



Indexed in
Web of Science

EURASIAN JOURNAL OF
PULMONOLOGY
EURASIAN J PULMONOL

CORONAVIRUS HASTALIĞI 2019

(COVID-19) VE AKCİĞER:

GÖĞÜS HASTALIKLARI UZMANLARININ

BİLMESİ GEREKENLER

İçindekiler

Önsöz	2
Bölüm I	3
COVID-19'un Epidemiyolojisi	4
COVID-19'un Patogenezi	16
COVID-19 ve Tütün	22
COVID-19'un Klinik ve Laboratuvar Bulguları	28
COVID-19'un Radyolojik Bulguları	34
COVID-19 için Bronkoskopi ve Solunum Yolu Örneği Alınması	46
COVID-19 için Moleküler ve Serolojik Testler	53
COVID-19'un Potansiyel Tedavisi	63
COVID-19'un Yoğun Bakım Ünitesinde Yönetimi	79
Bölüm II	90
Astım ve COVID-19	91
Kronik Obstrüktif Akciğer hastalığı ve COVID-19	97
İntertisyel Akciğer Hastalıkları ve COVID-19	103
Koagülopati ve COVID-19	112
Akciğer Kanseri ve COVID-19	118
Yaşlı Hastalarda COVID-19	128
Çocuklarda COVID-19	138
Meslek Hastalığı Olarak COVID-19	151
COVID-19 ve Pulmoner Rehabilitasyon	169

Nisan 2020

Önsöz

Güntülü Ak

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Eskişehir

Coronavirus ailesinden olan *Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2* (SARS-CoV-2) Çinli yetkililere göre aralık ayının sonunda Çin'in Vuhan kentinden hızla tüm dünyaya yayılıp, adeta hayatı durdurarak 2020 yılı sonrası geleceğe damgasını vurmuştur. Bu durum Dünya Sağlık Örgütü tarafından pandemi ve acil durum olarak ilan edilmiştir. Kaynağı henüz netlik kazanmamış olan virüsün en önemli özelliği hızlı bir şekilde damlacık yoluyla ve temas ortamından insandan insana yayılmasıdır. Bu özelliği sayesinde kısa süre içerisinde geniş kitleleri etkilemiştir. Dünyanın birçok ülkesinde, ilk ortaya çıktığı Çin'de; daha sonra yayıldığı İran gibi orta doğu ülkelerinde; İtalya, İspanya, Fransa ve İngiltere gibi Avrupa ülkelerinde ve Amerika Birleşik Devletleri'nde binlerce ölüme neden olmuş, olmaya da devam etmektedir. Enfeksiyon halen birçok ülkede kontrol altına alınamamış olup yayılmaya ve etkisini göstermeye devam etmektedir. Seyirle ilgili ön görümler henüz maalesef yetersizdir.

SARS-CoV2'nin neden olduğu hastalık *Coronavirus disease-19* (COVID-19) olarak adlandırılmıştır. COVID-19, başta akciğerler olmak üzere beyin, böbrek, karaciğer gibi birçok organı etkileyebilmektedir. En çok etkilenen ve mortalitede etkisi olan organ tutulumu akciğerdir. COVID-19 nedeniyle hastaneye yatan veya yoğun bakım gereksinimi olan hastaların yönetiminde göğüs hastalıkları hekimleri önemli roller oynamaktadır. Diğer taraftan kronik akciğer hastalıkları olan hastalarda COVID-19'un yönetimi ayrı bir çaba gerektirmektedir.

COVID-19 pandemisi sırasında göğüs hastalıkları hekimlerine düşen görevler nedeniyle Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği olarak meslektaşlarımızın bu konuda ihtiyaç duyabilecekleri bilgiyi Eurasian Journal of Pulmonology'nin '**Coronavirus Hastalığı 2019 (COVID-19) ve Akciğer: Göğüs Hastalıkları Uzmanlarının Bilmesi Gerekenler**' başlıklı ek sayısında derlemeyi hedefledik. Bu ek sayıda epidemiyolojiden patogeneze, tanıdan tedaviye, özel gruptaki yönetiminden hastalık sonrası döneme ve meslek hastalığı olarak sağlık çalışanları üzerindeki etkilerine kadar COVID-19 yer almaktadır. Her bir bölüm uzmanları tarafından güncel bilgileri içerecek şekilde hazırlanmıştır. Tüm yazarlara, bu zor ve stresli dönemde katkılarından dolayı içtenlikle teşekkür ederim. Faydalı olması dileğiyle...

Bölüm I

COVID-19'un Epidemiyolojisi

Selma Metintaş

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakóltesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Eskişehir

Özet

Dünya Sağlık Örgütü tarafından pandemi olarak ilan edilen *coronavirus disease-19* (COVID-19)'un kontrolü için epidemiyolojik parametrelerin bilinmesi önemlidir. Hastalığın toplumdaki makroskopik davranışlarını tanımlamak ve kontrol altına alabilmek adına kuluçka dönemi, seri aralığı, üreme katsayısı, enfeksiyonun ikiye katlanma zamanı, büyüme hızı, eğri düzleşme indeksi, olguda ölüm hızı ve asemptomatik kalan olguların oranı iyi bilinmelidir. Bu yazıda COVID-19'un epidemiyolojisi tüm yönleriyle el alınmıştır.

Giriş

Dünya, 21'inci yüzyıla girildiğinde ilk uluslararası sağlık acil durumunu Ağır Akut Solunum Sendromu (*Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS*) adı verilen hastalık ile 2003 yılında yaşadı. SARS, Çin'den başlayıp kısa zamanda Asya, Kuzey Amerika ve Avrupa'ya yayılarak yaklaşık 30 ülkede 800 ölüme neden oldu. Benzer şekilde, Çin'in Hubei Eyaleti, Vuhan şehrinde 31 Aralık 2019'da etiyolojisi bilinmeyen pnömoni vakalarının görüldüğü bildirildi (1). Hastalık etkeninin daha önce insanlarda tespit edilmiş yeni bir koronavirus (2019-nCoV) olduğu, 7 Ocak 2020'de tanımlandı. Hastalığın adı daha sonra *coronavirus disease-19* (COVID-19) olarak, etkeni de SARS CoV'e yakın benzerliğinden dolayı SARS-CoV-2 olarak isimlendirildi (2).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 30 Ocak 2020'de COVID-19 salgınına "uluslararası boyutta halk sağlığı acil durumu" olarak ilan etmiş (3), ilk salgının başladığı Çin dışında 113 ülkede COVID-19 vakalarının görülmesi, virüsün yayılımı ve şiddeti nedeniyle de 11 Mart'ta küresel salgın (pandemi) olarak tanımlamıştır (4).

1.COVID-19'da enfeksiyon zinciri

1.1. Enfeksiyon kaynağı: Hastalığın etkeni olan SARS-CoV-2, koronavirus ailesinin tipik özelliklerine sahiptir ve Betacoronavirus 2b soyunda yer almaktadır. Tek zincirli, pozitif polariteli, zarflı bir RNA virüsüdür (5).

Hastalığın enfeksiyon kaynağı henüz netlik kazanmamıştır. Vuhan'da yapılan ilk epidemiyolojik araştırmalara göre, salgının başlangıcında hastaların çoğunun deniz ürünleri ve canlı hayvan satan bir pazarda çalışma veya ziyaret etme öyküsüne sahip olmaları nedeniyle, hastalığın hayvanlarla ilişkisi olduğu düşünülmüştür. Eldeki veriler, Huanan Deniz Ürünleri Toptan Satış Pazarında yasadışı olarak satılan vahşi hayvanları işaret etmiştir (6).

1.2. Bulaşma yolu: İlk olguların ardından hastalığın bulaşma yolu, insandan insana doğrudan temas yoluyla olmuştur. SARS-CoV-2'nin bulaşma yolu esas olarak, influenzaya benzer. Hastalık esas olarak damlacık yoluyla bulaşmaktadır. Damlacık yolu ile enfeksiyonu olan bir kişi öksürdüğünde, hapşırıldığında veya konuştuğunda solunum salgılarında bulunan virüs, mukozayla doğrudan temas ederse başka bir kişiye bulaşabilir. Ayrıca hasta bireylerin öksürme, hapşırma yoluyla ortaya saçtıkları damlacıklara diğer kişilerin elleri ile temas etmesi sonrasında ellerini ağız, burun veya göz mukozasına götürmesi ile de bulaşmaktadır. Damlacıkların yaklaşık iki metre kadar mesafeye ulaşabildiği tahmin edilmektedir (5,7).

Transplental geçiş ile ilgili bilgiler yetersizdir. Üçüncü trimesterde koronavirus ile enfekte olduğu doğrulanan kadınlar üzerinde yapılan küçük örneklemli bir çalışmada, anneden çocuğa bulaşma olduğuna dair kanıt bulunmamıştır. Bu çalışmada, bütün hamile annelere sezaryen ile doğum yaptırılması da transplental geçiş konusunda bilgi elde edilememesine neden olmuştur (8). Başka bir çalışmada maternal viremi düşük oranda yaklaşık %1 dolayında görünmüş, SARS-CoV-2 kordon kanında tespit edilmemiştir (9).

SARS-CoV-2 RNA'sı hastaların kan ve dışkı örneklerinde tespit edilmiştir (10-12). Dışkı kültüründen canlı virüs izole edilmiş olmasına rağmen, fekal-oral bulaşmanın enfeksiyonun yayılmasında önemli bir rolü olduğu gösterilememiştir (13).

SARS-CoV-2'nin deneysel olarak oluşturulmuş aerosollerde en az üç saat boyunca canlı kaldığı gösterilmiş ancak bunun COVID-19 epidemiyolojisi ve klinik sonuçlar üzerindeki etkisi belirsizdir (14,15).

SARS-CoV-2 enfeksiyonunda bulaşma, virüsü taşıyan bir kişiyle temasın şekline ve süresine, önleyici tedbirlerin kullanımına ve taşıyıcıya ait solunum sekresyonlarındaki virüs miktarı gibi bireysel faktörlere göre

değişir (7). Bulaşmada hala cevaplanması gereken bazı önemli bilinmeyenler vardır. Bunlar kuluçka dönemi ve bulaşkanlık süresi, virüs yükü, asemptomatik vakaların insidansı ve bulaştırıcılıkları, damlacık yolu dışında bulaşma yolları ve etkenin dış ortamlarda enfektivitesini sürdürme süresidir (5,7).

Sekonder enfeksiyonların çoğu hane halkı temasları arasında ve sağlık çalışanlarında gözlenmektedir (16,17). Diğer riskli bir grup uzun süreli bakım veren kurumlarda yaşayan bireyler olarak görülmektedir (18). Japonya'nın Yokohama Limanı'ndan çıkan bir gemi 3700 yolcu ve mürettebat arasında koronavirüs hastalığı salgını (COVID-19) araştırması sonuçları da enfeksiyonun kapalı ortamlarda kolayca yayılabileceğini göstermiştir (19). Bununla birlikte, ev içi olmayan yakın temas yoluyla bulaşma riski, sosyal ortamlarda bulunma veya iş toplantılarından sonra bildirilen vaka kümeleri ile vurgulanmıştır (6).

Çeşitli yerlerde yapılan hastalıkların erken evrelerinde temas takibi, ikincil enfeksiyonların çoğunun ev içi temaslılar arasından olduğunu ve sekonder atak hızının yaklaşık %10 kadar olduğunu göstermiştir (20-22). Ortak bir DSÖ-Çin raporuna göre, çeşitli ortamlarda COVID-19 sekonder atak hızı, Çin'de teyit edilen on binlerce yakın temas arasında %1-5 arasında saptanmıştır. Bunların çoğu ev içi temaslılarında meydana gelmiştir ve ev içi temaslılarda sekonder atak hızının %3-10 arasında değiştiği bulunmuştur (23). Amerika Birleşik Devletleri'nde, onaylanmış 10 hastanın 445 yakın temaslısı arasında semptomatik sekonder atak hızı %0.45; ev içi temaslıları arasında bu hız %10.5'tir (19). Kore'de yapılan benzer bir çalışmada, sekonder atak hızı tüm temaslılarda %0.55 ve aile üyelerinde %7.6'dır (21). Yakın kişisel temasın gerçekleşebileceği aile, iş veya sosyal toplantıların ardından vaka kümeleri de bildirilmiştir (22,24).

Daha uzak dolaylı temasla bulaşma riski (örneğin, enfeksiyonu olan biriyle sokakta karşılaşma, enfeksiyonu olan bir kişinin eşyalarını kullanma gibi) iyi belirlenmemiştir ve muhtemelen çok düşüktür (6).

COVID-19'da henüz semptomları göstermeyen hasta bir kişiden (kaynak hasta) ikinci bir hastaya bulaştırması olarak tanımlanan presemptomatik dönemdeki bulaştırıcılığa rastlanılmıştır (25).

Bulaşmada virüs yükü üzerinde de durulmaktadır. Virüs yükü hakkında artan bilgi vardır. Semptomatik hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada, semptom başladıktan hemen sonra hastalarda viral yükün arttığı tespit edilmiştir. Viral yükün burunda boğazdakinden daha yüksek olabileceği de vurgulanmıştır. Asemptomatik hastada viral yükün semptomatik hastalara benzer oranda görülmesi çok nadirdir (26).

COVID-19'lu hastaların hastane odalarında çevresel SARS-CoV-2 kontaminasyonunun aşırı olduğu açıklanmıştır (27). Singapur'dan yapılan bir çalışmada, semptomatik hafif COVID-19'lu bir hastanın havadaki enfeksiyon izolasyon odasında test edilen hemen hemen tüm yüzeylerde (kollar, ışık anahtarları, yatak ve korkuluklar, iç kapılar ve pencereler, klozet, lavabo) viral RNA tespit edilmiştir. Diğer koronavirüslerle ilgili verilere dayanarak, yüzeyler üzerinde viral kalıcılığın süresi de muhtemelen ortam sıcaklığına, bağıl neme ve bulaşın büyüklüğüne bağlı olarak yorumlanmıştır (28).

1.3. Konakçı: Hastalığı geçirmeyen herkes hastalığa karşı duyarlıdır. Enfeksiyon spektrumu geniş olup, asemptomatik olgulardan ağır solunum ve organ yetmezliğine kadar gidebilmektedir. Şiddetli olguların ileri yaş ve komorbiditesi yüksek olan hastalarda olduğu görülmüştür (5,6,29).

COVID-19'un mevcut pandemi sırasında, Şubat ayı sonunda görülmeye başlandığı İzlanda'da semptom, seyahat öyküsü bulunma ve hastayla temas öyküsünün

araştırıldığı bir tarama çalışmasında 10 yaşından daha küçüklerde belirtilen risklerin bulunma oranı %6.7, 10 yaş ve üstünde ise %13.7 olarak bildirilmiştir. Seropozitiflik hızı, 10 yaş ve üzerinde % 0.8 saptanırken, daha küçük yaş grubunda seropozitifliğe rastlanmadığı bildirilmiştir. Aynı popülasyon taramasında erkeklerden (%16.7) daha az kadın (%11.0) belirtilen riskler açısından pozitif olarak bulunurken, benzer durum seropozitiflikte de sırasıyla %0.9, %0.6 olarak saptanmıştır (30).

2. Hastalığın epidemiyolojik parametreleri

COVID-19'un kontrolündeki zorluklar epidemiyolojik parametrelerinden kaynaklanmaktadır. Bunlar inkübasyon süresi, enfekte olanların herhangi bir semptom göstermeden veya hastalığa sahip olduklarının farkına varmadan önce bulaşıcı hale gelip, başkalarına bulaştırmasıdır. Asemptomatik kalan olguların oranı da önemlidir (31).

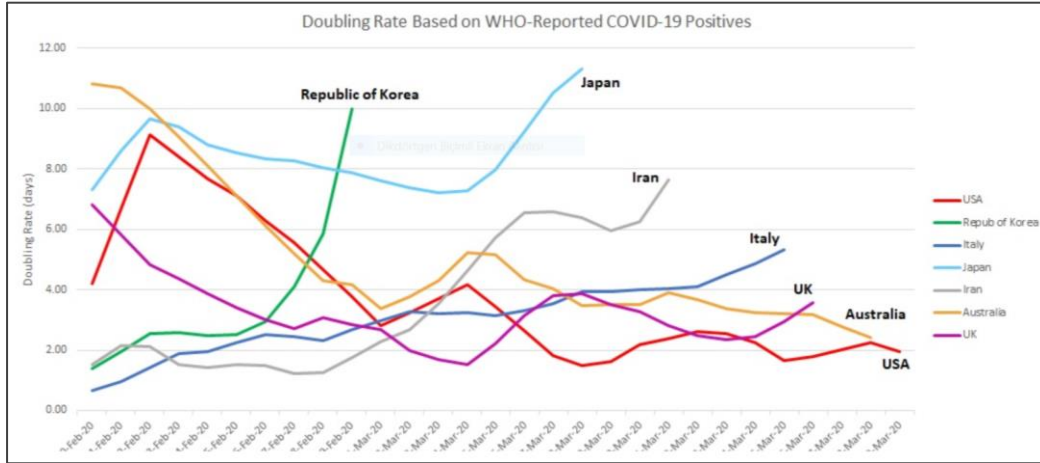
Hastalığın kontrol altına alınabilmesi için kuluçka dönemi, seri aralığı, üreme katsayısı (bulaşıcılık ile ilgili), enfeksiyonun ikiye katlanma zamanı, büyüme hızı, eğri düzleşme indeksi ve olguda ölüm sayısını bilmek, hastalığın toplumdaki makroskopik davranışlarını tanımlamak adına bilinmelidir.

2.1. Kuluçka süresi: COVID-19'da kuluçka süresi nispeten uzundur, genellikle beş ila altı gün ve bazı çalışmalarda ise daha uzundur (31-34). Hastalığın inkübasyon periyodu ile ilgili çalışmalarda kuluçka süresinin 4.8 (2.2-7.4) ile 6.5 (5.9-7.9) gün arasında değiştiği bildirilmektedir (32,33). Yinelenmeler nedeniyle 1675 çalışmadan 57 çalışmanın dahil edildiği bir meta analiz çalışmasında ortalama kuluçka süresi 5.84 (%99CI:4.83-6.85) gün olarak hesaplanmıştır (34).

2.2. Enfeksiyonun seri aralığı: İlk hastadan sonra başlayan ardışık olgular arasındaki süre olup, inkübasyon süresinden daha kısadır. Yukarıda bahsedilen derlemede seri aralığı 4-8 gün olarak belirtilmiştir. Aynı derleme çalışmasına göre enfeksiyonun bulaştırıcılık süresi de 7.5 gün olarak bildirilmiştir (34).

2.3. Çoğalma hızı (Reproductive): Bir enfeksiyon hastalığının topluma yayılma hızı olarak tanımlanabilir. Hastalığın bulaşıcılığını veya bulaşabilirliğini tanımlamak için kullanılan önemli bir epidemiyolojik parametre olan çoğalma katsayısı (R0 katsayısı) DSÖ'nün Hubei'de ilk hesaplamalarında 1.95 idi (35). En yüksek R0 değeri Princess Gemisinde yaşanan salgından korunma önlemleri alınmadan önce 14.8 olarak bildirildi (36). Hastalığın raporlarda değişik yüksek reproduksiyon sayıları bildirilmesine rağmen, R0 genellikle 2.0 ile 2.8 arasında olduğu düşünülmektedir (37).

2.4. Hasta sayısının ikiye katlanma süresi (doubling time): 21 Şubat 2020 tarihine kadar yapılan 317 araştırma makalesi arasından dahil edilme kriterlerini taşıyan 41 çalışmadan hazırlanan derlemenin sonuçlarına göre, hasta sayısının ikiye katlanma (doubling time) süresi, bugüne kadar yayınlanan üç çalışmadan elde edilmiş olup, 6.4 ile 7.4 gün arasında ve iki ön baskı çalışmasına göre ise 2.6 ile 4.6 gün arasında olduğu tahmin edilmektedir (34). Hasta sayılarının ikiye katlanma süresi üzerinde hastalığı önleme müdahalelerinin etkilerini görmek olasılıklıdır. İtalya, İngiltere ve Amerika Birleşik Devletleri'nde ikiye katlanma süresi kısa iken, Kore ve Japonya'da oldukça uzundur. (Grafik 1).



Grafik 1. Çeşitli ülkelerde enfeksiyonun ikiye katlanma zamanı (DSÖ'den alınmıştır).

2.5. Büyüme hızı (Growth rate): Bu hız aktif vaka sayısındaki büyüme oranını göstermektedir. Büyüme hızının pozitif olması kötü, negatif olması iyidir. Zaman içinde büyüme hızında sürekli düşüş ve bu oranı negatif bölgede tutma kontrollü ilerleme olduğunu gösterecektir. Büyüme hızı aşağıdaki formül ile hesaplanmaktadır (38).

$$Gt=(At -At-1)/ At-1$$

A (aktif vaka sayısı) = kümülatif vaka-ölüm-kümülatif tedavi olan vaka t: gün

2.6. Eğri düzleşme indeksi (Curve flattening index): Eğri düzleşme indeksi, bir ülkenin herhangi bir zamanda pandemi eğrisini ne kadar iyi düzleştirdiğinin bir ölçüsüdür. Büyüme hızının zaman içinde nasıl değiştiğini gösteren bir endekstir. Eğrinin pozitif bölgede olması o dönemde büyüme oranlarının (Growth rate) düştüğü anlamına gelmektedir. Bu indeks Ct aşağıdaki formül ile bulunmaktadır. Bu indeks de pandeminin tüm zaman dilimini kapsamaktadır. Bu endekste pozitif değerler iyi, negatif değerler kötü olarak yorumlanmaktadır (38).

2.7. Olguda ölüm hızı (Fatalite hızı): Ölüm hızlarının değerlendirilmesinde farklı formüller kullanılmaktadır. Fataliteyi değerlendirmek için en çok kullanılan formül olgu fatalitesidir. Olgu fatalitesi şu şekilde hesaplanmaktadır.

CFR (case fatality rate) = *current total deaths* (şu andaki toplam ölüm) / *current confirmed cases* (şu anda doğrulanmış toplam vaka)

Bu formül ile ilgili yapılan eleştiri; devam eden bir salgında ölüm ve olgu sayıları henüz belli olmadığı için yetersiz kalacağı yönündedir.

Viral enfeksiyonun teşhisi, iyileşme veya ölümden günler ila haftalar önce gerçekleşir ve bu nedenle ölümlerin sayısı geçmiş vaka sayılarıyla karşılaştırılmalıdır, alternatif formül bu gecikmeyi hesaba katarak vaka ölüm oranını tahmin eder. Alternatif olarak sunulan -salgın devam ettiği için- formül ise şu şekildedir;

CFR= X günündeki ölüm sayısı / X-T günündeki vaka sayısı T = vaka doğrulanmasından ölüme kadar geçen ortalama süre, bu süre 0 olamaz (38).

Olguda ölüm hızı olarak da ifade edilen fatalite hızı açısından ülkeler arasında önemli farklılıklar görülmüştür. Çin'de teyit edilen vakalardan COVID-19'un ham fatalite hızı %2 ila %15 arasında değişmektedir (39).

Ocak ayında Vuhan'da laboratuvar tarafından onaylanmış nispeten az sayıda hasta kullanılarak yapılan ilk analizlerde toplam olguda ölüm hızı %11 ve %15 bildirmiştir (6). Daha yakın zamanlarda, 44,672 hastanın analizi %2.3'lük bir toplam olguda ölüm hızı

(38) ki bu daha önceki analizlerden ve diğer analizlerden çok daha düşüktür. Vakada ölüm hızı 70-79 yaş grubunda %8, 80 ve üzeri yaş grubunda %14.8, kritik hastalarda ise %49'dur.

Olguda ölüm hızı, kronik hastalıkları olan bireyler arasında daha yüksek bildirilmiştir; kardiyovasküler hastalıkta %10.5, diyabette %7.3 veya kronik solunum yolu hastalıklarında %6.3 ve kronik hastalığı olmayan

bireylerde ise %0.9'dur. Pediatrik hastalar üzerinde yapılan bir başka çalışma, COVID-19'lu çocukların çoğunda ateş ve öksürük gibi hafif semptomlar görülebilse de sonuç genellikle şifa ile sonuçlanır (40).

Bu ölçütlerin gerçek değerleri salgın bitiminde öğrenilecektir.COVID-19'un benzer klinik tablo gösteren viral enfeksiyonlarla epidemiyolojik özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 1'de sunuldu.

Tablo 1. COVID-19'un benzer diğer virüs enfeksiyonları ile karşılaştırılması.

Hastalık	COVID-19	SARS	MERS	Grip
Patojen	SARS-CoV-2	SARS-CoV	MERS-CoV	İnfluenza
Çoğalma katsayısı, R ₀	2.0-2.5	3	0.3-0.8	1.3
Fatalite hızı (Vaka/ölüm)	~ %3.4	%9.6-11	%34.4	%0.05-0.1
İnkübasyon periodu	4-14 gün	2-7 gün	6 gün	1-4 gün
Bireye bulaşma ihtimali	%30-40	%10-60	%4-13	%10-20
Hastanelik vaka oranı	~ %19	Çoğu vaka	Çoğu vaka	%2
Yıllık hasta	Bilinmiyor	8098 (2013 yılında)	420	~ 1 milyar

(41 No'lu kaynaktan uyarlanmıştır.)

3. Dünyada ve Türkiye'de COVID-19 görülme trendleri

Halen devam eden bir pandemiden dolayı hastalığın sayıları değişecektir. 15 Nisan 2020 tarihi itibarıyla DSÖ'nün en son sayıları 1,991,562 tanılı vaka ve 130,885 ölüm 206 ülkeden bildirilmiştir. Vaka bildirmeyen ülkeler Kuzey Kore, Lesotho, Tajikistan, Türkmenistan ve Yemen'dir (<https://covid19.who.int/>).

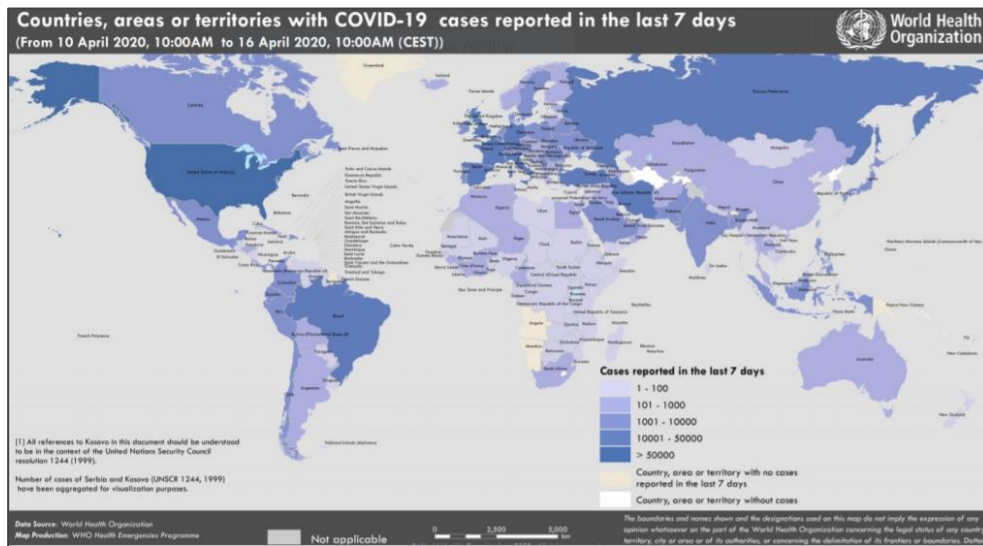
En yoğun olgunun görüldüğü ülkeler Amerika Birleşik Devletleri (395,090), İspanya (146,690), İtalya (139,422), Almanya (108,202), Çin (83,095), Fransa (81,095), İran (66,220), İngiltere (60,737) ve Türkiye (83,117)'dir. Dünya Sağlık örgütü bölgelerine göre COVID-19 kümülatif ve günlük olgu ve ölüm sayıları Tablo 2'de verilmiştir (42).

Son 7 gün içindeki insidens hızlarını gösteren epidemiyolojik harita Grafik 2'de sunulmuştur.

Tablo 2. Dünya Sağlık örgütü bölgelerine göre COVID-19 kümülatif ve günlük olgu ve ölüm sayıları.

	Kümülatif tanılı olgu	Günlük olgu*	Kümülatif ölüm	Günlük ölüm*
Avrupa	1 013 093	35497	89 317	4710
Amerika	707 121	33760	30 245	2909
Batı Pasifik	125 571	1367	4239	38
Doğu Akdeniz	111 432	4043	5532	137
Güney-doğu Asya	21 790	1503	990	54
Afrika	11843	477	550	27
Toplam	1 991 562	76647	130 885	7875

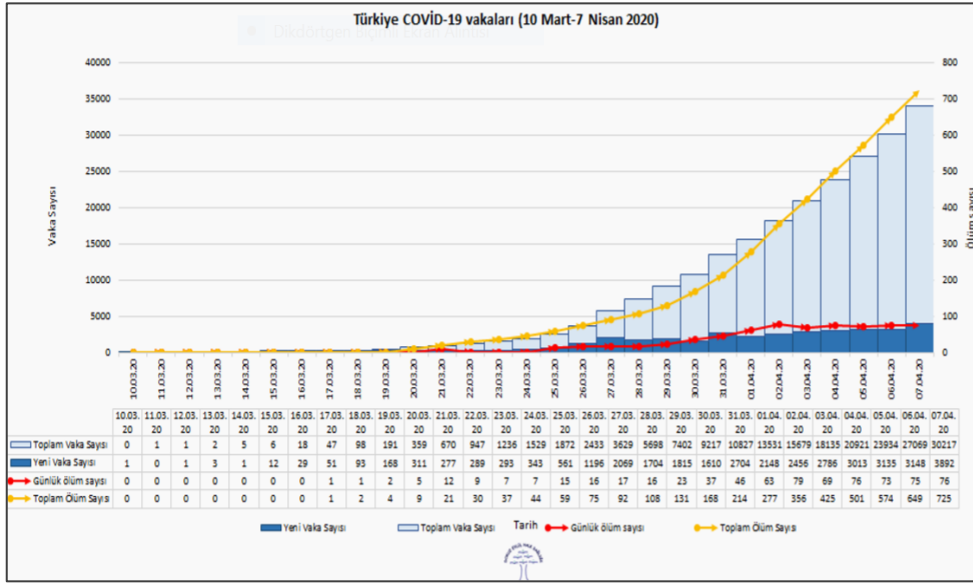
*: 15 Nisan 2020 gününe ait



Grafik 2. Son 7 günde ülkelerin COVID-19 insidens hızları (<https://covid19.who.int/>)

Türkiye’de, COVID-19 pandemisinde ilk olgu Avrupa ve İran gibi ülkelerden oldukça sonra 11 Mart’ta görülmüştür. 15 Nisan 2020 tarihiyle Türkiye’de toplam olgu sayısı 69,392, toplam ölüm 1,518 olmuştur. 10

Mart-7 Nisan 2020 tarihi itibarıyla Türkiye’de 11 Mart ve 7 Nisan arasındaki kümülatif ve günlük olgu ve ölüm sayıları Grafik 3’de verilmiştir (42, 43).



Grafik 3. Türkiye’de 11 Mart ve 7 Nisan arasındaki kümülatif ve günlük olgu ve ölüm sayıları. (43 No’lu kaynaktan alınmıştır).



Grafik 4. Türkiye’de COVID-19 hastalığının 11 Mart-13 Nisan zaman diliminde büyüme hızı. (38 No’lu kaynaktan alınmıştır).

Türkiye’nin büyüme hızı henüz pozitif değer taşımakla birlikte düşüş eğiliminde olduğu görülmektedir. Olgu sayısı düzenli olarak artmış olsa da büyüme hızında sürekli bir düşüş olması kontrollü olarak ilerleme gösterdiği şeklinde yorumlanmaktadır (38).

Güncel verilere DSÖ’nün <https://www.who.int/emergencies/diseases/novelcoronavirus-2019> ve Türkiye Hıdud ve Sahiller Sağlık Genel Müdürlüğü’nün www.seyahatsagligi.gov.tr/Site/koronavirus adresinden ulaşılabilir.

Kaynaklar

1. Wuhan Municipal Health Commission (2019) Report of clustering pneumonia of unknown etiology in Wuhan City. <http://wjw.wuhan.gov.cn/front/web/showDetail/2019123108989> [in Chinese] (accessed 10 April 2020.)
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 (accessed 10 April 2020).
3. 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 (accessed 10 April 2020).
4. 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> (accessed 10 April 2020.)
5. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü: COVID-19 (SARS-CoV-2 ENFEKSİYONU) REHBERİ. Bilim Kurulu Çalışması, T.C. Sağlık Bakanlığı 12 Nisan 2020, Ankara.
6. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller M, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* 2020;10.1038/s41586-020-2196-x.
7. McIntosh K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Epidemiology, virology, clinical features, diagnosis, and prevention. UpToDate. (<https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-epidemiology-virology-clinical-features-diagnosis-and-prevention>) (Accessed 10 April 2020).
8. 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.
9. 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;e203786.
10. 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;395:1054–1062.
11. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, Bretzel G, Froeschl G, Wallrauch C, et al. Transmission of 2019-nCoV infection from an asymptomatic contact in Germany. *N Engl J Med* 2020;382:970–971.

12. Kupferschmidt K. (2020). Study claiming new coronavirus can be transmitted by people without symptoms was flawed. *Science*, 3. February 3, 2020. <https://www.sciencemag.org/news/2020/02/paper-non-symptomatic-patient-transmitting-coronavirus-wrong> (Accessed on February 04, 2020).
13. Yu P, Zhu J, Zhang Z, Han Y, Huang L. A familial cluster of infection associated with the 2019 novel coronavirus indicating potential person-to-person transmission during the incubation period. *J Infect Dis* 2020;jiaa077.
14. Liu Y, Yan LM, Wan L, Xiang TX, Le A, Liu JM, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis* 2020;S1473-3099(20)30232-2.
15. Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med* 2020;382:1564–1567.
16. Chan JF, Yuan S, Kok KH, To KKW, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* 2020;395:514–523.
17. 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;e201585.
18. Kimball A, Hatfield KM, Arons M, James A, Taylor J, Spicer K, et al. Asymptomatic and Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections in Residents of a Long-Term Care Skilled Nursing Facility - King County, Washington, March 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:377–381.
19. Kakimoto K, Kamiya H, Yamagishi T, Matsui T, Suzuki M, Wakita T. Initial investigation of transmission of COVID-19 among crew members during quarantine of a cruise ship—Yokohama, Japan, February 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:312–313.
20. Pung R, Chiew CJ, Young BE, Chin S, Chen MI, Clapham HE, et al. Investigation of three clusters of COVID-19 in Singapore: implications for surveillance and response measures. *The Lancet* 2020;395:1039–46.
21. Burke RM, Midgley CM, Dratch A, Fenstersheib M, Haupt T, Holshue M, et al. Active Monitoring of Persons Exposed to Patients with Confirmed COVID-19 - United States, January-February 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:245–246.
22. COVID-19 National Emergency Response Center, Epidemiology and Case Management Team, Korea Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus Disease-19: Summary of 2,370 Contact Investigations of the First 30 Cases in the Republic of Korea. *Osong Public Health Res Perspect* 2020;11:81–84.
23. Mission WCJ. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Geneva 2020. (Accessed on March 04, 2020).

24. Ghinai I, Woods S, Ritger KA, McPherson TD, Black SR, Sparrow L, et al. Community Transmission of SARS-CoV-2 at Two Family Gatherings - Chicago, Illinois, February-March 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:446–450.
25. Wei WE, Li Z, Chiew CJ, Yong SE, Toh MP, Lee VJ. Presymptomatic Transmission of SARS-CoV-2 - Singapore, January 23-March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69(14):411–415.
26. 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;382:1177–1179.
27. Ong SWX, Tan YK, Chia PY, Lee TH, Ng OT, Wong MSY, et al. Air, surface environmental, and personal protective equipment contamination by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) from a symptomatic patient. *JAMA* 2020;e203227.
28. Otter JA, Donskey C, Yezli S, Douthwaite S, Goldenberg SD, Weber DJ. Transmission of SARS and MERS coronaviruses and influenza virus in healthcare settings: the possible role of dry surface contamination. *J Hosp Infect* 2016;92:235–250.
29. 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.
30. Gudbjartsson DF, Helgason A, Jonsson H, Magnusson OT, Melsted P, Norddahl GL, et al. Early Spread of SARS-Cov-2 in the Icelandic Population. *medRxiv* 2020 doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.26.20044446>
31. Nunes-Vaz R. Visualising the doubling time of COVID-19 allows comparison of the success of containment measures. *Global Biosecurity*. 2020;1(3). doi: <http://doi.org/10.31646/gbio.61>.
32. Liu T, Hu J, Xiao J, He G, Kang M, Rong Z, et al. Time-varying transmission dynamics of Novel Coronavirus Pneumonia in China. *bioRxiv* 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.01.25.919787>.
33. Backer JA, Klinkenberg D, Wallinga J. Incubation period of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections among travellers from Wuhan, China, 20–28 January 2020. *Euro Surveill* 2020;25:2000062.
34. Khalili M, Karamouzian M, Nasiri N, Javadi S, Mirzazadeh A, Sharifi H. Epidemiological Characteristics of COVID-19: A Systemic Review and Meta-Analysis. *medRxiv* 2020 doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.01.20050138>
35. WHO Emergency Committee. (2005). Statement on the second meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (COVID-19). WHO, Geneva 2020. <https://www.who.int/news-room/detail/>] (accessed 16 April 2020.)

36. 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;taaa030.
37. Zhao S, Musa SS, Lin Q, Ran J, Yang G, Wang W, et al. Estimating the unreported number of novel coronavirus (2019-nCoV) cases in China in the first half of January 2020: a data-driven modelling analysis of the early outbreak. *J Clin Med* 2020;9:388.
38. Türkiye Bilimler Akademisi: Covid-19 Pandemi Değerlendirme Raporu. Türkiye Bilimler Akademisi Yayınları, TÜBA Raporları No: 34 ISBN: 978-605-2249-43-7.
39. 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.
40. 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.
41. <https://twitter.com/VirusesImmunity/status/1238475009712160769>
42. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200416-sitrep-87-covid-19.pdf?sfvrsn=9523115a_2
43. Halk Sağlığı Uzmanları Derneği (HASUDER), <https://korona.hasuder.org.tr/hasuder-yenikoronavirus-covid-19-haber-postasi-06-04-2020/>

COVID-19'un Patogenezi

Evrım Eylem Akpınar

Ufuk Üniversitesi Tıp Fakóltesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

Özet

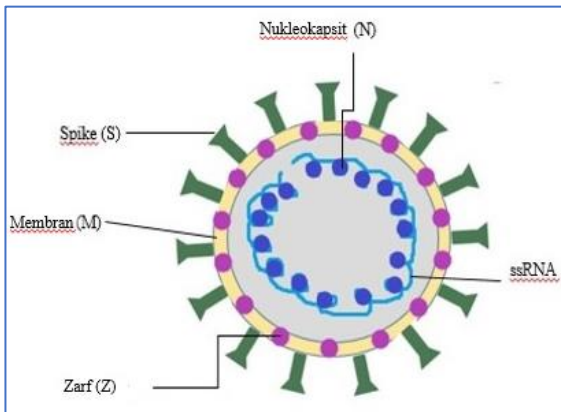
Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS)-CoV-2'nin neden olduğu, patojenite ve bulaştırıcılığı yüksek bir enfeksiyondur. İlk olarak 2019 yılı Aralık ayında Çin'in Vuhan kentinde tanımlanmış ve tüm dünyaya yayılmıştır. Hayvandan insana geçişte enfekte bir hayvanın gıda olarak tüketilmesi ana nedendir. Enfekte bir bireyle yakın temas sağlıklı bireylere bulaşa neden olur. Koronavirüs dış yüzeyindeki glikoprotein-spike protein aracılığı ile konakçı hücreye bağlanır ve hücre içine girer. Akciğer epitel hücreleri virüs için primer hedefdir. Bu derlemenin amacı mevcut literatür ışığında COVID-19 patogenezi gözden geçirmektir.

Giriş

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2)'nin neden olduğu, patojenite ve bulaştırıcılığı yüksek bir viral enfeksiyondur. İlk olarak 2019 yılı Aralık ayında Çin'in Vuhan kentinde tanımlanmış ve tüm dünyaya yayılmıştır (1). Yeni tip koronavirüsün yol açtığı pnömoni Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 11 Şubat 2020'de COVID-19 olarak adlandırılmıştır (2). Bu derlemenin amacı mevcut literatür ışığında COVID-19 patogenezi gözden geçirmektir.

SARS-CoV-2 Taksonomisi

Koronavirüsler 65-125 nm çapındadır, nükleik asit olarak yaklaşık 30 kbs uzunluğunda tek sarmallı RNA içerirler. Tüm koronavirüsler viral replikasyon, nükleokapsid ve spike (S) proteinlerini kodlayan spesifik genlere sahiptir (3). SARS-CoV-2 tipik koronavirüs yapısındadır, S proteini ve diğer poliproteinler, nükleoproteinler ve membran proteinlerine sahiptir (4). SARS-CoV-2'nin yapısı



Şekil 1'de gösterilmiştir.

Şekil 1: SARS-CoV-2'nin yapısı.

Koronavirüs ailesinin alt grupları alfa (α), beta (β), gama (γ) ve delta (δ) koronavirüslerdir. Yeni tip koronavirüs Çin'li araştırmacılar tarafından Vuhan koronavirüs veya 2019

yeni tip koronavirüs (2019-nCov) olarak adlandırılmıştır. İnsanlarda hastalık yaptığı bildirilmiş altı koronavirüs vardır. SARS-CoV-2, SARS-CoV ve MERS-CoV'dan sonra insan türünü enfekte ettiği bildirilen yedinci koronavirüstür (5). Bu yeni tip koronavirüsün SARS-CoV and MERS-CoV gibi β koronavirüs grubunun bir üyesi olduğu bildirilmiştir.

Uluslararası virüs taksonomi komitesi bu virüsü SARS-CoV-2 olarak, virüsün yol açtığı hastalığı da COVID-19 olarak adlandırmıştır.

Transmisyon

Yeni tip koronavirüs Çin'in Vuhan kentinde bulunan yarasa, yılan, rakun köpeği, palmiye misk kedisi ve diğer hayvanların satıldığı bir canlı hayvan pazarında ortaya çıkmış ve hızla 109 ülkeye yayılmıştır. SARS-CoV-2'nin zoonotik kaynağı tam olarak doğrulanmamıştır ancak sekans analizine göre kaynağın yarasalar olduğu tahmin edilmektedir. Yarasaların SARS-CoV-2'nin doğal kaynağı olduğu öne sürülmekle birlikte karıncayiyen ve yılanların ara konak olduğu düşünülmektedir (6). Genetik sekanslama yöntemi kullanılan bir çalışmada SARS-CoV-2'nin gen sekansı ile yarasa koronavirüsü arasında 96% oranında benzerlik olduğu bildirilmiştir (7). Ayrıca, Xu ve ark. karıncayiyenden izole edilen SARS-CoV-2 gen sekansının insanları enfekte eden suşla tama yakın (99%) benzerlik gösterdiğini bildirmişlerdir. Aynı zamanda yazarlar karıncayiyen hücrelerinde yeni tip koronavirüs granülleri olduğunu da göstermişler ve bu hayvanların SARS-CoV-2 için potansiyel ara konak olabileceğini belirtmişlerdir (8). Enfekte hayvanın yemek kaynağı olarak tüketilmesi virüsün hayvandan insana geçişinin ana nedenidir. Virüs enfekte bireyle yakın temasla sağlıklı bireylere geçer (2,4,8).

Enfekte bir bireyin öksürük, aksırık ve hatta konuşma ile etrafa saçtığı damlacık çekirdekleri ve kontamine yüzeylere temas SARS-CoV-2 virüsünün en sık transmisyon şeklidir. Şekil 2'de SARS-CoV-2'nin ana konakçı, ara konakçı ve transmisyon yolları özetlenmektedir.

İlginç bir şekilde COVID-19 hastalarının gayta, tükürük, idrar ve hatta

Virüsün konakçı hücreye girişi

Koronavirüsler dış yüzeydeki spike (S) protein aracılığı ile konakçı hücrelere bağlanır ve hücre içine girerler. S protein hedef hücredeki reseptörü tanıyarak virüsün konakçı hücreye girişini düzenler. Virüsün yaşam siklusu S proteininin konakçı hücre yüzeyindeki *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2) reseptörüne bağlanması ile başlar. Reseptöre bağlandıktan sonra S proteininin yapısının değişmesi virüsün hücreye füzyonunu ve kılıfını çıkarmasını kolaylaştırır. Daha sonra SARS-CoV-2 RNA'sı hücre içinde serbest kalır. Sonraki adımlar, RNA'nın viral replikaz poliproteinlere translasyonu ve viral proteinlerle küçük parçalara bölünmesidir. Polimeraz zincir reaksiyonu ile aralıksız transkripsiyonun sonucu olarak bir dizi mRNA üretilir ve viral proteinlere translasyon gerçekleşir. Viral proteinler ve RNA genomu endoplazmik retikulum ve Golgi cisimciği içindeki virionlar içinde birleşir ve hücre dışına serbest bırakılır (1).

Yarasa SARS-CoV ve bilinmeyen bir β -CoV virüsünün kombinasyonu olan SARS-CoV-2'nin S proteini van der Waals bağlarını korumayı sağlayan, 3 boyutlu bir *receptor binding domain* (RBD) içerir (11,12). Akciğer epitel hücreleri virüs için primer hedeftir. SARS-CoV-2'nin RBD bölgesindeki 394 glutamin rezidüsü insan ACE2 reseptöründeki lizin rezidüsü tarafından tanınır (13). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada SARS-CoV-2'nin SARS-CoV'la aynı

gastrointestinal dokularında SARS-CoV-2 RNA'sı gösterilmiştir (8). Dahası, hastaların gözyaşlarında ve konjonktival sekresyonunda da SARS-CoV-2 tespit edilmiştir (9). Neyseki, gebe COVID-19 hastalarından oluşan küçük bir seride intrauterin vertikal geçiş olmadığı bildirilmiştir (10).



Şekil2.

Şekil 2. SARS-CoV-2'nin anahtar rezervuarları ve bulaş yolları. Hayvandan insana geçişin temel nedeni enfekte bir hayvanın yenmesidir, daha sonra virüs enfekte bireylerden yakın temasla sağlıklı bireylere geçer, karıncayıyen ve yılanların ara konakçı olduğu tahmin edilmektedir.

ACE2 reseptörüne bağlandıktan sonra, benzer mekanizmaları kullanarak konakçı hücreye girdiği gösterilmiştir (14,15). Bir yapısal model analizinde SARS-CoV-2'nin, ACE2 reseptörüne SARS-CoV'dan 10 kat daha yüksek afiniteyle bağlandığı ancak viral enfeksiyona yol açmak için gerekli eşik değerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (16).

SARS-CoV-2 enfeksiyonunda multisistemik organ disfonksiyonuna yol açan patolojik mekanizmaların detayları henüz bilinmemektedir.

SARS-CoV-2'nin insanlar arasında SARS-CoV'dan daha yüksek bulaştırıcılığa sahip olması ve SARS-CoV ile enfekte birey sayısından daha fazla sayıda COVID-19 hastası bildirilmiş olmasının nedenlerinin açıklığa kavuşturulması için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca, SARS-CoV-2'nin ACE2 reseptörüne afinitesinin yüksek olması nedeniyle, ACE2 COVID-19 tedavisi için potansiyel bir aday olabilir.

Koronavirüs enfeksiyonunda antijen sunumu

Virüs konakçı hücreye girdikten sonra viral antijenler, antijen sunan hücreler tarafından sunulur. Antijenik peptidler majör histokompatibilite kompleksi (MHC veya insanda human lökosit antijeni) aracılığı ile sunulurlar ve ardından virüs spesifik sitotoksik T lenfositler tarafından tanınır. Maalesef, SARS-CoV-2'nin antijen sunumu ile ilgili yeterli veri yoktur. Şimdilik bu konuda SARS-CoV ve MERS-CoV'la ilgili yayınlar bize yol göstermektedir. SARS-CoV'un antijen sunumu başlıca MHC I moleküllerine bağlıdır (17), fakat MHC II de antijen sunumuna katkıda bulunur.

Koronavirüse karşı humoral ve hücrel immünite

Antijen sunumu virüs spesifik B ve T hücre aracılı humoral ve hücrel immüniteyi uyandırır. Diğer akut viral enfeksiyonlara benzer şekilde SARS-CoV-2 virüsüne karşı gelişen IgM ve IgG paterni tipik bir profil çizer. SARS-CoV-2 spesifik IgM antikoru enfeksiyonun 7-21. gününde tespit edilirken, IgG üretimi 14. günde başlar, uzun süre devam eder ve koruyucu rolü olabilir (18). Yakın zamanda SARS-CoV-2 ile enfekte hastaların periferik kanında CD4+ ve CD8+ T hücrelerinin anlamlı derecede azaldığı, fakat aşırı derecede aktive olduğu bildirilmiştir (19).

Koronavirüs enfeksiyonunda sitokin fırtınası

Sitokin fırtınası; SARS-CoV ve MERS-CoV enfeksiyonuna benzer şekilde ağır SARS-CoV-2 enfeksiyonunda çok miktarda pro-inflamatuar sitokin (IFN- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6, vb.) ve kemokin (CCL2, CCL3, CCL5, vb.) salınımıyla sonuçlanan, ARDS, çoklu organ yetmezliğine ve ölüme neden olabilen, yoğun ve kontrolsüz bir sistemik inflamatuvar yanıtıdır (19). Lancet'de yayınlanan bir COVID-19'lu olgu serisinde %14.6 (6/41) olguda ölüm nedeninin ARDS olduğu bildirilmiştir (20). ARDS; SARS-CoV-2, SARS-CoV ve MERS-CoV enfeksiyonlarında görülen ortak bir immünpatolojik olaydır (19).

Koronavirüsün immün sistemden kaçınması

SARS-CoV ve MERS-CoV immün yanıtlardan kaçınmak ve konakçı hücrelerde yaşamaya devam etmek için çeşitli yöntemler kullanır. SARS-CoV ve MERS-CoV patern tanımlama reseptörü içermeyen çift membranlı veziküllerin oluşumunu indükler ve bu veziküller içinde çoğalır, böylece konakçının virüsün dsRNA'sını fark etmesi önlenir (21). Antijen sunumu da koronavirüs tarafından etkilenebilir. Örneğin, MERS-CoV enfeksiyonu sonrası antijen sunumu ile ilgili gen ifadesi aşağı yönde düzenlenir (22). Bu nedenle, SARS-CoV-2'ye karşı spesifik ilaç geliştirmek için immün sistemden kaçınmasını önlemek gereklidir.

Sonuç olarak, COVID-19 patogenezinin tüm basamakları henüz net olmasa da SARS-CoV-2'nin SARS-CoV ve MERS-CoV ile genetik sekans ve etki mekanizmalarındaki benzerlikler, COVID-19 immünpatogenezindeki detayları açıklığa kavuşturma ve hastalık için aşı ve ilaç geliştirmede önderlik edebilir.

Kaynaklar

1. Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *J Adv Res.* 2020;24:91–98.
2. Organization WH. Laboratory testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in suspected human cases: interim guidance, 2 March 2020. World Health Organization, 2020.
3. van Boheemen S, de Graaf M, Lauber C, Bestebroer TM, Raj VS, Zaki AM, et al. Genomic characterization of a newly discovered coronavirus associated with acute respiratory distress syndrome in humans. *MBio* 2012;3: e00473–e512.
4. Lai C-C, Shih T-P, Ko W-C, Tang H-J, Hsueh P-R. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and corona virus disease-2019 (COVID-19): the epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents* 2020;105924.
5. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen Y-M, Wang W, Song Z-G, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature.* 2020;579:265–269.
6. 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;579:270-273.
7. Xu X, Chen P, Wang J, Feng J, Zhou H, Li X, et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Sci China Life Sci.* 2020; 63:457-460.
8. Cui J, Li F, Shi Z-L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 2019;17:181–192.
9. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China. *N. Engl. J. Med.* 2019; 382:727–733.
10. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet.* 2020; 395:809-815.
11. Xu X, Chen P, Wang J, Feng J, Zhou H, Li X, et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Sci China Life Sci.* 2020;63:457–460.
12. Li B, Si H-R, Zhu Y, Yang X-L, Anderson DE, Shi Z-L, et al. Discovery of Bat Coronaviruses through Surveillance and Probe Capture-Based Next-Generation Sequencing. *mSphere.* 2020;5:e00807-19.
13. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS. *J Virol* 2020;94:e00127-20.
14. Gralinski LE, Menachery VD. Return of the coronavirus: 2019-nCoV. *Viruses* 2020;12:135.

15. Xu X, Chen P, Wang J, Feng J, Zhou H, Li X, et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Sci China Life Sci.* 2020;63:457–460.
16. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Krüger N, Müller M, Drosten C, Pöhlmann S. The novel coronavirus 2019 (2019-nCoV) uses the SARS-coronavirus receptor ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 for entry into target cells. *bioRxiv.* 2020:2020.01.31.929042.
17. Liu J, Wu P, Gao F, Qi J, Kawana-Tachikawa A, Xie J, et al. Novel immunodominant peptide presentation strategy: a featured HLA-A*2402-restricted cytotoxic T-lymphocyte epitope stabilized by intrachain hydrogen bonds from severe acute respiratory syndrome coronavirus nucleocapsid protein. *J. Virol.* 2010;84:11849-11857.
18. 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.
19. Zhe Xu, Lei Shi, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* 2020;8:420–22.
20. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Yi, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497–506.
21. Snijder EJ, van der Meer Y, Zevenhoven-Dobbe J, Onderwater JJ, van der Meulen J, Koerten HK et al. Ultrastructure and origin of membrane vesicles associated with the severe acute respiratory syndrome coronavirus replication complex, *J. Virol.* 2006;80:5927-5940.
22. Menachery VD, Schäfer A, Burnum-Johnson KE, Mitchell HD, Einfeld AJ, Walters KB, et al. MERS-CoV and H5N1 influenza virus antagonize antigen presentation by altering the epigenetic landscape. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018;115:E1012-E1021.

COVID-19 ve Tütün

Özlem Sönmez¹, Zeynep Atam Taşdemir², H.Volkan Kara³, Şule Akçay⁴

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs hastalıkları Bölümü, Ankara

²Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Bölümü, İstanbul

³İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim dalı, İstanbul

⁴Başkent Üniversitesi, Göğüs Hastalıkları Ana bilim dalı, Ankara

Özet:

Tütün ve tütün ürünleri kanser, kardiyovasküler hastalık ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı ilişkili erken ölümlerin iyi bilinen bir nedeni olmasının yanı sıra solunum sistemi ve diğer sistemik enfeksiyonlara yatkınlığı artıran önemli bir risk faktörüdür. Aktif içicilik ve pasif sigara dumanı maruziyeti enfeksiyon riskini artırmaktadır. Çünkü peribronşial ve alveolar inflamasyon ve fibrozis, mukozal geçirgenlik artar; mukosilyer temizlikte yetersizlik oluşur; solunum yolu epitelinde bozulma görülür; hücresel ve humoral immünite olumsuz etkilenir. Sigara içilmesinin viral enfeksiyonları, influenzayı artırdığı bilinmektedir. *Coronavirus disease 2019* (COVID-19) pandemisi de benzer veriler taşımaktadır. Sigara içmenin hastalığın sıklığı ve klinik durumun ağırlığı ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. *Severe Acute Respiratory Syndrome-coronavirus-2* (SARS-CoV-2) *angiotensin-converting enzyme* reseptörlerini kullanarak hücre içine girmektedir. Sigara içenlerde bu reseptör proteinleri artmakta ve virüsün hücre içine girişi kolaylaşmaktadır. Ayrıca ağır olgularda sigara içme oranı daha yüksek bulunmuş olup, yoğun bakıma yatış, mekanik ventilasyon, ölüm oranları da daha yüksek tespit edilmiştir. Sigara içimi hastalık progresyonu için 14 kat riskli bulunmuştur. Ayrıca nargile, elektronik sigara, ısıtılmış tütün ürünleri gibi yeni tütün ürünlerinin de benzer olumsuz etkilerinin olduğu Dünya Sağlık Örgütü tarafından da vurgulanmıştır. COVID-19 pandemisinde tütün ve tütün ürünlerinin olumsuz etkilerinin vurgulanması, halkın bilinçlendirilmesi ve bıraktırma çabalarının her fırsatta değerlendirilmesi çok önemlidir. Pandemi sürecince halkı bilinçlendirme kampanyalarına mutlaka sigara bırakma yöntem ve stratejileri eşlik etmelidir.

Tütün ve Enfeksiyon

Tütün ve tütün ürünleri kullanımı kanser, kardiyovasküler hastalık ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ilişkili erken ölümlerin iyi bilinen bir nedeni olmasının yanı sıra solunum sistemi ve diğer sistemik enfeksiyonlara yatkınlığı artıran önemli bir risk faktörüdür. Aktif içicilik ve pasif sigara dumanı maruziyeti enfeksiyon riskini artırmaktadır (1). Sigara içenlerde enfeksiyona yatkınlık yaratan multifaktöriyel nedenler söz konusudur. Bu nedenler yapısal ve immünolojik değişiklikler şeklinde iki grupta toplanabilir. Yapısal değişiklikler; temel olarak peribronşial ve alveolar inflamasyon ve fibrozis, artmış mukozal geçirgenlik, mukosilyer temizlikte yetersizlik, solunum yolu epitelinde bozulma şeklinde özetlenebilir (2). Sigara içenlerde hücrel ve humoral immünite olumsuz etkilenmektedir (3-5). İnvaziv pnömokok ve influenza enfeksiyonlarının sigara içicilerinde daha sık ve ağır olduğu bildirilmektedir (1). Pasif içici konumunda kalan çocuklarda da artmış sıklıkta otitis media, meningokok enfeksiyonu bildirilmiştir (6,7). Ayrıca aktif tüberküloz ve tüberküloza bağlı mortalite ile tütün dumanına maruz kalma arasında olumsuz bir ilişki olduğu da gösterilmiştir (8,9).

Sigara ve viral enfeksiyon oluşumuna katkısı hakkında geniş epidemiyolojik çalışmalar mevcuttur. Blake ve ark. Amerikan ordusunda 1230 asker arasında üst solunum yolu enfeksiyonu sıklığının sigara içenlerde %22,7, içmeyenlerde %16 olduğunu, relatif riskin 1,5 olduğunu bildirmişlerdir (10). Cohen ve ark. 400 gönüllüye intranasal düşük doz solunumsal virüs uygulamanın ardından sigara içenlerde 2,23 kat daha fazla enfeksiyon geliştiğini göstermişlerdir (11).

Sigara ve COVID-19

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) temel olarak solunum sisteminin bir hastalığıdır, ciddi akut solunum yetmezliği sendromuyla karakterizedir. Etken *Severe Acute Respiratory Syndrome-coronavirus-2* (SARS-CoV-

2)'dir. Virusun en temel vücuda girişi mukozal dokulardandır, burun, ağız, üst solunum yolları, daha seyrek olarak konjunktival mukozadır. Tütün içilmesi ya da maruziyeti akciğerde inflamatuvar bir yanıt ve sürece sebep olur; mukozal iflamasyonu, inflamatuvar sitokinlerin ve tümör nekroz faktör alfanın ifadesini artırır. Epitelyal hücrelerde geçirgenliği artırır, mukusun aşırı artışı mukosilyer temizliği azaltır veya bozar (12). Potansiyel hastaya (konak-insan) dair kontrol edilebilen faktörlerin tespiti ve iyileştirilmesi viral kontaminasyon ve hastalık ciddiyetini azaltabilir, sigara içimi bu kontrol edilebilen faktörlerden biridir.

COVID-19 pandemisi ile ilgili yayınlarda viral enfeksiyon ve hastaların klinik durumlarındaki değişkenliğe hangi faktörlerin yol açtığı tartışılmaktadır. Cinsiyet ve sigara içmenin hastalığın sıklığı ve klinik durumun ağırlığı ile ilişkili olduğu bildirilmektedir ki bu da SARS-CoV-2 reseptörü olarak da tanımlanan *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2)'nin yüksek oranda ifadesi ile orantılı olabilir. Basılmaya hazırlanan bir yayında Asyalı erkeklerde ACE2 ifadesinin daha fazla olduğu ve bu nedenle kadınlar ve diğer etnik kökenlerle kıyaslandığında bu grupta sıklığın neden daha yüksek olduğunu açıklamaktadır (13). Cinsiyetin hastalığın sıklığına etkisi ile ilgili Çin'den bildirilen çelişkili oranlar olsa da erkeklerde sıklığın bir miktar daha fazla olduğuna ve hastalığa daha yatkın olduklarına dik-kat çekilmektedir (%58-67) (14-16).

ACE2 reseptörü, SARS-CoV ve SARS-CoV-2'nin S proteininin bağlandığı insan vücut bölgesidir. ACE2 proteini sigara içenlerin hava yolu epitelinde yukarı yönde düzenlenir (otonom sinir sisteminde nörotransmitter saliverilmesinin kontrolünde postsinaptik regülasyon sırasında fonksiyonel reseptör sayısında artma). Cai ve ark. sigara içen ve içmeyenlerin hava yolu örneklerini karşılaştırmış, sigara içenlerde daha fazla ACE2 gen ifadesi saptamışlardır (17).

Zhao ve ark. da ACE2 gen ifadesinin artışı ile viral replüksiyon ve transmsiyonunda artış olduğunu gözlemişler. Bu sonuçlar sigara içenlerin SARS-CoV-2'ye daha duyarlı olduğunu göstermiştir (13).

Yeni bir çalışma SARS-CoV-2'nin modifiye S proteininin, ACE2 reseptörüne, ilk tanımlanan SARS-CoV'a göre 10-20 kat daha yüksek bir afiniteyle bağlandığını göstermiştir (18).

Bu afinite virüsün insandan insana daha kolay bulaşmasını da açıklamaktadır. ACE2 proteini Tip 2 pnömositlerin yüzeyinde ifade edilir. Bu alan terapötik hedeflerin geliştirilmesi için dikkat odağıdır.

Brake ve ark. KOAH'lı sigara içenlerin rezeke edilen akciğer dokularında ACE2 gen ifadesinin artışı göstermişler ve sağlıklı sigara içmeyen bireylerde ACE2 ifadesini tip 2 pnömositlerde ve küçük hava yolu epitelinde normal olarak saptamışlardır (18). Aşırı artış gösteren ACE2 reseptörleri de SARS-CoV-2 için potansiyel yapışma bölgeleri olarak hazır beklemektedir. Virüsün hücre yüzeyindeki ACE2 reseptörlerine yapışması durumu sürveyans çalışmalarında açığa çıkarılamayabilir. Virüs uzun süre konakçıda kalabilir, bu şekilde kişi taşıyıcı pozisyonunda virüsün yayımında aracılık yapabilir. Virüs konağın hücresel sisteminde proliferasyon olup eş zamanlı mutasyona uğrayarak, konak savunma mekanizmalarını etkisiz hale getirebilir.

Çin'in kırsal bölgelerinde erkeklerde sigara içme oranı %50 ve toplamda ise %44.8 olarak bulunmuştur. Çin'de erkeklerde artmış COVID-19 enfeksiyon sıklığı ve hastalığın daha kötü seyri erkelerin daha yüksek oranda sigara kullanımı ile ilişkili olabilir. ACE2 ifadesinin Asyalı olan ve olmayanlarda, erkek ve kadınlarda ve farklı yaş grupları arasında farklı olmadığı, ancak sigara içen Asyalı erkeklerde içmeyenlere göre anlamlı oranda yüksek olduğu bildirilmiştir. Aynı yayında sigara içen ve içmeyen beyaz ırkta ACE2 ifadesinin farklı olmadığı

saptanmıştır (17,19). Bu veriler COVID-19 ve sigara ilişkisinin temellerini izah etmektedir. Sahadan gelmeye devam eden güncel veriler de bunları desteklemektedir.

Çin'de COVID-19 tanılı 1590 hastanın komorbiditeleri ile birlikte sigara içme durumunun değerlendirildiği bir çalışmada komorbiditesi olan olgularda sigara içme oranı olmayanlara göre yüksek bildirilmiştir. En az bir komorbiditesi olan olgularda prognoz olmayanlara göre 1.79 kat daha kötü seyretmiştir. İki ve daha fazla komorbiditesi olan olgularda ise 2.59 kat kötü seyretmiştir (20).

COVID-19 hastalarında sigara içim durumları ve hastalığın ciddiyeti arasında ilişki olduğu görülmektedir (21,22). Bir derlemede, 4'ü Vuhan'dan, biri de Çin anakarasından olmak üzere 5 çalışma bu açıdan değerlendirilmiştir (22). Zhang ve ark.'na ait 140 hastalık seride 58 ağır hastada aktif sigara içim oranı %3.4, içmiş-bırakmış oranı %6.9 olarak hesaplanmıştır. Ağır olmayan 82 hastada ise aktif sigara içenler %0, içmiş-bırakmış %3.7 bulunmuştur (14). Aynı derlemedeki 1099 olguluk en geniş seride ise, Guan ve ark. Çin anakarasından COVID-19 olgularını incelemişler ve 173'ü ağır semptomlar, 926'sı ağır olmayan semptomlar yaşayan hastalardan; ağır semptomluların %16.9'u aktif sigara içen, %5.2'si içmiş-bırakmış, ağır olmayan semptomlu hastalarda ise %11.8 aktif sigara içen, %1.3 içmiş-bırakmış bulunmuştur. Yoğun bakım ünitesi (YBÜ) ve mekanik ventilasyon (MV) ihtiyacı ve ölüm bu gruptaki hastalarda aktif sigara içenlerin %25.5'inde, içmiş-bırakmışların %7.6'sında görülmüştür. Kötü gidişli olmayan olguların ise sadece %11.8'i aktif sigara içen, %1.6'sı içmiş-bırakmış olarak saptanmıştır (16). Liu ve ark.'nın 78 olgudan oluşan çalışması ele alınmış ve kötü seyirli grupta sigara öyküsü %27.3, stabil seyirli grupta ise %3.0 oranda bulunmuş, bu fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (23). Zhou ve ark. 191 COVID-19 ile enfekte olgunun epidemiyolojik değerlendirmesinde, 191 hastadan 54'ünün

öldüğünü, 137'sinin yaşadığını, ölen hastaların %9'unun aktif sigara içenlerden, yaşayanların ise %4'ünün aktif sigara içenlerden oluştuğunu bildirmiştir (24). Söz konusu derlemede, sigara-COVID-19 ilişkisinin seyri için, mevcut çalışmaların verilerinden elde edilen sonuç, sigara içenlerin içmeyenlere göre şiddetli COVID-19 semptomlarına sahip olma olasılığının 1.4 kat, YBÜ ve MV ihtiyacı ve ölme olasılığının yaklaşık 2,4 kat daha fazla olduğudur (22).

