



Derleme/Review

Koronavirüs enfeksiyonları ve yeni düşman: COVID-19

Coronavirus infections and new enemy: COVID-19

Öznur ULUDAĞ¹

¹Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, 02040, Adıyaman-Türkiye

Atıf gösterme/Cite this article as: Uludağ Ö. Koronavirüs enfeksiyonları ve yeni düşman: COVID-19. *ADYÜ Sağlık Bilimleri Derg.* 2020;6(1):118-127. doi:10.30569.adiyamansaglik.716011

Öz

Koronavirüsler, şiddetli ani solunum yetmezliği sendromu (SARS), Orta Doğu solunum sendromu (MERS) ve 2019 koronavirüs hastalığı (COVID-19) gibi insanların sağlığı ve yaşamları üzerinde önemli bir etkiye sahip küresel salgınlara sonuçlanan enfeksiyonlara neden olmuşlardır. Tüm dünya 2019 Aralıktan bu yana COVID-19 enfeksiyonu ile mücadele etmektedir. Enfeksiyon her geçen gün daha çok insanı etkilemekte olup henüz etkin tedavisi bilinmemektedir. SARS ve MERS enfeksiyonlarını anlamak, COVID-19 enfeksiyon mücadelesinde bizlere yol gösterecektir. Bu makalede koronavirüslerin genel özellikleri, epidemiyoloji, hastalığın klinik özellikleri ile ilgili mevcut bilgilerin yanı sıra tedavi önerileri özetlenmektedir.

Anahtar Kelimeler: Koronavirüs; Şiddetli ani solunum yetmezliği sendromu; Orta Doğu solunum sendromu; Koronavirüs-19.

Abstract

Coronaviruses, which have a significant impact on people's health and life, have caused infections that result in global outbreaks such as severe acute respiratory syndrome (SARS), Middle East respiratory syndrome (MERS), and 2019 coronavirus disease (COVID-19). The whole world has been battling the COVID-19 infection since December 2019. Infection affects more and more people day by day and its effective treatment is not known yet. Understanding SARS and MERS infections will guide us through the COVID-19 infection control process. This article summarizes general features of coronaviruses and the current information on epidemiology, clinical features of the disease, as well as treatment recommendations.

Keywords: Coronavirus; Severe acute respiratory syndrome; Middle East respiratory syndrome; Coronavirus-19.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Öznur ULUDAĞ, Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, 02040, Adıyaman-Türkiye, E-mail: uludagoznur@gmail.com

Geliş Tarihi/Received:07.04.2020 **Kabul Tarihi/Accepted:**17.04.2020

Yayın Tarihi/Published online:23.04.2020



Giriş

Koronavirüsler, çok çeşitli hayvan türlerini ve insanları enfekte edebilen ribonükleik asit (RNA) virüsleridir. Şiddetli ani solunum yetmezliği sendromu (SARS) ortaya çıkana kadar, insan korona virüsleri soğuk algınlığının %15-30'unun nedeni olarak biliniyordu.¹ Soğuk algınlığı genellikle hafif seyreden ve kendi kendini sınırlayan enfeksiyonlardı.

Yeni koronavirüs türleri 2002 yılından itibaren görülmeye başladı. Hastalık normal soğuk algınlığı semptomlarından daha ağır seyirli solunum yolu enfeksiyonu şeklinde kendini gösterdi. Bunlardan ilki Şubat 2003'de Çin'in Guangdong bölgesinde ilk önce yarasalardan misk kedilerine ve kedilerden insanlara bulaştığı düşünülen şiddetli ani solunum yetmezliği sendromudur (SARS). Etken SARS-CoV olarak isimlendirilmiştir. Enfeksiyon, dünyada 8000 kişiyi etkilemiş ve yaklaşık 800 ölüm bildirilmiştir.² 2004 yılından sonra SARS-CoV'ye bağlı yeni bir olgu bildirimleri olmamıştır. İkinci yeni koronavirüs enfeksiyonu, 2012 yılında Suudi Arabistan'da görülen ve deveden insana bulaştığı düşünülen Orta Doğu solunum sendromudur (MERS). Etken MERS-CoV olarak tanımlanmıştır. 2018 yılına kadar devam eden MERS-CoV salgını 2229 olguda saptanmış ve olgulardan 791 vakada ölüm görülmüştür.³

Aralık 2019'da Çin'in Vuhan Kentindeki Huanan deniz ürünleri pazarından kaynaklandığı tahmin edilen ve 2019-nCoV olarak adlandırılan virüs enfeksiyonu, şu an tüm dünyayı etkisi altına alan yeni koronavirüs hastalığıdır. Etken, 7 Ocak 2020'de daha önce insanlarda tespit edilmemiş yeni bir koronavirüs olarak tanımlanmıştır. Etken SARS-CoV virüsüne olan benzerliğinden dolayı SARS-CoV-2 olarak adlandırılmıştır. SARS-CoV-2 virüsünün de SARS-CoV ve MERS-CoV gibi bir zoonotik enfeksiyon yani hayvanlardan insanlara bulaştığı düşünülmektedir. Birleşmiş Milletler'e bağlı Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 11 Şubat 2020'de koronavirüs kaynaklı hastalığa COVID-19 adını vermiştir. DSÖ tarafından, COVID-19 enfeksiyonu pandemi olarak sınıflandırmıştır.⁴

