52	6.02			
IL-6, pg/mL			41.7	13				

Tedavinin 17. gününde hastada klinik olarak rahatlama, öksürük ve halsizlikte azalma, ateşte düşme izlendi. Kontrol akciğer grafisinde regresyon izlendi (Resim 15). Takip edilen Pro-BNP, troponin, D-dimer, ferritin, karaciğer fonksiyon testleri düşmeye, lenfosit sayısı yükselmeye başladı. Hasta tedavinin 20. gününde taburcu edildi.

**Resim 15.** Tedavinin 17. günündeki akciğer grafisi.

Tartışma:

COVID-19 seyrinde 2-14 gün (ortalama 5 gün) inkübasyon dönemi sonrasında klinik bulgular ortaya çıkmaya başlar. En sık bulgular öksürük, halsizlik, ateş ve nefes darlığıdır. Tarama amaçlı yapılan PCR testi ile erken tanı konulan olgumuzda semptomların klinik progresyonu yakından izlendi. COVID-19 pnömonisinde hastalığın 7-10. günlerine kadar radyolojik progresyon devam etmekte, iyileşen olgularda regresyon sıklıkla 14. günden sonra başlamaktadır. COVID-19 pnömonili olgularda klinik kötüleşme olmadan da radyolojik progresyon izlenebileceği unutulmamalıdır (2,3,5).

COVID-19 seyrinde başlangıç dönemindeki “viral replikasyon” ve sonrasında konakçı inflamatuvar yanıtının oluşturduğu ikincil faz gelmektedir. Hastalığın seyri viral replikasyon döneminde organizmanın antikor oluşturma kapasitesi ve inflamatuvar yanıt arasındaki dengeye göre şekillenmektedir (37). Makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) ya da sitokin fırtınası, viremi döneminde virüsün neden olduğu doku hasarı ile aşırı uyarılan immün sistemde makrofaj ve granüositlerin aşırı aktivasyonu ile proinflamatuvar sitokinlerin aşırı üretimi sonucu normal doku ve organların zarar görmesiyle oluşur (37,38). Hiperimmün yanıt MAS’a neden olarak; ağır hastalık, ARDS ve multiorgan hasarına neden olabilir (37-39). Artmış inflamatuvar belirteçlerin (D-dimer, ferritin, CRP vb.) ve artmış proinflamatuvar sitokinler (IL-6), lenfopeni ve trombositopeni MAS gelişimi ile ilişkili olarak bildirilmiştir (40). Artmış D-Dimer, ferritin, troponin I, LDH ve IL-6 düzeyleri ve hipoksi (O_2 sat \leq %90) ağır hastalık ve mortaliteyle ilişkili risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (4,23,25). Klinik seyrinde bu değerlerin monitörizasyonu hızla progrese olan ve yoğun bakımda izlenmesi gereken hastaları belirlemede kullanılabilir. İnflamatuvar yolun baskılanmasının hastalığın progresyonunu ve ağır komplikasyonlarını önlediği düşünülmektedir (23,25).

Tosilizumab; rekombinant monoklonal IgG1 antikordur ve IL-6 antagonistidir. Yapılan çalışmalarda yoğun bakımda izlenen hastalarda mekanik ventilasyon ihtiyacını ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. En önemli yan etkisi sekonder enfeksiyonlara yatkınlık olarak bildirilmiştir (37,40).

Olgumuz klinik ve radyolojik hızlı kötüleşme ve takipte kullanılan D-Dimer, ferritin, troponin I, LDH düzeylerinde tedrici artış, yüksek IL-6 düzeyi, hipoksi gelişmesi üzerine MAS gelişimi açısından riskli olarak değerlendirildi. Tosilizumab tedavisi planlandı, ancak ilaç temini sürecinde olguda antiviral tedaviyle regresyon izlendi. COVID-19 pnömonisi seyrinde hastanın klinik bulgularının yanısıra, D-Dimer, ferritin, troponin I, LDH düzeyi, PaO_2 düzeyi gibi prognostik parametrelerin yakın takibi ile hızla progrese olan ve yoğun bakımda izlenmesi gereken ağır hastaların belirlenmesi ve erken tedavi planlanması hayat kurtarıcı olabilir.

KAYNAKLAR

1. 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; 382:1708-20.
2. 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; 71:769-77.

3. Wang C, Horby P, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet* 2020; 395:470-3.
4. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. www.covid19.who.int
5. Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol* 2020; 21:335-7.
6. Ueda M, Martins R, Hendrie PC, McDonnell T, Crews JR, Wong TL, et al. Managing cancer care during the COVID-19 pandemic: agility and collaboration toward a common goal. *J Natl Compr Canc Netw* 2020;1-4.
7. Chong CP, Street PR. Pneumonia in the elderly: a review of the epidemiology, pathogenesis, microbiology, and clinical features. *South Med J* 2008; 101:1141-5.
8. Tian J, Yuan X, Xiao J, Zhong Q, Yang C, Liu B, et al. Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 disease severity in patients with cancer in Wuhan, China: a multi-centre, retrospective, cohort study. *Lancet Oncol* 2020; 21:893-903.
9. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Covid-19 Rehberi. 14.04.2020. <https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/>
10. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu j, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* 2020; 3:269-71.
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; 14:72-3.
12. Chen J, Liu D, Liu L, Liu P, Xu Q, Xia 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; 49:215-9.
13. 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; 56:105949.
14. Dong L, Hu S, Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug Disc Therap* 2020; 14:58-60.
15. Cai Q, Yang M, Liu D, Chen J, Shu D, Xia J, et al. Experimental treatment with favipiravir for COVID-19: an open-label control study. *Engineering (Beijing)* 2020; 10.1016/j.eng.2020.03.007.
16. Zhang L, Zhu F, Xie L, Wang C, Wang J, Chen R, Jia P, et al. Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: a retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. *Ann Oncol* 2020; 31: 894-901.
17. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *JAMA* 2020; 10.1001/jama.2020.4683.
18. Al-Shamsi HO, Alhazzani W, Alhurajji A, Coomes E, Chemaly R, Almuhanna M, et al. A practical approach to the management of cancer patients during the novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: an international collaborative group. *Oncologist* 2020; 25:e936-e45.
19. Rubinstein SM, Steinharter JA, Warner J, Rini BI, Peters S, Choueiri TK. The COVID-19 and Cancer Consortium: A Collaborative Effort to Understand the Effects of COVID-19 on Patients with Cancer. *Cancer Cell* 2020; 37:738-41.
20. WHO Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports. 2020. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
21. Guidelines for the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Novel Coronavirus-induced Pneumonia, The 7th ed. (Released by National Health Commission & State Administration of Traditional Chinese Medicine on March 3, 2020) <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202002/8334a8326d>
22. Released by National Health Commission & State Administration of Traditional Chinese Medicine on March 3, 2020) <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202002/8334a8326d>.

23. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with Coronavirus Disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020; 180:1-11.
24. Villar J, Ferrando C, Martinez D, Ambros A, Munoz T, Soler JA, et al. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2020; 8:267-76.
25. Phua J, Weng L, Ling L, Egi M, Lim C, Divatia J, et al. Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): Challenges and recommendations. *Lancet Respir Med* 2020; 8:506-17.
26. Ngai JC, Ko FW, Ng SS, To KW, Tong M, Hui DS, et al. The long-term impact of severe acute respiratory syndrome on pulmonary function, exercise capacity and health status. *Respirology* 2010; 15:543-50.
27. Zhang P, Li J, Liu H, Han N, Ju J, Kou Y, et al. Long-term bone and lung consequences associated with hospital-acquired severe acute respiratory syndrome: A 15-year follow-up from a prospective cohort study. *Bone Res* 2020; 8:8.
28. Chang YC, Yu CJ, Chang SC, Galvin JR, Liu HM, Hsiao CH, et al. Pulmonary sequelae in convalescent patients after severe acute respiratory syndrome: evaluation with thin-section CT. *Radiology* 2005; 236:1067-75.
29. Francesco G, Alberto A, Francesco F, Giosuè C, Alberto C, Filippo C, et al. COVID-19 and risk of pulmonary fibrosis: the importance of planning ahead. *Eur J Prev Cardiol* 2020; 27:1442-6.
30. Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, Cleary P, Khaw FM, Lim WS, 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; 211:80-90.
31. Yeh KM, Chiueh TS, Siu LK, Lin JC, Chan PKS, Peng MY, et al. Experience of using convalescent plasma for severe acute respiratory syndrome among healthcare workers in a Taiwan hospital. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56:919-22.
32. Cheng Y, Wong R, Soo YO, Wong WS, Lee CK, Ng MHL, et al. Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24:44-6.
33. 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; 323:1582-9.
34. Duan K, Liu B, Li C, Zhang H, Yu T, Qu J, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020; 117:9490-6.
35. Zhang B, Liu S, Tan T, Huang W, Dong Y, Chen L, et al. Treatment with convalescent plasma for critically ill patients with SARS-CoV-2 infection. *Chest* 2020; 158:e9-13.
36. Joyner MJ, Bruno KA, Klassen SA, Kunze KL, Johnson PW, Lesser ER, et al. Safety Update: COVID-19 Convalescent Plasma in 20,000 Hospitalized Patients. *Mayo Clin Proc* 2020; 95:1888-97.
37. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020; 117:10970-5.
38. Luo P, Liu Y, Qiu L, Liu X, Liu D, Li J. Tocilizumab treatment in COVID-19: A single center experience. *J Med Virology* 2020; 92:814-8.
39. Guaraldi G, Meschiari M, Cozzi-Lepri A, Milic J, Tonelli R, Menozzi M, et al. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol* 2020; 2:e474-e84.
40. Zhang C, Wu Z, Li JW, Zhao H, Wang GQ. Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality. *Int J Antimicrob Agents* 2020; 55:105954.

OLGULARLA COVID-19 – II*Emre Şenel, Cenk Kıraklı*

31 Aralık 2019'da Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Çin Ülke Ofisi, Çin'in Hubei eyaletinin Vuhan şehrinde etiyojisi bilinmeyen pnömoni vakalarını bildirmiştir. 7 Ocak 2020'de etken daha önce insanlarda tespit edilmemiş yeni bir koronavirüs olarak tanımlanmış, daha sonra hastalığın adı COVID-19 olarak kabul edilmiş, etken olan virüs ise Ağır Akut Solunum Sendromu (SARS CoV)'a yakın benzerliğinden dolayı SARS-CoV-2 olarak isimlendirilmiştir. Etken tek zincirli zarflı bir RNA virüsüdür. Koronavirüsler insanlarda, basit soğuk algınlığından çok ciddi pnömoni ve solunum yetmezliğine kadar gidebilen geniş bir yelpazede hastalık yapabilmektedir. Daha önce yaşanan Orta Doğu Solunum Sendromu (MERS-CoV) ve SARS-CoV salgınları da bu virüs ailesine mensup etkenler tarafından gerçekleşmiştir.

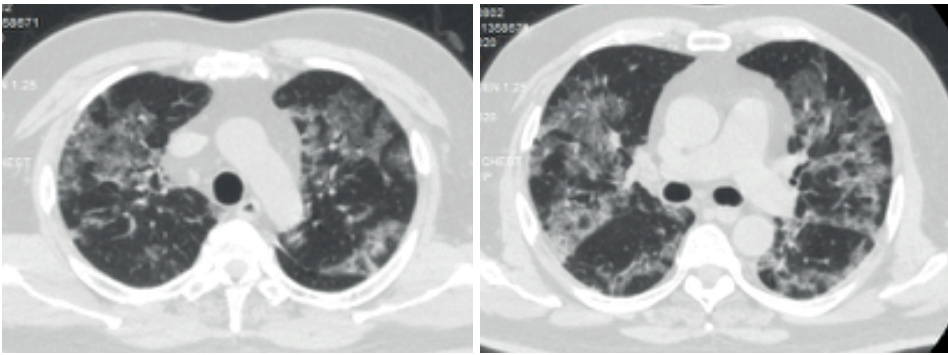
SARS-CoV-2 bulaşı temel olarak damlacık yoluyla olmaktadır. Ayrıca infekte materyal ya da bir yüzeye temastan sonra göz, ağız, burun ile temas durumunda da enfeksiyon ortaya çıkabilir. Bulaşıcılığı yüksek olan bu hastalık kısa sürede dünya genelinde bir pandemi haline gelmiştir.

Hastalık ilk ve en şiddetli tutulumu solunum sisteminde ve akciğerlerde yapmaktadır. Kişisel farklılıklara göre hastalarda farklı şiddetlerde seyretmekte, değişik derecelerde solunum güçlüğü ve yetmezliğine yol açmakta, buna bağlı olarak farklı solunumsal destek tedavileri gerektirmektedir. Pandemi ile yoğun bakım gereksinimi çok artmış ve yoğun bakım ünitelerinin önemi bir kez daha anlaşılmıştır. Bu bölümde, farklı klinik tablo ve şiddetlerde seyreden, farklı tedavi modalitelerinin uygulandığı 3 yoğun bakım COVID-19 hastası sunulmuştur.

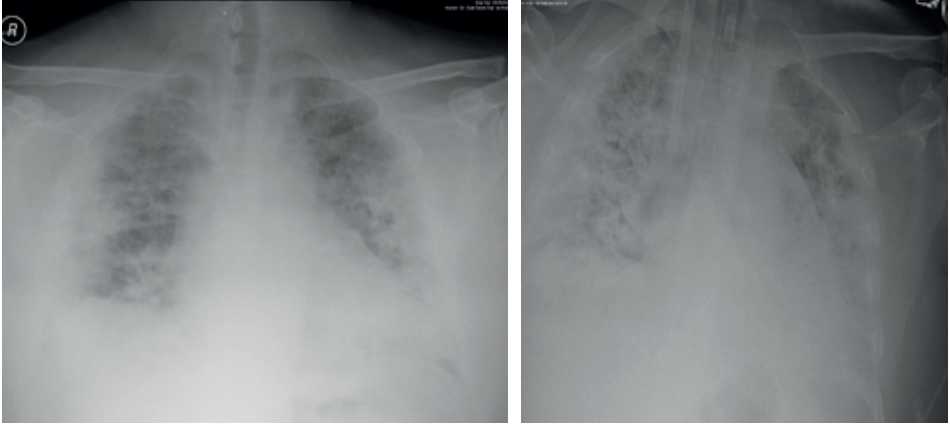
Birinci Olgu

Altmış dört yaşında, erkek hasta, iki gün önce başlayan öksürük, nefes darlığı, ateş, halsizlik şikayetleri ile hastaneye başvurdu. Özgeçmişinde hipertansiyon vardı. Oda havasında hipoksemi, toraks bilgisayarlı tomografi (BT)'de bilateral yaygın yamalı buzlu cam opasiteleri olan (Resim 1a ve 1b) ve COVID-19 PCR testi pozitif gelen hasta COVID-19 pnömonisi tanısıyla göğüs hastalıkları servisine yatırıldı. Hastanın göğüs hastalıkları servisine yatışındaki bazı laboratuvar bulguları şöyleydi; CRP: 324 mg/L, D-Dimer: 5.831 ng/mL, lenfosit: 1.000/mikroL. Göğüs hastalıkları servisinde 1 haftalık yatıştan sonra solunum güçlüğüne artması ve solunum yetmezliğinin derinleşmesi üzerine yoğun bakıma devralındı. Yoğun bakıma yatışında GKS: 15, spontan solunumda, normotansif, hemodi-

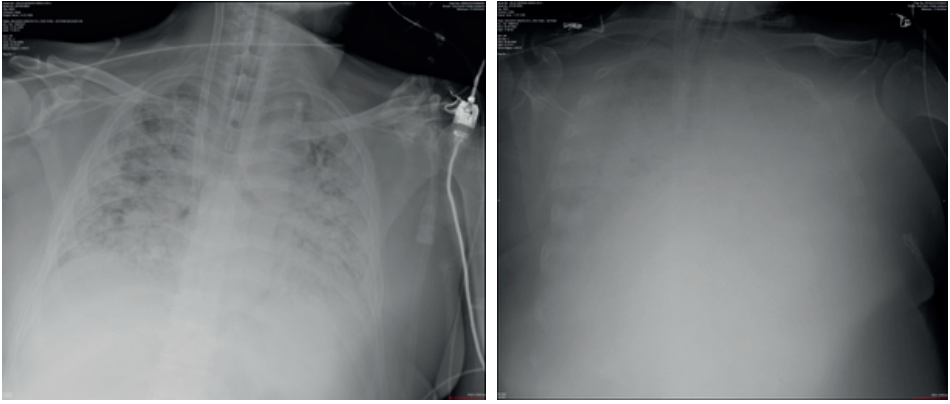
namı stabil, inotrop ya da vazopressör almıyordu. Dispneik ve hipoksemiye eğilimli olan hastaya öncelikle rezervuarlı maske ile oksijen desteği sağlandı. Hipoksemisinin, dispne ve taşipnesinin devam etmesi üzerine noninvaziv ventilasyon desteği başlandı. Hastanın yoğun bakıma yatırılması sırasında nazal kanül ile 2-3 lt/dk. oksijen desteği ile arter kan gazında pH: 7.48 PaO₂: 59 mmHg, PaCO₂: 38 mmHg, HCO₃: 28 mEq/L, SaO₂: %89, diğer laboratuvar değerleri şöyleydi; CRP:185 mg/L, Ferritin: 1.156 ng/mL, lenfosit: 700/mikroL, nötrofil: 8.200/mikroL. Servisteki yatırılması sırasında favipiravir ve azitromisin tedavilerini tamamlamış, hidroklorokin tedavisinin ise 7. gününde olan hastada hidroklorokin 10 güne tamamlanmak üzere devam edildi. Yoğun bakıma alınışından iki gün sonra noninvaziv ventilasyon desteği yetersiz kalan hasta, entübe edilerek invaziv mekanik ventilatör desteğine alındı. Hastanın yoğun bakıma yatıştan iki gün sonraki bazı kontrol laboratuvar değerlerinde inflamatuvar belirteçlerin yükseldiği ve lenfopeninin derinleştiği saptandı (Ferritin: 1.427 ng/mL, CRP: 180 mg/L, lenfosit: 600/mikroL). IgA değeri normal olan hastaya yatırılması sırasında 3 doz immün plazma tedavisi uygulandı. İnflamatuvar belirteçleri yüksek seyreden hastaya sitokin uzaklaştırma tedavisi uygulandı. Entübe halde, invaziv mekanik ventilatör desteği altında, eş zamanlı radyolojik bozulmayla birlikte (Resim 2a ve 2b) oksijenizasyonu bozulmaya devam eden ve P/F oranı giderek düşen hasta pron pozisyona alındı. Pron pozisyon uygulamasından ilk etapta fayda gören ve takip eden birkaç gün içinde iki kez daha 16'şar saatlik pron pozisyon uygulaması yapılan hasta, gaz değişimi ve solunumsal parametrelerinin giderek hızlı bir şekilde bozulması, P/F oranının 100'ün altında kalması üzerine venövenöz ECMO tedavisine alındı. ECMO öncesinde olduğu gibi, ECMO sonrasında da hastanın radyolojik ve solunum dinamiklerindeki hızlı kötüleşme devam etti. Hastanın yoğun bakım yatışının 20. gününde bakılan COVID-19 PCR testi pozitif idi. Takibi boyunca, akciğer görüntüleme bulguları (Resim 3a ve 3b) ve solunum sistemi dinamikleri giderek kötüleşen, kompliyansı giderek azalan hastaya, yatırılması sırasında akciğer parenkiminde fibrozise gidişin azaltılması ve engellenmesi amacıyla steroid ve pifrenidon tedavileri uygulandı. Yapılan tedavilere yanıt alınamayan ve progresif olarak kötüleşen hasta yoğun bakıma yatışının 28. gününde exitus oldu.



Resim 1a ve b. Başvuru sırasındaki toraks bilgisayarlı tomografi görüntüleri. Bilateral, yaygın, dağınık yerleşimli buzlu cam ve infiltrasyon alanları.



Resim 2a ve 2b. Klinik kötüleşmeyle birlikte akciğer grafisindeki progresyon.

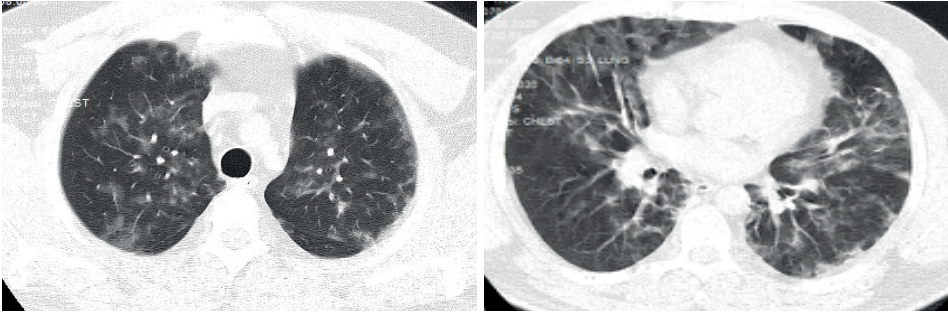


Resim 3a ve b. Destek tedavisine yanıt vermeyen, klinik ve radyolojik olarak kötüleşen hastanın kaybedilmeden önceki grafileri.