COVID-19 enfeksiyonu yayılması ve mortalitesi ile sigara içimi arasındaki olumsuz ilişki netleşirken Dünya Sağlık Örgütü nargile, elektronik sigara ve ısıtılmış tütün ürünleri gibi yeni tütün ürünlerinin de COVID-19 için aynı olumsuz etkide olacağı vurgusunu yapmıştır. Bu nedenle mutlaka kişilerin tütün ve tütün ürünleri kullanıp kullanmadığının sorulması, bıraktı ise süresinin belirlenmesi ve hasta kayıtlarına geçirilmesi gerekmektedir. Ayrıca toplumsal temelli çalışmaların şu sorulara da cevap aramasına dikkat çekmiştir:

- KOAH ve diğer sigara ilişkili hastalıklar fatal COVID-19 olgularına mı neden olacak?
- SARS-CoV-2 bulaşı sigara içenlerde daha mı fazla oluyor?
- Yüksek sigara içim oranları COVID-19 salgını için daha mı kötü seyirli olmaktadır?

Ayrıca sigara içerken nefes çekme işleminde tekrarlayan ağız dudak teması mukozal yüzeylere viral kontaminasyonu dolayısıyla bulaşı arttırmakta mıdır? Yine COVID-19 için risk faktörü olabilecek diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon ve kanser sigara içenlerde artmış oranda bulunur. Bunun direk ya da dolaylı etkisi daha geniş serilerle araştırılmalıdır.

Sosyal izolasyon yöntemleri, bilinçli evde kalma veya yasak nedenli dışarı çıkamama hem bağımlıların tüketimini hem de birlikte yaşayanların pasif tütün dumanı maruziyetini artıracaktır. Çocuk ve gençlerin tütün ürünü kullanan ebeveynlerini izleme, tanık olma olasılıkları artacaktır.

Sonuç olarak; pandemi süresince halkı bilinçlendirme kampanyalarına mutlaka sigara bırakma yöntem ve stratejileri eşlik etmelidir. COVID-19 pandemisinde bir taraftan tütün ve tütün ürünlerinin olumsuz etkilerinin vurgulanması, halkın bilinçlendirilmesi ve bıraktırma çabalarının her fırsatta değerlendirilmesi çok önemlidir. Pandemi süresince devam eden halkı bilinçlendirme amaçlı halk sağlığı kampanyalarına sigara, elektronik sigara, nargile gibi tütün ve tütün ürünlerinin bıraktırılması da mutlaka eklenmelidir.

Kaynaklar

1. Arcavi L, Benowitz NL. Cigarette smoking and infection. *Arch Intern Med* 2004;164:2206–2216.
2. Dye JA, Adler KB. Effects of cigarette smoke on epithelial cells of the respiratory tract. *Thorax* 1994;49:825-834.
3. Sopori ML, Goud NS, Kaplan AM. Effect of tobacco smoke on the immune system. In: Dean JH, Luster AE, Kimer M, eds. *Immunotoxicology and Immunopharmacology*. New York, NY: Raven Press; 1994:413-432.
4. Sopori ML, Kozak W, Savage SM, Geng Y, Soszynski D, Kluger MJ, et al. Effect of nicotine on the immune system: possible regulation of immune responses by central and peripheral mechanisms. *Psychoneuroendocrinology* 1998;23:189-204.
5. Tollerud DJ, Clark JW, Brown LM, Neuland CY, Mann DL, Pankiw-Trost LK, et al. The effects of cigarette smoking on T cell subsets: a population-based survey of healthy Caucasians. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:1446-1451.
6. Richardson MA. Upper airway complications of cigarette smoking. *J Allergy Clin Immunol* 1988;81:1032-1035.
7. Fischer M, Hedberg K, Cardosi P, Plikaytis BD, Hoesly FC, Steingart KR, et al. Tobacco smoke as a risk factor for meningococcal disease. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:979-983.
8. Bates MN, Khalakdina A, Pai M, Chang L, Lessa F, Smith KR. The risk of tuberculosis from exposure to tobacco smoke: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2007;167:335-42.
9. Lin HH, Ezzati M, Murray M. Tobacco smoke, indoor air pollution and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2007;4:e20.
10. Blake GH, Abell TD, Stanley WG. Cigarette smoking and upper respiratory infection among recruits in basic combat training. *Ann Intern Med* 1988;109:198-202.
11. Cohen S, Tyrrell DA, Russell MA, Jarvis MJ, Smith AP. Smoking, alcohol consumption, and susceptibility to the common cold. *Am J Public Health* 1993;83:1277-1283.
12. Strzelak A, Ratajczak A, Adamiec A, Feleszko W. Tobacco smoke induces and alters immune responses in the lung triggering inflammation, allergy, asthma and other lung diseases: A mechanistic review. *Int J Environ Res Public Health* 2018;15:1033.
13. Zhao Y, Zhao Z, Wang Y, Zhou Y, Ma Y, Zuo W. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCoV. *bioRxiv* 2020; published online Jan 26. DOI:10.1101/2020.01.26.919985 (preprint).
14. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy* 2020;10.1111/all.14238.

15. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020; published online Feb 24. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5).
16. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Qu CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;NEJMoa2002032.
17. Cai G. Bulk and single-cell transcriptomics identify tobacco-use disparity in lung gene expression of ACE2, the receptor of 2019-nCov. *medRxiv* 2020; published online Feb 28. DOI:10.1101/2020.02.05.20020107 (preprint).
18. Brake SJ, Barnsley K, Lu W, McAlinden KD, Eapen MS, Sohal SS. Smoking upregulates angiotensin-converting enzyme-2 receptor: A potential adhesion site for novel Coronavirus SARS-CoV2(Covid-19). *J Clin Med* 2020;9:E841.
19. Cai H. Sex difference and smoking predisposition in patients with COVID-19. *Lancet Respir Med* 2020;8:e20.
20. Guan, W, Liang W, Zhao Y, Liang HR, Chen ZS, Li YM, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with Covid-19 in China: A Nationwide Analysis. *Eur Respir J* 2020;2000547.
21. Berlin I, Thomas D, Le Faou AL, Cornuz J. COVID-19 and smoking. *Nicotine Tob Res* 2020;ntaa059.
22. Vardavas CI, Nikitara K. COVID-19 and smoking: A systematic review of the evidence. *Tob Induc Dis* 2020;18:20.
23. Liu W, Tao ZW, Lei W, Ming-Li Y, Kui L, Ling Z, et al. Analysis of factors associated with disease outcomes in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus disease. *Chin Med J (Engl)* 2020;10.1097/CM9.0000000000000775.
24. 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;395:1054–1062.

COVID-19'un Klinik ve Laboratuvar Bulguları

Berna Kömürcüoğlu

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

 zet

Coronavirus disease-19 (COVID-19) pandemisi, Aralık 2019'da Çin'in Vuhan kentinde başlamış ve hızla dünya genelinde yayılarak iki milyona yakın kişiye enfekte etmiştir. Hastalık olguların %80'inde hafif/orta klinik tabloyla seyretmesine rağmen, %20 olguda ağır ve yoğun bakım gerektiren kritik hastalık tablosuna neden olmaktadır. Özellikle yaşlı, komorbiditeleri olan ve pnömoniye bağlı ARDS ve solunum yetmezliği gelişen olgularda mortalitesi yüksek iken, çocuklarda sıklıkla subklinik tablolarda seyretmektedir. En sık rastlanan klinik bulguları; ateş, öksürük, halsizlik ve nefes darlığıdır. İnkübasyon dönemi 2-14 gün arasında değişmektedir. Laboratuvar bulgularından lenfositopeni ve trombositopeni en sık rastlanılan bulgulardır. Yüksek D-Dimer, serum ferritin, troponin I, LDH ve IL-6 düzeyleri ve hipoksi (O₂ sat < %90) ağır hastalık ve mortaliteyle ilişkili "kötü prognostik faktörler" olarak tanımlanmıştır. Bu parametrelerin takibinin riskli ve mortalitesi yüksek olabilecek hastaların belirlenmesinde yararı bildirilmiştir.

Klinik Bulgular

İnkübasyon dönemi sonrasında *Coronavirus disease-19* (COVID-19)'da en sık görülen klinik bulgular ateş, kuru öksürük, halsizliktir. Daha ağır olgularda nefes darlığı, solunum yetmezliği ile *acute respiratory distress syndrome* (ARDS)'ye giden klinik tabloya neden olabilir (1). Klasik üst solunum yolu enfeksiyon bulgularının (rinore, nasal konjesyon, boğaz ağrısı vb.) varlığı COVID-19'da nadiren bildirilmiştir, ancak varlığı da tanıyı reddetmez. Birçok çalışmada anozmi ve hipozmi gibi koku almada değişiklik erken hastalık semptomları olarak bildirilmiştir. Daha nadir olarak nörolojik semptomlar (başağrısı, konfüzyon, bilinç değişikliği vb.) ve özellikle çocuklarda diyare gibi gastrointestinal semptomlar COVID-19 enfeksiyonunda tanımlanmıştır (Tablo 1) (1-3).

İnkübasyon dönemi: Maruziyet sonrasında semptomlar başlayana kadar geçen "inkübasyon dönemi"nin 2- 14 gün arasında (ortalama 4-5 gün) sürdüğü çalışmalarda gösterilmiştir (1,4-7).

Çin'de 181 olgunun analizinde, olguların %2.5'inde inkübasyon döneminin 2.2 gün, %97.5'inde ise 11.5 gün ve median 5.1 gün olarak bildirilmiştir. İnkübasyon döneminin ağır ve hafif/orta klinik hastalıkla seyreden hastalarda farklı olabileceği genel anlamda SARS ile benzer olduğu bildirilmiştir. Uzun inkübasyon dönemi hastalığın kolay yayılmasının nedeni olarak düşünülmektedir (4,5).

Bulaştırıcılık: COVID-19 enfeksiyonunda bulaştırıcılık solunum yolu ve diğer örneklerde viral RNA saptanmasına dayanmaktadır. Üst solunum yolu örneklerinde viral RNA semptomların başlamasından hemen sonra en yüksek seviyeye erişmekte ve hastalığın ilerleyen günlerinde giderek azalmaktadır.

Enfekte bir kişinin ortalama 2-5 kişiyi enfekte ettiği düşünülmektedir (2,8).

Hastalığın klinik ciddiyeti: COVID-19 enfeksiyonu klinik yansımalarına bakıldığında hafif, orta ve ağır (kritik hastalık) hastalık olarak sınıflanabilir (9).

A) Hafif hastalık: Hafif semptomları olan ve pnömonisi olmayan ya da hafif düzeyde pnömonisi olan olguları tanımlar. Tüm olguların %81'i bu grupta yer almaktadır.

B) Ciddi hastalık: Dispne, hipoksi gibi ciddi semptomları olan ya da tanıdan sonra ilk 24-48 saat içinde akciğerlerin %50'sinden fazlasının etkilendiği olguları tanımlar. Tüm olguların %14'ü bu grupta yer almaktadır.

C) Kritik hastalık (Ağır hastalık): Solunum yetmezliği, şok, multiorgan yetmezliği gibi ağır klinik tabloyla yoğun bakımda izlem gerektiren olguları tanımlar. Tüm olguların %2.3'ü bu grupta yer almaktadır.

Semptomlar: Asemptomatik enfeksiyon COVID-19'da bildirilmiştir. Bu vakaların özellikle taşıyıcı ve bulaştırıcı olarak hastalığın yayılımında önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Ancak asemptomatik bireylerin sıklığı bilinmemektedir (1-3). Yetmiş binden fazla olgu içeren bir seride PCR pozitif ancak hiçbir klinik semptom göstermeyen olgu oranı %1'dir (7). Bir çalışmada ise modelleme sistemiyle tahmini olguların %18'inin gerçek asemptomatik olabileceği düşünülmüştür (9). Asemptomatik olarak değerlendirilen olguların toraks bilgisayarlı tomografi (BT)'si çekildiğinde %50 olguda buzlu cam gibi tipik, %20 olguda da atipik bulgular izlenmiş ve takip eden günlerde olguların %20'sinde semptomlar ortaya çıkmıştır (8). Yine 55 hastalık bir çalışmada asemptomatik olguların %67'sinde BT'de pnömoni saptanmıştır (10). Eldeki verilerle asemptomatik olgu yüzdesi bildirmek oldukça zordur. Bu olguların en az yarısının

izlemde semptomatik olduğu, pnömoni ve solunum yetmezliğine giden tablolar izlenebileceği düşünülmektedir (8,10).

Çalışmalarda en sık bildirilen yakınmalar; ateş, halsizlik, kuru öksürük, anoreksi, myalji, dispne ve balgam çıkarmadır. Özellikle yüksek ateş, öksürük ve dispne semptomları "ciddi ya da ağır olgu" ve pnömoniyi işaret ettiği için dikkatle incelenmelidir (1-3,7).

Guan ve ark.'nın çalışmasında ateş en sık saptanan semptomdur (%88.7-99) (>38.30C). Ancak SARS ve MERS enfeksiyonuna göre daha fazla ateşsiz ya da subfebril

olgular (%20) tanımlanmıştır (1). Öksürük olguların 2/3'ünde izlenir. Öksürük genelde kuru ve daha nadir balgam ekspektasyonu ile birlikte tanımlanmıştır (1,3). Üst solunum yolu semptomları (rinore, nazal konjesyon, hapşırma ve boğaz ağrısı) diğer viral etkenlere göre COVID-19 enfeksiyonunda daha nadir görülmektedir. Ancak anozmi ve hipozmi erken tanı bulgusu ve COVID-19 enfeksiyonunu düşündüren erken bulgu olarak belirtilmektedir (7,10). Zhou ve ark.'nın çalışmasında hospitalize edilip hayatta kalan hastalarda, ateşin median 12 gün (8-13 gün), öksürüğün 19 gün (12-23 gün) sürdüğü gösterilmiştir (11).

Tablo-1. COVID-19 semptom sıklığı.

Klinik semptomlar, %	Tüm olgular	Ağır Hastalık	Ağır Olmayan
Ateş	88.7	91.9	88.1
Öksürük	67.8	70.5	67.3
Halsizlik	38.1	39.9	37.8
Balgam çıkarma	33.7	35.3	37.8
Nefes darlığı	18.7	37.6	15.1
Myalji/artralji	14.9	17.3	14.5
Boğaz ağrısı	13.9	13.3	14
Baş ağrısı	13.6	15	13.4
Titreme	11.5	15	10.8
Bulantı-kusma	56	6.9	4.6
Nazal konjesyon	4.8	3.5	5.1
Diyare	3.8	5.8	3.5

COVID-19 çok farklı klinik tablolarla karşımıza gelebilir. Bir çalışmada 11 farklı klinik tip tanımlanmıştır; asemptomatik enfeksiyon, hafif pnömonisiz, negatif PCR ancak antikor pozitif tip, iyileşme sonrası pozitif PCR olan tip, hafif semptomlarla pnömoni,

sekonder bakteriyel pnömoni ile komplike tip, alerjik rinit ile pnömoni, atopik dermatit ile pnömoni, ürtikerle pnömoni, KOAH'lı olgularda pnömoni ve diareyle başlayan hastalık tipi (12).

Laboratuvar Bulguları

Tanı da en sık rastlanılan laboratuvar bulguları; lenfositopeni (%83.2), trombositopeni (%36.2) ve lökopeni (%33.7)'dir (1-3) (Tablo 2). Enfeksiyöz belirteçlerden C-reaktif protein (CRP), karaciğer fonksiyon testleri (ALT/AST) ve D-Dimer yüksekliği de sıklıkla

bildirilmiştir. Bakteriyel enfeksiyon eklenmedikçe ilk tanıda prokalsitonin düzeyi sıklıkla normal sınırdadır, ancak yoğun bakıma yatan hastalarda yükseldiği gösterilmiştir (13-15).

Tablo 2: Ağır ve ağır olmayan klinikteki COVID-19 olgularında laboratuvar bulguları.

Laboratuvar bulguları, %	Tüm olgular, %	Ağır hastalık, %	Ağır olmayan hastalık, %
WBC < 4000 /mm ³	33.7	61.1	28.1
Lenfosit < 1.500 mm ³	83.2	96.1	80.4
Trombosit < 150.000 mm ³	36.2	57.7	31.6
CRP ≥ 10 mg/L	60.7	81.5	56.4
LDH ≥ 250 u/L	41	58.1	37.1
AST > 40 u/L	22.2	39.4	37.1
D-Dimer ≥ 500 mg/dL	46.6	59.6	43.2

İlk tanıda ve hastalık süresince devam eden ciddi lenfositopeni mortaliteyle ilişkili bulunmuştur. Yüksek D-Dimer ve lenfopeni mortaliteyle ilişkili bulunmuştur. Yine ilk tanıda yüksek olan veya takip sırasında yükselen D-Dimer, serum ferritin, troponin I, LDH, PaO₂ < 90 mmHg ve IL-6 düzeyleri ağır hastalık ve mortaliteyle ilişkili "kötü prognostik faktörler" olarak tanımlanmıştır (14-16). Özellikle ağır pnömoni olgularında bu parametrelerin takibinin aşırı tetiklenmiş immun sistemin neden olduğu "sitokin fırtınası" ve ARDS'ye gidiş konusunda yararlı olduğu gösterilmiştir (13-16).

Altmış bir COVID-19'lu hasta prospektif olarak değerlendirilmiş, ileri yaş (≥ 50 yaş) ve

nötrofil lenfosit oranı (NLR) ≥ 3.13 olan grupta ciddi hastalık ve yoğun bakım yatışı anlamlı olarak yüksek bulunmuş ve NLR hastalıkla ilgili bağımsız risk faktörü olarak değerlendirilmiştir (17).

Sonuç olarak COVID-19 enfeksiyonu, özellikle ileri yaşta ARDS ve solunum yetmezliği gelişen olgularda yüksek mortalite ile seyretmektedir. Yüksek ateş, öksürük, nefes darlığı, hipoksi gibi ağır pnömoniyi düşündürülen klinik bulguların ve kötü prognoza işaret eden laboratuvar bulgularının yakın takibi mortalitesi yüksek olabilecek hastaların tanınmasında ve zamanında etkin tedavinin uygulanmasında yol göstericidir.

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;NEJMoa2002032.
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;ciaa272.
3. Wang C, Horby P, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet* 2020;395:470–473.
4. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR. Et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med* 2020;M20-0504.
5. Chan JF, Yuan Z, Kok KH, To KKW, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* 2020;395:514–523.
6. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med*. 2020;382:1199–1207.
7. 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;323:1239-1242.
8. Hu Z, Song C, Xu C, Jin G, Chen Y, Xu X, et al. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. *Sci China Life Sci* 2020;10.1007/s11427-020-1661-4.
9. Mizumoto K, Kagaya K, Chowell G. Early epidemiological assessment of the transmission potential and virulence of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Wuhan City: China. *medRxiv* 2020. doi: 10.1101/2020.02.12.20022434.
10. Wang Y, Liu Y, Liu L, Wang X, Luo N, Li L, et al. Clinical Outcomes in 55 Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Who Were Asymptomatic at Hospital Admission in Shenzhen, China. *J Infect Dis* 2020. doi:M10.1093/infdis/jiaa119.
11. Zhou M, Zhang X, Qu J. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A clinical update. *Front Med* 2020;10.1007/s11684-020-0767-8.
12. Dong X, Cao Y, Lu X, Zhang J, Du H, Yan Y, et al. Eleven faces of coronavirus disease 2019. *Allergy* 2020;10.1111/all.14289.
13. 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;e200994.
14. 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;395:1054–1062.

15. 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.
16. 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;395:507–513.
17. Liu Y, Xiang P, Pu L, Xiong H, Li C, Zhang M, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts Severe Illness Patients with 2019 Novel Coronavirus in the Early Stage. Medrxiv 2020 doi: 10.1101/2020.02.10.20021584.

COVID-19'un Radyolojik Bulguları

Naim Ceylan, Recep Savaş

Ege Üniversitesi Tıp Fakóltesi Radyoloji Anabilim Dalı, İzmir

Özet

Real-Time Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) testi *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19) pnömoni tanısında altın standart olmakla beraber özellikle erken dönemde yalancı negatiflik gösterebilmesi ve bazı yerlerde kısıtlı bulunabilirliği nedeniyle enfekte hastaların hızlı tanısında kısıtlılığa yol açmaktadır. Bu hastalığın neden olduğu pnömonideki karakteristik görüntüleme bulguları hastalığın erken tanısı ve takibinde radyolojik yöntemleri önemli bir konuma getirmiştir. Akciğer grafisi hastalığın yol açtığı buzlu camı göstermede erken dönemde duyarlı olmamakla beraber özellikle genç hastalarda başlangıç görüntüleme yöntemi olarak kullanılmaktadır. İnce kesit toraks bilgisayarlı tomografi (BT) (yüksek çözünürlüklü BT) hastalığın erken tespiti ve takibinde önemli rol oynamaktadır. COVID-19 pnömonisinin tipik BT bulguları periferik ve posterior dağılımlı, alt lob ağırlıklı ve çoğunlukla bilateral yerleşim gösteren, multifokal, buzlu cam alanları ve buna eşlik edebilecek fokal konsolidasyonlardır. Bu infiltrasyonların yaygınlaşması, sayıca artması ve dansite artışı progresyonu gösterir. İki haftalık süreçte çoğunlukla konsolidasyon en belirgin hale gelmektedir. Bu hastalığın tedavi izlemi ve takibinde klinikler arası sıkı diyalog ve iş birliği çok önemli bir yer tutmaktadır.

Giriş

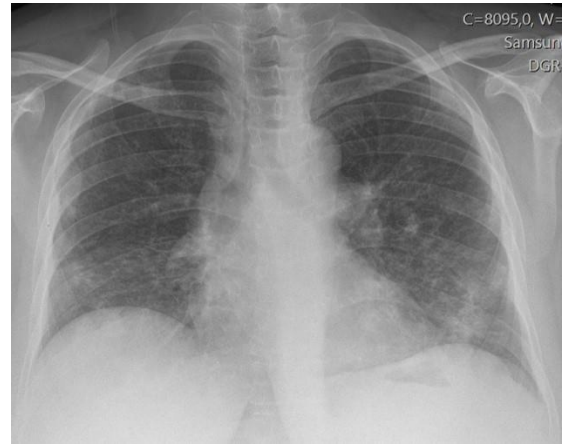
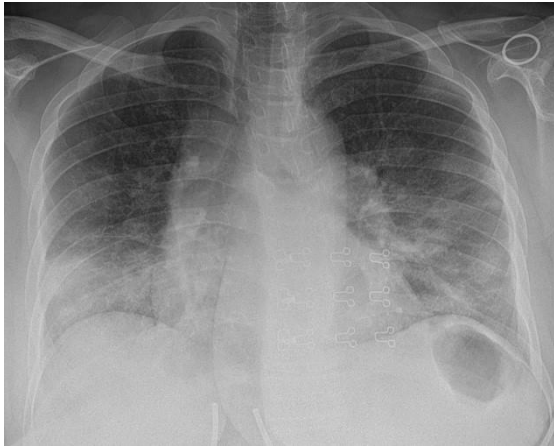
Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)'un en önemli tutulum yeri akciğerdir (1). Bu nedenle radyolojik olarak akciğer tutulumunun gösterilmesi çok önemlidir. Hastalığın tanısında altın standart *Real-Time Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR) testi olmakla birlikte testin bazı yerlerde yapılmasındaki yetersizlik ve erken dönemde yalancı negatiflik gösterebilmesi nedeniyle radyolojik görüntüleme çok yoğun olarak kullanılmaya başlanmıştır (2,3). Bununla beraber radyolojik yöntemlerin COVID-19 tanısında tarama testi olmadığı; tanı koyma ve hastalığın takibine yardımcı bir yöntem olarak kullanılması gerektiği unutulmamalıdır. Görüntülemede akciğer grafisi, toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) ve bazı sınırlı merkezlerde toraks ultrasonografisi (US) bu amaçla kullanılmaktadır.

Akciğer Grafisi

COVID-19 pnömonisinin gösterilmesinde akciğer grafisi ilk tercih edilmesi gereken

görüntüleme yöntemidir. Hastalar BT'ye göre daha düşük doza maruz kalmaları nedeniyle özellikle genç ve çocuk yaş grubunda tercih edilmelidir. Hastalık kuşkusu ya da tanısı olan olguların bulaştırmacılık riski nedeniyle cihaz temizliğinin daha kolay olması ve yatan hastalarda izlem açısından hasta başı çekim yapılabilmesi avantajlarıdır. Bununla beraber özellikle hastalığın erken döneminde akciğerde oluşan buzlu cam tarzındaki sınırlı tutulumun grafide görülemeyeceği akılda tutulmalıdır. Hastalık tutulumunun gösterilmesinde akciğer grafisinin duyarlılığı % 30-60 arasında bildirilmektedir (4).

Akciğer grafisinde bilateral, özellikle orta ve alt zon yerleşimli, periferik ağırlıklı, düzensiz sınırlı dansite artışı ve konsolidasyon görülür (Resim 1a ve 1b). Ayrıca pnömotoraks ya da plevral efüzyon kuşkusu olan olgularda grafi kullanılabilir. Normal akciğer grafisinin bu hastalığı ekarte ettirmediği unutulmamalı ve kliniği uyumlu olgular BT ile değerlendirilmelidir.



Resim 1. Dört günlük ateş ve kuru öksürükle başvuran 53 yaşındaki COVID-19 kadın hasta. (a) Başlangıç akciğer grafisinde her iki akciğer orta ve alt zonlarda periferik yerleşimli konsolidasyonlar izleniyor. (b) İki hafta sonraki kontrol grafide kısmi gerileme mevcut.

Bilgisayarlı Tomografi

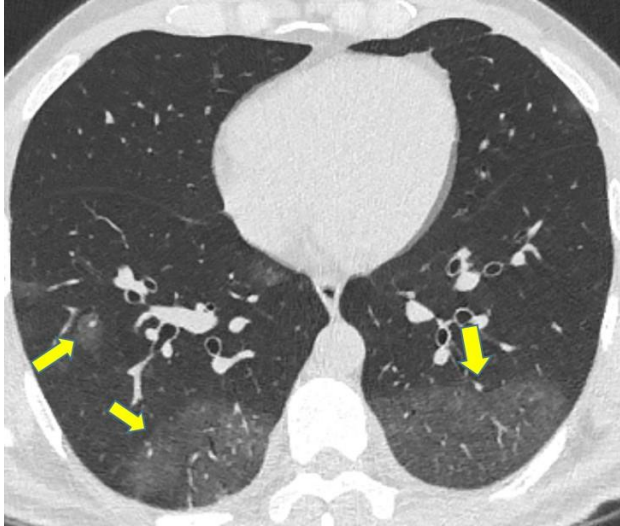
COVID-19'un tanısında ve tedavi izlemi ile gelişebilecek komplikasyonların değerlendirilmesinde toraks BT önemli bir rol oynamaktadır. Bulaşıcılık riski nedeniyle hastaların hızlı tanı alması izolasyon ve hemen tedavi planlaması açısından önem arz etmektedir. Bu nedenle bu hastalığın tanısında temel yöntem olan RT-PCR testinin erken dönem negatif olabilmesi, bu testin ulaşılabilirliğindeki kısmi zorluklar ve BT'nin çekim kolaylığı dünyanın birçok yerinde gereğinden fazla çekim yapılmasına neden olmaktadır (5). Çin'de salgının yaygın olduğu başlangıç döneminde BT tanıda tarama yöntemi olarak kullanılmış daha sonra bu kriter değiştirilmiştir. Yapılan bir çalışmada RT-PCR testinin hastalığın erken dönemde duyarlılığı %71, toraks BT'nin ise %98 olarak bulunmuştur (2,3). Bununla beraber toraks BT'nin hastalığın erken döneminde normal olabileceği de göz önünde tutulmalıdır. Toraks BT'nin semptomatik ve akciğer grafisi kuşkulu olan olgularda ve komplikasyon

geliştiği düşünülen olgularda öncelikle kullanılması önerilmektedir. BT teknisyenlerinin korunmasının yanı sıra cihazdan yüzey kontaminasyonu nedeniyle her tetkik arasında çekim odasının temizlenmesi ayrı bir sorun olarak karşımıza çıkmıştır.

Çekim yöntemi olarak yüksek çözünürlüklü ince kesit (1-1.5 mm) ve kontrastsız çekim protokolü kullanılmalıdır. Hasta yaşı ve kliniğe göre normal doz ya da düşük doz ile çekim yapılması ve takibin de düşük doz ile yapılması önerilmektedir. Pulmoner emboli gibi komplikasyon düşünülen olgularda tetkikin kontrastlı olarak toraks BT-anjio protokolü ile yapılması gerekmektedir.

COVID-19 pnömonisi ile ilgili BT'de görülen tipik bulgular:

Buzlu cam görünümü: COVID-19 pnömonisinde en sık görülen bulgudur. Çoğunlukla iki taraflı olmakla beraber daha az olarak tek taraflı tutulum şeklindedir. En sık olarak alt lobların periferik ve posterior alanlarını tutma eğilimindedir (Resim 2).



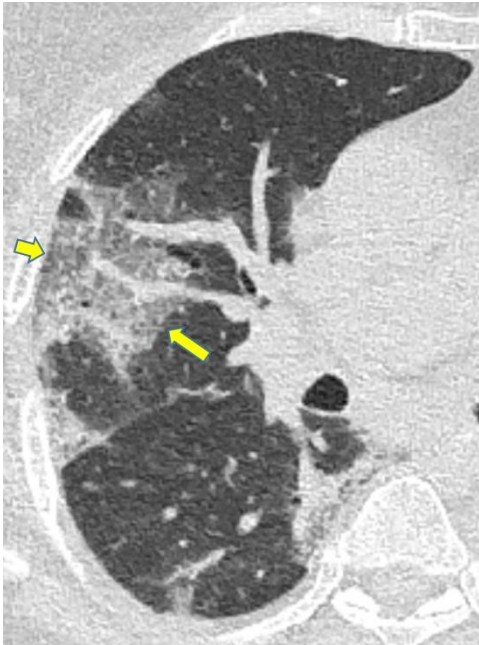
Resim 2. İki günlük ateş ve kuru öksürük ile başvuran 37 yaşındaki COVID-19 erkek hasta. BT görüntüde her iki akciğer alt loblarda periferik buzlu cam odakları izleniyor (sarı oklar).

Sıklıkla konsolidasyon ile beraber olup bu infiltrasyonların oluşumunda organize pnömoni, alveoler hasar ve ödem birlikteliği düşünülmektedir (Resim 3) (6, 7). Bazen nodüler görünüm şeklinde tutulum izlenebilir.



Resim 3. Dört günlük ateş ve kuru öksürükle başvuran 53 yaşındaki COVID-19 kadın hasta. BT görüntüde sağ akciğer üst lobta konsolidasyonun eşlik ettiği buzlu cam sahası grlyor. Ayrıca sağ alt lobta paravertebral fokal konsolidasyonda mevcut.

Kaldırım taşı görünümü: Buzlu cama eşlik eden interlobüler septalardaki kalınlaşmaya bağlı oluşan bu görünüm alveoler dem ve interstisyel inflamasyona işaret eder (Resim 4). Konsolidasyon ile birlikte izlenmesi hastalığın pik noktasını ya da progresyonu gösteren bir görünüm olarak düşünülmektedir (8).



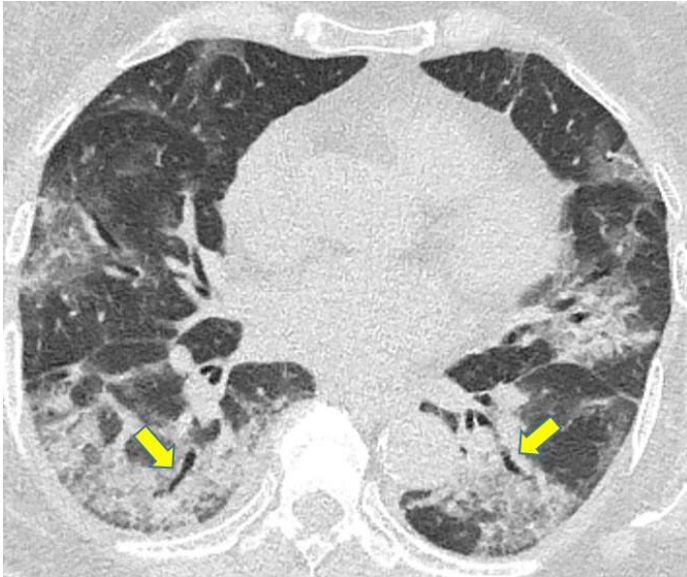
Resim 4. Yedi günlük ateş ve kuru öksürükle başvuran 77 yaşındaki COVID-19 kadın hasta. BT görüntüde sağ akciğer orta lobta kaldırım taşı görünümü oluşturan buzlu cama süperpoze interlobuler septal kalınlaşmalar izleniyor (sarı oklar).

Konsolidasyon: Multifokal ve daha çok alt lob periferik ağırlıklı irregüler sınırlı odaklar şeklindedir. Daha az sıklıkla bronkovasküler demet boyunca izlenebilir. Hastalığın ileri döneminde ya da progresyon gösteren olgularda gözlenmektedir (Resim 5). Görölme sıklığı literatürde %30-50 arasında bildirilmektedir (9).



Resim 5. 55 yaşındaki COVID-19 kadın hastasında BT görüntüde her iki akciğerde multifokal konsolidasyon alanları izleniyor (sarı oklar).

Hava bronkogramı: İnfiltrasyona bağlı havanın yerini yumuşak dokuya bıraktığı alanlarda bronşun içerisinde hava varlığına bağlı görülen bulgu olup %80 kadar sıklıkta görülebildiği bildirilmiştir (Resim 6) (10).



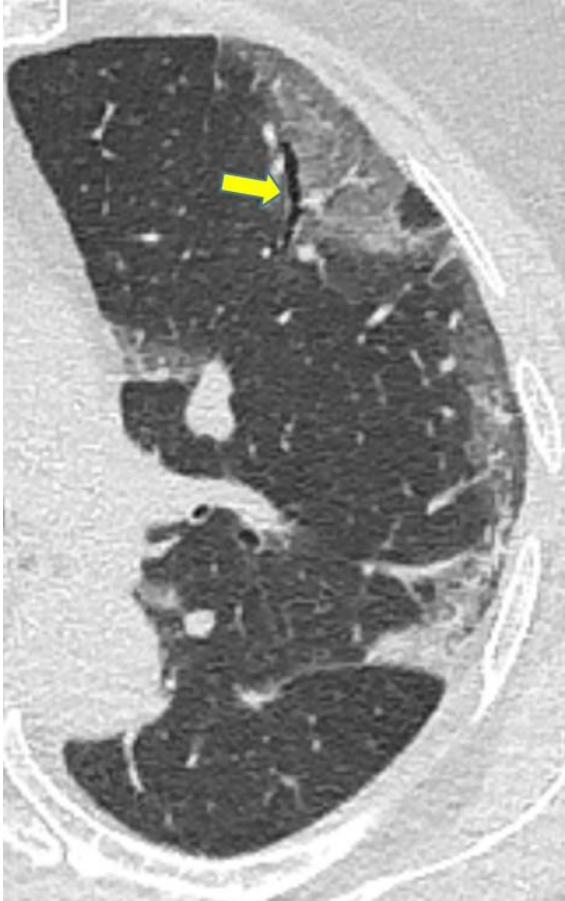
Resim 6. Yedi günlük ateş ve kuru öksürükle başvuran 77 yaşındaki COVID-19 kadın hasta. BT görüntüde her iki akciğer alt lobta hava bronkogramları izleniyor (sarı oklar).

Vasküler genişleme: Lezyonun olduğu parankim sahasında damardaki çapsal artış sık bildirilen bulgulardan olup yaklaşık %70 oranında gözlenebilmektedir. Nedeni tam olarak bilinmemekle beraber bu bölgedeki enflamasyona bağlı damar tutulumuna sekonder olabileceği düşünülmektedir (Resim 7).



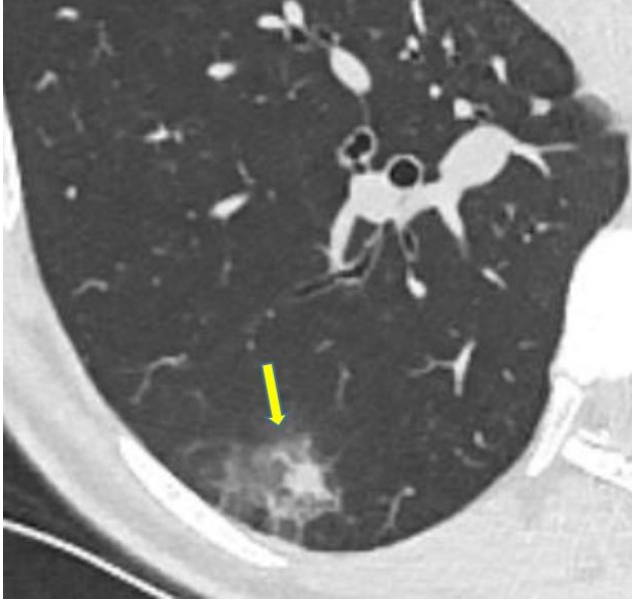
Resim 7. On günlük ateş ve kuru öksürük ile başvuran 65 yaşındaki COVID-19 erkek hasta. BT görüntüde sağ akciğer alt lobta içinde vasküler genişleme olan buzlu cam alanı izleniyor (sarı ok).

Bronşiyal dilatasyon: Bronş duvarında inflamatuvar tutulum ve fibroz doku proliferasyonuna sekonder bronşiyal dilatasyon ya da bronşektazi şeklinde tutulum %10-20 oranında bildirilmektedir. Bu tutulumun daha çok progresif bir süreci yansıtıtđı düşünülmektedir (Resim 8).



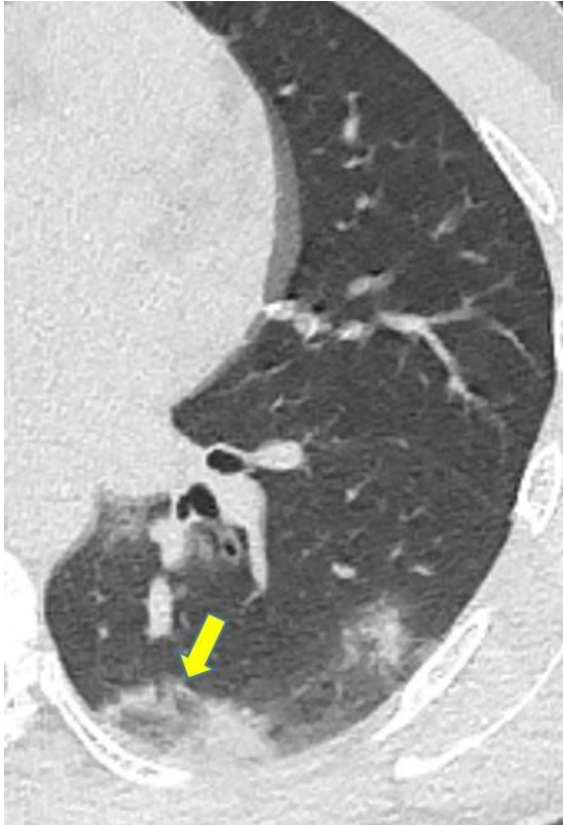
Resim 8. 70 yaşında COVID-19 tanılı erkek hasta. BT görüntüde sol akciğer st lobta içinde bronşiyal dilatasyon izlenen buzlu cam alanı mevcut (sarı ok).

Halo işareti: Konsolidasyon ya da nodül çevresindeki buzlu cam görünümüne verilen isimdir. Bu görünüm özellikle fungal pnömoni ya da daha nadiren hemorajik metastaz gibi durumlarda izlenmekte olup COVID-19 pnömonisinde görülebilmektedir (Resim 9) (11).



Resim 9. Sekiz günlük ateş ve kuru öksürükle başvuran 46 yaşındaki COVID-19 kadın hasta. BT görüntüde sağ akciğer alt lobta çevresinde buzlu cam halosu izlenen solid nodül görölüyor (sarı ok).

Ters halo işareti: Santrali buzlu cam ve periferinde konsolidasyon izlenen daha çok halkasal tarzdaki infiltrasyona verilen isim olup özellikle organize pnömonide sık görülen bir bulgudur. COVID-19 pnömonisinde buzlu camın konsolidasyona progresyonu ya da konsolidasyonun regresyonuna sekonder oluşabilir (Resim 10).



Resim 10. Yedi günlük ateş ve kas ağrısı şikayeti olan 27 yaşında COVID-19 erkek hasta. BT görüntüde sol akciğer alt lobta ters halo işareti belirtisi izleniyor (sarı ok).

Nodüller: Düzensiz sınırlı çevrelerinde buzlu cam görülebilen nodüller yaklaşık %10 olguda bildirilmiştir.

Hava kabarcığı işareti (Air-bubble): Konsolidasyon içerisinde izlenen fokal hava kabarcığına bağlı görünüm olup kist ya da kavite ile karıştırılmamalıdır (Resim 11).



Resim 11. On günlük ateş ve kuru öksürük şikayeti olan 58 yaşında COVID-19 erkek hasta. BT görüntüde sağ alt lobta içerisinde hava kabarcığı (air bubble) işareti olan konsolidasyon izleniyor (sarı ok).

Subplevral ve parankimal bantlar: Bunlar daha çok iyileşme sürecinde izlenen lineer uzanımlı çizgilenmeler şeklindedir (Resim 12). Daha çok fibrozise bağlı gelişen sekel odaklar oldukları düşünülmektedir.

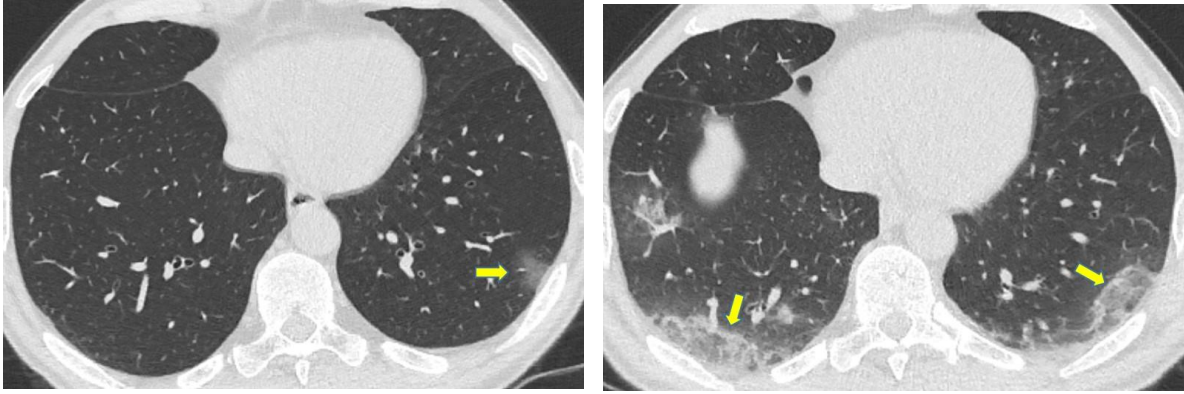


Resim 12. On iki günlük ateş ve titreme şikayeti olan 43 yaşında COVID-19 kadın hasta. BT görüntüde sağ akciğer üst lobta subplevral çizgi izleniyor (sarı ok).

Plevral değişiklikler: Plevral efüzyon ve kalınlaşma nadir olgular şeklinde bildirilmiştir.

BT bulgularının kliniği ağır olmayan hastalarda zaman içindeki değişimi 4 döneme ayrılabilir:

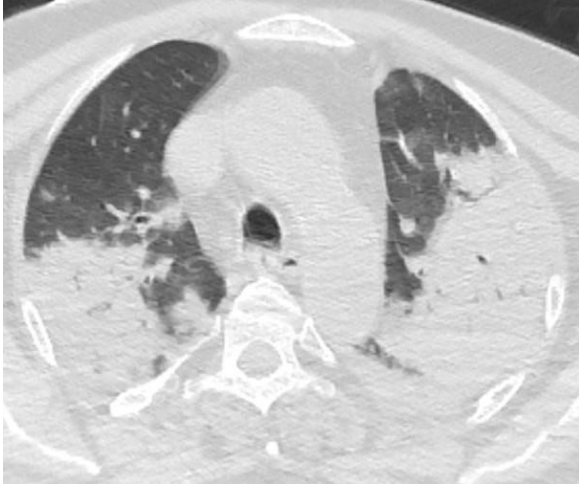
- Erken dönem (semptomların başlangıcından sonraki ilk 4 gün): Bu dönemde tek ya da çoğunlukla iki taraflı alt lob ağırlıklı buzlu cam odakları izlenir.
- İlerleyici dönem (5-8. gün): Buzlu cam alanları artarak olaya kaldırım taşı görünümündeki infiltrasyonlar ve konsolidasyonlar eşlik eder (Resim 13).



Resim 13. Üç günlük ateş ve kuru öksürük şikayeti olan 55 yaşında COVID-19 erkek hasta. (a) İlk BT görüntüsünde sol alt lobta küçük nodüler subplevral buzlu cam odağı mevcut (sarı ok). (b) 1 hafta sonraki takip BT görüntüsünde buzlu camların her iki akciğer alt loba yayıldığı ve bunlara konsolidasyonların eşlik ettiği izleniyor (sarı oklar).

- Pik dönemi (9-14. gün): Bu dönemde infiltrasyonlar doruk noktasına ulaşarak konsolidasyonlar baskın hale gelir. Buzlu cam, kaldırım taşı görünümü ve konsolidasyonların yanı sıra olaya parankimal bantlar eşlik edebilir.
- Gerileme dönemi (14. günden sonra): Bulgular gerilemeye başlar ve ortalama 26. günde tamamen regrese olması beklenir. Parankimal infiltrasyon alanlarında sekel fibrotik alanlar gelişebilir (12).

Konsolidasyonun zaman içinde progrese olması, üst loblara doğru genişlemesi, plevral ya da perikardiyal sıvı gelişimi, lenfadenopati gelişimi, bronşektazi varlığı, halo işareti, kavitasyon gelişimi ve pnömotoraks kötü prognostik faktörler olarak düşünülmektedir (Resim 14) (13,14). Hastalığın progresyonunda ARDS, ikincil enfeksiyonlar, sepsis, kardiyak yetmezlik ve çoklu organ yetmezliği gibi mortalite nedeni komplikasyonlar gelişmektedir.



Resim 14. Yedi günlük ateş, titreme ve öksürük şikayeti olan 74 yaşında COVID-19 erkek hasta. BT görüntüde her iki akciğerde yaygın konsolidasyonlar izleniyor. Hasta 10 gün sonra ex oldu.

COVID-19 pnömonisi için yukarıda tanımlanan bulgular spesifik olmayıp birçok hastalıkta görülebilmektedir. Ayırıcı tanıda influenza ve sitomegalovirüs gibi diğer viral pnömoniler, interstisyel tutulum yapan hastalıklar (organize pnömoni, olağan interstisyel pnömoni, nonspesifik interstisyel pnömoni, akut ve kronik eozinofilik pnömoni, hipersensitivite pnömonisi gibi), akciğer ödemi, ilaç toksisitesi ve atipik pnömoniler göz önünde tutulmalıdır. Raporlandırma; BT bulguları COVID-19 pnömonisi açısından yüksek kuşku uyandıran olgularda 'bulgular viral pnömoni ile uyumlu olup öncelikle COVID-19 pnömonisini desteklemektedir' şeklinde raporlanması, bulguları tipik olmayan kuşkulu olgularda 'bulgular COVID-19 pnömonisi açısından kuşkulu olup klinik ve laboratuvar bulguları ile doğrulanması önerilir' şeklinde raporlanması önerilmektedir. Yine bulguların tamamen uyumsuz olması durumunda 'COVID-19 pnömonisi ile uyumsuz' diye rapor edilebilir. Ancak unutulmaması gereken şey BT sonucunun mutlaka klinik bulgular eşliğinde değerlendirilmesidir.

Toraks Ultrasonografi

Sınırlı merkezlerde özellikle yoğun bakım koşullarında akciğer tutulumuna bağlı pnömonik infiltrasyonların takibi, gelişebilecek plevral sıvının tespit edilmesi ve drenajına rehberlik etme gibi durumlarda

kullanılabilir. Portabl olarak hasta başı yapılabilmesi avantaj olmakla beraber sınırlı merkezde ve deneyim gerektirmesi, yaygın kullanımını sınırlayan başlıca etkenlerdir.

Fleischner Önerileri

Fleischner Derneği çok uluslu bir konsensus bildirimini yayınladı ve bu yayında tanı ve takipte direkt grafi ve BT çekimi ile ilgili önerilerde bulundular (15). Bu önerilerden bazıları:

- COVID-19 açısından asemptomatik olguların taranması amacıyla rutin olarak görüntüleme yöntemleri kullanılmamalıdır.
- COVID-19 ile uyumlu hafif şiddette klinik bulguların varlığında eğer hastalık progresyonu açısından risk mevcut değil ise görüntüleme yöntemleri kullanılmamalıdır.
- COVID-19 ile uyumlu orta veya ciddi klinik bulguların varlığında test sonuçlarından bağımsız olarak görüntüleme önerilmektedir.
- COVID-19 olgularında solunum semptomlarının kötüleşmesi durumunda görüntüleme önerilmektedir.
- Kaynak kısıtlılığının bulunduğu ortamlarda BT'ye ulaşım kısıtlı ise ve eğer solunum semptomlarının kötüleşmesi BT'nin kullanımını gerektirmiyor ise bu COVID-19 olgularında direkt grafi görüntüleme olarak tercih edilebilir.

- Stabil seyir gösteren entübe COVID-19 olgularında günlük rutin akciğer grafi çekimleri önerilmemektedir.
- COVID-19 olgularında iyileşme sonrası fonksiyonel bozulma ve/veya hipoksemi gelişmesi durumunda BT önerilmektedir.
- BT görüntülemeye COVID-19'u destekleyici görüntüleme bulgularının insidental olarak tespit edilmesi durumunda test yapılması önerilmektedir.

Sonuç

COVID-19 tanısında radyolojik olarak akciğer grafisi ilk tercih olmalıdır ancak buzlu cam gibi düşük dansiteleri görmek güç olabilir. BT'de iki taraflı buzlu cam ve eşlik eden konsolidasyon en sık görülen bulgulardandır. Bulgular zaman içinde farklılık gösterebilir ve bu klinik olarak kötü seyir göstermiyor ise progresyon olarak kabul edilmemelidir. Doğru tanı için klinik ve diğer laboratuvar bulgularının beraber değerlendirilmesi ve multidisipliner yaklaşım çok önemlidir.

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;382:727–733.
2. Huang P, Liu T, Huang L, Liu H, Lei M, Xu W, et al. Use of chest CT in combination with negative RT-PCR assay for the 2019 novel coronavirus but high clinical suspicion. *Radiology* 2020;295:22–23.
3. Xie X, Zhong Z, Zhao W, Zheng C, Wang F, Liu J. Chest CT for typical 2019-nCoV pneumonia: Relationship to negative RT-PCR testing. *Radiology* 2020;200343.
4. Kong W, Agarwal PP. Chest imaging appearance of COVID-19 infection. *Radiology: Cardiothoracic Imaging* 2020;2:e200028.
5. Kanne JP. Chest CT findings in 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections from Wuhan, China: key points for the radiologist. *Radiology* 2020;295:16–17.
6. Pan Y, Guan H. Imaging changes in patients with 2019-nCov. *Eur Radiol* 2020;1–2.
7. Wu Y, Xie YI, Wang X. Longitudinal CT findings in COVID-19 pneumonia: Case presenting organizing pneumonia pattern. *Radiology: Cardiothoracic Imaging* 2020;2:e200031.
8. Pan Y, Guan H, Zhou S, Wang Y, Li Q, Zhu T, et al. Initial CT findings and temporal changes in patients with the novel coronavirus pneumonia (2019-nCoV): a study of 63 patients in Wuhan, China. *Eur Radiol* 2020;10.1007/s00330-020-06731-x.
9. Ng M, Lee EYP, Yang J, Yang F, Li X, Wang H, et al. Imaging profile of the COVID-19 infection: Radiologic findings and literature review. *Radiology: Cardiothoracic Imaging* 2020;2:e200034.
10. Ye Z, Zhang Y, Wang Y, Huang Z, Bin Song. Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. *Eur Radiol* 2020;10.1007/s00330-020-06801-0.
11. Li X, Zeng X, Liu B, Yu Y. COVID-19 infection presenting with CT halo sign. *Radiology: Cardiothoracic Imaging* 2020;2:e200026.
12. Pan F, Ye T, Sun P, Gui S, Liang B, Li L, et al. Time course of lung changes on chest CT during recovery from 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia. *Radiology* 2020;200370.
13. 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;295:202–207.
14. Shi H, Han X, Zheng C. Evolution of CT manifestations in a patient recovered from 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) pneumonia in Wuhan, China. *Radiology* 2020;295:20.
15. 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. *Chest* 2020;S0012-3692(20)30673-5.

COVID-19 İçin Bronkoskopi ve Solunum Yolu rneği Alınması

Ayperi ztrk¹, Levent Dalar²

¹Sađlık Bilimleri Üniversitesi, Atatürk Göğü Hastalıkları ve Göğü Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

²Demirođlu Bilim Üniversitesi, İstanbul Florence Nightingale Hastanesi, İstanbul

zet

Coronavirus disease-19 (COVID-19) pandemisi, 21. yüzyılda yaşanılan ilk ve en ciddi sağlık durumudur. Dünya genelinde COVID-19 tespit edilen hasta sayısı şu anda bir milyonun üzerindedir ve ölüm sayısı her geçen gün artmaktadır. Bronkoskopi, çeşitli durumların tanı ve tedavisi için kullanılan bir işlemdir, ancak uygun önlemler alınmadığı takdirde hastalığı da bulaştırabilir. Bu kısa derlemede, COVID-19 pnömonisinde bronkoskopi hakkında sınırlı bilimsel bilgiler ışığında alınması gereken önlemler özetlenmiştir.

Giriş

Dünya, 2019 yılı Aralık ayından itibaren *severe acute respiratory syndrome coronavirus-2* (SARS-CoV-2) ile mücadele vermektedir. SARS-CoV-2, ilk olarak Vuhan'daki pnömoni vakalarından bildirilen yeni bir koronavirüstür (1). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), salgını 30 Ocak 2020'de Uluslararası Endişe Verici Halk Sağlığı Acil Durumu olarak ilan etmiş ve 11 Mart 2020'de pandemi kabul etmiştir (2). SARS-CoV-2'nin şu anda hızla yayıldığını ve özellikle komorbiditesi olan yaşlı insanlar için ölümcül olabildiğini biliyoruz. DSÖ raporlarına göre, dünya çapında bu virus ile enfekte hasta sayısı şu anda bir milyonun üzerindedir ve ölüm sayısı her geçen gün artmaktadır (3).

Endemik koronavirüsler orofaringeal (OF) / nazofaringeal (NF) sürüntüler, balgam ve bronşiyal sıvı dahil olmak üzere çeşitli üst ve alt solunum yolu kaynaklarından tanımlanmış olsa da ABD hastalık kontrol ve önleme merkezi (CDC) özellikle üst solunum yolu (NF) sürüntüsünde örnek almayı önermektedir. Bununla birlikte sadece OF numunesi alınması öncelikli değildir ancak alındığı takdirde NF sürüntüsüyle birlikte alınıp aynı tüpte toplanması önerilmektedir. Ayrıca indükte balgam örneği alınması önerilmektedir (5). SARS-CoV-2 tanısı için en duyarlı yöntem olarak tıpkı SARS-CoV, MERS-CoV'da olduğu gibi hem üst hem de alt solunum yolu örneklerinin [balgam, bronkoalveoler lavaj sıvısı (BAL)] toplanması ve test edilmesi önerilmektedir (6).

Bronkoskopi, çeşitli durumların tanı ve tedavisi için kullanılan bir tanı yöntemidir ancak uygun önlemler alınmadığı takdirde hastalığı da bulaştırabilir. Bildiğimiz gibi SARS-CoV-2 yayılımı doğrudan temas veya damlacık yoluyla gerçekleşmektedir ve bulaşma riski enfekte kişiden yaklaşık bir metrelik mesafede daha yüksektir; ancak, maksimum mesafe hala belirlenmemiştir (7). Buna ek olarak, birçok çalışmada, yetersiz ve/veya özensiz sterilize edilmiş

bronkoskoplara bağlı çeşitli bakteri veya virüslerin neden olduğu nozokomiyal salgınlar ve yalancı salgınlar bildirilmiştir (8,9). Bu bağlamda, SARS-CoV-2 vakalarında bronkoskopi hem hastalar hem de sağlık hizmeti sunucuları için daha yüksek bir risk taşımaktadır. Sadece semptomlara göre tarama yapmak yeterince duyarlı bir yöntem değildir; nitekim rutin bir bronkoskopi hastası (örn. bir akciğer nodülü için) enfekte olmuş ancak asemptomatik ve bu nedenle tespit edilmemişse sağlık personeli korunmamış olacaktır.

Hangi durumlarda, ne zaman ve kime bronkoskopi yapmalıyız?

Ülkemizde coronavirus disease-19 (COVID-19) hastalığı henüz çok yaygın olmadığı için yakın zamanda yayınlanan ulusal kılavuzda bu soruya ilişkin bir öneri bulunmamaktadır. Ancak Amerikan Bronkoloji ve Girişimsel Pulmonoloji Derneği (AABIP), COVID-19 enfeksiyonu şüphesi olan veya doğrulanan hastalarda bronkoskopi ve solunum örneği toplamanın kullanımı hakkında bir ön açıklama sağlamıştır (10).

Şüpheli COVID-19'lu hastalar için solunum örneği toplanması ile ilgili genel tavsiyeler (10):

- Nazofaringeal ve orofaringeal sürüntü çubukları yoluyla üst solunum yolu örneklerinin toplanması tanı için birincil ve tercih edilen yöntemdir.
- Şüpheli COVID-19 hastalarından semptomların başlama zamanına bakılmaksızın solunum örneği alınmalıdır.
- İndüklenmiş balgam örneği toplama önerilmemektedir.
- Bronkoskopi, hastalar ve personel için önemli risk oluşturan aerosol üreten bir prosedür olduğu için COVID-19 tanısında son derece sınırlı bir rol oynamalı ve sadece entübe hastalarda üst solunum yolu örnekleri negatifse ve önemli ölçüde tedaviyi

değiştirecek alternatif teşhisler düşünülüyorsa uygulanmalıdır.

- Entübe hastalarda alternatif solunum örneği toplanması yöntemleri olarak trakeal aspirat ve bronkoskopik olmayan alveoler lavaj kullanılabilir.
- COVID-19 hastalarından numune toplanması için bronkoskopi yapılıyorsa numune toplama için steril, sızdırmaz bir kaba en az 2-3 ml numune alınmalıdır.
- Tüm numune toplama işlemleri eğer varsa negatif basınçlı odalarda yapılmalıdır.
- İşlemler sırasında minimal sayıda personel bulunmalıdır.
- Laboratuvar personeli COVID-19 numunesi işleme ve test etme konusunda uyarılmalıdır.

Bronkoskopi uygulanacak şüpheli veya doğrulanmış COVID-19'lu hastalarda yapılması gereken genel personel hazırlıkları:

- Hasta, negatif basınç odası-havayolu kaynaklı enfeksiyon izolasyon odasına alınmalıdır.
- Tüm personel, standart kişisel koruyucu ekipman (KKE) (hava temizleyici respiratör veya N95 maske, göz koruması (gözlük/siperlik), tulum, eldiven) kullanılmalıdır.
- Tüm koruyucu ekipmanların ve tek kullanımlık cihazların düzgün şekilde takılmasına dikkat edilmelidir.
- Eğer varsa tek kullanımlık bronkoskoplar öncelikle kullanılmalıdır.
- Dayanıklı yeniden kullanılabilir video monitörlerin standart dezenfeksiyon protokolü ve yeniden kullanılabilir bronkoskoplar için yüksek düzey dezenfeksiyon uygulanmalıdır.
- Prosedür ve örnek toplama minimal tıbbi personel ile sınırlandırılmalıdır.

Şüpheli COVID-19 enfeksiyonu olmayan hastalarda acil olmayan bronkoskopi için genel önlemler:

- Son zamanlarda enfekte kişilerle şüpheli temas, bronkoskopi odasına girmeden önce tüm hastalara ve / veya yakınlarına sorulmalıdır. Hastanın bu öyküsü varsa bronkoskopi ertelenmelidir.
- Tüm hastalara bronkoskopi öncesi ateş ve solunumsal semptomlar sorulmalıdır. Bu belirtiler geçinceye kadar veya test (varsa) negatif oluncaya kadar işlem mümkünse ertelenmelidir. Eğer işlem klinik endikasyon nedeniyle ertelenemeyecekse, şüpheli COVID-19 enfeksiyonunda bronkoskopi için yukarıda belirtilen önlemler kullanılarak yapılmalıdır.
- COVID-19 enfeksiyon prevalansı yüksek olan toplumlarda, asemptomatik hastalar için yapılacak rutin bronkoskopiler için bile, negatif basınç odası ayarları veya belirlenmiş izolasyon odası kullanılarak, personel sayısı sınırlandırılarak izolasyon önlemlerine uyulmalıdır.
- Bugün, ülkemizde COVID-19 enfeksiyonu tüm bölgelere yayılmış olduğundan bronkoskopistler kurumlarındaki tüm bronkoskopi işlemleri için tüm KKE'leri giymelidirler. Bu nedenle, N95 kaynaklarının gereksiz kullanımını ve potansiyel tükenmesini önlemek için bronkoskopi endikasyonları dikkatle seçilmelidir.
- Asemptomatik hastalar herhangi bir COVID 19 temas öyküsü olmadan başvurabilir, ancak gizli bir COVID-19 enfeksiyonu barındırabilirler. Bu tür endişeler öncelikle yüksek COVID-19 enfeksiyonu prevalansı olan topluluklarda geçerlidir. Ülkemizde de sağlık ekibi bu tür hastalara uygun KKE giyerek bronkoskopi yapmalıdır.

COVID-19'dan şüphelenilen veya doğrulanan hastalarda bronkoskopi endikasyonları (10):

- Bronkoskopi şüpheli ve doğrulanmış COVID-19'lu hastalarda rölatif kontraendikedir. Bronkoskopi için tek endikasyon, COVID-19'u doğrulamak için daha az invaziv testlerin sonuçsuz kalması, klinik yönetimi/tedavi kararını etkileyecek alternatif bir tanı şüphesi olmasıdır.
- Acil olmayan bir nedenden dolayı planlanan bronkoskopi, tam iyileşme sonrasına ve hastada enfeksiyon olmadığı bildirilene kadar ertelenmelidir.
- Hızlı test mevcut değilse, mümkünse bronkoskopi ertelenmelidir.
- Acil bronkoskopi (Fleksible ve rijid), yalnızca hayat kurtarıcı bir bronkoskopik girişim gerekli görülürse uygulanmalıdır.

Bronkoskopi endikasyonları (10):

Çok acil bronkoskopi:

- Ağır veya orta derecede semptomatik trakeal veya bronşiyal stenoz
- Semptomatik santral havayolu obstrüksiyonu (endotrakeal veya endobronşiyal kitle veya mukus plağı)
- Masif hemoptizi
- Stent migrasyonu

Acil bronkoskopi:

- Kanser şüphesi olan akciğerde kitle varlığı
- Akciğer kanseri için şüpheli mediastinal veya hiler adenopati varlığı
- Total akciğer lavajı
- Yabancı cisim aspirasyonu
- Hafif -orta derecede hemoptizi
- İmmünkompromize hastada şüpheli pulmoner enfeksiyon varlığı

Acil olmayan bronkoskopi (ertelenebilir):

- Hafif trakeal veya bronşiyal stenoz
- Mukus temizlenmesi
- Tedaviye hızlı başlanma ihtiyacı olmayan sarkoidoz şüphesi
- Kronik interstisyel akciğer hastalığı
- Kronik enfeksiyon saptanması
- Kronik öksürük
- Trakeobronkomalazi değerlendirilmesi
- Bronşial termoplasti
- Bronkoskopik akciğer hacim azaltma

Ayrıca farklı bir bakış açısı olarak bazı bronkoscopistler herhangi bir bronkoskopi işlemine girmeden önce tüm hastalara test yapılmasını ve / veya bronkoskopi alanındaki tüm sağlık personelinin koruma düzeyini artırarak riski azaltmayı önermektedir (11). COVID-19 pandemisinde bronkoskopi ile ilgili diğer Uluslararası Toplumsal Yönergeler / Öneriler de bildirilmiştir; bu rehberlerin önerileri tablo 1'de özetlenmiştir (13).

Endobronşiyal Ultrasonografi (EBUS):

- EBUS eşliğinde transbronşiyal iğne aspirasyonu ile ilgili henüz bildirilen veri veya öneri yoktur.
- Bu nedenle bronkoskopi önerilerine göre hareket etmeliyiz.
- Endobronşiyal ultrasonografi eşliğinde transbronşiyal iğne aspirasyonu, sadece malignitesi olan hastalara evrelemek amacıyla ya da radyolojik olarak malignite şüphesi taşıyan havayoluna komşu lezyonların tanısı için yapılmalıdır.
- Malignite tanısı veya evrelemesi dışındaki EBUS endikasyonları ertelenmelidir.

Sonuı

Sonuı olarak, COVID-19 pandemisi sırasında bronkoskopik işlemlerin bazı önemli noktalarını vurguladık.