Koronavirüslerin Yapısı

Koronavirüsler, Coronaviridae ailesinin orthocoronavirinae alt ailesi içinde bulunurlar. Orthocoronavirinae ailesinin alfa, beta, gama ve delta olmak üzere dört cinsi vardır. SARS-CoV, MERS-CoV ve SARS-CoV-2, betakoronavirus cinsi içindeki sarbekovirus alt cinsi içinde yer almaktadır. Koronavirüsler, tipik boyutları 80 ila 120 nm arasında değişen, zarflı, küresel veya poliomorfik ribonükleik asit (RNA) virüsleridir. Koronavirüslerin elektron mikroskopisi ile tanımlanmasını zarftaki büyük, belirgin sivri bir çubuksu uzantı (taç=korona) mümkün kılar. Tüm RNA virüsleri arasında en uzun olan (26,2 ila 31,7 kb arasında bir uzunluğa sahip), 5 başlıklı, tek sarmallı RNA genomuna sahiptirler. RNA'ya bağımlı RNA polimeraz enzimini bulundurmamasına rağmen genomlarında enzimi kodlayabilirler. Genom altı ila on açık okuma çerçevesinden (ORF) oluşur. İlk ORF, genomun üçte ikisini içerir ve replikaz proteinlerini kodlarken, son üçte biri yapısal protein genlerini sabit bir sırada içerir. Bu genler arasında değişken sayıda ORF kodlayan yardımcı proteinler bulunur. Virion zarfı en az üç viral protein, başak proteini (S), membran proteini (M) ve zarf proteini (E) içerir. Ek olarak, bazı koronavirüsler ayrıca bir hemaglutinin esterase (HE) içerir. M ve E proteinleri virüs montajında yer alırken, başak proteini viral girişin önde gelen aracısıdır. Başak proteini aynı zamanda konakçı aralığının belirlenmesinde esas faktördür. Enfeksiyon, viral partikülün hücre yüzeyi üzerindeki spesifik proteinlerle etkileşimi ile başlatılır. Reseptörün ilk bağlanmasından sonra, zarflanmış virüslerin, nükleokapsidlerini hedef hücreye iletmek için zarflarını konakçı hücre membranı ile kaynaştırmaları gerekir. Başak proteini, reseptör bağlanması ve membran füzyonuna aracılık ederek girişte ikili bir rol oynar. Füzyon işlemi, başak proteininin büyük konformasyonel değişikliklerini içerir. Koronavirüsler, füzyonu etkinleştirmek için çeşitli reseptörler ve tetikleyiciler kullanır, ancak viral yaşam döngüsünün bu ilk adımını sağlayan temel özellikler korunur. Konak hücrede S, M ve N yapısal proteinleri bir

araya gelerek endoplazmik retikulum aracılığı ile golgi aygıtına yerleştirilmekte ve kompleks genetik materyal olan RNA ve yardımcı diğer proteinler ile birleştirilerek yeni virüs oluşturulmaktadır. Konak hücrede oluşan virüs, ekzositoz yoluyla konakçıdan dışarı salınarak enfeksiyonlara neden olmaktadır.^{5,6}

Virüs Tesbit Yöntemleri

Koronavirüsleri için nükleik asit amplifikasyon testleri (NAAT) virus RNA'sının özgül dizilerinin saptanması ve gerekli olduğunda nükleik asit dizi analizi yöntemi ile doğrulanması temeline dayanmaktadır. Koronavirüsler için mevcut tespit, yeterli miktarda mevcut olduğunda viral nükleik asitleri tanımlayan kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu (qPCR) tekniğini içerir. Numunelerde qPCR teknolojisi kullanılarak 3 spesifik viral gen [ORF1a/b, nükleokapsid protein (N) ve zarf protein (E) genleri] aranmaktadır. Bu genler floresan yoğunluğundan yararlanılarak tanımlanır. Nükleik asit testi pozitif sonuçlanma kriterleri, ORF1a/b gen pozitifliği ve/veya N geni/E geni pozitifliğidir.⁶

Serum örneklerinde antijen antikor reaksiyonlarını gösterebilmek için enzim bağlı immünosorbent tahlili (ELISA) ya da immünglobulin M (IgM) ve IgG saptayan antikor testleri gibi serolojik testler de tanıyı desteklemek için kullanılmaktadır.

Klinik Bulgular

SARS-CoV enfeksiyonunun kuluçka süresi 2 ila 10 gün arasındadır. Erken belirtiler ateş, titreme, öksürük miyalji ve baş ağrısı gibi grip benzeri semptomlardır. Yüksek ateşin bazen yaşlı kişilerde olmadığı veya solunum yolu semptomlarının ortaya çıktığı zamana kadar düzelmiş olduğu bildirilmiştir. Yaklaşık 3 gün süren ateşli bir faz sonrasında başlayan solunum fazında, hastalarda kuru öksürük, nefes darlığı ve hipoksemi görülmüştür. Vaka ölüm oranı %3 ila 16 arasındadır.⁷ Tipik olarak, döküntü ve nörolojik bulgular yoktur. Hastaların %25'inde ishal bildirilmiştir.⁸ Göğüs radyografik değişiklikleriyle karşılaştırıldığında, solunum semptomları ve dinleme bulgularının orantısız olarak hafif olduğu belirtilmiştir. İleri yaş, lenfopeni ve

karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalar ağır hastalık ile ilişkilendirilmiştir. Solunum problemlerinin, kuru öksürük ile ateşin başlamasından itibaren 2 ila 4 gün içinde başladığı görülmüştür. Genellikle hastalığın ikinci haftasında hipoksemiye ilerlediği bildirilmiştir. Hastaların %10 ile %20'sinde, solunum yolu hastalığı trakeal entübasyon ve mekanik ventilasyon gerektirecek kadar şiddetli olup ölüm, alveoler hasar nedeniyle ilerleyen solunum yetmezliğinden kaynaklanmaktadır.⁹ Tipik laboratuvar bulguları lenfopeni, trombositopeni ve yüksek laktat dehidrojenaz düzeyleridir. SARS-CoV az sayıda çocuğu etkilemiş ve pediatrik yaş grubunda daha hafif görülmüştür.¹⁰ SARS hastalarında, üst solunum yolu örneklerinde SARS-CoV'nin viral yükü, semptomların başlamasından yaklaşık 3 gün sonra pik değere ulaşmıştır. Alt solunum yolu örneklerinde viral yük pikleri semptom başladıktan 10 gün sonra ortaya çıkmıştır.⁹ SARS hastalarının yaklaşık %10'unda, interstisyel pnömoni 5-7 gün sonra, ilerleyici yaygın alveoler hasar şeklinde görülmüştür.¹¹