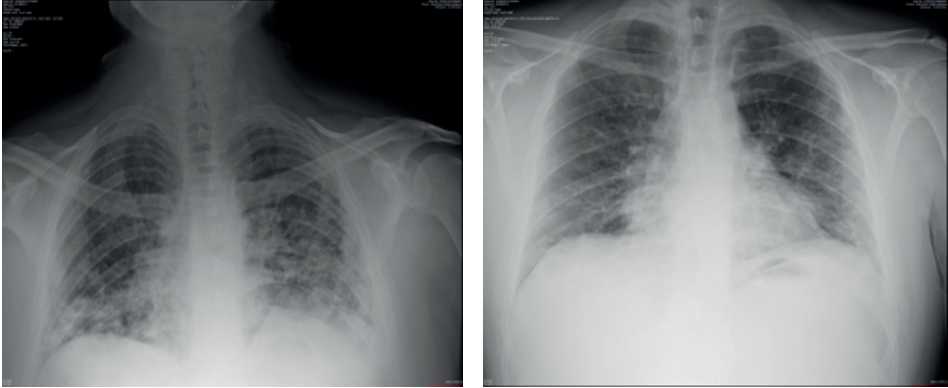
İkinci Olgu

Öksürük ve nefes darlığı şikayetleri ile başvuran 33 yaşında erkek hasta oda havasında hipoksemisi olması üzerine göğüs hastalıkları servisine yatırıldı. Toraks BT'sinde (Resim 4a ve 4b) bilateral yaygın buzlu cam opasiteleri olan ve COVID-19 PCR testi pozitif sonuçlanan hastaya COVID-19 pnömonisi tanısıyla nazal kanül ile oksijen tedavisi, favipravir ve hidroklorokin başlandı. Hastanın servise yatışındaki bazı laboratuvar değerleri şöyledi; Ferritin: 349 ng/mL, CRP: 119 mg/L, D-Dimer: 652 ng/mL. Hasta 4 gün göğüs hastalıkları servise yatışı sonrası solunum güçlüğünde ve hipoksemide artış nedeniyle yoğun bakıma alındı. Yoğun bakıma gelişi itibarıyla GKS: 15, oda havasında hipoksemik, taşipneik ve dispneik, normotansif ve hemodinamisi stabil olup inotrop vazopressör almıyordu. Hasta maske ile oksijen desteğinde, spontan solunumda takibe alındı. Hastanın yoğun bakıma yatışında oksijen desteği altındaki arter kan gazı ve bazı laboratuvar değerleri şöyledi; pH: 7,48 PaO₂: 74 mmHg, PaCO₂: 30 mmHg, HCO₃: 24 mmol/L, D-Dimer:

995 ng/mL, CRP: 341 mg/L, Ferritin: 478 ng/mL. Servis yatış değerlerine göre inflamatuvar belirteçlerde artış mevcuttu. Başlanmış olan favipravir tedavisi 5 güne, hidroklorokin tedavisi ise 10 güne tamamlandı. Akciğer görüntülemelerinde hızlı progresyon olan hastaya 80 mg/gün iv. prednizolon tedavisi başlandı. Hastaya bilinci açık, oksijen desteğinde, spontan solunumda iken aralıklı pron pozisyon uygulandı. Yoğun bakıma yatışından iki gün sonrasında hastanın Ferritin değeri 1.255 ng/mL'e yükseldi. İnflamatuvar belirteçlerinde artış olan ve serum IgA düzeyi normal olarak sonuçlanan hastaya bir doz immün plazma tedavisi uygulandı. Takibinde hastanın kliniğinde düzelme, oksijenizasyonunda iyileşme ve eş zamanlı olarak radyolojik düzelme (Resim 5a ve 5b) gözlemlendi. İmmün plazma uygulamasından iki gün sonrasında hastanın Ferritin: 390 ng/ml, CRP: 37 mg/L, D-Dimer: 257 ng/mL idi. Klinik ve laboratuvar iyileşme gösteren, oksijenizasyonu düzelen hasta, yoğun bakıma yatışından 4 gün sonra servise alındı.



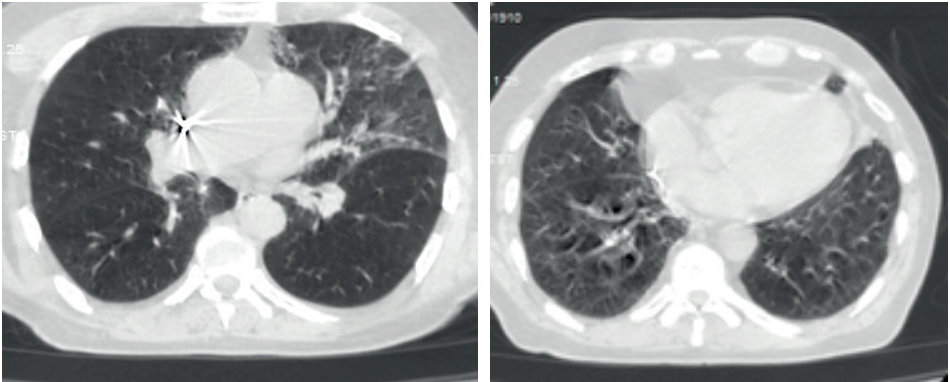
Resim 4a ve b. Başvuru sırasındaki bilgisayarlı tomografi kesitlerinde bilateral buzlu cam dansitesinde alanlar saptandı.



Resim 5a ve b. Yatışının altıncı günü klinik ve radyolojik progresyon saptanan (a) hastada immün plazma tedavisi sonrası klinik ve radyolojik iyileşme gözlemlendi (b).

Üçüncü Olgu

Bilinen KOAH ve hipertansiyonu olan 69 yaşında erkek hasta nefes darlığı ve öksürük şikayetleri ile hastaneye başvurdu. Toraks BT'sinde buzlu cam lezyonları (Resim 6a ve 6b) olan, COVID-19 PCR testi pozitif sonuçlanan ve oda havası spontan solunumda hipoksemisi olan hasta, COVID-19 pnömonisi ve solunum yetmezliği tanılarıyla göğüs hastalıkları servisine yatırıldı. Serviste 3 günlük yatışın ardından solunum güçlüğünde ve hipoksemide artış olması nedeniyle yoğun bakıma alındı. Hasta yoğun bakıma geliştiği itibarıyla GKS:15, taşipneik ve dispneik, maske ile 5-6 lt/dk oksijen desteğinde, SpO₂: %93-95, TA: 110/60 mmHg, hemodinami stabil idi ve inotrop ya da vazopressör almıyordu. Hastanın yoğun bakıma yatışındaki oksijen desteğinde alınan arter kan gazı ve bazı laboratuvar değerleri şöyleydi; pH: 7,43 PaO₂: 64 mmHg PaCO₂: 32 mmHg, HCO₃: 22 mmol/L, laktat: 0,8 mmol/L, CRP: 144 mg/L, D-Dimer: 2.233 ng/mL, Ferritin: 1.171 ng/mL, lenfosit: 1.300/mikroL, lökosit: 4.700/mikroL. Hastaya serviste başlanmış olan favipravir ve hidroklorokin tedavilerine devam edildi. Takibinde oksijenizasyonu bozulan ve standart maske ile sağlanan oksijen desteği yetersiz kalan hasta, rezervuarlı maske ile oksijen desteği ve aralıklı noninvaziv ventilatör desteği sağlanarak takip edildi. Yoğun bakıma yatışından iki gün sonra hastanın ferritin: 1.194 ng/mL, CRP: 119 mg/L idi. İnflamatuvar belirteçleri yüksek seyreden ve klinik iyileşme gözlenmeyen hastaya, herhangi bir kontrendikasyon olmaması üzerine tosilizumab 800 mg iv. tedavisi uygulandı. Takibinde, klinik olarak iyileşme ve oksijenizasyonda düzelme gözlenen hastanın önce noninvaziv ventilasyon desteği, daha sonrasında ise rezervuarlı maske ile oksijen desteği ihtiyacı ortadan kalktı ve bu destekler sonlandırıldı. Tosilizumab uygulanmasından 3 gün sonrasında laboratuvar değerlerinde CRP: 15.7 mg/L, Ferritin: 164 ng/ml, D-Dimer: 783 ng/mL, lenfosit: 1.900/mikroL, lökosit: 10.000/mikroL idi. Klinik ve laboratuvar iyileşme saptanan, oksijenizasyonu düzelen hasta yoğun bakıma yatışından 10 gün sonra, servise alındı.



Resim 6a ve b. Başvuru sırasındaki bilgisayarlı tomografi kesitleri. Lingulada daha belirgin olmak üzere bilateral buzlu cam alanları saptandı.

Tartışma

Aralık 2019'da başlayan SARS-CoV-2 etkenine bağlı gelişen pnömoni, COVID-19 olarak tanımlanmıştır. Kliniğin asemptomatik hastalık ve hafif üst solunum yolu infeksiyonu gibi hafif tablolardan başlayıp solunum yetmezliğinin eşlik ettiği ve ölümlerle sonuçlanabilen ağır viral pnömonilere varan geniş spektrumda olduğu gözlenmiştir (1). En sık izlenen komorbid hastalıklar hipertansiyon, diyabet ve koroner arter hastalığıdır. Yaş, lenfopeni, lökositoz, yüksek ALT, LDH, yüksek duyarlıklı troponin I, kreatin kinaz, D-Dimer, ferritin değerlerinin ölümlerle ilişkili olduğu saptanmıştır (1). Çoğu ağır hastada yüksek CRP, D-Dimer ve ferritin düzeyleri ve lenfopeni saptanmaktadır (2). Bizim olgularımızda da bu parametrelerin hastalık seyrinde önemli göstergeler olduğu görülmüştür.

COVID-19 kişisel faktörler ve farklılıkların yanı sıra viral yükü de ilişkili olarak heterojen klinik bulgularla karşımıza çıkabilmektedir. Bir çalışmada, hafif olgularda viral klirensin hızlı olduğu ve başlangıçtan itibaren 10 gün içinde bu olguların %90'ında PCR negatifliği sağlandığı ancak ağır olgularda PCR pozitifliğinin devam ettiği gözlenmiştir (3). Bizim olgularımızda da benzer bir durum görülmüş, iyileşme gösteren ikinci ve üçüncü olgularda henüz yoğun bakımda iken PCR negatifliği elde edilmiş iken, kötü seyreden birinci olguda ileri dönemlerde dahi PCR pozitif kalmaya devam etmiştir.

Olguların başlangıç semptomları arasında en sık görülenler ateş (%76), dispne (%73), öksürük (%40)'tür. Kaybedilen olguların çok büyük bir kısmında (%96,5) ARDS geliştiği saptanmıştır (5). Bu bulgular bizim olgularımızdaki tecrübelerimizle uyumaktadır.

Radyolojik bulgular değişken olup, %75'ten fazlasında bilateral, multilober tutulum söz konusudur. BT'de en sık saptanan bulgu buzlu cam dansiteleridir. Nodül, kavitasyon, efüzyon veya lenfadenopati son derece nadirdir (6). Bizim olgularımızda da benzer bulgulara rastlanmıştır.

Hastalarda en çok eşlik eden komorbiditeler sırasıyla hipertansiyon, diyabet ve koroner arter hastalığı olduğu görülmüştür (7). Mortal seyreden birinci hastamızda hipertansiyon mevcuttu.

Klinik durumu ağır hastalarda lenfosit sayılarının belirgin olarak düştüğü gösterilmiştir (8,9). Bizim olgularımızdan birinci ve üçüncü olgularda lenfopeni saptanmış, bunlardan daha ağır ve mortal seyreden birinci olgumuzun lenfopenisi tedavi sürecinde derinleşmiştir.

Ebola virüsü, MERS-CoV, SARS-CoV, H5N1 influenza ve H1N1 influenza viral enfeksiyonlarında da konvelesan plazma tedavisi uygulanan hastalarda, kontrol veya steroid tedavisi alan hastalara göre daha düşük ölüm, daha düşük yoğun bakım yatış gereksinimi ve daha yüksek taburculuk oranları bildirilmiştir. Bu bilgiler ışığında, SARS-CoV-2 ile enfekte kritik hastaların tedavisinde konvelesan plazma transfüzyonunun yararlı olabileceği düşünülmüştür (10,11). Olgularımızdan birinci ve ikinci olgulara immün plazma uygulanmış, bunlardan ikinci hastada olumlu yanıt almamıza karşın birinci olguda yarar sağlanamamıştır.

Çin, Wuhan’da 150 COVID-19 hastası ile yapılan retrospektif, çok merkezli bir çalışmada akut enfeksiyon ve ağır hiperinflamasyon paterni olan hastalarda, bu tablo, ferritin yüksekliği (1297,6 ng/mL) ve IL-6 seviyelerindeki artışla ilişkilendirilmiştir. Aşırı IL-6 sentezlenirse, akut bir aşırı sistemik inflamatuvar yanıt gelişir. Yüksek IL-6 seviyeleri koagülasyon kaskadı ve vasküler endotelial faktörün aktiflenmesine ve miyokard hasarına neden olabilir. Bu hastalarda CRP, D-dimer, ALT, AST, ferritin, LDH artar ve lenfosit sayısı düşer. Tosilizumab, erişkin ve çocuk hastalarda T hücre kökenli sitokin fırtınası tedavisinde kullanılmak üzere, 30 Ağustos 2017’de ABD’de onay almıştır. Tosilizumab, IL-6’nın reseptöre bağlanmasını engelleyen, rekombinant IL-6 reseptörünün monoklonal bir antikordur. Yıllar önce intravenöz üretilmiş, sonrasında subkutan formları da geliştirilmiştir. Günümüzde ABD ve Avrupa’da romatoid artrit ve dev hücreli arterit tedavisinde kullanılmaktadır. Bu tecrübeler ışığında IL-6 reseptör blokajının, SARS-CoV-2 koronavirüs hastalarında gelişen sitokin fırtınasının başlangıç döneminde yararlı olabileceği öngörülmektedir (12). Üçüncü olgumuzda tosilizumab kullanılmış ve olumlu yanıt alınmıştır.

SARS-CoV-2’nin hızla bulaşarak kısa sürede kitleleri etkilemesi yoğun bakıma gereksinim duyan ağır COVID-19’lu hasta yükünün artmasına neden olmaktadır. Donanımlı yoğun bakımlarda yakın monitörizasyon, uygun ve yerinde destek tedavileri COVID-19’lu hastaların hayata döndürülmesinde etkilidir.

KAYNAKLAR

1. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Xiang J, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study [published correction appears in *Lancet*. 2020 Mar 28; 395(10229):1038]. *Lancet* 2020; 395:1054-62.
2. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun* 2020; 109:102433.
3. Pan Y, Zhang D, Yang P, Poon LLM, Wang Q. Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. *Lancet Infect Dis* 2020; 20:411-2.
4. Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med* 2020; 382:1177-9.
5. Characteristics of COVID-19 patients dying in Italy – EpiCentro https://www.epicentro.iss.it/en/coronavirus/bollettino/Report-COVID-2019_7_september_2020.pdf (Erişim: 10 Eylül 2020).
6. Lai CC, Shih TP, Ko WC, Tang HJ, Hsueh PR. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents* 2020; 55:105924.
7. 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.
8. He R, Lu Z, Zhang L, Fan T, Xiong R, Shen X, et al. The clinical course and its correlated immune status in COVID-19 pneumonia. *J Clin Virol* 2020; 127:104361.
9. Rahimmanesh I, Kouhpayeh S, Khanahmad H. The Conceptual Framework for SARS-CoV-2 Related Lymphopenia. Preprints 2020, 2020040045 (doi: 10.20944/preprints202004.0045.v1)
10. 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; 323:1582-9.

11. Duan K, Liu B, Li C, Zhang H, Yu T, Qu J, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020; 117:9490-6.
12. Corominas H, Castellví I, Domingo P, Casademont J. Facing the SARS-CoV-2 (COVID-19) outbreak with IL-6R antagonists. *Eur J Rheumatol* 2020; 10.5152/eurjrheum.2020.20061.

COVID-19 PANDEMİSİNİN EKONOMİ-POLİTİĞİ*Mustafa TEZEL*

İktisat biliminin iki yüzyılı aşan tarihinde edinilen tecrübeler, siyâsî-sosyal ve ekonomik konularda alınan/alınacak kararların ve tatbik edilen politikaların iktisâdî ve siyâsî sonuçlarının birlikte düşünülmesi gerektiğini göstermiştir. Bu yüzden de “ekonomi-politik” olarak tanımlanan bu yaklaşım tarzı zamanla disiplinlerarası bir bilimsel çalışma alanı hâline gelmiştir. Biz de bu çalışmamızda, birkaç aylık bir zaman zarfında milyonlarca insanın enfekte olmasına ve on binlerce insanın ölümüne sebebiyet veren COVID-19’un yol açtığı gelişmelerin sosyal, ekonomik ve siyâsî sonuçlarını ve bu bağlamda yapılması/yapılmaması gerekenleri ekonomi-politik zâviyesinden bir bakışla incelemeye çalışacağız.

COVID-19, çok önemli bir sağlık sorunu olmasının ötesinde, ne zaman ve nasıl sonuçlanacağı hâlâ tam olarak kestirilemeyen küresel çapta bir ekonomik felâketin yaşanmasına yol açmıştır. COVID-19 ile mücadele kapsamında uygulanmasına çalışılan önlemler, toplumların sosyal ve ekonomik faaliyetlerini etkilemekte, bu kararları alan ve uygulayan hükümetlerin iktidarlarını sürdürüp sürdüremeyeceği konusu, toplumlarının başarı ve başarısızlık algıları ile yakından ilintili olduğu gibi, böylesine kapsamlı ve üstelik de etkilerinin uzun süreli olacağı anlaşılan bu sorunun çözümüne yönelik karar ve uygulamaların, pek çok toplumun ve hattâ insanlığın gelecekteki yaşayışını, değer yargılarını, sosyo-ekonomik ve siyâset sistemlerinin yapısını önemli ölçüde değiştirebilecek bir potansiyel taşıdığı gözlemlenmektedir.

COVID-19 henüz tamamlanmamış, hâlen içinde yaşamakta olduğumuz bir süreçtir ve birtakım emâreler, bu salgının gerek boyutları gerekse muhtemel sonuçları itibarıyla, tıpkı geçmişte yaşanan pek çok önemli salgın gibi, insanlık tarihinde önemli dönüşümler yaşanmasına yol açabileceğini düşünmemize sebebiyet vermektedir. İnsanlığın geçmiş tecrübeleri, salgınla mücadelede, yalnızca kısa vadeli sonuçları/etkileri üzerine yoğunlaşılması, orta ve uzun vadeli sonuçları üzerinde de zihin yorulması ve mücadele yöntem ve araçları belirlenirken/uygulanırken, salgının gelecekte yol açabileceği sosyal, ekonomik ve siyasi sonuçların/dönüşümlerin dikkate alınmasının son derece gerekli olduğunu düşünmemize yol açmaktadır.

