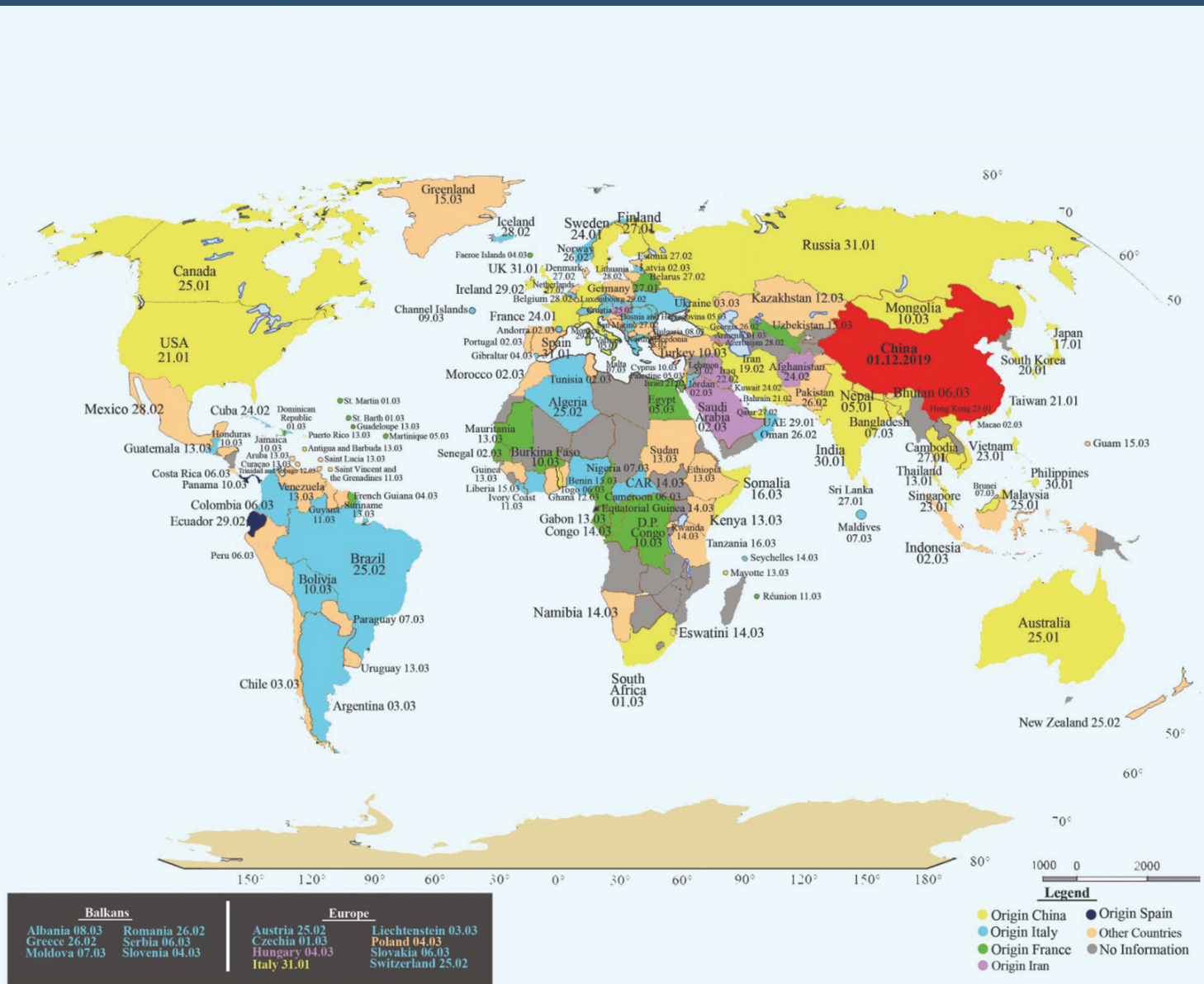


Anatolian Clinic Journal of Medical Sciences

Anadolu Kliniği

Tıp Bilimleri Dergisi



Anatolian Clinic
Journal of Medical Sciences
Anadolu Kliniği
Tıp Bilimleri Dergisi

Anatolian Clinic
The Journal of Medical Sciences

.....
Ocak 2020; Cilt 25, Özel Sayı 1
January 2020; Volume 25, Special Issue 1

Anadolu Kliniği

Tip Bilimleri Dergisi

Ocak 2020; Cilt 25, Özel Sayı 1 / January 2020; Volume 25, Special Issue 1

Sahibi / Owner

Hayat Sağlık ve Sosyal Hizmetler Vakfı adına / on Behalf of the
Hayat Foundation for Health and Social Services
Ahmet Özdemir, Dr.

Sorumlu Yazı İşleri Müdürü / Managing Editor

Hasan Demirhan, Doç. Dr.

Başeditör / Editor-in-Chief

Handan Ankaralı, Prof. Dr.

Özel Sayı Editörü / Special Issue Editor

M. Kemal Temel, Uzm. Dr.

Editörler / Editors

Temel Tıp Bilimleri / Basic Medical Sciences

Hakan Ertin, Doç. Dr.
Seyit Ankaralı, Prof. Dr.
M. Kemal Temel, Uzm. Dr.

Dahili Tıp Bilimleri / Internal Medical Sciences

Mahmut Gümüüş, Prof. Dr.
Mustafa Taşdemir, Prof. Dr.
Mustafa Kanat, Prof. Dr.
Cumali Karatoprak, Doç. Dr.

Cerrahi Tıp Bilimleri / Surgical Medical Sciences

Zekeriya Tosun, Prof. Dr.
Ahmet Salduz, Doç. Dr.
Sedat Akbaş Doç. Dr.

Dış Hekimliği Bilimleri / Dentistry Sciences

Hayati Atala, Dr. Öğr. Üyesi
Enes Özkan, Dr. Öğr. Üyesi

Türkçe & İngilizce Dil Editörü / Language Editor

M. Kemal Temel, Uzm. Dr.

Yayın Kurulu / Publication Committee

Ahmet Elbay, Doç. Dr.
Aynur Görmez, Doç. Dr.
Davut Akduman, Doç. Dr.
Hasan Demirhan, Doç. Dr.
İbrahim Yıldırım, Prof. Dr.
Mehmet Koç, Prof. Dr.
Mehmet Okka, Prof. Dr.
Muhittin Çalim, Uzm. Dr.
Mustafa Doğan, Dr. Öğr. Üyesi
Mustafa Duran, Doç. Dr.
Nusret Akpolat, Prof. Dr.
Rümeysa Yeni Elbay, Dr. Öğr. Üyesi
Şükrü Öksüz, Prof. Dr.
Zeynep İrem Yüksel Salduz, Uzm. Dr.

Tasarım Uygulama / Design

Ahmet Yumbul

Baskı-Cilt / Printing-Binding

Pınarbaşı Matbaa Ltd. Şti. ☎ 0212 544 5877

İletişim / Contact

Küçükmühendis Sk. 7 Fatih/İstanbul
☎ 0212 588 2545 ☎ 0533 668 0911 ☎ 0212 697 30 30
✉ hsv.dergipark.gov.tr/anadoluklin
✉ anadoluklinigi@hayatvakfi.org.tr

ISSN: 2149-5254 / e-ISSN: 2458-8849

Uluslararası hakemli bir dergidir. Yılda üç kez (Ocak, Mayıs, Eylül aylarında) basılı ve elektronik olarak yayımlanır. Yayın dili Türkçe ve İngilizcedir. Gönderilen ve yayımlanan içeriğin tüm sorumluluğu içeriğin yazar(lar)ına aittir. © Yayın hakları yayıncıya aittir. Kaynak gösterilerek alıntılanabilir.

Anatolian Clinic the Journal of Medical Sciences is an international peer-reviewed journal, published triannually (in January, May, September) both in print and electronically. Publication languages are Turkish and English. All responsibility for the submitted and published content rests solely with the author(s). Authors transfer all copyrights to the Journal. Published content can be cited provided that appropriate reference is given.