MERS-CoV enfeksiyonunda kuluçka süresi 3-14 gün arasındadır. Kuluçka döneminden sonra yüksek ateş, boğaz ağrısı, kuru öksürük, solunum yetmezliği, baş ağrısı, kas ve eklem ağrısı semptomları görülmüştür. Enfeksiyonların, özellikle risk grubu olarak kabul edilen yaşlı hastalarda veya altta yatan kronik kalp, akciğer, böbrek hastalığı olanlarda daha çok alt solunum yollarında tutulumu neden olduğu bildirilmiştir.¹² Orta Doğu solunum sendromu vakalarında MERS-CoV'nin, üst solunum yolu örneklerinde hastaneye yatışın ikinci gününde ve alt solunum yolu örneklerinde altıncı günde zirve yaptığı bildirilmiştir.¹³ Ek olarak, üst solunum yolu viral yükün başlangıçtan itibaren 7 ile 10 arasında en yüksek olduğu bildirilmiştir.¹⁴

Hastalık ilerlemesi SARS ve MERS için benzerdir. Ancak, MERS'in vaka ölüm hızı SARS'dan daha yüksektir. Pozitif üst solunum yolu örneklerinin yüzdesi MERS-CoV'da (%47,6) SARS-CoV'a (%38) göre daha yüksektir.¹⁴ SARS ve MERS olgularında, akciğerlerde akut solunum sıkıntısı sendromuna (ARDS) ilerlemeyle ilgili ileri yaş ve erkek cinsiyet risk

faktörleridir. MERS için, diyabetes mellitus, hipertansiyon, kanser, böbrek ve akciğer hastalığı gibi kronik durumlar ek risk faktörleridir.¹⁵

DSÖ'ye göre yeni virüs enfeksiyonunun kapıldığı andan belirtilerin görüldüğü zamana kadar olan kuluçka dönemi yaklaşık 14 gün bildirilmiş olmasına rağmen bugün için SARS-CoV-2'nin bulaştırıcılık süresi ve dış ortama dayanma süresi net olarak bilinmemektedir. Hastalığın seyri, SARS-CoV-2 enfekte vakaları için hafif semptomlardan şiddetli hastalığa ve ölüme kadar değişmiştir. Ateş, öksürük, nefes darlığı belirtileri maruziyetten 2-14 gün sonra ortaya çıkabilir. Şu ana kadar hastalığın bulaşma yolunun damlacık yoluyla olduğu bildirilmiştir. Mevsimsel grip gibi yakın temas, öksürük ve tokalaşma gibi yollarla insanlar arasında yayılım gösterebilir. Ağız burun yoluyla bulaşan virüs, alt solunum yollarına ve daha sonra tüm vücuda yayılabilmektedir. Ölümünün büyük çoğunluğu alt solunum yolu enfeksiyonlarına bağlı olmaktadır. Nefes darlığı, göğüste kalıcı ağrı veya baskı COVID-19 hastalığı için acil durum uyarı işaretleridir. Solunum problemlerinin yanı sıra iştahsızlık, kilo kaybı, ateş, halsizlik, batında şişkinlik, görme sorunları, gözde renk değişimi ve denge problemlerinin de görüldüğü bildirilmektedir. İlerleyici akciğer lezyonları, alt ekstremitte ağrısı ve yorgunluk belirtileri ile rabdomiyoliz geliştiği bildirilmiştir.¹⁶

DSÖ'nün Çin Halk Cumhuriyeti'ne ait COVID-19 ilk raporuna göre fatalite hızının %3,8 oranında olduğu bildirilmiştir. Ölüm vakaları genellikle ileri yaştaki ve eşlik eden sistemik hastalığı (hipertansiyon, diyabet, kardiyovasküler hastalık, kanser, kronik akciğer hastalıkları başta olmak üzere diğer immünsüpresif durumlar) olan bireylerde olmuştur.⁴

Bulaşmada yakın temas, hasta bakımı, solunum sekresyonları veya vücut sıvıları ile direkt temas önemlidir. Bu nedenle sağlık personeli ve hasta yakınları birinci derecede risk altındadır. Çin'de tüm vakaların %3'ünün, İtalya'da COVID-19 vakalarının %8,3'ünün ve Portekiz'de %20'sinin sağlık çalışanı olduğu bildirilmiştir.⁴

Tartışma

Çin'de yapılan ilk araştırma raporlarına göre ileri yaş ve ek hastalıklar COVID-19 için risk faktörleri olarak gösterilmiştir. Vuhan'da COVID-19'a maruz kalma öyküsü bulunan ve hastaneye yatırılan 135 hastada yapılan çalışmada 72 vaka erkek, 63 vaka kadın olarak bildirildi. Hastaların ortanca yaşı 47 idi. 40 (%29,6) olgu ağır grup ve 95 (%70,4) olgu hafif grup olarak ayrıldı. Hafif hastalarla karşılaştırıldığında, şiddetli hastalar yaşça daha büyük ve altta yatan ek hastalıklara sahip olma olasılığı daha yüksekti. Hipertansiyon 13, diyabet 12, kardiyovasküler hastalık 7, malignite 4, kronik karaciğer hastalığı 2, pulmoner hastalık 1 olguda ek hastalık olarak mevcut olduğu bildirildi.¹⁷ COVID-19 enfeksiyonu doğrulanmış ve hastanede tedavi edilen 214 hasta üzerinde yapılan başka bir çalışmada hastaların 127'sinin (%59,3) kadın cinsiyette ve 83'ünün (%38,8) en az bir ek hastalığı olduğu vurgulandı. Hipertansiyon 51, diyabet 30, kardiyovasküler hastalık 15 ve malignite 13 olguda ek hastalık olarak bildirildi. Hastalığın başlangıcında en sık görülen semptomlar ateş (%61,7), kuru öksürük (%50,0) ve anoreksi (%31,8) olarak kaydedildi. Yetmiş sekiz hastada (%36,4) sinir sistemi semptomları olduğu bildirildi. Tanı kriterlerine göre 88 (%41,1) hastada hastalığın diğerlerinden daha şiddetli görüldüğü bildirildi. Şiddetli enfeksiyonu olan hastaların anlamlı olarak daha yaşlı (58,2±15,0 yıl, $p<0,001$) ve altta yatan başka bozuklukların (42[%47,7], $p<0,05$) olduğu bildirildi. Şiddetli enfeksiyonu olan hastalarda ek hastalık olarak en fazla hipertansiyon (32[%36,4], $p<0,001$) olduğu anlamlı olarak görüldü.¹⁸ Göğüs bilgisayarlı tomografi ve qPCR ile tanısı doğrulanan 197 COVID-19 vakasını içeren diğer bir çalışmada ortanca yaşın 55,94 yıl ve kadın hastaların %50,3 olduğu gösterildi. Bu hastalar esas olarak salgına 2 hafta maruz kalma öyküsü olan kentlerde yerleşmişti. Ateş, öksürük ve halsizlik sık görülen semptomlardı. Hastalarda lenfositlerin ve eozinofillerin sırasıyla %56,9 ve %50,3 oranında azaldığı bildirildi. 65 hastada laktat dehidrogenaz seviyesinde yükseklik olduğu tesbit edildi. Göğüs bilgisayarlı