- Bronkoskopi yoluyla hastalığın bulaşma riski yüksektir.
- Çok acil ve acil endikasyonlar hariç bronkoskopi ertelenmelidir.
- Tüm hastalara bronkoskopi öncesi ateş ve solunumsal semptomlar sorulmalı, cevaplara göre karar verilmelidir.
- Tek kullanımlık bir bronkoskop kullanılması düşünölmelidir.
- Mümkünse negatif basınç odasında fleksible bronkoskopi rijit bronkoskopiye tercih edilmeli ve transnazal geçiş kullanılmalıdır.
- Bronkoskopi yapılacak odadaki personel sayısı minimum olmalıdır.
- Tüm kişisel koruyucu ekipmanlar kullanılmalıdır: Yüz siperi / gözlüğü, kep/bone, N95 maskesi, kontak izolasyonu elbisesi/tulum, eldivenler

- Jet ventilasyondan kaçınılmalıdır.

- Fleksibl bronkoskopları ve video monitörlerini temizlemek için standart dezenfeksiyon protokollerine uyulmalıdır.

- Negatif basınçlı odalar kullanılması halinde, yeni bir hastanın odaya girmesine izin verilmeden önce yaklaşık 30 dakikalık bir gecikme önerilir.

- Negatif basınçlı odaların yokluğunda, bir alandaki havayı dışarıdan temiz hava ile seyreltmek gibi alternatif önlemler dikkate alınmalı ve oda en az 1 saat boyunca boş tutulmalıdır.

Tablo 1. COVID-19 Pandemisi sırasında bronkoskopi için öneriler*.

		COVID-19 olmayan hasta	COVID-19 hastası (bilinen ya da şüpheli)
İŞLEM			
İdeal Alan		Negatif basınçlı oda	Negatif basınçlı oda
Personel		Sınırlı personel	Sadece gerekli personel
Hasta maskesi		Transnazal veya transoral tercih edilecekse delikli/cerrahi maske	Evet (eğer entübe değilse)
Kişisel koruyucu ekipman	Maske	<ul style="list-style-type: none"> Hastalık prevalansı yüksekse N95 veya FFP3 maske Eğer sınırlı miktarda varsa gün içinde tekrar kullanımları düşünülebilir 	PAPR (hava temizleyici respiratör, üstün koruma), N95 veya FFP3
	Gözler	Göz koruması; tekrar kullanılan N95 / FFP3 varsa tam yüz koruması/siperlik	Tam yüz koruması/siperlik
	Diğer	Tulum/elbise, eldiven, kep	Tulum/elbise, eldiven, kep
Anestezi		<ul style="list-style-type: none"> Nebulize lidokainden kaçının Öksürüğü en aza indirmek için sedatize edin Genel anestezide öksürüğü minimize etmek için parolitik ajanlar düşünülebilir 	<ul style="list-style-type: none"> Nebulize lidokainden kaçının Öksürüğü azaltmak için sedatize edin Genel anestezide öksürüğü minimize etmek için parolitik ajanlar düşünülebilir
Ekipman		Öneri yok	Eğer varsa tek kullanımlık
Yaklaşım		Mümkünse rijid bronkoskopiden kaçının	<ul style="list-style-type: none"> Rijidden kaçının Fleksible bronkoskop giriş/çıkışını en aza indirin
Ventilasyon		<ul style="list-style-type: none"> Kapalı devre havalandırma tercih edin Jet ventilasyondan kaçının 	<ul style="list-style-type: none"> Kapalı devre havalandırma tercih edin Jet ventilasyondan kaçının
İŞLEM SONRASI			
Bronkoskop dezenfeksiyonu		Öneri yok	Standart yüksek seviye
Oda dezenfeksiyonu		Öneri yok	<ul style="list-style-type: none"> Hava sirkülasyon süresini göz önünde bulundurun Yüzeylerin sterilizasyonunu sağlayın

*13 nolu kaynaktan uyarlanmıştır.

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;382:727–733.
2. Statement on the second meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV)". World Health Organization. 30 January 2020. Archived from the original on 31 January 2020. Retrieved 30 January 2020.
3. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-2019) situation report-74.
4. 2019-nCoV/lab/guidelines-clinical-specimens.html (Accessed 16 March 2020).<https://www.cdc.gov/coronavirus>.
5. Tinku Joseph, Mohammed Ashkan (Ed). International Pulmonologist's Consensus On Covid-19; p8-9.
6. Cheng PK, Wong DA, Tong LK, Ip SM, Lo ACT, Lau CS, et al. Viral shedding patterns of coronavirus in patients with probable severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2004;363:1699–1700.
7. Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet* 2020;395:470–473.
8. Galdys AL, Marsh JW, Delgado E, Pasculle AW, Pacey M, Ayres AM, et al. Bronchoscope-associated clusters of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2019;40:40–46.
9. Ofstead CL, Hopkins KM, Binnicker MJ, Poland GA. Potential impact of contaminated bronchoscopes on novel coronavirus disease (COVID-19) patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2020;1–10.
10. 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 BronchologyIntervPulmonol* 2020;10.1097/LBR.0000000000000681.
11. Ost DE. Bronchoscopy in the Age of COVID-19. *J BronchologyIntervPulmonol* 2020;10.1097/LBR.0000000000000682.
12. Ost DE, Jim Yeung SC, Tanoue LT, Gould MK. Clinical and organizational factors in the initial evaluation of patients with lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143(5 Suppl):e121S–e141S.
13. Lentz RJ, Colt H. Summarizing societal guidelines regarding bronchoscopy during the COVID-19 pandemic. *Respirology* 2020;10.1111/resp.13824

COVID-19 İçin Moleküler ve Serolojik Testler

Melahat GÜRBÜZ

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Afyonkarahisar

Özet

Yeni tip koronavirüs salgını küresel bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Testlerin kullanımı ve tanındaki yeri hakkında çok az şey bilinmektedir. *Coronavirus disease-19* (COVID-19) tanı testleri moleküler ve serolojik testleri içerir. Seroprevalans için serolojik testler kullanılırken, nükleik asit tespiti altın standarttır. Testler, hastalığın evresine ve serolojik yanıtı göre seçilmelidir. Hedeflenen genler çeşitlidir. Ülkemizde RdRp (RNA'ya bağlı RNA polimeraz) gen fragmanını hedefleyen gerçek zamanlı PCR kiti kullanılmaktadır. Nazofarenks ve / veya orofarenks sürüntüleri en sık kullanılan örnek türleridir. Pnömoni hastalarda balgam, bronkoalveoler lavaj sıvısı vb. örnekler incelenmelidir. Viral yük pik konsantrasyonuna beşinci günden önce ulaşır ve virüs, nazofarenksde hastalığın başlamasından sonraki ilk haftanın sonuna kadar tespit edilebilir. Nazofaringeal sekresyonlardaki viral bileşenleri veya antikorları tespit eden hızlı testler de vardır. IgM / IgA ve IgG antikorları, semptom başladıktan sonra sırasıyla 5. ve 14. günlerde saptanabilir. Rekombinant nükleokapsid proteini ve spike protein tespitine dayalı enzim işaretli immüno-sorbent yöntemi (ELISA) kullanan kitlerin daha güvenilir sonuçlar vermesi beklenmektedir. Mevcut verilere dayanarak, Dünya Sağlık Örgütü tanı için hızlı antijen ve antikor testlerini önermemekte, ancak bu testlerin süreyans çalışmalarında kullanımını teşvik etmektedir. Mevcut durumda ideal olan, eldeki testlerle vakaları doğrulamak, böylece ulusal rehberlere uygun olarak hızlı tanı ve etkili temaslı takibi ile enfeksiyon önleme ve kontrol önlemlerini desteklemektir.

Giriş

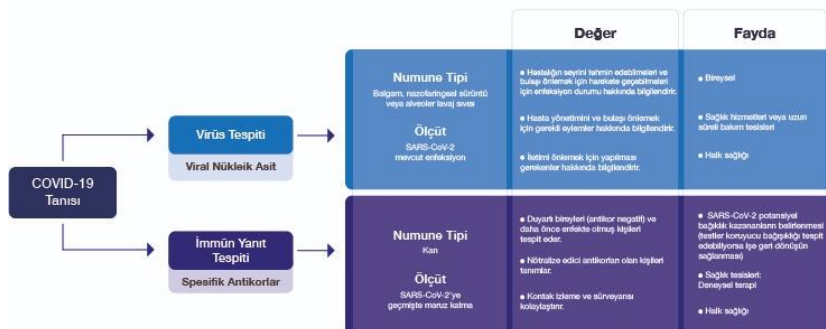
İnsanları enfekte edebilen koronavirüsler; küresel olarak endemik olan HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-HKU1 ve HCoV-OC43 gibi hafif solunum yolu hastalıklarına neden olabilen birkaç koronavirüs ile zoonotik Orta Doğu Solunum Sendromu koronavirüsü (*Middle East Respiratory Syndrome* (MERS)- CoV) ve vaka ölüm oranı daha yüksek olan Ağır Akut Solunum Sendromu koronavirüsü (*Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS)-CoV)'dür. Aralık 2019'da Çin'in Vuhan bölgesinde yeni bir koronavirüs saptanan bir grup hasta bildirildi (1). Başlangıçta virüs geçici olarak 2019 yeni koronavirüsü (2019-nCoV) olarak anılırken, sonrasında Uluslararası Virüs Taksonomisi Komitesi (ICTV) tarafından SARS-CoV-2 olarak adlandırıldı (2). Bu virüs 2019 koronavirüs hastalığı (*coronavirus disease-19* (COVID-19)) olarak adlandırılan hastalığa neden olabilmekte, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ise virüsü COVID-19 virüsü olarak adlandırmaktadır.

COVID-19 küresel bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Hastalığın henüz spesifik bir tedavisi veya aşısı bulunmadığı için, enfekte olan kişiler için zamanında tanı ve tedavi ile yeterli izolasyon uygulanması oldukça önemlidir. Tanı; klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgulara dayanarak konur. Ancak, taramaya yönelik protokoller bölgesel ve yerel koşullara göre uyarlanmalıdır.

COVID-19'un semptomlarının ve radyolojik bulgularının spesifik olmamasından dolayı

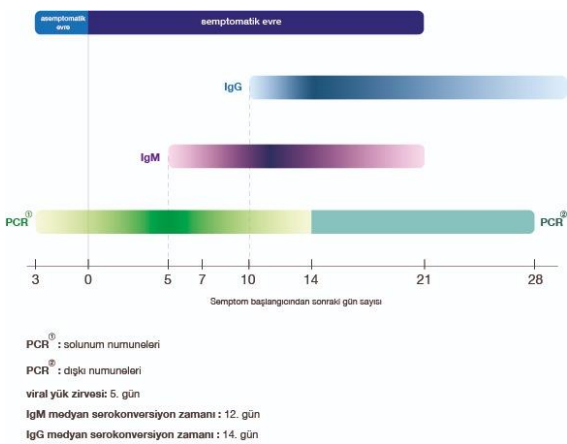
SARS-CoV-2 enfeksiyonu tanısı, virüsün spesifik bir gen dizilimini çoğaltan nükleik asit temelli polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile doğrulanmasını gerektirir. DSÖ, 19 Mart 2020'de COVID-19 şüpheli vakaların laboratuvar tanısı için geçici bir rehber yayınlamıştır (WHO 2020) (3).

SARS-CoV-2'nin yeni bir virüs olması nedeniyle test kullanımı, hastalığın tanısallı yönetimi ve klinik sonuç optimizasyonu için güvenilir kanıta dayalı bilgi azdır. Bu yeni virüsle ilgili yeni sorular ve zorluklarla karşı karşıya olduğumuz bir gerçektir. Ne zaman test yapılmalı? Testler kimlere uygulanmalı? Hangi klinik örnekler test edilmeli? Testler ne sıklıkla tekrarlanmalı? Test sonuçları nasıl yorumlanmalı? Bu soruların cevaplanması ve test kullanımının yönlendirilmesi için dikkat edilmesi gereken bazı noktalar bulunmaktadır. Özellikle hangi testlerin kullanımda olduğu ve bunlardan hangilerinden hangi koşullar altında maksimum yarar sağlandığının bilinmesine gereksinim vardır. Daha önceden bilinmeyen ve sürekli değişen bu hastalık için mevcut durumda iki temel test kullanılmaktadır; virüsün kendisini tespit eden testler ve konağın virüse yanıtını tespit eden testler. Buna ek olarak, testlerin; amacına göre, ayrıca tanısallı değeri ve sağlayacağı yarara göre seçilmesi yanısıra bireye veya kamuya faydalı olup olmadığı da değerlendirilmelidir. Bu bağlamda test seçiminin çeşitli kriter ve hedeflere bağlı olduğu söylenebilir (4).



Şekil-1. COVID-19 laboratuvar tanısı.

Yeni bir virüsün neden olduğu ve daha önce benzeri görülmemiş bu pandemide kanıtlanmış etkili bir tedavi veya aşının olmaması, sahip olduğumuz tanı testlerini çok önemli bir araç haline getirmektedir. Kullanılacak tanı testinin seçimi COVID-19 hastalığının hangi evresinde olunduğuna göre değişir. Testin doğruluğu örnek alma zamanından olduğu kadar, özellikle moleküler testlerde olmak üzere, örneğin kalitesinden de etkilenir. SARS-CoV-2 yeni bir virüs olmakla birlikte; konakçı yanıtı, virüsün seyri ve konakçının serolojik yanıtı açısından virüsün özellikleri şu ana kadar ki bilgiler ışığında Şekil 2’de özetlenmiştir. Hastalığın tanısında kullanılan testler tüm viral hastalıklarda olduğu gibi; virüsün kendisinin, genetik materyalinin ya da antijenik materyalinin ve virüse karşı oluşmuş antikoların gösterilmesi esasına dayanır. Virüsün kendisinin gösterilmesi için virus kültürü yapılabilse de laboratuvarlar için risk taşımakta, özel donanım gerektirmektedir, bu nedenle klinik laboratuvarlarda rutin olarak uygulanmamaktadır. Klinik tanı laboratuvarlarında virüse ait genetik materyalin saptandığı moleküler testler ile, antijenlerinin veya virüse karşı oluşturulmuş antikoların saptandığı serolojik testler kullanılmaktadır.



Şekil 2. Konakçı yanıtı, virüsün seyri ve konakçının serolojik yanıtı açısından SARS-CoV-2'nin özellikleri.

Testler

1. Moleküler testler

COVID-19 teşhisi için kullanılan mevcut moleküler testler PCR tabanlı bir yöntem ya da sekanslama ile virüsü tespit eden genomik tekniklerdir (5-7). Yeni koronavirüsün tam genomu, 10 Ocak 2020'de hastalığın ilk kez Wuhan, Çin'de görülmesinden sadece haftalar sonra yayınlandı. Bir hafta sonra, Alman bilim adamları liderliğindeki bir grup araştırmacı, bir hastanın burun ve boğaz sürüntü örneğinden ilk COVID-19 tanı protokolünü yayınladı ve bu PCR bazlı protokol, DSÖ tarafından yaygın kullanım için seçildi. Analiz, SARS-CoV-2 ve yakın akrabası olan SARS arasındaki genetik benzerliklerden geliştirilmiş ve daha sonra yeni keşfedilen virüsün özgün viral genlerini hedefleyen SARS-CoV-2 genom verileri kullanılarak rafine edilmiştir. Bu test ile viral kapsidi saran virus zarfını kodlayan SARS-CoV-2'nin E geninin ve RNA'ya bağlı RNA polimeraz enzim geninin varlığını tespit etmektedir (3). Bununla birlikte tüm ülkeler DSÖ'nün tavsiye ettiği bu tanıyı benimsemedi. ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC), virüsün kapsid yapısında bulunan nükleokapsid fosfoproteinini kodlayan N genindeki üç sekansı tespit eden kendi testini geliştirdi. Bu kit ayrıca RNA'ya bağımlı RNA polimeraz geni için de primerleri içermektedir. Testlerin prensipleri aynı olmakla beraber yalnızca genetik hedefler değişmektedir (8). Eğer mümkünse, pozitif örneklerden oluşturulmuş temsili bir örnekte viral dizi analizi yapılması önerilmektedir. ECDC, dizi analizi verilerinin zamanında paylaşılmasını desteklemektedir. Genel kullanıma açık sekans veritabanı olan GISAID, SARS-CoV-2 sekanslarının yüklenmesine olanak tanımakta ve Nextstrain ise SARS-CoV-2'nin genomik evrim analizi ve filogenetik görselleştirmesini sağlamaktadır.

COVID-19 vakalarının doğrulanması gerektiğinde nükleik asit sekanslaması ile doğrulanmış gerçek zamanlı ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (rRT-PCR) gibi NAAT ile özgün virüs RNA dizilerinin saptanmasına dayanır (3). Her ne kadar moleküler testler için N, E ve S genlerini hedefleyen farklı protokoller yayınlanmış olsa da, SARS-CoV-2 virüsünün yaygın olarak görüldüğü tek bir tanımlayıcı hedefli rRT-PCR ile tarama gibi daha basit bir algoritmanın yeterli olduğu bildirilmektedir. Bu yaklaşımla, ülkemizde testler T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarı tarafından yetkilendirilmiş merkezlerde, RdRp (RNA'ya bağımlı RNA polimeraz) gen fragmanını hedefleyen tek adımlı ters transkripsiyon (RT) ve gerçek zamanlı PCR (qPCR) (RT-qPCR) kiti ile yapılmaktadır (9). RdRp gen hedefli Wuhan-RdRp oligonükleotid seti sadece SARS-CoV-2 ile pozitif sonuçlar vermektedir. Kiti saptama limiti (LOD) 5.6 kopya SARS-CoV-2 / reaksiyon, analitik duyarlılığı %99.4 ve özgüllüğü ise %99.0 olarak belirlenmiştir.

Hasta ve temaslı yönetimi algoritmalarında zaman içinde değişiklikler yapılmış olsa da asıl önemli nokta viral RNA tespiti için örneklerin nereden ve ne zaman alınacağıdır. Viral RNA'yı tespit eden testlerin performansı, alınan örnekte mevcut olan viral RNA'ya bağlıdır. Test edilen en yaygın örnekler nazofarenks ve / veya orofarenksten alınan sürüntülerdir (10). Her iki bölgeden de örnek alınması durumunda, iki sürüntü tek bir reaksiyonda eşzamanlı olarak birleştirilip test edilebilir. Örnekler alındıktan sonra, sürüntüler virüs / viral RNA'sının çözültüye geçişini sağlayan bir sıvı viral taşıma besiyerine konulur. Ardından, bu çözültüden viral RNA ekstrakte edilir ve sonrasında çoğaltılır (örn., Ters transkripsiyon-PCR ile). Rutin uygulamada, özellikle nazofaringeal ve / veya orofaringeal sürüntüden elde edilen bir veya daha fazla negatif sonuç, COVID-19 virüs enfeksiyonu olasılığını ekarte ettirmez. Yanlış negatif PCR sonuçları

ile ilgili olarak bazı olasılıklar dikkate alınmalıdır. Bunlar örneğin alınamamasından kaynaklanan örneğin kalitesizliği, klinik numunenin toplanma zamanı, numunenin uygun olmayan koşullarda transferi gibi anazli öncesi (preanalitik) dönem kaynaklı olabileceği gibi virüs mutasyonu veya PCR inhibisyonu gibi teknik nedenlerden veya daha da önemlisi, numunede yetersiz viral materyal bulunmasından kaynaklanabilir.

Pnömonili hastalarda balgam ve bronkoalveoler lavaj sıvısı gibi alt solunum yolu örnekleri test edilmelidir. Her bir örnek tipindeki saptama oranları hastadan hastaya ve hastalığın seyri sırasında da değişiklik gösterebilir. Wang ve ark. 205 COVID-19'lu hastanın birden fazla vücut bölgesinden alınan 1070 numunede SARS-CoV-2 RNA'yı araştırmışlar ve en sık pozitifliği alt solunum yolu örneklerinde saptamışlardır. Farklı klinik örneklerin pozitiflik oranları şu şekildedir; BAL % 93, balgam % 72, burun sürüntüleri % 63, faringeal sürüntü % 32, dışkı % 29 ve kan % 1 (11).

Pnömonili bazı hastaların nazal veya orofaringeal örneklerini negatif bulunurken alt solunum yolu örnekleri pozitif olarak saptanmıştır (12-14). Bu hastalar COVID-19 pnömonisinin karakteristik radyolojik özelliklerinin yanı sıra başlangıçta negatif veya zayıf pozitif PCR sonuçları göstermektedir. Bu gibi durumlarda, ilerleyen günlerde test tekrarı yapılabilir, ancak SARS-CoV-2'nin hastalığın başlamasından sonraki ilk haftanın sonuna kadar nazofarinkste bulunma olasılığının yüksek olduğu bilinmelidir. Tanı testleri, basit boğaz sürüntülerinin semptomlar henüz hafifken veya prodromal enfeksiyon aşamasında iken yeterli duyarlılık sağlayacağını göstermektedir. Yapılan bir çalışma, viral yükün zirve konsantrasyonlarına 5. günden önce ulaşıldığını ve boğaz sürüntüsünden başarıyla canlı virüs izolasyonunun yapılabileceğini göstermektedir. Sonuç olarak, bu veri üst solunum yolunda aktif virüs replikasyonunu göstermektedir.

Ayrıca, ACE-2'nin SARS-CoV-2 tarafından bir reseptör olarak eşzamanlı kullanımı, akciğerde aktif replikasyon ile balgamda oldukça benzer bir atılım kinetiğine karşılık gelir. Semptomlar çoğunlukla ilk haftanın sonuna doğru azalırken, viral RNA ikinci haftaya kadar boğaz sürüntülerinde saptanabilmiştir.

Dışkı ve balgam örnekleri dokuz hastanın altısında üç hafta boyunca RNA pozitif olarak kalmış, ancak semptomlar tamamen düzelmiştir. Balgamdaki uzun süreli viral saçılım sadece hastane enfeksiyon kontrolü için değil, aynı zamanda taburculuk için de önemlidir (15).

SARS-CoV-2'nin gastrointestinal sistemde aktif olarak replike olduğuna dair artan kanıtlar da vardır. Birkaç çalışma, dışkı örneklerinde SARS-CoV-2 viral RNA'nın uzun süreli varlığını göstermiştir. Yetmiş dört hastanın fekal örneğinin 41'i (%55) SARS-CoV-2 RNA için pozitifken, SARS-CoV-2 RNA için solunum yolu örnekleri ilk belirtinin görülmesinden sonra ortalama 16.7 gün boyunca, dışkı örnekleri ise ortalama 27.9 gün boyunca pozitif kalmıştır (16). Ayrıca pozitif dışkı ve negatif orofaringeal testlere sahip olgular da rapor edilmiştir (17).

Bazı çalışmalarda da farklı örneklerdeki SARS-CoV-2 viral yükü gösterilmiştir. Bu çalışmaların bazıları, asemptomatik hastada saptanan viral yükün, semptomatik hastalardakine benzer olduğunu göstermektedir. Çalışmaların sonuçları asemptomatik veya hafif semptomu olan hastalardaki bulaş potansiyelini düşündürürken (10), daha yüksek düzeyde viral yük tespit edilen olguların yer aldığı bir başka çalışma da viral yük ile ciddi klinik sonuçlar arasında ilişkili olabildiğini göstermektedir (18).

Boğaz sürüntüsü ve balgam örneklerinde saptanan viral yük, semptomların başlamasından yaklaşık 5-6 gün sonra pik yapmış ve bu süre zarfında mL'de 104 ila 107 kopya arasında değişiklik göstermiştir (19). Bununla birlikte, SARS-CoV-2 viral yükünü

hastalık şiddetinin ve prognozunun bir göstergesi olarak değerlendirebilmek için geniş çaplı ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Pandemi sırasında, rutin uygulamada viral yük ölçümünün bir anlamı yoktur.

Salgın nedeniyle tanı testlerine yüksek düzeydeki ihtiyaç nedeniyle ticari test kitleri üzerinde çalışan çok sayıda firma bulunmaktadır. Bu testlerin çoğunluğu kullanımda olan gerçek zamanlı PCR yöntemlerini uygularken, bazıları da farklı yaklaşımlar benimsemektedir. Viral RNA tespiti ile ilgili çok sayıda cevaplanmamış soru, zorluk ve çelişkili görüşler vardır. Testlerin önceliklendirilmesi konusu söz konusu olduğunda; hastanelerde veya yoğun bakım ünitelerinde bulunan SARS-CoV-2 olması muhtemel hastaların yanı sıra sağlık çalışanları ve halk sağlığı dahil olmak üzere pandemik müdahale için kritik öneme sahip, hastalık ihtimali olanların test edilmesi önceliklidir.

COVID-19 ile uyumlu semptomlara sahip herkesin test edilmesi düşünülmelidir, çünkü yaygın test kullanımı, bu enfeksiyonu geçirmekte olanların tanımlanmasına olanak sağlayarak hastalığın yayılmasının kontrolünü mümkün kılacaktır. Ulusal otoriteler, kimin ne zaman test edileceği konusunda kılavuzlar oluşturmuştur ve zaman içinde toplanan yeni bilgiler ışığında bunları güncellemektedir (9).

SARS-CoV-2 enfeksiyon gelişme durumunu değerlendirmede, risk faktörleri maruziyeti, demografik değişkenler, klinik bulgular ve klinik test sonuçları kullanılarak, yüksek COVID-19 riski taşıyan olguları tanımlamak mümkündür. Düşük lökosit sayısı, düşük lenfosit sayısı, yüksek ateş, yüksek solunum hızı, gastrointestinal semptomlar ve balgam oluşturmada azalma pozitif SARS-CoV-2 test sonucu ile yüksek oranda ilişkili bulunmuştur. Ancak bu ön tahmin modellemeleri yerel epidemiyolojik bağlam ve küresel salgın evresine karşı çok hassastır. Ayrıca, enfeksiyonun doğrulanması için altın standart yöntem, nükleik asit testi ve sekanslama

olup, PCR testi mümkün olan her yerde yapılmalıdır (4).

2. Serolojik Testler

Avrupa Birliği tavsiyelerine göre (20), zamanında ve doğru uygulanan COVID-19 laboratuvar tanı testleri, salgını kontrol altına almada COVID-19 yönetiminin önemli bir parçasıdır. Laboratuvar testleri, enfeksiyon kontrol stratejileri ve hasta yönetimi ile ilgili kararları desteklemekte, ayrıca tespit edilemediklerinde virüsü daha da yayma potansiyeline sahip asemptomatik vakaların da tespit edilmesine olanak tanımaktadır. ECDC ve DSÖ mevcut durumda COVID-19 teşhisinin SARS-CoV-2 virüs RNA'sını tespit eden moleküler testlerle yapılmasını önermektedir. Mevcut test stratejisi bu şekildedir. Ancak, bu testler iyi donanımlı laboratuvarlar, kalifiye iş gücü ve birçok reaktif gerektirir. Bu nedenle güvenilir hızlı tanı testlerine, özellikle SARS-CoV-2 virüsüne karşı gelişen antikorları tespit etmek için yapılan serolojik testlere veya hızlı antijen testlerine erişim, virüsün yayılmasını izlemek için önemli bir adım olacaktır. Bu testlerin kullanımı, laboratuvarlar üzerindeki iş yükünü azaltabilir ve böylece kapasitelerini gerçekten acil tıbbi ve halk sağlığı ihtiyaçlarını karşılamak yönünde kullanılmasını sağlayabilir.

Şu anda kullanımda olan ve geliştirilmekte olan iki tip hızlı COVID-19 testi vardır: doğrudan SARS-CoV-2 antijen tespiti ve dolaylı yoldan antikor saptayan testler. Antijen saptayan testler, enfeksiyon sırasında nazofaringeal sekresyon gibi klinik örneklerdeki viral bileşenleri saptarken, antikor testleri daha geç dönemde serumda virüse karşı bağışıklık yanıtı olarak ortaya çıkan antikorları saptar. Diğer solunum yolu hastalıkları için antijen bazlı hızlı tanı testleri ile olan deneyime dayanarak, bu testlerin duyarlılığının çok değişken olması beklenebilir, bu da test edilen hasta grubuna bağlı olarak,

COVID-19 hastalarının yarısının veya daha fazlasının gözden kaçırılabilmesi veya bu testlerle yanlış pozitif sonuçların ortaya çıkabileceği anlamına gelir.

Bununla birlikte, antikorların klinik değeri esas olarak enfeksiyon sırasında gelişen konak antikor yanıtına bağlıdır. SARS-CoV-2 yeni ortaya çıkan bir virüs olduğundan, COVID-19 hastalarındaki antikor yanıtı halen bilinmemektedir. Mevcut verilere dayanarak, DSÖ hasta başı antijen ya da antikor tespit eden hızlı tanı testlerinin kullanılmasını önermemekte, ancak hastalık süreyansı ve epidemiyolojik araştırmalarda antikor testlerinin yararlılığını belirlemek için çalışmaların sürdürülmesini teşvik etmektedir (21).

Bir yandan laboratuvar tanısı alanında çalışan firmalar hızla kit üretimine ağırlık vermişken diğer yandan dünya genelinde hükümetler de bu antikor testlerinden milyonlarca sipariş vermek için beklemektedir. COVID-19 Hızlı Testleri tam kan, serum veya plazma numunelerinde SARS-CoV-2'ye karşı gelişen IgG ve IgM antikorlarını kalitatif olarak tespit edebilmektedir. Temel olarak bu testler lateral akım immüno-kromatografisi prensibi ile çalışmakta ve SARS-CoV-2 enfeksiyonlarının teşhisini desteklemektedir. Yapılan bir çalışmada IgM-IgG kombine testler, ayrı ayrı IgM veya IgG tespiti yapan testlere kıyasla daha yararlı ve duyarlı saptanmıştır (22).

CE belgeli hızlı tanı testlerinin performansları, rutin laboratuvar kullanımında CE belgesi almak için üretici firmanın yaptığı çalışmalara kıyasla farklı sonuçlar verebilir. Hızlı testler, laboratuvarda gerçekleştirilen tanı testlerinden daha az kesin ve daha az duyarlı olabilir. Bu nedenle, gerçek uygulamada hızlı tanı testlerinin validasyonu, bağımsız bir tanı testi olarak rutin kullanıma girmeden önce yapılmalıdır.

Bu da yeter sayıda analizin hedef popülasyonda altın standart test ile karşılaştırılması şeklinde gerçekleştirilmeli, daha sonra hastanelerde, kliniklerde ve laboratuvarlarda SARS-CoV-2 semptomatik veya asemptomatik taşıyıcılarının hızlı taraması için kullanıma girmelidir (22).

SARS-CoV-2'ye karşı gelişen antikorların tespiti en önemli hedeflerdendir. Serolojik yanıtın tespit edilmesi; seroprevalansın belirlenmesinde, önceki maruziyeti belirlemede ve tedavide kullanılacak immün plazma elde edilebilecek donörleri belirlemede kritik öneme sahiptir. Ayrıca, bağışık olan sağlık çalışanlarının saptanmasını da destekleyecektir. PCR ile karşılaştırıldığında, daha hızlı sonuç vermesi, daha az iş yükü ile daha yüksek sayıda test çalışılabilmesi gibi avantajları vardır.

SARS-CoV-2 antikor tespiti için, rekombinant nükleokapsid proteini ve spike proteinini hedef alan ELISA kitleri kullanılmaktadır. Spike proteini, nötralize edici antikorları ortaya çıkaran ana antijendir, çünkü bu protein, viral yüzeyde konakçı hücreye girişten sorumlu olan tek proteindir. Böylece SARS-CoV-2 spike proteini en iyi hedef bölge gibi görünmektedir. Bununla birlikte, spike proteinin hangi kısmının kullanılacağı henüz tam olarak net değildir ve proteinin özgünlüğüne çok bağlıdır (23).

SARS-CoV-2'ye karşı konakçı humoral yanıtı üzerine ilk geniş kapsamlı çalışma, SARS-CoV-2'ye karşı humoral yanıtın, subklinik vakalar da dahil olmak üzere COVID-19 tanısına yardımcı olabileceğini göstermiştir (24). Bu çalışmada, 82 doğrulanmış ve 58 olası vakadan alınan 208 plazma örneğinde rekombinant viral nükleokapsid proteininin kullanıldığı ELISA yöntemi ile IgA, IgM ve IgG yanıtı bakılmıştır. Ortalama IgM ve IgA antikor saptama süresi 5 günken (IQR 3-6), IgG antikorları semptom başladıktan 14 gün (IQR 10-18) sonra ve sırasıyla %85.4, %92.7 ve %77.9 pozitif oranlarla tespit edilmiştir.

Semptomların başlamasından 5.5 gün sonra, IgM'in ELISA ile tespit etkinliği, qPCR'den daha yüksek bulunmuştur. Zhao ve ark. SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan 173 hastadan oluşan bir grupta hastalığın seyri sırasında antikor dinamiklerini analiz etmişlerdir. Hastaneye yatış sırasında toplanan seri plazma örnekleri (n = 535), SARS-CoV-2'ye karşı toplam antikorlar (Ab), IgM ve IgG açısından test edildiğinde 173 hastadan Ab, IgM ve IgG serokonversiyon oranı sırasıyla %93.1, %82.7 ve %64.7 olarak belirlenmiştir. On iki hastadaki negatif antikor bulgularının nedeninin, hastalığın sonraki aşamasında kan örneklerinin eksikliğinden kaynaklanabileceğini belirtmişlerdir. Ab, IgM ve daha sonra IgG için medyan serokonversiyon zamanlarını 11. gün, 12. gün ve 14. gün olarak saptamışlardır (25).

Tabiatı gereği antikor testleri hastalığın geç dönemlerinde ortaya çıkmasından dolayı akut hastalığın acil tanısında pek de yararlı değildir. SARS-CoV-2 ile enfekte olan bireylerin tamamen veya kısmen iyileştikten sonra virüsle tekrar karşılaşma durumunda enfeksiyondan korunup korunmayacağı veya koruyucu bağışıklığın ne kadar sürebileceğine ilişkin mevcut bilgiler henüz yetersizdir. SARS-CoV-2 için antikor testleri (i) temaslı izlemine - RNA tabanlı testler de bu konuda yardımcı olabilir; (ii) yerel, bölgesel ve ulusal düzeylerde seroprevalansı; ve (iii) virüsü almış olan ve bu yolla (eğer bir koruyucu bağışıklık varsa) bağışıklık kazanmış kişilerin tanımlanmasını kolaylaştırabilir. Serolojik test sonuçları, koruyucu bağışıklık olduğu varsayılarak, SARS-CoV-2'ye yeniden maruz kalabilecek ortamlarda çalışan bireyler (örn. sağlık çalışanları) de dahil olmak üzere işe geri dönüş kararları için kullanılabilir. Serolojik testler aynı zamanda terapötik veya profilaktik olarak nötralize edici antikorlar için kaynak olabilecek bireyleri saptamada da yararlı olabilir.

Antikor testleri, PCR testinin duyarlılığının belirlenmesi için yapılacak araştırmalarda ve buna ek olarak, pandeminin gerçek etkisini belirlemek, ayrıca vaka ölüm oranı da dahil olmak üzere istatistiklerin hesaplanmasına yardımcı olmak için geriye dönük olarak da kullanılabilir. Son olarak, serolojik testler hastalığın geç evresinde PCR-negatif bireylerde tanı amacıyla kullanılabilir.

Sonuç

Ulusal rehberlere uygun olarak vakanın doğrulanması, hızlı ve etkili temas izolasyonu yapmayı, enfeksiyonu önleme, kontrol altına alma ve hastaya yeterli desteği sağlamayı mümkün kılar. Mevcut koşullarda ideal vaka yönetiminde yapmamız gereken mevcut testlerle bunu gerçekleştirmektir. Ulusal sağlık otoriteleri hangi testin en uygun test olduğunu, testlerin kime ve ne zaman uygulanması gerektiğini dikkatle değerlendirmelidir.

Özetle, bu salgında SARS-CoV-2 tanısında moleküler ve serolojik testlerin kullanımı yararlıdır. SARS-CoV-2 için mevcut test sayısı arttıkça yeni zorluklar da ortaya çıkmaktadır. Testlerin performansı örnek tipine, testin orijinal tasarımına ve virüsün potansiyel mutasyonuna göre değişmektedir. Testlerin duyarlılığı ve özgüllüğü, örnek tipine ve örnek alınma zamanına bağlı olarak değişebilmektedir. Yeni bir virüs için yeni bir testin optimizasyonu klinik ve laboratuvar iş birliğini de içeren pek çok aşama gerektirmekte olup pandemi sırasında bu tür çalışmalarını gerçekleştirmek güçtür. Sahada daha fazla sayıda test çalışıldıkça elde edilecek veriler ile testlerle ilgili bilgiler daha iyi

anlaşılacak olmakla birlikte bunun için zaman ve pratik uygulama gerektirmektedir. Yeni hızlı hasta başı testleri geliştirilmekte olup bu testlerin yaygın olarak kullanıma girmesi özellikle bu süreçte ön saflarda yer alan sağlık çalışanları için kritik öneme sahiptir. Bununla birlikte bu testlerin en önemli yetersizliği kullanıma girmeden önce uygun hasta gruplarında ve koşullarda validasyonunun yapılamamış olmasıdır.

Virüsde meydana gelebilecek potansiyel mutasyon ise tanıda karşılaşılabilecek bir başka güçlük olup bu durumda primer ve prob bağlanma bölgelerindeki değişiklikleri araştırmak için değişen virüsün periyodik olarak sekanslanması gerekecektir. Burada sevindirici olan sahip olduğumuz teknolojiler teorik olarak bu çalışmaları yapmak için yeterlidir, ancak acil şartlar altında ciddi zaman sınırlaması ile karşı karşıya kalınmaktadır.

Son olarak, test sayısı azaldıkça ve testin sonuçlanma süresi kıaldıkça hem hastalar hem de sağlık çalışanları açısından sürecin daha iyi yönetilmesi mümkün olacaktır. Ancak laboratuvarların moleküler test kapasitesindeki kısıtlılık ve reaktiflerdeki eksikliğin yanı sıra serolojik araştırmalar için yukarıda da bahsedilen dezavantajlara sahip olan hızlı testler dışında tanı kiti geliştirecek üreticiler yönünden de kısıtlamalar mevcuttur.

Pandeminin kontrolüne olan etki gücünden yararlanabilmemiz için hızlı ve doğru sonuç verecek tanı testlerinin yaygınlaştırılmasında laboratuvarlar ve endüstri arasında koordineli bir iş birliği ve çalışma kaçınılmazdır.

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; 382:727-733.
2. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, *et al.* Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses – a statement of the Coronavirus Study Group. *bioRxiv* 2020.02.07.937862; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.07.937862>
3. World Health Organization. (2020). Laboratory testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in suspected human cases: interim guidance, 2 March 2020. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331329>
4. Patel R, Babady E, Theel ES, Storch GA, Pinsky BA, George KS. *et al.* Report from the American Society for Microbiology COVID-19 International Summit, 23March2020:Value of diagnostic testing for SARS-CoV-2/COVID-19. *mBio* 11:e00722-20. <https://doi.org/10.1128/mBio.00722-20>
5. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, *et al.* Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med* 2020;382:1199–1207.
6. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, *et al.* Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020; 395:565-574.
7. Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DKV, *et al.* Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill* 2020;25:2000045.
8. CDC 2019-Novel Coronavirus (2019-nCoV) Real-Time RT-PCR Diagnostic Panel. CDC-006-00019, Revision: 02. <https://www.fda.gov/media/134922/download>
9. https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/COVID-19_Rehberi.pdf
10. 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; 382:1177–1179.
11. 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;e203786.
12. Winichakoon P, Chaiwarith R, Liwsrisakun C, Salee P, Goonna A, Limsukon A, *et al.* Negative nasopharyngeal and oropharyngeal swab does not rule out COVID-19. *J Clin Microbiol* 2020;JCM.00297-20.
13. Hao W, Li M. Clinical Features of Atypical 2019 Novel Coronavirus Pneumonia with an initially Negative RT-PCR Assay. *J Infect* 2020;. doi:10.1016/j.jinf.2020.02.008
14. Xie X, Zhong Z, Zhao W, Zheng C, Wang F, Liu J. Chest CT for Typical 2019-nCoV Pneumonia: Relationship to Negative RT-PCR Testing. *Radiology* 2020;200343.

15. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, *et al.* Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* 2020;10.1038/s41586-020-2196-x.
16. 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;5:434-435.
17. Chen C, Gao G, Xu Y, Pu L, Wang Q, Wang L, *et al.* SARS-CoV-2–Positive Sputum and Feces After Conversion of Pharyngeal Samples in Patients With COVID-19. *Ann Intern Med* 2020;M20-0991.
18. Liu Y, Yan LM, Wan L, Xiang TX, Le A, Liu JM, *et al.* Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis* 2020;S1473-3099(20)30232-2.
19. Pan Y, Zhang D, Yang P, Poon LLM, Wang Q. Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. *Lancet Infect Dis* 2020;20:411–412.
20. European Commission. EU Recommendations for testing strategies. 2020. https://ec.europa.eu/info/sites/info/files/covid19_eu_recommendations_on_testing_strategies_v2.pdf
21. <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/advice-on-the-use-of-point-of-care-immunodiagnostic-tests-for-covid-19>
22. Li Z, Yi Y, Luo X, Xiong N, Liu Y, Li S, *et al.* Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis. *J Med Virol* 2020;10.1002/jmv.25727.
23. Petherick A. Developing antibody tests for SARS-CoV-2. *Lancet* 2020;395:1101–1102.
24. Guo L, Ren L, Yang S, Xiao M, Chang, Yang F, *et al.* Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clin Infect Dis* 2020;ciaa310.
25. 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.

COVID-19'un Potansiyel Tedavisi

Ömer Ayten¹, Cengiz Özdemir², Ülkü Aka Aktürk³, Nazan Şen⁴

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sultan Abdülhamit Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İstanbul

²Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İstanbul

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İstanbul

⁴Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Adana

Özet

Çin'in Hubei eyaleti, Vuhan şehrinde 2019 yılı sonunda etyolojisi bilinmeyen ilk pnömoni olguları raporlanmaya başlandıktan sonra, bu pnömoni etkeninin daha önce insanlarda tespit edilmemiş yeni bir koronavirüs olduğu gösterildi. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) bu virüsü *Severe Acute Respiratory Syndrome-coronavirus-2* (SARS-CoV-2) ve virüsün neden olduğu hastalığı *coronavirus disease-19* (COVID-19) olarak isimlendirdi. Hastalık insandan insana bulaşma özelliği nedeniyle diğer ülkelere de hızla yayıldı ve 11 Mart 2020'de DSÖ tarafından pandemi ilan edildi. Nisan 2020 itibarıyla dünya üzerinde SARS-CoV-2 ile enfekte bireylerin ve hastalıkla ilişkili ölümlerin sayısı hızla artmaya devam etmektedir. Enfeksiyon hızındaki artışın temel nedeni kişiden kişiye bulaş, mortalitedeki artışın temel nedeni ise COVID-19'a özgü kanıtlanmış bir medikal tedavinin bulunmaması ve immünitisi düşük yaşlı popülasyonda hastalığın ağır seyretmesidir. SARS-CoV-2 ile enfekte kişilerin büyük çoğunluğu asemptomatik seyretmekte veya hafif semptomlarla hastalığı atlattıysa da, %14'ünde hastane yatışı ve %5'inde ise yoğun bakım gerektirecek ağır hastalık tablosu oluşmaktadır. DSÖ ve ulusal rehberler semptomatik hastalar için uygulanacak tedavilerle ilgili net önerilerde bulunmamaktadır. Günümüzde COVID-19'a yönelik aşı veya spesifik antiviral tedavi yoktur. Tedavide daha çok destek bakım, izolasyon önlemleri ve deneysel tedaviler kullanılmaktadır. COVID-19'da kullanılmakta olan medikal tedaviler virüsün hücre içine girişini engellemek, replikasyonunu inhibe etmek veya azaltmak, artmış inflamasyon yanıtını baskılamaya yönelik uygulanan tedavilerdir. Bunun dışında enfekte olup iyileşen hastaların antikorlarını içeren "convalescent" plazma tedavisi de seçenekler arasında yer almaktadır.

Erişkin Hastada COVID-19 Tedavisi

Aralık 2019'da yeni bir koronavirusün sebep olduğu pnömoni vakaları, Çin'in Vuhan kentinden başlayarak tüm dünyayı etkileyen bir pandemiye dönüştü. Bu yeni koranavirüsün genom dizisinin yarasa orjinli koronavirusla %96 ve 2003 yılında yine Çin'de ortaya çıkan *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS) etkeni SARS-CoV ile %79.5 oranında benzer olduğu gösterildi (1). Bu nedenle Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), bu virüsü SARS-CoV-2 ve bu virüse bağlı oluşan hastalığı da *coronavirus disease-19* (COVID-19) olarak tanımladı (2).

Nisan 2020 itibariyle dünya üzerinde SARS-CoV-2 ile enfekte kişi sayısı iki milyonu, COVID-19 ilişkili ölüm sayısı yüz elli bini geçti ve sayılar hızla yükselmeye devam ediyor. Enfeksiyon hızındaki artışın temel nedeni kişiden kişiye bulaş iken mortalitedeki artışın temel nedeni ise COVID-19'a özgü kanıtlanmış bir medikal tedavinin bulunmaması ve immünitisi düşük yaşlı popülasyonda hastalığın ağır seyretmesidir. Bu nedenle pandemi kontrolünde temel amaç SARS-CoV-2 enfekte kişilerin tespiti ve bu kişilerin izolasyonunun sağlanmasıdır.

Enfekte kişilerin büyük çoğunluğunda (%81) bir hastalık semptomu oluşmamakta veya hafif semptomlarla hastalık atlatılmaktadır. Ancak semptomatik hastalar için her ne kadar DSÖ ve ulusal kılavuzlar hafif, orta, ağır, ARDS ve şok gibi bazı klinik sınıflamalar yapsa da hastalığın evrelerine yönelik uygulanacak tedaviler ile ilgili net bir öneride bulunmamaktadır (2). Maalesef tedavi 2003 SARS ve 2012 MERS salgınlarındaki klinik deneyimler ve bazı ilaçların antiviral etkinlikleri göz önüne alınarak deneysel olarak planlanmaktadır. Bu nedenle tedavide kullanılan ilaçların niçin kullanıldıklarını anlayabilmek için virüsün fizyopatogenezini bilmek gerekmektedir.

Koronavirusler (CoV) zarflı, tek zincirli pozitif RNA virüsleri olup, alfa, beta, gamma ve delta koronaviruslar olmak üzere 4 cinse

ayrılmıştır. SARS-CoV-2 beta koronavirus ailesindedir. SARS-CoV-2 tek sarmallı RNA genomları yapısal olmayan proteinleri (*non-structural proteins*; nsp1–nsp16) kodlayan 6-11 arası açık okuma çerçevesi (ORF; *open reading frames*) içerir. Diğer viral genomları da S glikoprotein, küçük zarf (E) proteini, matris (M) proteini ve nükleokapsid proteinleri 3-5 (N) olmak üzere dört yapısal proteini kodlar (3). SARS-CoV'da bulunan S proteini, virüsün konak hücre reseptörüne bağlanmasından sorumludur. SARS-CoV-2 solunum sisteminde konak hücre reseptörü olarak epitel hücrelerinde, alveolar makrofaj ve monositlerde bulunan *angiotensin-converting enzyme 2*'yi (ACE 2) kullanır. Reseptöre bağlandıktan sonra hücre içine endositoz ile alınan virüs burada replikasyona uğrayarak hücre içinden salınır ve diğer hedef hücreleri enfekte eder (4). Ayrıca salınan yeni virüsler CD4+T lenfositleri aktive ederek patojenik T helper (Th) 1 oluşumuna yol açar. Aktive patojenik T helper (Th) 1 hücreleri GM-CSF ve diğer inflamatuvar sitokinler vasıtasıyla monosit ve makrofajlardan IL-6 salınımına yol açarak inflamasyonu şiddetlendirir. Aktive edilmiş immün sistem hücreleri pulmoner dolaşıma girerek özellikle ağır pulmoner sendromlu hastalarda oluşan immün hasarda anahtar rol oynarlar (5).

COVID-19'da halen kullanılmakta olan medikal tedaviler bu fizyopatogenez doğrultusunda virüsün hücre içine girişini engellemek, replikasyonunu inhibe etmek veya azaltmak, artmış inflamasyon yanıtını baskılamak üzere uygulanan tedavilerdir. Bunun dışında enfekte olup iyileşen hastaların antikorlarını içeren "*convalescent*" plasma tedavisi seçenekler arasındadır.

A. Virüsün hücre içine girişini inhibe eden tedaviler

Klorokin (K) / Hidroksiklorokin (HK)

Klorokin (K) ve Hidroksiklorokin (HK) sıtma tedavisinde kullanılan ilaçlardır.

Hidroksiklorokin klorokinin daha soluble, daha az toksik metabolitidir ve yan etki potansiyeli daha düşüktür (6). K ve HK antiviral etkinlikleri açısından HIV ve sonrasında SARS-CoV tedavilerinde denenmiş ancak her iki virüs tedavisinde de çelişkili sonuçlar elde edilmiştir.

SARS-CoV ile yapılan çalışmalarda Keyaerts ve ark. (7) yeni doğan farelerde klorokinin hücre içi SARS-CoV replikasyonunu inhibe ederek SARS-CoV enfeksiyonunda oldukça etkili olduğunu göstermişlerdir. Ancak Barnard ve ark. (8) tam tersine farelerde klorokinin virüs replikasyonunu inhibe etmediğini bildirmişlerdir. Vincent ve ark. (9) tarafından ise klorokinin, virüsün ACE reseptörüne bağlanmasını azaltarak, viral yayılımı azalttığı bildirilmiştir.

Klorokin ve hidroksiklorokininin COVID-19 tedavisinde kullanımına yönelik çok sayıda çalışma yoktur. İn vitro çalışmalarda klorokin ve hidroksiklorokin virüs aktivitesini azalttığı gösterilmiştir (10,11). İn vivo çalışmalarda ise Çin'de on hastaneyi kapsayan 100'den fazla hastanın verilerinin incelendiği bir değerlendirmede COVID-19 hastalarında klorokin kontrol grubuna göre ciddi bir yan etki olmaksızın pnömoni progresyonunu önlemede, radyolojik bulguların iyileşmesinde daha etkili olduğu ayrıca hastalık süresini ve PCR negatifleşme süresini kısalttığı gösterilmiştir (12). Bu değerlendirme sonucunda Çin kılavuzunda K/HK tedavisi yer almıştır. Ancak bu değerlendirmenin nasıl yapıldığı, kontrol grubu ve tedavi protokolleri literatür ile paylaşılmadığı için güvenilirliği sorgulanmaktadır. Nazofarengeal sürüntü PCR (+) olan COVID-19 hastalarında 5 gün süre ile 400 mg/gün hidroksiklorokin kullanımının sürüntü negatifleşme süresine etkisi gösterilmemişken, hafif olgularda yapılan başka bir çalışmada 10 gün süre ile günde üç kez 200 mg (600 mg/gün) hidroksiklorokin tedavisi kullanan COVID-19 hastalarında 7. günde kontrol grubuna göre sürüntü negatifleşme oranı belirgin olarak yüksek saptanmıştır (%70'e

%12.5) (13,14). Ancak hastanede yatarak takip edilen PCR (+) COVID-19 pnömonisinde hidroksiklorokin tedavisinin mortalite, lenfosit sayısı ve nötrofil/lenfosit oranında düzelme üzerine bir etkisi gösterilmemiş, ayrıca bu çalışmada hidroksiklorokin kullananlarda solunum desteği ihtiyacının arttığı gösterilmiştir. Bazı in vivo çalışmalardaki antiviral etkinliğe rağmen insanda klorokin ve hidroksiklorokin tedavisi ile başarılı şekilde tedavi edilmiş akut SARS-CoV-2 enfeksiyonu yoktur (15).

SARS-CoV-2 tedavisinde klorokin mi yoksa hidroksiklorokin mi daha etkili konusu tartışmalıdır. Hidroksiklorokin yan etkilerinin daha az olması tedavide daha öncelikli tercih sebebidir (6,11). Ancak tedavinin hangi hastalara hangi dozda ve ne kadar süre verileceği ile ilgili DSÖ net bir öneri yapmazken, çalışmalarda farklı önerilerde bulunmaktadır (16). Amerika Toraks Derneği (ATS) sadece pnömoni bulgusu olan seçilmiş hastalarda hidroksiklorokin kullanımını önerirken, Çin rehberinde klorokin fosfatın 10 günden az olmak kaydı ile 2x500 mg (klorokin için 2x300mg) olarak kullanımı önerilmektedir (17,18). Uluslararası Göğüs Hastalıkları Uzmanları COVID-19 Konsensusu sadece hastanede yatan dispnesi, hipoksisi olan pnömonili, orta seviyeli hastalarda 5 gün süre ile 2x400 mg yükleme dozu sonrası 2x200 mg HK önermektedir (19). Fransa dışında Avrupa rehberlerinde orta ve ağır hastalarda K/HK tedavisini önermektedir (20). Sağlık Bakanlığı COVID-19 rehberinde ayaktan takip edilen asemptomatik hastalara HK kullanımı doktor inisiyatifine bırakılmakla beraber semptomatik tüm hastalara 5 gün süre ile 2x400 mg yükleme dozunun ardından 2x200 mg HK kullanımı önerilmektedir.

HK tedavisi altında progresyonu olan hastalarda tedavinin 10 güne uzatılabileceği belirtilmektedir (21). Rehberlerin tedavi önerileri tablo 1'de özetlenmiştir.

K/HK güvenli ilaçlardır. Uzun dönem kullanımında çok nadir retinal ve kardiyak toksik etkiler bildirilmiştir. Kısa dönem kullanımda, nadir gastrointestinal yan etkiler gözlenmekte, böbrek ve karaciğer yetmezliği olanlarda dikkatli kullanılması önerilmektedir. Tek başına kullanımın QT aralığı üzerine belirgin etkisi gösterilmemiştir (22,23).

Sonuç olarak SARS-CoV-2'ye karşı K/HK'nin in vitro aktivitesini gösteren kanıtlar sınırlıdır. Mevcut in vivo çalışmalar, çok küçük vaka sayıları, metodolojik kusurlar ve çelişkili sonuçlar içeren verilerle sınırlıdır. Devam eden klinik çalışmalardan elde edilen ön sonuçlara dayanarak, bazı ülkeler K/HK'yi COVID-19'lu bazı hastalar için tedavi protokollerine dahil etmişlerdir. Ancak şu anda bu yaklaşımı destekleyecek orta ve uzun vadeli takip verileri bulunmamaktadır (22).

Umifenovir (Arbidol)

Arbidol özellikle Çin ve Rusya'da influenza tedavisinde kullanılan, majör yan etkisi olmayan viral membranların konak hücre ile füzyonunu/girişini inhibe ederek etki gösteren bir antiviral ilaçtır (24). Literatürde arbidolun COVID-19 tedavisinde kullanıldığı tek çalışma vardır.

İnvaziv solunum desteği almayan COVID-19 hastalarında, arbidol+lopinavir/ritonavir (LPV/r) kombinasyonu ile tek başına LPV/r tedavisinin karşılaştırıldığı bu çalışmada, 7. günde nazofarengeal sürüntü negatifleşmesi (sırasıyla %75 ve %35) ve radyolojik iyileşmede kombinasyon grubu lehine belirgin farklılık izlenmiştir (25).

Çin COVID-19 rehberinde en fazla 10 gün süre ile günde üç kez 200 mg (600mg/gün) arbidol kullanımı önerilmektedir. Ancak öneriyi oluşturan verilerin bir bilimsel yayına dönüşmemiş haber niteliğinde olması, soru işaretlerini de beraberinde getirmektedir (18).

Oseltamivir

Oseltamivir influenza tedavisinde kullanılan ve viral partiküllerin hücreden salınımını bloklayarak yayılımını engelleyen bir nörominidaz inhibitörüdür (26). MERS salgını esnasında %30'lara varan eşlik eden influenza enfeksiyonları nedeniyle tedavide oseltamivir kullanılmıştır (27). Ancak COVID-19 hastalarının yaklaşık %4.3'ünde eş zamanlı influenza enfeksiyonu saptanmıştır (28). Bu nedenle oseltamivirin COVID-19 tedavisinde kullanımı tartışmalıdır. Literatürde lopinavir, oseltamivir ve ritonavir kombine tedavisinin COVID-19 hastalarında 48 saat içinde virülansı kontrol altına aldığını gösteren çalışma dışında, oseltamivirin COVID-19 hastalarında etkinliğini gösteren bir çalışma yoktur (29).

DSÖ ve ülke kılavuzlarında oseltamivirin influenza şüphesi olmadan rutin kullanımı önerilmemektedir. Uluslararası Göğüs Hastalıkları Uzmanları COVID-19 Konsensusu sadece hastanede yatan dispnesi, hipoksisi olan pnömonili orta seviyeli hastalarda, influenzaya bağlı progresyonu önlemek amacıyla 5 gün 150 mg/gün verilmesini önermektedir (19). Sağlık Bakanlığı COVID-19 ilk rehberlerde semptomatik tüm hastalara 5 gün süre ile 2x75 mg kullanımı önerilmekteyken son rehberde influenza şüphesi olan hastalarda oseltamivir kullanımı önerilmekte, favipiravir ile birlikte kullanımı önerilmemektedir (21).

Tablo 1. Rehberlerin COVID-19 medikal tedavi önerileri.

HASTALIK CİDDİYETİ	TÜRKİYE (21)	İTALYA (20)	FRANSA (20)	HOLLANDA (20)	BELÇİKA (20)	UGHUCK (19)	ÇİN (46)	DSÖ (2)	ATS (17)
ASEMPTOMATİK HASTA	1. Rutin tedavi yok 2. HK 2 x 200 mg 5 gün (doktor inisiyatifi)	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok		
RİSK FAKTÖRÜ OLMAYAN HAFİF VE ORTA HASTA	HK 2 x 400 mg yükleme, 2x200 mg idame 5 gün -/+ AZT 1.gün 500 mg/gün sonraki 4 gün 250 mg/gün	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok		
RİSK FAKTÖRÜ OLAN HAFİF VE ORTA HASTA	HK 2 x 400 mg yükleme, 2x200 mg idame 5 gün ve/veya FVP 2x1600 mg yükleme, 2x600 mg idame 5gün -/+ AZT 1.gün 500 mg/gün sonraki 4 gün 250 mg/gün	LPV/r + HK/K 5-7 gün	LPV/r düşünülebilir (süre virüs temizlenme süresine bağlı)	K 5 gün süre ile düşünülebilir.	HK 2x400 mg yükleme, 2x200 mg idame (5 gün) düşünülebilir	1. OST 2x75/150 mg 2. HK düşünülebilir, progresyon varsa LPV/r		Herhangi bir antiviral tedavi önerisinde bulunmuyor.	Yatarak takip edilen pnömonili hastalara HK tedavisi dışında herhangi bir antiviral tedavi önerisinde bulunmuyor.
AĞIR HASTA	HK 2x400 mg yükleme, 2x200 mg idame 5 gün ve/veya FVP 2x1600 mg yükleme, 2x600 mg idame 5gün -/+ AZT 1.gün 500 mg/gün sonraki 4 gün 250 mg/gün	RDV + HK/K 5-20 gün veya LPV/r + K	RDV (süre viral temizlenme süresine bağlı)	K 600mg/ gün yükleme 300mg/ gün idame dozu sonra toplam 5 gün Veya LPV/r 10-14 gün	HK 2 x 400 mg yükleme, 2x200 mg idame (5 gün) Veya LPV/r 14 gün	Ağır hasta tedavisi tanımlanmamış.	Hastalık seyrine göre tedavi verilmemiş Hastaneler için kullanılacak tedaviler önerilmiş. İnt A 2x 5 million + LPV/r 200 mg/50mg 2x2 tb 10 gün, Ribavirin 2 veya 3 x500 mg IV, (İnt A veya LPV/r ile birlikte) 10 gün, K 2x500 mg 7 gün Arb. 3x 200 mg 10 gün		
KRİTİK HASTA (ARDS)	1. HK 2 x 400 mg yükleme, 2x200 mg idame max 10 gün ve/veya FVP 2x1600 mg yükleme, 2x600 mg idame 5gün -/+ AZT 1.gün 500 mg/gün sonraki 4 gün 250 mg/gün UYGUN HASTALARA A . TZP 400 mg (LH 12-24 saat sonra tekrar) veya 800 mg (tek doz) 100 cc serum içine 1saat infüzyon B . CP Her sefer de 200 ml tercihen tek doz (LH her uygulama arasında 48 saat ara ile mak. 600 ml) C . KS 5-7 gün süre ile 1-2 mg/kg/gün	RDV + HK/K 5-20 gün veya LPV/r + K	RDV (süre viral temizlenme süresine bağlı) veya LPV/r	RDV (10 gün) + K (5 gün)	HK + uygun hastalarda TZP	RDV + Uygun hastalarda TZP , Progresse hastalık durumunda LPV/r + HK + İnf B1	UYGUN HASTALARA A . TZP 400 mg (LH 12 saat sonra tekrar (max 800 mg) 100 cc serum içine 1saat infüzyon B . CP C . KS 3-5 gün süre ile 1-2 mg/kg/gün	Herhangi bir antiviral tedavi önerisinde bulunmuyor.	Herhangi bir antiviral tedavi önerisinde bulunmuyor.

20 No'lu kaynaktan uyarlanmıştır.

UGHUCK: Uluslararası Göğüs Hastalıkları Uzmanları COVID-19 Konsensusu; DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü; ATS: American Thoracic Society; K: Klorokin; HK: Hidroksiklorokin; FVP: Favipiravir; Azt: Azitromisin; TZP: Tocilizumab; CP: Convalescent plasma; KS: Kortikosteroid; Lpv/r: lopinavir/ritonavir; RDV: Remdesevir; Alb: Albidol; İnf A: İnterferon alfa; İnf B: İnterferon B; OST: Oseltamivir.

Camostat

Camostat ticari bir serin proteaz inhibitörüdür. SARS-CoV'un S proteinine bağlı konak hücre içi girişinin ACE 2 reseptörü yanında hücrel serin proteaz olan TMPRSS2 ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir. Farelerde TMPRSS2'nin camostat ile inhibisyonunun virüsün hücre içine girişini engelleyerek virüsün yayılımını engellediği gösterilmiştir (30). SARS-CoV-2 ile yapılan tek çalışmada camostatın virüsün hücre içine girişini blokladığı gösterilse de klinik kullanımı henüz yoktur (31).

B. Virüsün replikasyonunu inhibe eden veya azaltan tedaviler

Remdesivir

Remdesivir, Ebola virüsünün tedavisi için geliştirilen, yeni viral RNA zincirleri arasına dahil olarak, virüsün olgunlaşmadan prematüre sonlanmasına yol açan bir adenosin analogudur (32). Farelerde remdesivirin MERS CoV'a karşı, lopinavir ve ritonavir e göre daha güçlü bir antiviral aktiviteye sahip olduğu, ayrıca remdesivirin viral yükü ve ağır akciğer hasarını azalttığı ve pulmoner fonksiyonlarda iyileşme sağladığı gösterilmiştir (33). İn vitro yapılan başka bir çalışmada ise remdesivirin hücre içine girdikten sonra SARS-CoV-2 virüsünü bloke ettiği gösterilmiştir (11). Holshue ve ark. (34) COVID-19 pnömonili bir hastanın remdesivire iyi yanıt verdiğini göstermişlerdir.

DSÖ, COVID-19 tedavisinde remdesiviri en umut verici ilaç olarak görmesine rağmen tedavide henüz bir öneride bulunmamaktadır. Yine ATS ve diğer ülke kılavuzları da remdesivirin COVID-19 tedavisinde kullanımı ile ilgili bir öneride bulunmaktan kaçınmaktadırlar (2,17). İtalya ve Fransa rehberlerinde orta ve ağır vakalarda, Hollanda rehberinde ise sadece kritik vakalarda 200 mg/gün başlangıç dozu sonrası, 100 mg/gün toplam 10 günlük tedavi şeklinde remdesivir kullanımı önerilmektedir (20). Yakın zamanda remdesivirin COVID-19

tedavisinde 200 mg/gün başlangıç dozunun ardından, 100 mg/gün toplam 10 günlük tedavi protokollü faz III çalışması sonuçlarının, kılavuzlar için bir öneride bulunmak açısından kaynak oluşturması beklenmektedir. (Rehberlerin tedavi önerileri tablo 1'de özetlenmiştir.)

Lopinavir ve Ribavirin

SARS ve MERS salgınlarında proteinaz inhibitörleri tedavide kullanılmıştır. LPV/r, lopinavir ve ribavirin kombinasyonundan oluşan proteinaz inhibitörleridir. LPV/r'nin koronavirüslerde RNA genomunda polipeptit ürünün protein bileşenlere işlenmesinden sorumlu 3CLpro proteinazı inhibe ederek etki gösterdiği düşünülmektedir. LPV/r'nin antiviral aktivitesi, tek başına LPV'nin aktivitesine benzer, bu da etkinin büyük ölçüde LPV tarafından yönlendirildiğini göstermektedir. Bu nedenle ribavirin SARS tedavisinde lopinavir ve interferon ile birlikte kullanılmakta olup tek başına kullanılmamaktadır (35,36).

SARS'a bağlı ağır akut solunum yetmezliğinde başlangıç tedavisi olarak LPV/r (10-14 gün süre ile, 12 saatte bir lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg) kullanımının standart tedaviye göre mortaliteyi (sırasıyla %15.6 ve %2.3), entübasyon ihtiyacını (sırasıyla %11 ve %0) ve steroid kullanım dozlarını belirgin olarak azalttığı gösterilmiştir. Ancak aynı grup hastalarda LPV/r'in sonradan kurtarıcı tedavi olarak eklenmesi durumunda standart tedaviye göre mortalite oranlarının, entübasyon ve steroid kullanım ihtiyacının değişmediği gösterilmiştir. Bu nedenle ağır akut solunum yetmezliği hastalarında LPV/r'nin erken dönem başlangıç tedavisi olarak kullanılması önerilmiştir (37).

Chu ve ark. (38) SARS hastalarında başlangıç tedavisi olarak LPV/r ile tek başına ribavirin kullanımını karşılaştırdıkları çalışmalarında, LPV/r'in sırasıyla 4 µ/ml ve 50 mg/ml serum konsantrasyonlarında 48 saat içinde SARS-CoV aktivasyonunu inhibe ettiklerini göstermişlerdir. Aynı çalışmada LPV/r

tedavisinin mortalite ve ARDS'ye gidiş oranlarını belirgin oranda azalttığı (sırasıyla %2.4 ve %28.8) gösterilmiş, tedavi alan grupta 21 gün sonunda PCR pozitifliğinin büyük oranda düştüğü (sırasıyla %2.4 ve %67) saptanmıştır.