Derginin eski (1933-1954) adı / Previously (1933-1954) named: Anadolu Kliniği
Derginin kısa adı / Abbreviated: Anadolu Klin / Anatol Clin

Yer aldığı indeksler / Indexed by

TR Dizin (TR Index), Türkiye Citation Index, Google Scholar, TürkMedline Pleksus, SCILIT, Scientific World Index, AcademicKeys, ResearchBib, J-Gate, ScopeMed, OAJI, DOAJ, MIAR

Editörlerden

Değerli yazar ve okurlarımız,

Aralık 2019 tarihinde Çin' in Wuhan şehrinde ortaya çıkan ve hızlı yayılım özelliği ile Mart ayında pandemi haline dönüşen, ülkemizde ise ilk pozitif vakanın 11 Mart tarihinde tespit edildiği COVID-19 hastalığı, hemen her alanda tüm dünyada ciddi hasarlar bırakmıştır. Mayıs sonu itibariyle bazı ülkelerde yayılma hızında düşüşler gözlenirse de henüz salgının ne zaman sonlanacağı konusunda kesin tahminler bulunmamaktadır.

Dergi ekibi olarak, ülkemizde salgın sürecinin başladığı ilk günlerde okurlarımıza farklı alanlardan hızlı bilgi akışı sağlamak amacıyla 2020 (1) sayımıza ek olarak COVID-19 başlıklı özel sayı çıkarmayı planladık. Bu anlamda ülkemizde yayıncılık yapan bilimsel dergiler içinde konu ile ilgili ilk özel sayı çıkararak dergi olma özelliği taşıdık. Kısa süre içinde okur ve yazarlarımızın yoğun ilgisi ile karşılaştık ve çeşitli alanlardan gelen toplam 33 adet bilimsel yazı yayınladık. Her bir yazımız oldukça yüksek sayılarda okur buldu. Ancak olağan Mayıs sayımızın çıkma vakti geldiğinden dolayı 22 Mayıs 2020 tarihinden itibaren COVID-19 ile ilgili yazılara son vererek özel sayımızı bir bütün halinde yayınladık. Bunun yanı sıra COVID-19 ile ilgili yeni yazıları olağan sayılarda değerlendirmeye devam edeceğiz. Bu süreçte okurlarımıza hızlı bilgi aktarımında bulunarak bir nebze de olsa zorlu sürece bilgi desteği sağlamak birincil hedefimiz olduğu için, özel sayıda yayınlanan yazılarımızı hızlı bir hakem sürecinden geçirdik. Dil editörümüzden Türkçe/İngilizce redaksiyon/dil desteği alınmamıştır. Bu nedenle gözden kaçan hatalar veya eksiklikler için okurlarımızın affına sığınıyor ve gördüğünüz önemli eksiklikleri Editöre Mektup türü bir yazı ile tarafımıza iletmenizi rica ediyoruz.

Dergi ekibine ve yazarlarımıza salgın sürecinde gösterdikleri çaba ve emeklerden dolayı şükranlarımızı sunuyoruz.

Ülkemizin ve insanlığın bu salgını en kısa sürede atlatmasını temenni ediyoruz. Ayrıca salgınla mücadelede ön cephede yer alan tüm sağlık çalışanlarımıza teşekkürü bir borç bilir saygılarımızı sunarız.

İÇİNDEKİLER/CONTENTS

	ORJİNAL MAKALE / ORIGINAL ARTICLE
01	COVID-19, SARS-CoV2, Enfeksiyonu: Güncel Epidemiyolojik Analiz ve Hastalık Seyrinin Modellemesi <i>COVID-19, SARS-CoV2, Infection: Current Epidemiological Analysis and Modeling of Disease</i> Handan Ankaralı, Seyit Ankaralı, Nadire Erarslan
	DERLEME / REVIEW
23	Yenidoğanlarda COVID-19 Enfeksiyonları <i>COVID-19 Infections in Newborns</i> Fahri Ovalı
	ORJİNAL MAKALE / ORIGINAL ARTICLE
36	Bireysel, Profesyonel, Toplumsal, Bilimsel ve Siyasal Etiği Yeniden Sorgulanan COVID-19 Pandemisi <i>Ethics of Individual, Professional, Social, Scientific and Politic is Questioned By COVID-19 Pandemi</i> Nesrin Çobanoğlu
	DERLEME / REVIEW
43	COVID-19 Enfeksiyonu ve Gebelik Üzerindeki Etkileri <i>COVID-19 Infection and Its Effects on Pregnancy</i> Handan Özcan, Ayşe Elkoca, Önay Yalçın
51	COVID-19 Enfeksiyonu Olan Gebelerde İlaç Kullanımı <i>Drug Use in Pregnant Women Infected with COVID-19</i> Zeynep Tirmikçi
	ORJİNAL MAKALE / ORIGINAL ARTICLE
59	Türkiye'de COVID-19 Salgın Sürecinde İhtiyaç Duyulacak Yoğun Bakım Yatak ve Solunum Cihazı Sayılarının Direkt Tahmini <i>Direct Prediction of the Number of Intensive Care Beds and Ventilators it Will be Needed for COVID-19 Outbreak in Turkey</i> Handan Ankaralı
63	1918 Grip Pandemisi Kıssasından COVID-19 Pandemisine Hisseler <i>Lessons from the 1918 Influenza Pandemic for the COVID-19 Pandemic</i> M. Kemal Temel, Hakan Ertin
	DERLEME / REVIEW
79	An Ongoing Debate: Are the Patients Receiving Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and/or Angiotensin Receptor Blockers More Susceptible to COVID-19? <i>Süreğelen Bir Tartışma: Anjotensin-Konvertir Enzim İnhibitörü ve/veya Anjotensin Reseptör Blokörü Kullanan Hastaların COVID-19'a Karşı Duyarlılığı Daha Fazla mıdır?</i> Sarper Yılmaz, Nazif Elaldi, Hakan Ertin
	ORJİNAL MAKALE / ORIGINAL ARTICLE
85	1893-1895 İstanbul Kolera Salgınında Avrupalı Uzmanlar ve Osmanlı Devleti'nde Sağlık Modernizasyonuna Katkıları <i>European Physicians/Specialists During the Cholera Epidemic in Istanbul 1893-1895 and their Contributions to the Modernization of Healthcare in the Ottoman State</i> Nuran Yıldırım, Hakan Ertin
	DERLEME / REVIEW
102	COVID-19 Pandemisi Sırasında Genel Cerrahi Uygulamalarına Yaklaşım 102 <i>Approach To General Surgery Practice During COVID-19 Pandemic</i> Orhan Alimoğlu, Cem İlgin Erol
111	Mast Cell Stabilizers as a Supportive Therapy Can Contribute to Alleviate Fatal Inflammatory Responses and Severity of Pulmonary Complications in COVID-19 Infection <i>Destekleyici Bir Tedavi Olarak Mast Hücre Stabilizatörleri COVID-19 Enfeksiyonunda Ölümcül İnflamatuar Yanıtları ve Pulmoner Komplikasyonların Şiddetini Hafifletmeye Katkıda Bulunabilir</i> Erkan Kilinc, Yasemin Baranoğlu Kilinc
120	COVID-19: Bilimsel Araştırma Onay ve İzin Süreci <i>COVID-19: Approval and Permission Processes of Scientific Research</i> Enes Karabulut, Buket Güngör, Yusuf Ergün
124	COVID-19 Pandemisi: Karantina İçin Beslenme Önerileri <i>COVID-19 Pandemic: Nutrition Recommendations for Quarantine</i> Günay Eskiçi
	ORJİNAL MAKALE / ORIGINAL ARTICLE
130	Dünya'da ve Türkiye'de Nisan Ayı İtibariyle COVID-19 Salgın Verilerinin İstatistiksel Değerlendirilmesi <i>Statistical Evaluation of the COVID-19 Outbreak Data as of April Around the World and in Turkey</i> Barış Ergül, Arzu Altın Yavuz, Ebru Gündoğan Aşık, Bahadır Kalay
142	COVID-19 Pandemisinin Sosyal Yaşam ve Etik Düzlem Üzerine Etkileri: Bir Değerlendirme Çalışması <i>Effects of COVID-19 Pandemic on Social Life and Ethical Plane: An Evaluation Study</i> Çağatay Üstün, Seçil Özçiftçi
	EDİTÖRE MEKTUP / LETTER TO THE EDITOR
154	Türkiye'de Covid-19 Pandemisinin Monitörizasyonu İçin İnteraktif Ve Gerçek Zamanlı Bir Web Uygulaması: TURCOVID19 <i>An Interactive Web-Based Dashboard for Covid-19 Pandemic in Real-Time Monitoring in Turkey: TURCOVID19 154</i> Abdullah Uçar, Şeyma Arslan, Hatice Sena Manap, Tuğba Gürkan, Mihriban Çalıışkan, Asel Dayıoğlu, Hande Nur Efe, Mustafa Yılmaz, Ayşe Zeynep İbrahimioğlu, Efser Gültekin, Rabia Durna, Rümeyza Başar, Fatma Betül Osmanoğlu, Songül Ören
	DERLEME / REVIEW
156	Covid-19 Enfeksiyonu Olan Hastalarda Göz Bulguları ve Bulaş Riski <i>Ocular Findings and Risk of Transmission in Patients with Covid-19 Infection</i> Emine Savran Elibol, Ahmet Elbay
163	Koronavirüs Pandemisi ve Türkiye'nin Bazı Şifalı Bitkileri <i>Coronavirus Pandemic and Some Turkish Medicinal Plants</i> Nazım Şekeroğlu, Sevgi Gezici
	EDİTÖRE MEKTUP / LETTER TO THE EDITOR
183	Healthcare Workers Are Losing Their Lives in the Battle of Covid-19 All Over the Globe <i>Tüm Dünyada Sağlık Çalışanları Covid-19 Nedeniyle Hayatını Kaybediyor</i> Damla Beyazadam, Orhan Alimoğlu
	DERLEME / REVIEW
185	COVID-19 Pandemisinde Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Pratiğine Genel Bakış <i>An Overview of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery Practice in COVID-19 Pandemic</i> Fatih Öner
195	COVID-19 Pandemisinin Buz Hokeyi Sporuna Etkisi <i>The Effect of COVID-19 Pandemic on Ice Hockey Sports</i> Murat Aygün1, Mehmet Ünal