Tarihin seyri üzerindeki etkileri konusunda bilgi sahibi olduğumuz en önemli salgınlardan birisi 14. Yüzyılın ortalarında Avrupa’da ortaya çıkan ve “kara ölüm” olarak adlandırılan veba salgınıdır. Yıkıcı etkileri yüzyılın sonuna kadar aralıklarla şiddetini artırarak devam eden bu salgın, Avrupa nüfusunun üçte birinin kaybına yol açmış, ama aynı zamanda sonraki yüzyıllarda Avrupa’nın her bakımdan çok önemli atılımlar yapmasının

da önünü açmıştır. Zira, salgın nedeniyle milyonlarca kişinin hayatını kaybetmesi, çalışan nüfus konusunda büyük bir açığın ortaya çıkmasına ve ücretlerin artmasına sebebiyet vermiş, bu durum o zamana kadar yarı köle statüsünde olan serflerin kısmen özgürlüklerini elde etmelerine imkân vererek, Avrupalı toplumları cendere içinde tutan feodal sistemin güç kaybetmesinde başat rol oynamıştır. Kezâ, 1817 yılında önce Hindistan'daki İngiliz işgâl birliklerine bulaşan, sonra da kısa zamanda çeşitli yollarla bütün dünyâya yayılan ve etkisini kısa aralıklarla küresel boyutta yüzyılın sonuna kadar devam ettiren kolera salgını¹, bir yandan milyonlarca insanın canına mâl olurken, diğer yandan da, tıpkı önceki büyük veba salgınında olduğu gibi, bilhassa Avrupa Kitasında emek kıtlığına ve ücretlerin artmasına sebebiyet vererek, o zamana kadar çalışan kesimin durumunun iyileştirilmesine yönelik her türlü hak talebini (çalışma saatlerinin sınırlandırılması, çalışma ortamlarının iyileştirilmesi, çocuk işçi çalıştırmanın yasaklanması, kadın-erkek çalışanlar arasındaki -kadınlar aleyhine- ayrımcılığın ortadan kaldırılması, ücretlerin artırılması, sendika kurma hakkının tanınması, emeklilik sisteminin kurulması, çalışanlara sağlık yardımı yapılması, keyfi işten çıkarmaların önüne geçilmesi, çalışanlara toplu sözleşme imzalamaya, parti kurma ve oy kullanma hakkı tanınması vb.), ilginç bir şekilde “özgürlüklerin kısıtlanması” olarak değerlendiren ve bu hususların tartışılmasını dahi zararlı addeden ortodoks liberal/kapitalist anlayışın tedricen zayıflamasına ve bu sürecin sonunda çalışanların bahsedilen hakları kısım kısım elde etmelerine kapı aralayan “daha eşitlikçi, özgürlükçü, sosyal adaleti önemseyen” bir anlayışın toplumda destek kazanmasına etki eden faktörlerden birisi olmuştur. Birinci Dünya Savaşının sonlarına doğru ortaya çıkan ve 1918 – 1920 yılları arasında dünyâyı etkisi altına alan, çok kısa sürede yaklaşık 500 milyon kişiye bulaşarak, 50 ilâ 100 milyon arasında insanın ölümüne sebebiyet veren, ilk ortaya çıktığı yer farklı olmasına rağmen, savaşın tarafı olan ülkelerde uygulanan sansür sebebiyle, salgın hakkındaki haberlerin sansüre takılmadan yayınlandığı ülkenin adıyla tanınan İspanyol Gribinin², Birinci Dünya Savaşı'nın uzamasına engel olduğu, savaşın erken bitirilmesinde müessir olan sâikler arasında yer aldığı genellikle kabul edilmektedir.

Geçmişte yaşanan tecrübelerin ışığında, eşyânın tabiatı gereği, biryandan COVID-19 salgınının kontrol altına alınması, yayılımının önlenmesi, enfekte olanların tedavisi, tedaviyi kolaylaştırıcı ilâç, yöntem ve aşıların üretimi, salgının sebep olduğu işsizlik, ekonomik küçülme, ticaretteki daralma gibi sorunların çözümlenmesi, kriz sebebiyle yaşama/geçinme imkânı zorlaşan toplum kesimleri ile faaliyetini sürdürmekte zorlanan işletmelere gerekli her türlü yardımın yapılması ve bunun için gerekli kaynakların temini, krizle mücadele için gerekli kaynakları temin etmekte zorlanan ülkelere yapılacak yardımların kaynak/miktar/araç ve yöntemlerinin belirlenmesi ve sağlanması, uluslararası yardımlar için gerekli organizasyonların kurulması ve/veya IMF/Dünya Bankası gibi uluslararası kuruluşların bu yöndeki çalışmalarının etkinliğini artıracak adımların atılması, ulaşım ve toplumsal hayattaki sınırlamaların kaldırılması, ekonomik ve toplumsal hayatın yeniden

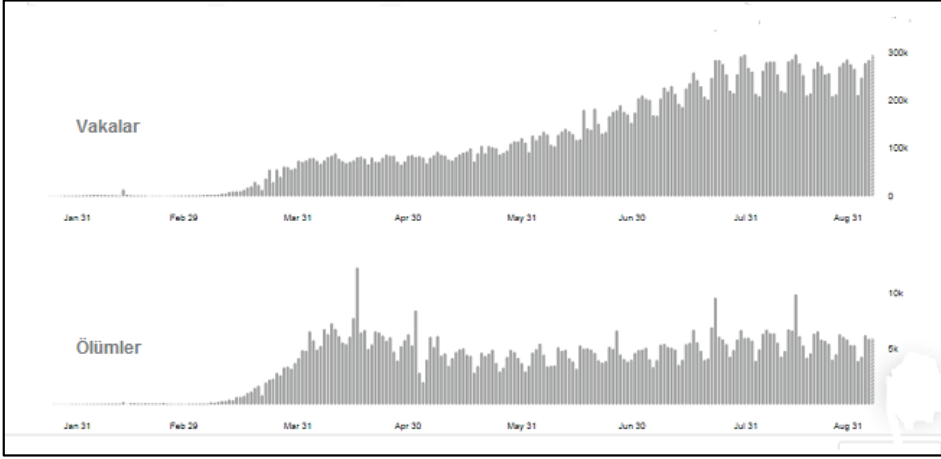
-
- 1 YILMAZ, Özgür; “1847-1848 Kolera Salgını ve Osmanlı Coğrafyasındaki Etkileri”, *Avrasya İncelemeleri Dergisi-Journal of Eurasian Inquires* 2017; VI/1: 23-55, ISSN: 2147-0847 / E-ISSN: 2147-7469
 - 2 PARILDAR, Hülya; “Tarihte Bulaşıcı Hastalık Salgınları”, *Tepecik Eğitim. ve Araşt. Hast. Dergisi* 2020; 30 (Ek sayı): 19-26, doi:10.5222/terh.2020.93764

olağan seyrine dönmesinin sağlanması gibi hedeflere odaklanılırken, diğer yandan da dijitalleşme ve evden çalışmanın yaygınlaşması, bireyselliğin güç kazanması, küreselleşmenin ve kapitalizmin geleceği, sosyal ağların etkileri, teknolojik gelişmeler sonucunda yüksek işsizliğin kalıcı hâle gelme ihtimâli ve bunun küresel/toplumsal sonuçları, toplumların demokrasi algılarındaki dönüşüm ve ülke yönetimlerindeki otoriterleşme eğilimi, devletin ekonomideki rolü ile eğitim ve sağlık hizmetleri gibi yarı kamusal nitelikli mal ve hizmetlerin üretimi konusundaki fonksiyonlarının ne olması gerektiği gibi konuların mercek altına alınması, bu gelişmelerin muhtemel sonuçları ve yapılması/yapılmaması gereken hususlar konusunda geniş ufuklu değerlendirmelerde bulunulması gereklilik arz etmektedir.

Çalışmamızda, öncelikle COVID-19 salgınının yol açtığı sosyo-ekonomik tahribat irdelenecek, bilâhare krizle mücadele kapsamında uygulanan politikalar da göz önüne alınarak, COVID-19 krizi ve krizle mücadele kapsamında uygulanan politikaların sosyal-siyasi ve ekonomik sonuçları tartışılacaktır.

COVID-19: Son Yüzyılın En Büyük Küresel Krizi

2019 yılının sonlarında Çin'in Wuhan şehrinde ilk olarak ortaya çıkan ve kısa zamanda bütün dünyaya yayılma eğilimi gösteren COVID-19 salgını, sosyal-ekonomik ve siyasi etkileri sebebiyle, hâlihazırda bütün ülkelerde en önemli gündem maddesi hâline gelmiştir. Başlangıçta Singapur, Güney Kore, Almanya gibi ülkelerde -alınan önlemlerin etkisiyle- salgının kontrol altına alındığı ve benzer önlemlerin ciddiyetle uygulanması durumunda bütün dünyada -en azından 2020 yılının ortalarına doğru- salgının üstesinden gelinebileceği izlenimi oluştu ise de, vaka ve ölüm sayılarındaki artışın endişe verici şekilde artmaya devam etmesi ve geçmiş salgınlarda edinilen acı tecrübeler yüzünden, iyimser senaryoların gerçekleşeceğine olan inanç giderek zayıflamakta ve kötümser senaryoların gerçekleşme ihtimali yükselmektedir. 5 Eylül 2020 itibarıyla dünya genelinde vaka sayısı 26,4 milyonun, virüs sebebiyle hayatını kaybeden insanların sayısı ise 871 binin üzerine çıkmıştır.³



Grafik 1. Günlük vaka ve ölümlerin seyri⁴

Grafik 1'den de anlaşılacağı üzere, vaka sayıları Mayıs 2020 başından buyana herhangi bir azalma göstermediği gibi, Haziran ayından itibaren artış eğilimi yükselmiştir. Ölüm olayları ise, Nisan ve Mayıs aylarında -Mart ayına kıyasla- bir miktar azalmış ise de, Haziran ayından itibaren düşük yüzdeli artış eğilimini sürdürmektedir.

Salgının, özellikle Amerika, Güneydoğu Asya ve Afrika'da etkisini giderek artırdığı gözlenmektedir. ABD, Brezilya, Hindistan, Rusya, Güney Afrika, Peru, Meksika, Kolombiya, Şili, İspanya, İran ve Birleşik Krallık salgından en çok etkilenen ülkeler arasında ilk sıralarda yer almaktadır. ABD'de tespit edilen vaka sayısı 5 Eylül 2020 târihi itibarıyla 6 milyonu, ölümler ise 185 bini aşmış durumdadır.⁵ Sözü edilen ülkelerdeki vaka ve ölüm sayılarındaki artış seyri dünya ortalamasının üzerindedir.

COVID-19 konusunda açıklanan rakamların gerçeği ne ölçüde yansıttığı ise, ayrı bir tartışma konusudur. Brezilya, Hindistan, Rusya, İran gibi ülkelerde, durumun açıklanan rakamların gösterdiğinden daha da korkutucu boyutlarda olabileceği yönünde görüşler ileri sürülmektedir. Hattâ öyle ki, bu durum, yalnızca vaka/ölüm sayıları yüksek ülkeler için değil, -AB ülkeleri gibi- genellikle istatistik/kayıt sistemlerinin güvenilir olduğu kabul edilen bazı gelişmiş ülkeler için de geçerlidir.⁶

4 Kaynak; <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> ; Erişim: 16.08.2020

5 WHO, Coronavirus disease (COVID-19), 05.09.2020

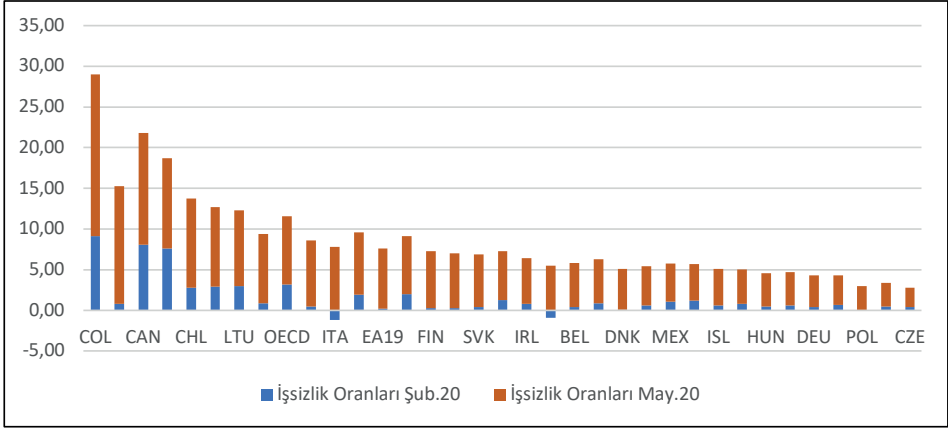
6 Nitekim, 20 AB üyesi ülkeyi kapsayan ayrıntılı bir araştırmada, 2015-2019 arasındaki yıllarda meydana gelen ölüm vakalarına kıyasla, 2020 yılının ilk yarısında gerçekleşen ölüm artışının 210 bin civarında olduğu tespit edilmiştir. Oysa ki, Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre, sözüedilen AB ülkelerinde COVID-19 sebebiyle gerçekleştiği bildirilen ölüm sayıları, 1 Ağustos 2020 tarihi itibarıyla, 176.184'ten ibarettir. Bahsekonu araştırmada tespit edilen beklenen/gerçekleşen ölüm sayılarının ağırlıklı olarak 2020 Nisan/Mayıs aylarına ilişkin olduğu gözönünde bulundurulacak olursa, açıklanamayan "aşırı ölüm" sayılarının çok daha yüksek olduğu görülecektir. (Kaynak: <https://www.newsworthy.se/sv/dashboard/newslead/49891/> ; Erişim: 03.07.2020)

İstihdam Son 10 Yılın En Düşük Seviyesine Geriledi:

Virüsün kontrolsüz bir şekilde yayılması durumunda ülkelerin sağlık sistemlerinin teşhis/tedavi hizmetlerini karşılamakta yetersiz kalmasından duyulan endişe sebebiyle, insanlar arasında fizikî teması azaltmak, böylelikle virüsün yayılımını -durdurulamasa bile- en azından kontrol altında tutmak amacıyla, Mart 2020 ayının başından itibaren, pek çok ülkede; tam ya da kısmî karantina uygulamasına geçilmiş, “gıda, ilaç ve tıbbî malzeme üretimi, sağlık tesisleri, toplu ulaşım, elektrik, su, doğalgaz, iletişim, güvenlik ve savunma” gibi kritik sektörlerin dışındaki iş kollarında faaliyetler büyük ölçüde durdurulmuştur. Faaliyetine izin verilen iş kollarında ise -çalışanların enfekte olmasının önüne geçilebilmesi için- çalışma ortamlarında aynı anda bulunabilecek kişi sayısı bakımından önemli tahditler konulmuş, aralarında Türkiye’nin de bulunduğu çok sayıda ülkede toplumun yüksek risk gurubunda bulunan kesimlerinin -izin verilen süreler dışında- kamuya açık alanlara çıkmaları yasaklanmış, eğitime ara verilmiş, bu çerçevede ülke içi ulaşım ile yurtdışı seyahatlere ve uluslararası ticarete yönelik sınırlamalar getirilmiştir.

Alınan bu kabil önlemlerin tabii sonucu olarak; dünya üzerinde milyonlarca iş yeri kapanmış ya da -faaliyet gösterdiği iş koluna göre- daha sınırlı bir şekilde faaliyetini sürdürmek durumunda kalmış, on milyonlarca insan işini kaybetmiş, ülke içi/dışı ulaşım durma noktasına gelmiştir. Nitekim, OECD üyesi ülkelerde işsizlik oranı, Mayıs 2020’de -son on yılın en yüksek seviyesi olan- % 8,5’e ve işsiz sayısı da 54,5 milyona ulaşmıştır. Oysa, işsizlik oranı, 2019 yılı genelinde % 5,4 ve Şubat 2020’de de % 5,2 seviyesinde idi.⁷

COVID-19 krizinin yol açtığı işsizliğin, 2020 yılında, 2008 küresel mali krizden üç kat daha fazla artması, 2021 yılında ise -iyimser senaryonun gerçekleşmesi durumunda- 2008 küresel mâlî kriz seviyelerine gerilemesi beklenmektedir.⁸



Grafik 2. OECD ülkelerinde işsizlik oranları.⁹

OECD tarafından, salgının evrimi konusunda iyimser senaryoların gerçekleşmesi durumunda bile, üye ülkelerin işsizlik oranının 2020'nin dördüncü çeyreğinde -Büyük Buharan'dan bu yana en yüksek seviye olan- % 9,4'e ulaşacağı öngörülmektedir. Anılan çalışmada, 2020 yılında ortalama istihdamın 2019 yılına göre % 4,1 ile % 5 arasında daha düşük olacağı tahmin edilirken, 2021 yılı sonunda dahi istihdam seviyesinin hâlâ kriz öncesi seviyelerin altında olacağı öngörülmektedir.¹⁰ İkinci bir COVID-19 dalgasının yaşanması durumunda ise, işsizlik oranının hem 2020 ve hem de 2021 yıllarında % 10 seviyesine yükseleceği; işsizlik oranı kriz öncesinde de yüksek olan Euro Bölgesinde ise, kriz boyunca OECD ortalamasından daha yüksek olmaya devam edeceği; ikinci dalganın yaşanması hâlinde, 2021 yılında işsizliğin % 11 seviyelerini görebileceği tahmin edilmektedir.¹¹ İşsizliğin % 10 seviyesine gerilemesinin dünyâ üzerinde 305 milyon işçinin işini kaybetmesine yol açacağı tahmin edilmektedir.¹²

Hâlen dünyanın en büyük ekonomisi unvanını elinde bulunduran Amerika Birleşik Devletleri'nde işsizlik oranı Şubat 2020'de % 3,5 iken, Nisan 2020'de -Ocak 1948'den bu yana en yüksek seviye olan- % 14,7'ye yükselmiştir. Bilâhare, Mayıs ayında % 13,3'e ve Haziran ayında % 11,1'e gerilemiş, Temmuz ayında ise, % 10,2 olarak gerçekleşmiştir.¹³ Mayıs ayı sonrasında "normalleşme" çabalarının artışıyla birlikte başka pek çok ülkede de

9 Kaynak: OECD (2020), "Unemployment rate" (indicator), <https://doi.org/10.1787/52570002-en> (accessed on 02 July 2020).

görülen bu iyileşme, salgın kontrol altında tutulursa ve ekonominin yeniden büyümesini sağlayacak önlemler alınabilirse, işsizlikteki ilk artışın bir kısmının telâfi edilebileceğini göstermektedir. Ancak bu durum, aynı zamanda, ilk iş kayıplarının bir kısmının -ekonomilerdeki kapanmadan sonra yeniden sürekli olacak şekilde faaliyete geçilemediği için- kalıcı hale geldiğinin de göstergesidir.

Bazı sebeplerden ötürü, açıklanan işsizlik rakamlarına ihtiyatlı yaklaşılması gerekmektedir. Amerika Birleşik Devletleri gibi, işsizlik sigortasının yaygın ve kapsayıcı olduğu ülkelerde, geçici bir kriz durumunda bile, işten çıkarılanlar işsizlik sigortasından yararlanabildikleri için, istihdam/işsizlik rakamları büyük ölçüde gerçek durumu yansıtırken, diğer ülkelerde uygulama daha farklıdır ve bu sebeple de, işsizlik rakamlarının hakikatte daha yüksek olması kuvvetle muhtemeldir. Şöyle ki, kriz döneminde pek çok ülkede -Türkiye dâhil- işten çıkarmayı yasaklayan veya güçleştiren, istihdamın korunmasını destekleyen yasal düzenlemeler yapılmıştır. Bu sebeple, faaliyetlerini kısmen ya da tamamen durdurmak zorunda kalan ve/veya üretimlerini kısmak durumunda kalmış olan işletmeler, ücret ödememek için, işçilerini -işten çıkarmak yerine- ücretsiz izne çıkarmaktadırlar. Bu uygulama, işsizlik rakamlarının olduğundan daha düşük görünmesine yol açmaktadır. Bu durumdaki işçilerin bir kısmının “işini kaybedenlere” sağlanan yardımlardan yararlanamaması ise, ayrı bir sorundur.

Kriz sebebiyle vuku bulan daha önce eşi görülmemiş işten çıkarma uygulamalarının ekonomide ve toplum hayatında yaratabileceği olumsuz etkileri en az seviyeye indirebilmek için, ülke yönetimlerinin, çalışanlara ücretli izin ve hastalık izni kullandırılması, işsizlik ödeneklerinin artırılması, özellikle dezavantajlı kesimlere muhtelif şekillerde gelir desteği sağlanması, işyerinde fiziken bulunması gerekmeyen çalışanlara evden çalışma imkânı tanınması, işten çıkarmaların kısıtlanması, firmalara finansal destek sağlanması gibi önlemlere başvurmalarına rağmen, yine de işsizlik rakamlarının 2008 küresel mali krizindeki seviyenin üzerine çıkmasının önüne geçilememiştir.

Yapılan araştırmalar, yüksek vasıflı çalışanların önemli bir kısmının, kriz döneminde evden çalışmak suretiyle işlerini devam ettirdiklerini, öncelikle işten çıkarılanların düşük vasıflı çalışanlar, göçmenler, gençler ve kadınlar olduğunu; dezavantajlı toplum kesimlerinin krizin bedelini daha ağır şekilde ödediklerini ortaya koymaktadır.¹⁴

Geçmiş yıllarda, teknolojiye bağlı olarak hızla artacağı öngörülen “evden çalışma” uygulaması, beklenenin aksine, COVID-19 krizi gündeme gelinceye değin, çok sınırlı bir uygulama alanı bulabilmiştir. Nitekim, Avrupa Birliği genelinde, 2015 yılında işçilerin sadece % 3’ü düzenli olarak evden çalışırken, % 10’luk bir kısmı da bazı zamanlar evden çalışıyordu ve yaygın inanışın aksine evden çalışma yıllar içinde çok fazla artış göstermemiştir. COVID-19 salgını, insanlar arasındaki fiziksel temasın azaltılmasını zorunlu kıldığından, krizin başlamasıyla birlikte birçok ülke “uzaktan çalışmayı” teşvik eden önlemler almıştır. Bazı büyük teknoloji şirketleri de -uzaktan çalışmayı teşvik amacıyla- geçici olarak bir kısım iletişim ve paylaşım araçlarına ücretsiz olarak erişim imkânı sunmaya başlamışlardır. Bütün bu çabalar sonucunda, Nisan 2020 ayı ortasına doğru, evden çalışanların payında büyük bir

14 OECD İstihdam Görünümü – Temmuz 2020 (İşçi Güvenliği ve Kovid-19 Krizi)

artış meydana gelmiştir. Yapılan araştırmalar, evden çalışanların oranının, İsveç, Kanada ve Polonya’da % 30’a yaklaşırken, Avustralya, İngiltere ve Amerika Birleşik Devletleri’nde % 50’ye ve Yeni Zelanda’da ise % 60’a kadar yükseldiğini ortaya koymuştur.¹⁵

Şu kadar ki, COVID-19 süreciyle birlikte dijitalleşmenin daha da hızlanması ve evden çalışmanın yaygınlaşması, bu krizde işlerini kaybeden düşük vasıflı çalışanların gelecekte kalıcı bir işsizlik sorunuyla yüz yüze gelmelerine sebep olabilecektir.