COVID-19 hastalarında LPV/r kullanımı ile ilgili yayınlar sınırlıdır. COVID-19'lu dört hastada lopinavir/ritonavir/arbidol kombinasyonunun hastaların semptomlarında iyileşme sağladığı gösterilmiştir (39). İnvaziv solunum desteği almayan COVID-19 hastalarında, arbidol+LPV/r kombinasyonu ile tek başına LPV/r tedavisinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, 7.günde nazofarengeal sürüntü negatifleşmesi (sırasıyla %75 ve %35) ve radyolojik iyileşmede kombinasyon grubu lehine belirgin farklılık izlenmiştir (25). Ancak LPV/r ile tek başına arbidolün karşılaştırıldığı başka bir retrospektif çalışmada ise semptomların iyileşmesi ve viral yükün azaltılması bakımından her iki grup arasında fark saptanmamıştır (40).

SARS hastalarında başlangıç tedavisi olarak LPV/r kullanımının pozitif yönde etkisi COVID-19 hastalarında henüz gösterilememiştir. Ancak bu durum COVID-19 hastalarında LPV/r ile ilgili yapılmış yeterli sayıda yayın olmaması ile ilgili olabilir. COVID-19 hastalarında LPV/r etkinliğini değerlendiren randomize kontrollü çalışmaların sonuçları henüz yayınlanmamıştır. Buna rağmen Çin rehberinde arbidol ile birlikte 10 güne kadar günde iki kez her seferinde 2 kapsül olacak şekilde (200 mg/50 mg/kapsül) LPV/r kullanımı önerilmektedir (18). Uluslararası Göğüs Hastalıkları Uzmanları COVID-19 Konsensusu sadece hastanede orta seviyeli hastalarda progresyon bulgusu olması durumunda LPV/r kullanımını önerirken, Avrupa rehberleri ise orta ve ağır vakalarda kullanımını önermektedir. Sağlık Bakanlığı rehberinde ise gebe hastalarda 10-14 gün süre ile günde iki kez, her seferinde 2 kapsül şeklinde kullanımı önerilmektedir (19-21).

Favipiravir

Favipiravir Japonya'da influenzaya karşı kullanılan ancak Ebola, Nörovirüs, Enterovirüs gibi birçok RNA virüsüne de etkili olduğu gösterilen, RNA bağımlı RNA polimeraz inhibitörü (RBRİ) olan bir pürin analogudur. Bir RNA virüsü olan ve SARS ve MERS ile benzer yapıda RBRİ içerdiği bilinen SARS-CoV-2 virüsünde de etkin olabileceği düşünülerek tedavide kullanılmaya başlanmıştır (41).

COVID-19'lu hastalarda favipiravir+interferon alfa kullanan hastalar ile Lpv/r+interferon alfa kullanan hastaların karşılaştırıldığı çalışmada favipiravir kullanan grupta radyolojik iyileşmenin daha fazla (sırasıyla %91.43 ve %62.22) ve virüsten temizlenmenin de daha kısa sürede (sırasıyla 4 gün ve 9 gün) olduğu gösterilmiştir (42). Favipiravirin arbidol ile karşılaştırıldığı başka bir çalışmada 7. günde klinik olarak iyileşme açısından her iki grup arasında fark saptanmasa da favipiravir grubunda öksürük ve ateşteki azalmanın daha kısa sürede olduğu gösterilmiştir. Favipiravir grubunda en sık yan etkiler karaciğer enzim ve ürik asit yüksekliği, davranış bozuklukları ve gastrointestinal yakınmalar olarak raporlanmıştır (43).

Favipiravirin COVID-19 için farklı kullanım önerileri mevcuttur. Bazı çalışmalarda ilk gün 12 saatte bir 2400-3000 mg yükleme dozunu takiben 12 saatte bir 1200-1800 mg gibi yüksek dozlarda kullanımı önerilirken, bazı çalışmalarda ise Sağlık Bakanlığının protokolüne benzer şekilde ilk gün 3200 mg/gün (günde iki kez 1600mg) yükleme dozunu takiben toplamda 1200 mg/gün (günde iki kez 600 mg) olacak şekilde kullanımı önerilmektedir (44,45). COVID-19 tedavisinde kullanımı Çin'de onaylanmasına rağmen tedavi rehberinde favipiravir kullanımından bahsedilmemiştir (46). Avrupa ve ATS rehberlerinde de tedavide favipiravir kullanımı yoktur. Sağlık Bakanlığı rehberinde ağır pnömonisi olan veya hidrokliklo-rokin tedavisi altında progrese olan

hastalara 5 gün süre ile belirtilen dozlarda kullanımı önerilmektedir (18,20,21).

C. Artmış inflamasyon yanıtını baskılamaya yönelik uygulanan tedaviler

Tocilizumab

COVID-19 hastalarında ARDS'ye gidiş ve ölümden aşırı proinflamatuvar sitokinlerin tetiklediği hemofagositik lenfositosis, bir başka ifade ile sitokin fırtınası sorumlu tutulmaktadır. Sitokin fırtınası için sürekli ateş, sitopeni, ferritin yüksekliği ve akciğer tutulumu temel özelliklerdir. Kesin bir tanımı yoktur ancak tanı açısından bazı skorlamalar tanımlanmıştır. IL-6'nın COVID-19 ile indüklenen sitokin fırtınalarında yer alan en önemli sitokinlerden biri olduğu gösterilmiştir (47).

Tocilizumab IL-6 reseptörüne özgü monoklonal antikordur. SARS-CoV-2'ye bağlı sitokin fırtınası tedavisinde tocilizumabın akut faz reaktanlarını düşürerek hastaları stabil hale getirdiği ve COVID-19 hastalarında sitokin fırtınasının tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir (48). Ağır ve kritik (solunum sayısı ≥ 30 /dk, oda havasında $SpO_2 \leq \% 93$, $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ olan hastalar veya herhangi bir mekanik ventilasyon desteği gerektiren solunum yetmezliği, çoklu organ yetmezliği, şok tablosu olan hastalar) COVID-19 hastalarında yapılan başka bir çalışmada ise tocilizumab kullanımının hızlı bir şekilde semptomları azalttığı hipoksiyi düzelttiği ve radyolojik iyileşmeye yol açtığı gösterilmiştir (49).

Çin rehberi yaygın akciğer lezyonları olan, IL-6 seviyeleri artmış ağır vakalara tocilizumab tedavisini önermektedir. Çin rehberine göre başlangıç dozu olarak önerilen doz 400 mg'dır (4-8mg/kg). Bu dozun 100 ml SF içinde sulandırılarak 1 saatten uzun sürede verilmesi, ilk dozdan sonra yanıt alınamaması durumunda 12 saat sonra aynı dozun tekrarlanması önerilmektedir. Çin rehberine göre ikiden ve toplamda 800 mg dan fazla ilaç uygulanmamalı, tüberküloz gibi aktif

enfeksiyon varlığında tocilizumab uygulamasından kaçınılmalıdır (46). Sağlık Bakanlığı rehberinde hastalık şiddetine bağlı olarak tocilizumabın tek seferde maksimum 800 mg da verilebileceği, ilk doz 400 mg olarak uygulanan hastalarda tedaviye yanıt alınamaması durumunda ikinci dozun 12-24 saat arasında yapılabileceği belirtilmektedir (21). Uluslararası Göğüs Hastalıkları Uzmanları COVID-19 Konsensusu yaygın tutulumları olan mekanik ventilatördeki kritik hastalara sitokin fırtınası bulguları olması durumunda tocilizumab kullanımını önermektedir (19). ATS ve diğer rehberlerde tocilizumab ile ilgili bir öneri bulunmamaktadır (17,18).

Siltuximab

IL-6 blokajı için kullanılan diğer bir ilaç da siltuximab'dır. Siltuximab, tocilizumabdan farklı olarak IL-6 'ya karşı direk etkili (reseptöre değil) monoklonal antikordur. Siltuximabın COVID-19 tedavisinde kullanımı ile ilgili yayınlanmış bir çalışma yoktur. COVID-19 rehberlerinde yer almamasına rağmen İtalya'da devam eden çalışmanın erken dönem sonuçlarında hastaların üçte birinde klinik iyileşme ve oksijen ihtiyacında azalma ile birlikte tüm hastaların CRP ve inflamatuvar bulgularında azalma izlenmiştir (50).

İnterferon

İnterferonlar hücre üzerinde reseptörlerine bağlanarak hücre içi virüsün replikasyonunu azaltan ve konağın immün yanıtını düzenleyen proteinlerdir. Genellikle diğer antiviral ajanlarla birlikte kullanılırlar. MERS ve SARS'da in vivo etkinliğinin olmadığı gösterilmesine rağmen Çin rehberinde en fazla on gün süre ile, LPV/r ve ribavirin ile birlikte, 5 milyon ünite veya eşdeğeri dozda günde iki kez inhalasyon şeklinde kullanılması önerilmektedir (46,51). Diğer ülke rehberlerinde kullanımı önerilmemektedir.

Kortikosteroidler

COVID-19 hastalarında kortikosteroidlerin kullanımı halen tartışmalıdır. Viral enfeksiyonlarda kortikosteroidlerin viral temizlenmeyi geciktirmesi COVID-19 hastalarında kullanımının üzerindeki en önemli çekinceyi oluşturmaktadır. SARS hastalarında kortikosteroidlerin genel olarak hastanede yatış süreleri ve mortalite üzerine etkisi gösterilmemiştir. Ancak kritik hastalarda kortikosteroid kullanımının hastane yatış süreleri ve mortalite üzerine pozitif etkileri olduğu ve bu hastalarda gelişen komplikasyonların kortikosteroidlerin yan etkilerinden çok invaziv mekanik ventilasyona bağlı olduğu gösterilmiştir (52). COVID-19 hastalarında ARDS varlığında kortikosteroid kullanılanlarda kullanılmayanlara göre mortalite oranlarının daha düşük olduğu gösterilmiştir (sırasıyla %46 ve %61) (53).

DSÖ COVID-19 hastalarında rutin kortikosteroid kullanımını önermemektedir (2). ATS COVID-19 hastalarında kortikosteroid kullanımını önermemektedir (17). Çin rehberinde hızlı progresyon gösteren hastalarda 3-5 gün süre ile 1-2 mg/kg/gün dozunda metilprednizolon kullanımı önerilmekte iken, Uluslararası Göğüs Hastalıkları Uzmanları COVID-19 Konsensusu sadece septik şok gibi steroid kullanımı gerektiren eşlik eden bir durum söz konusu olduğunda kortikosteroid kullanımını önermektedir (19,46). Sağlık Bakanlığı rehberinde ise sadece mekanik ventilatördeki ARDS olgularında 5-7 gün süre ile 1-2 mg/kg/gün dozunda kortikosteroid kullanımı zayıf kanıt düzeyi ile önerilmektedir (21).

D. Azitromisin

Azitromisin

Makrolidlerin antibakteriyel özellikleri yanında proinflamatuvar sitokinlerin down regülasyonu, adhezyon moleküllerinin inhibisyonu gibi antiinflamatuvar özellikleri bilinmektedir (54). Azitromisinin erken dönem influenza enfeksiyonlarda virüsün

konak hücre içine girişini ve sonrasında virüsün endositik aktivasyonunu inhibe ettiği gösterilmiş ve bu etkilerinden dolayı COVID-19 tedavisinde kullanılabilirliği düşünülmüştür (55).

Azitromisinin SARS-CoV-2 üzerine etki mekanizması bilinmemektedir. COVID-19 hastalarında 10 gün boyunca günde üç kez 200 mg HK ve 5 gün boyunca ilk gün 500mg/gün takip eden 4 gün 250 mg/gün azitromisin kullanan hastalarda, tek başına HK kullanan hastalara göre daha fazla virüs eliminasyonu olduğu gösterilmiştir (sırasıyla %57.1 ve %12.5) (14).

Çin COVID-19 rehberinde azitromisin kullanımını ile ilgili bir bilgi yoktur ancak öneri olarak geniş spektrumlu antibiyotiklerden kaçınılması tavsiye edilmiştir (19). Uluslararası Göğüs Hastalıkları Uzmanları COVID-19 Konsensusu sadece orta seviyeli hastalarda eşlik eden bakteriyel pnömoni varlığında pnömoni rehberine uygun antibiyotik tedavi kullanımını önermiş, antiviral tedavide azitromisin kullanımı hakkında yorumda bulunmamıştır (46). Avrupa rehberlerinde de azitromisin ile ilgili bir öneri yoktur (20). Sağlık Bakanlığı'nın rehberinde yatış endikasyonu olan hastalarda azitromisinin HK ile birlikte kullanımı tercihe bırakılarak 5 gün boyunca ilk gün 500 mg/gün, takip eden 4 gün 250 mg/gün olacak şekilde önerilmektedir (21).

E. Convalescent plasma

Convalescent plasma

"Convalescent" plasma (CP) tedavisi daha önce enfekte olup iyileşen hastaların antikorlarını bulunduran plazmasının yeni enfekte hastalara uygulanmasını içeren, uzun yıllardır enfeksiyon hastalıkları tedavisinde kullanılan klasik adaptif bir immünoterapi yöntemidir. CP tedavisi hasta ile temas sonrası profilaktik olarak uygulandığında veya semptomların başlamasından sonra erken dönemde daha fazla etki göstermektedir (56).

SARS hastalarında CP tedavisinin viral yükü belirgin olarak düşürdüğü ve mortalite oranlarını da %75 oranında azalttığı gösterilmiştir (57). SARS ile benzer virolojik ve klinik özellikler nedeniyle COVID-19 hastalarında da CP'nin tedavide kullanılabileceği düşünülmüştür. Ağır COVID-19 hastalarında antiviral ve diğer destek tedavilerine ek olarak, antikor titresi 1:640 üzerinde olacak şekilde tek doz 200 ml CP uygulandığında tedaviye bağlı ciddi bir yan etki gözlenmemiştir. Bu hastalarda 3. günde semptomlarda azalma, oksijen saturasyonlarında düzelme, lenfosit sayılarında artma, CRP seviyelerinde düşme görülmüş, 7. günde de radyolojik olarak düzelme izlenmiştir (58).

COVID-19 hastalarında semptomların iyileşmesinden 14.gün ve sonrasında alınan plazmaların en fazla antikor içerdiği gösterilmiştir. COVID-19 geçirdiği PCR testi ile kanıtlanmış, en az 14 gün süre ile COVID-19 ile ilgili herhangi bir semptomu (ateş öksürük nefes darlığı vb.) olmayan ve kontrol COVID-19 PCR testi negatif olan kişiler CP tedavisi için uygun donörlerdir (56). Sağlık Bakanlığı'nın rehberinde ise yatarak tedavi gören COVID-19 hastalarında tedavilerinin sonunda 24 saat ara ile alınan iki sürüntü örneğinde PCR negatif olması kaydı ile semptomların iyileşmesinden 14 gün sonra donör olunabileceği, ayaktan tedavi edilen hastalarda ise semptomların iyileşmesinden 28 gün sonra işlem öncesi sürüntü örneğinde PCR negatif olması kaydı ile donör olunabileceği belirtilmektedir (59).

COVID-19 hastalarında CP tedavisinin hangi aşamada verileceği ile ilgili bilgiler net değildir. Genel kural olarak CP tedavisinin semptomların başlamasından sonraki erken dönemde verilmesi önerilmektedir. Temas sonrası profilaksi amaçlı, hafif, orta ve ağır olgularda kullanımı ile ilgili çalışmalar devam etmektedir (56). Çin rehberinde hızlı progresyon gösteren ve kritik hastalarda CP tedavisi önerilmektedir (46). Sağlık Bakanlığının COVID-19 rehberi bilgisayarlı tomografide bilateral yaygın tutulumlu,

solunum sayısı >30/dk, PaO₂/FiO₂<300, 5 lt/dk üzeri oksijen desteğine rağmen PO₂<70 mmHg veya SpO₂<%90 olan, mekanik ventilatör ve vazopressör destek ihtiyacı olan, SOFA skoru ve laboratuvar bulguları progrese olan hastalarda CP tedavisini önermektedir (59).

F. Diğer tedaviler

C Vitamini

C Vitamininin intravenöz kullanımının anti-inflamatuvar ve antioksidan etkinliği deneysel çalışmalarla gösterilmiştir. Sepsis ile ilişkili ARDS hastalarında 4 gün süre ile 15 mg/gün Vit C kullanımının mortaliteyi azalttığı belirtilmektedir (60). Koronavirüslerde yapılan hayvan çalışmalarında C vitamini kullanımının konak hücre direncini arttırdığı gösterilmiştir (61).

Rehberlerde COVID-19 hastalarında Vit C kullanımı ile ilgili kesin bir öneri yoktur. Uluslararası Göğüs Hastalıkları Uzmanları COVID-19 Konsensusu tedavide Vitamin C'nin ortalama doz (1.5 gr IV Vit C 6 saatte bir ve beraberinde 200 mg thiamine IV 12 saatte bir) kullanımının düşünülebileceği belirtmiştir (19). Ancak sepsis hastalarında önerilen doz çok daha yüksek olup 1.5 gr/kg/gün'dür. COVID-19 hastalarında dozlara ilgili farklı görüşler mevcuttur ancak genel olarak yüksek doz (25 g/gün ve üzeri) kullanımı önerilmektedir. Uygulama esnasında serumun koyu renkli bir materyalle kapatılması ve Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz (G6PDH) eksikliği olanlarda vit C'nin verilmemesi gerektiği akılda tutulmalıdır.

Vitamin C'nin COVID-19 tedavisinde kullanımı ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Halihazırda Çin'de Zhongan Hastanesinde ve Palermo'da C vitamininin COVID-19'daki etkisi ile ilgili çalışmalar (NCT 04323514) sürmektedir.

Antikoagulan tedavi

Şiddetli bir tabloyla seyreden COVID-19 hastaları tromboz ile komplike olabilmektedir. COVID-19 hastalarında tromboembolik risk ile ilgili veriler sınırlıdır. Bu hastalarda artmış tromboz riskinin enfeksiyon, kritik hastalık, komorbiditeler ve ileri yaşla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Patogenezde enfeksiyon nedeniyle endotel hücrelerde gelişen işlev bozukluğu, aşırı trombin üretimi ve fibrinolizin blokajının yol açtığı hiperkoagulabilite ve COVID-19 hastalarında gözlenen hipoksiye bağlı transkripsiyon faktörlerinde ve viskozitede artış hiperkoagulabiliteden sorumlu tutulmaktadır (62,63).

Akciğer diseksiyon materyallerinde yapılan çalışmada COVID-19 hastalarında saptanan vaskülit, küçük pulmoner damar oklüzyonu bulgularının SARS'a oranla daha yüksek olduğu saptanmıştır (64). Yapılan bir otopsi çalışmasında ölüme neden olan ek patoloji olarak akciğere sınırlı trombotik mikroanjiyopati ve akciğerin periferinde çoğunluğu alveolar hemoraji odakları ile ilişkili küçük damar trombüs oluşumları gösterilmiştir. Bu çalışmada büyük damar tromboembolisinin izlenmemiş olmasına karşı kapiller alanda mikro embolilerin varlığı tespit edilmiş, COVID-19 tedavisinde sadece viral patojeni hedef alan tedaviler yanında virüsün trombotik ve mikroanjiyopatik etkilerinin de tedavide yer alması gerektiği vurgulanmıştır (65).

COVID-19'lu hastalarda d-dimer yüksekliğinin kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (66).

İntravasküler sepsis kaynaklı koagülopati skoru (SIC skoru) ve d-dimer seviyeleri yüksek olan ağır COVID-19 hastalarında 7 gün ve üzeri düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) kullanımının mortalite riskini azalttığı gösterilmiştir (67).

Çin rehberinde ağır COVID-19 tanısı ile yatan erişkin hastalar için tedavi protokolünde kontrendikasyon olmadığı sürece D-dimer <10mg/L olan her hastaya standard profilaktik dozda enoxaparin, D-dimer ≥10mg/L olan her hastaya kilo bazında ayarlanarak enoxaparin önerilmekte, eğer venöz tromboemboli verifiye edilirse bu hastalara kontrendikasyon yoksa tedavi dozunda antikoagülasyon önerilmektedir (46). Sağlık Bakanlığı rehberinde ise tüm hastalara profilaksi önerilmektedir. Profilaksidede GFR dikkate alınarak d-dimer <1000 ng/ml olan hastalarda beden kitle indeksine göre uygun dozda 40 mg/gün enoksaparin, d-dimer >1000ng/ml olan hastalarda 12 saatte bir 0.5mg/kg enoksaparin kullanımı önerilmektedir (21).

Sonuç olarak; günümüzde COVID-19'a yönelik büyük ölçekli, yüksek kalitede çalışmalarla etkinliği kanıtlanmış bir tedavi önerisi veya geliştirilmiş bir aşı bulunmamaktadır. Hastalığın tedavisi daha çok destek bakım, hastalığın yayılımını önleyecek izolasyon ve korunma önlemlerinin uygulanması ve deneysel ilaçların/tedavilerin kullanılması şeklindedir. Hastalığın daha iyi kontrol edilebilmesi ve etkin tedavisinin sağlanması için büyük çapta randomize kontrollü çalışmalara gereksinim vardır.

Kaynaklar

1. 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;579:270–273.
2. WHO. Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports. 2020. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>.
3. 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. *Guo et al. Mil Med Res* 2020; 7: 11.
4. Song Z, Xu Y, Bao L, Zhang L, Yu P, Qu Y, et al. From SARS to MERS, thrusting coronaviruses into the spotlight. *Viruses* 2019; 11: E59.
5. Zhou Y FB, Zheng X, Wang D, Zhao C, Qi Y, Sun R, et al. Aberrant pathogenic GM - CSF+ T cells and inflammatory CD14+CD16+ monocytes in severe pulmonary syndrome patients of a new coronavirus. 2020. bioRxiv doi:<https://doi.org/10.1101/2020.02.12.945576>.
6. 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; ciaa237.
7. Keyaerts E, Li S, Vijgen L, Rysman E, Verbeeck J, Van Ranst M, et al. Antiviral activity of chloroquine against human coronavirus OC43 infection in newborn mice. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 3416–3421.
8. Barnard DL, Day C.W, Bailey K. Evaluation of immunomodulators, interferons and known in vitro SARS-CoV inhibitors for inhibition of SARS-CoV replication in BALB/c mice. *Antivir Chem Chemother* 2006;17:275–284.
9. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, Erickson BR, Rollin PE, Ksiazek TG, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology* 2005;2:69.
10. Liu J, Cao R, Xu M, Wang X, Zhang H, Hu H, et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS- CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov* 2020;18:16.
11. 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;30:269–271.
12. 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.
13. 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(1): 0-0.

14. 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.
15. Touret F, De Lamballeirie X. Of Chloroquine and COVID-19. *Antiviral Res* 2020;177:104762.
16. Sarma P, Kaur H, Kumar H, Mahendru D, Avti P, Bhattacharyya A, et al. Virological and clinical cure in Covid-19 Patients treated with hydroxychloroquine: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol* 2020;10.1002/jmv.25898.
17. Wilson KC, Chotirmall SH, Bai C, Rello J. COVID-19: Interim Guidance on Management Pending Empirical Evidence. Last updated April 3,2020. Available at www.thoracic.org/professionals/clinicalresources/disease-related-resources/covid-19-guidance.pdf.
18. Dong L, Hu S, Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug Discoveries & Therapeutics* 2020;14:58-60.
19. Joseph T, Moslehi MA. International pulmonologist's consensus group on COVID-19. 2020. s 21.
20. Kamps BS and Hoffmann C. The new mini-textbook by Kamps & Hoffmann. Steinhauser Verlag. Second Edition (6 April 2020). s115.
21. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Covid -19 Rehberi. 14.04.2020. <https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/>
22. Gbinigie K, Frie K. Should chloroquine and hydroxychloroquine be used to treat COVID-19? A rapid review. *BJGP Open* 2020;bjgpopen20X101069.
23. Costedoat-Chalumeau N, Hulot JS, Amoura Z, Leroux G, Lechat P, Funck-Brentano C, et al. Heart conduction disorders related to antimalarials toxicity: an analysis of electrocardiograms in 85 patients treated with hydroxychloroquine for connective tissue diseases. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:808–810.
24. Blaising J, Polyak SJ, Pécheur EI. Arbidol as a broad-spectrum anti- viral: An update. *Antiviral Res* 2014;107:84–94.
25. Deng L, Li C, Zeng Q, Liu X, Li X, Zhang H, Hong Z, et al. Arbidol combined with LPV/r versus LPV/r alone against Corona Virus Disease 2019: a retrospective cohort study. *J Infect* 2020; S0163–4453(20)30113–4.
26. Uyeki TM. Oseltamivir treatment of influenza in children. *Clin Infect Dis* 2018;66:1501–1503.
27. Bleibtreu A, Jaureguiberry S, Houhou N, Boutolleau D, Guillot H, Vallois D, et al. Clinical management of respiratory syndrome in patients hospitalized for suspected Middle East respiratory syndrome coronavirus infection in the Paris area from 2013 to 2016. *BMC Infect Dis* 2018;18:331.

28. Ding Q, Lu P, Fan Y, Xia Y, Liu M. The clinical characteristics of pneumonia patients coinfecting with 2019 novel coronavirus and influenza virus in Wuhan, China. *J Med Virol* 2020;10.1002/jmv.25781.
29. Muralidharan N, Sakthivel R, Velmurugan D, Gromiha MM. Computational studies of drug repurposing and synergism of lopinavir, oseltamivir and ritonavir binding with SARS-CoV-2 Protease against COVID-19. *J Biomol Struct Dyn* 2020:1-6.
30. Zhou Y, Vedantham P, Lu K, Agudelo J, Carrion R Jr, Nunneley JW, et al. Protease inhibitors targeting coronavirus and filovirus entry. *Antiviral Res* 2015;116:76-84.
31. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Krüger N, Müller M, Drosten C, Pöhlmann S. The novel coronavirus 2019 (2019-nCoV) uses the SARS-coronavirus receptor ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 for entry into target cells. *BioRxiv* 2020;01.31.929042.
32. Mulangu S, Dodd LE, Davey RT, Jr Tshiani Mbaya O, Proschan M, Mukadi D, et al. A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease Therapeutics. *N Engl J Med* 2019;381:2293–2303.
33. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schäfer 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.
34. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N Engl J Med* 2020;382:929–936.
35. Morse JS, Lalonde T, Xu S, Liu WR. Learning from the past: possible urgent prevention and treatment options for severe acute respiratory infections caused by 2019-nCoV. *ChemBiochem* 2020;21:730-738.
36. Yao TT, Qian JD, Zhu WY, Wang Y, Wang GQ. A systematic review of lopinavir therapy for SARS coronavirus and MERS coronavirus-A possible reference for coronavirus disease-19 treatment option. *J Med Virol* 2020;10.1002/jmv.25729.
37. Chan KS, Lai ST, Chu CM, Tsui E, Tam CY, Wong MM, et al. Treatment of severe acute respiratory syndrome with lopinavir/ritonavir: a multicentre retrospective matched cohort study. *Hong Kong Med J* 2003;9:399–406.
38. Chu CM, Cheng VC, Hung IF, Wong MM, Chan KH, Chan KS, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax* 2004;59:252- 256.
39. Wang Z, Chen X, Lu Y, Chen F, Zhang W. Clinical characteristics and therapeutic procedure for four cases with 2019 novel coronavirus pneumonia receiving combined Chinese and Western medicine treatment. *Biosci Trends* 2020;14:64-68.
40. Chen J, Ling Y, Xi XH, Liu P, Li F, Li T, et al. Efficacies of lopinavir/ritonavir and arbidol in the treatment of novel coronavirus pneumonia. *Chin J Infect Dis* 2020; 38: E008.
41. De Clercq E. New nucleoside analogues for the treatment of hemorrhagic fever virus infections. *Chem Asian J* 2019;14:3962–3968.

42. 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* 2020. doi: 10.1016/j.eng.2020.03.007
43. Chen C, Zhang Y, Huang J, Yin P, Cheng Z, Wu J, et al. Favipiravir versus arbidol for COVID-19: a trial. *bioRxiv* 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037432>
44. Shiraki K, Daikoku T. Favipiravir, an anti-influenza drug against life-threatening RNA virus infections. *Pharmacol Ther* 2020; 107512.
45. Du YX , Chen XP. Favipiravir: pharmacokinetics and concerns about clinical trials for 2019-nCoV infection. *Clin Pharmacol Ther* 2020;10.1002/cpt.1844.
46. 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/zyygj/s7653p/202002/8334a8326d>
47. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020;395:1033-1034.
48. Luo P, Liu Y, Qiu L, Liu X, Liu D, Li J. Tocilizumab treatment in COVID-19: a single center experience. *J Med Virol* 2020;10.1002/jmv.25801.
49. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. <http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-03/04/5486705/files/ae61004f930d47598711a0d4cbf874a9.pdf>.
50. McKee S. Positive early data from siltuximab COVID-19 trial. http://www.pharmatimes.com/news/positive_early_data_from_siltuximab_covid-19_trial_1334145
51. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med* 2006;3:1525–1531.
52. Chen R, Tang X, Tan S, Liang B, Wan Z, Fang J, et al. Treatment of severe acute respiratory syndrome with glucocorticoids: The Guangzhou experience. *Chest* 2006; 129:1441-1452.
53. 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;e200994.
54. Kanoh S, Rubin BK. Mechanisms of action and clinical application of macrolides as immunomodulatory medications. *Clin Microbiol Rev* 2010;23:590-615.
55. Tran DH, Sugamata R, Hirose T, Suzuki S, Noguchi Y, Sugawara A, et al. Azithromycin, a 15-membered macrolide antibiotics, inhibits influenza A(H1N1) pdm09 virus infection by interfering with virus internalization process. *J Antibiot* 2019;72:759-768.
56. Bloch EM, Shoham S, Casadevall A, Sachais BS, Shaz B, Jeffrey L, et al. Deployment of convalescent plasma for the prevention and treatment of COVID-19. *J Clin Invest* 2020;138745.

57. Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, Cleary P, Khaw FM, Lim WS, et al. Convalescent Plasma Study Group, 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.
58. 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;202004168.
59. T.C Sağlık Bakanlığı Kan ve Kan Ürünleri Daire Başkanlığı Covid-19 İmmün (Konvalesan) Plazma Tedarik ve Klinik Kullanım Rehberi. 2020.
60. Fowler AA, 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; 322:1261–1270.
61. Atherton, JG, Kratzing CC, Fisher A. The effect of ascorbic acid on infection of chick-embryo ciliated tracheal organ cultures by coronavirus. *Archives of Virology* 1978;56: 195–199.
62. Levi M, Van Der Poll T. Coagulation and sepsis. *Thromb Res* 2017;149:38-44.
63. Gupta N, Zhao YY, Evans CE. The stimulation of thrombosis by hypoxia. *Thromb Res* 2019;181:77-83.
64. Luo W, Yu H, Gou J, Li X, SunY, Li J, et al. Clinical pathology of critical patients with novel coronavirus pneumonia (COVID 19). Preprints 2020, 2020020407.
65. Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, Li G, Brown JQ, Vander Heide RS. Pulmonary and cardiac pathology in Covid-19: The First Autopsy Series from New Orleans doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.06.20050575>
66. 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;18:844-847.
67. 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;10.1111/jth.14817.

COVID-19'un Yoğun Bakım Ünitesinde Yönetimi

Pervin Hancı

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Erzurum Bölge Eğitim Araştırma Hastanesi, Yoğun Bakım Kliniği, Erzurum

Özet

Severe Acute Respiratory Syndrome-coronavirus-2 (SARS-CoV-2)'nin sebep olduğu *coronavirus disease-19 (COVID-19)*; hastalığın pandemi haline gelmesini önleyemediği tüm dünyayı etkilemiş ve etkin ilaç tedavisinin geliştirilmesi konusunda zorluk yaratmıştır. Hastalarda kritik bakım ihtiyacı gelişimi SARS ve *Middle East Respiratory Syndrome (MERS)-CoV* pandemilerine göre düşük olsa da ani gelişimi ve tüm toplumu aynı anda etkilemesi yoğun bakım fizibilite sorunlarını doğurmuştur ve yoğun bakımda kritik hasta takibini zorlaştırmıştır. Hastalık ağırlıklı olarak akciğer ve miyokardiyal hasar yaratarak ağır pnömoni, ARDS, kardiyojenik şok veya çoklu organ yetmezliği yaratmaktadır. Bu hastalarda viral yükün azaltılması ve organ yetmezlikleri düzelene kadar verilecek destek yöntemler tedavinin temel taşıdır. Yoğun bakımda hastaya bakım ve tedavi veren ekibin bulaş riskini azaltıcı tedbirlerin uygulanmasına hassasiyet gösterilmelidir. Özellikle aerosol oluşturan işlemler sırasında bu tedbirler en üst seviyeye çıkartılmalıdır.

Giriş

Coronavirus disease-19 (COVID-19) Mart 2020 sonu itibariyle Dünyada 80'den fazla ülkede görülmüş; bir milyon dört yüz bine yakın insanı etkileyerek 80000'den fazla ölüme yol açmıştır (1). Bu hastaların %5-10'unda mekanik ventilasyon ve yoğun bakım ihtiyacı gelişmektedir (2). Genel popülasyonda enfeksiyon kontrolü, tarama, tanı ve tedavi konusunda birçok rehber yayınlansa da kritik hastaların yönetimine yönelik sınırlı sayıda rehber vardır. Bu derleme yazı yoğun bakımda hasta takip eden klinisyenlere yöneliktir.

Yoğun bakım yatış endikasyonları

Ağır şiddette COVID-19 enfeksiyonu bulguları olan hastalar yoğun bakımda takip edilmelidir. Ağır hastalık gelişen olgularda erkek hakimiyeti (erkek/kadın: 2:1) mevcuttur. Hipertansiyon ve diabetes mellitus en sık görülen komorbid hastalıklar olmakla birlikte, ileri yaş, komorbid hastalık varlığı ağır hastalık gelişimi için risk faktörüdür (3). Ağır hastalık karşımıza ağır solunum yolu enfeksiyonu (ağır pnömoni), Akut

Solunum Sıkıntısı Sendromu (ARDS), sepsis, septik şok, miyokardit, aritmi, kardiyojenik şok veya çoklu organ yetmezliği tabloları ile çıkabilir. Ateş ve solunum yolu enfeksiyon bulguları olan hastada; solunum sayısı 30'un üzerindeyse, solunum sıkıntısı bulguları varsa (yardımcı solunum kaslarının kullanımı, torakoabdominal solunum vb.), oda havasında oksijen satürasyonu %90'ın altındaysa veya oksijen alan hastada PaO₂/FiO₂ oranı 300'ün altındaysa hasta ağır pnömoni olarak tanımlanır. Solunum yetmezliği sıklıkla hipoksemik solunum yetmezliği olmakla birlikte, daha az sıklıkla hiperkapnik solunum yetmezliği şeklindedir. Ayrıca bu hastalarda dekompanse kalp yetmezliği, kronik akciğer hastalığı alevlenmeleri tabloları eşlik edebilir (4). 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 PaO₂/FiO₂ oranı 300'ün altındaysa hasta ARDS olarak tanımlanır (5). Berlin tanımlamasına göre ARDS evrelemesi şu şekildedir:

- Hafif ARDS: 200 < PaO₂/FiO₂ ≤ 300 (PEEP veya CPAP ≥ 5 cmH₂O)
- Orta ARDS: 100 < PaO₂/FiO₂ ≤ 200 (PEEP veya CPAP ≥ 5 cmH₂O)
- Ağır ARDS: PaO₂/FiO₂ ≤ 100 (PEEP veya CPAP ≥ 5 cmH₂O)

Şüpheli veya kanıtlanmış bir enfeksiyona eşlik eden organ yetmezliği bulguları sepsis olarak tanımlanır. Başlıca organ yetmezliği bulguları bilinç değişiklikleri, solunum güçlüğü, düşük oksijen satürasyonu, azalmış idrar çıkışı, kreatinin artışı, artmış kalp hızı, zayıf nabız, soğuk ekstremiteler veya düşük kan basıncı, koagülopati bulguları, trombositopeni, asidoz, artmış laktat düzeyi veya hiperbilirubinemi olarak sıralanabilir. *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) skoru organ yetmezliklerinin belirlenmesinde yardımcıdır. (Tablo 1). Acil ve yataklı

servislerde yatak başı değerlendirmede hızlı tanı için qSOFA kullanılabilir. qSOFA kriterleri; bilinç bulanıklığı, solunum sayısının 22 ve üzerinde olması, sistolik kan basıncının 100'ün altında olmasıdır. Her bir kriter 1 puandır. Bu hastalarda sıvı tedavisine dirençli hipotansiyon ve vazopressör tedavi ihtiyacı ve laktat düzeyi > 2 mmol/L olması septik şok olarak tanımlanır (6,7). COVID-19'lu hastalarda miyokardit ve buna bağlı aritmi, kardiyojenik şok eşlik edebileceği unutulmamalıdır.

Tablo 1. SOFA skoru.

	1	2	3	4
PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	<400	<300	<200	<100
Hipotansiyon	OAB<70	Dobutamin veya dopamin ≤5 mcg/kg/dk	Dopamin>5 veya noradrenalin≤ 0.1 mcg/kg/dk	Dopamin>15 veya noradrenalin> 0.1 mcg/kg/min
Kreatin (mg/dl) veya idrar çıkışı (ml/gün)	1.2-1.9	2-3.4	3.5-4.9 veya <500	>5 veya <200
Trombositopeni (x10 ³ /mm ³)	<150	<100	<50	<20
Bilirubin (mg/dl)	1.2-1.9	2.0-5.9	6-12	>12
GKS	13-14	10-12	6-9	<6

OAB: ortalama arteriyel basınç; GKS: Glaskow koma skoru

*Vazoaktif ilaçlar en az 1 saat uygulanmış olmalıdır.

Yoğun bakımda enfeksiyon kontrolü

Çin Halk Cumhuriyeti Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi verilerine göre toplam vakaların %3,8'i sağlık çalışanıydı ve bu vakaların %14,8'i ağır vaka olarak tanımlandı (8). İtalya'da 15 Mart 2020 tarihi itibarıyla 2026 sağlık çalışanına tanı konuldu (3). Bu veriler sağlık çalışanları arasında ciddi bir enfeksiyon riski olduğunu göstermektedir. Özellikle aerosol oluşturan girişimlerin yapıldığı yoğun bakımlarda çalışan sağlık personelinde bu risk artmaktadır. Yoğun bakım ünitesinde sağlık çalışanlarını korumak öncelikli olarak sağlanmalıdır. Tüm sağlık çalışanları el hijyeni, kişisel koruyucu ekipman giyilmesi ve çıkartılması konusunda eğitilmelidir. Atık yönetimi planlanmalıdır. Hastalar izole odalara alınmalı ve kişisel koruyucu ekipman oda dışında hazır tutulmalı; oda içerisinde kullanılacak tıbbi malzeme ve ilaçlar hazırlıklı tutulmalıdır ve oda dışına çıkartılmamalıdır. İşlemler sırasında oda içerisinde olabilecek en az sayıda sağlık personeli ve yardımcısı olmalıdır. Cerrahi maske 5

mikrometre altı partikülde koruyucu olmadığından aerosol oluşturan işlemler sırasında N95/FFP2 veya FFP3 maske, eldiven, yüz koruyucu veya geniş gözlük, önlük gibi kişisel koruyucu ekipman giyilmelidir. Aerosol oluşturan işlemler mümkünse negatif basınçlı odada yapılmalı ve hava değişim oranı 160 L/ dk/hasta veya 12 değişim/saat olarak ayarlanmalıdır.

Negatif basınçlı oda yoksa portable hepa filtre kullanılmalıdır (3).

Aerosol oluşturan işlemler aşağıdaki gibi sıralanmıştır:

- Endotrakeal entubasyon
- Bronkoscopi
- Aspirasyon
- Nebulizer tedavi
- Hastanın ambu ile ventilasyonu
- Prone pozisyonlama
- Ventilatör devresinin ayrılması
- Noninvaziv mekanik ventilasyon
- Yüksek akış nazal oksijen tedavisi
- Kardiyopulmoner resüstasyon
- Trakeostomi

Endotrakeal entubasyon ekip içindeki en deneyimli kişi tarafınca dikkatlice yapılmalıdır. Standart monitorizasyon, intravenöz damar yolu, malzemeler, ilaçlar, ventilatör ve aspiratör kontrol edilmelidir. Mekanik ventilatör ayarları işlem öncesinde yapılmalı ve hazırda kapalı aspirasyon seti, ısıtıcı nemlendirici filtre veya aktif ısı nem filtresi, mekanik ventilatör devresi, hidrofobik virüs/bakteri filtresi takılmış olarak kapalı bekletilmelidir. Hızlı indüksiyon anestezisi planlanmalı ve entubasyonu yapan kişiden hariç ikincil kişinin krikoid bası yapabilecek beceride olduğundan emin olunmalıdır. Hızlı indüksiyon anestezisi hastanın alveola-arteriyal oksijen gradienti yüksekse ve 30 sn apneyi tolere edemeyecekse veya nöromuskuler bloker ajanlara kontraendikasyonu varsa modifiye edilmelidir. Ambu ile manuel ventilasyonda aerosol oluşum riski yüksek olduğundan %100 oksijenle 5 dakika preoksijenizasyon önerilmektedir. Ambulamak gerekirseambu ekspiratuvar valfi ile maske arasına ek bakteriyal-viral filtre takılmalıdır. Ambu ventilasyon iki kişi – çift el yapılmalı; yavaş ve küçük tidal volümlerle ventile edilmelidir.

Girişim sayısını azaltmak ve maruziyeti azaltmak için entübasyonun videolaringoskopi ile yapılması önerilir (9). Endotrakeal tüp geçirildikten sonra kaf hemen şişirilmelidir. İvedilikle yukarıda tarif edilen şekilde hazır olan devre takıldıktan sonra mekanik ventilatör başlatılmalıdır. Devre bağlantı noktalarının sıklığı istenmeyen ayrılmalara yönelik kontrol edilmelidir. Havayolu manevraları ve devre bütünlüğünün bozulması gereken durumlarda spontan solumayan hastada endotrakeal tüp klemplenmelidir (10). Tüp yerini doğrulamak adına end tidal kapnografi kullanımından kaçınılmalıdır. Aparatın takılıp çıkarılması sırasında damlacık yayılım riski artacağından oskültasyonla tüp yeri doğrulanmalıdır. Entubasyon öncesi, sırasında veya sonrasında açık havayolu aspirasyonundan kaçınılmalıdır.

Laboratuvar tanı ve örnekler

Solunum yolu enfeksiyonu olan tüm yoğun bakım hastaları şüpheli kabul edilmelidir. Patojenin inkubasyon periyodu 5 gün ve bu dönemde viral yayılım olasılığı daha az olsa da tutulan anatomik bölgeye göre değişir. Şüpheli entube yetişkinde alt solunum yolu örneği gönderilmelidir. Trakeal aspirasyon örnekleri bronşial lavaj veya bronkoalveoler lavaja tercih edilmelidir. RT-PCR altın standart yöntemdir; pozitif prediktif değeri yüksek, negatif prediktif değeri düşük (%47) saptanmıştır. Üst hava yolundan alınan tek örnek SARS-CoV2 enfeksiyonunu dışlamamaktadır; tekrarlayan örnekler entube hastada alt solunum yolundan alınmalıdır. Diğer solunum yolu virüslerinin saptanması COVID-19 tanısını dışlamadığı unutulmalıdır (3).

Hastalardan tam kan sayımı, lenfosit sayımı, C-reaktif protein, prokalsitonin, böbrek ve karaciğer parametreleri, kardiyak enzimler, LDH, koagülasyon parametreleri, fibrinojen, D-dimer, ferritin, arter kan gazı, laktat ve akciğer grafisi istenmeli ve sonuçlar değerlendirilmelidir.

Monitorizasyon

Tercihen juguler venden santral venöz kateter, foley sonda, nazogastrik sonda hastanın odasına giriş sayısını azaltmak adına hastanın yoğun bakıma kabulünde takılmalıdır. Noninvaziv veya mümkünse invaziv arter basıncı monitorizasyonu, saturasyon, EKG, idrar çıkışı monitorizasyonu yapılmalıdır. Kullanılan ilaçların yan etkisi açısından EKG ile düzeltilmiş QT mesafesi ölçülmelidir. Sürekli CVP monitorizasyonu, invaziv hemodinamik monitorizasyon veya sürekli ateş monitorizasyonu şart değildir.

Hemodinamik destek

COVID-19 olan yetişkin hastalarda şok prevelansı çalışılan popülasyon, hastalığın şiddeti ve şok tanımındaki değişkenliğe bağlı olarak oldukça değişkendir (%1-35).

Çinde yapılan 1099 hastayı içeren bir çalışmada şok oranı %1,1 olarak saptanmıştır (11). Yoğun bakımdaki hastalarda yapılan çalışmalarda insidans %20-35 arası izlenmiştir (12,13). Şok risk faktörleri açısından veriler kısıtlı ancak ileri yaş, diabetes mellitus, kardiyovasküler sistem komorbiditesi, lenfosit sayı azlığı, d-dimer yüksekliği kardiyak hasar ve ölüm açısından riskli saptanmıştır (12,14).

Sıvı Tedavisi

Yoğun bakım hastasında yatışta hipotansiyon veya hipovolemisi mevcutsa sıvı tedavisinde dengeli solüsyonlar seçilmelidir. İnfüzyon miktarı perfüzyon hedeflerine göre düzenlenmeli (idrar çıkışı 0.5 ml/kg/sa, laktat <2mmol/dL, kapiller doluş zamanı gibi) statik parametreler (santral venöz basınç, ortalama arteriyel basınç veya erken hedefe yönelik tedaviye uygun 30 ml/kg vb.) tercih edilmemelidir. Pasif bacak kaldırma ile atım volüm varyasyonu, nabız basınç varyasyonu değerlendirilmesi diğer yöntemlere üstün bulunmuştur. Böbrek yetmezliği gelişmesi için erken dönem olduğundan ilk 48 saat hasta stabilizeşinceye kadar pozitif sıvı dengesi tolere edilebilir. Ancak ilerleyen günlerde konservatif sıvı tedavisinin ventilatör gün sayısı ve yoğun bakım yatış gün sayısını azalttığı unutulmamalıdır. Sıvı resüstasyonunda yan etkileri ve maliyet etkinliği açısından hidroksietil starch, jelatinler ve dekstranlar kullanılmamalıdır. Albumin kullanımının önerilmesi açısından kanıtlar yetersizdir. Dengeli-tamponlu kristaloid mayiler tercih edilmelidir (3).

Vazoaktif Ajanlar

Uygun sıvı replasmanına rağmen hipotansiyonu devam eden hastada vazopresör ajan olarak ilk terciף norepinefrin olmalıdır. Hedef ortalama arteriyel basınç 60- 65 mmHg üzerinde olacak şekilde 0.05-0.1 mcg/kg/dk dozunda başlanıp titre edilmelidir. Ortalama arteriyel basınç hedefi daha yüksek tutulduğunda aritmi riskinin arttığı unutulmamalıdır. Noradrenalin mevcut değilse

vazopresin veya adrenalin tercih edilmelidir. Vazopresinin tedavisinde dijital iskemi riski ve adrenalin infüzyonunda taşikardi ve laktat artışı olabileceği unutulmamalıdır. Yüksek dozlarda noradrenalin gereksinimi varsa ikincil ajan olarak yine vazopresin önerilmektedir. Ancak vazopresin mevcut değilse ve hastanın taşikardi bulgusu yoksa 4-10 mcg/kg/dk dopamin tedaviye eklenebilir. Kardiyak disfonksiyonu ve persistan hipotansiyonu olan ve taşikardisi olmayan hastalarda dobutamin tedaviye eklenerek titre edilmelidir (3).

Steroid

Refrakter şoku olan hastalarda düşük doz kortikosteroid (200 mg/gün hidrokortizon, 40 mg/gün metilprednizolon veya 7.5 mg/gün deksametazon) bölünmüş dozlarda veya 24 saatlik infüzyon olarak başlanabilir. Kortikosteroidlerin mortalite açısından farkı gösterilemediyse de refrakter şokta yoğun bakım süresini kısalttığı gözlenmiştir. Ancak sadece solunum yetmezliği olan COVID-19'lu hastalarda kanıtlar kullanımını önermek açısından yetersizdir (3).

Solunum yetmezliği yönetimi

COVID-19 hastalarında solunum yetmezliği prevalansı %19 saptanmıştır. Çin'deki en son verilere göre hastaların %5-14'üne noninvasif mekanik ventilasyon; %2-12'sine de İnvaziv mekanik ventilasyon uygulanmıştır (11,13,15).

COVID-19 pnömonisi nedeniyle entube olan hastaların kompliyansının ve şant fraksiyonunun ARDS'den farklı olduğunun izlenmesi hastalarda hipokseminin mekanizması üzerine düşündürmektedir. Aynı PaO₂/FiO₂ oranına sahip hastalarda farklı toraks bilgisayarlı tomografi bulguları gözlenmiştir. Hastaların semptom başlangıcı ve radyolojik bulguları ARDS -Berlin kriterlerine uymamaktadır. Gattinoni ve arkadaşları tarafınca hipoksemi 3 farklı mekanizma ile açıklanmıştır.

Bunlar pulmoner perfüzyonda disregülasyon, akciğer parankiminde mikrotrombüsler ve kardiyojenik olmayan pulmoner (ARDS benzeri) olarak belirtilmiştir ve hastalar Fenotip H ve L olmak üzere 2 fenotipe ayrılmıştır. Fenotip L olan hastalardaki mekanizma pulmoner perfüzyonda disregülasyon ve mikrotrombüslerle açıklanırken bu fenotipe sahip hastaların elastanslarının, ventilasyon-perfüzyon oranlarının düşük olduğu; hastaların rekrutment, prone pozisyonlama ve yüksek PEEP'e cevap vermedikleri gözlenmiştir. Bu hastalarda şant fraksiyonu yüksek olduğundan sağ kalp venöz doluşunu etkileyecek yüksek PEEP uygulanması vazoaaktif ajan gereksinimini arttırabilir. Fenotip H'deki hastalarda ise elastans yüksek ve kompliyans düşük saptanmıştır. Bu hastalarda rekrutment, prone pozisyonlama ve yüksek PEEP'in ARDS'dekine benzer olumlu etkileri olduğu gözlenmiştir. Hastalığın ilerleyen safhalarında L fenotipinden H fenotipine geçiş olabileceği belirtilmiştir (16,17).

Hastaların solunum yetmezliği yönetiminde belirleyici faktörler oksijen tedavisine verdikleri yanıt ve solunum iş yükünün azalmasıdır. Saturasyon oda havasında %90'ın altındaysa oksijen tedavisi başlanmalı ve hedef saturasyon %90-95 aralığında sağlanacak şekilde arttırılmalıdır. Gebe hastada hedef %92'nin üzerinde olmalıdır. Akciğer tutulumu olan entübe edilmemiş hastalarda prone pozisyonu uygulanmasının hipoksi üzerine olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Yüksek akımlı nazal oksijen tedavisi ve noninvaziv mekanik ventilasyon (NIMV)

Hedef değerler şu şekildedir:

- Pplato < 30 cmH₂O
- pH > 7.30
- pO₂ > 60 mmHg
- SpO₂ > %90
- Sürücü basınç (Pplato-PEEP) < 15

desteği seçilmiş hipoksemik solunum yetmezliği olgularına uygulanabilir. Ancak bu hastalar klinik kötüleşme açısından yakın takip edilmeli, ilk bir saatte olumlu yanıt alınamamışsa (refrakter hipoksemi, takipne, tidal volüm > 9 ml/ideal kg), 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 (3,4,17).

Yüksek akımlı oksijen tedavisinin viral enfeksiyonlarda damlacık yoluyla bulaşı artırabileceğine dair görüşler mevcuttur. Noninvaziv mekanik ventilasyon uygulanacaksa helmet tipi maske tercih edilmeli ve hastalar da 1-2 saat içerisinde klinik düzelme açısından yakın takip edilmelidir.

Mevcut invaziv olmayan oksijen tedavi yöntemleri ile %50 üzerinde FiO₂ verilmesine rağmen hastaların oksijen saturasyonu %90 üzerinde sağlanamıyorsa veya uygun desteğe rağmen solunum iş yükü azalmadıysa; takipne, hiperpne ve yardımcı solunum kas kullanımı devam ediyorsa hastalar entübe edilmelidir. Volüm travması riskine karşın tercihen volüm kontrollü mod tercih edilmelidir. Tidal volüm başlangıçta 6 ml/kg ve PEEP: 8 cmH₂O ile mekanik ventilasyona başlanmalı ve hedef değerler gözetilerek tidal volüm (4-8 ml/kg), solunum sayısı ve PEEP değişikliği yapılmalıdır. PEEP titrasyonu için birçok ölçümsel yöntem bulunsa da klinisyene yatak başında zaman kazandırma adına ARDS network tablosuna (Tablo 2) göre yapılabilir (3,4,17).

Tablo 2. ARDSnet PEEP şeması.

Düşük PEEP/Yüksek FiO₂

FiO ₂	0.3	0.4	0.4	0.5	0.5	0.6	0.7	0.7	0.7	0.8	0.9	0.9	0.9	1.0
PEEP	5	5	8	8	10	10	10	12	14	14	14	16	18	18-24

Yüksek PEEP/Düşük FiO₂

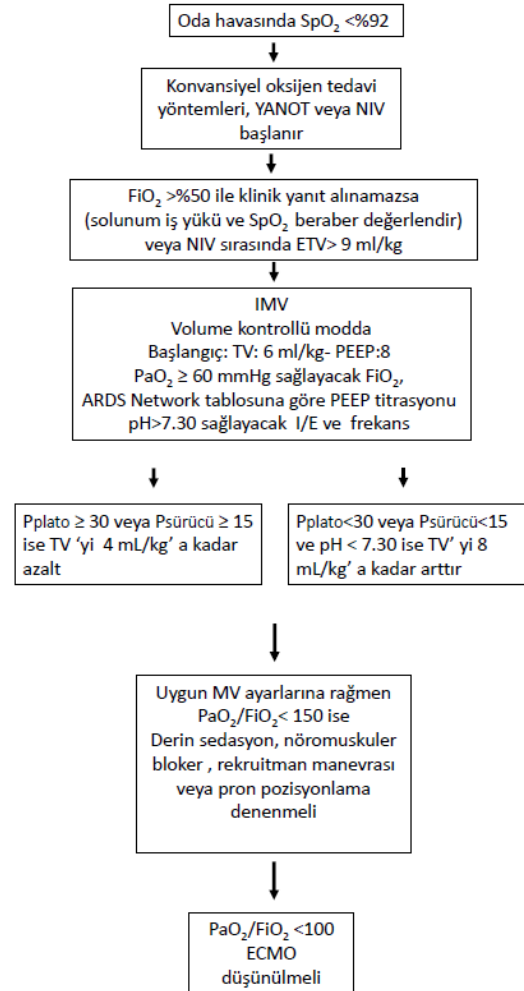
FiO ₂	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5-0.8	0.8	0.9	1.0
PEEP	5	8	10	12	14	14	16	16	18	20	22	22	22-24

Gattinoni ve arkadaşları hastaların tidal volümünün sürücü basınca göre ayarlanmasını önermişlerdir. Sürücü basınç 15 ve üzerindeyse tidal volümün 4-6 ml/kg'da tutulması; altındaki değerlerdeyse de 8 ml/kg'a çıkılabileceğini belirtmişlerdir. Statik kompliyansı 40'ın üzerinde olan hastaların L fenotipiyle uyumlu olduğu ve yüksek PEEP'den fayda görmediklerini; 40'ın altında olan hastaların ise H fenotipinde olduğu ve yüksek PEEP düzeylerinin tercih edilmesini önermişlerdir (17).

Optimal mekanik ventilatör ayarlarına rağmen PaO₂/FiO₂ oranı 150 mmHg altındaysa hastaların sedasyon düzeyini derinleştirip nöromusküler bloker tedavi ve prone pozisyonlama denenmelidir. Pron pozisyonlama günde 12-16 saat uygulanmalı ve uygulanırken bası yarası, kateter veya endotrakeal tüpün çıkması, hemodinamik instabilite ve brakial pleksus yaralanması açısından dikkatli olunmalıdır. Hastada vertebra kırığı veya instabilitesi, açık abdomen varsa prone pozisyonlama yapılmamalıdır. Nöromusküler bloker ilaçlar aralıklı IV bolus olarak verilmeli; dozlar yetmiyorsa, ventilatör ile asenkron solunum varsa veya plato basıncı yüksekse 48 saate kadar infüzyon şeklinde verilmelidir. Bu kurtarıcı manevralara rağmen PaO₂/FiO₂ oranı 100 mmHg altında kalan hastalara ECMO tedavisi başlanması düşünülmelidir.

ECMO tedavisi başlanmadan önce hastanın patolojisinin iyileşebilme potansiyeli, komorbiditeleri, olası komplikasyonlar ve

uzun dönem rehabilitasyon süreci göz önüne alınarak karar verilmelidir. Bu hastalar ECMO açısından deneyimli merkezlere sevk edilmelidir. Şekil 1'de yönetim şeması özetlenmiştir.



Şekil 1. COVID-19'da solunum yetmezliğinin yönetimi.

Solunum yetmezliği olan hastalarda rutin iv kortikosteroid tedavisi önerilmezken ARDS'si olan hastalarda 1-2 mg/kg metilprednizolon 5-7 gün kullanılması düşük kanıt düzeyi ile önerilmiştir (3). Viral bulaşıcılığı arttırma riski hakkında eldeki veriler yetersizdir.

Farmakolojik tedavi

Günümüzde COVID-19 için güvenilirliği ve etkinliği kanıtlanmış spesifik bir tedavi henüz bulunamamıştır. Bununla birlikte, içinde bulunulan durumun aciliyeti ve bilimsel verilerin kısıtlılığı nedeniyle etkili olabileceği yönünde sınırlı da olsa veri bulunan tedavi seçenekleri, tüm dünyada yaygın bir şekilde bu hastalar için kullanılmaktadır. COVID-19 hastalarında olası tedavi seçeneklerinin kombine kullanımı, hasta bazında ve var olan ilgili literatürün tümü değerlendirilerek düşünülmeli, kullanılan ilaçların etkileşimleri ve istenmeyen etkileri konusunda tedbirli olunmalıdır.

Güncel rehberler ışığında düzenlenen TC Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü'nün 2 Nisan 2020'de güncellediği COVID-19 Erişkin Hasta Tedavisi rehberinde ağır olgularda hidroklorokin, favipiravir, azitromisin ve oseltamivir tedavi kombinasyonunun başlanması önerilmiştir (4).

Laboratuvar ve klinik değerlendirmeye göre sepsis düşünülen hastalarda hastaneye kabulden sonra ilk bir saat içinde uygun empirik antimikrobiyal tedavi başlanmalıdır. Antibiyotik tedavisinin seçimi hastanın klinik durumuna (toplum kökenli pnömoni, sağlık bakımı ilişkili pnömoni, hastanede gelişen pnömoni, bağışıklığı baskılanmış hastada pnömoni, düşünülen başka bir sepsis odağı veya önceden antibiyoterapi kullanımı) göre lokal epidemiyolojik verilerin ve tedavi rehberlerinin ışığında yapılmalıdır. Hastalar komorbid hastalıkları açısından değerlendirilmeli ve bu hastalıkları için aldıkları tedaviler de düzenlenmelidir. Nebülizasyon yolu ile uygulanacak inhaler ilaçlar, bulaş göz önünde bulundurularak

mümkünse ölçülü doz inhaler ile uygulanmalıdır (4).

İyileşen hastalardan alınan plazma ile yapılan plazmaferez tedavisi için etkinlik ve güvenirlilik net değildir (3).

Sitokin fırtınası sendromu sitokin seviyelerinde artış ve fulminan çoklu organ yetmezliği ile karakterize hiperinflamatuvar durumdur. Çin'de yapılan bir çalışmada COVID-19 hastalarında sekonder hemofagositik lenfositosis (HLH) benzeri tablo ile ilişkili bulunmuştur (18). Klinik ve laboratuvar belirtisi ve bulguları arasında dirençli ateş, CRP gibi akut faz reaktanlarında ciddi yükseklik, hepatosplenomegali, sitopeniler, hipertrigliseridemi, hipofibrinojenemi, AST yüksekliği, ferritin yüksekliği, kemik iliği aspirasyon veya biyopsisinde hemofagositoz, immünsüpresyon varlığı yer almaktadır.

Hastanın takibinde optimal tedaviye rağmen bu parametrelerde kötüleşme gözlenmesi sitokin fırtınası açısından uyarıcıdır. Bu kortikosteroid, IVIg, Tocilizumab, Anakinra, JAK inhibitörleri kullanılabilir. Ancak bu ilaçların immünsüpresyona neden olabileceği unutulmamalıdır. Sepsis zaten bir immünsüpresif hastalık olduğundan yüksek doz kortikosteroidler rutin tedavide önerilmemektedir. IVIg tedavisi Ig düzeyi takibi ile 2 g/kg/gün toplam 2 gün verilebilir. Ancak IgA eksikliği mevcutsa kullanılmamalıdır. Anafaksi, akut böbrek yetmezliği, aseptik menenjit, tromboemboli ve transfüzyon ilişkili akciğer hasarı riski unutulmamalıdır. Tocilizumabın COVID-19 ilişkili HLH'da olumlu etkisinin olduğu bildirilmektedir. 400 mg IV uygulanabilir ve 12-24 saat içinde doz tekrarı yapılabilir. Ancak bu ilacın kendisinin de ARDS'ye neden olabileceği bildirilmektedir. Bu nedenle yaygın ya da rutin kullanımının sakıncalı olabileceği göz ardı edilmemelidir. İlaç başlanmadan önce her hasta bazında kontraendikasyonlar mutlaka değerlendirilmelidir.

MAS tanısının doğrulanması konusunda ge-
reğinde romatoloji ve/veya hematoloji uz-
manlarından yardım alınmalı ve tanı konan
hastalara en kısa zamanda tedavi başlan-
malıdır (4).

Tedavilerin seğiminde sepsisin zaten bir im-
münsupresif hastalık olduğu ve hasta kayıp-
larının çoğunlukla sekonder bakteriyel en-
feksiyonlara bağlı olduğu; ARDS tedavi-
sinde sağ kalımı arttırdığı gösterilen tek uy-
gulamanın akciğer koruyucu mekanik ven-
tilasyon olduğu unutulmamalıdır.

İyileşen hasta plazması veya hiperimmün
immunoglobulinlerinin kullanılması COVID-
19 hastaları için başka bir potansiyel yar-
dımıcı tedavi olarak gündeme gelmiştir. İyile-
şen hastaların antikorlarının viral yükü
azaltılabileceği düşünölmektedir. Bu yöne-
min H1N1 ve SARS salgınlarında mortaliteyi
azalttığına dair çalışmalar mevcuttur (19-
20). Teorik olarak enfeksiyonun 7-10. gün-
leri arasında etkili olduğu düşünölse de bu
konudaki kanıtlar zayıftır (21).

Kaynaklar

1. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
2. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020;10.1001/jama.2020.2648.
3. 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;10.1097/CCM.0000000000004363.
4. https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/te-davi/COVID19_Eriskin_Hasta_Tedavisi_02042020.pdf
5. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 2012;307:2526–2533.
6. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med* 2003;29:530–538.
7. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med* 2017;43:304–377.
8. Livingston E, Bucher K. Coronavirus Disease 2019 (COVID19) in Italy. *JAMA* 2020;10.1001/jama.2020.4344.
9. Orser BA. Recommendations for endotracheal intubation of COVID-19 patients. *Anesth Analg* 2020;130:1109–1110.
10. Cook TM, El-Boghdady K, McGuire B, McNarry AF, Patel A, Higgs A. Consensus guidelines for managing the airway in patients with COVID-19: Guidelines from the Difficult Airway Society, the Association of Anaesthetists the Intensive Care Society, the Faculty of Intensive Care Medicine and the Royal College of Anaesthetists. *Anaesthesia* 2020;10.1111/anae.15054.
11. 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;NEJMoa2002032.
12. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020;.doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
13. 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;e201585.

14. 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;1–3.
15. 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;395:1054–1062.
16. Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M, Busana M, Rossi S, Chiumello D. Covid-19 does not lead to a "Typical" Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;10.1164/rccm.202003-0817LE.
17. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med* 2020;1–4.
18. 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.
19. Hung IF, To KK, Lee CK, Lee KL, Chan K, Yan WW, et al. Convalescent plasma treatment reduced mortality in patients with severe pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus infection. *Clin Infect Dis* 2011;52:447-456.
20. Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, Cleary P, Khaw FM, Lim WS, et al. Convalescent Plasma Study Group. 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.
21. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA* 2020;10.1001/jama.2020.6019.