İÇİNDEKİLER/CONTENTS

- 204** **Klorokin/Hidroksiklorokin: COVID-19 Tedavisi ile Gündeme Gelen Eski Bir İlaça Farmakolojik Bakış**
Chloroquine / Hydroxychloroquine: Pharmacological View of an Old Drug Currently Used in COVID-19 Treatment
Berna Terzioğlu Bebitoğlu, Elif Öğuz, Ajla Hodzic, Nebile Hatiboğlu, Özkan Kam

ORJİNAL MAKALE / ORIGINAL ARTICLE

- 216** **Koronavirüs Anksiyete Ölçeği Kısa Formu: Türkçe Geçerlik ve Güvenirlik Çalışması**
COVID-19 Pandemisinin İlk 100 Günü: Ülkeler Tarafından Alınan Önlemlerin Değerlendirilmesi
Ismail Biçer, Cuma Çakmak, Halil Demir, Mehmet Emin Kurt
- 226** **First 100 Days of the COVID-19 Pandemic: An Evaluation of Preventive Measures Taken By Countries**
COVID-19 Pandemisinin İlk 100 Günü: Ülkeler Tarafından Alınan Önlemlerin Değerlendirilmesi
Ömer Atac, Sabanur Cavdar, Ayşe Zülal Tokac

DERLEME / REVIEW

- 238** **The Role of Exercise as a Treatment and Preventive Strategy during Covid-19 Pandemic**
Covid-19 Salgınında Egzersizin Bir Tedavi ve Önleyici Strateji Olarak Rolü
Meltem Yalcın, Elif Kocak, Mehtap Kacar
- 246** **Covid-19 Pandemisi ve Nörolojik Tutulumlar**
Covid-19 Pandemic and Neurological Manifestations
Ruken Şimşekoğlu, Temel Tombul
- 252** **Önemli Bir Etik Problem Olarak Viroloji Laboratuvarlarının Biyogüvenliği**
Biosafety of Virology Laboratories As An Important Ethical Problem
Nazım Nasuhbeyoğlu, İbrahim Topçu 252
- 260** **COVID-19 Pandemi Döneminde Tele-tıp Uygulamaları**
The Use of Telemedicine During COVID-19 Pandemic
Merve Çapaçi, Serdar Özkaya

ORJİNAL MAKALE / ORIGINAL ARTICLE

- 263** **Türkiye'de bir Eğitim Araştırma Hastanesi Acil Servisinde Koronavirüs Hastalığı 2019 Pandemi Sürecinin Yönetimi ve Sonuçları**
Process Management and Outcomes of the Emergency Department of a Training and Research Hospital in Turkey During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic
Kurtuluş Açksarı, Kerem Kinik
- 273** **Process Management and Outcomes of the Emergency Department of a Training and Research Hospital in Turkey During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic**
Türkiye'de bir Eğitim Araştırma Hastanesi Acil Servisinde Koronavirüs Hastalığı 2019 Pandemi Sürecinin Yönetimi ve Sonuçları
Kurtuluş Açksarı, Kerem Kinik

DERLEME / REVIEW

- 284** **Covid-19 ile Mücadelede Akciğer ve Bağırsak Mikrobiyotalarının Rolü**
The Role of Lung and Gut Microbiota in The Combat Against COVID-19
Tijen Acarkan, Demet Erdoğan, Mehtap Kaçar
- 294** **COVID-19 İle İlişkili Kutanöz Bulgular**
Cutaneous Manifestations in COVID-19
Umran Öner, Necmettin Akdeniz
- 300** **Covid-19 ve Afrika**
Covid-19 and Africa
Mehmet Dedeler, Yusuf İhsan Özdilek, Feride İrem Şimşek, Süleyman Deniz Abdullahoğlu, Tunç Eren, Nuray Çolapkulu, Berna Dinçer, Metin Leblebici, Fahri Ovalı, Orhan Alimoğlu
- 312** **COVID-19 Salgını Sırasında Ağız ve Diş Sağlığı Uygulamaları**
Oral and Dental Health Practice During the COVID-19 Pandemic
Zeynep Afra Akbıyık Az, Gülsüm Ak

YAYIN KURULU / PUBLICATION COMMITTEE

Ahmet Elbay, Doç. Dr.,

Göz Hastalıkları AD, Bezmialem Vakıf Üniversitesi, İstanbul

Aynur Görmez, Doç. Dr.,

Psikiyatri AD, İstanbul Medeniyet Üniversitesi, İstanbul

Davut Akduman, Doç. Dr.,

Kulak Burun Boğaz Hastalıkları AD, Lokman Hekim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara

Hasan Demirhan, Doç. Dr.,

Kulak Burun Boğaz Hastalıkları AD, Medipol Mega Üniversite Hastanesi, İstanbul

İbrahim Yıldırım, Prof. Dr.,

Plastik Cerrahi AD Emekli Öğretim Üyesi, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul

İlker İnanç Balkan, Doç. Dr.,

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Tıp Fakültesi, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa, İstanbul

Mehmet Koç, Prof. Dr.,

Konya İl Sağlık Müdürlüğü, Radyasyon Onkolojisi AD, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Konya

Mehmet Okka, Prof. Dr.,

Göz Hastalıkları AD, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Konya

Muhittin Çalım, Uzm. Dr.,

Anestezi ve Reanimasyon AD, Bezmialem Vakıf Üniversitesi, İstanbul

Mustafa Doğan, Dr. Öğr. Üyesi,

Göz Hastalıkları AD, Afyon Kocatepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Afyon

Mustafa Duran, Doç. Dr.,

Kardiyoloji AD, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

Nusret Akpolat, Prof. Dr.,

Patoloji AD, İnönü Üniversitesi, Malatya

Rumeysa Yeni Elbay, Dr. Öğr. Üyesi,

Psikiyatri AD, İstanbul Medeniyet Üniversitesi, İstanbul

Şükrü Öksüz, Prof. Dr.,

Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Düzce

Zeyneb İrem Yüksel Salduz, Uzm. Dr.,

Aile Hekimliği AD, Bezmialem Vakıf Üniversitesi, İstanbul

DANIŞMA KURULU / ADVISORY BOARD

Abdul Rashid Abdul Rahman, Prof. Dr.,

Internal Medicine, Medical Director, An Nur Specialist Hospital, in Bandar Baru Bangi, Selangor, Malaysia

Abu Kholdun Al Mahmood, Prof. Dr.,

Department of Biochemistry, Ibn Sina Medical College, Dhaka, Bangladesh

Ali İhsan Taşçı, Prof. Dr.,

Üroloji Kliniği, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

Burçak Kayhan, Prof. Dr.,

İç Hastalıkları AD, Gastroenteroloji BD, Tıp Fakültesi, Karabük Üniversitesi, Karabük

Bülent Özalp, Uzm. Dr.,

Tıp Tarihi ve Etik AD, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul Üniversitesi, İstanbul

Bülent Zülfiyar, Prof. Dr.,

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul Üniversitesi, İstanbul

Bünyamin Şahin, Prof. Dr.,

Anatomi AD, Tıp Fakültesi, Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tokat

Cansel Özmen, Dr. Öğr. Üyesi,

Biyokimya AD, Tıp Fakültesi, Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tokat

Ebuzer Aydın, Doç. Dr.,

Kalp ve Damar Cerrahisi AD, Tıp Fakültesi, İstanbul Medeniyet Üniversitesi, İstanbul

E. Elif Vatanoğlu-Lutz, Doç. Dr.,

Tıp Tarihi ve Etik AD, Tıp Fakültesi, İstanbul Üniversitesi, İstanbul

Elisabeth S.-Thiessen, Prof. Dr.,

İç Hastalıkları AD, Lipid Kliniği ve Lipid Aferezi, Berlin Tıp Üniversitesi, Almanya

Erol Ayaz, Prof. Dr.