Sınai Üretim Önemli Ölçüde Geriledi:

OECD üyesi ülkelerde sınai üretim 2019 yılı sonunda -2018 yılına göre- % 1 ya da daha düşük oranlarda gerileme göstermişken, COVID-19 krizinin etkilerinin kuvvetli bir şekilde hissedilmeye başlamasıyla birlikte, bu oran Mart 2020 ayında OECD genelinde % 6, Nisan 2020 ayında ise % 15 gerilemiş, “normalleşme” yönündeki önlemlerin alınmasına bağlı olarak Mayıs 2020 ayında bir miktar toparlanmıştır (% 4). Söz konusu dönemde, krizin ilk dalgasının en şiddetli şekilde hissedildiği Nisan ayında sınai üretimi önemli düşüşler kaydeden ülkelerde, Mayıs ayındaki toparlanma daha yüksek olmuştur (Tablo 1). Ancak, COVID-19 için yaz aylarında beklenen gerileme gerçekleşmediğinden, sınai üretimdeki toparlanmanın devam etmesi şüpheli görünmektedir.

Tablo 1. OECD ve seçilmiş ülkelerde sınai üretimdeki değişimler.¹⁶

	Yıllık		Aylık			
	2018	2019	2020			
			Şubat 2020	Mart 2020	Nisan 2020	Mayıs 2020
Ülkeler						
Türkiye	1,1	-0,6	1,9	-6,8	-30,2	17,3
Birleşik Krallık	0,4	-1,0	0,3	-4,3	-20,3	6,0
Birleşik Devletler (ABD)	3,9	0,8	0,1	-4,4	-12,7	1,4
G7	2,3	-0,9	0,1	-7,8	-14,6	4,0
OECD - Avrupa	1,5	-0,5	0,4	-9,8	-19,9	12,2
OECD - Toplam	2,3	-0,3	-0,1	-6,1	-15,0	4,0

Sınai üretimdeki gerilemenin olumsuz etkileri, küreselleşmenin tabii sonucu olan “üretimin uluslararasılaşması” olgusu nedeniyle, millî sınırlar içerisinde kalmamış, birçok üründe **uluslararası tedarik zincirinin kopmasında** önemli âmillerden birisi olmuştur. Kendi ülkesinde üretime devam etmek isteyen, ancak üretimde kullandığı ham ve/veya yarı mamüllerin bir kısmını ithâl eden işletmeler, ithâlât yaptıkları ülkelerdeki tedarikçilerin üretim yapmaması ya da üretimi kısmaları ve/veya uluslararası taşımacılık hizmetlerinde yaşanan sorunlar sebebiyle, üretimlerini kısmak ya da tamamen durdurmak zorunda kalmışlardır. COVID-19 krizinin beklenenden uzun sürmesi durumunda, daha önce küresel-

15 OECD İstihdam Görünümü – Temmuz 2020 (İşçi Güvenliği ve Kovid-19 Krizi)

16 OECD, “Kısa Vadeli Temel Ekonomik Göstergeler”

<https://stats.oecd.org/viewhtml.aspx?datasetcode=KEI&lang=en>

leşmenin sunduğu imkânlardan istifâde ederek, mâliyet avantajı sağlamak amacıyla uluslararası tedârik zinciri oluşturan pek çok işletme, bundan böyle ihtiyacını iç piyasalardan karşılama yoluna gidebilecektir.

Ülkelerin, ithalâtta tıkanıklığın olumsuz etkilerinden korunmak ve/veya yurtiçi üretimi desteklemek gibi amaçlarla uluslararası ticarete getirmeleri muhtemel görünen kısıtlamalar, tıpkı 1929 Büyük Buhranında olduğu gibi, ülkelerin içe kapanmasına, ihracat teşviklerini ve ithalat kısıtlamalarını yasaklayan ya da güçleştiren **uluslararası ticaret kurallarının gevşetilmesine** veya en azından bir süre için yahut da yalnızca krizin olumsuz etkilerini giderici önlemleri almakta zorlanan ülkeler için uygulanmamasına yol açabilecektir.

Millî ekonomileri krizin olumsuz etkilerinden korumaya yönelik önlemlerin alınmasını kısıtlayan uluslararası kurallarda gerekli esnekliğin sağlanamaması durumunda ise, soğuk savaş dönemindeki **GATT rejimine geri dönülmesi** anlamına gelecek uygulamaların kısa zamanda yaygınlaşması, bazı ülkelerin gümrük duvarlarını yükselterek millî ekonomilerini ithâl malların rekabetine önemli ölçüde kapatması, hattâ bazı ülkelerin -1980 öncesi Türkiye'deki uygulamaya benzer şekilde- **ithâl ikameci** bir dış ticaret rejimi uygulamaya başlaması söz konusu olabilecektir. Belirtilen uygulamalar, 1990'lı yılların başından itibaren, Demirperdenin yıkılmasıyla birlikte hızlanan, ancak son yıllarda tartışılmaya başlayan küreselleşme sürecinin fiilen sona ermesi sonucunu doğurabilecektir.

Dış ticarete getirilecek sınırlamalar, dünya ticaret hacminin daralmasına, özellikle dış ticaret dengesi fazla veren ülkelerde işsizliğin artmasına ve refah kabına sebebiyet verebilecektir. Buna mukabil, dış ticareti açık veren ülkeler, bir yandan dış ticaret ve cari açık sorunlarının çözümünde avantaj elde ederlerken, iç talebin büyük ölçüde ithalat yerine yerli üretimde karşılanacak olması sebebiyle, üretim ve istihdamda COVID-19 krizi sebebiyle ortaya çıkan düşüşü mâkûl seviyelerde tutabilmeleri, belki de bir miktar artırabilmeleri, böylelikle 2021 yılından itibaren ekonomilerinin toparlanma eğilimine girmesi muhtemeldir.

Ancak, dış ticârete getirilecek sınırlamalar kısa vadede krizin kontrol altına alınmasında bir çıkış yolu gibi görünse de uzun dönemli etkileri konusunda ihtiyatlı olunması gerekmektedir. Zira petrol, doğal gaz ve değerli maden ihracatı gibi olağanüstü gelir kaynaklarına sahip olmayan gelişme yolundaki ülkelerin çoğunluğunun önemli sorunlarından birisi, yatırımların finansmanı için ihtiyaç duydukları finansman kaynaklarından mahrum olmalarıdır. Bu yüzden, bir yandan ithalât kısıtlanırken, diğer yandan kaynak yetersizliği sebebiyle gerekli yatırımların yapılamaması, korumacı dış ticaret rejimi sebebiyle muhtemelen artış eğilimine girecek olan enflasyonun daha da yükselmesine, mâliyet artışlarından ötürü de, dış ticârette -ülkelerin çoğunlukla korumacı bir tavır almış olması sebebiyle- zaten güçleşmiş olan ihracat imkânlarının daha da azalmasına ve uzun dönemde -muhtemelen zâten bozuk olan- gelir dağılımının daha da bozulmasına yol açabilecektir. Kaldı ki, bütün ülkelerin ithâl malları yurtiçinde yapılacak üretimle ikame edebilme imkânı da bulunmamaktadır.

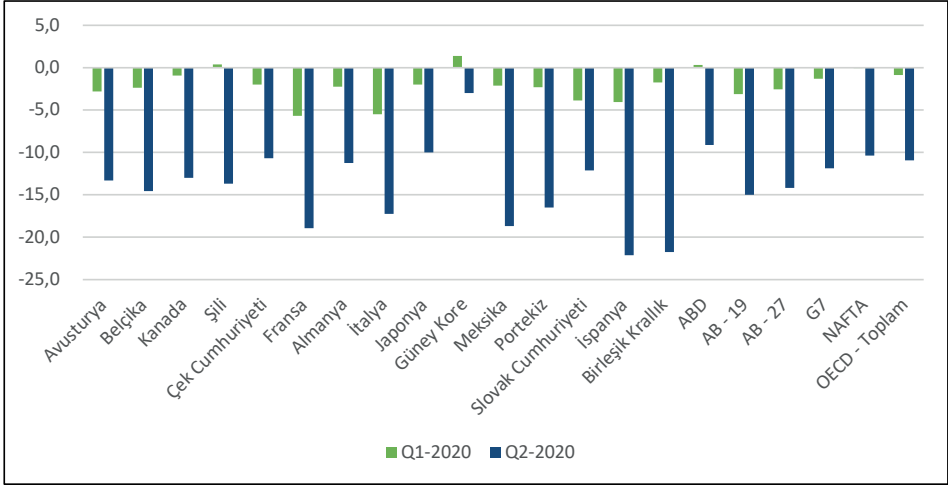
Dolayısıyla, ülkelerin, COVID-19 krizinin olumsuz etkilerini azaltmak amacıyla ekonomilerini dışa kapatarak, üretim ve istihdamdaki gerilemeyi durdurma stratejisini uygulamaları, kısa vâdeli bir pansuman tedbiri gibi görünmektedir. Soruna küresel boyutta çözümler üretilemediği takdirde, kısa vâdeli tedbirlerin uzun dönemde -gelişmiş ya da ge-

lişmekte olan ayırımı gözetmeksizin- bütün ülkelerin aleyhine sonuçlar doğurması ihtimâl dâhilindedir.

Öte yandan, kriz, günlük kullanıma yönelik sağlık/hijyen gereçleri gibi ürünlere olan talebin artmasını sağlamıştır. Kezâ, uzaktan çalışmanın yaygınlaşması, internet erişiminin öneminin daha da artması, bilgisayar, otomatik veri işleme cihazları vb. ürünlere olan talebi ciddi mânâda artırmıştır. Nitekim, Çin'in bu tür ürünlerdeki üretiminin, salgın döneminde % 30 oranında arttığı görülmektedir.¹⁷

GSYİH Birçok Ülkede 2020'nin İlk Yarısında Önemli Ölçüde Düştü:

COVID-19 kriziyle birlikte, birçok ülkede GSYİH önemli ölçüde daralmıştır. Daralma, yılın ilk çeyreğinde oldukça sınırlı olurken, salgının -beklenenin aksine- yılın ikinci yarısında hız kesmeden etkisini sürdürmesi sebebiyle, GSYİH'daki daralma önemli ölçüde artmış ve -Güney Kore gibi istisnai birkaç ülke dışında- % 10 – 22 arasında gerilemiştir (Grafik 3).



Grafik 3. Seçilmiş OECD üyesi ülkelerde 2020 Yılıının ilk yarısında GSYİH'daki değişim.¹⁸

OECD tarafından 2020 ve 2021 yılları için yapılan projeksiyonlara göre; üye ülkelerde, 2020 yılında, krizin tekrarlamaması durumunda, GSYİH'nın % 7,5 oranında azalması; krizin tekrarlamaması durumunda ise, GSYİH'daki azalmanın % 9,3 olarak gerçekleşmesi beklenmektedir. Her iki senaryoda da toparlanmanın yavaş ve kademeli olacağı ve toparlanma olsa dahi, 2021 yılı sonuna kadar toplam üretimin hâlâ kriz öncesi seviyesinin çok altında kalacağı; 2020 yılında ikinci bir dalgalanmanın yaşanmaması durumunda, 2021 yılında GSYİH

17 WTO/DTÖ, "Ticaret 2020'nin ilk yarısında hızla düşüyor", https://www.wto.org/english/news_e/pres20_e/pr858_e.htm

18 OECD İstatistikleri, <http://www.oecd.org/economy/outlook/statistical-annex/>; Erişim: 20.08.2020

büyümesinin % 4,8 olarak gerçekleşeceği; ikinci dalganın vuku bulması durumunda ise, büyüme oranının % 2,2 seviyesinde kalacağı öngörülmektedir.¹⁹

Öte yandan, birçok gelişmiş ekonomide COVID-19'un yol açtığı kriz sebebiyle, 2021 yılı sonuna kadar kişi başına gerçek gelir artışının beş yıl veya daha da öncesindeki değerlerin de altına düşebileceği tahmin edilmektedir.²⁰

Krizin etkisinin Euro Bölgesinde bulunan OECD üyesi ülkelerdeki etkilerinin daha şiddetli olduğu gözlenmektedir. Nitekim, bu ülkelerde, krizin tekrarlamaması durumunda, GSYİH'daki küçülmenin % 9,1 olacağı, ikinci bir COVID-19 dalgasının yaşanması durumunda ise GSYİH'nın % 11,5 oranında küçüleceği; buna karşılık, bahsekonu ülkelerde toparlanmanın diğer OECD üyesi ülkelere göre daha yavaş olacağı (Tek dalga senaryosunda, % 6,5; ikinci dalganın yaşanması durumunda ise, % 3,5), beklenmektedir.²¹

Kezâ, krizin, başlangıçta -daha çok ekonomik endişelerle- insanlar arasındaki teması azaltmaya yönelik önlemleri almakta geciken, bu sebeple de Mart ve Nisan ayında salgının etkilerini -Almanya, Güney Kore, Japonya gibi sıkı önlemler alan ülkelere kıyasla- daha fazla hisseden İtalya, Birleşik Krallık, Fransa ve ABD gibi ülkelerde daha etkili olduğu görülmektedir. Bu durum, "ekonominin olumsuz etkileneneği" varsayımından hareketle, sıkı önlemler almaktan kaçınmanın, yaşanan sağlık sorunlarını artırmasının yanı sıra, iktisâden de yarar getirmediğini, krizin insânî ve iktisâdî faturasının daha da ağırlaşmasına neden olduğunu ortaya koymaktadır.

COVID-19 Küresel Ticareti de Olumsuz Etkiledi:

Hem iç kısıtlamalar (iç seyahatlerin kısıtlanması, sokağa çıkma yasakları, sosyal hayatın kontrollü sürdürülmesi vb.) hem de dış kısıtlamalar (sınır kapanmaları, uluslararası uçuşları askıya alma işlemleri, vize kısıtlamaları vb.) 2020 Nisan ortasına kadar 183 ülkede 7 milyardan fazla insanı etkilemiştir.²²

Kezâ, hareket ve seyahat kısıtlamasına yönelik önlemler, turizm ve diğer hizmetleri ve küresel tedarik zincirlerini olumsuz yönde etkilemektedir.

Birleşmiş Milletler Ticaret ve Kalkınma Konferansı (UNCTAD) tarafından yapılan bir çalışmada, dünya emtia ticaretinde -geçen yılın aynı dönemine kıyasla- 2020'nin ilk çeyreğinde % 3'lük, ikinci çeyreğinde ise takriben % 27'lik bir düşüş yaşandığı görülmektedir. Anılan Kuruluş ayrıca, 2020 yılının tamamında uluslararası ticarete % 20'lik bir düşüş

19 OECD İstihdam Görünümü 2020: İşçi Güvenliği ve COVID-19 Krizi

https://www.oecd-ilibrary.org/sites/1686c758-en/1/3/1/index.html?itemId=/content/publication/1686c758-en&_csp_=fc80786ea6a3a7b4628d3f05b1e2e5d7&itemIGO=oecd&itemContentType=book#endnotea1z15

20 OECD İstihdam Görünümü 2020: İşçi Güvenliği ve COVID-19 Krizi

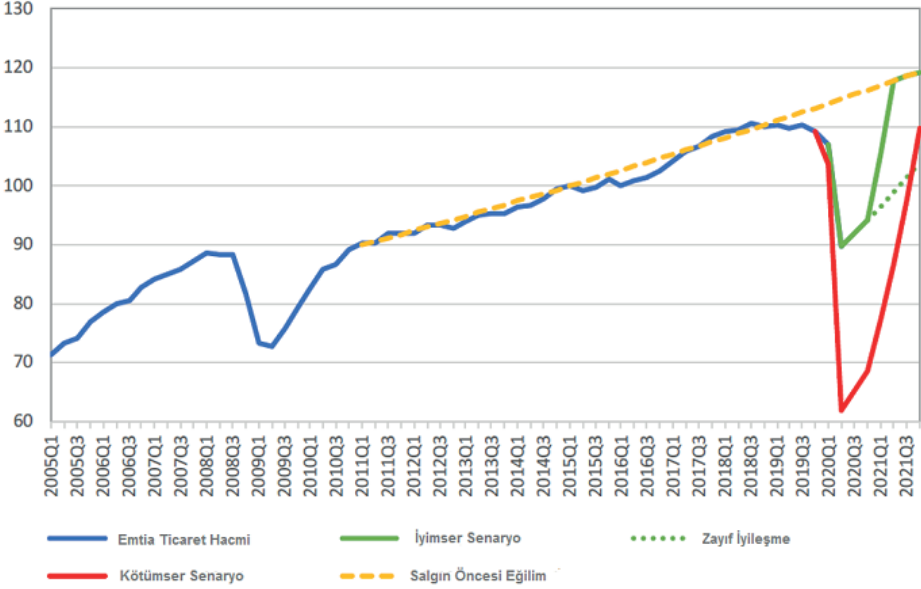
https://www.oecd-ilibrary.org/sites/1686c758-en/1/3/1/index.html?itemId=/content/publication/1686c758-en&_csp_=fc80786ea6a3a7b4628d3f05b1e2e5d7&itemIGO=oecd&itemContentType=book#endnotea1z15

21 OECD İstihdam Görünümü 2020: İşçi Güvenliği ve COVID-19 Krizi,

22 UNDP, "COVID-19 and Human Development: Assessing the Crisis, Envisioning the Recovery", http://hdr.undp.org/sites/default/files/covid-19_and_human_development_0.pdf

öngörmektedir. Hâlbuki COVID-19 salgını başlamadan önce, küresel ticaret hacmi 2019 sonundan itibaren mütevazı bir toparlanma işareti sergilemekteydi²³

Dünya Ticaret Örgütü (DTÖ) tarafından yapılan bir çalışmada ise, 2020 yılında dünya mal ticareti hacminin; iyimser senaryonun gerçekleşmesi durumunda % 13 oranında küçüleceği, kötümser senaryonun gerçekleşmesi durumunda ise, küçülmenin % 32'yi bulabileceği tahmin edilmektedir.²⁴ Aynı çalışmada, krizle mücadele kapsamında ülkelerin yaygın dış ticaret kısıtlamalarına başvurması durumunda, dünya mal ticaretinde toparlanmanın 2021 yılında da beklentilerin altında kalabileceği, belirtilmektedir.



Grafik 4. Dünya mal ticareti hacmi endeksi, 2005Q1-2021Q4 (Endeks, 2015 = 100).²⁵

Dünya ticaret hacmindeki daralmanın en önemli sebebi, kriz nedeniyle üretimin ve istihdamın düşmesidir. Kapanan ya da üretimini kısıtlayan işyerleri sebebiyle, sınai ürünlere olan talep azalırken, istihdam seviyesinin düşmesi de, işlerini kaybeden ya da kaybetme endişesi taşıyan tüketicilerin tüketim harcamalarını kısmalarına yol açmıştır. Geleceğin belirsiz olması, henüz iş ve gelir konusunda sorun yaşamayan insanları da harcama konusunda temkinli davranmaya sevk etmiştir. Öyle ki, devletler tarafından iktisadi faaliyet döngüsünün devam etmesini sağlamak amacıyla yapılan “doğrudan gelir aktarımı” türü desteklere rağmen, geleceğe ilişkin kaygıları devam eden tüketiciler harcamalarını kısma

23 UNCTAD, “Pandeminin Geniş Kapsamlı Etkisi”, <https://unctad.org/en/pages/newsdetails.aspx?OriginalVersionID=2423>

24 DTÖ, “Ticaret 2020'nin ilk yarısında sert bir şekilde düşüyor”, https://www.wto.org/english/news_e/pres20_e/pr858_e.htm

25 Kaynak: DTÖ / UNCTAD ve DTÖ Sekreterliği tahminleri, https://www.wto.org/english/news_e/pres20_e/pr858_e.htm (Erişim: 01.08.2020)

devam etmişlerdir. Nitekim, Stiglitz ve Rashid tarafından yapılan bir araştırmaya göre, ABD mevduat kurumlarında tutulan fazla rezervler Şubat ve Nisan arasında 1,5 trilyon dolardan 2,9 trilyon dolara, neredeyse iki katına yükselmiştir. Bu durum, ABD’de sunulan nakit teşviklerin tüketime değil banka hesaplarına aktığına²⁶; tüketicilerin gelecekte yaşanabilecek zorluklara karşın hazırlıklı olma isteklerinin hâlâ çok güçlü olduğuna işaret etmektedir. Aynı ihtiyatlı davranışın diğer ülkeler için de söz konusu olduğunu söylemekte beis yoktur.