Bölüm II

Astım ve COVID-19

Zeynep Ferhan Özşeker

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakóltesi Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı,
İstanbul

Özet

İnsanlık 31 Aralık 2019'dan bu yana, türünü tehdit eden yeni *coronavirus* (*Severe Acute Respiratory Syndrome-coronavirus-2* (SARS-CoV-2)) pandemisi ile yüzyüze gelmiştir. Çin'in Vuhan kentinde tanımlanmış olup, akciğerlerde yaygın pnömoni, kan tablosunda lenfopeni, eozinopeni, C-Reaktif Protein ve D-dimer yüksekliği görülmesi en önemli laboratuvar bulgularıdır. Tablo ilerledikçe bulgular da artmaktadır. Hastalığın seyrini kişideki komorbiditeler belirlemektedir; bunlardan özellikle hipertansiyon, iskemik kalp hastalıkları, diyabet, kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi durumlar hastalığın ağır seyretmesi için en önemli risk faktörleridir. Astım *coronavirus disease 2019* (COVID-19)'a yakalanma açısından fazladan bir risk yaratmadığı gibi bu hastalığın ağır seyretmesi için de risk faktörü olduğuna dair bugüne kadar bildirim yoktur. Her solunum yolu enfeksiyonu gibi COVID-19 da astım kontrolünü bozar. Her zaman olduğu gibi astımı kontrol altında tutmak bu dönemde de önemlidir. Hastaların inhale steroidlerini kesmemeleri ve doz azaltmamaları gerekir. Astımı kontrol altında tutmak için sistemik steroid kullanılıyorsa bu da kesilmemelidir. Anti-IgE, anti IL-5/IL-5 alfa, anti IL-4 alfa kullanımı COVID-19 açısından riskli değildir, bu ilaçlar da astımda kontrolü sağlamak için güvenle kullanılabilir. Hastalara astımları kötüleştğinde yapmaları gerekenler doktor tarafından yazılı eylem planı şeklinde verilmelidir. Allerjik riniti olan hastalar nazal steroid ve antihistaminik ilaçlarını güvenle kullanabilirler. Klorheksidin içeren el dezenfektanları SARS-CoV-2'de etkin olmadığı gibi bu maddeye allerjisi olanlarda astım ataklarına neden olabilir. El hijyenini sağlamak için lateks eldiven kullanımı da lateks allerjisi olan hastalarda astım ataklarına neden olabilir, eldiven kullanımı yerine su ve sabunla ellerin yıkanması tercih edilmelidir. Sonuç olarak COVID-19 astım hastalarında ekstra bir risk oluşturmaz. Astımı kontrol altında tutan inhaler steroidler ve sistemik steroid de güvenle kullanılabilir. Bu dönemde astım tedavisinde basamak inmek önerilmez.

Astım ve COVID-19

İnsanlık 31 Aralık 2019'dan bu yana, türünü tehdit eden ciddi bir viral pandemi ile yüz yüze gelmiştir. Bu virüs ilk kez Çin'in Vuhan kentinde tanımlanmış olup kaynağının canlı hayvan pazarı ve hatta yarası olduğu düşünülmektedir (1-3). *International Commity on Taxonomy of Viruses* (ICTV) insan *coronavirus* yeni suşunu "Severe Acute Respiratory Syndrome-coronavirus-2 (SARS-CoV-2)" olarak adlandırmış, neden olduğu hastalık da Dünya Sağlık Örgütü tarafından "coronavirus disease 2019 (COVID-19)" olarak tanımlanmıştır (4,5). Bulaşma özellikle damlacık yoluyla insandan-insana olmaktadır. Ortalama inkübasyon süresi 2-7 gün olup semptomların ortaya çıkması 14 güne kadar uzamaktadır (2,6). Kas ağrıları, diyare, baş ağrısı, halsizlik, nefes darlığı, ateş, öksürük, koku ve tat alamama gibi şikayetlerle kendini gösteren bu virüsün neden olduğu en dramatik durum solunum ve çoklu organ yetmezliği sonucu ölümdür. Akciğerlerde yaygın viral pnömoni, kan tablosunda lenfopeni, eozinopeni, C-reaktif protein (CRP) ve D-dimer yüksekliği görülmesi en önemli laboratuvar bulgularıdır, tablo ilerledikçe bulgular da artmaktadır. Hastalığın seyrini kişideki komorbiditeler belirlemektedir. Bunlardan özellikle hipertansiyon, iskemik kalp hastalıkları, diyabet, kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi durumlar hastalığın ağır seyretmesi için en önemli risk faktörleridir (2,6-12). SARS-CoV-2 özellikle solunum yolunu tuttuğu için astımlı hastalarda fazladan bir risk oluşturup oluşturmayacağı merak konusudur. Ayrıca hastaların kullandığı ilaçların etkisini de bilmek önemlidir. Bu virüsle insanlığın tanışması henüz yaklaşık 4 ay gibi kısa bir süre olduğundan astımın COVID-19 için ciddi bir risk olup olmadığına dair büyük sayılara ulaşan veri bulunmamaktadır. Ancak eldeki verilere bakılarak bazı şeyler söylenebilir.

Astım COVID-19'a yakalanma açısından fazladan bir risk yaratmadığı gibi bu hastalığın ağır seyretmesi için de risk faktörü

oluşturmadığını bildiren yayınlar vardır (13,14). Astımlı hastalar COVID-19'a yakalandığı zaman normal popülasyonla benzer seyre sahiptir. Ama her solunum yolu enfeksiyon hastalığı astım atağı için risk faktörü olduğu gibi SARS-CoV-2 de astımda kontrolü bozan bir virüstür. Burada her zaman belirtildiği gibi bu virüsün bulaşmasının engellenmesi için sosyal izolasyon ve hijyen kurallarına uymak en önemli faktörlerdir. Sağlık kuruluşlarının virüs kaynağı olduğu göz önüne alındığında astımlı hastaların özellikle sağlık kuruluşlarına en az başvurusu sağlanmalıdır. Bu dönemde eğer hastaların ciddi bir sıkıntısı yoksa doktor randevularını ertelemeleri, bir sorunu varsa doktora telefonla danışması önerilir. Kontrol gelen astımlı hastada COVID-19 semptomu olmadığı halde taşıyıcı olabileceği düşünülerek, çok gerekli değilse solunum fonksiyon testi yaptırmaması çevreye bulaştırıcılık açısından önemlidir. Mutlaka solunum fonksiyon testi yapılması gerekli ise odanın çok iyi havalandırılıyor olması, testi yaptıran teknisyenin tüm koruyucu ekipmanı ve mutlaka N95 maske kullanıyor olması ve hatta mümkünse negatif basınçlı odada bu testin yapılması önerilebilir (15).

Uzun süre yüksek doz sistemik steroid kullanımı enfeksiyon hastalıklarına yakalanmayı kolaylaştıran ve hastalık seyrini olumsuz etkileyen bir faktördür. Ancak astımda durum farklıdır. Astımlı hastaların mutlaka inhaler steroid tedavilerine ve kullanıyor iseler ek kontrol edici ilaçlarına da devam etmeleri gerektiği Global Initiative For Asthma (GINA) tarafından duyurulmuştur (15). Bu pandemi döneminde astımı kontrol altında olsa dahi inhaler steroid dozları düşülmemelidir, astımı kontrol altında tutan dozda mutlaka düzenli inhaler steroid kullanımına devam etmelidir. Astım kontrolü için düzenli sistemik steroid kullanan hastalar da yine belirlenen dozda tedavilerine devam etmelidirler. Kontrol edici ilaçların kesilmesi astım kontrolünü bozar, atak geçirme riskini artırır ve sonuçta hastane

müracaatına neden olarak enfeksiyon kapma riski doğurur. Astımı alevlenen hastaların rahatlatıcı ilaç tedavisinde enfeksiyon yayılma riskini arttırdığı için nebulizatör yerine ölçülü doz inhaler kullanılması önerilir (15,16). Ağır astım hastaları COVID-19'u ağır geçirme riski taşıdıklarından mümkün olduğunca astım kontrolünü bozacak iş ve işlemlerden kaçınmalı, astım tedavilerini düzgün şekilde kullanmalıdırlar. Ağır astım hastalarında kontrolü sağlamak için kullanılan anti IgE, anti IL-5/IL-5 alfa, IL-4-alfa reseptör antagonist tedavileri COVID-19 açısından riski arttırmadığı ve hastalığa yakalananlarda şiddetli hastalık için risk oluşturmadığı bildirilmiştir (16). Bu hastalar için en önemli risk faktörü astım kontrolünün kaybolması ve bu nedenle sağlık kuruluşlarına baş vurulmasıdır. Biyolojik ajan kullanan astım hastalarının bu tedavilerine devam edilmesi önerilmekle birlikte enfeksiyonun pik yaptığı dönemlerde tedavilerinin aralığının açılması önerilir (15,16).

Özellikle bahar ayı polen alerjisi olan hastalarda astım atağı için risklidir, aynı şekilde izolasyon ve karantina nedeni ile evde geçirilen sürenin artması ev tozu alerjisi olan astımlı hastaların atak geçirmesi ve kontrolün kaybı için risk faktörüdür. Bu nedenle hastalar kesinlikle astımlarının kontrolden çıkmasına neden olmamak için inhaler steroidlerini ve diğer kontrol edici ilaçlarını kesmemelidirler. Karantina sürecinde hastaların ilaçlarına ulaşmaları sıkıntı olabilir. T.C. Sağlık Bakanlığı ve Sosyal Güvenlik Kurumu iş birliği ile astımlı hastaların ilaç raporları 1 Mart 2020'den itibaren uzatılmış, eczanelerden reçetesiz olarak ilaçlarını almaları sağlanmıştır. Özürlülük raporu olan ve uzatma zamanı gelen hastaların raporları da otomatik olarak uzatılmıştır.

Astımlı hastaların yaklaşık %80'inde allejik rinit, allerjik rinitli hastaların da yaklaşık %40'ında allerjik astım vardır. Allerjik rinit semptomlarının kontrol altında olması astım kontrolü için önemlidir (15,17,18). Allerjik rinitli hastaların nazal steroidlerini bu

pandemi döneminde de güvenle kullanılabileceği söylenebilir (19). Eğer allerjik rinitli hastalar özellikle polen döneminde semptomlarını kontrol edici ilaç kullanmazlarsa hapşırık şikayetleri artacak, SARS-COV-2 ile enfekte olanlar etrafa virüs yayacaklardır. Aynı şey ev tozu akarı olan hastalar için de geçerlidir. Polen allejisi olan hastalar izolasyon kurallarına uyar ve dışarı çıkmazlarsa polen teması azalacağından şikayetleri de kontrol altına girecektir. Bu hastalar evlerini havalandırmayı öğleden sonra yapmalı sabah havalandıracaklarsa başka odada durmaları önerilmelidir. Dışarı çıkacak olan allerjik rinitli hastalar pandemi nedeni ile etkin maske kullanırlarsa polen teması da azalacağından şikayetleri ve ilaç ihtiyaçları daha az olacaktır. Ev tozu akarı allerjisi olan allerjik rinitli hastalar bu dönem biraz daha şansızlar, çünkü kapalı ortamda kalma süreleri artmıştır. O nedenle allerjik rinit ilaçlarını düzenli kullanmaları, ev tozu akarı korunma tedbirlerine uymaları önerilir. Hastaların nazal steroid ve antihistaminik ilaçlarını düzenli kullanması önemlidir (16,19). Burada hekimlerin dikkat etmesi gereken önemli bir nokta, daha önce hiç şikayeti olmayan ancak nefes darlığı, öksürük, burun akıntısı, hapşırık şikayetleri yeni başlayan hastalarda COVID-19 ile allerjik astım ve riniti ayırmaktır. Bu grup hastada COVID-19 lehine ve allerjik astım-rinit lehine değerlendirilebilecek bulgular Tablo 1'de verilmiştir. Yine aynı şekilde daha önce astım tanısı olan hastada COVID-19 enfeksiyonu lehine değerlendirebileceğimiz farklı bulgular ateş, gastrointestinal sistem bulguları, koku alamama, balgam, başa ağrısı ve kas ağrılarının olmasıdır (9). Daha önce astım tanısı olan bir hastada astım atağı ile COVID-19'u ayırmak da oldukça önemlidir. Hastada SARS-CoV-2 olmadığı halde enfekte hastalarla birlikte tutulması bu hastanın enfekte olmasına neden olacaktır. Eğer hasta enfekte ise bu sefer de steril hastalarla birlikte tutmak diğer hastaların enfekte olmasına neden olacaktır.

O nedenle özellikle bu grup hastalarda ayırıcı tanı yapmak çok önemlidir. Ayırıcı tanı da klinik yanında laboratuvar bulguları da yardımcı olabilir. Hemogramda lenfopeni ve eozinopeni varlığı COVID-19 lehine değerlendirilebilirken, eozinofili varlığı astım lehine değerlendirilebilir. Başka hiçbir ek bulgusu olmaksızın öksürük, nefes darlığı, hırıltı, hışıltı şikayeti ile gelen astımlı hastayı öncelikle astım atağı olarak değerlendirmek gerekirken birlikte yine de böyle bir pandemi döneminde herkesin enfekte olma ihtimalini de göz önüne alarak hem hasta hem sağlık personeli güvenliği için izolasyon, mesafe ve kişisel koruyucu ekipman kullanmaya özen göstermek gerekir (9).

Son olarak kişilerin el dezenfeksiyonuna önem vermesi gerektiğini ancak bu dezenfektanların astımlı hastaları etkileyebileceğini belirtelim. Özellikle klorheksidin allerjisi olan kişilerin bu maddeyi içeren el dezenfektanı kullanmaması gerekir (20-22). SARS-CoV-2 virüsünün klorheksidine dirençli olduğu da göz önüne alınarak astımlı

hastaların öncelikle ellerini su ve sabunla temizlemeleri, bulunmadığı durumda en az %60 alkol içerikli dezenfektanları kullanmaları önerilir. Yine benzer şekilde lateks allerjisi olan hastaların lateks eldiven kullanmaları ellerini mümkün olduğunca su ve sabunla yıkamaları, olmadığı durumda alkol içerikli el dezenfektanı kullanmaları önerilir (23).

Sonuç olarak astım COVID-19 için ayrı bir risk oluşturmamaktadır. Ancak astımın kontrol altında olması özellikle bu dönemde çok önemlidir. Astımlı hastalara astımı kontrol altında tutan inhaler steroidlerine ve diğer kontrol edici ilaçlarına devam etmeleri önerilmelidir. Özellikle bu dönemde hastaların sağlık kuruluşlarına gelmeleri SARS-CoV-2 enfeksiyonu için risk oluşturduğundan mutlaka acil eylem planı yazılı olarak verilmelidir. Enfeksiyon bulaşma riskini önlemek için sosyal izolasyon, mesafeyi koruma, temas etmeme, el hijyeni ve doğru maske kullanma eğitimi verilmelidir.

Tablo 1. COVID-19, alerjik rinit ve astım ayırıcı tanısı yaparken dikkat edilecek semptomlar.

BELİRTİLER	COVID-19	ALLERJİK RİNİT	ASTİM
Burun akıntısı, kaşıntısı, tıkanıklığı	+	+++	-
Hapşırık	+	+++	-
Gözlerde kaşınma, sulanma	+	+++	-
Nefes darlığı	+++	-	+++
Öksürük	+++	-	+++
Hışıltılı solunum	+	-	+++
Baş, boğaz ağrısı	+++	-	-
Halsizlik, kırgınlık	+++	+	-
Yüksek ateş	+++	-	-
Kas ağrıları	+++	-	-
İshal, bulantı, kusma	+++	-	-
Koku ve tat bozukluğu	+++	+	-

(+) sayısı hangi durum için fazlaysa o hastalığı daha fazla düşündürdüğünü, (-) ilgili hastalıkta görülmediğini belirtir.

Kaynaklar

1. World Health Organization. Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020> .
2. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;NEJMoa2002032.
3. 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;395:507–513.
4. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol* 2020;5:536–544.
5. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020;395:565–574.
6. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A Novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020; 382:727–733.
7. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The incubation period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: Estimation and application. *Ann Intern Med* 2020; M20-0504.
8. McIntosh, K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Epidemiology, virology, clinical features, diagnosis, and prevention. In: UpToDate, Hirsch, M (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2020.
9. WHO. Novel Coronavirus (2019-nCoV) Situation Report—22. https://www.who.int/docs/defaultsource/coronaviruse/situation-reports/20200211-sitrep-22-ncov.pdf?sfvrsn=fb6d49b1_2.
10. 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;395:1054-1062.
11. 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;e201585.
12. ECDC. Outbreak of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19): increased transmission globally-fifth update. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/RRA-outbreak-novel-coronavirusdisease-2019-increase-transmission-globally-COVID-19.pdf>.

13. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy* 2020;10.1111/all.14238.
14. Dong X, Cao YY, Lu XX, Zhang JJ, Du H, Yan YQ, et al. Eleven faces of coronavirus disease 2019. *Allergy* 2020;10.1111/all.14289.
15. Global Initiatives for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2020, www.ginasthma.org
16. Shaker MS, Oppenheimer J, Grayson M, Stukus D, Hartog N, Hsieh EWY, et al. COVID-19: Pandemic contingency planning for the allergy and immunology clinic. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;S2213-2198(20)30253-1.
17. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy* 2008;63:8-160.
18. Egan M, Bunyavanich S. Allergic rhinitis: The “ghost diagnosis” in patients with asthma. *Asthma Res Pract* 2015;1:8.
19. Bousquet J, Akdis C, Jutel M, Bachert C, Klimek L, Agache I, et al. ARIA-MASK study group. Intranasal corticosteroids in allergic rhinitis in COVID-19 infected patients: An ARIA-EAACI statement. *Allergy* 2020;10.1111/all.14302.
20. Barnes S, Stuart R, Redley B. Health care worker sensitivity to chlorhexidine-based hand hygiene solutions: A cross-sectional survey. *Am J Infect Control* 2019;47:933-937.
21. Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect* 2020;104;246-251.
22. Macinga DR, Shumaker DJ, Werner HP, Edmonds SL, Leslie RA, Parker AE, et al. The relative influences of product volume, delivery format and alcohol concentration on dry-time and efficacy of alcohol-based hand rubs. *BMC Infect Dis* 2014 Sep 20;14:511.
23. Kelly KJ, Sussman G. Latex allergy: Where are we now and how did we get there? *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:1212-1216.

Kronik Obstrüktif Akciğer hastalığı ve COVID-19

Onur Turan¹, Arzu Mirici²

¹Katipçebebi Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir

²Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp fakültesi Göğüs Hastalıkları, Çanakkale

Özet

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) pandemisi, yaşlı ve kronik hastalıkları olanlarda daha ciddi seyretme eğilimindedir; kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) da bu hastalıklar içinde yer almaktadır. Koronavirüs ile enfekte hastaların yaklaşık %2-3'ünde KOAH tanısı olduğu ifade edilmekle birlikte, hipoksemi gelişimi, yoğun bakım ihtiyacı, entübasyon ve mortalite sıklığı bu hasta grubunda daha yüksektir. KOAH hastalarında, alevlenme ile COVID-19 pnömonisi birbiri ile karışabilecek iki ayırıcı tanı olup, COVID-19'da semptomlardan ateşin, laboratuvar bulgularından lenfopeninin ön planda olması ve toraks tomografisindeki tipik radyolojik bulgular tanı koymaya yardımcı olabilir. KOAH hastalarının takibinde pandemi döneminde hastalık stabilizasyonu önemlidir; hastaların idame tedavisine devam edilmesi ana strateji olarak belirlenmiştir. Enfeksiyon gelişme riskinin yüksek olduğu KOAH hasta grubunda, damlacık ve temas iletiminin azaltılması, temel temizlik ve beslenme kurallarına uyulması gerekmektedir. Pandemi döneminde nebülizatör ile tedavi alma konusunda çeşitli görüşler vardır; inhaler cihaz kullanımı daha güvenli ve önerilen yöntemdir. Non-invaziv mekanik ventilatör ve yüksek akımlı nasal oksijen tedavileri bulaş riskini arttırabileceği için, KOAH hastalarında rutin tedavi önerileri arasında yer almamaktadır.

Genel özellikler

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), halen dünyada morbidite ve mortalitenin önemli bir sebebidir. Hastalığın seyrinde görülen alevlenme dönemleri, hastalığın progresyonuna, sağlık harcamalarının artmasına ve mortaliteye neden olmaktadır. KOAH alevlenmelerinin en başta gelen nedeni trakeobronşial enfeksiyonlardır. Bu enfeksiyonların da önemli bir bölümünün viral enfeksiyonlar olduğu bildirilmektedir (1).

Bütün bu bilgiler ışığında; koronavirüs pandemisi sırasında KOAH hastalarının birçok nedenle daha fazla etkileneceği ön görülebilir. KOAH hastalarının normal sağlıklı popülasyona göre daha ileri yaşta olması, yaş ve hastalığın neden olduğu kognitif fonksiyon bozukluğu, hastaların enfeksiyondan korunma önlemlerine olan uyumunu bozabilir. İleri yaştaki bireylerin değişen yeni durumu anlaması ve buna göre tutum /davranış değiştirmesi zaman alabilir (2). KOAH, kronik solunum semptomları ile devam eden bir hastalık olduğu için sağlık kuruluşuna başvurma konusunda karar verme zorluğu yaşanabilir ve benzer şekilde hekimler de ayırıcı tanıda zorluk yaşayabilirler.

Görülme sıklığı

KOAH ve ileri yaş, diğer komorbid hastalıkların da görülme sıklığının arttığı durumlardır. Komorbidite sayısı arttıkça, KOAH morbidite ve mortalitesinin de arttığı bilinmektedir (1).

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) nedeniyle dünyanın farklı ülkelerinden bildirilen çalışmalarda farklı oranlar dikkati çekmektedir. Pandeminin başlangıcı olan Çin'in Wuhan kentinden ilk yazılarda; COVID-19 pnömonisi gelişen hastalar arasında KOAH sıklığının %2-3 olduğunu bildirilirken, Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) testi pozitif olan 20.000'i aşkın olguda tüm solunumsal hastaların %1'in altında olması ilk beklentilerin altında olmuştur (3).

Farklı bölgelerden 1590 koronavirüs (+) olgunun irdelendiği bir yazıda tüm eşlik eden hastalıkların, diğerlerine göre farkları araştırılmıştır (4). Buna göre KOAH'lı olguların, KOAH olmayan hastalardan başvuru sırasındaki en önemli farkları, daha ileri yaşta olmaları, ateşlerinin daha yüksek olması, kuru öksürük yakınmasının daha az, buna karşın balgam artışı, nefes darlığı, bilinç kaybı yakınmalarının daha fazla olması dikkati çekmektedir. Ancak takipte başka farklar da oluşmaktadır. Oksijen desatürasyonu ile seyreden ağır hastalık gelişme oranı, yoğun bakım ünitesinde izlenme, entübasyon ve nihayet mortalite oranlarının KOAH'lı hastalarda daha yüksek olduğu bildirilmektedir.

Bu durumda KOAH hastalarında koronavirüs pnömonisi gelişme riskinin normal popülasyona göre endişe edildiği kadar yüksek olmadığı, ancak etkilenen olgularda yoğun bakımda izlenme, entübasyon ve mortalite açısından KOAH olmayanlardan önemli fark gösterdiği söylenebilir.

Ancak daha sonraki yazılarda, eşlik eden hastalıklar arasında KOAH oranının daha yüksek olduğu görülmektedir. İtalya'dan Nisan 2020'de bildirilen bir makalede eşlik eden hastalıklar arasında KOAH'ın hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, diyabet, kronik böbrek yetmezliği ve atrial fibrilasyonun ardından %18.3 ile 6. sırada olduğu anlaşılmaktadır (5).

KOAH olgularındaki bu farklılık, farklı ülkelerden alınan veriler olmasının yanı sıra, salgının başlangıcından bu yana geçen süre ve veri güvenliği konuları ile de ilişkili olabilir.

Hastalık seyri

Klinik uygulamada hekimlerin karşılaşacağı en önemli zorluk, alevlenme ile COVID-19 pnömonisi arasında ayırıcı tanı yapmak olacaktır.

Farklı deneyime sahip hekimler arasında ve aşırı iş yükü olan durumlarda bu konunun ayırımı daha da zor olabilir. Bu nedenle

mutlak olmamakla birlikte bu iki durumun ayrımı için bazı ipuçları verilebilir. Bunlardan ilki hastaların ateş yakınması ile başvurusudur. Ateş COVID-19 olgularının üçte birinde rastlanan bir bulgu iken, KOAH alevlenmelerinin en sık bulgularından birisi değildir. Benzer şekilde kuru öksürük, COVID-19'da sık görülürken, koronavirüs (+) KOAH olgularında prodüktif öksürük görülme sıklığının KOAH olmayanlara göre daha fazla olduğu akılda tutulmalı, kuru öksürük yakınmasının daha az olabileceği düşünülmelidir.

Elbette, ayırıcı tanıda en önemli yardımcı tetkiklerden birisi görüntüleme yöntemleri, en çok da toraks bilgisayarlı tomografisi olacaktır. Salgın sürecinin başından bu yana çok sayıda yazı hazırlanarak kullanıma açıldığı için, COVID-19 radyolojik görünümü konusunda sahadaki hekimler bilgi sahibi olmuştur (6).

Özellikle hastalığın kesin ve olası tanıları ile tam olarak karar verilemeyen ve bütünüyle COVID-19 dışı patolojileri kategorize etmek mümkün olabilir. Bu noktada radyolog ve klinisyenin deneyimi, iş birliği ve kararların radyolojik-klinik korelasyon gözetilerek verilmesi önemli olacaktır. KOAH'lı olup COVID-19 pnömonisi gelişen hastalarda görüntüleme en dikkati çeken özellik amfizem, bronşektazi, peribronşial kalınlaşma ve olası kardiak pulmoner ödem ile viral pnömoni bulgularının üst üste çakışması ve farklı bir görünüm oluşturmasıdır. Hastanın daha önce elde edilen filmleri ile karşılaştırılması bu noktada yarar sağlayabilir. Lenfopeni varlığı ve koronavirüs için yapılacak PCR tanısız açıdan önemlidir. Eozinopeni varlığının bir belirteç olması konusundaki veriler henüz net değildir.

KOAH'lı hastanın tedavi ve takibinde dikkat edilmesi gerekenler

KOAH'lı hastanın takibinde özellikle pandemi döneminde hastalık stabilizasyonu önemlidir. Stabil KOAH hastalarında, hastaların almakta olduğu tedaviye devam

edilmesi ana strateji olarak görülmektedir. KOAH Küresel Girişimi (GOLD) 2020 raporu salgın sırasında bir ara rapor yayınlayarak bu dönemde önerilen hastalık yönetim ve idame tedavi döngüsünün uygulanabilir olduğunu belirtmiştir (7). Aynı raporda, KOAH idame tedavisinde inhale kortikosteroid (İKS) veya oral kortikosteroidlerin COVID-19 pandemisi sırasında kullanılmasının uygun olmadığı görüşünün bilimsel bir kanıt oluşturmadığı ifade edilmektedir. İKS kullanmakta olan hastalara bunları kullanmaya devam etmeleri ve kesilmesi önceden planlanmışsa bile bunu ertelemenin daha uygun olacağı söylenmelidir (8). Her ne kadar KOAH'ta İKS kullanımının pnömoni riskinde artışa neden olduğunu gösteren bazı çalışmalar olsa da (9), pandemi döneminde hastalık stabilizasyonunu bozmak hasta açısından daha riskli bir durumdur. Bu nedenle, tedavide değişikliğe gitme planlamasının, koronavirüsün etkinliğini kaybettiği zaman zarfında yapılması daha uygun olacaktır.

KOAH'ın akut alevlenme sıklığının azalması, hastaneye yatış insidansını azaltacağı için, KOAH hastalarının olası bir COVID-19 hastasıyla hastanede temas edip enfekte olma olasılığını da azaltacaktır. Hastalığın stabil seyirinin pandemi sırasında da devam etmesi için KOAH hastalarında sigaranın bırakılması, grip ve pnömokok aşısının yapılmış olması, kendisi için doğru planlanmış idame tedaviyi doğru inhalasyon tekniği ile kullanıyor olması gibi aksiyonlar önem kazanmaktadır (2).

Aktif sigara kullanımı, COVID-19 pnömonisine bağlı mortaliteyi yaklaşık 14 kat arttırmaktadır (10).

Bu nedenle, sigara içmeye devam eden KOAH hastalarında COVID-19'un daha kötü seyredebilme riski olduğu hastaya ifade edilmelidir. Viral epidemilerde uygulanan sigara bırakma tedavisinde, davranışsal ve farmakolojik yöntemler ön planda olup, hastaya telefon, video veya internet

üzerinden bu konuda destek verilebileceği belirtilmektedir (11).

KOAH'da özellikle B, C ve D grubu KOAH hastalarına önerilen pulmoner rehabilitasyon için pandemi sırasında da "online" pulmoner rehabilitasyon kaynaklarından faydalanılması tavsiye edilmektedir (9).

KOAH hastalarına, COVID-19 semptomları olabilecek ateş veya öksürük artışı gibi şikayetlerin varlığında veya COVID-19 riskini azaltmak için profilaktik olarak kendi başlarına, antibiyotik başlamamaları gerektiği primer takip eden hekimi tarafından açıklanmalıdır (9).

KOAH hastalarının planlanmış kontrollerinin, herhangi bir problem varlığı ve yakınlarda artış olmaması durumunda pandemi döneminde hastaneye gitmemek için ertelenmesi önerilmektedir. Hastaların hastaneye gelmesi gerekiyorsa, COVID-19 bulaş riskini azaltmak için mümkünse tek başına, değilse en fazla bir aile üyesi veya bakıcı ile gelmeleri uygun olacaktır (8). Ülkemizde, kronik hastalığı olan bireylerin hastaneye daha az gelmelerini sağlamak için, son altı ay içerisinde hekim tarafından kronik hastalığı için reçete edilmiş ilaçları kullanmakta olan hastaların (KOAH hastaları dahil olmak üzere), raporlu ilaçlarını sağlık kuruluşlarına gitmeden ve reçete yazılmadan, doğrudan eczaneye giderek temin etmeleri sağlanmıştır. Sağlık Bakanlığı'nın bu uygulaması ile, KOAH hastalarının sağlık kuruluşlarına gitme sıklığını azaltıp, koronavirüs ile enfekte olma riskini aza indirmek hedeflenmiştir. Hastaneye gitmek zorunda kalan KOAH hastaları için de randevu kayıtlarının önceden oluşturulması, hastaneye gidişte cerrahi maske takılması gibi kişisel koruma önlemlerin alınması, diğer hastalardan en az bir metre mesafe uzaklıkta bulunması, doktor görüşmesinden sonra mümkün olan en kısa sürede eve gidilmesi önerilmektedir.

KOAH hastaları için COVID-19'dan kaçınmak ve olası patojen ile enfekte olmamak

için alınması gereken başlıca tedbirler, hava damlası ve temas iletiminin azaltılmasıdır. KOAH hastalarına, özellikle halka açık yerlere, kalabalık ve kapalı ortamlara girmek gibi enfeksiyon riskinin yüksek olduğu eylemler sırasında damlacıkları izole etmek için maske kullanması tavsiye edilmektedir (2). Genelde tercih olarak, tek kullanımlık tıbbi maskeler veya cerrahi maskeler giyilmesi önerilmektedir (12). N95 ve benzeri maskelerden, dispne hissini arttırma ve karbondioksit tutulumuna neden olma gibi durumlara yol açması nedeniyle kaçınılması gerektiği belirtilmiştir (13).

KOAH hastaları için el hijyeni ve kişisel temizlik önerileri de diğer kişilerden farklı değildir. Evde kullanılan bazı dezenfektanların hava yolunu irrite etme ve bronkospazma neden olma ihtimali unutulmamalı ve buna göre gerekli önlemler alınmalıdır.

KOAH hastalarının COVID-19 insidansını azaltmak için, genel olarak önerilen beslenme ve yaşam alışkanlıklarına uyması önerilmektedir. Düzenli ve dengeli beslenmesi, özellikle sebze ve meyve tüketiminin yeterli olması, bol su içilmesi başlıca beslenme önerileri arasında yer almaktadır. Günlük kişiye yetecek en az 6-7 saatlik uyku süresi, evde ılımlı egzersiz hareketleri yine tavsiye edilen diğer öneriler arasında yer almaktadır.

KOAH hastalarında hipertansiyon, diyabetes mellitus ve koroner kalp hastalığı gibi diğer komorbid hastalıklar da sık olarak görülmektedir. Bu hastalıkların varlığının, hem COVID-19 gelişme riskini hem de olası bir COVID-19 pnömonisinin daha mortal seyretme ihtimalini arttırdığı unutulmamalıdır (14).

Bu nedenle, bu hastalıklar ile ilgili ilaçların düzenli kullanılması ihmal edilmemelidir.

İnhaler tedavi ve solunum cihazları ile ilgili sorunlar

COVID-19 pandemisi sırasında KOAH hastaları için en önemli tedavi parametresi,

almakta oldukları inhaler tedavilere aynen devam etmeleri şeklindedir. İdame inhaler tedavi dışında, dispnede artış durumunda kurtarıcı inhaler cihaz da aynı şekilde kullanılabilir. Pandemi süresince KOAH hastalarında günlük değişikliklere dikkat edilmeli, yüksek ateş, öksürük, balgam veya nefes darlığında artış, halsizlik, kas ağrıları gibi belirtilerin varlığı daha yakından takip edilmelidir. Mevcut yakınmalar geçmiyorsa, özellikle ısrarcı yüksek ateş, nefes darlığı ve öksürükte artış varlığında en yakın sağlık kuruluşuna başvurulmalıdır.

Olası veya kesin COVID-19 enfeksiyonu varlığında nebülizatör ile ilaç alınmasının, ortama aerosol çıkışına neden olarak hastalığın bulaşma olasılığını arttırabileceğini, bu nedenle KOAH hastalarının bu yöntem ile mevcut tedavilerini almalarının uygun olmadığını belirten kaynaklar bulunmaktadır (15). Bu durumdaki KOAH hastalarında ölçülü doz inhaler tedavi, bu tedavinin de spacer veya arochamber gibi ara parçalar ile alınması önerilmektedir. Ancak NICE kılavuzu, aerosolün nebülizatörün bölmesindeki sıvıdan gelmesi ve hastadan virüs parçacıkları taşımaması nedeni ile, nebülizatörlerin hastalar tarafından kullanılmasının bulaş açısından ek bir risk oluşturmayacağını ifade etmektedir (8). Bu konudaki temel öneri, KOAH hastalarının inhaler cihaz yoluyla tedavilerini almasıdır. Inhaler cihaz kullanması mümkün olmayan hastalar, iyi havalandırılmış ve diğer aile üyelerinin bulunmadığı bir odada nebül cihazını kullanmalıdır. Nebülizatör sık ve düzenli olarak dezenfekte edilmelidir.

Koronavirüs ile enfekte KOAH hastalarında ciddi takipne veya hipoksemi gelişmesi durumunda dahi, virüsün aerosoller şeklinde

diğer hastalara ve sağlık çalışanlarına yayılımını arttırdığı için, non-invaziv mekanik ventilatör (NIV) kullanımı oldukça sınırlıdır (16). Ancak yoğun bakım yatak sorunu olması, boşta invaziv mekanik ventilatör bulunmaması gibi hastane imkanlarının yetersiz olduğu zorunlu durumlarda, bu tip hastalarda Helmet maskesi ile tam yüz NIV tedavisi önerilmektedir (17).

KOAH hastalarında standart tedavide uygulanmakta olan oksijen tedavisinin devamı önerilmektedir (7). Olası veya kesin COVID-19 hastalarında oksijen maskesi ile oksijen alımı sağlanmalıdır. COVID-19'lu KOAH hastalarında yüksek akımlı nasal oksijenden kaçınılması gerektiği belirtilmektedir (16). Yine yatan veya ileri evre KOAH hastalarında zaman zaman uygulanan, yüksek miktarda enfeksiyöz aerosol oluşturabilecek, COVID-19 bulaşı için yüksek risk oluşturan balgam indüksiyonu, nazotrakeal aspirasyon gibi işlemlerden kaçınılmalı, zorunlu ise gerekli önlemler alınarak işlem gerçekleştirilmelidir.

Sonuç olarak, COVID-19 pnömonisi KOAH hastalarında çok yüksek oranda görülmesi de hastalığın geliştiği KOAH olgularında sık komplikasyonlar ve yüksek mortalite ile seyrebilmektedir. KOAH hastalarında, KOAH alevlenme ve COVID-19 pnömonisi ayırımı açısından dikkatli olunmalıdır. KOAH hastalarının takibinde pandemi döneminde başlıca strateji, hastaların idame tedavisinde değişiklik yapılmadan stabil seyrinin korunması olmalıdır. Enfeksiyon gelişme riskinin yüksek olduğu KOAH hasta grubunda günlük değişikliklere ve yeni gelişen semptomlara dikkat edilmeli, koruyucu önlemlere tamamen uyulmalıdır.

Kaynaklar

1. Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of COPD. The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). 2020 report. Available from: <https://goldcopd.org/gold-reports/> [Access: 01.01.2020].
2. Chronic obstructive pulmonary disease group of Chinese Thoracic Society; Chronic obstructive pulmonary disease committee of Chinese Association of Chest Physician. Medical management and prevention instruction of chronic obstructive pulmonary disease during the coronavirus disease 2019 epidemic. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2020; 43:E034.
3. Lupia T, Scabini S, Mornese Pinna S, Di Perri G, De Rosa FG, Corcione S. 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) outbreak: A new challenge. *J Glob Antimicrob Resist* 2020; 21:22–27.
4. Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, Liang HR, Chen ZS, Li YM, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with Covid-19 in China: A Nationwide Analysis. *Eur Respir J* 2020;2000547.
5. 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.
6. 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;200843.
7. The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) COVID-19 Guidance, 2020. <https://goldcopd.org/gold-covid-19-guidance/>
8. NICE guideline. COVID-19 rapid guideline: managing suspected or confirmed pneumonia in adults in the community. Published date: 03 April 2020
9. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, Vestbo J, Roche N, Ayers RT, et al. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. *N Engl J Med* 2016;374:2222–2234.
10. Liu W, Tao ZW, Lei W, Ming-Li Y, Kui L, Ling Z, et al. Analysis of factors associated with disease outcomes in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus disease. *Chin Med J (Engl)* 2020;10.1097/CM9.0000000000000775.
11. Ferguson NM, Cummings DA, Fraser C, Cajka JC, Cooley PC, Burke DS. Strategies for mitigating an influenza pandemic. *Nature* 2006;442:448–452.
12. COVID-19 (2019-n CoV Hastalığı) Rehberi. (Bilim Kurulu Çalışması). T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI. 2020.
13. Kyung SY, Kim Y, Hwang H, Park JW, Jeong SH. Risks of N95 face mask use in subjects with COPD. *Respir Care* 2020;respcare.06713.
14. Wang B, Li R, Lu Z, Huang Y. Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis. *Aging (Albany NY)* 2020;12:10.18632/aging.103000.
15. Amirav I, Newhouse MT. Transmission of coronavirus by nebulizer: a serious, underappreciated risk. *CMAJ* March 30, 2020 192 (13) E346.

İntertisyel Akciğer Hastalıkları ve COVID-19

Pınar Yıldız Gülhan¹, Nilgün Demirci², Fulsen Bozkuş³, Onur Yazıcı⁴, Funda Coşkun⁵

TÜSAD DPAH-PVH Çalışma Grubu

¹Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Düzce

²Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

³Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Kahramanmaraş

⁴Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Aydın

⁵Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa

Özet

Yeni koronavirüs pnömonisinin fizyopatolojisi ve iyileşme süreçleri konusunda bilinmezlikler devam etmektedir. Yeni koronavirüs Ağır Akut Solunum Sendromu (*Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS*) ve Orta Doğu Solunum Sendromu (*Middle East Respiratory Syndrome, MERS*) ile aynı koronavirüs ailesinden olduğu için bu enfeksiyonlara ait komplikasyonlar ile benzerlikler göstermektedir. Yeni koronavirüs hem hava yolu epitel hücrelerini hem de alveolar epitelyal (tip I ve tip II pnömosit) hücreleri enfekte eder. İnsan koronavirüsü (hCoV) ile enfekte tip I ve II pnömositler akciğer patolojisine ve konakçı duyarlılığına aracılık etmede kritik bir rol oynamaktadır. Hem insan hem de hayvan çalışmaları, hCoV enfeksiyonunu takiben akciğerlerde enflamatuar bir sürecin başladığını, monosit-makrofaj ve nötrofil birikimi olduğunu göstermektedir. Hızlı virüs replikasyonu ve artmış pro-enflamatuar sitokin/kemokin yanıtlarının en erken sonuçlarından biri akciğer epitel ve endotel hücre apoptozudur. Yeni koronavirüsün vücut üzerindeki etkisi, esas olarak, virüs istilasının neden olduğu anormal bağışıklık tepkisine yanıt olarak vücut tarafından üretilen sitokinlerin oranının dengesizliğidir. Bu yazıda yeni koronavirüsün fibrozisle ilişkili patofizyolojisine ve aynı zamanda interstisyel akciğer hastalığı olan vakalar için önerilere yer verilmiştir.

Giriş

Çin'in Hubei Eyaleti, Vuhan Şehrinde, Aralık 2019'da yeni 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 resmi web sitesindeki günlük salgın raporuna göre, 10 Nisan 2020 itibarıyla, dünya çapında *coronavirus disease-19* (COVID-19) onaylı vaka sayısı, tüm dünyada 1.521.252 vakaya ulaşmıştır (2). COVID-19 pandemisi hala kritik bir süreçte olduğu için uzun dönem komplikasyonları ile ilgili çok az kanıt mevcuttur. SARS-CoV-2'nin interstisyel akciğer hastalığı (İAH) üzerine etkisine yönelik herhangi bir çalışma henüz yoktur. COVID-19'dan sorumlu virüs, SARS ve Orta Doğu Solunum Sendromu (*Middle East Respiratory Syndrome*, MERS) ile aynı koronavirüs ailesinden olduğu için komplikasyonlar ile ilgili olası mekanizmaları SARS-CoV ve MERS-CoV'un etkileri üzerinden öngörülmektedir (3). SARS-CoV-2 hastalığının etiyolojik ve klinik özellikleri SARS ve MERS'inkine benzer olduğundan, bu pulmoner sendromlardan elde edilen deneyimin, ortaya çıkan COVID-19 salgını yönetiminde yardımcı olabileceği düşünülmektedir (4). Bu yazıda güncel literatür ışığında fibrozis mekanizmalarından ve COVID-19 pandemisinde İAH yönetimi için önerilerinden bahsedilecektir.

Fibrozis mekanizmaları:

- *Artmış inflamatuvar yanıtın nedenleri*

SARS ve MERS patogenezi araştırılan birçok araştırmaya rağmen, insan koronavirüs (hCoV) enfeksiyonlarını takiben akciğer patolojisini oluşturan spesifik konakçı faktörleri tam olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte, insanlarda ve hayvan modellerinde SARS-CoV ve MERS-CoV patogeneziyle ilgili literatürler alevlenen inflamatuvar yanıtların başlatılmasında ve ilerlemesinde önemli roller oynayabilecek bazı faktörleri vurgulamaktadır (3).

Hızlı virüs replikasyonu: SARS-CoV ve MERS-CoV gibi patojenik hCoV'lerinin göze çarpan bir özelliği, her iki virüsün de hem in vitro hem de in vivo enfeksiyondan çok erken bir zamanda yüksek titrelere çoğalmasındır. Bu yüksek replikasyon, sitopatik etkilerin artmasına ve enfekte epitel hücreler tarafından daha yüksek seviyelerde pro-inflamatuar sitokinlerin ve kemokinlerin üretilmesine yol açar. İnsanlarda ve deney hayvanlarında hCoV enfeksiyonlarından yapılan çalışmalar, yüksek SARS-CoV ve MERS-CoV titreleri ile hastalık şiddeti arasında güçlü bir korelasyon göstermiştir (5-8).

Hava yolu ve / veya alveoler epitel hücrelerinin hCoV enfeksiyonu: Yapılan hayvan çalışmalarında, özellikle fare modellerinde yapılan çalışmalar, virüsün hem hava yolu epitel hücrelerini hem de alveolar epitel (tip I ve tip II pnömosit) hücreleri enfekte ettiği gösterilmiştir (3). hCoV ile enfekte tip I ve II pnömositlerin akciğer patolojisine ve konakçı duyarlılığına aracılık etmede kritik bir rol oynadığını göstermektedir.

Gecikmiş interferon yanıtı: Hem SARS-CoV hem de MERS-CoV, interferon (IFN) tepkilerini antagonize eden yapısal ve yapısal olmayan proteinleri kodlar ve hCoV enfeksiyonundan hemen sonra yüksek titrelere ulaşır. Gecikmiş IFN sinyali monosit makrofaj inflamatuvar yanıtı etki eder ve T hücrelerini apoptoza duyarlı hale getirir, bu da düzensiz inflamatuvar yanıtı neden olur (5).

Monosit-makrofaj ve nötrofil birikimi: Hem insan hem de hayvan çalışmaları, hCoV enfeksiyonunu takiben akciğerlerde inflamatuvar monosit-makrofaj ve nötrofil birikimini göstermektedir. Bu hücreler hem insanlarda hem de hayvan modellerinde gözlenen hCoV hastalığının mortalitesi ile ilişkili sitokinlerin ve kemokinlerin önemli bir kaynağıdır (5-9).

- Sitokin fırtınası ve immünopatolojinin sonuçları

Epitelyal ve endotelyal hücre apoptozu ve vasküler kaçak: Hızlı virüs replikasyonu ve artmış pro-enflamatuar sitokin / kemokin yanıtının en erken sonuçlarından biri akciğer epitel ve endotel hücre apoptozudur. IFN- $\alpha\beta$ ve IFN- γ enflamatuar hücre infiltrasyonunu indükler ve Fas-Fas Ligand (FasL) veya Tumor necrosis factor -related apoptosis-inducing ligand (TNF-TRAIL) DR5'e bağımlı mekanizmalar yoluyla hava yolu ve alveoler epitel hücre apoptozuna neden olur (10-12). Epitelyal ve endotelyal hücrelerin apoptozu, akciğer mikrovasküler ve alveoler epitel hücre bariyerini bozar, bu da vasküler kaçak ve ödeme; sonuçta hipoksiye neden olur (3).

Suboptimal T hücresi yanıtı: CoV spesifik T hücreleri virüs klirensi için çok önemlidir ve konakçıya vereceği hasarı sınırlar. TNF aracılı T hücre apoptozu yoluyla SARS-CoV enfeksiyonu durumunda, patojenik hCoV'nin neden olduğu canlı inflammatuar yanıtlar, T hücresi yanıtını azaltır ve böylece kontrolsüz inflammatuar yanıt ortaya çıkar (13-16).

Alternatif olarak aktive edilen makrofajların ve değişen doku homeostazının birikmesi: Hastalık süresi uzamış bazı SARS hastalarında yaygın akciğer hasarına interstisyel ve alveolar boşlukların fibrozu ve pnömositlemin hiperplazisinin eşlik ettiği görülmüştür (17,18).

Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (ARDS): Enflamatuar mediatörler, SARS-CoV veya MERS-CoV ile enfekte hastalarda birincil mortalite nedeni olan ARDS patogenezinde önemli bir rol oynar. Interleukin (IL)-6, IL-8, IL-1 β ve granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), reaktif oksijen türevleri ve monosit kemo-atraktanlar gibi kemokinler dahil olmak üzere birçok pro-enflamatuar sitokin ARDS'ye katkıda bulunur (19-22). Ek olarak, kontrolsüz epitel hücre proliferasyonu ve ilerleyen aşamalarda bozulmuş doku yeniden

modellenmesi pulmoner fibroze ve mortaliteye yol açar.

Tse ve ark.'larının SARS'dan ölen yedi hastada (yatış süreleri 4-20 gün) pulmoner patolojiyi inceledikleri bir çalışmada; histolojik olarak, tüm hastalarda belirgin akciğer ödemi ve hiyalin membran oluşumu ile yaygın alveoler hasar gözlenmiştir (23). Bazı bölgelerde, hafif ila orta şiddette fibrozlu interstisyel fibrozis saptanmıştır. Bu alanlarda inflammatuar hücrelerin (çoğunlukla çok çekirdekli formlar ve lenfositler dahil histiyositler) orantısız bir infiltrasyonu görülmüştür. Airspace alanlarında dilatasyon fokal bal peteği fibrozisi olarak gözlenmiştir. Az sayıda vakaya rağmen, hastalık süresi ile interstisyel fibrozis derecesi arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır. Sonuçlar, bu mortal vakalarda görülen pulmoner fibrozun önceden var olan akciğer lezyonlarından ziyade SARS ile ilişkili olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (24). Takip radyolojik çalışmaları, hayatta kalan hastaların %62'sinde pulmoner fibroz olduğunu göstermiştir. Bu nedenle, en azından ciddi SARS hastalarında, pulmoner fibroz gelişiminin nispeten hızlı olması mümkündür. Bununla birlikte, birçok hastanın hastalık sırasında solunum fonksiyonları ciddi şekilde bozulduğundan ve ventilasyon veya oksijen takviyesi gerektirdiğinden, pulmoner fibroze neden olan faktörler spekülatif olarak kalmıştır (24).

Tüm bu olası mekanizmalarla birlikte hem humoral bağışıklık hem de hücrel bağışıklık, virüsleri ortadan kaldırmak için birlikte çalışır. Virüs akciğerlere girdikten sonra, alveoler makrofajlar toll benzeri reseptörler ile T helper (Th) hücreleri aktive eder.

Th hücreleri iki alt grup Th1 ve Th2'den oluşur. Antiviral immünitede Th1 hücreler pro-enflamatuar sitokinler (IFN- γ , IL-2, TNF- α , GM-CSF) ile rol alır. Th2; IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13 vb. sitokinlerle anti-enflamatuar etkileri vardır. IL-4, IL-6 ve IL-13 gibi sitokinler, B lenfositlerini immünglobülin üretmesi

ve fibroblastları kollajen sentezlemesi için uyarır. Bu nedenle, Th2 yüksekliği, pulmoner fibrozisi tetikleyen önemli bir faktördür (25). Normal şartlarda Th1 ve Th2 birbirlerini antagonize ederek dengeli bir durum oluşturur. Viral yükün artması ile bu denge Th2 lehine bozulur ve doku hasarı fibrozis ile telafi edilir. COVID-19 hastalarında buna benzer bir mekanizma ile pulmoner fibrozis önemli ölçüde artıyor olabilir (25,26).

Yeni koronavirüsün vücut üzerindeki etkisi, esas olarak, virüs istilasının neden olduğu anormal bağışıklık tepkisi ve bunun sonucunda vücut tarafından üretilen sitokinlerin oranının dengesizliğidir. Bu süreçte akciğer epitel hücreleri ve alveoler mikrovasküler endotel hücreleri, inflamatuvar mediyatörlerin saldırdığı hedef organlar haline gelir ve ARDS'nin karakteristik hasarına neden olur (27) İlk olarak, vasküler endotel hücre hasarı ve inflamatuvar mediyatörlerin aktivasyonu sonrası vazokonstriksiyon, vasküler geçirgenlikte artış, kan ve inflamatuvar faktörlerin sızması gerçekleşir (28). Sızıntı yapan protein açısından zengin sıvılar alveollere girer ve interstisyel ve alveoler ödeme neden olur, alveolar epitel bariyerinin geçirgenliğini yok eder ve alveolar sürfaktanı azaltarak ateletaziye yol açar. Sonuçta akciğer epitel hücreleri ve vasküler endotel hücreleri büyük ölçüde tahrip olur. İkincisi, doku iskemisi ve hipoksi akciğer hasarını şiddetlendirir. Bu da akciğer iskemisini ve hipoksiyi şiddetlendiren azalmış oksijen difüzyonu ve bozulmuş ventilasyon / perfüzyon oranına yol açar. Bu nedenle, şiddetli COVID-19'lu hastalar genellikle progresif hipoksemi gösterir. Hipoksik ortamın epitelyal mezenkimal transformasyon yoluyla fibrozisin ilerlemesini de destekleyebileceği bildirilmiştir (28). Ayrıca, hipoksik durum sadece doğrudan akciğer dokusu hasarına neden olmakla kalmaz, aynı zamanda inflamasyonu ve oksidatif stresi de şiddetlendirir. Ek olarak, mekanik ventilasyon vücutta lokal inflamatuvar faktörlerin salınmasını artırır ve mekanik stres de inflamatuvar

süreç yoluyla ikincil akciğer hasarına neden olabilir. Yukarıdaki mekanizma durum iyileşmeden önce sürekli akciğer hasarına neden olur, ARDS'nin orta ve geç evrelerinde akciğer dokusu hasar onarım mekanizması başlar ve fibrozis oluşur (26).

COVID-19' u tedavi ederken pulmoner fibrozisi önlemek ve tedavi etmek de hedeflerden biri olabilir. Sitokin fırtınasının vücuda verdiği zararı engellemek ve inflamatuvar faktörleri ortadan kaldırmak amacıyla sitokin inhibitör ilaçlar, plazma replasmanı ve kan / plazma filtrasyonu gibi tedaviler ağır hastalar için kullanılabilir. Tocilizumab, IL-6 reseptörüne yönelik bir antikör olup klinik çalışma kapsamında bu hastalarda kullanılabilir. Pirfenidon ve nintedanib şu anda idiopatik pulmoner fibrozis (IPF) tedavisi için küresel olarak onaylanan ilaçlardır. COVID-19'un indüklediği pulmoner fibroziste kullanımları ile ilgili herhangi bir bilgi yoktur (26). SARS tedavisi deneyimine dayanarak antiviral ajanların kullanımı da klinik çalışmalar kapsamında bu hastalarda kullanılabilir. Mezenkimal kök hücreler (MKH), çok yönlü farklılaşma potansiyeline sahip kök hücrelerdir, hasarlı alveoler epitelini onarabilir, pulmoner fibrozu inhibe edebilir ve anormal immünite tepkilerini düzenleyebilirler. Akciğerlere yerleştirildikten sonra MKH, pulmoner vasküler endotel hücrelerine ve alveol epitel hücrelerine farklılaşır (26). Vasküler endotel hücreler, alveoler sürfaktan salgılanmasını artırır ve alveolar-epitelyal hücrelerin onarımını başlatır. Ayrıca kollajen oluşumunu azaltır ve *transforming growth factor* ifadesini azaltarak pulmoner fibrozisi azaltır (30). Günümüzde, ARDS tedavisinde MKH'nin etkinliği doğrulanmıştır, bu da ağır COVID-19 olgularının tedavisi ve pulmoner fibrozun önlenmesi için iyi bir uygulama olabilir. Akciğer transplantasyonu şu anda pulmoner fibrozisli hastaların sağ kalım oranını artırabilen tek tedavi modalitesi olup yine komplike COVID-19 vakalarında terminal dönemde akılda bulundurulması gereken bir tedavi alternatifidir (26,29).

COVID-19 pandemisinde interstisyel akciğer hastalığının yönetimi için öneriler

İngiliz Toraks Derneği (British Thoracic Society (BTS)) Mart 2020'de yayınladığı dökümanla pandemi sürecindeki interstisyel akciğer hastaları için tavsiyeler sunmuştur (31). Bu tavsiyeler genel olmakla birlikte hasta ve çalışan sağlığını korumaya yöneliktir, kişiye göre bireyselleştirilebilir. İntertisyel akciğer hastaları gerek yaş gerek aldıkları tedaviler nedeniyle 'yüksek riskli' grupta olup, hepsi için sosyal izolasyon ve evde çalışma önerilmektedir.

Bu dönemde solunum fonksiyon testi (SFT), bronkoskopi ve bilgisayarlı tomografi taraması gibi birçok test durdurulduğu için vizitlerin telefon ya da alternatif yüz yüze görüşme dışı yöntemlerle yapılması önerilmektedir. Kliniklere acil başvurması gereken hastalarda olası COVID-19 için semptom sorgulaması yapılmalı, şüpheli hastalar asla kliniğe kabul edilmemelidir ve gelen hastaların mutlaka girişte ateş ölçümü yapılmalıdır. Teletıp, sağlıkla ilgili hizmetlerin ve bilgilerin elektronik bilgi ve telekomünikasyon teknolojileri aracılığıyla dağıtılmasıdır. Hasta ve klinisyene temas, bakım, tavsiye, hatırlatmalar, eğitim, müdahale, izleme ve uzaktan kabul olanağı sağlar. Bunun ilk örneği olan SARS pandemisinde, Çin teletıp uygulamalarını kullanmaya çalışmış ve sonraki dönemde de sürdürmüştür (32). Diffüz parankimal akciğer hastalıklarında pandemi döneminde, teletıp uygulamaları tedavi süreci ve önlemler konusunda yardımcı olabilir. Bu şekilde hastane başvuruları ve dolaşımı ile bulaş riski en aza inecektir. İdiopatik pulmoner fibrozis (İPF) hastalarında anti-fibrotik ilaç kullanımı COVID-19 için ek risk oluşturmamaktadır, mümkünse ilaçlara devam edilmelidir. İlaçların temini hastaneden eve teslimat şeklinde ya da risk taşımayan yakınlarının yardımıyla yapılmalıdır. Yan etki açısından kan tetkiklerine devam edilmelidir, edilemiyorsa risk değerlendirmesi yapıp hasta bazlı karar verilmelidir. SFT kontrolleri kesinlikle yapılmamalıdır.

Klinikte yapılacak kontroller 4-6 ay ertelenebilir. Anti-fibrotik kullanan İPF hastalarında COVID-19 tanısı konulması durumunda ilaçlar 4-8 hafta kesilebilir önerisinde bulunulmuştur (31). Fakat progresif bir hastalıkla karşı karşıya olduğumuz ve kesilmesi durumunda alevlenme olabileceği göz önünde bulundurularak ilaç kullanımına devam edilmesi daha uygun olacaktır. İlaçlar karaciğer enzimlerini yükseltebilir ve kreatinin klirensi 30 ml/dk altında ise önerilmez. Yeni tanı almış İPF hastalarında son 6 ay içinde yapılmış SFT mevcutsa ve FVC (%50-80) kriterleri karşılıyorsa anti-fibrotik ilaçlara telefon görüşmesi yoluyla da başlanabilir. SFT mevcut değilse ya da eski FVC değerleri kriterlere uygun değilse olası COVID-19 semptomu göstermeyen hastalara SFT yapılabilir. Son 6 hafta için herhangi bir sebeple bakılmış kan sonuçları olması yeterlidir. İlaç başladıktan sonra hastaların kan takipleri yapılmalıdır, ancak salgın ilerlese bu durum zorlaşabilir. İmmünsüpresif tedavi alan hastalarda tedavinin kesilmesi mevcut hastalığın bulgularını şiddetlendirebilir. Bu nedenle sosyal izolasyona uyulması şarttır. Hastalarda enfeksiyon bulguları olmadığı, kan takiplerine ve yan etki izlemelerine devam edilebildiği sürece ilaçlar kullanılmalı, ancak mümkün olabildiğince en düşük dozda devam edilmelidir. Alt solunum yolu enfeksiyonu belirti ve bulguları gelişmez erken tıbbi yardım alınmalıdır ve geniş spektrumlu antibiyotikler başlanmalıdır. Hastaneye yatırılan hastalarda enfeksiyon süresince ve iyileştikten sonraki 2 hafta boyunca, hatta gerektiğinde daha uzun süre immünsüpresif tedaviye ara vermek gerekebilir. Hastalar iyi değerlendirilmelidir ve hasta tolere edebilecekse immünsüpresif ilaç dozu (özellikle prednizolon) düşürülebilir, hatta uygunsa ilaçlar kesilebilir. Pandemi süreci uzarsa kan tetkiklerinin yapılması zorlaşabilir.

Vaka bazlı düşünerek birkaç ay süreyle tedavi prednizolona çevrilip (kontrol sağlanan en düşük dozda); mycophenolate mofetil (MMF), methotrexate (MTX) gibi 2. basamak ilaçlar kesilebilir. İmmünsüpresif tedavi alsın ya da almasın uzun süreli lenfositopeni sarkoidoz hastalarında sıktır ve özel bir risk oluşturmaz. Lenfositopeni varlığı bu hastalarda immünsüpresif tedavinin değiştirilmesini gerektirmez.

Hızlı ilerlemeyen İAH'ında (kronik hipersensitivite pnömonisi gibi) yeni başlanacak bir immünsüpresif tedavi pandemi süresince mümkünse ertelenmeli, başlanması gerekiyorsa 20 mg ya da daha düşük dozlarda prednizolon tedavisi başlanmalıdır. Yüksek doz steroidler olası bir COVID-19 enfeksiyonu durumunda kötü prognoza neden olabilir. Kan tetkikleri zor takip edilebileceği için MTX gibi 2. basamak ilaçların başlanması pandemi sonuna ertelenebilir.

Hızlı ilerleyen İAH'ında (vaskülit, bağ dokusu hastalığı ilişkili İAH gibi) ise tedavi başlanabilir, steroid tedavisi yeterli gelmezse intravenöz siklofosfamid eklenebilir. Rituksimab tedavisi mümkünse pandemi sonuna kadar ertelenmelidir.

İntravenöz rejim uygulanan hastalarda profilaktik antibiyotik kullanılması önerilir.

Uzun süreli steroid kullanan hastalarda adrenal kriz riski olursa kademeli olarak doz arttırılmalı ve bulgular düzelince doz tekrar kademeli olarak azaltılmalıdır. Devam eden klinik çalışmalar için hastaların viziti olabildiğince uzaktan yapılmalı, çalışmada kullanılan ilaçlar kurye ile eve ulaştırılmalı, yan etki takibi yapılamayacaksa çalışmalara ara verilmelidir. Hastaların kliniğe başvurması gereken çalışmalara devam edilmesi gerekiyorsa COVID-19 belirtileri mutlaka sorgulanmalı ve rutin vizitlerde SFT yapılmamalıdır. ARDS, genetik yatkınlıkla birlikte fibrozis gelişimini arttırdığı bilinen bir faktördür. COVID-19 nedeniyle çok sayıda ARDS hastası olacağı düşünülürse, pandemi sonrasında İAH ile ilgilenen kliniklerin yeni vakalar nedeniyle iş yükleri artabilir. Bu nedenle pandemi sonrası hizmet planlamaları yapılmalıdır.

Bu öneriler COVID-19 pandemisi süresince İAH hastalarına yaklaşımda klinisyenlere yardımcı olmak için hazırlanmıştır. Hızlı değişim ve bilgi akışının olduğu bu dönemde konuyla ilgili bilgiler de düzenli olarak güncellenecektir.

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)[2020-04-10]. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200314-sitrep-81-covid-19.pdf?sfvrsn=dcd46351_2.
3. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol* 2017;39:529-539.
4. Hosseiny M, Kooraki S, Gholamrezanezhad A, Reddy S, Myers L. Radiology perspective of coronavirus disease 2019 (COVID-19): Lessons from Severe Acute Respiratory Syndrome and Middle East Respiratory Syndrome. *AJR Am J Roentgenol* 2020;1-5.
5. 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;19:181-193.
6. Chu CM, Poon LL, Cheng VC, Chan KS, Hung IFN, Wong MML, et al. Initial viral load and the outcomes of SARS. *CMAJ* 2004;171:1349-1352.
7. Ng ML, Tan SH, See EE, Ooi EE, Ling AE. Proliferative growth of SARS coronavirus in Vero E6 cells. *J Gen Virol* 2003;84:3291-3303.
8. Oh MD, Park WB, Choe PG, Choi SJ, Kim JI, Chae J, et al. Viral load kinetics of MERS coronavirus infection. *N Engl J Med* 2016;375:1303-1305.
9. Nicholls JM, Poon LL, Lee KC, Ng WF, Lai ST, Leung CY, et al. Lung pathology of fatal severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003;361:1773-1778.
10. Herold S, Steinmueller M, von Wulffen W, Cakarova L, Pinto R, Pleschka S, et al. Lung epithelial apoptosis in influenza virüs pneumonia: the role of macrophage-expressed TNF-related apoptosis-inducing ligand. *J Exp Med* 2008;205:3065-3077.
11. Högnér K, Wolff T, Pleschka S, Plog S, Gruber AD, Kalinke U, et al. Macrophage-expressed IFN-beta contributes to apoptotic alveolar epithelial cell injury in severe influenza virus pneumonia. *PLoS Pathog* 2013 9:e1003188.
12. Rodrigue-Gervais IG, Labbé K, Dagenais M, Dupaul-Chicoine J, Champagne C, Morizot A, et al. Cellular inhibitor of apoptosis protein cIAP2 protects against pulmonary tissue necrosis during influenza virus infection to promote host survival. *Cell Host Microbe* 2014;15:23-35.
13. Zhao J, Zhao J, Perlman S. T cell responses are required for protection from clinical disease and for virus clearance in severe acute respiratory syndrome coronavirus-infected mice. *J Virol* 2010;84:9318-9325.

14. Kim KD, Zhao J, Auh S, Yang X, Du P, Tang H, et al. Adaptive immune cells temper initial innate responses. *Nat Med* 2007;13:1248–1252.
15. Palm NW, Medzhitov R. Not so fast: adaptive suppression of innate immunity. *Nat Med* 2007;13:1142–1144.
16. Zhao J, Zhao J, Legge K, Perlman S. Age-related increases in PGD(2) expression impair respiratory DC migration, resulting in diminished T cell responses upon respiratory virus infection in mice. *J Clin Invest* 2011;121:4921–4930.
17. Frieman MB, Chen J, Morrison TE, Whitmore A, Funkhouser W, Ward JM, et al. SARS-CoV pathogenesis is regulated by a STAT1 dependent but a type I, II and III interferon receptor independent mechanism. *PLoS Pathog* 2010;6:e1000849.
18. Zornetzer GA, Frieman MB, Rosenzweig E, Korth MJ, Page C, Baric RS, et al. Transcriptomic analysis reveals a mechanism for a profibrotic phenotype in STAT1 knockout mice during severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *J Virol* 2010;84:11297–11309.
19. Cameron MJ, Bermejo-Martin JF, Danesh A, Muller MP, Kelvin DJ. Human immunopathogenesis of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Virus Res* 2008; 133:13–19.
20. Lew TW, Kwek TK, Tai D, Earnest A, Loo S, Singh K, et al. Acute respiratory distress syndrome in critically ill patients with severe acute respiratory syndrome. *JAMA* 2003;290:374–380.
21. Jiang Y, Xu J, Zhou C, Wu Z, Zhong S, Liu J, et al. Characterization of cytokine/chemokine profiles of severe acute respiratory syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:850–857.
22. Reghunathan R, Jayapal M, Hsu LY, Chng HH, Tai D, Leung BP, et al. Expression profile of immune response genes in patients with Severe Acute Respiratory Syndrome. *BMC Immunol* 2005;6:2.
23. Tse GM, To KF, Chan PK, Lo AW, Ng KC, Wu A, et al. Pulmonary pathological features in coronavirus associated severe acute respiratory syndrome (SARS). *J Clin Pathol* 2004;57:260–265.
24. Antonio GE, Wong KT, Hui DS, Wu A, Lee N, Yuen EH, et al. Thin-section CT in patients with severe acute respiratory syndrome following hospital discharge: preliminary experience. *Radiology* 2003;228:810–815.
25. Tatura AL, Baric RS. SARS coronavirus pathogenesis: host innate immune responses and viral antagonism of interferon. *Curr Opin Virol* 2012;2:264-275.
26. Wang J, Wang BJ, Yang JC, Wang MY, Chen C, Luo GX, et al. Advances in the research of mechanism of pulmonary fibrosis induced by Corona Virus Disease 2019 and the corresponding therapeutic measures. *Zhonghua Shao Shang Za Zh.* 2020 Mar 16;36:E006.