Parazitoloji AD, Tıp Fakültesi, Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Bolu

Ertan Kervancıoğlu, Prof. Dr.,

Tıbbi Genetik AD, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul Üniversitesi, İstanbul

Ethem Güneren, Prof. Dr.,

Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi AD, Tıp Fakültesi, Bezmialem Vakıf Üniversitesi, İstanbul

Fahri Ovalı, Prof. Dr.,

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Tıp Fakültesi, İstanbul Medeniyet Üniversitesi, İstanbul

Hasan Hüseyin Kozak, Dr. Öğr. Üyesi,

Nöroloji AD, Meram Tıp Fakültesi, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Konya

İlhan Geçit,

Üroloji Kliniği, Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

İhsan Boyacı, Dr. Öğr. Üyesi,

İç Hastalıkları, Vatan Kliniği, Medipol Üniversitesi, İstanbul

İnci Kara, Doç. Dr.,

Anestezi ve Reanimasyon AD, Tıp Fakültesi, Selçuk Üniversitesi, Konya

Kudret Doğru, Prof. Dr.,

Anestezi ve Reanimasyon AD, Tıp Fakültesi, Erciyes Üniversitesi, Kayseri

DANIŞMA KURULU / ADVISORY BOARD

Kurtuluş Açıksarı, Dr. Öğr. Üyesi

Acil Tıp AD, Tıp Fakültesi, İstanbul Medeniyet Üniversitesi, İstanbul

M. İhsan Karaman, Prof. Dr.,

Üroloji, Medistate Kavacık Hastanesi, İstanbul

M. Sait Keleş, Prof. Dr.,

Biyokimya AD, Tıp Fakültesi, Atatürk Üniversitesi, Erzurum

Mehmet Ak, Doç. Dr.,

Psikiyatri AD, Meram Tıp Fakültesi, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Konya

Mehmet Ali Sungur, Dr. Öğr. Üyesi,

Biyostatistik AD, Tıp Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce

Mehmet Küçüköner, Doç. Dr.,

Tıbbi Onkoloji BD, Tıp Fakültesi, Dicle Üniversitesi, Diyarbakır

Mehmet Yıldırım, Prof. Dr.,

Fizyoloji AD, Tıp Fakültesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul

Meral Akdoğan Kayhan, Prof. Dr.,

İç Hastalıkları AD, Gastroenteroloji BD, Tıp Fakültesi Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Bolu

Metin Kaplan, Prof. Dr.,

Beyin ve Sinir Cerrahisi AD, Tıp Fakültesi, Fırat Üniversitesi, Elazığ

Moaath Musa Al-Smadi, Prof. Dr.,

Genel Cerrahi AD, Tıp Fakültesi, Ürdün Üniversitesi, Ürdün

Mohammad Iqbal Khan, MD, Prof. Dr.,

General Surgery in Shifa International Hospital, Islamabad, Pakistan

Muhammet Ali Kayıkçı, Doç. Dr.,

Üroloji AD, Tıp Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce

Murad Atmaca, Prof. Dr.,

Psikiyatri AD, Tıp Fakültesi, Fırat Üniversitesi, Elazığ

Mustafa Samastı, Prof. Dr.,

Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Tıp Fakültesi, İstanbul Medeniyet Üniversitesi, İstanbul

M. Yasin Selçuk, Dr. Öğr. Üyesi,

Aile Hekimliği AD, Tıp Fakültesi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Samsun

Münire Gündoğan, Prof. Dr.,

Radyoloji AD, Dalhousie Üniversitesi, IWK Sağlık Merkezi, Kanada; Pediatrik Radyoloji Konsültanı, BAE

Nesrin Çobanoğlu, Prof. Dr.,

Tıp Tarihi ve Etik AD, Tıp Fakültesi, Gazi Üniversitesi, Ankara

Nida Taşçılar, Prof. Dr.,

Nöroloji AD, Tıp Fakültesi, Medipol Üniversitesi, İstanbul

Nil Sarı, Prof. Dr.,

Tıp Tarihi ve Etik AD, (Emekli) Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul Üniversitesi, İstanbul

Nuran Yıldırım, Prof. Dr.,

Tıp Tarihi ve Etik AD, (Emekli) İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul Üniversitesi, İstanbul

Orhan Alimoğlu, Prof. Dr.,

Genel Cerrahi AD, Tıp Fakültesi, İstanbul Medeniyet Üniversitesi, İstanbul

Ömer Faruk Akça, Doç. Dr.,

Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi AD, Meram Tıp Fakültesi, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Konya

Osman Günay, Prof. Dr.,

Halk Sağlığı AD, Tıp Fakültesi, Erciyes Üniversitesi, Kayseri

Osman Hayran, Prof. Dr.,

Halk Sağlığı AD, Tıp Fakültesi, Medipol Üniversitesi, İstanbul

Perihan Torun, Dr. Öğr. Üyesi,

Halk Sağlığı AD, Tıp Fakültesi, Altınbaş Üniversitesi, İstanbul

Polat Durukan, Prof. Dr.,

Acil Tıp AD, Tıp Fakültesi, Erciyes Üniversitesi, Kayseri

Ramesh Daggubati, Prof. Dr.,

Kardiyoloji Bölümü, Winthrop Üniversite Hastanesi, New York, ABD

Recep Öztürk, Prof. Dr.,

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Tıp Fakültesi, Medipol Üniversitesi, İstanbul

Sani Namık Murat, Doç. Dr.,

Kardiyoloji Kliniği, Sağlık Bakanlığı, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

Serdar Çolakoğlu, Doç. Dr.,

Anatomi AD, Tıp Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce

Seyfullah Oktay Arslan, Prof. Dr.,

Farmakoloji AD, Tıp Fakültesi, Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Ankara

Sezai Yılmaz, Prof. Dr.,

Genel Cerrahi AD, Tıp Fakültesi, İnönü Üniversitesi, Malatya

Sinan Canan, Prof. Dr.,

Fizyoloji AD, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Üsküdar Üniversitesi, İstanbul

Şengül Cangür, Doç. Dr.,

Biyostatistik AD, Tıp Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce

Talat Mesud Yelbuz, Prof. Dr.,

Çocuk Kardiyolojisi AD, King Abdülaziz Kalp Merkezi, Riyad, Suudi Arabistan

Temel Tombul, Prof. Dr.,

Nöroloji AD, Tıp Fakültesi, İstanbul Medeniyet Üniversitesi, İstanbul

Tevfik Sabuncu, Prof. Dr.,

İç Hastalıkları AD, Tıp Fakültesi, Harran Üniversitesi, Şanlıurfa

Vahdet Görmez, Doç. Dr.,

Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi, Tıp Fakültesi, İstanbul Medeniyet Üniversitesi, İstanbul

Vural Kavuncu, Prof. Dr.,

Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon AD, Tıp Fakültesi, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kütahya

Yalçın Büyük, Doç. Dr.,

Adli Tıp Kurum Başkanı, İstanbul

Yasser El Sayed, Prof. Dr.,

Anne-Çocuk Sağlığı Bölümü, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Tıp Fakültesi, Stanford Üniversitesi, Kaliforniya, ABD

Yıldız Değirmenci, Doç. Dr.,

Nöroloji AD, Tıp Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce

Zafer Özmen, Doç. Dr.,

Radyoloji AD, Tıp Fakültesi, Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tokat



MODERN TIP VE ETİK I

HAKAN ERTİN

Tıp alanının "özne"si gibi "nesne"si de İNSAN'dır. İnsanın karmaşık psikolojisi ve somatik fizyolojisi ve yaşadığı sosyal çevrenin sağlığın belirleyicisi oluşu tıbbi diğer bilimsel branşlardan ayırmaktadır. Ayrıca son yıllarda artarak tıbbın içine giren yüksek teknoloji insan kavramı üzerinde aşındırıcı/farklılaştırıcı bir değişimin kapılarını zorlamaktadır. Bu eğilimler son iki dekatta tıp eğitimi içinde "insan" ögesini öne çıkaran eğitim içeriklerini zorunlu kılmaktadır. Tıbbın teknik tarafı ile sosyal bilimler arasındaki nadir köprülerden biri de etik branşıdır. Bu kitapta tıbbın tartışmalı bazı alanlarına etik yaklaşımların nasıl olabileceğine dair yaklaşımları bulacaksınız.