tomografisinde, bilateral düzensiz gölgelerin en yaygın görüntüleme bulguları olduğu belirtildi. 169 hastanın iyileştiği diğer hastaların akut solunum yetmezliğinden öldüğü bildirildi.¹⁹

Ayrıca yapılan çalışmalarda SARS-CoV-2 virüsünün, hücrelerin içine girebilmek için anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE-2) reseptörünü kullandığı gösterildi.²⁰ Bu enzimler özellikle akciğer epitel hücreleri, bağırsak, böbrek ve kan damarlarında bulunmaktadır. Koronavirüsler, bir hücreyi enfekte etmek için spesifik hücre enzimleri tarafından aktive edilen hücre zarına bağlanan bir başak protein kullanırlar. Başak proteini, koronavirüs tropizminin ana belirleyicisidir. SARS-CoV-2 virüsünün genomik analizleri, başak proteininin farklı olduğunu ve proteinin üzerinde furin adı verilen bir konakçı hücre enzimi tarafından aktive edilen bir bölgeye sahip olduğunu ortaya koydu. Dolaşan kanda veya dokularda hipoksi yani oksijen azlığı durumunda hipoksi ile indüklenen faktör (HIF1 alfa) miktarının arttığı ve HIF1 alfa'nın vücuttaki furin sayısını arttırdığı bunun da COVID-19 vakalarında bulaştırıcılığı arttırdığı ileri sürüldü.²¹

Tütün ve tütün ürünleri kullanımının solunum yollarının savunma mekanizmasını bozduğu ve COVID-19 enfeksiyonunun gelişmesini kolaylaştıran bir etken olduğu ileri sürüldü. İlk verilere göre, Çin'de ölen hastaların %80, Amerika'da ölen hastaların %85'inin sigara kullandığı bildirildi.²² Uzun süreli sigara kullanımının doku oksijenlenmesini azaltarak kronik hipoksiye neden olduğu, bunun da vücutta HIF1 alfa ve furin miktarını artırarak SARS-CoV-2 virüsünün bu kişilerde daha fazla enfeksiyona yol açtığı bildirildi.²¹ Ayrıca sigarada bulunan maddelerin ACE-2 reseptör sayısını artırarak hastalığın ilerlemesini tetiklediği de öngörüldü.

COVID-19 Pandemisinin Genel Kriterleri

Epidemiyolojik Kriterler

1. Semptomların başlangıcından itibaren 10 gün içinde, COVID-19 mevcut olan veya yakın zamanda belgelenmiş veya şüphelenilen topluluk iletimi olan bir bölgeye seyahat

öyküsü ile bir havaalanından transit geçiş öyküsü olması.

2. COVID-19 enfeksiyonu olduğu bilinen veya şüphelenilen bir kişiyle semptomların başlamasından sonraki 10 gün içinde yakın temas. Yakın temas kavramı COVID-19 enfeksiyonu olduğu bilinen bir kişinin vücut salgılarıyla korunmasız temas, mutfak eşyalarını paylaşmak, fizik muayene yapmak veya öpüşmek, kucaklamak gibi kişiler arasında doğrudan fiziksel teması içermektedir.²³

Klinik Kriterler

SARS-CoV-2 virüsünün hücre, doku ve organlarda oluşturduğu hasarın mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Ancak COVID-19 hastalığı başlangıçta grip benzeri yakınmalar ile başlayıp 7-10. günlerden itibaren hipoksemik solunum yetmezliği ile seyreden bir durum olarak izlenmektedir. Hastalık şimdiye kadar aşağıdaki üç farklı durumda kendini göstermiştir:

1. Asemptomatik veya hafif solunum yolu hastalığı mevcudiyeti.

2. Orta derecede solunum yolu hastalığı, sıcaklık>38°C ve solunum yolu hastalığının öksürük, nefes darlığı, hipoksi gibi bir veya daha fazla klinik bulgusu olması.

3. Şiddetli solunum yolu hastalıkları, sıcaklık>38°C ve solunum yolu hastalığının öksürük, nefes darlığı, hipoksi gibi bir veya daha fazla klinik bulgusu ve ilave olarak atipik pnömoni veya ARDS varlığı.²³