Dünya ticaret hacmini olumsuz etkileyen hususlardan birisi de, krizin etkisiyle talepte oluşan daralmanın, emtia fiyatlarını da düşürmesidir. Özellikle petrolde, önceden yapılmış sözleşmeler gereği üretilen ürünlerin stoklama ve pazarlama sorunları, özellikle krizin zirve yaptığı Mart ve Nisan aylarında, fiyatlarda dramatik düşüşlere yol açmıştır.

2020 yılının ilk yarısında emtia fiyatlarındaki en yüksek düşüş -petrol fiyatlarındaki sert düşüşlerin de etkisiyle- Mart ayında gerçekleşmiştir (% 20). 2008 küresel mali krizi sırasında, bir önceki aya göre en fazla düşüş % 18,6 olmuştur ve o zaman, emtia fiyatlarında düşme eğilimi altı ay sürmüştü.²⁷

Emtia fiyatlarının düşmesi, söz konusu emtiaları girdi olarak kullanan ülkelerde üretim mâliyetlerinin düşmesine imkân vermektedir ki, bu durumun -alıcı konumundaki- ülkelerin ekonomilerine olumlu tesirlerinin olacağı muhakkaktır.

Keza, emtia fiyatlarındaki düşme, -özellikle Türkiye gibi- dış açık veren ülkelerde, ithalat hacminin düşmesi sebebiyle, ödemeler dengesine de olumlu etkide bulunacaktır.

Ancak, özellikle petrol ve doğal gaz gibi ürünlerde, bir yandan satılan miktarların, diğer yandan da satılan ürünlerin birim fiyatlarının düşmesi, ekonomisi büyük ölçüde söz konusu ürünlere bağımlı olan ülkelerin -gelirlerindeki azalmaya bağlı olarak- ithalatlarında kısıntıya gitmelerine sebebiyet verebilecektir. Bu gelişme, tabiatıyla, dünya ticaret hacmindeki daralmanın daha da artmasına yol açacaktır. Zira, başta doğal gaz ve petrol üreticileri olmak üzere, hammadde ihracatçısı ülkeler, gelişmiş ülkelerin ekonomileri için önemli bir pazar durumundadırlar.

Hammadde ihraç eden ülkelerin gelirlerindeki azalmanın konjonktürel olmaktan çıkarak, kalıcı/yapısal bir hüviyete bürünmesi durumunda, bu ülkelerin yalnız ithalat imkânları daralmakla kalmayacak, sosyal/siyasi yeni -ve uluslararası dengeleri sarsabilecek nitelikte- sorunlara da yol açabilecektir. Zira, ekonomileri büyük ölçüde petrol/doğal gaz ihracatına bağlı olan bu ülkeler umûmiyetle otoriter yönetimler tarafından yönetilmektedirler ve tabandan gelebilecek demokrasi/hukuk gibi taleplerin yaygınlaşmasını önlemek için, bir yandan entelektüel faaliyetleri sıkı bir denetim altında tutarken, diğer yandan da eğitim,

26 Stiglitz, Joseph E. AND Hamid Rashid, “Which Economic Stimulus Works?”, <https://www.project-syndicate.org/commentary/stimulus-policies-must-benefit-real-economy-not-financial-speculation-by-joseph-e-stiglitz-and-hamid-rashid-2020-06>, (Erişim: 12.06.2020)

27 UNCTAD, “Trade set to plunge as COVID-19 pandemic upends global economy”, https://www.wto.org/english/news_e/pres20_e/pr855_e.htm, (Erişim: 20.08.2020)

UNCTAD, “Yeni verilere göre COVID-19 küresel ticarete düşüşe işaret ediyor”, <https://unctad.org/en/pages/newsdetails.aspx?OriginalVersionID=2369>

sağlık, konut vb. konularda topluma önemli imkânlar sunulmaktadır. Yönetimin, toplumun uzun yıllardır alışmış/kanıksamış olduğu bu imkânları sağlama konusunda acze düşmesi, Arap Baharı olarak nitelenen olaylar sırasında da görüldüğü gibi, önemli toplumsal olayların önünü açabilecektir.

Dünya Bankası, OECD ve IMF gibi uluslararası kuruluşlar tarafından sürekli güncellenen araştırma raporlarında, -umûmiyetle- dünya ekonomisinin gidişatı konusundaki belirsizliğin önümüzdeki iki yıl boyunca süreceği vurgusu yapılmaktadır. Bu durumun önemli kanıtlarından birisi de bahis konusu kuruluşlar tarafından geleceğe ilişkin yapılan tahminlerde önemli farklılıkların bulunmasıdır (Tablo 2). Sözü edilen tahminlerde örtüşen husus ise, dünya ekonomisinde toparlanmanın 2022 yılından önce gerçekleşmesinin güç olduğudur.

Tablo 2. Dünya GSYİH ve ticareti için yapılan farklı tahminler.²⁸

	GSYİH		Ticaret Hacmi		Esneklik	
	(% değişim)		(% değişim)		(Oran)	
	2020	2021	2020	2021	2020	2021
DTÖ Ticaret Hacmindeki Değişim (Nisan 2020)						
İyimser Senaryo	-2,5	7,4	-12,9	21,3	5,3	2,9
Kötümser Senaryo	-8,8	5,9	-31,9	24,0	3,6	4,1
IMF Dünya Ekonomik Görünümü (Nisan 2020)	-3,0	5,8	-11,0	8,4	3,6	1,4
Dünya Bankası Küresel İktisadi Beklentiler (Mayıs 2020)	-5,2	4,2	-13,4	5,3	2,6	1,3
OECD Ekonomik Görünüm (Haziran 2020)						
İyimser Senaryo	-6,0	5,2	-9,5	6,0	1,6	1,1
Kötümser Senaryo	-7,6	2,8	-11,4	2,5	1,5	0,9

Öte yandan, birçok ülke tarafından, dış ticaretle ilgili mevzuat ve uygulamalarında, krizle mücadele kapsamında, ihtiyaç duyulan belirli malların (yüz maskeleri, eldivenler, önlükler, giysiler, dezenfektan preparatları, sabunlar, COVID-19 test kitleri ve reaktifleri ve viral taşıma ortamları vs.) ithalatını kolaylaştıran, buna karşılık sözü edilen türde mal-

28 Kaynak: DTÖ tarafından, Uluslararası Para Fonu, Dünya Bankası, Ekonomik İşbirliği ve Kalkınma Örgütü, ABD Federal Rezerv Bankası ve Avrupa Merkez Bankası verilerinden derlenerek hazırlanan bu tablo tarafımızdan yeniden düzenlenmiş ve özetlenmiştir.

Not: OECD ve IMF'den alınan GSYİH rakamları satın alma gücü paritesine göre, Dünya Bankası ve DTÖ rakamları ise cari fiyatlar üzerinden hesaplanmıştır. DTÖ ticaret hacmi rakamları mal ticaretini, diğer kuruluşlar mal ve hizmet ticaretini ifade etmektedir.

Esneklik, ticaretin gelir değişimlerine duyarlılığını ifade etmektedir.

zemeler ile bazı gıda maddelerinin ve kritik diğer maddelerin ihracatına kısıtlama getiren değişiklikler yapılmıştır.²⁹

Kezâ, salgının yayılmasını önlemek amacıyla konulan uluslararası seyahatlere yönelik kısıtlamalar da uluslararası ticaret hacminin gerilemesinde önemli etkenlerden birisi olmuştur.

Burada şu hususun tekrar vurgulanmasını gerekli buluyoruz; kötümser senaryonun gerçekleşmesi durumunda, dünya ticaretindeki gerileme Tablo 2’te yer verilen tahminlerden daha yüksek olabilecektir. Zira, özellikle gelişmiş ülkeler, 2008-09 küresel mâlî krizinden edindikleri tecrübelerle, COVID-19’un yol açtığı iktisâdî krizin derinleşmesinin ve daha tahripkâr olmasının önüne geçebilmek için, mâliye ve para politikalarını hızla devreye aldılar ve bu çerçevede hane halklarına doğrudan gelir desteği gibi uygulamalara başvurmak sûretiyle, özellikle temel mal ve hizmetlerde tüketimin belirli bir seviyede kalmasını sağlamaya çalıştılar. Hemen her ülke, imkânları nispetinde, benzer uygulamalarda bulundu. 22 Haziran 2020 târihi itibarıyla, COVID-19’un yol açtığı krizin üstesinden gelenebilmesi için dünyâ üzerindeki 193 ülke tarafından farklı şekil ve yöntemlerle yapılan yardım ve desteklerin parasal tutarı 10.949 milyar ABD Doları mertebesine yükselmiştir. Mart – Ağustos ayları arasında, GSYİH’ nın, Almanya % 40’ı, İtalya % 37,5’i, Japonya % 35,4’ü, Birleşik Krallık % 23’ü, Fransa % 18,8’i, ABD ise % 14,8’i kadar “COVID-19 desteği” uygulamıştır.³⁰ Ancak, krizin tahmin edilenden daha uzun sürebileceği endişesinin, tüketicileri daha temkinli olmaya, dolayısıyla imkânları yeterli olsa dahi harcamalarını kısıtmaya sevk ettiği görülmektedir. Keynes’in “likidite tuzağı” olarak tanımladığı bu durum sebebiyle, krizin beklenenden uzun sürmesi durumunda, üretim ve istihdamda çok daha dramatik düşüşlerin gerçekleşmesi şaşkırtıcı olmayacaktır. Bu tür bir gelişmenin önlenmesi için, devletler tarafından hane halklarına yapılacak yardımların miktarı kadar, yardımın şekli ve bu yardımların ne kadar süre daha yapılacağı/yapılabileceği konusunda toplumda oluşacak güven ya da güvensizliğin de etkili olacağı muhakkaktır.

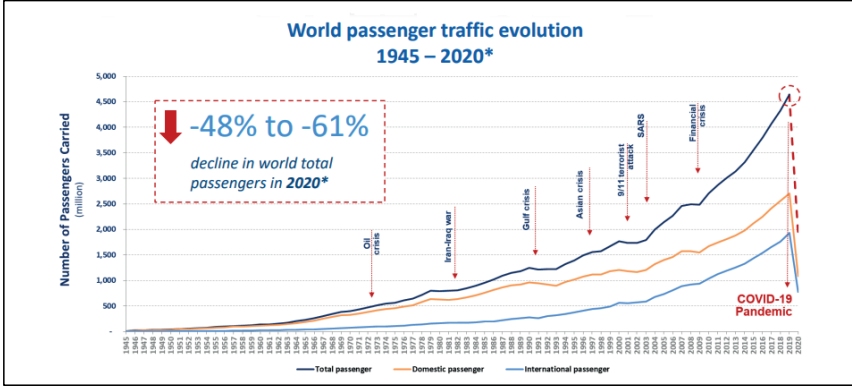
COVID-19 Havayolu Taşımacılığını Tarihinin En Derin Kriziyle Karşı Karşıya Bıraktı:

COVID-19 krizinin ortaya çıkmasıyla birlikte, ulusal ve uluslararası ulaşım konusunda getirilen kısıtlamalar ve insanların salgın nedeniyle bu konuda da daha temkinli hareket etmeleri sonucunda, havayolu taşımacılığında yolcu talebinde sert bir düşüş yaşandı. Uluslararası Sivil Havacılık Örgütü (ICAO) verilerine göre, Mart 2020 ayından itibaren, havayolu şirketlerinin sahip oldukları filolar neredeyse % 90 oranında âtlı durumda kal-

29 WTO/DTÖ, “COVID-19: Ticaret ve ticaretle ilgili önlemler”, https://www.wto.org/english/tratop_e/covid19_e/trade_related_goods_measure_e.htm

30 IMF, **Financial Monitoring Database of Country Financial Measures in Response to the COVID-19 Outbreak**, <https://www.imf.org/en/Topics/imf-and-covid19/>, Erişim: 20.08.2020

di.³¹ ICAO tarafından yapılan değerlendirmeye göre, COVID-19'un havacılık sektörüne küresel etkisi SARS, 11 Eylül 2001 terör saldırısı gibi olaylardan çok daha fazla oldu.³²



Grafik 5. Havayolu taşımacılığının tarihsel seyri (1945 – 2020).³³

Uluslararası Sivil Havacılık Örgütü (ICAO) tarafından yapılan araştırmalara göre, 2020 Ocak – Haziran döneminde, havayolu şirketleri tarafından sunulan koltukların yaklaşık yarısı (% 42 – 52) boş kaldı. 2020 yılının ilk beş ayında, havayolu şirketlerinin dünya genelindeki yolcu kaybı 5,8 milyara ulaştı (% 33,27). 2020 yılı Ocak – Haziran döneminde havayolu şirketlerinin gelir kaybı yaklaşık 170 milyar ABD Doları olurken, aynı dönemde kapasitesinin yarısı âtlı kalan havaalanı işletmelerinin gelir kayıpları da 97 milyar ABD Dolarına ulaştı. Havayolu taşımacılığının 2020 yılındaki toplam gelir kaybının ise, 319 ile 390 milyar ABD Doları arasında olması beklenmektedir.³⁴

Hava taşımacılığının durma noktasına gelmesi, havayolu şirketlerinden bir kısmını iflâs noktasına getirdi. Lufthansa³⁵ ve Air France³⁶ gibi köklü kuruluşların dahi, bu süreçte hükümetlerinden yardım almaya çalıştıkları gözlenmektedir.

Hava taşımacılığının sekteye uğraması, bir yandan bu sektörde faaliyet gösteren kuruluşların zor durumda kalmasına yol açarken, diğer yandan uzun mesafeli seyahatleri

31 UNCTAD-CCSA, "How COVID-19 is changing the world: a statistical perspective", <https://unstats.un.org/unsd/ccsa/documents/covid19-report-ccsa.pdf>, Erişim: 10.08.2020

32 ICAO, *Effects of Novel Coronavirus (COVID-19) on Civil Aviation: Economic Impact Analysis*, Montréal/Canada, 6 July 2020, Air Transport Bureau

33 Kaynak: Source: ICAO Air Transport Reporting Form A and A-S plus ICAO estimates.

34 ICAO, *Effects of Novel Coronavirus (COVID-19) on Civil Aviation: Economic Impact Analysis*,

35 Basına yansıyan haberlerde, koronavirüs krizi nedeniyle aylık kaybının 800 milyon Euro'yu bulduğu belirtilen şirketin iflâs etmesinin önüne geçilebilmesi için, Alman Devleti'nin anılan Şirkete % 25 oranında ortak olacağı, ancak sözkonusu hisseler karşılığında devlet tarafından şirkete aktarılacak kaynak tutarı üzerinde henüz uzlaşma sağlanmadığı, belirtilmektedir. (Bkz. DW, "Spiegel: Lufthansa'nın yüzde 25,1'i devletin olacak", 01.05.2020; DW, "Lufthansa'ya kurtarma paketi için geri sayım", 20.05.2020; Hürriyet, "Devlet desteği de yetmedi, 22 bin işçi çıkaracak", 06.08.2020).

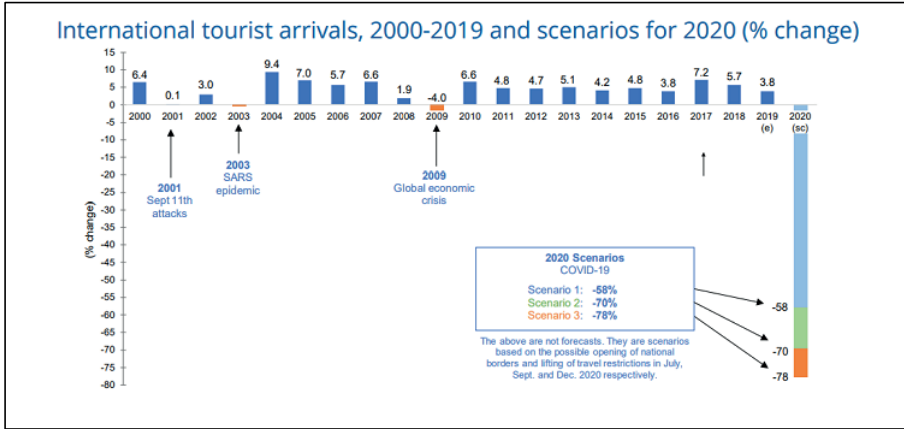
36 DW, "Air France'a 7 milyar euroluk devlet desteği", 04.05.2020

kısıtladığı için, turizm sektörünün yanı sıra, uluslararası ticâretin toparlanması yönündeki çabaları da olumsuz yönde etkileyebilecektir.

COVID-19'un En Çok Etkilediği Sektörlerden Birisi de Turizm Oldu:

COVID-19'un en çok etkilediği sektörlerden birisi de turizm oldu. Turizm sektörünün kayıpları, 11 Eylül 2001, SARS (2003) ve küresel ekonomik krizin (2008) etkilerinden çok daha yüksek olmuştur.³⁷ COVID-19 sebebiyle, birçok ülke, turistik seyahatlere tam ya da kısmî sınırlamalar getirmiştir. 2020 Ocak - Mayıs döneminde -önceki yılın aynı dönemine göre- turizm amaçlı uluslararası seyahatler % 55,9 oranında azalmıştır (Yaklaşık 300 milyon kişi). Azalma bilhassa Nisan ve Mayıs aylarında had safhaya çıkmıştır (Nisan, % 97 ve Mayıs % 98).

Dünya Turizm Örgütü (UNWTO) tarafından yapılan tespitlere göre, 2020 yılının tamamında, 850 milyon ile 1,1 milyar uluslararası turist kaybı yaşanacağı öngörülmektedir. Turizm hareketlerindeki keskin düşüş sebebiyle, turizmden elde edilen küresel ihracat gelirlerindeki kaybın 910 milyar ile 1,2 trilyon ABD doları arasında olması ve 100 ilâ 120 milyon arasında insanın işini kaybetmesi beklenmektedir. 2009 küresel mâlî krizinden buyana sürekli büyüme eğiliminde olan turizm sektörünün (Grafik 6), COVID-19 krizi sebebiyle hâlihazırda küresel anlamda 1950 yılından buyana en kötü dönemini geçirdiği kabul edilmektedir.³⁸



Grafik 6. 2000-2019 yılları arası uluslararası turist hareketleri ve 2020 yılına ilişkin tahminler.³⁹

37 UNWTO, "International Tourism and COVID-19", <https://www.unwto.org/international-tourism-and-covid-19>, Erişim: 01.08.2020

38 UNWTO "World Tourism Barometer May 2020 Special focus on the Impact of COVID-19" (Summary), <https://webunwto.s3.eu-west-1.amazonaws.com/s3fs-public/2020-05/Barometer%20-%20May%202020%20-%20Short.pdf>, (Erişim: 03.08.2020)

39 UNWTO, "World Tourism Barometer May 2020 Special focus on the Impact of COVID-19" (Summary)

Turizm sektöründe çalışanların önemli bir kısmı mevsimlik çalışmaktadır. Yılın geri kalan kısmında iş bulma imkânları zâten kısıtlı olan bu insanların kriz döneminde iş bulabilmeleri ise şüphesiz çok daha güç olacaktır.

Turizm sektörü birçok ülke için önemli bir gelir ve istihdam kaynağı olmasının yanı sıra, yine birçok ülkenin dış ödemeler dengesini tesis etmesinde en önemli vasıtalarından birisi konumundadır. Turizm sektörünün COVID-19 sebebiyle “çökme noktasına” gelmesi, bahis konusu ülkelerin cari açık vermelerine yâhut da var olan açıkların büyümesine sebebiyet verebilecektir. Kriz ortamında dış borçlanma yapma ve/veya dış yardım alma imkânları kısıtlı olan ülkeler için, belirtilen durum sebebiyle cârî dengeyi sağlamak güçleşecek ve bu durum döviz kurları üzerinde baskı oluşturarak, ekonomideki kırılganlığın artmasına yol açabilecektir.