BETİM KİTAPLIĞI

COVID-19, SARS-CoV2, Enfeksiyonu: Güncel Epidemiyolojik Analiz ve Hastalık Seyrinin Modellemesi

COVID-19, SARS-CoV2, Infection:
Current Epidemiological Analysis and Modeling of
Disease

Öz

Dünya çapında 19 Mart 2020 itibarıyla 170'in üzerinde ülkeyi saran COVID-19 enfeksiyonu neticesinde pozitif vakaların ve ölüm haberlerinin hızla yayıldığı herkes tarafından endişe ile takip edilmektedir. Sosyal medya ve internet ortamında çok ciddi düzeyde bilgi birikimi ortaya çıkmıştır.

Bu çalışmanın amacı an itibarıyla elde edilen veriler ışığında tüm dünya ülkelerinde enfeksiyon etkileri ve süreci hakkında genel yapıyı özetleyen istatistiksel bilgiler sunmak ve enfeksiyon ölçütlerinin günlük değişimini modellemektir.

Elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde, birikimli (kümülatif) pozitif vaka sayısı, birikimli ölüm sayısı ve diğer bazı ölçütlerin ülkelere göre seyrinin aynı olmadığı, süreci en iyi kontrol eden ülkelerin başında Almanya ve Güney Kore'nin geldiği, Türkiye' nin sürecinin ilk 10 günlük süreç itibarıyla hızlı yayılım gösteren ülkelere benzediği görüldü. Ayrıca Türkiye için 20 - 29 Mart 2020 arasında ortaya çıkabilecek pozitif vaka sayısı ve birikimli ölüm sayıları tahmin edildiğinde 20 Mart itibarıyla pozitif vaka sayısının sayının 550 civarında, an itibarıyla 4 olan ölüm sayısının 11 olacağı öngörülmüştür.

Anahtar Sözcükler: Covid-19; SARS Cov2; epidemiyolojik analiz, hastalığın modellenmesi; kübik eğri

Abstract

As of March 19, 2020, the worldwide spread of positive cases and news of death as a result of COVID-19 infection, which covers more than 170 countries, is followed with concern. There has been a lot of information accumulation in social media and internet.

The aim of this study is to present statistical information summarizing the general structure about the effects and process of infection in all countries of the world in the light of the data obtained and to model the daily change of infection criteria.

When the obtained results are evaluated, the cumulative (cumulative) number of positive cases, cumulative number of deaths and some other criteria are not the same of course depending on the country, the process is one of the most well-control countries, Germany and South Korea came from, Turkey 'of the process, the first 10-day period as It was observed that it was similar to the countries with fast spread. In addition to Turkey, 20 to 29 March 2020 the number of positive cases that may arise between and when the cumulative number of deaths is estimated the maximum number of positive cases as of March 20 around 550, while the cumulative death toll of 11 would be ,current measurement 4, is provided.

Keywords: Covid-19; SARS-Cov2; epidemiological analysis, modeling of disease; cubic curve

**Handan Ankaralı¹, Seyit Ankaralı²,
Nadire Erarslan¹**

¹ İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi AD

² İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji AD

Geliş/Received : 20.03.2020

Kabul/Accepted: 20.03.2020

DOI: 10.21673/anadoluklin.707038

Yazışma yazarı/Corresponding author

Handan Ankaralı

İstanbul Medeniyet Üniversitesi,

Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve

Tıp Bilişimi AD

E-posta: handanankarali@gmail.com

ORCID

Handan Ankaralı: 0000-0002-3613-0523,

Seyit Ankaralı: 0000-0003-3752-0846

Nadire Erarslan: 0000-0002-5814-8898

GİRİŞ

Kasım 2019 ortalarında Çin’de (Hubei-Wuhan) ilk şüpheli vakalarla başlayan enfeksiyon, aralık ayının ilk yarısında Covid-19 (SARS-CoV2 Enfeksiyonu) olarak tanımlandı. Toplamda 4.5 aydan uzun süredir dünyada 170 üzerinde ülkeyi aktif olarak etkileyen enfeksiyon, ekonomik boyuttan psikolojik boyuta kadar her alanı olumsuz yönde etkilemeye devam etmektedir.

Enfeksiyonun bulaşma ve yayılma hızı günümüze kadar rastlanan diğer viral enfeksiyonlara nazaran oldukça hızlıdır. Ölüm oranının ise yaş gruplarına göre farklılık gösterdiği bildirilmektedir. Ayrıca çok hızlı ilerlemesi ve kısa sayılabilecek bir dönemde tüm dünyayı sarması nedenleriyle üzerinde yoğun çalışmaların yapılmasına gereksinim duyulmaktadır. Bilgi temini amaçlı web tabanlı veya mobil takip sistemlerinin kurulması, mevcut verileri içeren veri tabanlarının oluşturulması hastalık seyri ve alınacak önlemler hakkında yardımcı olmaktadır. Ancak birçok veri tabanında grafiksel ve tanımlayıcı tipte bilgiler mevcuttur. Literatürdeki bu eksikliği tamamlamak amacıyla bu çalışmada, an itibarıyla elde edilen veriler ışığında tüm dünya ülkelerinde, enfeksiyon etkileri ve süreci hakkında genel yapıyı özetleyen istatistiksel bilgiler sunmak ve enfeksiyon ölçütlerinin günlük değişimini modellemek amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Veriler ve Ölçütler

En fazla Corona virüs enfekte olan ve diğer ülkelere nazaran daha erken tanı konulan ülkeler içinde, toplam vaka sayısı 2000-5000 arasındaki 3 ülkeden birisi ve 5000 üzerinde olan 8 ülke dikkate alınarak aşağıda tanımlanan göstergelerin zamansal seyri incelendi ve uygun istatistiksel model ile bu göstergelerin tahmini yapıldı.

Enfeksiyon yayılımını çeşitli ölçütlerle değerlendirmek amacıyla incelenen matematiksel eğrilerin tahmininde 18 Mart’ a ait veriler kullanıldı. Seçilen ülkeler ve bu tarih itibarıyla tespit edilen pozitif toplam vaka sayıları sırasıyla; Çin (n=80894), İtalya (n=31506), İran (n=16169), İspanya (n=11826), Güney Kore (n=8320), Almanya (n=9367), Fransa

(n=7730), Amerika Birleşik Devletleri (n=6411) ve İngiltere’dir (n=1950). Çin devleti için ilk tanı tarihi olarak 1 Aralık 2019 alındı ve 20 Ocak 2020 tarihine kadar bildirimler düzenli aralıklarla kaydedilmediği için bu aralıkta kayıt altına alınan ölçümler ile birlikte 20 Ocak 2020 tarihinden 18 Mart 2020 ‘ye kadar her günün verisi dikkate alınarak veri analizinde toplam 63 ölçüm kullanıldı. İran için düzenli verilerin olduğu 19 Şubat - 18 Mart tarihleri arasındaki toplam 28 günlük veriler analiz edildi. Ayrıca diğer 7 ülkenin tamamı için 15 Şubat - 18 Mart 2020 arasındaki toplam 32 günlük kayıtlar kullanıldı. Çin dışında seçilen ülkelerin bir diğer ortak özelliği ise hepsinin 20 Ocak 2020’den sonraki tarihlerde ilk pozitif tanı bulgusu vermesidir. Bu yapıyla enfeksiyon yayılımının karşılaştırması da mümkün olabilmektedir. Ayrıca seçilen ülkelere 5’ i Avrupa’ nın kalabalık nüfuslu ülkeleri olup, ikisi Akdeniz ülkesidir. Bu yönleri ile elde edilen sonuçlar Türkiye için yaklaşık bir tahmin özelliği oluşturmaktadır. Bunun yanı sıra ABD kalabalık ve dünyanın en gelişmiş ülkesi olması nedeniyle enfeksiyon seyrinin izlenmesinde farklı bir sonuç üretebilir. İran, Müslüman ve komşu bir ülkedir. Güney Kore ise uzak doğu tıbbının yaygın kullanıldığı ve teknolojinin öncülerinden olan bir ülkedir. Çin enfeksiyona hazırlıksız bir safhada yakalanan ve dünyanın en kalabalık ülkesi olması özellikleriyle doğal seyri izlemek açısından önemli bir bulgu verecektir. Bu ülkeler için elde edilecek sonuçlara göre yapılacak tahminler, Türkiye için de bir öngörü olarak kullanılabilir.