Virüs Tesbit Kriterleri

COVID-19 şüphesi olan hastalar için tarama kriterlerini karşılayan hastalara nükleik asit testi (NAT) yapılmalıdır. NAT, akut hastalık sırasında elde edilen numune örneklerinden yapılır. Üst hava yolu numunesi (faringeal sürüntü, nazal sürüntü, nazofaringeal sekresyonlar), alt hava yolu numunesi (balgam, havayolu sekresyonları), kan, dışkı, idrar ve konjunktival sekresyonlar numune örnekleridir. Testleri negatif sonuç veren hastalara, 24 saat sonra test tekrarlanmalıdır. Bir hastanın iki negatif NAT sonucu varsa ve klinik belirtiler uyumsuzsa, SARS-CoV-2 virüs enfeksiyonu tanısı

dışlanmalıdır. Pozitif NAT sonucuna sahip hastaların tanısı doğrulanmış olup, koşullarının ciddiyetine göre tedavi sürecine alınmalıdır. Klinik bulgularında COVID-19 şüphesi yüksek olan bir hastada negatif NAT sonucu varsa alt solunum yolu örneklerini içeren ek örnekler alınmalı ve çalışılmalıdır. Ayrıca serum örneklerinde ELISA ya da IgM/IgG saptayan hızlı antikor testleri gibi serolojik testlerin çalışılması ile tanı desteklenmelidir.^{23,24}

Laboratuvar Kriterleri

C-reaktif protein, prokalsitonin, ferritin, D-dimer, lenfositlerin total ve alt popülasyonları, interlökin (IL) 4, IL-6, IL-10 ve diğer immün durum belirteçleri, klinik progresi değerlendirmede ve tedavi stratejilerinin düzenlenmesinde yardımcı olabilir. Hastaların çoğunda, artmış C-reaktif protein (CRP) seviyeleri ile normal bir prokalsitonin seviyesi vardır. D-dimer seviyeleri, ağır vakalarda yükselir. Hastalığın başlangıcında total lenfosit sayısı az olan hastalar, genellikle kötü prognoza sahiptir. Yaygın hastalığa sahip olan ağır hastalarda, periferik kan lenfositlerinin sayısı giderek azalmaktadır. IL-6 ve IL10 ekspresyonu, ağır hastalarda büyük ölçüde artar. IL-6 ve IL-10 seviyelerinin izlenmesi, ciddi bir duruma ilerleme riskini değerlendirmede yardımcı olur.²⁴ COVID-19 vakaları için kan lenfosit sayısı <800/µl, serum CRP>40 mg/l, ferritin >500ng/ml, D-Dimer >1000 ng/ml olması kötü prognostik faktörleri olarak özetlenebilir.

SARS-CoV-2 virüsünün, hemoglobinde porfirin ve demir moleküllerini ayırdığı, hemoglobinin oksijen bağlama kapasitesini azalttığı ve serbest demirin oksidatif hasar oluşturduğu öngörülmektedir.²⁵

Görüntüleme Kriterleri

Torasik görüntüleme, tedavi etkinliğinin izlenmesi ve hasta taburculuğunun değerlendirmesinde önemlidir. Torasik görüntülemede önerilen tetkik yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografidir. Bilateral, lobüler tarzda, periferik yerleşimli, yaygın yamalı buzlu cam opasiteleri COVID-19 pnömonisinin karakteristik toraks BT bulgusu olarak bildirilmektedir. Toraks BT bulguları hastalığın radyolojik seyrine göre

erken dönem, progresyon dönemi, pik dönemi ve rezolüsyon dönemi olarak dört evrede sınıflandırılabilir. Erken dönem ilk 4 günü içerir. Buzlu cam opasiteler, alt lob ve sıklıkla bilateral tutulum izlenir. Progresyon dönemi hastalığın 5-8 gün arası olduğu evredir. BT'de hızlı progresyon, bilateral multilober buzlu cam opasiteler görülür. Pik dönemi 9-13 gün arasındadır. Tutulum gösteren alanlarda yavaş progresyonla yoğun konsolidasyonlar izlenir. Rezolüsyon evresi 14. günden sonrasındır. Enfeksiyonun kontrol altına alınmasıyla 26. güne kadar uzayabilen radyolojik dansitelerin gerilemesi bulguları izlenir.²⁶ Süreç hafifledikten sonra, buzlu cam opasiteleri tamamen düzelebilir veya fibrotik şeritler ile subplevral retikülasyonlar kalabilir.²³

SARS CoV-2'nin nükleik asidinin pozitif sonucu, COVID-19 tanısı için önceliklidir. Ancak nükleik asit tespitinde yanlış negatif sonuç çıkma olasılığı göz önüne alındığında, şüpheli vakalar göğüs tomografi taramalarındaki karakteristik belirtiler, nükleik asit testi negatif olsa bile onaylanmış vakalar olarak izole ve tedavi edilmelidir.²⁶

Tedavi Önerileri

Kanıtlanmış bir tedavi prosedürü ancak pandemi süreci geçtikten sonra netlik kazanacaktır. Tedavi şimdilik öneri olarak kabul görmektedir. COVID-19 düşünülen vakalara standart, damlacık ve temas izolasyonu önlemleri alınmalıdır.

Antimikrobiyal Tedavi

Kesin tanı alan COVID-19 hastalarında, ampirik antimikrobiyal ajan kullanılması önerilmektedir. Antibiyotik tedavisi öncesinde kan kültürleri ile hem üst hava yollarından hem de alt hava yollarından numune örnekleri alınmalıdır. SARS'tan ve influenzadan elde edilen veriler, antiviral tedavinin erken başlanmasının daha yararlı olduğunu düşündürmektedir. COVID-19 tanısı konulan veya akciğer grafisi veya göğüs bilgisayarlı tomografi görüntülemesinde viral pnömoniyle uyumlu tutulum saptanan hastalarda antiviral tedavinin erken dönemde başlanması önerilmektedir. Antiviral ve antibiyotik ilaçlarda terapötik ilaç düzey izlemi yapılmalıdır.²³

Hidroksiklorokin 4 aminokinolin türevi bileşiklerdir. Antimalaryal etkilerinin yanında romatoid artrit tedavisinde kullanılmaktadır. Hidroksiklorokinin koronavirüslere karşı etkili olduğu 2006 yılında gösterilmiştir.²⁷ Hidroksiklorokin tedavisi ile ulaşılan kan düzeyinin akciğerlerdeki ciddi tutulumu önleyebilirse hastalığın basit soğuk algınlığı semptomları şeklinde geçirilebileceği öngörülmektedir.²⁸

T-705, avigan veya favilavir olarak da bilinen favipiravir (Toyama Chemical, Japonya) RNA virüslerine karşı geliştirilmiş bir antiviral ilaçtır. COVID-19 hastalarında kullanımı önerilmektedir.