27. Han SH, Mallampalli RK. The acute respiratory distress syndrome: from mechanism to translation. *J Immunol* 2015;194:855-860.
28. Lin YT, Wu KJ. Epigenetic regulation of epithelial-mesenchymal transition: focusing on hypoxia and TGF- β signaling. *J Biomed Sci* 2020;27:39.
29. Jahn A, Rio C, Montes A. Characterization of mesenchymal stem cells obtained from human lungs with and without idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2019;54: PA1281.
30. Horie S, Gonzalez HE, Laffey JG, Masterson CH. Cell therapy in acute respiratory distress syndrome. *J Thorac Dis* 2018;10:5607–5620.
31. British Thoracic Society Advice for Managing Interstitial Lung Disease Patients during COVID-19 pandemic. <https://www.brit-thoracic.org.uk/media/455101/bts-management-advice-for-ild-patients-v10-23-march-2020.pdf>
32. Zhao J, Zhang Z, Guo H, Li Y, Xue W, Ren L, et al. E-health in China: challenges, initial directions, and experience. *Telemed J E Health* 2010;16:344–349.

Koagülopati ve COVID-19

Onur Yazıcı¹, Fulsen Bozkuş², Nilgün Demirci³, Pınar Yıldız Gülhan⁴, Funda Coşkun⁵

TÜSAD DPAH-PVH Çalışma Grubu

¹Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Aydın

²Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Kahramanmaraş

³Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

⁴Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Düzce

⁵Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa

Özet

Severe Acute Respiratory Syndrome-coronavirus-2 (SARS-CoV-2)'nin neden olduğu *Coronavirus disease-19* (COVID-19) küresel halk sağlığı sorunu olarak potansiyel ölümcül bir hastalıktır. Mortalitede birçok mekanizma yer alabilir. Bunlardan biri SARS-COV2'nin neden olduğu koagülopati ile yaygın damar içi pıhtılaşmadır. Hastalarda görülen koagülasyon bozukluğu tedavinin zorluğunu daha da artırır ve buna bağlı olarak mortalite oranı artar. Bu yazının amacı COVID-19'da koagülopatinin olası mekanizmalarını güncel literatür bilgileri ışığında gözden geçirmektir.

Severe Acute Respiratory Syndrome-coronavirus-2 (SARS-CoV-2)'nin neden olduğu *Coronavirus disease-19 (COVID-19)* pandemisi tüm dünyayı saran önemli bir tehdit haline gelmiştir. Mortalite ile ilişkili önemli faktörlerden biri hiperkoagülasyon olup bu yazıda olası mekanizmalardan bahsedilecektir. Son çalışmalarda belirtildiği gibi, şiddetli COVID-19 enfeksiyonu genellikle koagülopati ile komplikedir ve ölümlerin çoğunda *disseminated intravascular coagulation (DIC)* olabilmektedir (1-3). Virüs enfeksiyonu ve solunumsal disfonksiyon kanıtları nedeniyle, şiddetli COVID-19 hastalarının çoğu sepsis için Üçüncü Uluslararası Konsensüs Tanımlarını (sepsis-3) karşılamaktadır (4). Ek olarak, uzun süreli yatak istirahati ve muhtemelen hormon tedavisi gören şiddetli COVID-19'da venöz tromboembolizm (VTE) riski artmaktadır. Bu nedenlerden ötürü, şiddetli COVID-19'lu hastalar için antikoagülanların (heparin gibi) aktif olarak uygulanması, bazı uzmanlar tarafından önerilmiştir (5). *The International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH)*, sepsis ile ilişkili DIC'in *sepsis-induced coagulopathy (SIC)* adı verilen, daha önceki bir evresini tanımlayan yeni bir kategori önermiştir (6). SIC'nin tanı kriterlerini karşılayan hastaların antikoagülan tedaviden yararlandığı doğrulanmıştır (7). Şiddetli COVID-19 hastalarında sıklıkla koagülasyon bozukluğu vardır ve mevcut veriler yüksek D-dimer düzeyinin sık görülen bir laboratuvar anormalliyi olduğunu ve mortalite ile ilişkili olduğunu göstermektedir (1,3). Hastalarda görülen koagülasyon bozukluğu tedavinin zorluğunu daha da artırır ve buna bağlı olarak mortalite oranı artar.

Zhang ve ark.'nın çalışmasında COVID-19 ve şiddetli iskemisi olan 7 hastanın klinik verileri rapor edilmiştir. Çalışmanın sonuçları, COVID-19'lu kritik hastaların hiperkoagülabilitate durumunun acil bakıma ihtiyacı olduğunu ve ekstremitte iskemisinin kötü prognoz ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir (8). Bu tür hastalarla nasıl başa çıkılacağı ile

ilgili hala klinik deneyim eksikliği vardır. Bu hastalara uygulanacak antikoagülasyon tedavisi hastalığın kötüleşmesini geciktirebilir ve primer hastalığın tedavisi için zaman kazandırabilir. Bu çalışmadaki 7 hastanın hepsinde yüksek miyokardiyal hasar belirteçleri ile birlikte önemli uzuv iskemisi vardı ve bu da in vivo bariz mikrodolaşım bozuklukları olduğunu düşündürmüştür. Hastalarda D-dimer, fibrin yıkım ürünleri, vb.'nin iskemide durumunda önemli ölçüde artması vücutta çok sayıda mikro trombozu desteklemiştir. Bu durum artmış fibrinojen gibi diğer laboratuvar parametreleriyle birleştirildiğinde bu hasta grubunun hiperkoagülabilitateye eğilimi olduğunu düşündürmüştür (8).

JAMA tarafından yayınlanan retrospektif bir çalışmada, 138 hastanın D-dimer düzeylerinin yoğun bakım ünitesi (YBÜ) gereken hastalar ile gerekmeyen hastalar arasında anlamlı derecede farklı olduğu gösterilmiştir (414 mg / L vs. 166 mg / L) (9). Wuhan Tongji Hastanesi'nden alınan raporlar ayrıca yüksek D-dimer ve fibrin yıkım ürünlerinin ölüm sonuçları ile ilişkili olduğunu göstermektedir (0,61 µg / ml'ye karşı 2,12 µg / ml) (1).

D-dimerin önemli düzeyde artışının vücutta çok sayıda mikrotrombüs oluşumu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Yakın zamanda yayınlanan otopsi sonuçlarında vasküler konjesyon ve alveoler septumda ödem, mononükleer ve lenfosit infiltrasyonu, küçük damar ve kapillerlerde trombüs, kardiyovasküler sistemde vasküler endotelial ve intimal hasarlanma, karaciğer portal bölgesinde mikrotrombus gösterilmiş olup bu durum COVID-19'un çoklu organ trombozu olaylarına neden olabileceğini göstermektedir (9,11).

Yukarıdaki sonuçlar, COVID-19'un pıhtılaşma sistemini yoğun bir şekilde aktive ederek ve organ iskemisini şiddetlendirerek çok sayıda mikro tromboza neden olabileceğini göstermektedir. COVID-19'un neden olduğu hiperkoagülabilitate durumu

hakkında az sayıda çalışma vardır. Deneyimler daha çok SARS, MERS ve influenza virüsü ile ilgili araştırmalardan gelmektedir.

Hiper koagülabilité mekanizmaları

Viral enfeksiyon ve inflamatuvar fırtına (sitokin fırtınası) kaynaklı DIC

SARS-CoV-2 proteini insan hücrelerini *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2) yoluyla enfekte eder. ACE2, alveolar epitel hücrelerinde, büyük ve küçük arteriyel endotelial hücrelerde, ince bağırsak epitel hücrelerinde, immün dokularında vb. bulunur (12). SARS-CoV-2, vasküler endotelial hücrelere doğrudan saldırabilir ve vasküler endotelial hasardan sonra pıhtılaşma sistemini aktive edebilir. SARS-CoV-2 vücuda girdikten sonra virüsü temizlemek için doğal bağışıklık sistemini aktive edebilir. Ancak aşırı aktivasyon sitokin fırtınalarına neden olabilir, mikrovasküler sisteme zarar verebilir, fibrinoliz ve antikoagülasyon sistemlerini inhibe ederken pıhtılaşma sistemini aktive edebilir. IL-6, SARS-CoV-2 tarafından indüklenen sitokin fırtınasında önemli bir faktördür ve IL-6, karaciğeri daha fazla trombopoetin ve fibrinojen üretmek için uyarır (13).

Viral enfeksiyonun antifosfolipid sendromunu indüklemesi

Antiphospholipid syndrome (APS), antifosfolipid antikorlarının aracılık ettiği bir dizi endotel hasarı, trombosit aktivasyonu ve tromboz sendromudur ve bazı hastalar *catastrophic* APS (CAPS) olarak ortaya çıkabilir. CAPS ve DIC, klinik bulgularda birçok örtüşmeye sahiptir ve ayırıcı tanıyı zorlaştırır. APS daha çok hiperkoagülabilité eğilimi ile kendini gösterir, anormal pıhtılaşma işlevi belirgin değildir ve kapsamlı hipokoagülasyon aşaması nadirdir. Tanım esas olarak antifosfolipid antikorlarının ölçümüne bağlıdır. Birkaç literatür, hepatit C virüsü, insan immün yetmezlik virüsü, parvovirüs B19, influenza virüsü gibi viral enfeksiyonların CAPS'a neden olabileceğini bildirmiştir (14). 2013'teki bir olgu sunumu, H1N1 virüsünün

CAPS ile indüklendiğini ve ekstremité iskemisinin bu çalışmadaki hastalara çok benzer olduğunu göstermiştir (15). Enfeksiyona bağlı APS mekanizması moleküler simülasyonla ilişkili olabilir. Viral proteinin yapısı, vücudun kendi proteininin yapısına benzer, bu da otoantikorların üretimini indükler (8).

Diğer faktörler

İskemi-hipoksi-reperfüzyon hasarı ve ilaçlara bağlı hiperkoagülasyon durumu gibi diğer faktörler koronavirüs enfeksiyonu sırasında olabilir. Şiddetli COVID-19'da bulunan hipoksi, sadece kan viskozitesini arttırmakla kalmaz, aynı zamanda hipoksiye bağlı transkripsiyon faktörüne bağlı bir sinyalleşme yolu ile trombozu uyarır (16). Son zamanlarda kritik COVID-19'lu hastaların pulmoner küçük damarlarında oklüzyon ve mikro tromboz oluşumu bildirilmiştir (17). Bu nedenle, Çin'de şiddetli COVID-19'da antikoagülan tedavinin erken uygulanması önerilmiştir (5). Tang ve ark.'nın çalışmalarında heparin kullananlar ve kullanmayanlar arasındaki 28 günlük mortalite karşılaştırılmış, heparin kullananların mortalitesi, kullanmayanlara göre daha düşük saptanmıştır (SIC skoru ≥ 4 veya D-dimer > 3.0 ug / mL olan hastalarda). Heparin tedavisinin, koagülopatili ciddi COVID-19 hastalarında daha iyi prognoz ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (18). Bir diğer olası faktör hareketsizlik yani hastanede yatmakla ilişkili olarak gelişen stazdır. Hastaneyle ilişkili VTE hastanede ve taburcu olduktan sonra 90 güne kadar oluşan VTE'yi içerir. COVID-19 ile enfekte hastalarda, özellikle yoğun bakımda immobilize olduklarında, hastaneyle ilişkili VTE riski artar. Şu halde, COVID-19 nedeniyle hastanede yatan hastaların yüksek D dimer ve fibrin yıkım ürünleri kötü prognozla ilişkili olabilir (19).

Trombosit sayısındaki düşüş ve PT uzaması mortalite artışı ile ilişkili olduğundan ve sepsiste hipofibrinojenemi yaygın olmadığından, ISTH antikoagülan tedaviye rehberlik etmek için SIC kriterlerini

geliştirdiğinden, bu basit skorun faydasını daha önce doğrulamıştır (7).

Sonuç olarak, yüksek D dimer ve fibrin yıkım ürünleri kötü prognozla ilişkilidir. Eldeki verilere göre, COVID-19 hastalarını takip ederken, kritik hastalarda tanı konulması ile

birlikte koagülopati izlemi yapılmalı, 1-2 günde bir trombosit, PT ve aPTT, Fibrinojen ve D-Dimer izlemi başlatılmalıdır. Tüm COVID-19 hastalarına tromboz profilaksisi ve hekimin uygun gördüğü hastalara anti-agregan uygulanmalıdır (20).

Tablo 1. COVID-19'lu hastalarda koagülopati tedavisi.

D –dimer <1000ng/ml olan hastalarda tromboz profilaksisi

- CrCl >: 30ml/dak: BMI <40kg/m²: Enoksaparin 40mg/gün
BMI > 40/kg/m²: Enoksaparin 40mg 2x1 SC
- CrCl < 30ml/dak: Standart heparin 5000 U SC 2x1 veya 3 x1 veya
Doz azaltılmış düşük molekül ağırlıklı heparin önerilir

D-dimer >1000ng/ml veya ağır hastalık hali olan hastalar

- Enoksaparin: 0.5mg/kg 12 saatte bir SC
- CrCl < 30ml/dak: Standart heparin 5000 U SC 2x1 veya 3 x1 veya
doz azaltılmış düşük molekül ağırlıklı heparin önerilir

Kaynaklar

1. 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;395:507-513.
2. 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.
3. 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;18:844–847.
4. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315:801–810.
5. Shanghai Clinical Treatment Expert Group for COVID-19. Comprehensive treatment and management of coronavirus disease 2019: expert consensus statement from Shanghai (in Chinese). *Chin J Infect* 2020, 38 [published online ahead of print].
6. Iba T, Levy JH, Warkentin TE, Thachil J, van der Poll T, Levi M, et al. Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost* 2019;17:1989–1994.
7. Iba T, Nisio MD, Levy JH, Kitamura N, Thachil J. New criteria for sepsis-induced coagulopathy (SIC) following the revised sepsis definition: a retrospective analysis of a nationwide survey. *BMJ Open* 2017;7:e017046
8. Zhang Y, Cao W, Xiao M, Li YJ, Yang Y, Zhao J, et al. Clinical and coagulation characteristics of 7 patients with critical COVID-2019 pneumonia and acro-ischemia. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi* 2020;41:E006.
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;323:1061-1069.
10. Liu J, Li S, Liu J, Liang B, Wang X, Wang H, et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *medRxiv* 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.16.20023671>.
11. Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, Li G, Brown Q, Heide RSV. Pulmonary and Cardiac Pathology in Covid-19: The First Autopsy Series from New Orleans. *medRxiv* 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.06.20050575>
12. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: An analysis based on decade-long structural studies of SARS. *J Virol* 2020;94:e00127-20.
13. Zhou Y, Fu B, Zheng X, Wang D, Zhao C, Qi Y, et al. Aberrant pathogenic GM-CSF+ T cells and inflammatory CD14+CD16+ monocytes in severe pulmonary syndrome patients of a new coronavirus. *bioRxiv* 2020. doi: 10.1101/2020.02.12.945576.

14. Mendoza-Pinto C, Garcıa-Carrasco M, Cervera R. Role of Infectious Diseases in the Antiphospholipid Syndrome (Including Its Catastrophic Variant). *Curr Rheumatol Rep* 2018;20:62.
15. Durkin ML, Marchese D, Robinson MD, Ramgopal M. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS) induced by influenza A virus subtype H1N1. *BMJ Case Rep* 2013: bcr2013200474.
16. Gupta N, Zhao YY, Evans CE. The stimulation of thrombosis by hypoxia. *Thromb Res* 2019;181:77–83.
17. Luo W, Yu H, Gou J, Li X, Sun Y, Li J, et al. Clinical Pathology of Critical Patient with Novel Coronavirus Pneumonia (COVID-19). Preprints 2020, 2020020407.
18. 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;10.1111/jth.14817.
19. Darzi AJ, Karam SG, Charide R, Etxeandia II, Cushman M, Gould MK, et. Prognostic factors for VTE and bleeding in hospitalized medical patients: a systematic review and meta-analysis. *Blood* 2020;blood.2019003603.
20. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Mıdırlığı COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Rehberi. 12 Nisan 2020, 64-68.

Akciğer Kanseri ve COVID-19

Celal Satıcı ¹, Pınar Akın Kabalak ², Ufuk Yılmaz ³

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

² Sağlık Bilimleri Üniversitesi Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

³ Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi, İzmir

Özet

Kanser tanılı hastalar, immünsupresif olmaları nedeniyle viral salgınlar sırasında enfeksiyonlara karşı daha hassastırlar. Ayrıca *Severe Acute Respiratory Syndrome-coronavirus-2* (SARS-CoV-2) ile enfekte olan kanser hastalarında mortalite daha yüksek bulunmuştur. Akciğer kanserli hastalar için tanı, evreleme ve tedaviyi içeren bir süreci yönetmek bir sorundur. *Coronavirus disease-19* (COVID-19) ile akciğer kanserinin klinik semptomlarının karıştırılması kolaydır, bu da ayırıcı tanıyı zorlaştırır. Kanser tanılı hastaların evde yönetimi teşvik edilmelidir. Bu ev ziyaretlerini, teletıp ve telefon görüşmeleri ile değiştirmenin yanı sıra, intravenöz ilaçların mümkün olduğunca oral ilaçlarla değiştirilmesini ve intravenöz ve subkutan anti-tümör ajanların evde uygulanmasını sağlayacak alt yapı ve koordinasyonu içerir. Salgın için görevlendirilmemiş merkezlere öncelik verilerek, hekimler arasında konsültasyon online olarak yapılmalı ve hastaların tanı ve tedavi süreçleri virüs bulaşma riskini en aza indirecek şekilde sürdürülmelidir. Hastalar koronavirüs pandemisi sırasında anti-tümör tedavisi için klinik durum, kanser evresi ve şüpheli veya onaylanmış COVID-19 enfeksiyonu durumu dikkate alınarak değerlendirilmelidir.

Akciğer kanseri hastalarında COVID-19 neden büyük bir endişe kaynağıdır?

Coronavirus disease-19 (COVID-19), patojeni *Severe Acute Respiratory Syndrome-coronavirus-2* (SARS-CoV-2) olan, küresel halk sağlığı için hızla gelişen bir sorundur.

Bulaşıcı hastalıkların yayılması; enfeksiyon kaynakları, bulaşma yolları ve duyarlı konakların olması koşulunda gerçekleşebilir. İnsandan insana bulaş, primer bulaş yolu olarak kabul edilmektedir. Esas olarak damlacık yolu ve yakın temas yoluyla yayılır (1). Bununla birlikte nozokomiyal yayılım, COVID-19 için ciddi bir sorun teşkil etmektedir. Yakın tarihli bir retrospektif çalışma, toplam 1716 sağlık çalışanının enfekte olduğunu ve toplam vakaların % 3.84' ünü oluşturduğunu göstermiştir (2). Nozokomiyal enfeksiyonlar, sağlık sistemine aşırı yük bindirmiş, erken enfekte olmuş bireylerin acil tıbbi destek almasını engellemiş ve bu nedenle yüksek vaka ölüm oranı ile sonuçlanmıştır. Vuhan'da 1080 sağlık çalışanının enfekte olduğu rapor edildi ve bunun sonucunda Vuhan'da ölüm oranı en yüksek idi. Wang ve ark. COVID-19 tanılı 138 hastanın %41'inin hastane içi bulaşma ile enfekte olduğunu, %26'sının yoğun bakım ihtiyacı olduğu ve mortalitenin %4.3 olduğunu bildirmiştir (3).

Kritik hastalar için birçok solunum tedavisi (entübasyon, manuel ventilasyon, noninvasif mekanik ventilasyon, yüksek akış nazal kanül, bronkoskopi uygulaması, aspirasyon, hasta nakli, vb.) nozokomiyal bulaşma için yüksek risk faktörleri olarak kabul edilir (4). Öte yandan hastane içi bulaşın büyük bir kısmı, COVID-19 semptomları olmayan veya hafif semptomları olan ziyaretçiler ve klinisyenler arasındaki temaslar yoluyla meydana geldiği görülmüştür.

Bilindiği üzere, COVID-19 salgını meydana geldikten sonra, şüphelenilen enfeksiyon dışındaki hastaların hastane başvurularında önemli azalmalar olmuştur. Hem bulaşıcı ajana maruz kalma hem de enfekte olma kaygısı doğal olarak tüm hasta gruplarında sağlık kuruluşlarından kaçınma davranışını oluşturmuştur. Bu durum, akciğer kanseri şüphesi olan ve tedavi gören hastalarda hastane başvurularının azalmasına sebep olmuştur.

Vuhan'da yapılan bir çalışmada, COVID-19 enfeksiyonu olan ölümcül vakalarda erkeklerin baskın olduğu ve ortalama yaşın 65.8 olduğu ortaya konmuştur (5). Ayrıca küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) olan yaşlı hastaların (> 60 yaş) COVID-19 enfeksiyonu riski altında olduğu sonucuna varılmıştır (6). Bununla birlikte, akciğer kanseri sıklığının 6. dekatta ve erkek cinsiyetinde daha yüksek olduğunu bilmekteyiz (7). Bu iki ölümcül hastalık, benzer demografik özellikleri göz önüne alındığında, riskli popülasyonda beraber görülebilmektedir.

Kanser hastaları, immünsüpresyon nedeniyle viral salgın sırasında enfeksiyonlara daha duyarlıdır. İmmünsüpresif durumlara malignitenin kendisi ve antikanser tedavileri neden olmaktadır. Çin'den gelen bir raporda, 2015 kanser epidemiyolojisi istatistiklerine göre 1590 COVID-19 vakasının 18'inde (%1.13) kanser öyküsü saptanmış olup genel Çin nüfusundaki kanser insidansından (%0.29) daha yüksek olduğu görülmüştür. Malign tümör öyküsü olan hastalar arasında akciğer kanseri (5/18, %28) en sık görülen kanserdir (8,9). Bununla birlikte, ciddi komplikasyon riski, akciğer kanseri olan hastalar ile diğer kanser türleri arasında benzer bulunmuştur. COVID-19 tanısı konulduktan önceki 14 gün içinde anti-tümör tedavisi ve akciğer bilgisayarlı tomografi (BT) üzerinde yamalı konsolidasyon

olmasının, ciddi komplikasyon geliştirme riskini bağımsız olarak artırdığı görülmüştür (10). Ayrıca, COVID-19 salgını sırasında, kanser hastaları için en büyük risk, gerekli tıbbi hizmetleri alamamaktır. Tüm bu verilere dayanarak, COVID-19 ile enfekte olan kanser hastalarında mortalitenin daha yüksek olması beklenmektedir. Çin'de COVID-19 olan hastalar arasında mortalite tüm hastalarda %2.3 iken, kanser hastalarında % 5.6'ya ulaşmıştır (11).

Tanı

Salgın döneminde akciğer kanseri ön tanısı olan hastalarda tanı, evreleme ve tedaviyi içeren bir süreci yönetmek bir sorundur. COVID-19 hastaları ile akciğer kanseri hastalarının klinik semptomlarının benzer olması ayırıcı tanıda büyük zorluklar getirecektir. COVID-19 salgınında, doktorların ve hastaların birlikte nasıl çalışacağı hakkında birçok soru işareti bulunmaktadır. Birçok ülkede sağlık sisteminin başarısızlığı göz önüne alındığında, kanser hastalarını ayrı bir sağlık merkezinde değerlendirmenin güç olduğu anlaşılmıştır. Bu hastalara diğer COVID-19 pozitif hastalardan ve asemptomatik taşıyıcı olan sağlık hizmeti sağlayıcılarından virüs bulaşmasını önlemek için sıkı korumalar gereklidir. Bu bağlamda, hastane içi nakli en aza indirmek için, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından hazırlanmış tüm sağlık merkezlerinin dikkate alınması gereken bir rehber hazırlanmıştır (12).

Klinisyenlerin pratikte ele alınması gereken bir diğer sorun ayırıcı tanıdır. Çünkü öksürük, yorgunluk, nefes darlığı ve ateş hem akciğer kanseri hem de COVID-19 pnömonisi ile ilişkili semptomlardır. Dahası, radyolojik benzerlikler düşünüldüğünde kafa karıştırıcı bir örtüşme vardır. Toraks BT'de tek taraflı / bilateral düzensiz infiltratlar ile başvuran akciğer kanseri hastaları olduğu gözlemlenmiştir (13). Benzer şekilde, yeni koronavirus

ile ilgili hızlı gelişen literatür incelendiğinde en belirgin radyolojik özelliklerinin hızla ilerleyen bilateral yamalı infiltratlar ve buzlu cam dansiteleri olduğu görülmektedir (14). Bu nedenle, hastaların ayrıntılı epidemiyolojik öyküsünü ve klinik semptomlarını bilmek önemlidir. Bu pandemi sırasında yeni teşhis edilen akciğer kanseri hastaları için ayırıcı tanıda bir referans kaynağı olan "Yeni Koronavirüs Enfeksiyonu Pnömoni Tanı ve Tedavi Planı (Deneme Altıncı Baskı)" kullanılabilir (15). Kendi verileri biriktikçe her ülke, ülkemizde olduğu gibi hasta yaklaşımını da kendi kılavuzları ile güncelleyebilir (16). Ayrıntılı inceleme sonrası, gerekirse histopatolojik analizler ve pozitron emisyon tomografisi (PET) gibi diğer tanı yöntemleri uygulanmalıdır. Akciğer kanseri ön tanısı ile tetkik edilen ve COVID-19 şüphesi olan hastalarda virüsün erken teşhisi en önemli olan noktadır. Koronavirüs pandemisi, diğer kronik hastalıklar gibi akciğer kanserinin yönetiminde birçok kısıtlamaya yol açmıştır. Ülkelerin sağlık sistemlerinin yeterliliği ve yetenekleri de göz önünde bulundurularak teşhis süreçleri mümkün olduğunca geciktirilmemelidir. Salgın için sorumlu olmayan merkezlere öncelik verilerek, hekimler arasında konsültasyon çevrimiçi olarak yapılmalı ve virüslerin bulaşma riskini en aza indirecek şekilde hastaların tanı ve tedavi sürecine devam edilmelidir.

Salgın Sırasında Kanser Yönetimi

Salgın sırasında COVID-19'lu akciğer kanseri hastalarının yönetimi zordur. Malignite ve anti-tümöral tedaviye bağlı gelişen immünosüpresyon, ciddi COVID-19 komplikasyonlarına neden olabilir. Öte yandan, anti-tümöral tedavinin ertelenmesi de tümörün progresyonuna neden olabilir. Kanser hastalarının olabildiğince evde yönetimi teşvik edilmelidir. Teletıp ve hastane ziyaretlerinin yerine yapılacak olan telefon

görüşmelerinin yanı sıra intravenöz ilaçların mümkünse oral ilaçlar (kemoterapi ve hormon terapileri gibi) ile değiştirilmesi, intravenöz ve subkutan antikanser ajanların evde uygulanmasına izin vermek için uygun alt yapı ve koordinasyon oluşturulmalıdır. Uygulanması zor olmakla birlikte, uygun koşullar mevcutsa evde kemoterapi infüzyonu yapılabilir (17). Sitotoksik tedavilerden önce veya hematolojik komplikasyonları değerlendirmek için kan analizleri, mümkünse hastane ziyaretini en aza indirmek için evde elde edilebilir (18).

Akciğer kanseri hastalarında COVID-19'dan şüphelenilirse veya konfirme edilmişse, hasta salgın için özel olarak hazırlanan hastane bölümüne aktarılmalıdır (16). Bununla birlikte, yanlış negatif virüs tanısı olasılığı nedeniyle, yeni koronavirüs nükleik asidinin ilk tespiti negatifse ve klinik olarak göz ardı edilemezse, en az 24 saat sonra tekrar test edilmelidir (20). COVID-19 testleri ile birlikte, diğer viral / bakteriyel enfeksiyonlar, radyasyon pnömonisi, immünoterapi ilişkili pnömoni veya diğer etiyolojiler (tümör progresyonu, pulmoner emboli, kardiyak yetmezlik...) ayırıcı tanıda düşünülmelidir. SARS-CoV-2 ile enfekte olan akciğer kanseri hastaları iki haftalık klinik stabiliteden sonra tedavi açısından değerlendirilmelidir. COVID-19 hastalığı dışlanırsa diğer enfeksiyöz ajanlar için tedavilerin başlatılması geciktirilmemelidir.

Cerrahi Tedavinin Yönetimi

Kanser cerrahisi zamanlaması kritiktir ve akciğer kanseri hastalarında küratif cerrahi tedaviler erken evrelerde geciktirilmemelidir. Bununla birlikte her hastanın göğüs cerrahisi açısından kendi içinde değerlendirilmesi gerektiği unutmamalıdır. Ülkelerinin genel önleme ve kontrol planının gerekliliklerine göre, Çin'den göğüs cerrahisi için öneriler mevcuttur (21). Elbette bu öneriler

salgın durumundaki değişikliklere ve hastalık davranışı daha iyi anlaşıldıkça güncellenmelidir.

1- Hastanın COVID-19'u düşündürülen solunum yolu semptomları varsa mümkünse hasta hükümet tarafından pandemi merkezi olarak belirlenen bir hastanede değerlendirilmelidir. Mümkün değilse, hastalar ve ailelerinin temasından kaynaklanan çapraz enfeksiyonu en aza indirmek için hastalar yerel hastaneleri ziyaret etmeye teşvik edilmelidir.

2- PET-BT veya perkütan akciğer biyopsisi ile yapılan incelemelerden sonra lezyonlar ön planda benign olarak düşünülürse, hastaların elektif cerrahisinin 3 aya kadar ertelenmesi önerilir (Mümkünse salgın bittikten veya nispeten stabil olduktan sonra).

3- İlk muayenelerden sonra, lezyon santral yerleşimli ve malign ise, neo-adjuvan tedaviyi takiben nispeten daha stabil bir dönemde elektif operasyon tavsiye edilir.

4- Periferik malign lezyonlar için öneriler lezyonun büyüklüğüne bağlı olarak değişir. Çapı 3 cm'den büyük ise, cerrahi tedavi düşünülmelidir. Çapı ≤ 3 cm olan nodüller için kısa süreli (aylık) takip önerilir.

5- Akciğerlerdeki buzlu cam nodülleri (multiple buzlu cam nodüllerinde koronavirüs enfeksiyonunun ekarte edilmesi gerekir) için ameliyattan ziyade öncelikle takip önerilir. Buzlu cam nodüllerine salgın döneminde büyük önem verilmelidir, çünkü yeni koronavirüs pnömonisinin akciğerlerinin görüntüleme özellikleri buzlu cam benzeri değişikliklerdir. Koronavirüs pnömonisine sekonder gelişen akciğer değişikliklerini ekarte etmek için buzlu cam nodülleri en az 3 ay takip edilmelidir.

Özetle, Çin'den gelen bu raporlar göğüs cerrahisi hakkındaki önerileri 2 kategoriye ayırmaktadır:

Elektif cerrahi: En az 3 ay izlenebilecek olan lezyonlar [çapı 3 cm'den küçük buzlu cam nodülleri, benign olma olasılığı %70'den yüksek olan lezyonlar ve konservatif olarak izlenebilecek olan benign akciğer hastalıkları (bronşektazi cerrahisi...)] için planlanan cerrahiler olarak tanımlanır. Bu tür operasyonların salgın sırasında yapılması önerilmemekte, eğer yapılacaksa dikkatli olunması ve tüm koruyucu önlemlerin alınması gerekmektedir.

Zaman sınırlı cerrahi: Bir ay içinde opere edildiğinde iyi sonuçların alınabileceği lezyonların ameliyatı olarak tanımlanır. Akciğer kanseri tanısı konmuş olan hastalar veya klinik-radyolojik olarak malign olduğu düşünülen >3 cm lezyonu olanlarda, yeni koronavirüs pnömonisinin dışlanması koşulunda dikkatlice yapılmalıdır. Bazı acil cerrahi tipleri bu sınıflandırma kapsamı dışında yer almaktadır (21).

Adjuvan tedaviler: Kime ve Ne Zaman?

Akciğer kanseri ameliyatından sonra, adjuvan tedaviler ve zamanlamaları diğer kafa karıştırıcı noktalardır. Evre IA hastaları için adjuvan tedaviye gerek yoktur (22). Ameliyattan sonra adjuvan tedavi gerektiren evre I B- II A olan ve ileri yaş, fiziksel durum bozukluğu gibi yüksek risk faktörleri durumunda takip ve tedavi planı, ilgili hekim ile ağ platformu üzerinden kapsamlı bir şekilde belirlenmelidir (19). Salgın döneminde, patolojik evresi II B-III A olan hastaların adjuvan kemoterapi alma süresinin uzatılması tavsiye edilebilir. Bununla birlikte, epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) gen mutasyonları olan N2 hastaları için oral birinci nesil EGFR tirozin kinaz inhibitörleri, adjuvan tedavi seçeneklerinden biri olarak düşünülmelidir (19, 22, 23).

İleri Evre Akciğer Kanseri Hastalarına Yaklaşım

Hedeflenebilir sürücü mutasyonu olan ileri evre KHDAK olan hastalar, daha az advers reaksiyona sahip ilaçlar seçilerek hedefe yönelik tedavi için düşünülebilir. COVID-19 salgınında hedefe yönelik tedavi hakkında çok az veri bulunmaktadır. Zhang ve ark. tarafından yayınlanan bir olgu sunumunda; COVID-19 enfeksiyonu olan, ileri evre EGFR L858R mutant KHDAK tanısı olan ve osimertinib tedavisi altında olan 57 yaşında erkek hastanın lopinavir / ritonavir ile tedavi edildiği, 1 aylık süre boyunca hastanede kaldıktan sonra taburcu edildiği bildirildi (24). Salgın sırasında, takip görüntüleme değerlendirmesi ertelenebilir ve hastaların belirtilerini sorgulamak için çevrimiçi iletişim önerilir. Hastanın stabil klinik semptomlarla yavaş bir radyolojik ilerlemesi varsa, ilgili doktor orijinal tedaviye, yakın gözlem altında devam etmeyi düşünmelidir. Hastanın semptomatik hale gelmesi durumunda ağ bağlantısı ile doktorla iletişim kurulması önerilir (19). Klinik semptomları kötüleşen hastanın, hızlı ilerleyen lezyon varlığında, koronavirüs pnömonisini dışlamak ve akciğer kanserinin ilerlemesine bağlı gelişebilecek olan komplikasyonların değerlendirilmesi için yerel bir hastaneye başvurusu önerilir. Yerel hastane ileri inceleme için uygunsa (yeniden biyopsi, yeniden evreleme, likit biyopsi vb.) ilaç direncinin üstesinden gelmek için uygun ilaç tedavisinin (diğer tirozin kinaz inhibitörleri) planlanması önerilir. Tüm bu çabaların amacı, sistemik kemoterapi için hastaneye giderek hastaların enfeksiyon riskini önlemektir (19).

Sürücü mutasyon negatif ve ileri evre KHDAK hastaları için kemoterapiye başlama veya devam etme kararı yeniden düşünülmelidir. Birkaç kemoterapi döngüsünden sonra zayıf performans durumuna /

komplikasyonlara sahip olmak, konsolidasyon kemoterapisi aşamasında olmak doktorla yakın iletişim yoluyla kemoterapi aralığını uzatmak için değerlendirilmesi gereken klinik durumlardır.

Eğer pandemi hastanelerinin COVID-19 için kapasitesi kısıtlanırsa, bu pandemi sırasında kemoterapi için COVID-19 hastalarının önceliklendirilmesi çok önemlidir. Kemoterapi için hastaların öncelik sırasına göre sınıflandırılması Tablo 1'de gösterilmiştir (25).

Tablo 1. Kemoterapi tedavisi için öncelik sınıflaması.

Öncelik sırası	Tedavi
1	Yüksek düzey (%50'den fazla) başarı şansı olan küratif tedavi
2	Orta düzey (%15-%50) başarı şansı olan küratif tedavi
3	1 yıldan fazla yaşama şansı yüksek (%50'den fazla) küratif olmayan tedavi
4	Düşük düzey (%0-%15) başarı şansı olan küratif tedavi veya 1 yıldan uzun süre yaşam süresini uzatma beklentisi ile orta düzey (%15-%50) başarı şansı olan küratif tedavi
5	Yüksek (%50'den fazla) palyasyon şansı veya geçici tümör kontrolü şansı olan ve 1 yıldan az yaşam beklentisi ile küratif olmayan tedavi
6	Orta (%15-%50) palyasyon şansı veya geçici tümör kontrolü şansı ve 1 yıldan daha kısa süre yaşam süresinin uzama beklentisi ile küratif olmayan tedavi

Günümüzde akciğer kanserinde kullanılan anti-PD-1 / PD-L1 veya anti CTLA-4 immün kontrol noktası inhibitörleri ile tedavi gören kanser hastaları sayıca artan bir onkolojik popülasyon oluşturur (26). Bununla birlikte, bakteriyel veya viral enfeksiyonlara spesifik duyarlılıkları araştırılmamakla birlikte immünoterapinin hücrel immünkompetansı onarabildiği göz önünde bulundurulmalıdır. İmmün kontrol noktası inhibitörü kullanan hastaların kemoterapi gören kanser hastalarından daha immünokompetan olabileceği bildirilmiştir (27,28). İmmünoterapinin COVID-19 ile enfekte hastalar üzerinde olumsuz etkileri mevcuttur. İlk olarak, immün kontrol noktası inhibitörlerinin nadir bir yan etkisi olan pnömonit, koronavirüs ilişkili interstisyel pnömoni ile benzer radyolojik patern nedeniyle az teşhis edilebilir ve pnömonit gelişimi için takip zor olabilir.

İkincisi, immün kontrol noktası inhibitörü ile immün hiperaktivasyonu ile seyreden, ciddi organ fonksiyon bozukluğu ve ölümlü sonuçlanabilen sitokin salınım sendromunun olası negatif etkileşimidir. İmmün kontrol noktası inhibitörleri akciğer kanseri hastalarında uzun süre sonra etki gösterebilmektedir (29). Bu nedenle, tedavi aralığının uzatılmasının hastalık ilerlemesinde rol oynaması beklenmez. Salgın göz önüne alındığında, doktorlar immünoterapi tedavi dozlarının arasındaki süreyi uygun şekilde uzatmayı düşünmelidir (19).

Salgın Sürecinde Radyoterapi

Diğer tedavilerin aksine radyoterapi düzenli hastane ziyaretleri gerektirir. Tedavi sürecinde olan hastalar koruyucu önlemler almaya devam etmelidir.

COVID-19 (şüpheli ya da kesin tanılı olan) ve şüpheli temas öyküsü olan hastalar ayrı bir odada tedavi edilmelidir (30). Amerikan Radyasyon Onkolojisi Derneği'nin yakın zamanda yayınlanan önerilerine göre, radyasyon onkoloğu kanıta dayalı kılavuz ilkelere bağlı olarak düşük fraksiyonlu tedavi planı uygulayabilir. Hayatı tehdit eden durumlar dışında palyatif amaçlı radyoterapi ertelenebilir. Tedavi dozları tamamlandıktan sonra hasta bazında değerlendirme

yapılarak takip programı oluşturulmalıdır. Yeni hastalar ve ziyaretçileri COVID-19 semptomları, olası temas veya seyahat yönünden taranmalıdır (31).

Eğer pandemi hastanelerinin COVID-19 için kapasitesi kısıtlanırsa, bu pandemi sırasında radyoterapi için COVID-19 hastalarının önceliklendirilmesi çok önemlidir. Radyoterapi için hastaların öncelik sırasına göre sınıflandırılması Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Radyoterapi tedavisi için öncelik sınıflaması.

Öncelik sırası	Tedavi
1	- Hızlı çoğalan tümörü olan, tedavinin daha önce başladığı ve tedaviye ara vermenin telafi edilemeyeceği hastalarda radikal radyoterapi ya da küratif amaçlı kemoradyoterapi - Hızlı çoğalan tümörü olan ve eksternal ışın tedavisinin daha önceden başladığı hastalarda eksternal ışın tedavisini takiben brakiterapi - Hızlı çoğalan tümörü olan ve klinik duruma göre normal şartlarda radyoterapi başlanması planlanmış olan hastalarda radyoterapi
2	- Kurtarılabılır nörolojik fonksiyona sahip malign omurilik sıkışması olan hastalar için acil palyatif radyoterapi,
3	- Radyoterapi küratif amaçlı ilk tedavi ise, kategori 2 (daha az agresif) tümör için radikal radyoterapi. -Agresif tümör ya da post-operatif residual hastalık varlığında post-operatif radyoterapi
4	- Semptomları iyileştirmenin diğer müdahalelere olan ihtiyacı azaltacağı palyatif radyoterapi
5	- Tam rezeksiyon yapılan ve 10 yıl içinde lokal nüks riski %20'nin altında olan hastalarda adjuvan radyoterapi

ESMO kılavuzu, bu pandemi sırasında küçük hücreli akciğer kanserinin nasıl tedavi edileceğine dair tavsiyelerde bulunmuştur. Yaygın evre hastalık için birinci basamak tedavi, sınırlı evre hastalık için eşzamanlı kemoterapi / radyoterapi ve ekstrapulmoner palyatif veya ablatif radyoterapi (SBRT) mümkün

olduğunda başlatılmalıdır. Profilaktik kraniyal ışınlama, yaygın evre hastalarda torasik konsolidasyon radyoterapisi, COVID-19 ile ilişkili risk taşıyan hastalarda üçüncü ve daha üst basamak kemoterapi tedavisi gereksiz olarak başlanmamalıdır (32).

Kaynaklar

1. Zhou M, Zhang X, Qu J. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a clinical update. *Front Med* 2020;10.1007/s11684-020-0767-8.
2. 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;41:145-151.
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;323:1061-1069.
4. Respiratory care committee of Chinese Thoracic S. 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.
5. Du Y, Tu L, Zhu P, Mu M, Wang R, Yang P et al. Clinical Features of 85 Fatal Cases of COVID-19 from Wuhan: A Retrospective Observational Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;10.1164/rccm.202003-0543OC.
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;NEJMoa2002032.
7. Barta JA, Powell CA, Wisnivesky JP. Global Epidemiology of Lung Cancer. *Ann Glob Health* 2019;85:8.
8. Zheng RS, Sun KX, Zhang SW, Zeng HM, Zou XN, Chen R, et al. Report of cancer epidemiology in China, 2015. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2019;41:19-28.
9. 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;21:335-337.
10. Zhang L, Zhu F, Xie L, Wang C, Wang J, Chen R, et al. Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: A retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. *Ann Oncol* 2020;S0923-7534(20)36383-3.
11. 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. *JAMA* 2020;10.1001/jama.2020.2648.
12. Infection prevention and control during health care when COVID-19 is suspected, interim guidance. WHO reference number: WHO/2019-nCoV/IPC/2020.3.
13. Balestra R, Selvaraju A, Benzaquen S, Zander DS. Pneumonic-type mucinous lung adenocarcinoma diagnosed by transbronchial cryobiopsy. *Respirol Case Rep* 2017;5:e00222.
14. Wei J, Xu H, Xiong J, Shen Q, Fan B, Ye C, et al. 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia: Serial Computed Tomography Findings. *Korean J Radiol* 2020;21:501-504.

15. National Health Commission of the People's Republic of China. Diagnosis and Treatment of Pneumonia Caused by 2019-nCoV (version 6). 2020. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-02/19/content_5480948.htm.
16. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, COVID-19 (SARS-CoV-2 ENFEKSİYONU) REHBERİ. 2 NİSAN 2020. https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/COVID-19_Rehberi.pdf.
17. Shereen NG, Salman D. Delivering chemotherapy at home: How much do we know? Br J Community Nurs 2019;24:482-484.
18. 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;S1470-2045(20)30204-7.
19. Yang L, Xu HY, Wang Y. Diagnostic and therapeutic strategies of lung cancer patients during the outbreak of 2019 novel coronavirus disease (COVID-19). Zhonghua Zhong Liu Za Zhi 2020;42:E006.
20. Xu Y, Liu H, Hu K Wang M. Clinical Management of Lung Cancer Patients during the Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Disease (COVID-19). Zhongguo Fei Ai Za Zhi 2020;23:136-141.
21. Li X, Liu M, Zhao Q, Liu R, Zhang H, Dong M et al. Preliminary Recommendations for Lung Surgery during 2019 Novel Coronavirus Disease (COVID-19) Epidemic Period. Zhongguo Fei Ai Za Zhi 2020;23:133-135.
22. Zhong WZ, Wang Q, Mao WM, Xu ST, Wu L, Shen Y, et al. Gefitinib versus vinorelbine plus cisplatin as adjuvant treatment for stage II–III A (N1–N2) EGFR-mutant NSCLC (ADJUVANT / CTONG1104): a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet Oncol 2018;19:139–148.
23. Yue D, Xu S, Wang Q, Li X, Shen Y, Zhao H, et al. Erlotinib versus vinorelbine plus cisplatin as adjuvant therapy in Chinese patients with stage IIIA EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EVAN): a randomised, open-label, phase 2 trial. Lancet Respir Med 2018;6:863-873.
24. Fang W, Huang Y, Gan J, Zheng Q, Zhang L. Emergence of EGFR G724S After Progression on Osimertinib Responded to Afatinib Monotherapy. J Thorac Oncol 2020;15:e36-e37.
25. National Health Service. Clinical guide for the management of non-coronavirus patients requiring acute treatment: Cancer. 23 March 2020 Version 2. Publications approval reference: 001559. <https://www.england.nhs.uk/coronavirus/wpcontent/uploads/sites/52/2020/03/specialty-guide-acute-treatment-cancer-23-march-2020.pdf>.
26. Bersanelli M, Buti S. From targeting the tumor to targeting the immune system: transversal challenges in oncology with the inhibition of the PD-1/PD-L1 axis. World J Clin Oncol 2017;8:37-53.

27. Bersanelli M, Giannarelli D, Castrignan`o P, Fornarini G, Panni S, Mazzoni F, et al. INfluenza vaccine indication during therapy with immune checkpoint inhibitors: a transversal challenge. The INVIDIa study. *Immunotherapy* 2018;10:1229-1239.
28. Bersanelli M, Scala S, Affanni P, Veronesi L, Colucci ME, Banna GL, et al. Immunological insights on influenza infection and vaccination during immune checkpoint blockade in cancer patients. *Immunotherapy* 2020;12:105-110.
29. Sari M, Saip P. Prolonged Disease Control with Nivolumab in Metastatic Lung Adenocarcinoma During Immunotherapy Era. *J Coll Physicians Surg Pak* 2018;28:891-892.
30. Al-Shamsi HO, Alhazzani W, Alhurajji A, Coomes EA, Chemaly RF, 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;10.1634/theoncologist.2020-0213.
31. American Society for Radiation Oncology. COVID-19 recommendations to radiation oncology practices. March 20, 2020. <https://www.astro.org/Daily-Practice/COVID-19-Recommendations-and-Information>.
32. Banna G, Curioni-Fontecedro A, Friedlaender, Addeo A. How we treat patients with lung cancer during the SARS-CoV- 2 pandemic: primum non nocere. *ESMO Open* 2020;5:e000765.

Yaşlı Hastalarda COVID-19

Serap Duru

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gögüs Hastalıkları Kliniği, Ankara

Özet

Yirmi birinci yüzyılın ilk yıllarından itibaren çeşitli hastalıklara yol ačan koronavirüsler günümüzde *Severe Acute Respiratory Syndrome-coronavirus-2* (SARS-CoV-2) olarak adlandırılan yeni bir virüs şeklinde, *coronavirus disease 2019* (COVID-19) pandemisine yol aarak insan sağlığını tehdit etmeye başlamıştır. Özellikle 65 yař ve üzeri hastalarda mortalite oranlarının arttığı bu salgın için Dünya Sağlık Örgütü tarafından uluslararası halk sağlığı acil durumu olarak ilan edilmiştir. Yaşlı hastalarda immün sistemin zayıflığı ve eşlik eden hastalıklar riski arttırmaktadır. Bu yazıda yaşlı nüfusta COVID-19 pandemisinin süreci ve etkileri hakkında güncel bilgilerin sunulması amaçlanmıştır.

Giriş

Tüm dünyadaki insan popülasyonu daha uzun ömürlü bir topluma doğru evrilmektedir. Altmış beş yaş ve üzeri nüfusun artmasına, gelişmiş ülkelerde öncelikli olmak üzere, sağlık alanındaki ilerlemeler, hastaların tedavi seçeneklerine erişimi, kullanım düzeylerinin ve eğitim seviyelerinin yükselmesi, doğurganlık hızındaki düşüş gibi etkenler neden olmaktadır. Güncel bilgiler ışığında 2025 yılında dünya üzerinde yaşlı popülasyonun 1.2 milyarı aşacağı, bu sayının yaklaşık 850 milyonunun düşük ve orta gelir grubu olacağı tahmin edilirken, 2050 yılına kadar dünya nüfusunun %22'sini yaşlı bireylerin oluşturması, genç ve yaşlı nüfusun eşitlenmesi beklenmektedir (1). Türkiye İstatistik Kurumu verilerine göre, yaklaşık 82.4 milyon olan nüfusumuz içinde 7.2 milyon yaşlı birey mevcuttur. Yaşlı nüfusun toplam nüfus içindeki oranı 2018 yılında da %8.7'ye, doğuşta beklenen yaşam süresi ortalama 78 yıla (erkeklerde 75.3, kadınlarda 80.7 yıl) yükselmiştir. Ülkemiz için yaşlı nüfusun 2023'de %10.2'ye, 2040'da %16.3'e yükselmesi ön görülmektedir (2).

Koronavirüsler (CoV), zoonotik, geniş bir yelpazede soğuk algınlığından Orta Doğu Solunum Sendromu (*Middle East Respiratory Syndrome* (MERS)) ve Ağır Akut Solunum Sendromu (*Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS)) gibi ağır seyreden klinik tablolara da neden olabilen virüs ailesidir. Misk kedilerinden SARS-CoV'un, tek hörgüçlü develerden MERS-CoV'un insanlara bulaştığı saptansa da henüz insanlarda hastalık yapmayan, hayvanlarda bulunan koronavirüs türleri de bulunmaktadır. İlk kez 1965'de tanımlanan insan koronavirüsler yaşlı hastalarda influenza benzeri hastalık, kronik bronşit akut alevlenmesi, pnömoniye neden olmaktadır (3-7).

Aralık 2019'da Çin'in Hubei eyaletinin Vuhan şehrinde başlayan ve vahşi hayvanlardan insanlara geçtiği düşünülmese de rağmen bulaş şekli tam olarak

aydınlatılamayan pnömoni vakalarının etiolojisinde yeni bir koronavirus tanımlandı. İlerleyen günlerde SARS-CoV-2 olarak adlandırılan virüsün yaptığı hastalık *coronavirus disease 2019* (COVID-19) olarak belirlendi (8-10).

Ağır seyirli pnömoniye neden olan SARS-CoV-2, genetik olarak 2002-2003 yılları arasındaki SARS salgınına neden olan SARS-CoV ile %79, yarasalarda bulunan koronavirüsler ile ~%96 oranda benzerlik taşımaktadır. Yeni bir mutasyon sonucu oluştuğu anlaşılan SARS-CoV-2'nin başlıca özelliği; insanlarda akciğer tip 2 alveol hücreleri öncelikli olmak üzere, miyokart, böbrek proksimal tübül, özefagus, ileum epitel hücreleri ve mesane ürotelyal hücrelerinin zarındaki anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE2) reseptörüne kolayca bağlanmasıdır (11).

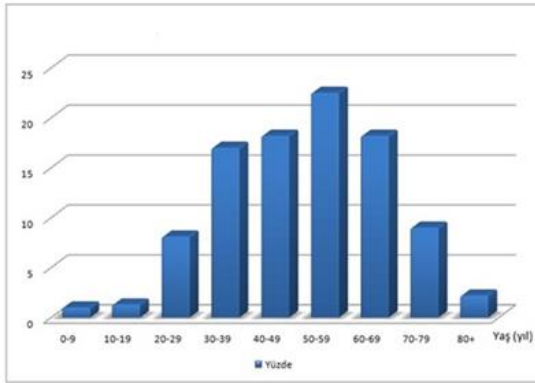
Worldometers'e göre 12 Nisan 2020'de tüm dünyada yaklaşık 2 milyon kişide saptanan SARS-CoV-2 etkenli COVID-19'un mortalitesi 150 bine yaklaşmaktadır. Bu sayılar her geçen gün artmaya devam etmektedir. Bazı ülkelerde daha yüksek olmakla birlikte güncel durumda tüm dünyada mortalite oranı %2-4'dür (12).

COVID-19 pandemisi ve yaşlı hastalardaki seyir

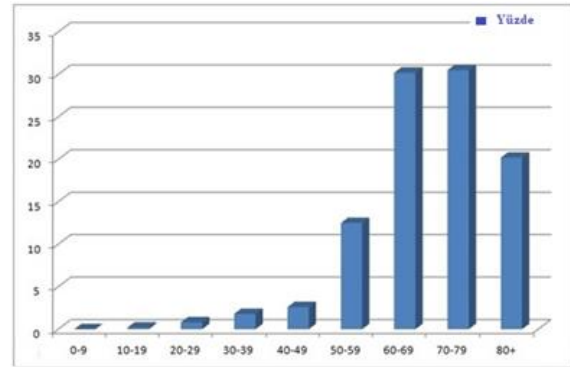
Dünya üzerindeki yaşlı nüfusun artışı, özellikle SARS-CoV-2 pandemisinin görüldüğü günümüzde bu yaş grubunda ortaya çıkabilecek sorunların daha iyi algılanmasını gerekli kılmaktadır. Japonya'da toplam 1772 toplum kökenli pnömoni atağının incelendiği çok merkezli bir çalışmada, erişkin toplum kökenli pnömoni (TKP) insidansı %16,9 olarak saptanmış; 65-69 yaş grubundaki görülme sıklığının 15-64 yaş grubundakilerin 3 katı, 85 yaş üzerindeki kişilerin ise on katı olduğu tespit edilmiştir. Yaşlı hastalarda TKP etiolojisinde aspirasyon ilişkili pnömoni ilk sırayı alırken, bunu sırasıyla *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ve solunum virüsleri (influenza dahil) izlemektedir.

Pnömonokok ve influenza aşılarının etkin bir şekilde yapılması yaşlı hastalardaki pnömoni riskini azaltmaktadır (13). SARS-CoV-2 ile enfekte bireylerin yaklaşık %80'inin hastalığı hafif, %15'inin ağır geçirdiği, %5'inin ise yoğun bakım takibi gerektirdiği görülmektedir. Ağırlıklı olarak yaşlı bireylerden oluşan ve hastanede tedavi gerektiren COVID-19 pnömonili hastaların %10'ununda ARDS gelişir (14). Hastaneye yatış gerektirenlerin %31-70'i 85 yaş üstü, %30-59'u 65-84 yaş arası; yoğun bakım ünitelerinde takip edilenlerin %6-29'u 85 yaş üstü, %4-11'i 65-84 yaş aralığındaki hastaları içermektedir. Mortalite oranlarına bakıldığında ise %10-27'si 85 yaş üstü, %4-11'i 65-84 yaş aralığındaki bireylerdir (15,16).

Yapılan başka bir çalışmada 1099 hasta SARS-CoV-2 pnömonisi ile takip edilmiş ve bu hastaların %15.1'nin 60 yaş ve üzeri olduğu, bunların da %27'sinin ağır seyirli olduğu görülmüştür (17). Diğer bir çalışmada ise 4021 vaka incelenmiş 1052 (26.2%)'si 60 yaş üzeri ve mortalite oranının %5.3 olduğu saptanmıştır (18). Sonuçta önceki yıllarda görülen diğer koronavirüs enfeksiyonları olan SARS ve MERS salgınları için ileri yaş kötü prognostik faktör olduğu gibi SARS-CoV-2 için de kötü prognostik faktördür. Güncel bilgiler ışığında COVID-19 enfeksiyonunun yaş dağılımı ve yaş gruplarına göre mortalite oranları Şekil 1 ve Şekil 2'de görülmektedir (12,19).



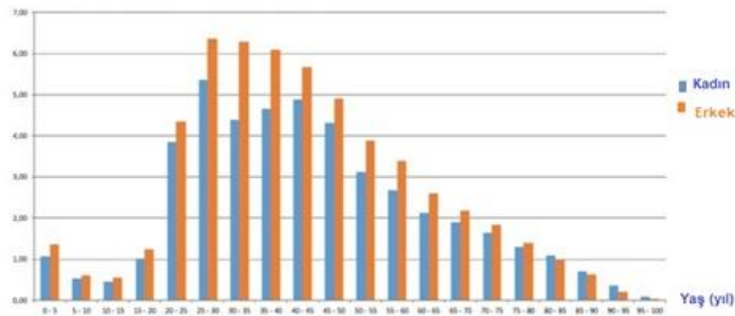
Şekil 1. Dünyada yaş gruplarına göre COVID-19 görülme oranları.



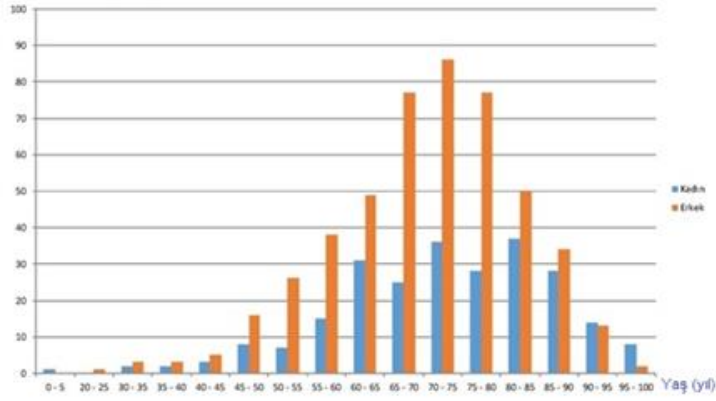
Şekil 2. Dünyada yaş gruplarına göre COVID-19 mortalite oranları.

Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı verilerine göre COVID-19 vakalarının yaşa ve cinsiyete göre dağılımı Şekil 3'de gösterilmektedir. Özellikle erkeklerde ağırlıklı olarak 20-50 yaş aralığında hastalık saptanırken, 65

yaş üstü görülme sıklığı azalmasına rağmen yoğun bakımda olanların yaklaşık %75'i 60 yaşın üzerindedir. Hayatını kaybedenlerin %68.8'i, yoğun bakımdaki hastaların ise %63.3'ü hipertansiyon hastasıdır.



Şekil 3. Türkiye'de COVID-19 olgularının yaşa ve cinsiyete göre dağılımı.



Şekil 4. Türkiye'de COVID-19 mortalite oranlarının yaşa ve cinsiyete göre dağılımı.

Türkiye'de de mortalite oranları erkek ağırlıklı olmak üzere 65-85 yaş aralığında ve komorbiditesi olanlarda yoğunlaşmakta olup mortalite oranı %1.58'dir (Şekil 4) (20,21).

Yaşlı bireylerde pnömoni gelişmesini kolaylaştıran risk faktörleri arasında ön planda ek hastalıklar ve uygulanan tedavilerinin akciğerlere olumsuz etkileri, yaşlılıkla birlikte akciğerin elastik geri çekilme basıncı, solunum kas gücü, öksürük refleksi gibi fizyolojik parametrelerde ortaya çıkan değişiklikler ve buna bağlı savunma gücünün azalması gelir. Ayrıca etken mikroorganizmanın virülansı ve miktarı da önemlidir.

Yaşlı hastalarda boğaz florasındaki mikroorganizmaların daha fazla kolonize olması ve bu mikroorganizmaların mikroaspirasyonu pnömoni için bir başka kolaylaştırıcı faktördür. Özellikle 65 yaş üstünde pnömoni mortalitesi yüksektir. Yaşlanma organlardaki fonksiyon kaybı ve kanser, diyabet, nörodejeneratif hastalıklar, kardiyovasküler bozukluklara yol açabilen kompleks bir durumdur. Yaşlanma ile birlikte artan frajilite pek çok yaşla ilişkili hastalık için de risk faktörüdür. Gerofilik pek çok patojen yaşlı bireylerde daha yaygındır ve hastalığın daha ağır seyretmesine yol açabilir.

Ancak COVID-19 sadece gerofilik olmayıp gençleri ve çocukları da etkilemektedir. Genellikle gençler daha az semptomlu ya da asemptomatik iken yaşlı bireylerin daha ağır bir hastalık tablosu ya da yüksek mortalite oranları bulunmaktadır (22,23).

Yaşlanma ile birlikte, akciğerlerde solunum fonksiyonlarında ve solunum kas gücünde azalma, senil amfizem, solunum merkezinin hipoksiye duyarlılığında ve ekshale nitrik oksit düzeyindeki düşüş beklenen değişikliklerdir. Yaş ilerledikçe doğal ve kazanılmış immün yanıt azalmakta, enfeksiyon, malignite ve otoimmüniteye duyarlılıkta artış, aşı-lara yanıtızlık ve yara iyileşmesinde gecikme meydana gelmektedir. Kısalmış telomerler, DNA ve kök hücre hasarı, oksidatif stres, çevresel maruziyetler sonucunda çeşitli organ sistemlerinde fonksiyon bozukluğu ileri yaşta görülebilen diğer sorunlardır.

Yaşa bağlı immün sistemde yaşlanma meydana gelmekte, direnç gösterme yeteneğinin azalması ile yaşlanma ve enfeksiyonun kısır döngüsü; enfeksiyon hasarının artmasına, homeostaz kaybına ve yaşlanmanın hızlanmasına yol açmakta; bu da bazı hastalıkların oluşmasını kolaylaştırarak, immün yaşlanmayı daha da hızlandırmaktadır (Şekil 5) (24).



Şekil 5. Yaşlanma ve enfeksiyon kısır döngüsü.

Çocukluktan itibaren yapılan aşılamalar hafıza T lenfositlerin sayısının artmasını sağlayarak viral enfeksiyonlara karşı ilerleyen yıllarda koruma sağlamaktadır. Yaşlanma ile hem doğal hem de kazanılmış immünitadaki hücre sayısı ve fonksiyonlarında değişiklikler ve aşılar ile sağlanan antikor titrelerinde azalma olur. Dolaşımdaki naif T ve B hücre sayıları azalırken, hafıza hücrelerinin sayısı korunur veya artar (25,26). Öte yandan yaşla birlikte ortaya çıkan artmış sitokin deşarjı (*inflammaging*) ile otoimmünite artışı görülmektedir. Özellikle 50 yaş ve üzerinde timus bezi fibrotik doku haline

gelmektedir. İlerleyen yaş ile birlikte meydana gelen timus bezinin involüsyonu ile COVID-19 enfeksiyonu gibi pek çok enfeksiyonun görülme oranı artmaktadır. T hücreleri savunma sisteminde daha az aktif görev alır. Güncel çalışmalarda daha önce gribal enfeksiyonlara karşı yapılan aşılamaya ile COVID-19 enfeksiyonunun özellikle komorbid hastalığı olanlarda daha az mortal seyredeceği bildirilmiştir (27). Yaşlı bireylerde immünolojik değişiklikler ve COVID-19 enfeksiyonuna karşı gelişen immün azalmanın nedenleri Şekil 6'da gösterilmiştir.



Şekil 6. Yaş ile birlikte ortaya çıkan immün sistem değişiklikleri, adaptif immün yaşlanma.

Yaşlı bireylerde antikor üretimi gecikebilmekte ve geçirilen viral enfeksiyona bağlı viral yük devam edebilmektedir (28). Genellikle bu yaş grubunda görülen beslenme bozukluğu ve hastalığa bağlı yetersiz beslenme, daha yüksek mortalite, morbidite ve

hastalık iyileşmesinde gecikmeler ile ilişkilidir (29). COVID-19 tanılı yaşlı hastalarda yapılan bir çalışmada geriatrik nütrisyonel risk indeksine göre malnütrisyonu eğilimi olanlarda hastalığın prognozunun daha kötüye

gideceği ve nütrisyonel desteğin artırılması önerilmiştir (30).

Yaşlı hastalarda beraberinde diyabet, hipertansiyon, kronik akciğer, böbrek, kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar, maligniteler, obezite (vücut kitle indeksi ≥ 40 kg/m²), sigara içimi mortalite riskini arttırmaktadır. Bugün için 2019 yılındaki verilere göre İtalya nüfusunun %23'ü 65 yaş üstü bireylerden oluşmaktadır. Dünya genelinde en yüksek COVID-19 ölüm oranına sahip ülkelerden biri olan İtalya'da yaşamını kaybeden ilk 3200 hastanın özellikleri incelendiğinde, ölen hastaların ortalama yaşının 78.5 (31–103, IQR 73–85 yıl) olduğu görülmektedir. Sadece 481'inin altta yatan hastalıklarına ait veri mevcuttur. Bu 481 kişinin altında (%1.2) altta yatan bir hastalık, 113'ünde (%23.5) iki hastalık, 128'inde (%26.6) üç hastalık, 234'ünde ise dört veya daha fazla hastalık belirlenmiştir. Altta yatan hastalıklar sıklık sırasına göre; hipertansiyon (355, %73.8), diyabet (163, %33.9), iskemik kalp hastalığı (145, %30.1), atriyal fibrilasyon (106, %22.0), kronik böbrek yetersizliği (97, %20.2), kanser (94, %19.5), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (66, %13.7), demans (57, %11.9), inme (54, %11.2) ve kronik karaciğer hastalığıdır (18, %3.7). Özellikle yoğun bakım ünitesine yatan hastalara komorbid hastalık görülme oranı oldukça fazladır (%72.2) (31). Komorbid hastalıkların da eklenmesi ile 17 Mart 2020 tarihinde, mortalite oranları 70 yaş üzeri bireyler için İtalya'da %37.6 iken Çin'de bu oran %11.9 olarak saptanmıştır. Çin'deki verilerin daha düşük oranda olması özellikle coğrafi büyüklük ve kırsal kesimlerdeki insanlara ulaşamaması ve mortalite oranlarının raporlanmaması nedeniyle olabilir (32). Güncel bilgiler ile yüksek mortalite oranlarına sahip İspanya ve Amerika Birleşik Devletleri'nde de mortalite oranları 65 yaş üstü hastalarda %70–80 düzeyindedir. Yapılan bir çalışmada İngiltere'de COVID-19'lu ek komorbiditesi olan 60–79 yaş arası hastalarda %5.1, 80 yaş üstü % 9.3 mortalite oranı saptanmıştır (33).