Veri analizi sonuçları ülkelere ve ölçütlere göre ayrı ayrı verildi. Vaka dağılımı ve diğer ölçütlerin hesaplanmasında web sitelerinde yer alan veri tabanları kullanıldı.

Değerlendirilen ölçütler:

- Günlere göre birikimli pozitif vaka sayısı (*Total Diagnosed Cases*)
- Başlangıçtan itibaren ölen hasta sayısının birikimli dağılımı (*Total Died Cases*)
- Başlangıçtan itibaren her gün iyileşen hasta sayısı (*Recovered in Daily*)
- Başlangıçtan itibaren gün-gün enfekte olan hasta sayısı (*Currently Infected*)

Bu göstergelerin ayrıca ülke popülasyonu içindeki ve ilgili günde hasta olan toplam vaka içindeki payları hesaplanarak aşağıdaki ölçütler elde edildi.

- İlgili günde pozitif tanı alan toplam yeni hasta sayısının ülkedeki tüm popülasyona oranı (*Total Diagnosed Cases Prevalence in Population (in Million)*).
- Bu değer ilgili günde 1 milyon kişide kaç kişinin pozitif tanı aldığını gösterecek şekilde ifade edildi.
- Günlere göre birikimli (kümülatif) toplam ölen hasta sayısının yine aynı günde toplam pozitif vaka sayısına oranı (%) (*Died Prevalence in Total Diagnosed Cases*)
- Bu değer ilgili bir günde 100 kişiden kaç kişinin öldüğünü gösterecek şekilde ifade edildi.
- Günlere göre birikimli (kümülatif) toplam ölen hasta sayısının ülkedeki tüm popülasyona oranı (in Million) (*Died Prevalence in Population (in Million)*)
- Bu değer ilgili günde 1 milyon kişide kaç kişinin öldüğünü tanımlayacak şekilde ifade edildi.
- Günlük iyileşen hasta sayısının yine aynı günde pozitif tanı alan toplam hasta sayısına oranı (%) (*Recovered Prevalence in Total Cases in the day*)
- Bu değer ilgili günde 100 kişide kaç kişinin iyileştiğini gösterecek şekilde ifade edildi.
- Günlük yeni enfekte olan hasta sayısının yine aynı günde pozitif tanı alan toplam hasta sayısına oranı (%) (*Currently Infected proportion in Total Case*)

İstatistik Analiz

Web ortamından elde edilen günlük veriler kullanılarak enfeksiyon seyrini tanımlamak için çeşitli ölçütler hesaplandı ve grafiksel dağılımları verildi. Ülkelerin ilk bulaş tarihleri ve virüsün göç yolları (orijin ve kaynak) harita üzerinde tanımlandı. Ülkelerin enfeksiyon ile mücadele sürelerinin dağılımı çıkarıldı. Tanımlanan ölçütlere ait hesaplanan değerlerin zamansal seyrini tahmin etmek amacıyla doğal logaritmaları alınarak kübik eğri kullanıldı. Ayrıca ülkelerin ortalama yaşı, şehirleşme oranı ve yoğunluğu ile toplam pozitif vaka sayısı, toplam ölüm sayısı arasındaki ilişkiler Poisson regresyon ve negatif binomiyal regresyon modelleri ile incelendi. Bu ölçütlerin tanımlamasında ilgili ölçü-

tün başına "LN" tanımlaması yapıldı. Hesaplamalarda Graph Pad Prism (Trial version 4.0a), Stata (ver. 14) ve SPSS (ver.23) programları kullanıldı.

BULGULAR

Ülkelerin Covid-19 Enfeksiyonuna Maruziyet Durumları

19 Mart 2020 tarihi itibarıyla COVID-19 enfeksiyonuna maruz kalan ülkelerin ilk bulaş kaynakları ve ilk

Tablo 1. 18 Mart 2020 tarihine kadar COVID-19 enfeksiyonuna maruz kalan ülkelerin enfeksiyon odakları (bulaş kaynakları) incelendiğinde,

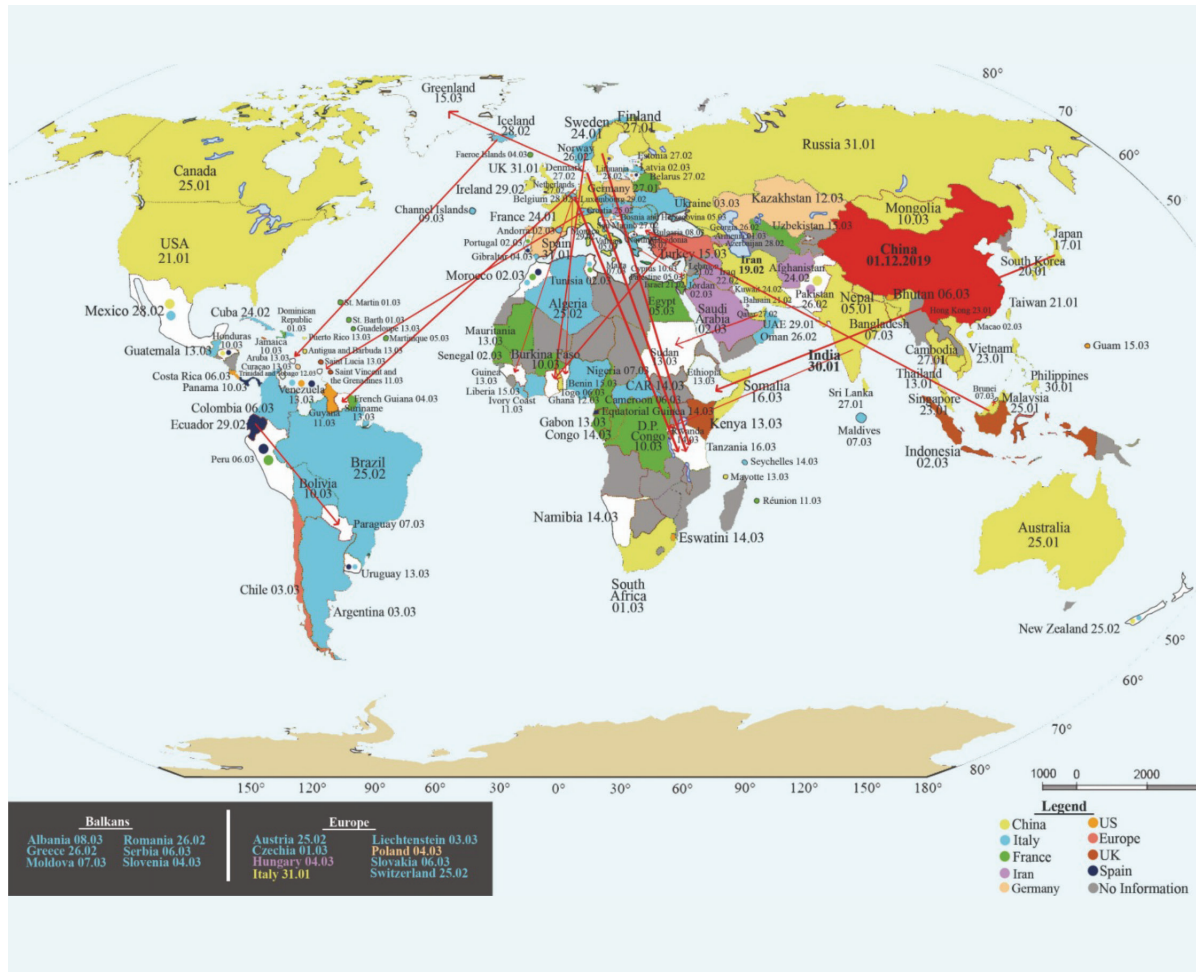
Orijin (Bulaş Kaynağı)	Kaç Ülkeye Bulaş Kaynağı Olduğu
İtalya	53
Çin	47
Fransa	21
İran	12
İspanya	11
İngiltere	8
Almanya	7
Birleşik Arap Emirlikleri	5
Avusturya	4
İsviçre	4
Belçika	4
Hollanda	3
Malezya	2
Norveç	2
Danimarka	2
İsveç	1
Mısır	1
Cruise Gemisi	1
Çek Cumhuriyeti	1
Andora	1
Danimarka	1
Ekvator	1
Yunanistan	1
Macaristan	1
Hindistan	1
Romanya	1
İzlanda	1
Japonya	1
Turkey	1
Amerika Birleşik Devletleri	1