COVID-19 Nedeniyle Alınan Önlemler Öğrencilerin Tamamına Yakınına Etkiledi:

UNESCO verilerine göre, bütün dünyada toplam öğrenci mevcudunun % 90’dan fazlası (1,6 milyar öğrenci), Mart 2020 ayından itibaren COVID-19’un yayılımının kontrol altına alınabilmesi için başvuru alan önlemlerden etkilenmiştir.⁴⁰

Dünyadaki ülkelerin önemli bir kısmında, pandemi döneminde, ülke genelindeki okulların tamamında eğitime ara verilirken, -Avustralya, İzlanda, İsveç, ABD ve Rusya gibi- az sayıdaki ülkede yalnızca bazı bölgelerdeki okullar kapatılmış, diğer bölgelerde -virüsün yaygınlaşmasını önleyecek tedbirlerin alınması kaydıyla- okulların eğitim faaliyetleri devam etmiştir.⁴¹

Salgın nedeniyle ülkelerin önemli bir kısmında yüz yüze eğitime ara verilmesi, uzaktan eğitimi zorunlu kılmıştır. Yakın gelecekte, bütün ülkelerde, uzaktan eğitimin bir “iktisâdî iş kolu” hâline gelmesi muhtemeldir.⁴² Bu uygulama, geçiş döneminde başvuru alabilecek yegâne yol gibi görünmekte ise de, pek çok sorunu da beraberinde getirmiştir. Uzaktan eğitimin niteliği ayrı bir tartışma konusu olmakla birlikte, her ikisi de çalışan ebeveynlerin çocuklarının denetimsiz kalması; uzaktan eğitim hizmetinden yararlanabilmek için kesintisiz internet bağlantısı ile bilgisayar vb. cihazlara ihtiyaç duyulması, özellikle düşük gelirli kesimler için önemli güçlükler doğurmuştur. Okul ve ailenin denetim ve gözetiminden mahrum kalan öğrencilerden bazılarının şiddete mâruz kalması, madde kullanımı gibi istenmeyen alışkanlıklar edinmeleri de söz konusu olabilecektir. Gelişmiş ülkelerin çoğunda, sosyal güvenlik sistemi ve/veya ailelere yapılan doğrudan gelir desteği gibi uygulamalar bahsedilen sorunların -şimdilik- katlanabilir seviyelerde kalmasını sağlamış olsa da, krizin olumsuz etkilerini gidermek için gerekli kaynaklara sahip olma-

40 UNESCO, “COVID-19 Eğitim Üzerindeki Etkisi”, <https://en.unesco.org/covid19/educationresponse>, Erişim: 03.08.2020

41 UNESCO, “COVID-19 Eğitim Üzerindeki Etkisi”,

42 TEZEL, Özden; “Koronavirüs Sürecinin Hızlandırdığı Dijitalleşme Bağlamında Uzaktan Eğitim”, <https://www.kirmizilar.com/tr/index.php/guncel-yazilar/5139-koronavirus-surecinde-hizlanan-dijitallesme-baglaminda-uzaktan-egitimin-gelecegi>, Erişim: 10.07.2020

yan ülkelerde, bahsedilen sorunlara kalıcı çözümler üretilebilmesi büyük zorluklar içermektedir.

Birleşmiş Milletler Kalkınma Programı (UNDP) İnsani Gelişme Raporuna göre, okulların kapalı olması ve çevrimiçi eğitime erişimde büyük farkların bulunması nedeniyle, düşük insani gelişme kategorisindeki ülkelerde, ilköğretim çağındaki çocukların % 86'sı fiilen eğitim dışı kalmış durumdadır. Oysa ki bu oran, çok yüksek insani gelişme kategorisindeki ülkelerde yalnız % 20 düzeyindedir.⁴³

UNESCO tarafından gerçekleştirilen bir çalışmaya göre, COVID-19 nedeniyle eğitime ara vermek zorunda kalan öğrencilerden -okul öncesinden yüksek öğrenime kadar- 24 milyonun, salgın sona erse de, eğitimlerini temelli bırakmak zorunda kalabileceklerine dikkat çekilmektedir.⁴⁴ Zira, krizle mücadele için millî kaynakları yetersiz kalan ülkelerde, salgın nedeniyle eğitime ara veren öğrencilerden bir kısmının, ebeveynleri de işlerini kaybettiklerinden, ailenin yaşamını sürdürebilmesi için eğitimlerini yarıda bırakarak çalışmaları gerekeceği tahmin edilmektedir.

UNESCO Genel Direktörü Audrey Azoulay, salgından sonra -özellikle düşük ve alt orta gelirli kesimlere mensup- öğrencilerin eğitimlerinin kesintisiz biçimde sürdürülebilmesini sağlayacak 2030 Eğitim Sürdürülebilir Kalkınma Hedefine (SDG4) ulaşmak için gereken finansman tutarının 148 milyar ABD Doları seviyesinde olduğunu açıklamıştır.⁴⁵ COVID-19 krizinin daha da ağırlaşmasına yol açtığı pek çok sorunla baş etmek durumunda olan gelişme yolundaki ülkelerin mühim bir bölümünün, nitelikli ve sürdürülebilir bir eğitim sisteminin kısa zamanda tesisi için gereken bu ağır finansman yükünü karşılamakta zorlanacakları şüphesizdir.

COVID-19, öğrenmede sürekliliğin sağlanması için teknolojinin ne kadar önemli olduğunun daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır. Bu bağlamda dijital çözümlerin artırılması, kurumsal öğrenme modellerinin ve araçlarının yeni dönemin gereklerine uygun şekilde geliştirilmesi, kaynaklara ve eğitim materyallerine ulaşmada eşitliğin sağlanması, dezavantajlı toplum kesimlerine mensup öğrencilerin de sunulan imkânlardan gerektiği biçimde yararlanmasını mümkün kılacak şekilde kapsayıcı çözümler üretilmesi, özellikle de COVID-19 sürecinde başvurulan en etkili eğitim yöntemi olan uzaktan eğitim imkânından geniş bir kesimin yararlanabilmesi için "kaliteli/kesintisiz internet bağlantısı" ile bilgisayar vb. cihazları edinme imkânlarının artırılması gerekmektedir.

43 UNDP, **Düze Çıkışın Ötesi: 2030'a Doğru**; https://www.tr.undp.org/content/turkey/tr/home/library/corporatereports/Response_2P0.html, Erişim: 01.07.2020

44 UNESCO, **"BM Genel Sekreteri eğitim felaketi konusunda uyardı"**, <https://en.unesco.org/news/secretary-general-warns-education-catastrophe-pointing-unesco-estimate-24-million-learners-0> ; Erişim: 03.08.2020

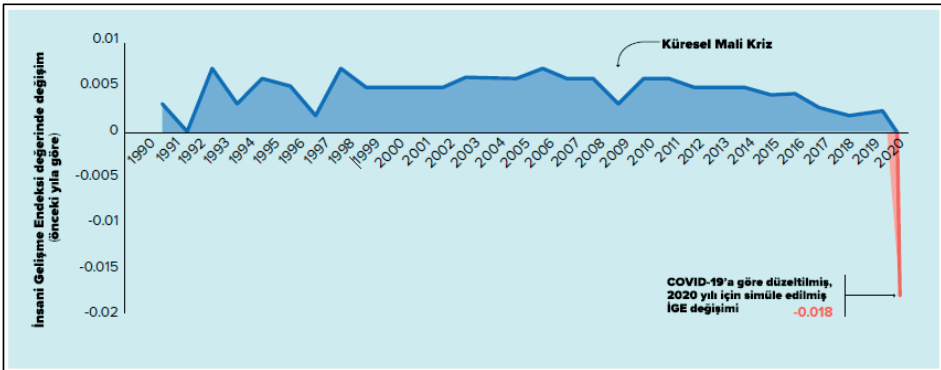
45 UNESCO, **"BM Genel Sekreteri eğitim felaketi konusunda uyardı"**, <https://en.unesco.org/news/secretary-general-warns-education-catastrophe-pointing-unesco-estimate-24-million-learners-0> ; Erişim: 03.08.2020

Özellikle kaynak sıkıntısı çeken gelişmesini henüz tamamlamamış ülkelerin yukarıda bahsedilen çözümleri üretebilmeleri ve uygulayabilmeleri için dış kaynağa ve danışmanlık hizmetlerine ihtiyaç duyacakları muhakkaktır. Dünya Bankası ve IMF gibi -uluslararası ekonomik sistemin istikrarlı bir şekilde sürdürülmesi aslı görevleri arasında yer alan- kuruluşların, konunun insânî boyutunun yanı sıra, uluslararası sistemin yakın zamanda sürdürülebilir şekilde istikrar kazanabilmesi için, imkânları yetersiz ülkelerin eğitim yatırımlarını finanse edebilmeleri konusunda da daha fazla inisiyatif almaları gerektiği açıktır.

COVID-19 Nedeniyle Bütün Toplumlar Refah Kaybına Uğradı:

COVID-19'un yol açtığı kriz sebebiyle, İnsânî Gelişmişlik Endeksi, 1990 yılından bu yana en düşük seviyesine inmiştir.⁴⁶ UNDP verilerine göre, 2020 yılında 100 milyon insan daha aşırı yoksulluğa sürüklenmiştir.⁴⁷

İnsani Gelişme Endeksi (İGE)⁴⁸ ülkeler için ortalama insan ömrü, okuryazar oranı, eğitim ve sağlık hizmetleri ile internete erişim imkânları, kişi başına gelir gibi kıstaslara göre hazırlanan bir ölçümdür. Bu endeks, bir ülkenin toplum refahı ve gelişmişlik seviyesinin (gelişmiş, gelişmekte olan ya da gelişmemiş) belirlenmesi bakımından önemlidir. Söz konusu endeks, aynı zamanda, iktisâdî gelişmelerin toplumsal refahı ne ölçüde etkilediğinin belirlenmesini de sağlar.



Grafik 7. İnsânî Gelişmişlik Endeksi (1990 – 2020).⁴⁹

46 UNDP, “COVID-19 and Human Development: Assessing the Crisis, Envisioning the Recovery”, http://hdr.undp.org/sites/default/files/covid-19_and_human_development_0.pdf

47 UNDP, **Düze Çıkışın Ötesi: 2030'a Doğru**; https://www.tr.undp.org/content/turkey/tr/home/library/corporatereports/Response_2P0.html (Erişim: 01.07.2020)

48 İnsani Gelişme Endeksi ilk olarak 1990 yılında Pakistanlı iktisatçı Mahbub ul Haq tarafından geliştirilmiştir ve 1993 yılından bu yana Birleşmiş Milletler Gelişme Programı tarafından yıllık İnsani Gelişme Raporu'nda sunulmaktadır. (Bkz. İnsani Gelişme Vakfı (İngev), “İnsani Gelişme Nedir?”, <https://ingev.org/hakkimizda/insani-gelisme-nedir/>, Erişim: 20.08.2020)

49 UNDP, **Düze Çıkışın Ötesi: 2030'a Doğru**; https://www.tr.undp.org/content/turkey/tr/home/library/corporatereports/Response_2P0.html (Erişim: 01.07.2020)

COVID-19 krizi sebebiyle çok sayıda insanın işini kaybettiği ve düzenli gelir imkânından mahrum kaldığı, buna bağlı olarak tüketim harcamalarının kısıldığı, orta ve yüksek gelirli insanların dahi harcamalarını temkinli yapma gereği hissettiği bir ortamda, insani gelişmişlik/toplumsal refah konusunda geriye gidişin olması tabiidir.

Yaşanan krizin, bütün ülkelerde dezavantajlı kesimlerin durumunun daha da ağırlaşmasına yol açtığı ve bu kesimin nüfusun geneli içindeki yüzdesinin artması ihtimalini güçlendirdiği bir vakıdır. Nitekim, Dünya Gıda Programına göre, kriz sebebiyle âniden ortaya çıkan gıda güvensizliği ile karşı karşıya olan insanların sayısı, araştırmaya dâhil edilen 55 ülkede 130 milyon kişiyi bulabilecektir. Araştırmanın kapsamı 70 ülkeyi kapsayacak şekilde genişletildiğinde, COVID-19 öncesinde “yetersiz beslenme” sorunu bulunmayan insanların ¼’ünün -kriz sebebiyle- söz konusu sorunu yaşama ihtimâlinin yüksek olduğu tahmin edilmektedir.⁵⁰

Kaldı ki, COVID-19 sebebiyle yaşanan kriz, yalnızca dar gelirli kesimleri ilgilendirmekte, orta ve üst gelir guruplarının refahını ve toplumsal istikrarı da tehdit etmektedir. COVID-19’un yol açtığı iktisâdî kriz sebebiyle işsiz, evsiz ve temel ihtiyaçlarını karşılamak için yeterli gelir imkânlarından mahrum kalan insanların oranı katlanılabilir seviyelerin üzerine çıktığında, bu durum “zincirleme etki” ile yaygın iflaslara, işyeri kapanmalarına ve dolayısıyla toplumun bütün kademelerinde sosyal ve iktisâdî buhranlara yol açabilecektir. Bu yüzdendir ki, bütün ülkeler, imkânlarını zorlayarak, toplumun bütün kesimlerinin hayatını -asgarî geçim standartlarının altına düşmeden- idâme ettirebilmesini temin edecek yardımların devlet eliyle ve karşılıksız olarak yapılmasını sağlamaya çalışmaktadır. Ne var ki, henüz gelişmesini tamamlayamamış birçok ülke krizin olumsuz etkilerini kendi imkânlarıyla giderme imkânından mahrum bulunmaktadır.

COVID-19 ile Mücadele ve Devlet Yardımları:

COVID-19’un yol açtığı insanî ve iktisâdî krizin olumsuz etkilerinin giderilebilmesi için, devletler ve uluslararası kuruluşlar tarafından çeşitli yardım programları uygulanmaktadır. IMF tarafından yapılan derlemeye göre, 12 Haziran 2020 târihi itibâriyle 193 ülke tarafından çeşitli şekillerde yapılan yardımların toplam tutarı 10.949 milyar ABD Dolarına ulaşmıştır. Bu rakamın yaklaşık % 93’lük kısmı G-20 ülkelerine aittir. Dünyanın en gelişmiş 10 ekonomisi COVID-19 ile mücadeleye GSYİH’nın yaklaşık % 20’sini tahsis ederken, Dünyanın ikinci en gelişmiş 10 ülkesinde bu oran % 5,74 seviyesindedir. Yükselen ekonomilerde de devlet yardımları bu orana yaklaşırken (% 5,6), düşük gelirli gelişmekte olan ekonomilerde devlet yardımlarının GSYİH içindeki payı % 2 civarında kalmıştır.⁵¹

COVID-19 ile mücadele için ayrılan kaynaklar sürekli yetersiz kaldığından gerek ülkelerin gerekse uluslararası kurum ve kuruluşların mütemediyen yeni kaynak arayışında oldukları gözlenmektedir.

50 UNDP, “Charting pathways out of multidimensional poverty: Achieving the SDGs”, http://hdr.undp.org/sites/default/files/2020_mpi_report_en.pdf, Erişim: 12.08.2020

51 IMF, “Database of Country Fiscal Measures in Response to the COVID-19 Pandemic”, <https://www.imf.org/external/datamapper/FM-covid19.pdf>, Erişim: 10.08.2020

Tablo 3. Seçilmiş ülkelerde COVID-19 sebebiyle yapılan devlet yardımları (2020).⁵²

	Nakit Dışı destekler		Nakdi destekler		Yardım Toplamı		Kişi Başına Yardım
	Milyar \$	GSYİH %	Milyar \$	GSYİH %	Milyar \$	GSYİH %	\$
ABD	2.443,0	12,3	510,0	2,6	2.953,0	14,8	8.883
Bangladeş	3,4	1,0	0,0	0,0	3,4	1,0	20
Brezilya	86,2	6,5	71,3	5,4	157,5	11,9	743
Çin	625,1	4,1	80,3	0,5	705,4	4,6	500
Etiyopya	1,7	1,8	0,6	0,6	2,3	2,5	23
Almanya	332,2	9,4	1.114,7	31,5	1.446,9	40,9	17.582
Hindistan	35,6	1,2	144,7	4,9	180,3	6,1	131
İtalya	60,1	3,5	582,8	34,0	642,9	37,5	10.376
Japonya	551,1	11,3	1.168,8	24,0	1.719,9	35,4	13.831
Nijerya	1,8	0,4	0,0	0,0	1,8	0,4	9
Rusya	25,7	1,9	14,6	1,1	40,4	2,9	276
Türkiye	1,7	0,2	63,3	9,1	64,9	9,4	795
Birleşik Krallık	154,6	6,2	423,5	16,9	578,1	23,0	8.612
Vietnam	3,7	1,1	0,5	0,1	4,2	1,2	44

Devletler tarafından yapılan nakit dışı destekler, sağlık hizmetleri ile devlet tarafından vazgeçilen, azaltılan veya ertelenen kanuni yükümlülükler, krizin olumsuz etkilediği sektör ve bölgelerde kamu yatırımlarının artırılması gibi kalemleri içermektedir. Nakit destekler ise, işletmelere kamu işbirliği vb. yollarla öz sermaye aktarımı yapılması, uygun şartlarda kredi verilmesi, varlık alımı yapılması, ailelere doğrudan gelir desteği sağlanması, özek sektörün vadesi gelen kredilerinin devlet tarafından karşılanması, istihdamı sürdürmeleri için işletmelere nakit destek sağlanması gibi kalemlerden oluşmaktadır.

COVID-19 sebebiyle yapılan muayene ve tedavi giderleri umûmiyetle devletler tarafından karşılanmaktadır. Kapsayıcı sağlık ve sosyal güvenlik sisteminin olmadığı ülkelerde bu konu önemli bir sorun teşkil etmektedir. Gelişmiş ülkelerde yaygın olan özel sigorta şirketleri “salgın” niteliğindeki sağlık sorunlarını genellikle “kapsam dışı” kabul ettiklerinden, test, tahlil ve tedavi giderlerinin kamu tarafından karşılanması zorunluluk hâline gelmiştir. Düşük gelirli ülkelerin çoğunda ise, özel sağlık hizmetlerinin yanı sıra, sağlık/sosyal güvenlik şemsiyesinin yetersiz olması; Kezâ söz konusu ülkelerin mâlî imkânlarının kısıtlı olması, COVID-19 ile mücadelede önemli bir sorun oluşturmaktadır.

⁵² Tablo, şu kaynaklardan yararlanılarak, tarafımızdan oluşturulmuştur. Bkz. IMF, “Database of Country Fiscal Measures in Response to the COVID-19 Pandemic”, <https://www.imf.org/external/datamapper/FM-covid19.pdf> , Erişim: 10.08.2020; IMF, WB, Nüfus İstatistikleri, <https://databank.worldbank.org/home.aspx>, Erişim: 10.08.2020,

Devlet yardımlarının miktarının, COVID-19 ile mücadelede başarıyı doğrudan etkileyen bir faktör olmadığı görülmektedir. Gerek toplam, gerekse kişi başına devlet yardımı miktarının nispeten yüksek olduğu ABD, Birleşik Krallık, İtalya, İspanya, Fransa gibi ülkeler, aynı zamanda krizin en yoğun yaşandığı ülkeler arasındadır. Bangladeş, Hindistan, Etiyopya ve Nijerya gibi nüfusun çok, COVID-19 ile mücadeleye ayrılacak kamu kaynaklarının nispeten yetersiz olduğu ülkelerde krizin etkilerinin daha ağır yaşandığı görülmekle birlikte, sağlıklı bir değerlendirme yapabilmek için güvenilir istatistikî bilgilere de ihtiyaç duyulmaktadır.

Yılın ilk dokuz ayı sonunda edinilen tecrübeler, COVID-19 ile mücadelede “korunma yöntemlerinin” disiplinli bir şekilde uygulanmasının çok daha önemli olduğunu ortaya koymuş bulunmaktadır. Almanya, Japonya, Singapur, Güney Kore gibi ülkeler bu durumun en önemli örnekleri olarak gösterilebilir.

COVID-19 ile mücadele en fazla üzerinde durulan konu, bir yandan virüsün yayılım hızını düşürmek için korunma/kapanma tedbirleri alınırken, aynı zamanda da toplumda -sağlık, eğitim, beslenme ve barınma gibi- temel ihtiyaçlar başta olmak üzere, tüketim düzeyinin belirli bir seviyede tutulmasının sağlanmasıdır. Aksi takdirde, üretim-tüketim zincirinin bir anda kırılması gibi -etkileri çok vahim olabilecek- bir sonuçla karşılaşılması söz konusu olabilecektir. Bu sebeple, belirtilen amaca ulaşılabilmesi için, devlet yardımlarının, işini ve/veya geçim imkânlarını kaybeden bireylerin/ailelerin -sosyal güvenlik sistemi kapsamına dâhil olup olmadıklarına bakılmaksızın- temel ihtiyaçlarını karşılayacak miktarda, ilgili ay içinde harcanması kaydıyla ve belirli bir süre ile mukayyet olmaksızın -kriz sona erinceye kadar bu yardımların devam edeceği konusunda, hem yardımcı alanlara, hem de onlarla ilişkili kişi ve kurumlara güvence verecek şekilde- yapılandırılması ve uygulanması büyük önem arz etmektedir.