Kronik hastalıklar doğuştan gelen immün sistemin ve proinflamatuvar sitokinlerin etkisinin azalmasına, olumsuz etkiler yapmasına neden olabilir (34,35). Örneğin diyabet, IL-1 β ve TNF α 'nın pankreas gibi metabolik dokularda birikmesi ile insülin direnci ve β hücre hasarına yol açar (36). Metabolik hastalıklar makrofaj ve lenfosit fonksiyonlarını da bozmaktadır (37). COVID-19 pandemisinde de özellikle yaşlı hastalarda kronik hastalıkların varlığı ve sitokin fırtınası sonucunda mortalite oranlarında artış olduğu düşünülmektedir. Altı çalışma ve 1527 hastayı içeren bir meta analizinde ise COVID-19 hastalarında hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık ve diyabet sıklığı sırasıyla %17.1, %16.4, %9.7 olarak bildirilmiştir. Yoğun bakım ihtiyacı olanlarda olmayanlara göre, kardiyovasküler hastalık sıklığı daha fazla bulunmuştur (38). Makak maymunlarına SARS-CoV-2 inoküle edilerek yapılan bir çalışmada yaşlı olanların inflamasyonla ilgili gen ifadelerinde gençlere göre artış görülürken tip I interferon beta düzeylerinde azalma saptanmıştır (39). Tip I interferon, viral replikasyonu sınırlayan genleri indükleyen antiviral etkiye sahiptir ve azalması sitokin fırtınasına neden olup kötü prognostik faktördür (40).

Yaşlı hastalarda COVID-19'u düşündürecek semptomların başında ateş gelmektedir. Ateş, immün sistemi zayıf ve kaşektik bireylerde saptanamayabilir. Ek olarak, öksürük ve nefes darlığı, hareket bozukluğu ve fonksiyon kaybı ortaya çıkabilir. Demansı olan yaşlı hastalarda semptom değerlendirmesi ve izolasyon stratejilerinde zorluklar yaşanabilir.

COVID-19 nedeniyle takip edilen 65 yaş ve üzeri hastalarda tedavi protokolü genç hastalar ile aynıdır. Ancak özellikle yoğun bakım ünitelerindeki ve mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda venöz tromboemboli, kateter ilişkili enfeksiyonlar, bası ülserleri ve deliryum insidansı gibi komplikasyonların oranı yüksektir.

Yaşlı bireylerde SARS-CoV-2 enfeksiyonundan korunmak için sosyal izolasyon, dengeli beslenme, komorbid hastalıkların uygun tedaviler ile yönetimi mortalite oranlarını azaltmak için uygulanacak en önemli uygulamalardır (41,42).

Sonuç

Diğer koronavirüsler ile meydana gelen enfeksiyonlara göre SARS-CoV-2 pandemisinin çok daha ağır tabloya yol açtığı ve mevsimsel grip salgınından mortalite oranlarının yüksek seyrettiği aşıkardır. Bu yeni virüse yaşlı hastaların immün sisteminin nasıl

cevap vereceği alacakaranlıktır. COVID-19, üst solunum yolu ve akciğerleri öncelikli olarak etkilese de yaşlı hastalarda hipertansiyon, kalp damar hastalıkları ve diyabet gibi komorbiditeler nedeniyle multiorgan yetmezliğinin kısa sürede gelişmesi, klinisyenlerin tedavi süreci ve komplikasyonların yönetiminde zorluklar yaşamasına ve mortalite oranlarının yükselmesine yol açmaktadır. İlerleyen günlerde geliştirilecek yeni tedavi protokolleri ve aşılama programları hastalığın toplumlarda oluşturduğu gerek hastalık gerekse ekonomik yükünü azaltacaktır.

Kaynaklar

1. National Institute on Aging, National Institutes of Health, and World Health Organisation 2011. Global health and aging. NIH Publication, 11-7737 (October 2011). Retrieved November 2015, from http://www.who.int/ageing/publications/global_health.pdf
2. Nüfus Projeksiyonları 2018-2080. Türkiye İstatistik Kurumu Haber Bülteni 2018;30567. [Internet] Available from: <http://www.tuik.gov.tr>. Accessed:21.02.2018.
3. Falsey AR, McCann RM, Hall WJ, Criddle MM, Formica MA, Wycoff D, et al. The "common cold" in frail older persons: impact of rhinovirus and coronavirus in a senior day-care center. *J Am Geriatr Soc* 1997;45:706–711.
4. Graat JM, Schouten EG, Heijnen ML, Kok FJ, Pallast EG, de Greeff SC, et al. A prospective, community-based study on virologic assessment among elderly people with and without symptoms of acute respiratory infection. *J Clin Epidemiol* 2003;56:1218–1223.
5. Nicholson KG, Kent J, Hammersley V, Cancio E. Acute viral infections of upper respiratory tract in elderly people living in the community: comparative, prospective, population based study of disease burden. *BMJ* 1997;315:1060–1064.
6. Kherad O, Kaiser L, Bridevaux PO, Sarasin F, Thomas Y, Janssens JP, et al. Upper-respiratory viral infection, biomarkers, and COPD exacerbations. *Chest* 2010;138:896–904.
7. Covid-19 (SARS-CoV-2) Enfeksiyonu rehberi. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. 13 Nisan 2020;1-98.
8. 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;NEJMoa2002032.
9. Bhimraj A, Morgan RL. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 Infection 2020;1-61. posted online at www.idsociety.org/COVID19guidelines
10. 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;382:727-733.
11. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med* 2020;26:450-452.
12. Coronavirus Outbreak. Available at: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>. Accessed 1 April 2020.
13. Morimoto K, Suzuki J, Ishifuji T, Yaegashi M, Asoh N, Hamashige N, et al. The burden and etiology of community onset pneumonia in the aging Japanese population: a multicenter prospective study. *PLoS One* 2015;10:e0122247.
14. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020;323:1239-1242.

15. Choi KW, Chau TN, Tsang O, Tso E, Chiu MC, Tong WL, et al. Outcomes and prognostic factors in 267 patients with severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *Ann Intern Med* 2003;139:715-723.
16. Hong KH, Choi JP, Hong SH, Lee J, Kwon JS, Kim SM, et al. Predictors of mortality in Middle East respiratory syndrome (MERS). *Thorax* 2018; 73: 286-289.
17. Yang Y, Lu QB, Liu MJ, Wang YX, Zhang AR, Jalali N, et al. Epidemiological and clinical features of the 2019 novel coronavirus outbreak in China. *Med Rxiv*, 2020, [Epub ahead of print]. DOI: 10.1101/2020.02.10.20021675
18. Liu Y, Gayle AA, Wilder-Smith A, Rocklöv J. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *J Travel Med* 2020;27:taaa021
19. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report - 80. Geneva: World Health Organization, 2020 10 April. <http://www.who.int>
20. <https://www.formsante.com.tr/turkiye-italya-ve-cinde-koronavirus-olum-istatistikleri-neler-soyluyor/#turkiye-koronavirus-istatistikleri>
21. TC Sağlık Bakanlığı korona tablosu. <https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/tr/>
22. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell* 2013;153(6):1194–1217.
23. Zhavoronkov A, Cantor CR. Methods for structuring scientific knowledge from many areas related to aging research. *PLoS One* 2011;6:e22597.
24. Zhavoronkov A. Geroprotective and senoremediative strategies to reduce the comorbidity, infection rates, severity, and lethality in gerophilic and gerolavic infections. *Aging (Albany NY)* 2020;12:10.18632/aging.102988.
25. Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19). *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2020;41:145–151.
26. Crooke SN, Ovsyannikova IG, Poland GA, Kennedy RB. Immunosenescence and human vaccine immune responses. *Immun Ageing* 2019;16: 25.
27. Patel A, Jernigan DB, 2019-nCoV CDC Response Team. Initial public health response and interim clinical guidance for the 2019 novel coronavirus outbreak - United States, December 31, 2019-February 4, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69(5):140–146.
28. Sullivan NL, Reuter-Monslow MA, Sei J, Durr E, Davis CW, Chang C, et al. Breadth and Functionality of Varicella-Zoster Virus Glycoprotein-Specific Antibodies Identified after Zostavax Vaccination in Humans. *J Virol* 2018;92: e00269-18.
29. Sanson G, Sadiraj M, Barbin I, Confezione C, de Matteis D, Boscutti G, et al. Prediction of early- and long-term mortality in adult patients acutely admitted to internal medicine: NRS-2002 and beyond. *Clin Nutr* 2020;39:1092-1100.

30. YajunYuan, Wang N, Ou X. Caution should be exercised for the detection of SARS-CoV-2, especially in the elderly. *J Med Virol* 2020;10.1002/jmv.25796.
31. Palmieri L, Andrianou X, Bella A, Bellino S, Boros S, Canevelli M, et al. Characteristics of COVID-19 patients dying in Italy Report based on available data on March 20th, 2020. COVID-19 Surveillance Group. Available at: https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Report-COVID-2019_20_marzo_eng.pdf. Accessed Mar 23, 2020.
32. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report - 83. Geneva: World Health Organization, 2020 12 April.
33. Ferguson NM, Nedjati-Gilani G, et al. Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) 211 to reduce COVID-19 mortality and healthcare demand. London: Imperial College of London 212 COVID-19 Response Team, 2020.
34. Smits SL, de Lang A, van den Brand JMA, Leijten LM, van IJcken WF, J C Eijkemans M, et al. Exacerbated innate host response to SARS-CoV in aged non-human primates. *PLoS Pathog* 2010;6:e1000756.
35. Opal SM, Girard TD, Ely EW. The immunopathogenesis of sepsis in elderly patients. *Clin Infect Dis* 2005;41(suppl 7):504-512.
36. Odegaard JI, Chawla A. Connecting type 1 and type 2 diabetes through innate immunity. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012;2:a007724.
37. Dooley KE, Chaisson RE. Tuberculosis and diabetes mellitus: convergence of two epidemics. *Lancet Infect Dis* 2009;9:737-746.
38. Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol* 2020;1-8.
39. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected by SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy* 2020;10.1111/all.14238.
40. Nikolich-Zugich J, Knox KS, Rios CT, Natt B, Bhattacharya D, Fain MJ. SARS-CoV-2 and COVID-19 in older adults: what we may expect regarding pathogenesis, immune responses, and outcomes. *Geroscience* 2020;10.1007/s11357-020-00186-0.
41. WHO. Advice on the use of masks in the community, during home care and in health care settings in the context of the novel coronavirus (2019-nCoV) outbreak: Interim Guidance. 2020. <https://www.who.int/docs/default-source/documents/advice-on-the-use-of-masks-2019-ncov.pdf>. Accessed February 14, 2020.
42. Centers for Disease Control and Prevention. 2019-nCoV: Prevention & Treatment. 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/about/prevention-treatment.html>. Accessed February 12, 2020.

Çocuklarda COVID-19

Zeynep Reyhan ONAY, Tuğba ŐİŐMANLAR EYÜBOğLU, AyŐe Tana ASLAN
Gazi Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

Özet

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) bugüne dek tüm dünyada 2 milyona yakın kişiyi etkilemiş ve 100,000'den fazla kişinin ölümüne neden olmuştur. Hastalık çocuklarda erişkinlere göre daha hafif görülmektedir. Bu durumun sitokin fırtınasının erişkinlerde daha yoğun olması, çocukların daha az viral yüke maruz kalmaları ve angiotensin dönüştürücü enzim 2 reseptörünün çocuklarda solunum yollarındaki düzeylerinin erişkinden farklı olması nedeniyle meydana gelebileceği düşünülmektedir. Ancak COVID-19'un bir yaş altındaki infantlarda ve kronik hastalığı bulunan (dialize giren kronik böbrek hastaları ile orak hücreli anemisi, kronik karaciğer hastalığı, endokrin bozukluğu, kronik akciğer hastalığı, kardiyovasküler hastalık, immünyetmezlik ve morbid obezitesi olan) çocuklarda da ağır seyredebileceği akılda tutulmalıdır. Çocuklarda en sık ateş ve öksürük semptomu görülebileceği gibi asemptomatik olabilecekleri de unutulmamalıdır. Çocukların laboratuvar bulguları değişkendir ve akciğer bilgisayarlı tomografisi normal olabileceği gibi, buzlu cam görünümü, konsolidasyon, yamasal görünüm ve interstisyel anomaliler saptanabilir. Bu derlemede COVID-19'un çocuklardaki sıklığı, erişkinlerden farkları, gebelik ve yenidoğan dönemindeki seyri, klinik ve laboratuvar bulguları ile tedavi seçenekleri gözden geçirilmiştir.

Giriş

Aralık 2019 tarihinden itibaren Çin'in Vuhan kentinde Hubei eyaletinden başlayarak, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 11 Mart 2020 tarihinde pandemi olarak ilan edilen *coronavirus disease 2019* (COVID-19) yüksek bulaşıcılığa sahiptir. 15 Nisan tarihi itibarıyla dünyada toplam 1,996,681 vaka tespit edilmiş, 127,590 ölüm gerçekleşmiştir (1). Ağır akut solunum yetmezliği koronavirus-2'nin (*Severe akute respiratory syndrome-coronavirus-2* (SARS-CoV-2)) neden olduğu hastalık; SARS enfeksiyonuna benzer olarak akciğer, kalp, karaciğer ve böbrek gibi hayati organlara hasar vererek risk oluşturmaktadır (2). Ağır hastaların hepsinde pnömoni tespit edilmiştir (3).

Çin'de tüm vakaların %2,4'ü, Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) ise %1,7'sinin çocuk olduğu görülmüştür (4,5). Çocuklarda genel olarak hastalık seyrinin daha hafif olduğu ve mortalitenin nadir olduğu bildirilmiştir (4).

Çocuklarda bulaş ve fekal yayılım

COVID-19 damlacık yolu ile bulaşır. Aynı zamanda virüs ile kontamine olmuş objelerden de (oyuncak, kapı kolu gibi) hastalık bulaşabilir. Salgın başlangıcında SARS-CoV-2'nin ilk olarak toplum içinde insandan insana bulaşarak özellikle erişkinler arasında yayıldığı, sonrasında aile içi bulaş ile yaşlılara ve çocuklara bulaşmaya başladığı görülmüştür. Tanımlanan ilk çocuk vakanın aile içi temaslı olduğu bilinmektedir (6).

Çocuklarda gaita ile virüs atılımı olabilmektedir. Semptom başlangıcından 5 gün sonrasında 4-5 hafta sonrasına kadar vakaların yaklaşık %30'unda virüs atılımı saptanmıştır. Bu durumun fekal bulaş açısından anlamlı olup olmadığı henüz netlik kazanmamıştır (7). Zhang ve ark. (6) sırasıyla 9, 6 ve 8 yaşında üç COVID-19 pozitif erkek çocukta; sırasıyla 14., 11., 7. günlerde alınan boğaz sürüntü örneklerinde SARS-CoV-2'nin negatifleştiğini bildirmişlerdir. Bu hastalar ikinci örneklerinin de negatif gelmesi

üzerine taburcu edilmiş ancak taburculuk sonrası sırasıyla 13., 11. ve 10. günlerde bakılan gaita örneklerinde üç hastada da SARS-CoV-2 gerçek zamanlı *reverse transcription polymerase chain reaction* (RT-PCR) ile pozitif saptanmıştır. Daha sonraki izleminde sırasıyla 4, 5 ve 10 gün sonra gaita örneklerinin negatifleştiği görülmüştür. Bu durum hastaların iyileştikten sonra bir süre daha gaita ile virüsü yayabileceklerini göstermiştir (6). Çocukların bu salgında hastalığın yayılmasında önemli rol oynayabilecekleri düşünülmektedir (8).

Anne sütü ve infant beslenmesinde SARS-CoV-2 bulaşma riski

SARS-CoV-2'nin anne sütünden geçişi ile ilgili yeterli veri bulunmamakla birlikte gebeliğinde COVID-19 saptanan altı anneden alınan anne sütü örneklerinde virüse rastlanmamıştır (9). DSÖ; anne sütünde virüs saptanmaması ve COVID-19 saptanan annenin bebeğine virüsü başlıca solunum sekresyonları ile taşıyacağından annenin istemesi durumunda emzirmenin devam ettirilmesini önermiştir. COVID-19 saptanan veya semptomatik olup COVID-19 şüpheli annelerin emzirme veya biberon ile besleme öncesi bebeğe dokunmadan önce ve emzirme sonrasında ellerini yıkamaları, emzirme süresince maske takılması ve sık sık yüzeylerin dezenfekte edilmesi önerilmektedir. Alternatif bir yöntem olarak COVID-19 olan anne iyileşene kadar bebeğin anne sütü sağılarak veya formül mama ile sağlıklı ve hijyen kurallarına uyan başka bir kişi tarafından beslenmesi düşünülebilir. Sütünü pompa yardımı ile sağlayacak olan COVID-19 olan annelerin hijyen kurallarına aynı ölçüde dikkat etmeleri ve mümkünse süt sağılan pompanın temizliğinin sağlıklı bir kişi tarafından yapılması gereklidir (10).

Gebelik döneminde COVID-19

Gebelik; viral enfeksiyonlara karşı duyarlılığı arttıran bir parsiyel immün yetmezlik durumudur (11). Gebelik dönemi; fizyolojik adaptasyon değişiklikleri (diyafragma yüksekliği, artmış oksijen tüketimi, solunum yolu mukozasında ödem) ve immunsupresif durum gelişmesi nedeni ile hipoksiye daha duyarlı olunan bir dönemdir (9). Gebelerde SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. SARS ve Middle East Respiratory Syndrome (MERS) salgınları sırasında gebeler ve bebeklerinde; düşük, prematüre doğum, intrauterin gelişme geriliği ve maternal ölüm gibi ciddi etkilenmeler olduğu rapor edilmiştir (12). 2009 yılında H1N1 pandemisinde gebelerin hastaneye başvurma oranı normal popülasyona göre 4 kat daha yüksek saptanmış ve gebelerde komplikasyon riskinin arttığı görülmüştür. SARS salgını sırasında ise enfeksiyon saptanan gebelerin %50'sinde yoğun bakım ve %33'ünde mekanik ventilasyon ihtiyacı olduğu ve mortalite oranının gebelerde yüksek olduğu (%25) görülmüştür (9). Çin'de COVID-19 saptanan dokuz gebenin incelendiği çalışmada gebelerin hiçbirinde ciddi pnömoni saptanmamış, genel popülasyona benzer şekilde ateş, öksürük ve daha nadir olarak miyalji, yorgunluk, boğaz ağrısı, ishal, nefes darlığı görülmüştür. Bu gebelerin laboratuvar incelemelerinde; lenfopeni (%55,5), C-reaktif protein yüksekliği (%66,6), transaminaz yüksekliği (%33,3) ve bilgisayarlı tomografi (BT) incelemelerinde tipik multiple yamasal buzlu cam alanları (%88,8) saptanmıştır (9). İntrapartum anneden bebeğe geçiş olasılığını önlemek başlıca neden olmak üzere; preeklampsi, mükerrer sezaryan doğum öyküsü ve fetal distress gibi nedenlerle tüm gebelere sezaryan doğum uygulanmıştır. Canlı doğan dokuz yenidoğanın dördünde preterm (<36 hafta) doğum öyküsü saptanmıştır. Fetal enfeksiyon açısından 6 anne ve bebekten doğum salonunda alınan amniyotik sıvı, kord kanı ve yenidoğanın boğaz sürüntüsü

örneklerinde SARS-CoV-2 PCR negatif olarak saptanmıştır. Mevcut çalışmada takip edilen dokuz gebe de üçüncü trimesterlerinde iken COVID-19 tanısı almış olup birinci ve ikinci trimesterlerde vertikal geçiş ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır (9). COVID-19 saptanan anneden bebeğine intrapartum bulaş riskini azaltmak için vaginal doğum yerine sezaryan doğumun tercih edilmesi, kordun erken klemplenmesi, anne ve bebeğin hızlıca ayrılması, annenin izolasyon süresi boyunca emzirmeden anne sütünü sağarak bebeğe verilmesini öneren yayınlar mevcuttur (9,12). COVID-19 tanısı alan 34-37 hafta arası gebelere rutin kortikosteroid önerilmemektedir. 34-37. haftalar arası ek risk faktörleri olması durumunda akciğer maturasyonu için rehberlerin önerisi doğrultusunda hareket edilmelidir (10). DSÖ önerilerinde, annede herhangi bir enfeksiyon olması durumunda göbek kordonunu erken klemplemenin anneden bebeğe patojen geçişi riskini azaltmadığı, ayrıca bebeği çevreleyen verniks kazeoza antimikrobiyal peptidler içerdiği için doğumdan sonraki ilk 24 saat yerinde bırakılabileceği belirtilmektedir (10).

Schwartz (13) tarafından derlenen 5 yayında ise Çin'de saptanan 38 hamile anneden doğan 39 yenidoğan incelenmiş ve 30'u COVID-19 açısından test edilmiş ve hepsinin negatif olduğu görülmüştür. İncelenen 38 hamile annede de ciddi pnömoni veya ölüm bildirilmemiştir. Gebeliğin daha erken dönemlerinde fetüste daha ciddi etkilenmelere neden olup olmayacağı bilinmemektedir.

Yenidoğan döneminde COVID-19

Yenidoğanlarda COVID-19 sıklığı ve prognozu hakkında veriler yetersiz olup Cai ve ark.'nın (8) yayınladığı çalışmada 20 Şubat 2020 tarihine kadar olan dönemde Çin'deki çocuk ve erişkin dahil toplam vaka sayısı 80,000'e yakın iken 3 yenidoğan vaka tanımlanmıştır. İlk yenidoğan hasta 3 gündür olan ateş ve öksürük şikayeti ile ikinci vaka

bir haftadır olan burun akıntısı ve kusma ile başvurmuştur. Tanımlanan en küçük yaşta hasta olan 30 saatlik yenidoğan vakanın ise enfekte anneden doğduğu, solunum sıkıntısının olup, ateşinin normal olduğu bildirilmiştir (8). Hamilelik döneminde geçirilen COVID-19'un halen fetal distres, erken doğum ve solunum sıkıntısı gibi sonuçları olabileceği akılda tutulmalıdır (14). Mevcut veriler ile yenidoğanların horizontal bulaş ile enfekte oldukları ve ilk 28 günde görülen COVID-19 olgularında semptomların daha büyük yaş gruplarına göre daha hafif veya asemptomatik olduğu görülmektedir (15).

Çocuklarda COVID-19 neden erişkinlerden daha hafif seyrediyor?

Çocuklarda viral enfeksiyonlarda farklı immünolojik yanıtlar ortaya çıkabilir ve hayati organlarda ciddi hasara neden olabilir (2). Şu ana kadar çocuklarda COVID-19'un erişkinlere göre daha nadir ve daha hafif seyrettiği gözlenmiştir (3). Bu durumun nedeni henüz saptanamamakla birlikte pek çok hipotez öne sürülmüştür. Bunlardan bazıları; çocukların daha az dışarda zaman geçirmeleri ve daha az uluslararası seyahat etmeleri nedeniyle ile daha az virüse maruz kalmaları, kış aylarında sık üst solunum yolu enfeksiyonu geçirdikleri için virüslere karşı erişkinlerden daha yüksek antikör düzeyine sahip olmaları ve immün sistemlerinin halen gelişmekte olmasıyla patojenlere erişkinlerden daha farklı yanıt veriyor olabileceğidir (3,16). Diğer koronavirüsler ile enfekte edilmiş fare modellerinde görülen belirgin inflamatuvar ve immün yanıtların; sitokin fırtınasını, epitel hücre apoptozunu, vasküler kaçağı, anormal T hücre ve makrofaj yanıtını ve bunların sonucunda akut akciğer hasarını veya akut solunum yetmezliği sendromunu tetiklediği düşünülmektedir (17). Bu durum; erişkinlerde çocuklara göre görece daha güçlü immün yanıt görülmesi sonucunda hastalığın erişkinlerde daha ağır seyretmesini açıklayabilir.

Çocukluk çağında doğal immün sistemin daha aktif olması, sigara dumanı ve hava kirliliği maruziyetinin erişkinlerden daha az olması, altta yatan hastalık sıklığının (hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, diyabet vb.) erişkinlere oranla daha nadir olması gibi durumların bu farklılığa yol açabileceği düşünülmektedir (3). Aynı zamanda çocuklardaki viral reseptörlerin dağılımı, matürasyonu ve fonksiyonundaki değişikliklerin, viral hastalıkların çocuklardaki seyrini etkilediği düşünülmektedir. SARS, SARS-CoV-2, human koronavirüs-NL63 gibi enfeksiyonlarda virüsün *angiotensin converting enzyme-2* (ACE2) reseptörünü kullanarak hücre içine girdiği tespit edilmiştir. Farelerde yaşla beraber akciğerdeki ACE2 reseptörlerinin hızla azaldığı görülmüş ve bu bulguların çocukların daha az duyarlı olmalarını desteklemediği düşünülmüştür. ACE2'nin akciğerlerin koruyucu mekanizmasında da rol oynaması, çocuklarda ciddi akciğer hasarının daha az olmasını açıklayabilir. Aynı zamanda ACE2; sepsis, asit aspirasyonu, SARS ve H5N1 enfeksiyonları ile tetiklenen akut akciğer hasarına karşı koruyucu rol oynamaktadır (3). Çocuklardaki hastalık seyrinin erişkinlerden daha hafif olmasının bir nedeni de; melatonin üretiminde yaşla birlikte belirgin düşüş görülmesi ve melatoninin viral enfeksiyonlar sırasında akciğerlere enflamatuvar hücre göçünü ve akciğerdeki oksidatif stresi azaltıcı rol oynaması olabilir (18).

COVID-19 ve Bacillus Calmette-Guérin (BCG) aşılması ilişkisi

Hastalığın 185 ülkeye yayılmış olmasına rağmen bazı bölgelerde ağır vakaların daha çok olması ve mortalitenin yüksek olmasının nedenlerinden biri Bacillus Calmette-Guérin (BCG) aşılması olabileceği düşünülmüştür.

Miller ve ark.'nın (19) yaptığı çalışmada nüfusu 1 milyon ve üzerinde olan orta-yüksek ve yüksek gelirli ülkeler incelenerek BCG aşılması yapan 55 ülkenin COVID-19 ilişkili mortalite oranı ortalama $0,78 \pm 0,40/1,000,000$ iken hiç aşılama uygulanmamış 5 ülkede (İtalya, Hollanda, Belçika, Amerika ve Lübnan) ise $16,39 \pm 7,33/1,000,000$ olarak daha yüksek saptandığı görülmüştür (19). Vaka sayıları karşılaştırıldığında BCG aşılama politikası olan 55 ülkede COVID-19 vaka sayısı ortalama $59,54 \pm 23,29/1,000,000$ iken, hiç BCG aşılama politikası uygulanmamış 5 ülkede $264,9 \pm 134,88/1,000,000$ saptanmış olup 4 kat yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlar yaygın BCG aşılmasının COVID-19 yayılımını yavaşlattığını ve mortaliteyi azalttığını öngörmektedir. Yaşlı kişilerde ise BCG aşılmasının savunmayı arttıracığına dair yeterli kanıt bulunmamaktadır (19). BCG aşılmasının viral enfeksiyonlara ve sepsise karşı koruyucu olduğu bilinmektedir. Bahsedilen çalışma ile BCG aşısının COVID-19'a karşı kısmi koruma sağladığı, vücutta COVID-19'a karşı immun yanıt oluşturduğu ve popülasyonda yaygın kullanımı ile COVID-19 taşıyıcılığının azalabileceği düşünülmektedir (19). Koruyuculuğun kesin olduğunu söylemek için randomize kontrollü çalışmalar yapılması gerekmektedir.

COVID-19 ve Hepatit A aşılması ilişkisi

COVID-19'un bazı ülkelerde (Çin, ABD, İtalya, İspanya, Fransa, İngiltere, Hollanda ve Belçika) daha yüksek insidans ve mortaliteye sahip olduğu görülmüştür. Hindistan, Pakistan, Afrika kıtasındaki çoğu ülke ve Güney Amerika'nın ise pandemiden yüksek oranda etkilenmediği saptanmıştır. Toplumun yaş dağılımı, sağlık hizmetlerine ulaşılabilirlik, tanısıl yeterlilik, yaşanan çevre ve izolasyon önlemlerine uyum ülkelerdeki etkilenme farklılıklarını tam açıklayamamaktadır. Ülkeler arasındaki farklılığın bir diğer nedeni de Afrika, Asya, Orta ve Güney Amerika'da olduğu gibi hepatit A enfeksiyonunun endemik olması veya hepatit A

aşılmasının rutin olarak uygulanması olabilir. Sosyoekonomik durumu ve hijyen düzeyi yüksek olan ülkelerde hepatit A sık değildir. Gelişmiş ülkelerdeki yaşlı bireylerde hepatit A aşısı ile oluşturulan humoral ve hücreli immunitede azalma ve bu ülkelerde COVID-19'a bağlı vaka sayısının ve mortalitenin artışı arasında ilişki olabileceğini düşündürmektedir. Hepatit A aşılması adaptif immunitede çapraz reaksiyon sonucunda COVID-19'a karşı koruyucu olabilir. Hepatit A aşısı COVID-19 enfeksiyonunun mukozal yüzeyde sınırlı kalmasını sağlayarak alt solunum yoluna inişini ve mortaliteyi azaltıyor olabileceği düşünülmektedir. Bu ilişkinin in vitro ve moleküler çalışmalar ile test edilmesi önerilmektedir (20).

Çocuklarda triaj ve tanı

Ateş, öksürük, solunum sıkıntısı gibi bulgular ile sağlık kuruluşuna başvuran çocuklar, hastaya cerrahi maske takılarak, COVID-19 hastaları için ayrılmış triaj alanında, kişisel koruyucu ekipman giymiş klinisyen tarafından değerlendirilmelidir. Hastadan ve ailesinden ayrıntılı temas öyküsü alınmalı ve fizik muayenesi yapılmalıdır. Genel durumu stabil olmayan hastalar hızla solunum ve dolaşım desteği sağlanarak uygun servise nakledilmelidir (21).

COVID-19 açısından olası vaka kabul edilen hastalardan üst solunum yolundan alınan sürüntü örneklerinden SARS-CoV-2 virüsü için RT-PCR çalıştırılır. Ayrıca kandan serolojik yöntemler ile immunglobulin (Ig) M / IgG bakılması tanıda yardımcı olmaktadır (21). Semptom başladıktan sonra 1-2 günde üst solunum yolundan alınan örneklerde SARS-CoV-2 virüsü tespit edilebilir. Orta vakalarda 7-12 gün, ağır vakalarda ise 2 haftaya kadar PCR pozitifliğinin devam ettiği görülmüştür (22).

Şüpheli veya kesinleşmiş COVID-19 olan anneden doğan bebeklerde doğumdan 12-24 saat sonra ilk sürüntü örneğinin alınması önerilir.

Aynı sürüntü çubuğu ile nazofarenks ve orofarenksten örnek alınması ve hasta entübe ise endotrakeal aspirat örneği gönderilmesi uygundur. Maternal enfeksiyonu yansıtabileceği için testlerin 12-24 saatten önce alınmaması önerilmektedir. Ancak daha geç dönemde alınan örneklerin postnatal bulaşı da gösterebileceği unutulmamalıdır. Bebeğin izleminde klinik durumuna göre test tekrarlanabilir (23).

Çocuk hastalarda sürüntü örneği nazal pasajın dar olması nedeni ile ince sürüntü çubuğu kullanılarak alınmalıdır. Pozitif saptanan RT-PCR testlerin tekrarlanarak doğrulanması önerilmektedir. Negatif saptanan testlerin (özellikle üst solunum yolu sürüntü örneklerinden alınan) ise SARS-CoV-2'yi dışlayamayacağı unutulmamalıdır (22). Yapılan çalışmalarda semptomlar başlar başlamaz burundan alınan sürüntü örneğinde pozitif RT-PCR sonucu elde etme olasılığı en yüksek saptanmıştır. Birden çok sürüntü örneği almak tanıyı doğrulamaya yardımcı olabilir (24).

Çocuklarda COVID-19'un klinik bulguları ve erişkin dönemden farkları

Çocuklardaki COVID-19'un klinik bulguları tipik değildir ve erişkinlere göre daha hafif seyirli olduğu görülmüştür. COVID-19 çocuklarda asemptomatik olabileceği gibi ateş, kuru öksürük, halsizlik ve burun tıkanıklığı, burun akıntısı gibi üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları ile karşımıza gelebilir. Bazı çocuklarda karın ağrısı, bulantı, kusma, ishal gibi gastrointestinal sistem bulguları görülebilir. Çoğu enfekte çocukta bulgular hafiftir ve prognoz iyidir. Çoğu çocuk hastanın semptom başlangıcından sonraki 1-2 hafta içerisinde iyileştiği görülmüştür. Çocuklarda alt solunum yolu enfeksiyonu ise çok nadirdir (25). Erişkin verilerinde ağır vakalarda, hastalık başlangıcından sonraki birinci haftada akut solunum yetmezliği sendromu (ARDS), septik şok, dirençli metabolik asidoz ve koagülasyon bozuklukları geliştiği ancak bu ağır tabloların çocuklarda nadir

olduğu görülmüştür. İlk ağır hastalık görülen çocuk vaka 11 Şubat 2020'de Vuhan Çocuk Hastanesi'nden yayınlanmış olup; 1 yaşında erkek hasta 6 gündür kusma ve ishal, son on iki saattir olan ateş ve solunum sıkıntısı ile hastaneye başvurmuş, başvurusunda akciğer grafisinde sağ akciğerde pnömonik infiltrasyon izlenmiş ve solunum sıkıntısı nedeni ile hızlıca yoğun bakıma alınarak entübe edilmiş, 10 gün sonra başarıyla ekstübe edilmiştir. Hastanın birinci ve yedinci gün alınan SARS-CoV-2 PCR testleri negatif, sekizinci gününde alınan testi pozitif saptanmıştır. Bu vaka ile çocuklarda nadir de olsa ağır vakaların olabileceği görülmüştür (26).

Çin'den yayınlanmış en geniş vaka serisi Dong ve ark. (16) tarafından 8 Şubat 2020 tarihine kadar Çin'de olası ve kesin COVID-19 tanısı alan 2143 çocuktan oluşan çalışmadır. Hastaların %34,1'i laboratuvar tetkikleri ile kanıtlanmış, %65,9'u ise olası COVID-19 olarak değerlendirilmiştir. Hastaların %56,6'sı erkek ve tüm hastaların ortalama tanı yaşı 7 (2-13 yaş) olarak tespit edilmiştir. Çalışmadaki çocukların; %4,4 asemptomatik, %50,9 hafif, %38,8 orta şiddette olarak değerlendirilmiştir. Ağır ve kritik hastalığı olan çocukların yaş gruplarına göre dağılımları; 1 yaş altı %10,6, 1-5 yaş arası %7,3, 6-10 yaş arası %4,2, 11-15 yaş arası %4,1 ve 15 yaş üzerinde %3 olarak saptanmıştır. Bu veriler doğrultusunda daha küçük yaş gruplarında ağır hastalık riski daha yüksek bulunmuştur (16). COVID-19'un daha küçük yaş grubunda, altta yatan akciğer hastalığı ve immün yetmezlik durumu olan çocuk vakalarda da ağır seyredebileceği akılda tutulmalıdır (27).

Bugüne dek yayınlanmış en geniş vaka serisinde ABD'den 2572 çocuk hasta dahil edilmiştir. Hastaların ortalama yaşı 11 (0-17 yaş), %57'si erkek cinsiyet bulunmuş ve Çin'deki veriler ile benzer olduğu görülmüştür.

Yaş dağılımında çocuk hastaların %15'i 1 yaşın altında, %11'i 1-4 yaş, %15'i 5-9 yaş, %27'si 10-14 yaş, %32'si 15-17 yaş aralığında olduğu tespit edilmiştir. Çalışmada çocuk hastaların %15'i 1 yaşın altında saptanmasına rağmen tüm vakalar içerisindeki 1 yaş altı hastaların oranı daha düşük saptanmıştır (%0,27) (4). Hastaların %11'inin semptomları kaydedilmiş olup; erişkinlerde ateş, öksürük ve nefes darlığı vakaların %93'ünde saptanırken çocuk hastalarda bu oran %76 olarak saptanmıştır. Ayrıca bu semptomların yanında miyalji, boğaz ağrısı, baş ağrısı, burun akıntısı, bulantı kusma, karın ağrısı ve ishal çocuklarda görülebilen diğer semptomlar olarak tespit edilmiş, 1 (%1,3) hastanın ise asemptomatik olduğu görülmüştür. Çalışmada erişkin hastaların hastanede yatış ve yoğun bakım ihtiyacı çocuk yaş grubuna göre daha yüksek saptanmıştır. Ayrıca çocuklarda; 1 yaş altında olanların 1-17 yaş grubundaki hastalara göre daha yüksek oranda hastane ve yoğun bakım ihtiyacı olduğu dikkati çekmektedir. Çocuklarda eşlik eden komorbid durumlar 2572 hastanın 345'inde sorgulanmış olup hastaların %23'ünde astım dahil kronik akciğer hastalığı, kardiyovasküler hastalık ve immunsupresyon durumlarının (malignite, kemoterapi, radyoterapi, hematopoetik hücre veya solid organ nakli veya yüksek doz glukokortikosteroid kullanımı) en az birinin eşlik ettiği görülmüştür (4). Ayrıca orak hücreli anemisi, kronik karaciğer hastalığı, endokrin bozukluğu, morbid obezitesi olan hastalar ve diyalize giren kronik böbrek hastalarında ağır hastalık için artmış risk olduğu düşünülmektedir (28). Amerika'da 2572 hastanın 3'ünde ölüm gerçekleşmiş olup bu hastalarda altta yatan hastalık varlığı bilinmemektedir (4).

Çocuklarda laboratuvar bulguları

COVID-19 tanısı almış çocuklarda laboratuvar verileri sınırlıdır. Erişkin hastalarda erken dönem laboratuvar tetkiklerinde anemi, karaciğer enzimleri, sedim, C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin düzeylerinde yükseklik

ve bazen hiperglisemi olduğu görülmüştür (14). Henry ve ark.'nın (29) yaptığı derlemede ise 66 çocuk hastanın verilerine bakıldığında %69,2 çocukta lökosit sayısı normal, %15,2'sinde artmış, %15,5'sinde ise azalmış lökosit sayıları görülmüştür. Hastaların %4,6'sında nötrofili, %6'sında nötropeni, %3'ünde lenfopeni, %13,6'sında yüksek CRP ve %10,6 hastada yüksek prokalsitonin değerleri saptanmıştır. Ağır hastalığı olan erişkinlerde %80 oranında, hafif hastalığı olanlarda ise %25 oranında lenfopeni görülmüştür ve bu durum lenfopeni ile hastalık ağırlığı arasında bağlantı olabileceğini düşündürmüştür. İnfantlarda erişkinlere göre bağışıklık sistemi görece olgunlaşmamış olup bağışıklık sistemi yanıtındaki farklılıklar nedeni ile lenfopeni görülemeyebileceği unutulmamalıdır. Çin'den yayınlanan 1 yaşındaki COVID-19 saptanan hastada lökosit sayısında belirgin değişiklik görülmemekle beraber doğal öldürücü hücre sayısında azalma ve yatışının 1.-5. günleri arasında interlökin-6 düzeyinde artış saptanmıştır. Bu durumun 5 yaş altı çocuklarda mekanik ventilasyon gerektiren ağır pnömoni birlikteliği ile ilişkili olduğu öngörülmektedir (26). Lu ve ark.'nın (30) yaptığı çalışmada ise 171 çocuk hastanın laboratuvar incelemesinde çocukların %3,5'unda lenfopeni olduğu görülmüştür. Qiu ve ark.'nın (2) 36 çocuk hastada yaptıkları incelemede ise; lökopeni, lenfopeni ve miyokardiyal enzim yüksekliği erişkinler ile benzer olarak saptanmıştır. CRP değerleri erişkinlerde çocuklardan daha yüksek olup, bu durumun çocuklarda daha hafif immun cevap ve daha az immun hasar görülmesi sonucu olabileceği düşünülmüştür. Bazı çocuk hastalarda transaminaz, kreatinin, kreatin kinaz, laktat dehidrogenaz, D-dimer, üre ve trombosit değerlerinde değişiklik olabileceği akılda tutulmalıdır (29). Çocuklar farklı laboratuvar bulguları ile karşımıza gelebilir ve başvuru laboratuvar değerleri normal olabilir.

Hastaların klinik bulguların ilerlemesine göre laboratuvar tetkikleri de tekrar edilebilir.

Çocuklarda radyolojik bulgular

Çocuklarda hastalığın erken dönemlerinde akciğer grafisi normal olabilir. Ağır vakalarda akciğer grafisinde unilateral/bilateral multifokal yamasal buzlu cam opasiteler ve konsolidasyon görülebilir (21). Hastaların akciğer BT bulguları incelendiğinde Lu ve ark.'nın (30) yaptığı çalışmada 171 çocuk hastanın 56'sında (%32,7) buzlu cam görünümü saptanmıştır. Hastaların %18,7'sinde lokal ve %12,3'ünde bilateral yamasal görünüm izlenmiştir. İki hastanın BT'sinde (%1,2) interstisyel değişiklikler saptanmıştır. Hastaların %64,9'una ise klinik olarak pnömoni tanısı konmuştur. Beş çocuk hasta ile yapılan başka bir derlemede ise 3 hastanın BT'sinde ılımlı yamasal buzlu cam görünümü saptanmıştır (31). Xia ve ark.'nın (32) incelediği 20 çocuk hastanın BT'lerinde 16 (%80) hastada anormallik saptanmış olup, 12 (%60) hastada buzlu cam görünümü ile birlikte halo belirtisi izlenmiştir. Yang ve ark. (33) ise çalışmalarında akciğer görüntülemesi (direkt grafi ve/veya BT) yapılan 134 hastanın %70,4'ünde viral pnömoni ile uyumlu bulgular saptamıştır. Sonuç olarak çocuklarda en çok görülen BT bulguları; buzlu cam görünümü, unilateral/bilateral yamasal görünüm, konsolidasyon, interlobüler septal kalınlaşma, halo belirtisi ve subplevral bulgular olarak sayılabilir. Hastalık başlangıcında görülen buzlu cam görüntüleri ilerleyen dönemlerde konsolidasyona dönüşebilir. Çocuklarda lenfadenopati ve plevral efüzyon nadirdir (21). Erişkinlerde daha sık periferik yerleşimli lezyonlar görülürken, bu durum çocuklarda daha nadirdir (34). Çocuklarda erken evrelerde akciğer görüntülemelerinin normal olabileceği akıld tutulmalı ve radyasyon yan etkilerini en aza indirmek için rutin BT çekilmemelidir. Çocuk hastalar klinik ve laboratuvar bulguları ve akciğer grafisi ile ayrıntılı

değerlendirildikten sonra gereklilik halinde BT çekilebilir.

Çocuklarda tedavi yöntemleri

Çocuklar için kesin tedavi önerileri bulunmamaktadır. Solunum sıkıntısı veya hipoksisi olan çocuklarda oksijen tedavisi, bakteriyel enfeksiyon bulgusu olan çocuklarda ise antibiyotik tedavisi gibi destek tedaviler verilebilir. Bazı yayınlarda antiviral tedaviler ağır vakalarda kullanılmış olup çocuklar üzerindeki etkinliği net olarak belirtilmemiştir (14) T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Rehberi'nde Hidroksiklorokin, Azitromisin ve Lopinavir-Ritonovir tedavileri yaşa ve kiloya göre çocuk hastalarda kullanılacak tedavi seçenekleri olarak sunulmuştur. İnfluenza ile uyumlu klinik bulguları olan, influenza tanı testi pozitif saptanan veya influenza'nın dışlanamadığı hastalara oseltamivir verilmesi önerilmektedir (21). T.C. Sağlık Bakanlığı 14 Nisan 2020 tarihli COVID-19 Rehberi'nde Çocuklar için önerilen tedavi seçenekleri Tablo 1'de verilmiştir.

Altı yaş altındaki çocuklarda hidroksiklorokin kullanım onayı yoktur ve kullanılacaksa 'Bilgilendirilmiş Onam Formu' doldurulmalıdır (21). Hidroksiklorokin kullanan hastalarda; kardiyomiyopati, uzamış QT intervali, bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı, korneal değişiklikler, kulak çınlaması gibi yan etkiler açısından dikkatli olunmalıdır (35). Azitromisin kullanılan hastalarda; göğüs ağrısı, çarpıntı, yorgunluk, baş ağrısı, karın ağrısı, baş dönmesi, kusma, ishal, ateş gibi yan etkilere dikkat edilmelidir (36). Azitromisin ve hidroksiklorokin uygulanacak hastalarda uzamış QT intervali açısından dikkatli olunmalı ve tedavi başlangıcında elektrokardiyografi çekilerek hastalar yakın takip edilmelidir. İstenmeyen kardiyotoksik etki görüldüğünde önce azitromisin kesilmesi sonrasında hidroksiklorokin dozu azaltılmalı ve yan etkilerin devam etmesi durumunda hidroksiklorokin kesilmesi düşünülmelidir (21).

Lopinavir/ritonavir kullanması planlanan hastalarda anksiyete, yorgunluk, transaminaz yüksekliği, kan sodyum düzeyinde değişiklik, karın ağrısı, bulantı, kusma, ishal, alt ve üst solunum yolu enfeksiyonlarına yatkınlık gibi yan etkiler açısından dikkatli olunmalıdır (37). Lopinavir/ritonavir'in 14 günden küçük yenidoğanlarda güvenlik, etkinlik ve farmakokinetik etkileri net bilinmemekle birlikte 14 günün altında olan yeni

doğanlarda kullanımı ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır (26). Çocuklarda hastalık sıklıkla hafif seyirli olup ilaç tedavisi ağır seyreden, hastane yatışı gereken seçilmiş olgularda planlanmalıdır.

Tablo 1. T.C. Sağlık Bakanlığı 14 Nisan 2020 tarihli COVID-19 Rehberi'nde önerilen tedavi seçenekleri.

İlaç Adı	Günlük çocuk dozu ve uygulama yolu	Tedavi süresi (gün)
<i>İlk Tercih</i>		
Hidroksiklorokin 200mg tablet ± Azitromisin 200mg/5 ml süspansiyon 500mg tablet	İlk gün 6,5 mg /kg/doz (maksimum 400mg/doz) devamında 2-5. günler arasında 3,25 mg/kg/doz (maksimum 200mg/doz) günde iki doz oral ± Azitromisin 1-5 ay arası çocuklar için 10 mg/kg/doz (maksimum 500mg/doz) 6 aydan büyük çocuklar ve adölesanlar için ilk gün 10mg/kg/doz tek doz (maksimum 500mg/doz) Devamında 2-5. günler arasında 5mg/kg/doz tek doz (maksimum 250mg/doz) toplam 5 gün oral	5 gün
<i>İlerleme durumunda veya alternatif tedavi olarak</i>		
Lopinavir 250mg / ritonavir 50mg tablet	14 gün-6 ay arası çocuklarda Lopinavir komponenti 16mg/kg oral 6ay-18 yaş arası 15-25 kg arası: 200mg-50mg oral 26-35kg arası: 300mg-75mg oral 35 kg üzeri: 400mg-100mg oral	10-14 gün

21 No'lu kaynaktan alınmıştır.

Hastanede yatan hastaların taburculuk kriterleri

Hastanede yatırılarak tedavi edilen çocuk hastalar; son üç gündür ateşsiz olmaları, solunum semptomlarının düzelmesi, akciğer görüntüleme bulgularının gerilemesi ve

en az 1 gün ara ile alınan iki ayrı RT-PCR sonuçları negatif saptanması durumunda taburcu olabilirler (6).

Çocukların hastaneden taburcu olduktan sonra da takiplerine devam edilmesi ve taburcu olduğu günden itibaren 14 gün boyunca ev içi izolasyonuna dikkat edilmesi önerilmektedir (2,21).

Sonuç

COVID-19 çocukluk yaş grubunda erişkinlere göre daha hafif seyretmektedir. Çocuklarda hospitalizasyon öyküsü, yoğun bakım ihtiyacı ve mortalite oranı erişkinlerden daha azdır. Klinik bulgular erişkinlerle benzer olmakla birlikte ağır pnömoni çocukluk çağında nadirdir. Laboratuvar tetkiklerinde lenfopeni, lenfositoz, nadiren nötropeni, miyokardiyal enzim yüksekliği, transaminaz yüksekliği görülebilir. Erişkin çalışmalarında CRP değerlerinin çocuklara göre daha yüksek olduğu görölmüştür.

Çocuklarda BT'nin yeri kısıtlı ve radyasyon yan etkisi yüksektir. Çocuklarda sık izlenen BT bulguları lokal veya yaygın yamasal buzlu cam görünümü, konsolidasyon ve halo görünümüdür. Gebelerde ve yenidoğanlarda da genel popölasyon ile benzer şekilde ağır pnömoni tablosu nadirdir. Ancak gebelerde ilk ve ikinci trimesterde bulaş olması durumunda enfeksiyonun ağır seyredebileceği ve yenidoğan bebekte prematürite, fetal distres, solunum sıkıntısına yol açabileceği konusunda henüz veri bulunmamaktadır. COVID-19 saptanan anneden doğan bebeklerin uygun el temizliği yapılarak ve maske takılarak emzirilmesi önerilmektedir. Çocuklarda öncelikle beslenme ve solunum destek ihtiyacı değerlendirilmeli, semptomatik tedavi seçeneklerinin yanı sıra hidroklorokin ve/veya azitromisin, lopinavir/ritonavir tedavileri hasta özeninde değerlendirilmelidir.

Kaynaklar

1. Johns Hopkins University Center for Systems Science and Engineering. Coronavirus COVID-19 global cases. <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>. Accessed April 15, 2020.
2. Qiu H, Wu J, Hong L, Luo Y, Song Q, Chen D. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2020;S1473-3099(20)30198-5.
3. Lee PI, Hu YL, Chen PY, Huang YC, Hsueh PR. Are children less susceptible to COVID-19? *J Microbiol Immunol Infect* 2020;.
4. CDC COVID-19 Response Team. Coronavirus Disease 2019 in Children - United States, February 12-April 2, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:422-426.
5. She J, Liu L, Liu W. COVID-19 epidemic: Disease characteristics in children. *J Med Virol* 2020;10.1002/jmv.25807.
6. Zhang T, Cui X, Zhao X, Wang J, Zheng J, Zheng G et al. Detectable SARS-CoV-2 Viral RNA in Feces of Three Children during Recovery Period of COVID-19 Pneumonia. *J Med Virol* 2020;10.1002/jmv.25795.
7. World Health Organization. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID19). Geneva: WHO; 2020. <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/whochina-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>. Accessed April 14, 2020.
8. Cao Q, Chen Y C, Chen C L, Chiu C H. SARS-CoV-2 infection in children: Transmission dynamics and clinical characteristics. *J Formos Med Assoc* 2020;119:670-673.
9. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W. et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet* 2020;395:809-815.
10. Baud D, Giannoni E, Pomar, L, Qi X, Nielsen-Saines K, Musso D, et al. COVID-19 in pregnant women—Authors' reply. *Lancet Infect Dis* 2020;S1473-3099(20)30192-4.
11. Liang H, Acharya G. Novel corona virus disease (COVID-19) in pregnancy: What clinical recommendations to follow? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2020;99:439-442.
12. Favre G, Pomar L, Qi X, Nielsen-Saines K, Musso D, Baud D. Guidelines for pregnant women with suspected SARS-CoV-2 infection. *Lancet Infect Dis* 2020;.
13. Schwartz D A. 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.
14. Ludvigsson J F. Systematic review of COVID-19 in children show milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr* 2020;10.1111/apa.15270.

15. Davanzo R, Moro G, Sandri F, Agosti M, Moretti C, Mosca, F. Breastfeeding and Coronavirus Disease-2019. Ad interim indications of the Italian Society of Neonatology endorsed by the Union of European Neonatal & Perinatal Societies. *Matern Child Nutr* 2020;e13010.
16. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *Pediatrics* 2020;.
17. Zhang R, Wang X, Ni L, Di X, Ma B, Niu S, et al. COVID-19: Melatonin as a potential adjuvant treatment. *Life Sci* 2020;250:117583.
18. Alschuler L, Weil A, Horwitz R, Stamets P, Chiasson AM, Crocker R, et al. Integrative considerations during the COVID-19 pandemic. *Explore (NY)* 2020;S1550-8307(20)30113-0.
19. Miller A, Reandelar MJ, Fasciglione K, Roumenova V, Li Y, Otazu GH. Correlation between universal BCG vaccination policy and reduced morbidity and mortality for COVID-19: an epidemiological study. *medRxiv* 2020.
20. Sarialioglu F, Belen Apak FB, Haberal M. Can Hepatitis A Vaccine Provide Protection Against COVID-19? *Exp Clin Transplant* 2020;18:141–143.
21. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü COVID-19 Rehberi. 14 Nisan 2020.
22. World Health Organization. (2020). Laboratory testing of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases: interim guidance, 17 January 2020.
23. Queensland Clinical Guidelines Perinatal care of suspected or confirmed COVID-19 pregnant women. Guideline No. MN20.63-V2-R25. Queensland Health. 2020. <http://www.health.qld.gov.au/qcg>. Accessed April 15, 2020.
24. Wikramaratna P, Paton R S, Ghafari M, Lourenco J. Estimating false-negative detection rate of SARS-CoV-2 by RT-PCR. *medRxiv* 2020.
25. Hong H, Wang Y, Chung H T, Chen C J. Clinical characteristics of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) in newborns, infants and children. *Pediatr Neonatol* 2020;61:131-132.
26. Chen F, Liu ZS, Zhang FR, Xiong RH, Chen Y, Cheng XF, et al. First case of severe childhood novel coronavirus pneumonia in China. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2020;58:E005.
27. Cruz A, Zeichner S. COVID-19 in children: initial characterization of the pediatric disease. *Pediatrics* 2020;e20200834.
28. United States Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus disease (COVID-19). People who are at higher risk for severe illness. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-at-higher-risk.html>. Accessed April 8, 2020.
29. Henry B M, Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in children with novel coronavirus disease 2019. *Clin Chem Lab Med*. 2020; [j/cclm.ahead-of-print/cclm-2020-0272/cclm-2020-0272.xml](https://doi.org/10.1053/cclm.2020.0272).

30. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, et al. SARS-CoV-2 infection in children. *N Engl J Med* 2020;NEJMc2005073.
31. Li W, Cui H, Li K, Fang Y, Li S. Chest computed tomography in children with COVID-19 respiratory infection. *Pediatr Radiol* 2020;10.1007/s00247-020-04656-7.
32. Xia W, Shao J, Guo Y, Peng X, Li Z, Hu D. Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: Different points from adults. *Pediatr Pulmonol* 2020;55:1169–1174.
33. Yang P, Liu P, Li D, Zhao D. Corona Virus Disease 2019, a growing threat to children? *J Infect* 2020;
34. Liu H, Liu F, Li J, Zhang T, Wang D, Lan, W. Clinical and CT imaging features of the COVID-19 pneumonia: Focus on pregnant women and children. *J Infect* 2020;80:e7–e13.
35. Hydroxychloroquine: Pediatric drug information. In: Up To Date. Online erişim için: https://www.uptodate.com/contents/hydroxychloroquine-pediatric-drug-information?search=hydroxychloroquine&source=panel_search_result&selected-Title=2~148&usage_type=panel&kp_tab=drug_pediatric&display_rank=1. Accessed April 10, 2020.
36. Azithromycin (systemic): Pediatric drug information. In: Up To Date. Online erişim için: https://www.uptodate.com/contents/azithromycin-systemic-pediatric-drug-information?search=azithromycin%20children&source=panel_search_result&selected-Title=1~145&usage_type=panel&display_rank=1. Accessed April 10, 2020.
37. Lopinavir and ritonavir: Pediatric drug information. In: Up To Date. Online erişim için: https://www.uptodate.com/contents/lopinavir-and-ritonavir-pediatric-drug-information?search=lopinavir%20ritonavir&source=panel_search_result&selected-Title=1~57&usage_type=panel&kp_tab=drug_pediatric&display_rank=1. Accessed April 10, 2020.

Meslek Hastalığı Olarak COVID-19

Nur şafak Alıcı¹, Ayşe Coşkun Beyan², Cebrail řimřek³

¹Sađlık Bilimleri Üniversitesi, Dr.Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Meslek Hastalıkları Kliniği, İzmir

²Dokuz Eylül Üniversitesi, Meslek Hastalıkları Kliniği, İzmir

³Sađlık Bilimleri Üniversitesi Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Meslek Hastalıkları Kliniği, Ankara

Özet

Ülkemizde ve dünyada koronavirüs nedeniyle yaşanılan pandemide özellikle en ön safta savaşan sağlık çalışanları başta olmak üzere çalışanların bu süreçte maruz kalım sonucu hastalık geliştirdikleri ve hatta hayatlarını kaybettikleri bilinmektedir. Uluslararası tanımlar ve ülkemiz mevzuatına göre; sağlık çalışanları işin yürütümü esnasında ve işyerinde hastalığa yakalanmaları halinde, mevcut durumları iş kazası ve geliştirdikleri hastalıklar meslek hastalığı olarak tanımlanacaktır. İş kazaları ve meslek hastalıkları önlenabilir sağlık durumlarıdır. Bildirimi zorunludur. İlk etapta bu bildirim sonucunun tazminat ve benzeri hakların elde edilmesi olduğu akla gelir. Oysa iş kazaları ve meslek hastalıkları bildiriminin esas amacı, hangi sektörde, hangi durumların sağlık sorunlarına yol atığının kayıt altına alınarak tespit edilmesi ve önlemeye yönelik girişimlerin planlanması olmalıdır. Bu derlemede *coronavirus disease-19* (COVID-19) pandemisi, başta sağlık çalışanları olmak üzere, mesleki maruz kalım bakış açısı ile meslek hastalığı tanısı almaları yönünde gerekli koşulların tanımlanması, tanı sonrası yapılması gereken prosedürler, işe dönüş önerileri, özellikle sağlık alışanlarında önleyici yaklaşımlar değerlendirilmiştir.

1.Giriş

Coronavirus disease-19 (COVID-19)'dan sorumlu virüs, zarflı RNA virüsleri olup, virüsün yeni isimlendirmesi *Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2* (SARS-CoV-2) olarak kabul edilmiştir. İnsan ve hayvanlarda çeşitli derecelerde respiratuvar, enterik, hepatik, nefrotik ve nörolojik tutulumlarla seyreden klinik tablolara neden olabilmektedir. İnsanlarda koronavirüsün neden olduğu hastalık spektrumu basit soğuk algınlığından ağır akut solunum sendromuna kadar değişkenlik gösterebilmektedir. Hastalık esas olarak damlacık yoluyla bulaşmaktadır. Ortalama inkübasyon süresinin 5-6 gün (2-14 gün) olduğu, bazı vakalarda 14 güne kadar uzayabileceği gözlenmiştir.

Uluslararası tanımlar ve ülkemiz mevzuatına göre; çalışanların işin yürütülmesi esnasında ve işyerinde hastalığa yakalanmaları halinde, mevcut durumları meslek hastalığı olarak tanımlanmaktadır. İş kazaları ve meslek hastalıkları önlenabilir sağlık durumlarıdır. Bu nedenle asıl amaç; meslek hastalığı tanısını koymaktan çok, iş sağlığı ve güvenliği kapsamında en önemli husus olan "önleyici yaklaşım" ilkeleri ile hastalık oluşumunun engellenmesi olmalıdır.

Sağlık çalışanları, COVID-19 pandemisinde en ön safta savaşan, en temel ve en etkin olması beklenen iş gücüdür. SARS-CoV-2'den etkilenen hastalarla yakın temaslarından dolayı sağlık çalışanlarında COVID-19 riski diğer çalışanlara göre daha yüksektir (1). Çin'de COVID-19 pandemisinin zirvesinde, 1.502'si Vuhan'dan olmak üzere 1.716 sağlık çalışanı virüse yakalandı ve altısı öldü (2). Vuhan'da bir hastanede tedavi edilen 138 hastadan oluşan bir vaka serisinde, 40 hasta (vakaların %29'u) sağlık çalışanı idi. Etkilenen sağlık çalışanlarının 31'i (%77.5) genel servislerde, 7'si (%17.5) acil serviste ve 2'si (%5) yoğun bakım ünitesinde çalışmaktaydı (3). Bu derlemede COVID-19 pandemisi, başta sağlık çalışanları olmak

üzere, mesleki maruz kalım bakış açısı ile değerlendirilecektir.

2. Maruz Kalım Değerlendirmesi ve Riskin Belirlenmesi

a. Maruz Kalım Tanımı ve Biyolojik Riskler

Maruz kalım (exposure): Dünya Sağlık Örgütü tarafından; bir olay, durum ya da madde ile karşı karşıya kalmak olarak tanımlanmaktadır. Tanımda "bir organizmanın absorbe edebileceği, kimyasal veya fiziksel bir ajan (agent=madde) ile teması olarak tanımlanmıştır. Ajan kelimesinin kimyasal, fiziksel veya biyolojik bir varlık olması gerektiği belirtilmiştir. Her maruz kalım, insan vücudunda biyolojik ya da kimyasal bir olayla sonuçlanmaz. Örneğin asbestoz gelişimi için tek lifin kuramsal olarak hastalık yapma potansiyelinden söz edilirken diğer pnömokonyozların gelişimi için bu doz çok daha fazladır. Biyolojik riskler iş sağlığından beş temel risk faktöründen biridir. Virüsler, bakteriler, mantarlar, hücre kültürleri, genetiği değiştirilmiş mikroorganizmalar ve insan parazitleri dâhil olmak üzere oldukça geniş bir etken grubunu kapsamaktadır (4). Fiziksel ve kimyasal riskler için mesleki maruziyet limit değerleri tanımlanmıştır, ancak biyolojik riskler için sınır değerlerden bahsetmek mümkün değildir. İnsan vücuduna alındıktan sonra çoğalmaya devam etmesi, üretilmesi ve çoğaltılması için çoğunlukla besi yerlerine ihtiyaç duyulması, farklı fizikokimyasal özelliklerde farklı davranışlar gösterebilmeleri ve kendi yapılarını zaman içinde değiştirebilmeleri (mutasyon yapabilmeleri, COVID-19 iyi bir örnektir) ve potansiyel olarak çok az sayıda etken ile hastalık ortaya çıkarabilmeleri biyolojik riskler ile ilgili belli başlı sorunlu alanlardır (5).

Maruz kalım, ölçüme dayanan ya da tahmine dayanan bazı yöntemlerle belirlenmeye çalışılmaktadır. Riskin tanımlanması ve gösterilmesi alınacak önlemlerin planlanmasında anahtar noktalardan biridir. Biyolojik risklerin çalışma ortamında ya da

kişisel ölçüm yöntemleri ile örneklenmesi ve gösterilmesi mümkündür. Ancak özellikle COVID-19 gibi hakkında çok şey bilinmeyen etkenlerin tüm maruz kalım yolları net olarak bilinmediğinden bilinen etkenlere göre çok daha dikkatli ve temkinli olmak gerekir (6).

Maruz kalımı, $M = K \times \Delta t$ şeklinde formüle etmek mümkündür. Formüle göre maruz kalımı (M) belirleyen iki ana değişken vardır; ilki o etkenin ortamdaki konsantrasyonu (K), ikincisi ise maruz kalım süresidir (Δt) (7). Bu formüle göre değişkenleri belirleyen parametreleri yeni koronavirus maruz kalım riski açısından tanımlamak için virüsün maruz kalım yollarını iyi bilmek gerekir. Viral yükün hastalığın ve bulaştırıcılığının şiddeti ile ilişkisini destekleyen çalışmalar, bu formülün COVID-19'da da kullanılabileceğini telkin etmektedir. Veriler, SARS'a benzer şekilde, ağır COVID-19 olgularının viral yüklerinin daha fazla ve bulaştırıcılıklarının daha uzun süre olduğunu desteklemektedir. Ağır olguların ortalama viral yükünün hafif olgulardan 60 kat daha yüksek saptanmasından ötürü, yüksek viral yükün ağır hastalık klinik bulguları ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Sonuç olarak COVID-19 olgularında viral yük önemli bir faktördür. Ancak başka çalışmalarda asemptomatik ve az semptomatik olguların da bulaştırıcılık riski taşıdığı saptanmıştır (8).

Mevcut yayınlar ve SARS-CoV-2'ye ait literatür bilgileri incelendiğinde ortalama inkübasyon süresinin 5- 6 gün (2-14 gün) olduğu bazı vakalarda 14 güne kadar uzayabileceği gözlenmiştir. COVID-19'un bulaştırıcılık süresi kesin olarak bilinmemektedir. Semptomatik dönemden 1-2 gün önce başlayıp semptomların kaybolmasıyla sona erdiği düşünülmektedir (9). Bulaş esas olarak iki yol ile olmaktadır.

Solunumsal maruz kalım: Diğer solunumsal virüslere benzer şekilde damlacık enfeksiyonu ile yayılır. Virüs yüklü damlacıkların (*droplets*) ortamda dakikalar hatta saatlerce

kalabildiği gösterilmiştir. Solunum havası ile alınan damlacıklar üst ve alt solunum yollarına tutunabilir.

Temas yolu ile maruz kalım: Enfekte bir kişiden gelen tükürük veya mukus gibi vücut sıvıları ve damlacıklar yere çökerken yüzeylerde kalabilmektedir. COVID-19'un gıda ambalajları aracılığı ile geçişine dair şimdiye kadar bir kanıt gösterilemediği ancak virüsün eşyalarda ve yüzeylerde belli saatler canlı kalabildiği belirtilmiştir. Bu durum insanların virüs bulaşı olmuş bu yüzeylere dokunmalarının ardından ellerini ağızlarına, burunlarına, gözlerine götürmeleri aracılığı ile olabilir (10).