Kaynak: Wiki Pedia

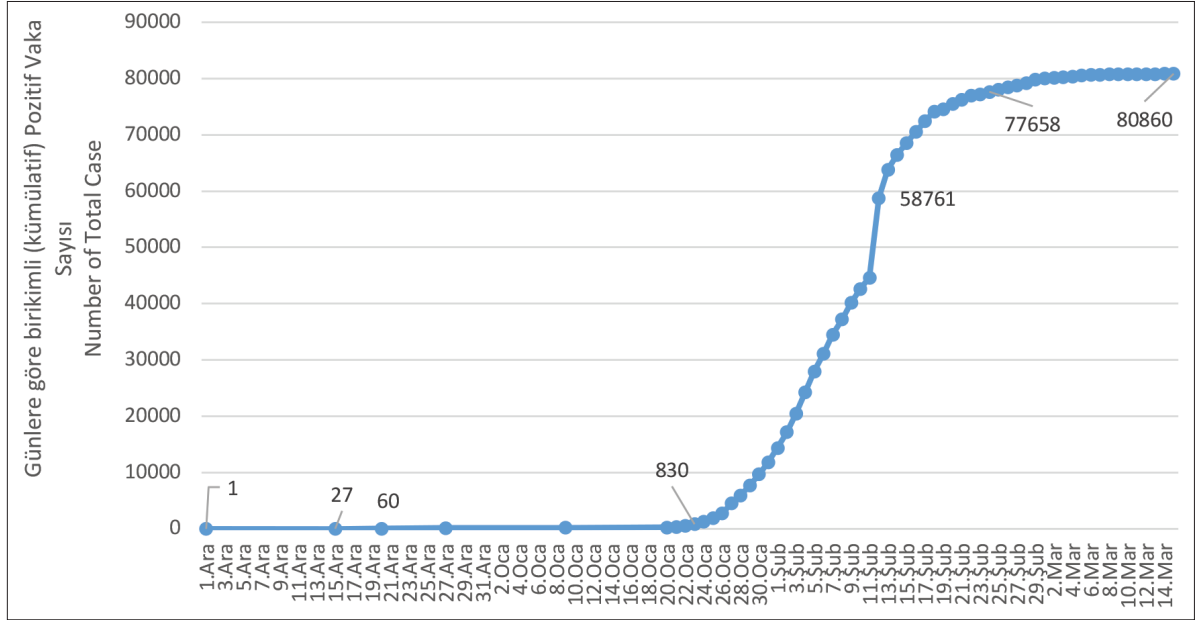
pozitif tanı tarihleri Şekil 1 ve Tablo 1’ de tanımlandı. Bazı ülkelerde ilk pozitif tanı sayısı birden fazla olduğu için ve bu pozitiflik kaynaklarının farklı orijinlerden köken alabilmesi nedeniyle Tablo 1’ in ikinci sütununda yer alan toplam ülke sayısı, ilgili tarihte enfeksiyona maruz kalan ülke sayısından fazladır. Ayrıca dünyaya yayılımında en fazla etkisi olan ilk 5 ülke sırasıyla İtalya, Çin, Fransa, İran ve İspanya’dır. Diğer ülkelerin bulaşa neden olduğu ülke sayısı 10’un altındadır. Şekil 1’ de ise dünya haritası üzerinde virüsün göç yolları (Orijin ve Kaynak ülke) enfeksiyona maruz kalan ülkelerin ilk tanı tarihleri yer almaktadır.³

Ayrıca 19 Mart 2020 tarihinde enfeksiyona maruz kaldığı ilan edilen ülkelerin enfeksiyon başlama tarihleri itibariyle dağılımı incelendiğinde; bir tanesi 1 Aralık 2019 tarihinde, 25 tanesi Ocak ayında, 36 tanesi Şubat ayında ve 111’ inin Mart ayında yakalandığı görüldü.

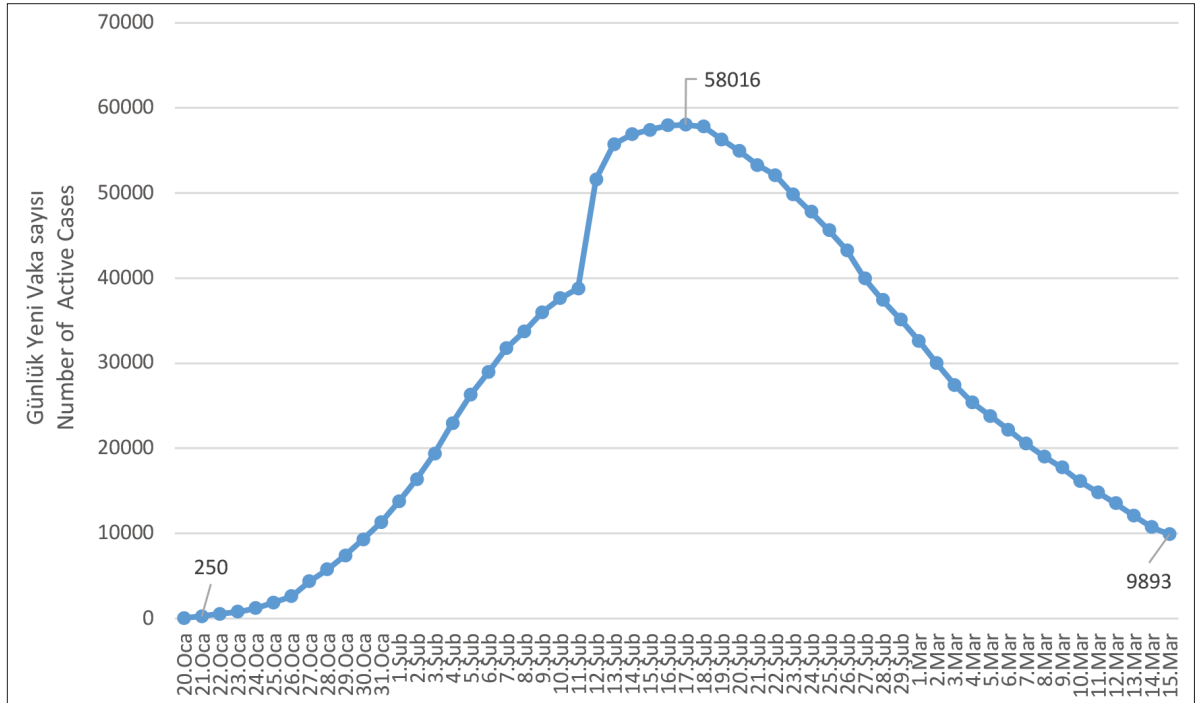
Corona virus pozitif çıkan, vaka sayısı 2000’in üzerinde olan ve dünyaya yayılımda odak (orijin) oluşturan toplam 9 ülke seçilerek bazı hastalık ölçütlerine ait verilerin zamansal değişimi Şekil 2 - Şekil 13’ de verilmiştir.⁴