Kriz nedeniyle yapılacak yardımlar için gerekli kaynakların “daha büyük sorunlara yol açmayacak şekilde” sağlıklı yollarla temini de büyük önem taşımaktadır. Günümüzde bütün toplumlar/devletler, şu tür sorunlarla karşı karşıya bulunmaktadır; salgının yol açtığı sağlık sorunları, talep yetersizliği sebebiyle üretim ve istihdamın makroekonomik dengeleri sarsacak oranlarda düşmesi, toplumun önemli bir kısmının düzenli ve yeterli geçim imkânlarından mahrum kalması, devletlerin “insânî bir krizi önlemek ve ekonominin çarklarını işler hâlde tutabilmek” için ihtiyaç duydukları mâlî kaynakların temini ve ulusal/uluslararası ekonomideki kriz sebebiyle devletlerin sağlıklı/güvenilir gelir imkânlarının büyük ölçüde ortadan kalkmış olması...

Ulusal/uluslararası ekonominin daralması, -istisnâî durumdakiler hâric- zincirleme olarak bütün sektörlerde üretimin ve dolayısıyla istihdamın düşmesine yol açmaktadır. Bu durum, tabiatıyla, devletin vergi gelirlerini de düşürmektedir. Devletin -en güvenilir ve aslı gelir kalemi olan- vergiler yoluyla gelir elde etme imkânı kısıtlanırken, krizin olumsuz etkilerini gidermek amacıyla yapması gereken yardımlar ve diğer harcamalar (COVID-19 sebebiyle artan sağlık harcamalarını bu bapta özellikle belirtmek gerekir) sebebiyle, giderleri artmaktadır. Bir insanın -büyük bir tâlihsizlik eseri olarak- aynı zamanda hem böbrek ve hem de şeker (diyabet) hastası olmasını andıran bu durum, sorunun çözümünü güçleştirmektedir. Gelirleri azalırken harcamaları artan devletin, gelir-gider

arasındaki açığı kapatmak için başvurabileceği dört ana yöntem bulunmaktadır; yeni vergiler konulması ve/veya mevcut vergilerin oranlarının/miktarlarının artırılması, varlık satışı, borçlanmak ve/veya para arzını artırmak... İçinde bulunduğumuz ortamda, uygun şartlarda (uzun vadeli, düşük faizli) borçlanma ve “varlık satışı (özelleştirme vs.)” yapabilmek imkânları kısıtlıdır. Mevcut vergilerin dahi tahsilinde güçlük çekilen bir ortamda, yeni vergilerin konulmasının ve/veya mevcut vergilerin oranlarının/miktarlarının artırılmasının fiiliyatta bir yararı olmadığı gibi, bu vergilerin tahsili konusunda yapılacak zorlamaların ekonomideki daralmayı daha vahim hâle getirmesi, büyük güçlüklerle faaliyetini sürdürmeye çalışan işletmelerin de faaliyetlerini tatil etme yoluna gitmesi kuvvetle muhtemeldir. Petrol ve doğal gaz gibi olağanüstü gelir kaynakları bulunmayan gelişmekte olan ülkelerin durumu daha da müşkûldür.

Kriz sebebiyle ortaya çıkan bütçe açığının, para arzını artırmak sûretiyle karşılanması, şu an ülkelerin önemli bir kısmının en fazla başvurduğu yöntemdir. Bu konuda öncülük Amerikan Merkez Bankası’na (FED) aittir. Nitekim, Ağustos 2018 ayında M1 para arzı 3.686,4 milyar ABD Doları iken, özellikle COVID-19 krizinin ağırlığının hissedilmeye başlandığı Şubat 2020 târihinden itibaren FED para arzını muazzam bir şekilde artırmaya başlamış ve Temmuz 2020 itibarıyla M1 para arzı -% 69,14 artışla- 5.329,0 milyar ABD Dolarına ulaşmıştır.⁵³ Aynı süreçte Avrupa Merkez Bankası da -daha mutedil olmakla birlikte- 2020 yılının ilk yedi ayında M1 para arzını % 13,5 oranında artırmıştır. Söz konusu oran, 2018 yılında % 6,5 ve 2019 yılında da % 8 civarında bulunmaktaydı.⁵⁴

Para arzının “olağan dışı” artırılması, -ABD gibi- parası “rezerv para” niteliğinde olan ülkeler için çok fazla sorun teşkil etmezken, “millî parası ile borçlanma imkânı bulunmayan” ülkelerde para arzının “olağandışı” artırılması “millî paranın gelecekteki değerine ilişkin” endişeleri gündeme getirdiğinden, kriz nedeniyle zâten zayıflamış olan ekonominin kırılma noktasını daha da ileri boyutlara taşımaktadır. Geleceğe ilişkin bu belirsizlik milli ekonomiye/paraya olan güveni sarstığı için, döviz kurları üzerinde baskı oluşturmaktadır, kriz nedeniyle yaşanan sorunların yanısıra ödemeler dengesinin sağlanması da güçleşmektedir. Türkiye’de olduğu gibi, üretimin ve ihracatın ithalâta bağımlılığının yüksek olması durumunda ise, döviz kurlarındaki artış üretim mâliyetlerinin artmasına sebebiyet vererek, enflasyonun yükselmesine ve ihracat imkânlarının daralmasına yol açmaktadır.

Para arzını sürekli artırmanın başka mahzurları da olacaktır. Krizin mâkûl bir süre içinde kontrol altına alınamaması ve kapanan işyerlerinin yeniden faaliyetine başlayamaması durumunda, olağan dışı para arzından kaynaklanan talep fazlası üretimle karşılanamayacağından, enflasyonun yükselmesi kaçınılmaz olacaktır. Bu durum, kriz nedeniyle işlerini kaybeden, düzenli bir gelir imkânı bulunmayan kesimlere mensup insanların hayatını idâme ettirmesini zorlaştıracak ve toplumsal olaylara zemin hazırlayabilecektir.

53 FED, “**Money Stock Measures**”, <https://www.federalreserve.gov/releases/h6/current/default.htm>, Erişim: 16.08.2020

54 ECB, “**Monetary developments in the euro area: July 2020**”, <https://www.ecb.europa.eu/press/pr/stats/md/html/ecb.md2007~f2ccd1ad35.en.html>, Erişim: 27.08.2020

Pek çok ülkenin, bu krizi kendi imkânlarıyla aşma kudretinin bulunmadığı anlaşılmıştır. Bu durum yalnız gelişmekte olan ve/veya gelişme düzeyi çok düşük ülkeler için değil, “gelişmiş” kabul edilen bâzi ülkeler için de geçerlidir. Nitekim, krizin ilk dönemlerinde İtalya ve İspanya krizle mücadelede büyük zorluk çekmişler ve üyesi oldukları AB’nden acil yardım talebinde bulunmuşlardır. Uluslararası yardımlaşma konusu, mâlî imkânları kısıtlı ülkeler için çok daha büyük önem taşımaktadır. Bu çerçevede, IMF, AB, Dünya Bankası gibi kuruluşların çeşitli yardım senaryoları geliştirdikleri görülmektedir.

IMF, 16 Mart 2020 tarihinde, COVID-19 ile mücadele kapsamında üye ülkelere 1 trilyon dolara kadar borç verebileceğini açıklamıştır.⁵⁵ Krizin boyutlarının büyüdüğünün görülmesi üzerine, bu defa IMF 15 Nisan 2020 tarihinde, COVID-19 krizi sebebiyle ekonomisinde önemli ölçüde bozulma⁵⁶ meydana gelen ve/veya borçlarını ödemekte zorlanan üye ülkelere iki yıl içinde toplam 1,4 trilyon ABD Doları kaynak aktarmaya çalışacağını açıklamıştır.⁵⁷ IMF tarafından COVID-19 salgınının ekonomik etkisiyle karşı karşıya olan üye ülkelere yapılan mâlî yardım ve borç servisi yardımı 2 Eylül 2020 tarihi itibarıyla 87,9 milyar ABD Doları olarak gerçekleşmiştir. Bu kapsamda 80 ülkeye yardım yapılmıştır.⁵⁸

COVID-19 ile mücadele için Mart 2020 ayında 750 milyar € tutarında bir yardım paketi açıklayan⁵⁹ Avrupa Merkez Bankası (ECB), bu tutarın yeterli olmayacağını anlaşılmaması üzerine, Pandemi Acil Satın Alma Programının (KEPP) tutarını 1.350 milyar Euro’ya yükseltmiştir.⁶⁰ ECB Nisan ayında belirli şartları karşılayan bankalara uygulanacak faiz oranının -1’e kadar düşürülebileceğini de açıklamıştır.⁶¹ Üye ülkelerden gelen yardım taleplerini görüşmek üzere Temmuz 2020 ayında toplanan AB liderleri, toplam tutarı 1.824,3 milyar Euro olan bir kurtarma paketini kabul etmiştir.⁶²

Dünya Bankası Nisan 2020 ayında, gelişmekte olan ülkelerin salgının olumsuz etkilerini ortadan kaldırmak için yürüttükleri mücadeleye destek vermek amacıyla, 15 ay içerisinde söz konusu ülkelere -50 milyarlık kısmı hibe, geri kalan kısmı oldukça uygun şartlarda tasarlanmış kredi olmak üzere- 160 milyar ABD Doları tutarında kaynak sağ-

55 IMF, “**The IMF is able to lend about \$1 trillion to its member countries**”, <https://www.imf.org/en/About/infographics/imf-firepower-lending> , Erişim: 10.08.2020

56 Önemli ekonomik bozulma şu şekilde tanımlanmaktadır; (i) reel GSYİH’de kümülatif yüzde 10’luk bir kayıp, veya (ii) GSYİH’nin en az yüzde 10’una eşdeğer bir kümülatif gelir kaybı ve harcamalarda artış.

57 IMF, “**Catastrophe Containment and Relief Trust**”, <https://www.imf.org/en/About/Factsheets/Sheets/2016/08/01/16/49/Catastrophe-Containment-and-Relief-Trust> ; Erişim: 10.08.2020

58 IMF, “**COVID-19 Financial Assistance and Debt Service Relief**”, <https://www.imf.org/en/Topics/imf-and-covid19/COVID-Lending-Tracker> , Erişim: 10.08.2020

59 ECB, “**Pandemic emergency purchase programme (PEPP)**”, <https://www.ecb.europa.eu/mopo/implement/pepp/html/index.en.html> , Erişim: 12.08.2020

60 ECB, “**Pandemic emergency purchase programme (PEPP)**”, <https://www.ecb.europa.eu/mopo/implement/pepp/html/index.en.html> , Erişim: 12.08.2020

61 ECB, “**ECB recalibrates targeted lending operations to further support real economy**”, <https://www.ecb.europa.eu/press/pr/date/2020/html/ecb.pr200430~fa46f38486.en.html>

62 AB, “**Special European Council, 17-21 July 2020**”, <https://www.consilium.europa.eu/en/meetings/european-council/2020/07/17-21/>; Erişim:05.08.2020

lanacağını açıklamıştır⁶³ Banka ayrıca, sonraki târihlerde, COVID-19 ile mücadele kapsamında, gelişmekte olan ülkelere üç ayrı kalemde toplam 90 milyar ABD Doları tutarında ilâve kaynak aktarılacağını duyurmuştur.⁶⁴

Bunların dışında, çeşitli uluslararası kuruluşlar, daha ziyade aynı yardım ve/veya danışmanlık hizmetleri şeklinde çeşitli yardım programları açıklamışlardır.⁶⁵

Ülkeler ve uluslararası kurumlar/kuruluşlar tarafından yapılan ve yapılacağı açıklanan yardım/destek rakamları, krizin boyutlarındaki değişime bağlı olarak sürekli değişmektedir. Bu yardımların miktarının ve/veya kullanım şartlarının uygun/yeterli olup olmadığının tartışılması ayrı bir çalışma yapılmasını gerektirmektedir. Ancak, krizin, neredeyse başlangıç zamanlarındaki şiddetiyle devam etmekte olduğu gerçeği göz önünde bulundurulduğunda, yapılanların yeterli olduğunu/olacağını söyleyebilmek mümkün görünmemektedir. Bu durumda, uluslararası yardımların etkinliğinin artırılması ve krizin bir an önce kontrol altına alınabilmesi için, yardımların miktar, kullanım şartları, kaynakların aktarım biçimi ve süresi gibi hususların gözden geçirilmesi gerekmektedir.

Salgının, devletlerin/toplumların dayanma güçleri tükenmeden kontrol altına alınamaması durumunda, insanlığın tahayyül sınırlarını zorlayacak sorunlarla karşı karşıya kalması ne yazık ki beklenmeyen bir gelişme olmayacaktır. Krizin 1929 Büyük Dünya Buhranından daha endişe verici olduğu konusunda bir görüşbirliği bulunmaktadır. Bu itibarî, krizle mücadelede uluslararası iş birliği ve bu bağlamda imkânları yetersiz olan ülkelere gerekli yardımların uygun şartlarda ve zamanında yapılması hayatî bir öneme sâhiptir.

Krizle mücadelede önemli sorunlardan birisi de tüketici davranışlarından kaynaklanmaktadır. Krizin ne zaman sona ereceği konusunda büyük bir belirsizliğin bulunması, tüketicileri haklı olarak temkinli davranmaya ve tüketimlerini kısımaya sevk etmekte, bu durum üretim ve istihdamı belirli bir seviyede tutmayı güçleştirerek, krizin faturasının daha da ağırlaşmasına yol açmaktadır. Nitekim, krizin aşılabilmesi için birçok ülkede merkez bankalarının para arzını olağandışı bir şekilde artırmasının, faiz oranlarının sıfır sevi-

63 WB, “How the World Bank Group is helping countries with COVID-19 (coronavirus)?”, <https://www.worldbank.org/en/news/factsheet/2020/02/11/how-the-world-bank-group-is-helping-countries-with-covid-19-coronavirus>, Erişim: 02.08.2020

64 Banka, sözkonusu amaçları şu şekilde açıklamıştır; Gelişmekte olan ülkelerde COVID-19’in yol açtığı krize mücadeleyi güçlendirmek ve iyileşme süresini kısaltmak; pandeminin tehdit ettiği fakir ve savunmasız toplum kesimlerinin korunması, temel ekonomik dengeleri güvence altına almak suretiyle toparlanma süresinin kısaltılması, şeffaf ve sürdürülebilir bir borçlanma sisteminin tesisi ve yatırıma dayalı bir büyümenin sağlanması, bahsedilen amaçlara ulaşılabilmesi için uygun politikaların oluşturulması ve kurumların güçlendirilmesi; Bkz. WB, World Bank Group’s Operational Response to COVID-19 (coronavirus) - List of Projects, <https://www.worldbank.org/en/about/what-we-do/brief/world-bank-group-operational-response-covid-19-coronavirus-projects-list>, Erişim: 07.08.2020

“World Bank Group and COVID-19 (coronavirus)”, Erişim, 07.08.2020

65 Bu kuruluşlardan bazıları: Birleşmiş Milletler Ticaret ve Kalkınma Konferansı (UNCTAD), Birleşmiş Milletler Kalkınma Programı (UNDP), Birleşmiş Milletler Çocuklara Yardım Fonu (UNICEF), Dünya Sağlık Örgütü (WHO)

yesine kadar düşürülmesinin, bireylere ve işletmelere değişik yollarla nakit aktarımında bulunulmasının üretim ve istihdamın artmasını sağlayamadığı görülmektedir. “Lidite tuzağı” olarak tanımlanan bu durum ilk kez 1929 Büyük Buhranı sırasında görülmüş, bunun üzerine John Maynard Keynes klasik iktisat teorisinin -tam rekabet şartları sağlandığı takdirde, ekonominin kendiliğinden dengeye kavuşacağını savunan- varsayımlarının bir yana bırakılarak, ekonominin tam istihdam seviyesine gelebilmesi için toplam talebin kamu harcamaları yoluyla artırılmasını önermiştir.

Keynes’in önerileri, ABD’de 1933 yılında iktidara gelen Başkan Franklin D. Roosevelt tarafından büyük ölçüde uygulandı. Büyük buhran sonrasında ABD’de sınıai üretim yarıya düşmüş, işsizlik % 25 seviyelerine yükselmiş, banka ve fabrikaların çoğu kapanmıştı. Roosevelt, 1933-1939 yılları arasında uygulanan New Deal (Yeni Anlaşma) ile kamu harcamalarını artırdı. Bir program dâhilinde büyük kamu yatırımları (yollar, barajlar, köprüler vs.) yapıldı, sosyal güvenlik sistemi iyileştirildi, işçilerin sosyal hakları artırıldı. Yatırıma yönelik kamu harcamaları artırılırken, merkezi idarenin harcamaları kısıldı ve buradan artan gelirler yatırım harcamalarına aktarıldı. ABD Yüksek Mahkemesinin söz konusu programın bazı maddelerini iptal etmesi sebebiyle, program tam olarak uygulanamadı. Akabinde başlayan İkinci Dünya Savaşı, büyük kamu harcamaları yapılmasını zorunlu kıldığından, ekonomik krizin izlerinin tam olarak silinmesi ancak Büyük Savaş sırasında gerçekleşebildi.⁶⁶ New Deal politikasının başarısı çeşitli sebeplerden ötürü tartışmalıdır. Ancak, İkinci Dünya Savaşının sebep olduğu büyük yıkımın izalesi için, savaş sonrasında iktidara gelen hükümetler, Keynes’in önerilerinden geniş biçimde yararlanmışlardır.

Kanaatimiz odur ki, yaşanan tecrübelerin sonucunda, önümüzdeki zaman diliminde -1980’li yıllardan sonra şiddetli eleştirilere muhatap olan- Keynesyen görüşlerin yeniden itibar kazanması ve bu doğrultuda neoliberal politikaların gözden geçirilerek, demiryolu ulaşımı, gaz-elektrik dağıtımı gibi -yarı kamusal nitelikli- hizmetlerin kamulaştırılması, sağlık ve sosyal güvenlik sistemindeki özelleştirme girişimlerinin son bulması, bütün nüfusun kamu tarafından sağlık/sosyal güvenlik şemsiyesi altına alınması, beslenme ve sinâi üretim açısından kritik önemdeki tarım ürünlerinde fiyat-mâliyet-üretim-tüketim unsurları arasında denge kurulmasını sağlayacak bir sistemin ihdas edilmesi, bu ürünlerde dışa bağımlılığın azaltılması, özel sektörün çeşitli nedenlerle yapmadığı ya da yapamadığı büyük yatırımların kamu iktisadi teşebbüsleri vasıtasıyla gerçekleştirilmesi vb. politikaların uygulanması gündeme gelebilecektir. Elbette bütün bunlar yapılırken geçmişte yapılan hatâlardan dersler çıkarılarak “kamu yararı ile kârlılık/verimlilik arasındaki dengenin” tesis edilmesi gerekecektir.

Bu çerçevede, şu hususun altının çizilmesi yararlı olacaktır; Kriz nedeniyle işlerini kaybetmiş insanlara geçici nitelikte “harcama çekleri” vermek gibi tedbirler yoluyla toplam talebin/üretim/istihdamın artırılabilmesi, zaman geçtikçe güçleşmektedir. Geleceğe ilişkin belirsizlik arttıkça, yaşanan sorunların daha da ağırlaşmasına yol açabilecek nitelikte “tüketimden kaçınma”, “tasarrufların -kolay nakde çevrilebilen, ancak

66 SKOCPOL, Theda ve Kenneth Finegold, “Erken Yeni Anlaşmada Devlet Kapasitesi ve Ekonomik Müdahale”, Siyaset Bilimi Üç Aylık Bülten, Cilt 97, No. 2 (Yaz, 1982) , s. 255-278

üretimin/istihdamın artmasına katkıda bulunmayan- altın, döviz gibi spekûlâtif alanlara yönelmesi” gibi eğilimler güçlenecektir. Bu durumda, özellikle dış ödemeler dengesi sorunu yaşayan ülkelerde kambiyo kontrollerinin artırılması gündeme gelecektir. Gerek içinde bulunduğumuz kriz ortamı gerekse hukuk güvenliğinin zayıflaması vb. sebeplerle dışarıdan doğrudan yatırım çekmekte zorlanan ülkelerde, getirilen kambiyo kontrolleri sebebiyle ülke dışına sermaye çıkışı hızlanacak ve bu durum, gerek ödemeler dengesi ve gerekse yatırım-tasarruf dengesinin daha da bozulması sonucunu doğuracaktır.

Yukarıda bahsedilen olumsuz gidişatın önüne geçilebilmesi için, işini kaybetmiş geniş yığınların önemli bir kısmının kısa zamanda istihdam edilmesine, ama aynı zamanda da ülkenin önemli sorunlarının çözümüne katkıda bulunacak **geniş kapsamlı projelerin kamu eliyle bir an önce uygulamaya konulması** giderek zorunluluk hâline gelmektedir. Tüketicilerin ve yatırımcıların geleceğe ilişkin iyimser beklentiler içine girmelerinin sağlanması, krizle mücadelede kritik öneme sâhiptir.