Hastaneye yatış endikasyonu olan COVID-19 olgularında hidroksiklorokin 2x200 mg tablet, oral yolla beş gün, azitromisin birinci gün 500 mg tablet, takip eden dört gün 250 mg/gün oral yolla beş gün kullanımı önerilmektedir.

Ağır pnömonisi olan COVID-19 hastalarında hidroksiklorokin 2x400 mg yükleme dozunu takiben, 2x200 mg tablet, oral yolla beş gün, azitromisin birinci gün 500 mg tablet, takip eden 4 gün 250 mg/gün oral yolla beş gün, favipiravir 200 mg tablet 2x1600 mg yükleme, 2x600 mg idame dozunda kullanılması önerilmektedir.

Nöraminidaz İnhibitörü olan oseltamivir, influenza enfeksiyonu ile uyumlu klinik bulguları olan veya influenza tanı testi pozitif olan olgularda kullanılmalıdır. Oseltamivir COVID-19 tedavisi için önerilmemektedir.

Lopinavir ve ritonavir proteaz inhibitörleri adı verilen ilaç grubuna ait antiretroviral ilaçlardır. Virüslerin çoğalmak için ihtiyaç duyduğu proteaz enzimini ortadan kaldırarak enfeksiyonun vücuttaki yayılımını yavaşlatarak etki gösterirler. Kesin tanı alan gebe hastalarda favipiravir yerine lopinavir 200 mg veya ritonavir 50 mg tablet oral yolla 2x2 dozunda 10-14 gün kullanılması önerilmektedir.²⁶

Sıvı Tedavisi

COVID-19 olan erişkinlerde, sıvı yanıtını değerlendirmek için cilt sıcaklığı, kapiller dolun zamanı ve serum laktat ölçümü gibi parametrelerin kullanılması önerilmektedir.

Akut resüsitasyon için tedavide tamponlu/dengeli kristalloid solüsyonların kullanılması önerilmektedir. Kolloid tedavi, hidroksietil nişasta, jelatin ve dekstran kullanılması önerilmemektedir. Başlangıç resüsitasyonunda rutin albümin kullanımı önerilmemektedir. COVID-19 ve ARDS olan mekanik olarak ventile edilen yetişkinler için konservatif bir sıvı stratejisi kullanılması gerektiği belirtilmektedir.²⁴

Vazoaktif Ajanlar

Vazoaktif ajan olarak COVID-19 ve şokta olan yetişkinler için, ilk seçenek norepinefrin kullanılmasıdır. Norepinefrin mevcut değilse vazopressin veya epinefrinin kullanılması önerilmektedir. Hedef ortalama arteriyel basınca (MAP) tek başına norepinefrin ile ulaşılamıyorsa, norepinefrin dozunu titre etmek yerine ikinci basamak ajan olarak vazopressin eklenmesi önerilmektedir. Yüksek MAP hedeflerinden ziyade 60-65 mmHg'lik bir MAP'ı hedefleyecek şekilde vazoaktif ajan titrasyonu yapmak ideal olarak belirtilmektedir.

Sıvı resüsitasyonu ve norepinefrine rağmen kardiyak disfonksiyon ve inatçı hipoperfüzyon olan hastalar için, norepinefrin dozunu arttırmak yerine dobutamin eklenmesi önerilmekte olup dopamin kullanılmaması önerilmektedir.²⁴

Kortikosteroidler

COVID-19 ve solunum yetmezliği olan mekanik olarak ventile edilen ancak ARDS bulunmayan erişkinlerde sistemik kortikosteroidlerin rutin kullanımı önerilmemektedir. ARDS olan ve mekanik olarak ventile edilen erişkinlerde, sistemik kortikosteroid kullanılması ise önerilmektedir.²⁴

Oksijen Tedavisi ve Mekanik Ventilasyon

Hastada SpO₂%93, PaO₂/FiO₂<300 mmHg, solunum hızı dakikada>25 defa veya röntgen görüntüleme dikkat çekici ilerleme varsa nazal kanül ile kontrollü oksijen tedavisi tercih edilir.

PaO₂/FiO₂ oksijenasyon fonksiyonunun bir göstergesidir. Oksijen tedavisinin hava akışı düşük bir seviyede başlamalı ve PaO₂/FiO₂

200-300 mm Hg arasında olduğunda kademeli olarak 40-60 L/dk ya kadar artırılmalıdır. Açık solunum sıkıntısı olan hastalar için ise en az 60 L/dk lık bir başlangıç akışı verilmelidir. 1-2 saat yüksek konsantrasyonda oksijen tedavisine rağmen PaO_2/FiO_2 oranı 150 mm Hg'den az olan, solunum sıkıntısı ilerleyen veya çoklu organ disfonksiyonu olan hastalar için mümkün olduğunca erken trakeal entübasyon yapılmalıdır.

Noninvaziv ventilasyon (NIV), COVID-19 hastalarında aspirasyona ve akciğer hasarının kötüleşmesinde sebep olabileceği için önerilmemektedir. Eğer yapılması düşünülüyor ise tek bir tüp ile NIV uygulanırken maske ve ekshalasyon valfi arasına bir virüs filtresi takılmalıdır. Hava kaçağı nedeniyle virüs yayılma riskini azaltmak için uygun maskeler seçilmelidir.²⁴

İnvaziv mekanik ventilasyon (IMV) uygulamasında, COVID-19 hastalarında ventilasyon ve oksijenasyon taleplerini ve mekanik ventilasyonla ilişkili akciğer hasarı riskini dengelemek önemlidir. Tidal volüm 4-8 ml/kg olacak şekilde ayarlanmalıdır. Plato basıncı <30 cmH₂O olmalıdır. Ventilasyon frekansı, dakikada 18-25 defa ayarlanmalıdır. Tidal volüm ve plato basıncı çok yüksekse sedasyon, analjezi veya kas gevşetici ilaç uygulanabilir. ARDS hastalarında uygulanan iyileşme manevraları ciddi solunum ve dolaşım komplikasyonlarına neden olabileceği için rutin olarak kullanımı bu hastalarda önerilmemektedir.