Virüs insan dışısında gösterilmiştir ancak mevcut veriler ile halen etkili bir bulaş yolu olmadığı düşünülmektedir. Ayrıca şu ana kadar iki yeni doğanda virüs tespit edilmiş olup fetomaternal geçiş ile ilgili değerlendirmeler devam etmektedir (11).

b. Maruz Kalım Düzeyleri/Durumları ve Sınıflandırma

COVID-19 enfeksiyonu esas olarak insandan insana yakın temas ve damlacıklarla bulaşmaktadır. Bu nedenle enfekte kişinin tam izolasyonu çok önemlidir. Enfekte veya hasta kişi ile bilerek ya da bilmeyerek 2 metreden daha yakın ve ortalama 10 -15 dakika (bu süre rehberlerde verilen ortalama süredir, yoğun virüs yükü olan işlemler ya da kişinin immun bozuk ya da kronik hastalığı olması durumunda daha kısa sürede bulaş gerçekleşebilir) maruz kalımlar riskli maruz kalımlar olarak tanımlanmaktadır (12).

Bu noktada temas ve yakın temas kavramlarını özetlemek riskli meslekler ve iş kolları hakkında daha iyi bir değerlendirme yapmamıza yardımcı olacaktır.

Bir COVID-19 vakası ile;

- Damlacık enfeksiyonuna yönelik kişisel koruyucu donanım (KKD) kullanmadan doğrudan bakım sağlayan sağlık personeli,

örnek alan laboratuvar çalışanı ya da hasta bakıcılar,

- Doğrudan fiziksel teması (örneğin tokalaşırken, sarılırken) olan bir kişi (13),
- Enfekte vücut sıvıları ile doğrudan temas eden kişi (hastanın öksürmesi, hastanın sekresyonlarının aspirasyonu sırasında yüzüne sıçraması...),
- Yurtta, otelde ya da evde birlikte yaşayanlar, aynı ofiste çalışanlar,
- Aynı kapalı ortamda (hastane veya banka bekleme salonları, otobüs, servis vb. ulaşım araçları) 1 metreden yakın ve 15 dakika veya daha uzun süre bir arada kalan kişiler,
- Aynı uçakta seyahat eden yolculardan iki ön, iki arka ve iki yan koltukta oturan kişiler COVID-19 hastasıyla aynı evde yaşayanlar, *yakın temaslı olarak tanımlanmaktadır.*

Yukarıdaki durumların dışında;

- Aynı kapalı ortamda (hastane veya banka bekleme salonları, otobüs, servis vb. ulaşım araçları) 1 metreden uzak ya da 15 dakikadan kısa süre mesafede bulunmuş kişiler,
- COVID-19 hastasıyla 1 metreden daha yakın mesafede 15 dakikadan kısa süreyle yüz yüze kalan kişiler,

temaslı olarak tanımlanmaktadır.

Buna göre çalışma ortamında işin yürütüm şartları yüzünden COVID-19 hastası ile 2 metreden yakın ve 15 dakikadan uzun vakit geçirmek zorunda kalan çalışanlar için artmış enfeksiyon riski söz konusudur. Şüphesiz en önemli risk grubu sağlık çalışanlarıdır.

Kohn tarafından Vuhan'daki olguların değerlendirilmesinin yapıldığı çalışmada salgının başlangıcında olguların yarısından fazlasının Vuhan'daki pazarda çalışan satıcılar ve müşterileri olduğu görülmüştür.

Olgu sayısının artmasıyla sağlık çalışanlarındaki risk giderek artmıştır. Özellikle acil servis ve yoğun bakım ünitesi çalışanları daha fazla enfekte olmuşlardır. Ardından

Singapur'dan 47 olgu bildirilmiş ve 17'sinin mesleksi maruz kalım nedeniyle enfekte olmuş olabileceği belirtilmiştir. Buna göre: taksi şoförü, düzenlenen toplantı organizasyonunda görev alan teknik personeller, güvenlik görevlisi, gazino çalışanı, kuyumcu olmak üzere farklı mesleklerden çalışanların enfekte olduğu doğrulanmıştır (14).

Occupational Safety and Health Administration (OSHA) tarafından hazırlanan dokümanda meslekler maruz kalım risklerine göre dört kategoriye ayrılmıştır (15).

Grup 1 çok yüksek riskli olarak tanımlanan gruptur. Bunlar enfekte hasta ile yakın teması olan çalışanlardır. Yakın temaslı, bilinen ve şüphelenilen COVID-19 vakasında aerosol üreten prosedürler; numune toplama ve işleme prosedürleri, ölen vakaların otopsi prosedürlerini içeren iş kolları (doktorlar, hemşireler, diş hekimleri, sağlık görevlileri, acil tıp teknisyenleri, numune toplayan sağlık ve laboratuvar personeli, otopsi yapan morg çalışanı) olarak tanımlanmıştır.

Grup 2 yüksek riskli olarak tanımlanan gruptur. Risk birinci gruba göre azalmakla birlikte halen yüksektir. Bu grupta; yakın temaslı ancak aerosolize olmayan süreçlerde bilinen veya şüphelenilen COVID-19 hastalarına maruz kalan sağlık hizmeti sunumu ve destek personeli (örn. doktorlar, hemşireler ve hasta odalarına girmesi gereken diğer hastane personeli), kapalı araçlarda, bilinen veya şüphelenilen COVID-19 hastalarını taşıyan tıbbi nakil çalışanları (örn. Ambulans aracı operatörleri), ölümleri sırasında COVID-19'a sahip olduğu bilinen veya sahip olduğundan şüphelenilen insanların cesetlerini hazırlamada (örneğin, gömülmek veya yakmak için) çalışan morg işçileri yer almaktadır.

Grup 3 orta riskli grup olarak tanımlanmıştır. Temaslı, SARS-CoV-2 ile enfekte olabilecek, ancak bilinmeyen veya şüphelenilen COVID-19 hastalarıyla sık ve / veya yakın temas gerektiren (yani 2 m içinde) işleri içerir. Topluluk iletiliminin devam etmediği

alanlarda, bu risk grubundaki çalışanlar, yaygın COVID-19 iletimine sahip uluslararası konumlardan geri dönebilecek yolcularla sık temas halinde olabilir. Topluluk iletiminin devam ettiği alanlarda, bu kategorideki çalışanlar genel halkla temas halinde olabilir (örneğin, okullarda, nüfus yoğunluğu yüksek çalışma ortamlarında ve bazı yüksek hacimli perakende ortamlarında).

Grup 4 düşük riskli grup olarak tanımlanmıştır. Rastlantısal, daha düşük maruz kalım riski olan işler, SARS-CoV-2 ile enfekte olduğu bilinen veya halka bulaştığı bilinen kişilerle temas gerektirmeyen veya genel halka yakın (yani 2 m içinde) temas gerektiren işler düşük riskli olarak tanımlanmıştır.

Bu ve benzeri diğer rehberlerde sağlık çalışanları çok yüksek ve yüksek grupta yer almaktadır. Ülkemizde de Sağlık Bakanlığı tarafından bu konuda sağlık çalışanlarının izlemi ile ilgili bir rehber yayımlanmaktadır. Sağlık Bakanlığı tarafından hazırlanan rehberlere göre sağlık çalışanları yaptıkları iş ve

kullandığı kişisel koruyucu donanım ekipmanının varlığına göre düşük, orta ve yüksek riskli olmak üzere gruplara ayrılmıştır (16). Rehberdeki risk tablosu Tablo 1’de verilmiştir. Ayrıca *Centers For Disease Control* (CDC-ABD Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri)’nin yayınladığı rehberde COVID-19 hastalarına maruz kaldıktan sonra asemptomatik sağlık personeli için epidemiyolojik risk sınıflandırması Tablo 2’de verilmiştir (17). Burada izlem için tanımlar şu şekilde yapılmıştır;

Kendi kendine izlem (*Self monitoring*); Sağlık çalışanının günde iki kez vücut ısısını ölçerek izlemesi ve solunum yolu semptomları (örn. öksürük, nefes darlığı, boğaz ağrısı) konusunda tetikte olması anlamına gelir. Kendi kendine izlem yapan herkese, kendi kendine izlem döneminde ateş veya solunum yolu semptomları gelişirse, tıbbi değerlendirmenin gerekli olup olmadığını belirlemek için bir iletişim planı yapılmalıdır.

Tablo 1. Sağlık Çalışanının COVID-19 hastası ile temas durumunun değerlendirilmesi.

	Sağlık Çalışanının Kişisel Koruyucu Donanım kullanma durumu	Temas Riski
Tıbbi (cerrahi) maske takılmış COVID-19 hastasıyla yoğun temas	Tıbbi maske veya N95 kullanmamış veya N95 endikasyonu olan durumda tıbbi maske kullanmış	Orta
	Göz koruyucu kullanmamış	Düşük
	Eldiven ve önlük kullanmamış	Düşük
	Tüm KKD’yi uygun şekilde kullanmış	Riskli Değerlendirilmez
Tıbbi maske takılmamış COVID-19 hastası ile yoğun temas	Tıbbi maske veya N95 kullanmamış	Yüksek
	N 95 endikasyonu olan durumda tıbbi maske kullanımı	Orta
	Göz koruyucu kullanmamış	Orta
	Eldiven ve önlük kullanmamış	Düşük
	Tüm KKD’yi uygun şekilde kullanmış	Riskli Değerlendirilmez

Aktif izlem (*Active monitoring*); Sağlık otoritesinin ateş veya solunum yolu semptomlarının (örn. öksürük, nefes darlığı, boğaz ağrısı) varlığını değerlendirmek için potansiyel olarak maruz kalan insanlarla düzenli iletişim kurma sorumluluğunu üstlendiği anlamına gelir. Yüksek veya orta riskli sağlık çalışanları için CDC, bu iletişimin günde en az bir kez yapılmasını önerir. İletişim şekli, sağlık otoritesi tarafından belirlenebilir ve telefon görüşmeleri veya elektronik veya internet tabanlı herhangi bir iletişim aracı kullanılabilir. Sağlık çalışanı için uygunsa aktif izlem çalıştığı sağlık kurumu tarafından iş sağlığı veya enfeksiyon kontrol komitesi tarafından yürütülebilir. Sağlık çalışanı sağlık kuruluşunun bulunduğu yerden farklı bir yerde yaşıyorsa, bölgeler arası koordinasyona ihtiyaç duyulacaktır.

Yetkilendirilmiş denetim ile kendi kendine izlem; Sağlık kuruluşunun hemfikir olması durumunda, sağlık kuruluşunun iş sağlığı veya enfeksiyon kontrol programı tarafından sağlık bakanlığı ile koordineli olarak gözetim altındaki çalışanın kendi kendine izlemi gerçekleştirdiği anlamına gelir. Sağlık kuruluşları, sağlık çalışanının çalışması planlanan günlerde işe başlamadan önce vücut ısılarını ölçmeyi ve semptomları değerlendirmeyi düşünebilir. İletişim kanalları telefon görüşmelerini veya elektronik veya internet tabanlı iletişim araçlarını içerebilir. İş sağlığı veya enfeksiyon kontrol personeli, sağlık çalışanı ile sağlık otoriteleri arasında iletişimi sağlamalıdır. Kendini izleme döneminde ateş veya solunum yolu semptomları (öksürük, nefes darlığı, boğaz ağrısı) gelişen personelin tıbbi değerlendirmesi için bir planlama yapılmalıdır.

Tablo 2. COVID-19 hastalarına veya sağlık ortamında sekresyon / atıklarına maruz kaldıktan sonra asemptomatik sağlık çalışanı için epidemiyolojik risk sınıflandırması ve ilişkili izleme ve çalışma kısıtlaması önerileri.

Epidemiyolojik risk faktörleri	Maruz kalım kategorisi	COVID-19 için önerilen izleme (son maruz kalımdan 14 gün sonrasına kadar)	Asemptomatik sağlık çalışanı için çalışma kısıtlamaları
Yüz maskesi takan bir COVID-19 hastasıyla uzun süreli yakın temas			
SÇ KKD; yok	Orta	Aktif	Son maruziyetten sonra 14 gün boyunca işten ayrır
SÇ KKD: cerrahi veya solunum maskesi takmamış	Orta	Aktif	Son maruziyetten sonra 14 gün boyunca işten ayrır
SÇ KKD: Göz koruyucu kullanmamış	Düşük	Yetkilendirilmiş denetim ile kendi kendine izlem	Yok
SÇ KKD: Eldiven ve önlük kullanmamış ^a	Düşük	Yetkilendirilmiş denetim ile kendi kendine izlem	Yok
SÇ KKD: Tüm KKD'yi uygun şekilde kullanmış (solunum maskesi yerine cerrahi maske takmak dışında)	Düşük	Yetkilendirilmiş denetim ile kendi kendine izlem	Yok
Yüz maskesi takmayan bir COVID-19 hastasıyla uzun süreli yakın temas			
SÇ KKD; yok	Yüksek	Aktif	Son maruziyetten sonra 14 gün boyunca işten ayrır
SÇ KKD: cerrahi veya solunum maskesi takmamış	Yüksek	Aktif	Son maruziyetten sonra 14 gün boyunca işten ayrır
SÇ KKD: Göz koruyucu kullanmamış ^b	Orta	Aktif	Son maruziyetten sonra 14 gün boyunca işten ayrır
SÇ KKD: Eldiven ve önlük kullanmamış ^{a,b}	Düşük	Yetkilendirilmiş denetim ile kendi kendine izlem	Yok
SÇ KKD: Tüm KKD'yi uygun şekilde kullanmış (solunum maskesi yerine cerrahi maske takmak dışında) ^b	Düşük	Yetkilendirilmiş denetim ile kendi kendine izlem	Yok

SÇ=Sağlık Çalışanı; KKD=Kişisel koruyucu Donanım

Plan, iş sağlığı ve sağlık otoritesine bildirim için gerekli talimatları ve tıbbi olarak ihtiyaç varsa, belirlenmiş bir hastaneye ulaşımına dair düzenlemeleri içermelidir (17).

Yüksek virüs yükü olan işlemler, hava yolları ile ilişkili, yoğun ve ani virüs saçılmasına

neden olabilecek işlemler olarak belirtilmiştir. Aspirasyon, entübasyon, solunum yolu örneği alınması, non-invazif ventilasyon, yüksek akımlı oksijen tedavisi, kardiyopulmoner resüstasyon, nebülizer kullanımı, bronkoskopi, endoskopi, videolarinoskopi, diş hekimliği uygulamaları, ağız-boğaz-

burun muayenesi, oftalmolojik muayeneler, santral kateter takılması işlemleri yoğun temas gerektiren yüksek riskli işlemler olarak tanımlanmıştır (10).

Sağlık çalışanları denilince akla ilk önce doktorlar ve hemşireler gelmektedir. Ancak Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) sınıflamasına göre sağlık hizmet sunucu ve sağlık hizmet sunumu ile ilişkili meslekler sınıflamasında 38 ana meslek kodu ve 200'den fazla alt meslek kodu tanımlanmıştır. Buna göre sağlık kuruluşlarında satış (market, kantin vs.), taşıma ve servis işleri, evde bakım hizmeti veren sağlık hizmet çalışanları, teknisyenler ve alternatif tıp ile uğraşan sağlık hizmet sunucuları dahil olmak üzere tüm dünyada yaklaşık 50 milyonun üzerinde bir çalışanı kapsamaktadır (18). 2020 yılında tüm dünyadaki sağlık çalışanı sayısının 67.3 milyon olması beklenmektedir (19).

DSÖ tarafından üzerinde durulan diğer riskli gruplar turizm ve taşımacılık sektörü çalışanları olmuştur. Turizm sektöründe oldukça hareketli ve değişken bir popülasyona hizmet veren çalışanlar kısa ya da orta süreli olası taşıyıcı olabilecek pek çok kişi ile karşılaşmaktadır. Taşımacılık sektörü çalışanları için de olası taşıyıcı yolcular ile yakın temas ve kapalı ortamda seyahat etme nedeniyle artmış bir riskten söz etmek mümkündür (20).

c. Riskli Grupların Değerlendirilmesi (Tarama, Sürveyans ve İşe Dönüş Önerileri)

Tarama, sürveyans ve işe dönüş ile ilgili üzerinde en çok tartışılan gruplar yine sağlık çalışanlarıdır.

Tarama

Halen sağlık çalışanları dâhil riskli grupların taraması yapılmamaktadır. Ancak işyerleri için hazırlanan bazı dokümanlarda çalışanların işe başlamadan önce vücut ısısının ölçülmesi ve solunumsal ve diğer yakınmalarının sorgulanması talimatları önerilmiştir. Buna göre ateş ve solunumsal yakınması olan

çalışanların evlerinde kalmaları ve şüpheli olguların sağlık kuruluşlarının önerilerine göre yönetilmesinin önemi vurgulanmıştır (21).

Sağlık çalışanı dışında olguların işe dönüş değerlendirilmeleri net değildir. Sağlık Bakanlığı rehberine göre kesin olgu olarak değerlendirilen olgular taburculuk sonrası toplam 14 gün olacak şekilde tam ev izolasyonu yapması önerilmiştir. Ancak halen çalışanların işe başlamadan önce PCR testi ile negatif sonucun gösterilerek mi yoksa buna gerek olmadan mı başlayacağı konusu tartışmalıdır.

Riskli gruplar/özel gruplar

Özellikle Çin'den gelen yayınlardan sonra COVID-19 enfeksiyonunun 65 yaş üstü, ek hastalığı olan kişilerde daha mortal seyrettiği bilgisi üzerine korunma politikalarında bu gruplara özel bir yer verilmiştir (22). Kronik hastalıklar kavramının içine hangi hastalıkların gireceği konusunda tartışmalar devam etmektedir. Özellikle immun sistemle ilişkili kronik hastalıklar DM, maligniteler, immun süpresif tedavi alan kişiler ile ilgili artmış enfeksiyon sıklığı olduğu bilinmektedir. Shahid ve ark. kronik böbrek hastaları için de artmış risk olabileceği bildirilmiştir (23).

Sağlık Bakanlığı tarafından hazırlanan vaka bildirim formunda risk faktörleri bölümünde kardiyovasküler hastalık, kronik respiratuvar hastalık, DM, kanser, HT, gebelik ve sigara kullanım durumları belirtilmiştir (24).

TÜSAD Çevresel ve Mesleki Hastalıklar Çalışma grubu tarafından özellikle meslekle ilişkili hastalıklar için COVID-19 enfeksiyon sıklığı ilişkisini değerlendirilen bir duyuru yayımlanmıştır. Buna göre kronik komplike pnömokonyozlar, astım ve KOAH olguları için artmış risk olacağının göz önünde bulundurulması gereklidir (25).

İşyerinde pandemi durumlarında kronik hastalıkların yönetimi konusu çalışma ortamında risk değerlendirme sonuçları, işyerinin COVID-19 eylem planı ve alınmış önlemler, çalışanların kişilik özellikleri (self monitorizasyon yapabilme durumu) ve yönetimin bu çalışanlar açısından tutumu gibi pek çok açıdan değerlendirme yapmak gereklidir. İşyeri hekiminin sayılan hastalıklar dışında olan çalışanlardan da uygun gördükleri pandemi sürecinde evde izole etmek üzere gönderilebilir.

3. Meslek Hastalığı Tanı Süreci/Meslek Hastalığı Tanısını Nasıl Koyuyoruz

Meslek hastalıkları belirli mesleklere ve maruz kalımlara bağlı gelişen hastalıklardır. Meslek hastalıkları tanımında iki ana unsur vardır (26);

- Belirli bir çalışma ortamında maruz kalım veya iş etkinliği ile belirli bir hastalık arasındaki nedensel ilişki, yapılan iş ile hastalık arasında doğrudan nedensel ilişki (illiyet) söz konusudur.
- Hastalık, popülasyonun geri kalanına göre maruz kalanlarda ortalamanın üzerinde bir sıklıkta görülmektedir.

Değişkenler arası ilişkinin nedensel olup olmadığını belirlemek için çeşitli kriterler göz önüne alınır. Bunlar içerisinde epidemiyolojik açıdan en değerli kabul edileni İngiliz biyoistatistik uzmanı Austin Bradford Hill (1897-1991) tarafından geliştirilmiş olan Hill kriterleridir (27). Bu kriterler; ilişkinin kuvveti (*strength*-rölatif risk), ilişkinin tutarlılığı (*consistency*- hastalık ve etken toplumda çeşitli özelliklere göre benzer dağılım göstermesi), ilişkinin özgüllüğü (*specificity*), ilişkinin zamana uygunluğu (*temporality*- etken her zaman sonuçtan önce bulunmalıdır, doz cevap ilişkisi (maruz kalım arttıkça etki/hastalıkta artış), ilişkinin biyolojik açıdan kabul edilebilirliği ve tüm bilgilere uygunluk göstermesi (*biologic plausibility ve coherence*-etkenin hastalık oluşturmada biyolojik bilgiler ışığında mantıklı olması)

olarak sayılabilir. Hastalık için ve maruz kalım ile ilgili kanıtlar ayrıntılı meslek anamnezi ile elde edilmelidir.

Sonuç olarak öncelikle bir hastalık tanısı konulmalı ve bunun işyerinde olduğu ya da işyerinde maruz kalınan etken nedeniyle olduğu gösterilmelidir. Burada ayrıntılı meslek anamnezi önem arz etmektedir. Meslek öyküsü, meslek hastalığının doğru teşhisi için en etkili araçtır (28). Ayrıca iş dışı öyküsü de değerlendirilmelidir. SARS-CoV-2 bulaşı işyerinde rastlantısal olduğunda veya tüm işyerinde ortak etkilenme söz konusu olduğunda hastalığa maruz kalım ve bulaş iddiası mesleksi kabul edilmeyebilir. Toplumdan virüsün bulaşma olasılığı ile o iş yerinden bulaş olasılığı arasında belirgin fark yoksa yani iş yerinde toplumla benzer sıklıkla hastalık gözleniyorsa mesleksi olarak kabul edilmesi zor olacaktır. Çalışanların maruz kalım durumlarının sınıflandırılması (15) ve bu sınıflama göz önüne alınarak alınacak maruz kalım hikayesi nedensellik ilişkisinin kurulmasını sağlayacaktır.

4. İş Kazası ve Meslek Hastalığı Bildirim Süreci Nasıl Olmalı?

İş kazaları ve meslek hastalıkları ülkemizde bildirim zorunlu hastalıklardır. Bildirim yapmanın amacı tazminat ve benzeri edimlerin elde edilmesi değil, hangi durumların sağlık sorunlarına yol açtığına kayıt altına alınarak tespit edilmesi ve önlemeye yönelik girişimlerin planlanmasıdır. Meslek hastalığı, 6331 sayılı İş Sağlığı ve Güvenliği Kanunu'nda; "mesleki risklere maruziyet sonucu ortaya çıkan hastalığı", 5510 sayılı Sosyal Sigortalar ve Genel Sağlık Sigortası Kanunu'nda; "sigortalının çalıştığı veya yaptığı işin niteliğinden dolayı tekrarlanan bir sebeple veya işin yürütüm şartları yüzünden uğradığı geçici veya sürekli hastalık, bedensel veya ruhsal engellilik halleridir." Şeklinde tanımlanmıştır (29) (30).

İş kazası ise Sigortalının işyerinde bulunması esnasında, işveren tarafından

yürütülmekte olan iş nedeniyle sigortalı kendi adına ve hesabına bağımsız çalışıyorsa yürütmekte olduğu iş nedeniyle, görevli olarak işyeri dışında başka bir yere gönderilmesi nedeniyle asıl işini yapmaksızın geçen zamanlarda, işverence sağlanan bir taşıtla işin yapıldığı yere gidiş geliş sırasında, bendi kapsamındaki emziren kadın sigortalının, iş mevzuatı gereğince çocuğuna süt vermek için ayrılan zamanlarda, kaza olayının meydana gelmesi ve sigortalıyı hemen veya sonradan bedenen ya da ruhen özre uğratan olay olarak tanımlanmıştır (30).

Başta sağlık çalışanları olmak üzere tüm çalışanların, COVID-19 şüpheli ya da tanılı hasta ile temaslarında, hastadan kendilerinin solunum yollarına, göz mukozasına ya da açık yaralarına olan öksürük, hapşırık ve diğer vücut sıvılarının sıçraması ya da bulaşması veya bunlarla kontamine olmuş kesici delici malzemeleriyle yaralanma olaylarının tamamı iş kazası olarak değerlendirilmeli ve kayıt altına alınmalıdır. "KAZA-OLAY BİLDİRİM FORMU" doldurularak kurumun Çalışan Sağlığı Birimi (ÇSB)'ne verilmelidir. ÇSB tarafından HBYS üzerinde MEDULA'dan İŞ KAZASI provizyonu alınmalıdır. Bu işlem bildirim niteliğindedir. Ayrıca ICD kodlaması olarak Z57.8 Mesleki diğer risk faktörlerine maruz kalma kodu da işaretilmelidir. Ayrıca 3 (üç) işgünü içinde yönetici adına ÇSB tarafından "İŞ KAZASI VE MESLEK HASTALIĞI BİLDİRİM FORMU" doldurularak da bağlı bulunduğu Sigorta Müdürlüğü Emeklilik Hizmetleri Birimine postayla bildirimde bulunulmalıdır. Bu iş kazasını geçiren kişilerde takip eden süreçte eğer COVID-19 hastalığı gelişirse bu mevzuatın belirlediği kurullara iletilerek iş kazası sekeli olarak değerlendirilecektir.

MESLEK HASTALIĞI SARS-CoV-2 maruz kalım riskinin yüksek olduğu işlerde çalışan ve iş kazası olarak değerlendirilmeyen, COVID-19 hastalığı kesin tanısı olan çalışanların mesleki ve çevresel maruz kalımları

değerlendirilmelidir. Bu değerlendirmeye göre meslek dışı etkilenimlerle açıklanamayan ve rastlantısal olarak değerlendirilmeyen COVID-19 hastalarının mesleki olarak bildirimleri yapılacaktır. Temaslı sağlık çalışanlarında, COVID-19 virüs tarama testlerinin herhangi birinin pozitif olması halinde, iş kazası olarak saptanan bir durum olmadıysa Z57.8 Mesleki diğer risk faktörlerine maruz kalma kodlanır. Ayrıca, klinik, laboratuvar ve/veya radyolojik tetkiklerle COVID-19 tanısı almış olan temaslı bir sağlık çalışanında, HBYS programında, şu iki kodlamadan biri tercih edilmelidir;

- **U07.3 (COVID-19 Tanımlanmış virüs) (Acil Durum):** Bu kod COVID-19'un laboratuvar testi pozitif olduğunda atanmalıdır.
- **U06.0 (COVID -19 Doğrulanmamış) (Acil durum):** Bu kod COVID-19 için laboratuvar testi negatif olduğunda atanmalıdır.

COVID-19 tanısı alan sağlık çalışanı için HBYS üzerinde MEDULA'dan MESLEK HASTALIĞI provizyonu alınmalıdır. Bu işlem bildirim niteliğindedir. Ayrıca yönetici adına ÇSB tarafından "İŞ KAZASI VE MESLEK HASTALIĞI BİLDİRİM FORMU" doldurularak da bağlı bulunduğu Sigorta Müdürlüğü Emeklilik Hizmetleri Birimine postayla bildirimde bulunulmalıdır.

Kalıcı sekellerin değerlendirilmesi

COVID-19 ilişkili iş kazalarının, maruziyetlerin ve meslek hastalıklarının izleminden sonraki aylarda, nihai raporların hazırlanarak yasal bildirimlerin yapılması için hastaların SGK tarafından yetkilendirilen Meslek Hastanelerine, Eğitim ve Araştırma Hastanelerine veya Devlet Üniversite Hastanelerine sevk edilmeleri gerekir. Buralarda hazırlanacak Sağlık Kurulu raporları, dayanağı olan tıbbi belgelerle birlikte çalışanın ve kurumunun bağlı bulunduğu İl Sigorta Müdürlüklerine bildirilerek yasal bildirim süreci tamamlanmış olur.

5. Kesin Tanı veya Şüpheli COVID-19'lu Sağlık Çalışanı için İşe Dönüş Kriterleri

COVID-19'un yol açtığı durumlardan en sık etkilenenler şüphesiz sağlık çalışanlarıdır. Ülkemizde konu ile ilgili Sağlık Bakanlığı rehberinde temas düzeyi ve sonrasında çalışabilirlik kriterleri belirtilmiştir. Temaslı sağlık çalışanlarında risk derecesine göre yönetim gösterilmiştir. Yüksek riskli temas olan sağlık çalışanı için hidroklorokin tedavisi başlanır. Aktif semptom takibi ile evde 7 gün izole edilerek izlenir; semptom gelişirse semptom günü, gelişmez ise 7. Günde PCR testi yapılır. PCR negatif ise temas gününden itibaren 14 güne tamamlanacak şekilde maske ile çalışabileceği önerilir. PCR pozitif ise kesin olgu tanımına göre tedavi verilir. COVID-19 sağlık çalışanı izolasyonunun sonlandırılması için semptom başlangıcını takip eden ilk 7 günden sonra ve aynı zamanda semptomların düzelmesini takip eden en erken 3. Gün ve sonrasında olmak kaydıyla en az 24 saat arayla alınan 2 testin negatif olması şartı aranır. Sonrasında

işe geri dönebilir (31). Orta ve düşük riskli temas öyküsü olan çalışanların maske ile çalışması ve semptom takibi yapması önerilir. Orta riskli grupta 7. Günde yapılacak PCR testi sonucuna göre kesin olgu ya da izlemin sonlandırılması kararı verilmesi önerilmiştir. CDC'nin de sağlık çalışanları için işe dönüşte kullanılmak üzere hazırladığı bir rehberi bulunmaktadır (Tablo3 ve 4). Bu rehberde de teste dayalı ve teste dayalı olmayan olmak üzere iki yöntem tanımlanmıştır. Test bazlı yöntemde: 1. Ateş düşürücü ilaç olmadan ateş düşünce VE 2. Solunum semptomlarında düzelme olunca VE 3. ≥ 24 saat arayla toplanan COVID-19 için geçerli test (FDA onaylı hızlı test) en az iki ardışık nazofaringeal sürüntü örneğinde negatif gelince işe dönmesi önerilmiştir. Test bazlı olmayan yaklaşımda 1. İyileşmeden sonra en az 3 gün (iyileşme: Ateş düşürücü ilaç olmadan ateşin düşmesi ve solunum semptomlarında düzelme) VE 2. Semptomların ilk ortaya çıkmasından sonra en az 7 gün geçene kadar işten uzaklaşması önerilir.

Tablo 3. Kesin tanı veya şüpheli COVID-19 sağlık çalışanı için işe dönüş CDC önerileri.

Test-bazlı Strateji	
İşten Uzaklaştır	Ateş düşürücü ilaç olmadan ateş düşene VE
	Solunum semptomlarında düzelme olana VE
	≥24 saat arayla toplanan COVID-19 için geçerli testin (FDA onaylı hızlı test) en az iki ardışık nazofaringeal sürüntü örneğinde negatif gelene kadar
Test-bazlı Olmayan Strateji	
İşten Uzaklaştır	İyileşmeden sonra en az 3 gün (iyileşme: Ateş düşürücü ilaç olmadan ateşin düşmesi VE solunum semptomlarında düzelme) VE
	Semptomların ilk ortaya çıkmasından sonra en az 7 gün geçene kadar

*Eğer sağlık çalışanı COVID-19 için test edilmemiş ve alternatif tanısı (influenza pozitif) varsa bu kriterler kullanılamamalıdır. Burada sıralanan kriterler kişisel özelliklere ve işyeri koşullarına göre değerlendirilip karar verilmelidir.

Tablo 4. Kesin tanı veya şüpheli COVID-19 sağlık çalışanı için işe döndükten sonra CDC önerileri.

İşe döndükten sonra sağlık personeli;
Tüm semptomları tamamen düzelinceye ve hastalığın başlaması üzerinden 14 gün geçinceye kadar işyerinde maske kullanmalıdır.
Hastalığın başlaması üzerinden 14 gün geçinceye kadar bağışıklığı baskılanmış ciddi hastalarla (nakil, hematoloji-onkoloji hastaları) teması sınırlandırılmalıdır.
Enfeksiyon kontrol kılavuzlarındaki el hijyeni, solunum hijyeni ve öksürük kontrol kurallarına uymalıdır.
Semptomlarını izlemeli ve kötüleşme ya da tekrarlama halinde tekrar değerlendirilmek için çalışan sağlığı merkezlerine başvurmalıdır.

Personel sıkıntısını azaltmaya yönelik kriz stratejileri açısından sağlık otoriteleri ve yerel yönetimler sağlık çalışanının daha erken işe dönmesini isteyebilir. Bu gibi durumlarda çalışan daha erken işe dönüş için çalışan sağlığı tarafından değerlendirilebilir. Yukarıda önerilenlerden daha erken işe dönmesi gerektiği durumlarda yine de yukarıdaki İşe Dönüş Uygulamaları ve İş Kısıtlamaları önerilerine uymaları gerektiği vurgulanmaktadır (32).

6. Sağlık Çalışanlarında Önleyici Yaklaşımlar

Mevcut kanıtlara dayanarak, COVID-19 virüsü insanlar arasında yakın temas ve damlacıklar yoluyla bulaşır. Önleyici ve hafifletici önlemler hem sağlık hem de toplum ortamlarında kilit öneme sahiptir.

Meslek Hastalıkları önlenabilir hastalıklar olmaları nedeniyle koruyucu yaklaşımlar her zaman ön planda tutulmalıdır. Bu nedenle genel iş sağlığında en önemli husus 'önleyici yaklaşım prensipleri'dir.

İşyerinde tehlike ve risklerin belirlenmesi, kaynakta kontrol, mühendislik önleme yöntemlerini içermektedir. Yönetmelik her basamakta etkin olmalıdır. Personelin eğitimi de bu önlemler içerisinde yer almaktadır.

İşyerinde Risk Değerlendirmesi

Çalışanların potansiyel karşılaşma, maruz kalım ve etkilenme süreçlerine yönelik risk değerlendirilmesi yapılması, tehlike takibi ve temas sonrası alınacak izlem, kontrol, iletişim süreçlerinin belirlenmesidir.

Kaynakta Kontrol

Kaynağın ortadan kaldırılması (eliminasyon) ya da daha az zararlı bir madde ile yer değiştirilmesi (substitüsyon) olarak tanımlanmaktadır. Ancak kaynak viral etken olduğundan kaynağın eliminasyonu söz konusu olmayabilir. Hasta insandan bulaşan materyaller ve bu materyallerin bulaştığı yerlerde kaynağın izolasyonu, bulaşlı ortamların dezenfeksiyonu ve uzaklaştırılması ve karşılaşan kişi sayısının azaltılması ile ilgili alınacak önlemler yönetmelik önlemlerle birleştirildiğinde uygulanabilir. Tanılı ya da şüpheli hastalar için izolasyon ortamı oluşturmak, riskli grupları izole etmek, bu ortama giren çıkan personel sayısını kısıtlamak, maruz kalım süresini olabildiğince azaltmaya yönelik yönetmelik önlemler ile birlikte etkili olabilir. Hastalar ve sağlık çalışanları arasında en az 1 m'lik bir sosyal mesafenin korunmasına izin vermek için yeterli alan sağlamak,

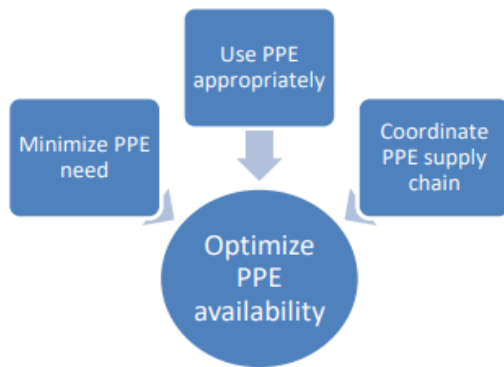
COVID-19 şüphesi olan veya teyit edilen hastalar için iyi havalandırılmış izolasyon odalarının bulunması, yeterli çevre temizliği ve dezenfeksiyonun sağlanması da bu önlemler içerisinde sayılabilir.

Mühendislik Önleme Yöntemleri

COVID-19 enfeksiyonunda alınabilecek mühendislik önlemlerine örnek olarak; tüm hasta karşılama-muayene ve bekleme alanlarında etkili havalandırma sistemlerinin oluşturulması, çalışanlarla hastalar arasında sözel görüşme esnasında cam / şeffaf plastik geniş yüzey bariyer uygulanması (kayıt ve bekleme ünitelerinde çalışan personel alanları dahil), sağlık çalışanlarının hastaya müdahaleleri esnasında işlem yapmaya olanak tanıyacak bariyer tasarımlarının öncelikli bölümlere (Göğüs Hastalıkları, Diş, KBB, Göz vb.) temin edilmesi sayılabilir (33).

Kişisel Koruyucuların Kullanımı

Birincil önleme stratejisi olarak kullanılmalıdır. Etkili yönetmelik ve mühendislik kontrollerinin yokluğunda, KKD sınırlı bir yararı vardır (34). KKD; eldivenler, cerrahi maskeler, gözlükler veya bir yüz siperi ve önlüklerin yanı sıra belirli prosedürler, solunum maskeleri (yani N95 veya FFP2 standardı veya eşdeğeri) ve önlükleri içerir. Şekil 1'de Dünya Sağlık Örgütü'nün KKD bulunabilirliğini optimize etme stratejileri gösterilmiştir (35). DSÖ tarafından COVID-19 salgınında ortam, personel ve faaliyet türüne göre önerilen KKD'ler Tablo 5'te verilmiştir (35).



Şekil 1. Kişisel koruyucu donanımların kullanılabilirliğini optimize etme stratejileri.

Tablo 5. COVID-19'a yönelik sağlık kuruluşu, personel ve faaliyet türüne göre kullanılması önerilen koruyucu ekipmanlar.*

Yer	Hedef Personel/ Hasta	Aktivite	Kişisel Koruyucu Donanım/İşlem Tipi
Sağlık Kurumu			
Yataklı Tedavi Kurumları			
Tarama Şiddet ve belirtilere (örn. Manchester sınıflandırması) göre bakımın önceliklendirilmesi için klinik triyaj semptom ve bulguları olan bireyler için ayrı bir alanda yapılmalıdır.	Sağlık Personeli	Doğrudan temas içermeyen ön tarama	<ul style="list-style-type: none"> •Fiziksel mesafeyi en az 1 metre koruyun •İdeal olarak, sağlık çalışanları ve hastalar arasında bir bariyer oluşturmak için cam / plastik ekranlar oluşturun •KKD gerekmez •Fiziksel mesafe mümkün olmadığı ve henüz hasta teması olmadığı maske ve göz koruyucusu kullanın
	COVID-19'u düşündüren semptomları olan hastalar	Herhangi	<ul style="list-style-type: none"> •Fiziksel mesafeyi en az 1 metre koruyun •Hasta tarafından tolere edilirse tıbbi maske sağlayın •Hastayı derhal bir izolasyon odasına veya diğerlerinden ayrı bir yere taşıyın; bu mümkün değilse, diğer hastalardan en az 1 metre mesafe sağlayın •El hijyeni ve hastanın el hijyenini sağlayın
	COVID-19'u düşündüren semptomları olmayan hastalar	Herhangi	<ul style="list-style-type: none"> •KKD gerekmez •El hijyeni ve hastanın el hijyenini sağlayın
Hasta Odası	Sağlık Personeli	Hastaya direk bakım verme	<ul style="list-style-type: none"> •Tıbbi maske (cerrahi maske) •Önlük •Eldiven •Gözlük/Yüz koruyucu
	Sağlık Personeli	Damlacık çekirdeği: aerosol oluşturan işlemler	<ul style="list-style-type: none"> •N95 ya da FFP2 ya da eşdeğeri maske •Eldiven •Gözlük/Yüz koruyucu •Önlük
	Temizlik personeli	Hasta odasına girerken	<ul style="list-style-type: none"> •Tıbbi maske •Önlük •İş eldiveni •Gözlük/Yüz koruyucu (eğer organik materyal veya kimyasal sıçrama riski varsa)
	Ziyaretçiler	Hasta odasına girerken	<ul style="list-style-type: none"> •Tıbbi maske •Önlük •Eldiven
Hastalara izin verilmeyen geçiş alanları (örn. Kafeterya, koridorlar)	Sağlık çalışanları da dahil olmak üzere tüm personel	COVID-19 hastalarıyla temas içermeyen herhangi bir aktivite	<ul style="list-style-type: none"> •Fiziksel mesafeyi en az 1 metre koruyun •KKD gerekmez •El hijyeni yapın
Laboratuvar	Laboratuvar teknisyeni	Solunum örnekleri çalışılırken, moleküler test için numune kullanımı BSL-2 veya eşdeğeri tesisler gerektirecektir	<ul style="list-style-type: none"> •Tıbbi maske •Önlük •Eldiven •Gözlük/Yüz koruyucu (sıçrama riski varsa)
İdari alanlar	Sağlık personeli dahil tüm personel	Hastalarla temas gerektirmeyen tüm idari görevler	•Kişisel koruyucu ekipmana gerek yoktur

*DSÖ rehberinden alınmıştır.

Sağlık çalışanlarının korunması konusunda cerrahi maske ve solunum maskeleri önemli rol oynamakla birlikte bu ürünlerin nasıl, hangi durumlarda ve ne kadar sürede kullanıldığı konusunda farklı görüşler bulunmaktadır. Birçok uluslararası sağlık kuruluşu bu ürünlerin kullanımı konusunda farklı öneriler sunmaktadır. Tek benzerlik, tüm sağlık kuruluşları ve ülkelerin, enfeksiyonların yayılmasını önlemek için genellikle şüpheli veya enfekte COVID-19 vakaları (yani kaynak kontrolü) tarafından maskelerin kullanılmasını tavsiye etmeleridir. DSÖ, sağlık çalışanlarını COVID-19'dan korunmak için rutin bakım sırasında cerrahi maske

kullanılmasını, aerosol üretme prosedürleri sırasında solunum maskesi kullanılmasını önermektedir. CDC ile Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi COVID-19 ise her iki durumda da solunum maskesi kullanılmasını önermektedir. Sonuç olarak sağlık çalışanlarının mümkün oldukça uygun şekilde takılmış bir solunum maskesi kullanmaları öncelikle önerilmekte, solunum maskesi olmaması halinde ise cerrahi maske kullanmaları önerilmektedir. Uzun süreli kullanım ve yeniden kullanım yüksek riskli uygulamalar olup kullanıcıya enfeksiyon bulaştırabilir ve bundan kaçınılmalıdır (36).

Kaynaklar

1. Belingheri M, Paladino ME, Riva MA. COVID-19: health prevention and control in non-healthcare settings. *Occup Med (Lond)* 2020;70:82–83.
2. Buckley C, Wee SL, Qin A. China's doctors, Fighting the Coronavirus, Beg for masks. <https://www.nytimes.com/2020/02/14/world/asia/china-coronavirus-doctors.html> accessed 8.April 2020.
3. 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.
4. T.C Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı, Biyolojik Etkenlere Maruziyet Risklerinin Önlenmesi Hakkında Yönetmelik, Tarih: 10 Haziran 2004- Sayı: 25488.
5. Occupational Hygiene Training Association, Occupational hygiene student manual, Avustralia, 2017. Available from <https://www.aioh.org.au/Erişim> Tarihi: 07.04.2020.
6. European Agency for Safety and Health at Work (EU-OSHA), Risk 166europa166ent for biological agents. EU Facts 53, 2020. available from; <https://osha.europa.eu/en/tools-and-publications/publications/e-facts/efact53/view>.
7. World Health Organisation (WHO), Exposure assessment and risk assessment terminology, Geneva, 2004. Available from <https://www.who.int/ipcs/methods/harmonization/areas/terminology/en/>.
8. Liu Y, Yan LM, Wan L, Xiang TX, Le A, Liu JM, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19 *Lancet Infect Dis* 2020;S1473-3099(20)30232-2.
9. Li X, Wang L, Yan S, Yang F, Xiang L, Zhu J, et al. Clinical characteristics of 25 death cases with COVID-19: a retrospective review of medical records in a single medical center, Wuhan, China. *Int J Infect Dis* 2020 Apr 3. Pii: S1201-9712(20)30186-7.
10. Halk sağlığı uzmanları derneği (HASUDER), Covid-19 Gıda Sağlığı ve Gıda Güvenliği Üzerine, (Erişim adresi: <https://korona.hasuder.org.tr/gida-sagligi-ve-gida-guvenligi-uzerine/>), (Erişim tarihi: 06.04.2020).
11. Kamali Aghdam M, Jafari N, Eftekhari K. Novel coronavirus in a 15-day-old neonate with clinical signs of sepsis, a case report. *Infect Dis (Lond)* 2020;52:427–429.
12. Halk sağlığı uzmanları derneği (HASUDER) yeni koronavirüs (covid-19) haber postası. Erişim adresi: <https://hasuder.org.tr/>, Erişim tarihi:06.04.2020.
13. Halk sağlığı uzmanları derneği (HASUDER), İnfografikler. Erişim adresi: <https://korona.hasuder.org.tr/infografiler/> Erişim tarihi:06.04.2020.
14. Koh D. Occupational risks for COVID-19 infection. *Occup Med (Lond)* 2020;70:3–5.
15. Occupational Safety and Health Administration (OSHA), Worker Exposure Risk to COVID-19, 2020. available from; <https://www.osha.gov/Publications/OSHA3993.pdf>.

16. T.C. Sağlık Bakanlığı, Teması Olan Sağlık Çalışanlarının Değerlendirilmesi, Ankara, Yayınlanma tarihi: 05.04.2020.
17. Centers for Disease Control (CDC). Interim U.S. Guidance for Risk Assessment and Public Health Management of Healthcare Personnel with Potential Exposure in a Healthcare Setting to Patients with Coronavirus Disease (COVID-19). Available from <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/guidance-risk-assessment-hcp.html>.
18. World Health Organisation (WHO), Mapping occupations to the international standard classification. Geneva. 2020. Available from; <https://www.ons.gov.uk/methodology/classificationsandstandards/standardoccupationalclassification/soc2020/classifyingth-estandardoccupationalclassification2020soc2020totheinternationalstandardclassificationofoccupationsisisco08>.
19. World Health Organisation (WHO), Health Workforce Requirements For Universal Health Coverage And The Sustainable Development Goals. Geneva, 2016.
20. World Health Organisation (WHO), Travel and Tourism <https://www.who.int/teams/risk-communication/travel-and-tourism>, Geneva, 2020.
21. İşyeri Hekimleri Derneği, COVID-19 İşyeri hazırlıkları, Erişim adresi: <http://www.iyhd.org.tr/wp-content/uploads/2020/03/%C4%B0%C5%9Fyerlerinde-COVID-19-Haz%C4%B1rl%C4%B1klar%C4%B1.pdf> Erişim Tarihi: 07.04.2020,.
22. 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;395:1054–1062.
23. Shahid Z, Kalayanamitra R, McClafferty B, Kepko D, Ramgobin D, Patel R, et al. COVID-19 And Older Adults: What We Know. J Am Geriatr Soc 2020;10.1111/jgs.16472.
24. T.C Sağlık Bakanlığı, 2019 Yeni Koronavirüs Enfeksiyonu (COVID-19) VAKA BİLGİ FORMU, Güncellenme tarihi: 06.03.2020. Erişim adresi: https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/formlar/COVID-19_VAKA_BILGI_FORMU_v2.2_1.pdf.
25. Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği (TUSAD), Çevresel ve Mesleki Solunum Hastalıkları Çalışma Grubu COVID-19 enfeksiyonu literatür taramaları, 2020.
26. International Labour Organization(ILO); Identification and recognition of occupational diseases: Criteria for incorporating diseases in the ILO list of occupational diseases. . Meeting of Experts on the Revision of the List of Occupational Diseases (Recommendation No. 194).
27. Hill AB. The environment and disease: Association or causation. Proc R Soc Med 1965;58:295-300.
28. Landrigan PJ, Baker DB. The recognition and control of occupational disease. Journal of American Medical Association 1991;266:676–680.

29. 6331 Nolu İş sağlığı ve gvenliği kanunu available from; <https://www.mevzuat.gov.tr/MevzuatMetin/1.5.6331.pdf>.
30. 5510 No'lu Sosyal sigortalar ve genel sağlık sigortası kanunu available from <https://www.mevzuat.gov.tr/MevzuatMetin/1.5.5510.pdf>.
31. T.C Sağlık Bakanlığı, 2019 Yeni Koronavirus Enfeksiyonu (COVID-19)(SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Rehberi Bilim Kurulu alışması. 14 Nisan2020. Available from; covid19bilgi.saglik.gov.tr : s.n.
32. Centers for Disease Control (CDC) (2020), Criteria for Return to Work for Healthcare Personnel with Confirmed or Suspected COVID-19 (Interim Guidance). Erişim tarihi: 06.04.2020, <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/healthcare-facilities/hcp-return-work.html>.
33. Centers for Disease Control and Prevention (CDC)Interim Infection Prevention and Control Recommendations for Patients with Suspected or Confirmed Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Healthcare Settings available from. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/infection-control-recommendations.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Finfection-control%2Fcontrol-recommendations.html.
34. World Health Organisation (WHO) Guidelines.Infection prevention and pandemic-prone acute respiratory infections in health careavailable from;. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112656/9789241507134_eng.pdf;jsessionid=BE25F8EAA4F631126E78390906.
35. World Health Organisation(WHO). Interim guidance. Rational use of personal protective equipment for coronavirus disease (COVID-19) and considerations during severe shortages.6 April 2020. Available from; file:///C:/Users/nur.alici/Downloads/WHO-2019-nCov-IPC_PPE_use-2020.3-eng%20(1).pdf.
36. Chughtai AA, Seale H, Islam MS, Owais M. Policies on the use of respiratory protection for hospital health workers to protect from coronavirus disease (COVID-19). Int J Nurs Stud 2020;105:103567.

COVID-19 ve Pulmoner Rehabilitasyon

Ayşegöl Beykümöl, Gazi Gölbaş

İnönü Üniversitesi Tıp Fakóltesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Pulmoner Rehabilitasyon Ünitesi, Malatya

Özet

Coronavirus disease 19 (COVID-19)'lu hastalarda pulmoner rehabilitasyonun amacı dispneyi iyileştirmek, anksiyete ve depresyonu hafifletmek, fonksiyonel kapasiteyi en üst düzeye çıkarmak ve yaşam kalitesini iyileştirmektir. Pulmoner rehabilitasyon planlanırken, hastalığın fazı, hastaya ait faktörler (yaş, obezite durumu, ek hastalıklar ve komplikasyonlar), egzersiz zamanlaması ve yoğunluğu ile uygulanacak yöntemler dikkatle belirlenmelidir. Hastalara eğitim vermek için ana yöntem olarak solunum videoları, kitapçıklar veya uzaktan konsültasyonlar tercih edilmelidir. Yakın temas durumunda bulaş riski nedeniyle hem hasta hem de fizyoterapist gereken önlemleri almalıdır.

Giriş

Ağır akut solunum sendromu korona virüs-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus -2* (SARS CoV – 2)) 2019 yılında ortaya çıkan yeni bir korona virüstür. Bu virüsün sebep olduğu hastalık Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından korona Virüs hastalığı 2019 (*coronavirus disease 2019* (COVID-19)) olarak adlandırılmıştır (1). Bu enfeksiyon aşırı derecede bulaşıcıdır. Hastalığın semptomları ortaya çıkmadan 2-10 gün önce insandan insana geçiş olmaktadır (2). Enfekte olanların %80'i hastalığı hafif veya semptomsuz geçirirken, %15'i ağır (oksijen tedavisine ihtiyaç duyacak şekilde) geçirir. Kalan % 5 hasta ise solunum ve yaşam desteği alacak kadar çok ağır geçirir. Mortalitesi %3-5'dir, ancak ileri yaş ve ek hastalığı olan kişilerde daha ölümcül seyretmektedir. COVID-19 immün sistem cevabına göre semptomsuz seyredebileceği gibi, akut solunum yetmezliği sendromu (ARDS), sepsis, şok ve ölümlü sonuçlanabilir (1,3). İleri yaş, erkek cinsiyet, en az bir ek hastalığın varlığı, daha yüksek hastalık şiddeti skoru, artmış D-dimer düzeyi ve lenfopeni olması hastaneye yatış ve/veya yoğun bakım desteği gerektiren ağır COVID-19 açısından en yüksek riske neden olmaktadır (4,5).

Ateş (%89) ve kuru öksürük (%68) en sık rastlanan belirtilerdir. Daha az sıklıkla halsizlik (%38), balgam çıkarma (%34) ve nefes darlığı (%19) olabilir. Kuru öksürük semptomu nedeniyle alerjilerle karıştırılabilir. Hastalar yaygın kas ağrısı şikayetiyle de başvurabilir (6).

Akciğerlerdeki değişikliklerin hiperinflamatuvar durumun yol açtığı lokalize ve sistemik immün yanıtı bağlı olduğu tahmin edilmektedir (7). Patolojik olarak hücresel fibromiksoid eksuda ile karakterize bilateral difüz alveolar hasar mevcuttur (8). Sitokin fırtınası akciğerlerdeki ağır immün reaksiyonun bir sonucudur. Pnömoni veya ARDS neticesinde gelişen intrapulmoner şant

hipoksemiye yol açar. Bu nedenle hastanın en uygun şekilde oksijenasyonunun sağlanması çok önemlidir. Hafif vakalarda maske ile oksijen yeterli olurken ciddi vakalarda entübasyon ve invazif mekanik ventilasyon (IMV) gerekmektedir (9). Çin ve İtalya'da erken entübasyon ve IMV uygulanırken (10), ülkemizde çoğunlukla yüksek akım oksijen uygulanmaktadır.

COVID-19'da pulmoner rehabilitasyon

Şimdiye kadar yayınlanan ulusal rehberlerde ağırlıklı olarak tanı, izolasyon yöntemleri ve medikal tedavi üzerine yoğunlaşmıştır. Pulmoner rehabilitasyon (PR)'a yönelik tanımlama ya da uygulama yönteminden bahsedilmemiştir (11). Çin, İtalya ve Avustralya'dan yayınlanan önerilerde PR'ye spesifik uygulamalardan bahsedilmektedir (12-14). Ülkemizde Türkiye Fizyoterapistler Derneği (15) ile Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Derneğinin (16) ayrı ayrı yayınlamış olduğu önerilerde uluslararası çalışmalara benzer şekilde hafif hastalık, hafif pnömoni dönemlerinde PR önermemişlerdir.

COVID-19 nedeniyle yatan hastalar için, PR'nin amacı; dispneyi iyileştirmek, anksiyete ve depresyonu hafifletmek, fonksiyonel kapasiteyi en üst düzeye çıkarmak ve yaşam kalitesini iyileştirmektir. Stabil olmayan veya giderek daha kötüleşen, şiddetli ve kritik hastalık tablosu olan hastalar için, solunum rehabilitasyonuna erken başlamak önerilmemektedir. İzole edilen hastaların, solunum rehabilitasyonunda ise hastalara eğitim vermek için ana yöntem olarak solunum videoları, kitapçıklar veya uzaktan konsültasyonlar kullanılması tavsiye edilmektedir (17).

PR planlanırken, hastalığın fazı, hastanın yaşı, obezite durumu, ek hastalıklar ve gelişen diğer komplikasyonlar göz önünde bulundurulmalıdır. Hastanın bilinç düzeyi, solunumsal, kardiyolojik problemleri, motor fonksiyonları, yaşam kalitesi

değerlendirilmeli, anksiyete ve depresyona yönelik medikal destek alması sağlanmalıdır (13,17,18).

Hafif COVID-19 vakaları:

Hastanın yeterli oksijenasyonunun sağlanması için uygun maske seçimi önemlidir. Venturi maskeleri (varsa) bu durumda hastaya istenen FiO₂'de oksijen verilmesine yardımcı olur. Yalnız uzun süre bu maske ile solutmak oksijen toksisitesine ve ARDS'ye neden olabileceğinden dikkat edilmelidir. Yüksek oranda oksijen verilmesi planlanıyorsa valfli yeniden solutmasız (*non-rebreathing*) maske tercih edilebilir. Akut hipoksemili hastada rezervuarlı maske ile 10-15 L/dak akış hızında oksijen uygulaması yapılabilir. Genel duruma göre yüksek akışlı nasal maske (*high flow nasal mask*) ile oksijen uygulaması, *continuous positive airway pressure* (CPAP), noninvaziv ventilasyon (mutlaka koruyucu filtre ile birlikte) yapılabilir (14).

Yaygın kas ağrısı ve halsizlik şikayeti olan hasta medikal tedavisi ile genel durumlarındaki düzelmenin ardından yavaş yavaş hareketlenmelidir. Kendi kendilerine düşük yoğunluklu egzersizler yapabilirler. Eve taburcu olduklarında izole oldukları yerde, odalarını sık sık havalandırarak, oda içinde yürüme, oturdukları yerde kol ve bacak egzersizleri, ayaktayken bir yerden destek alarak hafif çömelme (*squat*) egzersizlerini yapmaları kas güçlerini yeniden kazanmalarını kolaylaştırır. Uygun beslenme ve uyku düzeninin sağlanması iyileşmelerini hızlandıracaktır (13,16). Bu hastalara eğitim ve egzersiz örneklerini içeren video, matbu kitapçık verilip tedavi sırası ve sonrasında online görüşmeler yapılması uygun olur.

Hafif pnömoni ile seyreden COVID-19 vakaları:

Bu hastalarda ek hastalıkla beraber meydana gelen sekresyon artışını boşaltmak için klasik göğüs fizyoterapi yöntemleri yerine

sadece pozisyonlama önerilir. Akciğer loblarını boşaltacak modifiye pozisyonlarda yatmaları, oturmaları önerilebilir. Bulaş dönemi geçip hasta stabil olduğunda eğitim ve egzersiz içerikli video ve kitapçıklar ile eğitim verilerek hastaneden çıktıktan sonra hareketliliklerinin artırılması sağlanır. Bu hastalarda online görüşmeler, hastanın anksiyetesini azaltacaktır. Yine bu dönemde uygulanacak solunum egzersizleri bulaş riski ortadan kalktıktan sonra hasta cerrahi maske takmışken uygulanmalıdır.

Orta-Ağır pnömonili COVID-19 vakaları:

Bu hastalar yoğun bakım takibi gerektirmektedir. Bulaş süresinin 14. gününde ve ardından 48 saat sonra alınacak örneklerde COVID-19 negatif olması sonrası hasta sistemik olarak stabil olup servise çıktıktan sonra PR başlanabilir. Ancak bu süre son yayınların ışığında daha da uzayabilir. Çin'den bildirilen iyileşmiş vakalarda yeniden COVID-19 pozitiflikleri saptanmıştır (19). COVID-19'da meydana gelen ARDS standart bakteriyel ARDS'ye benzemeyip, daha şiddetli seyretmektedir. Aynı zamanda ciddi kardiyak, nörolojik ve kas tutulumu görülmektedir. Yayınlanan bir çalışmada ciddi kas yıkımı olduğu ve CK değerlerinin çok yükseldiği, ciddi karaciğer ve böbrek yetmezliğinin eşlik ettiği bildirilmiştir (20). Pulmoner tromboemboli veya derin ven trombozu açısından profilaksi alan bu hastalarda anti-koagülan tedaviye ya da *disseminated intravascular coagulation*'a bağlı kanama riski de mevcuttur (21).

Yoğun bakımda yatan hastaya genel durumu stabil olmadan erken dönemde rehabilitasyon başlamak ciddi riskleri beraberinde getirebilir. Çünkü COVID-19 hastalığıyla ilgili olarak kardiyak yükün, kas yıkımının ve bu yükün karaciğer, böbreklere tam olarak etkisi bilinmemektedir (20,21). COVID-19'a bağlı ARDS olgularında uzun dönem mortalite ve morbidite verileri henüz yoktur.

Ancak çoğu hastada gelişen pulmoner fibrozis akciğer fonksiyonlarını kısıtlayacaktır. Prone pozisyon bu dönemde hastanın sekresyonlarının drenajı ve oksijenasyonun artırılabilmesi için faydalı olacaktır (11-14,21). Cochrane çalışmasında ARDS'li hastalarda erken rehabilitasyonun fonksiyonel durumu iyileştirdiğine dair kanıt gücü yüksek yeterli veri olmadığı belirtilmiştir (22). Dolayısıyla, COVID-19 vakalarında da bunu destekleyecek kanıt gücü yüksek veri henüz mevcut değildir. Ancak ilerleyen dönemlerde pulmoner fibrozis gelişen hastalarda günlük yaşam aktivitelerine katılımı kolaylaştırmak için PR faydalı olacaktır (23).

Yoğun bakımda yatış döneminde, uygulayıcı personele bulaş riski nedeniyle hastaya avantaj/dezavantaj gözetilerek planlanması uygundur. ARDS döneminde kardiyak yükün artması, COVID-19 nedeniyle görülen kardiyak yaralanma durumu ile birleşince ortaya riskli bir tablo çıkmaktadır. Süreçte meydana gelen kas yıkımı ve koagülopati kaynaklı atık yükü de sisteme ek problemler yaratacaktır. Bu nedenle PR planlanırken egzersiz yoğunluğu, zamanlaması ve uygulanacak yöntemler dikkatle belirlenmelidir. Hastanın hastalıkla savaşıacağı dönemde egzersiz ile ek yük yüklenmemelidir. Bulaş

riski ortadan kalktıktan sonraki dönemde; pozisyonlama, aktif-pasif eklem hareket açıklığı (EHA) egzersizleri ile başlanıp, sonrasında yatak içinde ve kenarında oturtma, yatak kenarında otururken EHA egzersizleri tedrici olarak uygulanabilir. Hastanın solunum egzersizlerini yüzünde maske varken çalışması istenmelidir.

Trombozu önlemek için hareketsiz hastaya aralıklı olarak pnömotik kompresyon cihazı uygulanabilir. Hasta yattığı sürece varis çorabı kullanılması önerilir.

Egzersiz uygulamalarını yapacak olan fizyoterapistin Sağlık Bakanlığının kişisel koruyucu ekipmanın giyilmesi ve çıkarılması kurallarına (11) uyacak şekilde davranması, FFP2, FFP3 (N95, N98) maskelerini takarak uygulaması önemlidir.

Sonuç olarak, daha önce karşılaşılmamış bir hastalıkla mücadele edilmektedir. Hastalığın prognozu yaşayarak ve deneyimleyerek öğrenilmektedir. Bir bilinmeyenle mücadele ederken, tüm uygulamaların maksimum dikkat ve korunma içerisinde yapılması çok önemlidir. Mevcut rehberlerin önerilerinin kanıt düzeyi düşüktür. Bu alanda daha fazla kanıt ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Coronavirus disease 2019 (Covid-19) technical guidance. (https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_1)
2. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He XJ, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med 2020;NEJMoa2002032.
3. Sahu KK, MishraAK, Lal A. Covid-19:Update on epidemiology,disease spread and management. Monaldi Arch. Chest Di. 2020;1292:197-205.
4. 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: 507-513.
5. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study Lancet 2020;395:1054–1062.
6. Thomas P, Baldwin C, Bissett B, Boden I, Gosselink R et al. Physiotherapy management for COVID-19 in the acute hospital setting: Recommendations to guide clinical practice. Physiotherapy management for COVID-19. Version 1.0, 23/3/2020
7. Nahama A, Ramachandran R, Cisternas FA, Ji H. The role of afferent pulmonary innervation in poor prognosis of acute respiratory distress syndrome in COVID-19 patients and proposed use of resiniferatoxin (RTX) to improve patient outcomes in advanced disease state: A review. Med Drug Discov 2020;100033.
8. Li H, Liu Z, Ge J. Scientific research progress of COVID-19/ SARS-CoV-2 in the first five months. J Cell Mol Med. 2020;10.1111/jcmm.15364.
9. Tobin MJ. Basing Respiratory Management of Coronavirus on Physiological Principles. Am J Respir Crit Care Med 2020;10.1164/rccm.202004-1076ED.
10. Zhao HM, Xie YX, Wang C. Recommendations for respiratory rehabilitation in adults with COVID-19. Chin Med J (Engl). 2020;10.1097/CM9.0000000000000848.
11. Sağlık Bakanlığı, Covid-19 (SARS-CoV-2 enfeksiyonu) rehberi. 14 Nisan 2020 versiyonu.
12. Chinese Association of Rehabilitation M, Respiratory rehabilitation committee of Chinese Association of Rehabilitation M, Cardiopulmonary rehabilitation Group of Chinese Society of Physical M, Rehabilitation: [Recommendations for respiratory rehabilitation of COVID-19 in adult]. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi 2020; 43:E029.
13. Italian Thoracic Society (ITS - AIPO), Association for the Rehabilitation of Respiratory Failure (ARIR) and the Italian Respiratory Society (SIP/IRS) : Joint statement on the role of respiratory rehabilitation in the COVID-19 crisis: the Italian position paper.
14. Lazzeri M, Lanza A, Bellini M, Bellofiore A, Cecchetto S, Colombo A, et al. Respiratory physiotherapy in patients with COVID-19 infection in acute setting: a Position Paper of the Italian Association of Respiratory Physiotherapists (ARIR). Monaldi Arch Chest Dis 2020;90(1):10.4081/monaldi.2020.1285.

15. Türkiye Fizyoterapistler Derneği Covid-19 enfeksiyonunda fizyoterapi ve rehabilitasyon. 8 Nisan 2020 g¼ncelleme.
16. Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Derneği ve Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Hekimleri Derneği. SARS-CoV-2 (Covid-19) sonrası pulmoner rehabilitasyon prensipleri: akut ve subakut s¼recin y¼netimi i¼in rehber. 13 Nisan 2020 Versiyon 1.0
17. Yang F, Liu N, Hu JY, Wu LL, Su GS, Zhong NS, et al. Pulmonary rehabilitation guidelines in the principle of 4S for patients infected with 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi 2020; 43:180-182.
18. Association of Chartered Society of Physiotherapist in Respiratory Care UK (ACPRC) Physiotherapy Management for COVID-19 in the Acute Hospital Setting: Recommendations to guide clinical practice. Version 1.0 23 March 2020
19. Jiang M, Li Y, Han M, Wang Z, Zhang Y, Du X. Recurrent PCR positivity after hospital discharge of people with coronavirus disease 2019 (COVID-19). J Infect 2020;S0163-4453(20)30152-3.
20. 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;e201127.
21. Li L, Li R, Wu Z, Yang X, Zhao M, Liu J, et al. Therapeutic strategies for critically ill patients with COVID-19. Ann Intensive Care 2020;10:45.
22. Doiron KA, Hoffmann TC, Beller EM. Early intervention (mobilization or active exercise) for critically ill adults in the intensive care unit. Cochrane Database Syst Rev 2018;3:CD010754.
23. Dowman L, Hill CJ, Holland AE. Pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease. Cochrane Database Syst Rev 2014;CD006322.