E-Ticâret ve Dijitalleşme; İnsan Daha da Yalnızlaşacak:

COVID-19 pek çok sektörün küçülmesine yol açarken, bâzı sektörler de bu süreçten olumlu etkilenmiştir. Bunların başında e-ticaret ve dijital ürünler üreten iş kolları gelmektedir.

Söz konusu iş kolları hattızâtında, teknolojik gelişme ve küreselleşmeye bağlı olarak, uzun zamandan bu yana önemli bir gelişme eğilimi göstermekteydi. Birleşmiş Milletler Ticaret ve Kalkınma Konferansı (UNCTAD) tarafından 2016 yılı verilerine göre düzenlenen E-Ticaret Raporunda, gelişmiş ülkelerin çoğunda, nüfusun yarısından fazlasının alışverişlerinin bir kısmını çevrimiçi olarak yaptığı, Hollanda, Almanya, İsveç, Norveç, Birleşik Krallık ve Danimarka’da bu oranın % 75’in üzerinde olduğu belirtilmektedir.⁶⁷ UNCTAD tarafından yapılan başka bir araştırmaya göre, 2018 yılında ABD, Çin ve Birleşik Krallık’ta, 1,4 milyar kişi alışverişlerini çevrimiçi olarak yapmıştır. Yine aynı araştırmaya göre, dijital ekonomi olarak da adlandırılan e-ticaret işlemlerinin parasal büyüklüğü 2018 yılında 25,6 trilyon ABD Dolarına yükselmiştir -ki bu rakam, Dünya GYSİH’nın % 30’una tekâbül etmektedir. Söz konusu çalışmada, e-ticaret hacminin 2018 yılında, GSYİH’nın; Fransa’da % 26’sına, Birleşik Krallık’ta % 32’sine, ABD’nde % 42’sine, Japonya’da % 66’sına, Güney Kore’de ise % 84’üne ulaştığı, belirtilmektedir.⁶⁸

COVID-19 krizi sonrasında, dünya ticaretindeki daralmadan ötürü e-ticaret işlemlerinde bir miktar gerileme olması mümkün ise de ulusal ve uluslararası seyahat kısıtlamaları ile fiziksel temastan mümkün olduğunca kaçınılması zorunluluğu sebebiyle, e-ticaretin küresel ticaret içindeki payının COVID-19 sürecinde beklenenin üzerinde bir artış göstermiş olması, kuvvetle muhtemel görünmektedir. Nitekim Mart 2020 ayında

67 UNCTAD, “B2C E-Commerce Index 2017”, https://unctad.org/en/PublicationsLibrary/tn_unctad_ict4d09_en.pdf, Erişim: 10.08.2020

68 UNCTAD, “Global e-commerce hits \$25.6 trillion”, https://unctad.org/en/pages/newsdetails.aspx?OriginalVersionID=2345&Sitemap_x0020_Taxonomy=UNCTAD%20Home;#1713 , Erişim: 10.08.2020

yapılan bir araştırma, Avrupa'nın en büyük üç e-ticaret pazarı olan Fransa, Almanya ve Birleşik Krallık'ta tüketicilerin toplam alışverişlerinin % 50'sini e-ticaret yoluyla yaptıklarını, bunların % 80'inin, kriz sonrasında da alışverişlerini internet üzerinden yapmaya eğilimli olduklarını; bu artış eğiliminin uluslararası ticaret için de sözkonusu olduğunu göstermiştir.⁶⁹ E-ticaret hacmi ülkemizde 2019 yılı itibarıyla henüz GSYİH'nin % 6'sı civarında olmakla birlikte, 2020 yılının ilk yarısında parasal olarak % 19,8, işlem adedi olarak ise % 22,8 oranında artış kaydetmiştir.⁷⁰ Bu artışın, GSYİH ve sanâî üretimdeki daralmaya rağmen sağlandığına dikkat edilmelidir.

E-ticaretin (dijital ekonominin) gelişmesi, yerleşik alışkanlıklarımızın çoğunun değişmesine yol açacaktır. Bu hususların incelenmesi bağımsız bir çalışmayı gerektirmekle birlikte, konumuz bakımından altı çizilmesi gereken husus, e-ticaretin "dijitalleşme" sürecinin önemli bir unsuru olduğudur.

Dijitalleşme, bilgisayar, bilişim ve iletişim teknolojilerinin günlük hayatımızın her safhasında zorunlu ya da ihtiyârî olarak yaygın bir şekilde kullanılır duruma gelmesidir.

Dijitalleşmenin târihi 1970'li yıllara kadar uzanmakla birlikte, 1990 yıllardan itibaren etkileri her alanda hissedilmeye başlanmıştır. Dijitalleşme, hizmet sunanlara ve hizmetten yararlananlara zaman, mekân ve mâliyet avantajı sağlamaktadır. Günümüzde, e-ticaret ve bankacılık başta olmak üzere, pek çok işlemi çevrimiçi olarak yapma imkânı bulunmaktadır. Yakında **uzaktan eğitimin** yaygınlaşmasıyla, dijitalleşmenin en yaygın şekilde kullanılacağı alanlardan birisinin de eğitim olacağı anlaşılmaktadır.

COVID-19 sürecinin öne çıkardığı hususlardan **uzaktan çalışma** olgusu da dijitalleşmeyi hızlandıran bir başka önemli faktör olmuştur. Keza, **Sanayi 4.0** çalışmaları ve **yapay zekâ** konusunda kaydedilen gelişmeler de dijitalleşmeye ivme kazandıran sâikler arasındadır.

Uzun zamandır gündemde olan bilgi güvenliği ve kişisel verilerin korunması gibi hususlar, dijitalleşmenin hızlanmasıyla birlikte muhtemeldir ki daha fazla önem kazanacaktır. Ancak, dijitalleşmenin tartışılması gereken başka yönleri de bulunmaktadır.

COVID-19 dijitalleşme sürecini muazzam bir şekilde hızlandırmıştır. Dijitalleşmenin yaygınlaşması sonucunda, bugün "**tercihen**" internet üzerinden yapılabilen işlemlerin çok önemli bir kısmının uzak olmayan bir gelecekte **zorunlu** olarak internet üzerinden yapılması söz konusu olabilecektir. Bu durum, sağladığı kolaylıkların yanısıra, özellikle toplumun dar gelirli kesimi için önemli bir mâliyet unsuru olacaktır. Aile fertlerinin her birinin aynı zamanda farklı işlemler yapmak için ayrı bilişim cihazlarına ihtiyaç duyması, özellikle imkânları kısıtlı olanlar için önemli bir sorun teşkil edecektir. Nitekim, günü-

69 Global-e, "COVID-19: The Impact on Cross-Border Ecommerce", <https://www.global-e.com/en/resource/covid-19-cross-border-ecommerce/>, 16.08.2020

70 T.C. Ticaret Bakanlığı E-Ticaret İstatistikleri; <https://ticaret.gov.tr/hizmet-ticareti/elektronik-ticaret/e-kutuphane>, Erişim: 16.08.2020

müzde, uzaktan eğitim uygulaması sebebiyle, birden fazla çocuğu olan aileler, bu sorunu şimdiden yaşamaya başlamış durumdadır.

Yapay zekâ ve dijitalleşme konusunda kaydedilen gelişmeler sâyesinde, Sanayi 4.0 alanında önemli ilerlemeler kaydedilmektedir. Şimdiden **“insansız fabrikalar”** kurulmaya başlamıştır. COVID-19 sürecinde dijitalleşmenin hızlanması sebebiyle, bu süreçte işlerini kaybeden insanların bir kısmının -tıpkı sanayi inkılâbının ilk dönemlerinde olduğu gibi- işlerini kalıcı olarak kaybetmeleri ihtimâl dâhilinde görünmektedir.

Dijitalleşmenin işgücü ihtiyâcını azaltması, “insan-işçi” yerine “ücret, izin, sigorta primi, kıdem tazminatı, çalışma saatleri kısıtlaması, grev” gibi hakları (işveren açısından, sorunları) olmayan “robot-işçi”lerin kullanımının yaygınlaşması, üretimin tamâmiyle bilgisayarlar tarafından kontrol edilen tam otomatik tezgâhlar ve 3D yazıcılar tarafından yapılması, muhtemelen kısa vâdede işletmelerin mâliyetlerini düşürebilir ve verimliliklerini artırabilir. Peki ama, üretilen ürünleri kimler satın alacak? Çalışma çağındaki nüfusun -olağan kabûl edilebilecek oranlardaki geçici işsizler dışında-düzenli bir işinin ve yeterli gelirin bulunması, insânî bir gereklilik olduğu kadar, istikrarlı bir toplum ve ekonomi düzeni için de gerekliliktir. Toplumun satın alma gücü düştüğü takdirde, işletmelerin satışları/üretimleri de azalacak, bu gelişmelere bağlı olarak GSYİH ve istihdam seviyesi düşecek, bu kısır döngünün sonunda -yaygın tâbirle söyleyecek olursak- ülke fakirleşecektir. Benzer gelişmeler, muhtemelen hedef pazar konumundaki ülkelerde de yaşanacağından, iç talepteki daralmanın ihracatla telâfisi de pek mümkûn olmayacaktır. Dolayısıyla, dijitalleşmenin yaygınlaşması sonucunda -ücret giderlerinin azalmasından ötürü- kısa vâdede üretim mâliyetlerinin azalması mümkûn ise de uzun dönemde işletmelerin kârlılığının/verimliliğinin -artmak yerine- azalması daha yüksek ihtimâldir. Ki, son iki yüzyıllık iktisat târihi boyunca zuhur eden iktisâdî krizlerin başta gelen sebeplerinden birisinin, “talep yetersizliği” olduğu gerçeğini de hatırlatmakta yarar görüyoruz.

Sanayi inkılâbından buyana, “devrim” niteliğinde kabûl edilen her teknolojik hamleden sonra, istihdamın önce düştüğü, fakat sonra -ortaya çıkan yeni meslekler sâyesinde- eskisinden daha yüksek seviyelere çıktığı görülmüştür. Bu defa da böyle olması elbette sözkonusu olabilir. Hattâ, dijitalleşmenin pek çok üründe “butik üretim” olarak adlandırabileceğimiz “sipâriş karşılığı üretim” yapmaya imkân vermesi, böylelikle “makinalı/standardize üretim”e yöneltilen en büyük eleştirilerden birisi olan “ürünlerin standardize/tektip olması (isteğe göre farklılaşma yapılamaması) ve “çalışanların robotlaşması” olgularını ortadan kaldırarak, sanayi öncesi dönemde olduğu gibi, çalışanların yeniden “zanaatkâr” hüviyetine bürünmesi ve müşterilerinin isteklerine uygun üretimler yapabilmeleri de imkân dâhiline girebilecektir. Şu hâlde, dijitalleşmenin mutlak iyi/kötü olacağını tartışmak yerine, öngörülebilir fayda ve mahzurlarını değerlendirerek, geleceğe ilişkin çıkarımlarda bulunulması, aynı zamanda “geçiş süreci”nin olabildiğince sorunsuz atlatılabilmesi için gerekli önlemlerin belirlenmesi ve uygulanması, daha isâbetli bir tutum olacaktır.

Dijitalleşmenin üzerinde durulması belki de en gerekli yönlerinden birisi, insanın sosyo-psikolojik yapısına yapacağı olumlu/olumsuz etkiler konusudur. Bilindiği üzere, modernleşme sürecinin en olumsuz yönlerinden birisi, “insanın yalnızlaşması”dır. Gele-

neksel toplumdaki “dayanımcı/paylaşımçı” insan ilişkilerinin yerini, modern toplumda daha çok rekabete dayalı, “benmerkezci” ilişkiler almıştır. Modern insan, kendi yararını daha çok düşünür, paylaşmaya istekli değildir, birtakım nedenlerden ötürü sürekli birileriyle rekabet hâlidir. Üstelik, ilişkide bulunduğu kişilerin çoğu ile arasında menfaat çatışması vardır. Karşılıksız sevgiye/dostluğa dayalı hasbî ilişkiler geliştirmek, bir dostluk hâlesi tesis etmek için çoğu zaman vakti ve/veya arzusu yoktur. İlişkileri hep mesafeli, çoğu zaman rastlantısal ve değişken karakterlidir. Bu durum, ilişkilerin sıcaklığını/samimiyetini önemli ölçüde kaybetmesine sebebiyet verir. Modernleşmenin ileri boyutlarda olduğu toplumlarda, aile içi ilişkilerde de sevgi, saygı, samimiyet ve feragat duygusu yeterince güçlü değildir. Gelişmiş toplumlarda aile kurma isteğinin giderek zayıflaması, nikâhsız beraberliklerin çoğalması, büyük ölçüde aile kurumunun insan nazarındaki kudsiyetini kaybetmesiyle ilintilidir.

İş dışındaki vakitlerinde televizyon seyretmek, internette gezinmek ve sosyal medyada sanal arkadaşlıklar kurmak, modern insanın kendisi için bulduğu çıkış yolları arasındadır. Ancak bu durum, onu daha da yalnızlaştırmaktan başka bir işe yaramaz.

Sıcak/samimi/kalıcı dostluklar tesis edemeyen, duygu ve düşüncelerini hasbî dostlarıyla paylaşma imkânı bulamayan, dar gününde kime güvenebileceğini bilemeyen insan kabuğuna çekilir, yalnızlaşır ve bunalır.

İşyeri, çoğu zaman rekabet ve menfaat çatışmasına yol açsa da günümüz insanı için, kalıcı/süreklî insânî ilişkiler tesis edebileceği en güvenilir ortamlardan birisidir. Birlikte çalışmak, sorumluluk üstlenmek, aynı hedefe yönelmek, başarmanın sevincini ve başarısızlık durumunda üzüntüsünü birlikte yaşamak, insanları birbirine yakınlaştırır, samimiyet derecesi tartışmalı olsa da dostlukların/arkadaşlıkların tesisine imkân sağlar.

Kezâ, alışveriş yapmak, günümüz insanı için insânî ilişkiler tesis edebileceği bir başka alandır. Taraflar, alışveriş sırasında konuşurlar, tartışırlar, fikir teatisinde bulunurlar. İnsanların, daha ziyâde alıştıkları ve güven duydukları yerlerden alışveriş yapma eğiliminde oldukları bilinen bir husustur.

Düğünler, cenâze törenleri, aile ve arkadaş toplantıları, birlikte yapılan/seyredilen spor etkinlikleri vb. sosyal ortamlar/faaliyetler, yine günümüz insanı için sosyalleşmenin diğer önemli araçlarıdır.

Dijitalleşmenin sunduğu ve COVID-19 sürecinin dayattığı e-ticaret, dijitalleşme ve virüsten korunmak için “insanlar arasındaki sosyal ilişkilerin en aza indirilmesi” zorunluluğu, modernleşme süreciyle başlayan insanın “yalnızlaşma” sürecini son haddine vardi-racak gibi görünmektedir.

Alışverişlerini internet üzerinden yapan bir insan ile satıcı arasında hiçbir sosyal ilişkinin kurulması söz konusu değildir. Aynı şekilde, uzaktan çalışan, aynı işyerinde çalışan arkadaşlarının çoğunu hiç tanımayan ya da yalnızca uzaktan erişimle irtibat kuran, dijital iletişim kanalları üzerinden emir alan/veren insanların birtakım oluşturabilmeleri, aynı hedefe kilitlenebilmeleri, gerektiğinde fedakârlık ve ferâgat gerektiren tutum ve davranışlar içine girebilmeleri mümkün olabilir mi?

İnsanları motive eden, onları başarıya/başarısızlığa götüren unsurlardan birisi sosyal zekâ ve sosyal ilişkiler kurma becerisidir. Takım kurmak ve/veya bir takımın üyesi olmak, yönetmek/yönetilmek, plân-program yapmak ve uygulamak, değer ve ideal sahibi olmak, insanın ancak küçük yaşlardan itibaren sosyal ilişkiler tesis etme çabası içinde olmasıyla gelişir.

Kezâ ruhsal zekâ, insanların motive olabilmeleri, büyük ve zor işleri başarmaya azmedebilmeleri, sorumluluk ve risk almaya istekli olmaları, sosyal sorumluluk duygusunun gelişmesi vb. bakımlardan son derece elzemdir. Bu tür yetiler, ancak insanların sosyalleşmesi ve uygun ortamlarda insana mahsus her türlü duyguyu dengeli bir şekilde yaşamaları/hissetmeleriyle gelişir.

Oysa ki insanın sosyalleşme sürecini inkıtaa uğratan e-ticaret, uzaktan çalışma ve virüsten korunmak için sosyal ilişkilerin sınırlandırılması, insanın bütün bu yetilerinin uzun dönemde körelmesine sebebiyet verebilme istidadı taşımaktadır.

Sözün özü, COVID-19 krizinin daha da hızlanmasına katkıda bulunduğu dijitalleşme, hiç şüphesiz sağladığı pek çok yararın yanısıra, gelecekte insanlık için önemli sosyo-psikolojik sorunlara da yol açacak gibi görünmektedir.

Sonuç

2019 yılının sonlarında Çin’de ortaya çıkan COVID-19 salgını, kısa zamanda dünyanın hemen her yerine yayılarak, milyonlarca insanın enfekte olmasına ve yüzbinlerce insanın hayatını kaybetmesine yol açmıştır. Virüsün kontrolsüz bir şekilde yayılmasını önlemek amacıyla alınan önlemler, okulların ve toplumsal hayatın idamesi için faaliyetlerini sürdürmesi zorunlu görülen iş kolları dışında faaliyet gösteren işyerlerinin mühim bir kısmının kapanmasına ya da faaliyetlerini yavaşlatmalarına sebebiyet vermiştir.

İşyerlerinin kapanması sonucunda, dünya genelinde işsizlik oranları 2008 küresel mâlî krizindeki seviyenin iki katına kadar yükselmiş, üretim ve GSYİH gerilemiş, turizm ve hava taşımacılığı gibi sektörler durma noktasına gelmiş, bu gelişmelere bağlı olarak dünya ticaret hacmi önemli ölçüde gerilemiştir. Krizle mücadele kapsamında dış ticarete yönelik sınırlamalar getirilmesi eğilimi giderek güç kazanmaktadır. Bu durum küreselleşmenin fiilen etkisini yitirmesine yol açabilecektir.

Kapanan işyerleri sebebiyle çalışan nüfusun önemli bir bölümünün işini ve düzenli gelir imkânını kaybetmesi üzerine, insânî bir krizin önüne geçilmesi ve toplam talebin daha da daralmasının önlenmesi amacıyla, bütün ülkeler tarafından, hane halklarına ve işletmelere yönelik olarak çok çeşitli yardım programları uygulanmaya başlanmıştır. Bilhassa imkânları kısıtlı ülkelerin bu konuda zorlanması sebebiyle IMF, Dünya Bankası, AB gibi kurum ve kuruluşlarca destek programları açıklanmıştır. Ancak bu yardımların miktar ve kullanım şartları itibarıyla ne ölçüde etkili olduğu konusu şu an için tartışmaya açıktır. Krizin uluslararası dayanışma olmadan çözüme kavuşturulması muhâl olduğundan, önümüzdeki dönemde uluslararası kuruluşların fonksiyonlarının ve çalışma şekillerinin gözden geçirilmesi gerekecektir.

Okulların kapanması, eğitimin uzaktan yapılmasını zorunlu kılarken, faaliyetini sürdüren işletmelerin birçoğunda uzaktan çalışma uygulaması başlatılmıştır. Eve kapanma uygulamaları, e-ticarete olan ilginin artmasını sağlamıştır. Bu gelişmeler kriz öncesinde teknolojik gelişmelere bağlı olarak yaygınlaşma eğiliminde olan dijitalleşmenin daha da hızlanmasına zemin hazırlamıştır. Dijitalleşmenin olumlu sonuçlarının yanısıra, gelecekte önemli sorunlara sebebiyet verebilecek yönleri de bulunmaktadır.

İktisâdî hayâtın olumsuz etkilenmemesi ve/veya sürü bağışıklığı yönteminin tercih edilmesi gibi sebeplerle, etkili korunma tedbirlerini almakta geciken ülkelerde krizin en-dişe verici boyutlara ulaştığı görülmektedir.

Kriz, devletin ekonomideki rolünün asgariye indirilmesi, sağlık ve sosyal güvenlik sistemlerinin kısmen ya da tamamen özelleştirilmesi yönündeki görüşlerin zemin kaybetmesine sebep olmuştur. 1929 yılındaki Büyük Buhran, İkinci Dünya Savaşı, 2008 küresel mâlî krizi gibi bütün büyük krizlerin devlet müdahalesini gerektirmesi ve nihâyet COVID-19'un sebep olduğu hâlen içinde bulunduğumuz krizde de devletlerin krizin olumsuz etkilerini ortadan kaldırmak amacıyla yoğun bir çaba içinde olmaları, önümüzdeki süreçte devletin fonksiyonlarının ne olması gerektiği konusunun yeniden düşünülmesi gerektiğini ortaya koymuştur.