Pron ventilasyon $PaO_2/FiO_2 < 150$ mmHg olan veya kontrendikasyonu olmayıp belirgin görüntüleme bulguları olan hastalar için rutin bir strateji olarak önerilmektedir. Her seferinde en az 4 saat uygulanması önerilir. Pron pozisyon, etkisine ve hastanın toleransına bağlı olarak günde birkaç kez düşünülebilir.²³

İnvaziv mekanik ventilasyon ve entübasyonun sonlandırılması mümkün olduğunca erken dönemde yapılmalıdır.^{23,24}

Anti-sitokin Tedavi

SARS-CoV-2 enfeksiyonunun seyri sırasında, sepsis ve ARDS bulguları olsun ya

da olmasın makrofaj aktivasyonu sendromunun (MAS) gelişebildiği gözlenmiştir. Tedaviye rağmen devam eden dirençli ateş, devamlı yüksek seyreden ya da artmaya devam eden CRP ve ferritin değerleri, ardışık ölçümlerde D-dimer yüksekliği, lenfopeni, trombositopeni, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, hipofibrinojenemi ve trigliserid değerlerinde yükselmenin yanısıra normal prokalsitonin seviyesi gibi bulguların varlığı hastalık seyrine MAS tablosunun eşlik ettiğine işaret eder. MAS hastalarında anti-sitokin tedavilerin yararlı olduğu bildirilmiştir. IL-6 reseptörüne karşı geliştirilmiş rekombinant insan monoklonal antikoru tosilizumab 8 mg/kg dozunda vakadaki bulguların ciddiyetine göre bir seferde 400 mg ya da 800 mg IV olarak uygulanabilir.²⁶

Koagülopati Tedavisi

Çin'den bildirilen ilk vaka raporlarında koagülopati gelişen hastalarda daha sık ölüm görüldüğü izlenmiştir. Koagülopatinin, vireminin genellikle 7.gününde belirginleştiği gözlenmiştir. Plazma doku faktörü ve plazminojen aktivatör inhibitör-1, ARDS gelişmiş hastalarda ARDS gelişmemiş hastalarda göre daha yüksek bulunmuştur. COVID-19 ilişkili koagülopati yönetiminde D-Dimer yükselmesi durumunda heparin başlanmasının mortaliteyi azalttığı bildirilmiştir. Heparinin antikoagulan etkisinin yanısıra inflamatuvar sitokinleri bağlaması, nötrofil kemotaksisini ve lökosit migrasyonunu inhibe etmesinin önemli olduğu bildirilmiştir.²⁶

COVID-19 hastalarında serum fibrinojen düzeyinde azalma sıklıkla 7.günden itibaren gözlenmektedir. Yüksek D dimer ve fibrin yıkım ürünleri dissemine intravasküler koagülasyon (DIK) gelişimini düşündürmelidir. DIK tanısı ile majör kanama varsa kan ürünü replasmanı yapılmalıdır. Pıhtılaşma faktörü replasmanı gerekli olmadıkça kanama olmayan hastalarda önerilmemektedir.²⁶

Türkiye'de Uygulama

Ülkemizde şüpheli veya kesin COVID-19 tanısı alan vakaların yönetimi T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü

Vaka Takip Algoritması'na göre yapılmaktadır. Hasta tanımlandığı anda İl Sağlık Müdürlüğü Bulaşıcı Hastalıklar Birimi bilgilendirilir. Olası vakadan itibaren tüm vakalar Halk Sağlığı Yönetim Sistemine (HSYS) kayıt edilir. Vakalardan uygun numune alınır. HSYS'ye girilen tüm vakaların temaslı sorgulamalarının yapılmasından sonra saha ekipleri tarafından temaslı takipleri yapılır. Vakaların tedavi ve izlem süreci hekim değerlendirilmesi sonrasında pandemi hastanelerinde izole şekilde yapılır. Hastanelerde temas ve damlacık enfeksiyonundan korunmak için standart kontrol önlemleri uygulanır. Önlemlere hasta asemptomatik hale gelene kadar devam edilir. Hastaneye yatış gerekmediği düşünülen COVID-19'un ağır seyretmesine neden olabilecek risk faktörü olmayan, elli yaş altı ve klinik bulguları hafif olan COVID-19 vakaları semptomlar düzeline kadar uygun tedavi başlanarak evde takip edilebilir.²⁶

Sonuç

Türkiye'de T.C. Sağlık Bakanlığı verilerine göre ilk COVID-19 vakası 11 Mart 2020'de saptanmıştır. 15 Nisan itibarıyla toplam vaka sayısı 65111 olup bu hastaların 4799 tanesi tedaviye cevap vermiştir. Ölüm sayısı 1403 kişidir. DSÖ verilerine göre dünya genelinde 1981239 onaylanmış hasta ve 126681 ölüm vakası vardır.

Virüs özellikle yakın temas sonucunda her geçen gün yayılmaktadır. Bu nedenle enfeksiyondan korunmak için koruyucu tedbirler almak büyük önem arz etmektedir. Bulaşma riskini azaltmak için elleri su ve sabunla sık sık yıkamak, düzenli olarak alkol bazlı bir el dezenfektanı kullanmak, sosyal mesafeyi korumak, göz, burun ve ağza dokunmaktan kaçınmak, solunum hijyeni uygulamak, sosyal alanlarda yüz maskesi kullanmak, zaruri ihtiyaç olmadıkça kalabalık ortamlarda bulunmamak gibi DSÖ'nün belirlediği uygulanabilir önlemlere uymak hastalığın yayılma hızını yavaşlatacaktır. Ayrıca kendimizi, başkalarını ve dünyayı hastalıktan korumak için ülke yönetimlerinin aldığı tedbirlere riayet etmek de önem arz etmektedir.

SARS-CoV-2 virüsü ile ilgili bilgilerimiz her geçen gün artsa da etkenin moleküler, immünolojik ve genetik temelleri, bulaşma yolları, hastalık oluşumunun patogenezi, etkili bir tedavi yöntemi ve aşılama çalışmaları için yapılacak araştırmalarda bilim insanlarına önemli görevler düşmektedir. Yapılacak çalışmalar ışığında bu tür pandemi durumlarında kanıt dayalı bilgilerimizin artacağı kanaatindeyiz.

Yazar Katkıları

Fikir, tasarım, analiz, kaynak taraması, makale yazımı, denetleme, onay: ÖU.

Çıkar Çatışması Beyanı

Yazarın herhangi bir çıkara dayalı ilişkisi yoktur.

Araştırma Desteği

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur.

Beyanlar

Çalışmanın daha önce sunulduğu dergi/konferans yoktur.

Kaynaklar

1. Holmes KV. Coronaviruses. In: D. Knipe ea, editor. *Fields' Virology*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 2001;1187-203.
2. Sampathkumar P, Temesgen Z, Smith, TF, Thompson RL. SARS: epidemiology, clinical presentation, management, and infection control measures. *Mayo Clin Proc*. 2003; 78:882-90.
3. Choudhry H, Bakhrebah M, Abdulaal WH, et.al. Middle East respiratory syndrome: pathogenesis and therapeutic developments. *Future Virol*. 2019; 14:237-46. doi: 10.2217/fvl-2018-0201.
4. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/media-resources/press-briefings>. Erişim Tarihi: 11.02.2020
5. Drexler JF, Corman VM, Drosten C. Ecology, evolution and classification of bat coronaviruses in the aftermath of SARS. *AntiviralRes*.2014;101:45-56. doi:10.1016/j.antiviral.2013.10.013.
6. Perlman S., Netland J. Coronaviruses post-SARS: Update on replication and pathogenesis. *Nat. Rev. Microbiol*. 2009; 7:439-50. doi: 10.1038/nrmicro2147.
7. Carlos Franco-Paredes MC, Pablo Kuri-Morales, MC, Carlos Alvarez-Lucas, CD, et.al. Síndrome agudo respiratorio severo: un panorama mundial de la epidemia. *Salud pública de méxico*. 2003; 45:211-20.
8. Booth CM, Matukas LM, Tomlinson GA, et al. Clinical features and short-term outcomes of 144 patients with SARS in the greater Toronto area. *JAMA*. 2003; 289: 2801-09.
9. Peiris JSM, Chu CM, Cheng VCC, et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet*. 2003; 361:1767-72. doi:10.1016/S0140-6736(03)13412-5.
10. Hon KLE, Leung CW, Cheng WTF, et al. Clinical presentations and outcome of severe acute respiratory syndrome in children. *Lancet*. 2003; 17: 1701-03.
11. Peiris JS, Lai ST, Poon LL, et al. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet*. 2003; 361:1319-25.

12. Abdel-Moneim AS. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): evidence and speculations. *Archives of Virology*. 2014; 159: 1575–84.
13. Corman VM, Albarrak AM, Omrani AS, et al. Viral shedding and antibody response in 37 patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. *Clin Infect Dis*. 2016; 62:477-83. doi:10.1093/cid/civ951
14. Poon LL, Chan KH, Wong OK, et al. Detection of SARS coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome by conventional and real-time quantitative reverse transcription-PCR assays. *Clin Chem*. 2004; 50:67-72. doi:10.1373/clinchem.2003.023663.
15. Wit E, Doremalen N, Falzarano D, Munster JV. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nature Reviews Microbiology*. 2016; 14:523–34.
16. Jin M, Tong Q. Rhabdomyolysis as Potential Late Complication Associated with COVID-19. *Emerg Infect Dis*. 2020; 20:26. doi: 10.3201/eid2607.200445.
17. Wan S, Xiang Y, Fang W, et al. Clinical Features and Treatment of COVID-19 Patients in Northeast Chongqing. *Journal of Medical Virology*. 2020 doi: 10.1002/jmv.25783.
18. Mao L, Wang M, Chen S, et al. Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. doi.org/10.1101/2020.02.22.20026500.
19. Zhou F, Yu X, Tong X, Zhang R. Clinical features and outcomes of 197 adult discharged patients with COVID-19 in Yichang, Hubei. doi.org/10.1101/2020.03.26.20041426.
20. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host–Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chem Neurosci*. 2020. doi.org/10.1021/acscchemneuro.0c00122.
21. Braun E, Sauter D. Furin-mediated protein processing in infectious diseases and cancer. *Clin Transl Immunology*. 2019; 8(8): e1073. doi: 10.1002/cti2.1073.
22. <https://www.nnchaber.com/sigara-icenlerde-coronanin-etkisi>. Erişim Tarihi:31.03.2020.
23. Chinese Center for Disease Control and Prevention. Guidelines for Epidemiological Investigation of COVID-19 [EB/OL]. (in Chinese) (2020-03-09) [2020-03-15]. http://www.chinacdc.cn/jkzt/crb/zl/szkb_11803/jszl_11815/202003/120200309_214241.html.
24. www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.
25. Wenzhong L, Hualan L. COVID-19: Attacks the 1-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism. School of Life Science and Food Engineering, Yibin University, China. 2020. Erişim: https://chemrxiv.org/articles/COVID19_Disease_ORF8_and_Surface_Glycoprotein_Inhibit_Heme_Metabolism_by_Binding_to_Porphyrin/11938173
26. https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/COVID-19_Rehberi.pdf. Erişim Tarihi:14.04.2020
27. Biot C, Daher W, Chavain N, et al. Design and Synthesis of Hydroxyferroquine Derivatives with Antimalarial and Antiviral Activities. *J. Med. Chem*. 2006; 49:2845-49.
28. Chen X. Hydroxychloroquine and chloroquine. *Clin Infect Dis*. 2020; 26. pii: ciaa338. doi: 10.1093/cid/ciaa338.