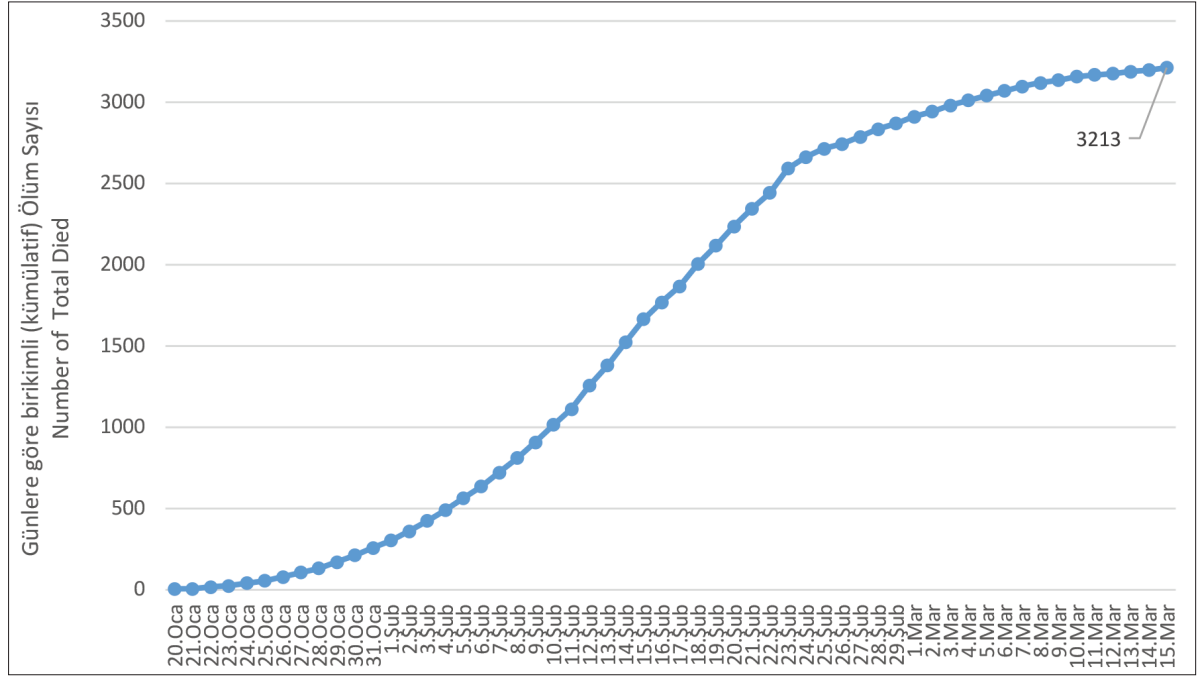
Şekil 1. Ülkelere göre Covid-19 enfeksiyonunun orijinleri ve ilk tanı tarihleri (Harita makalenin yazarları tarafından oluşturulmuştur)



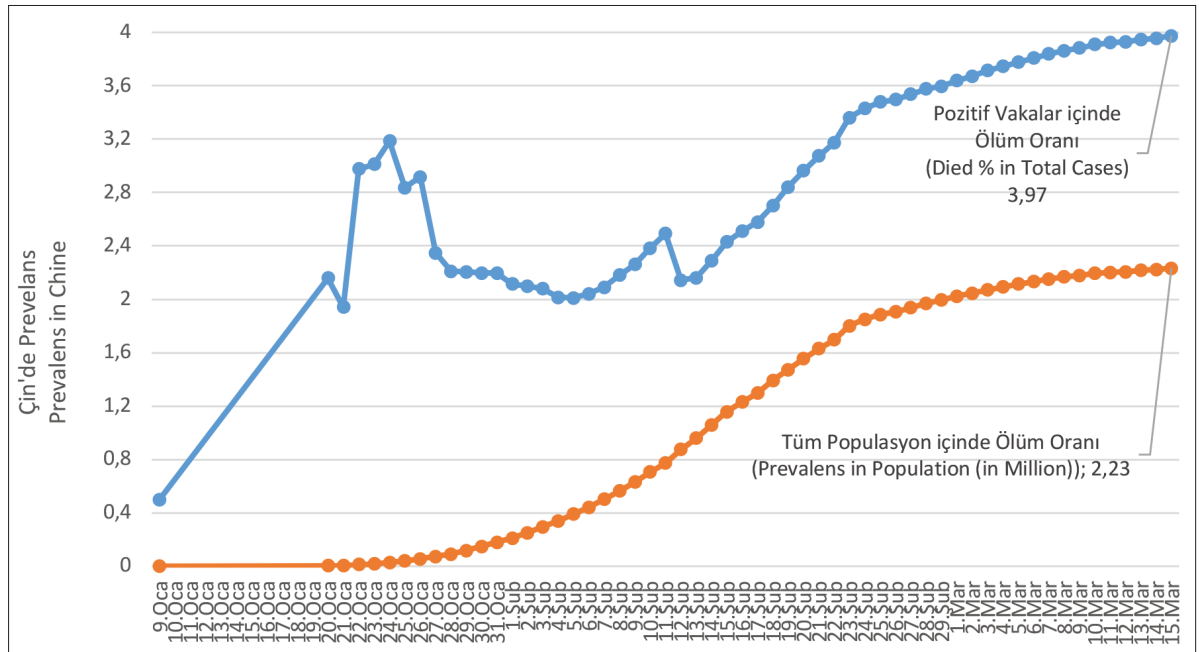
Şekil 2. Çin'de günlere göre birikimli Pozitif Vaka sayısı



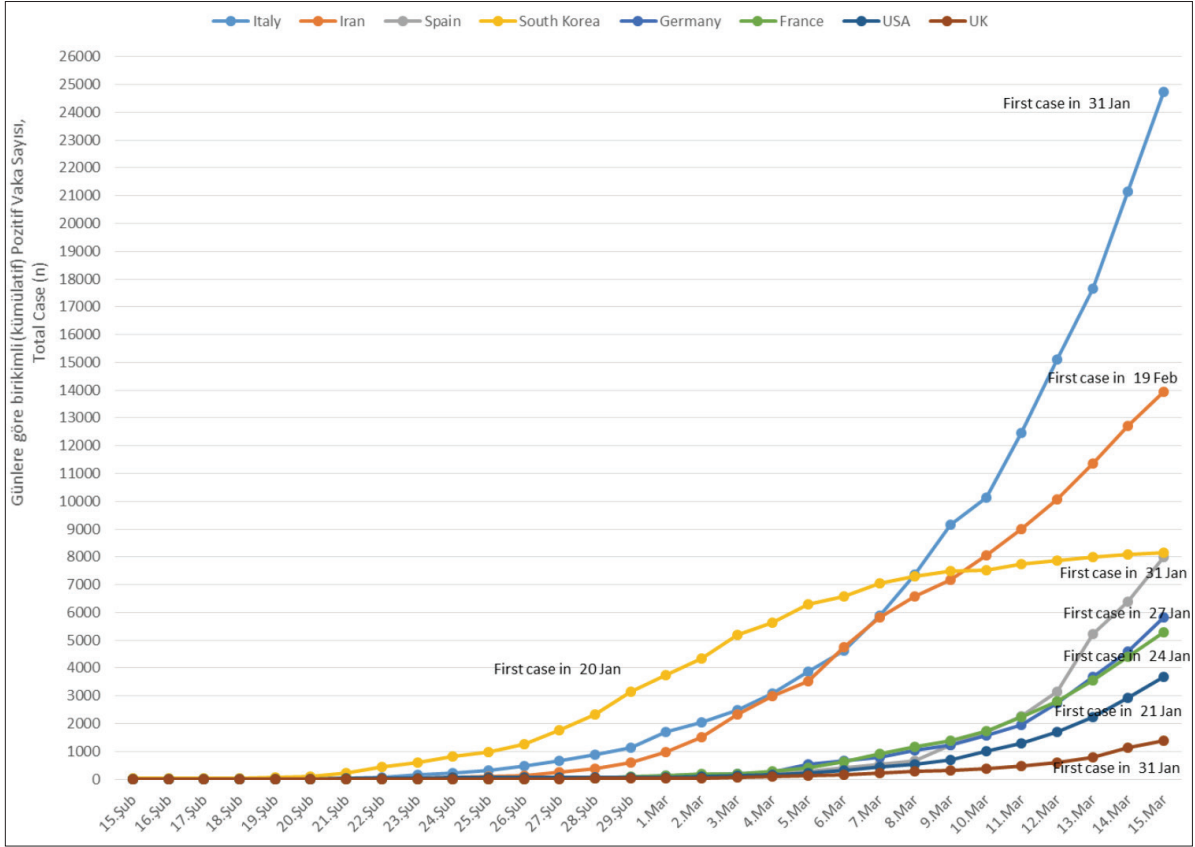
Şekil 3. Çin'de günlük Yeni Vaka sayısı



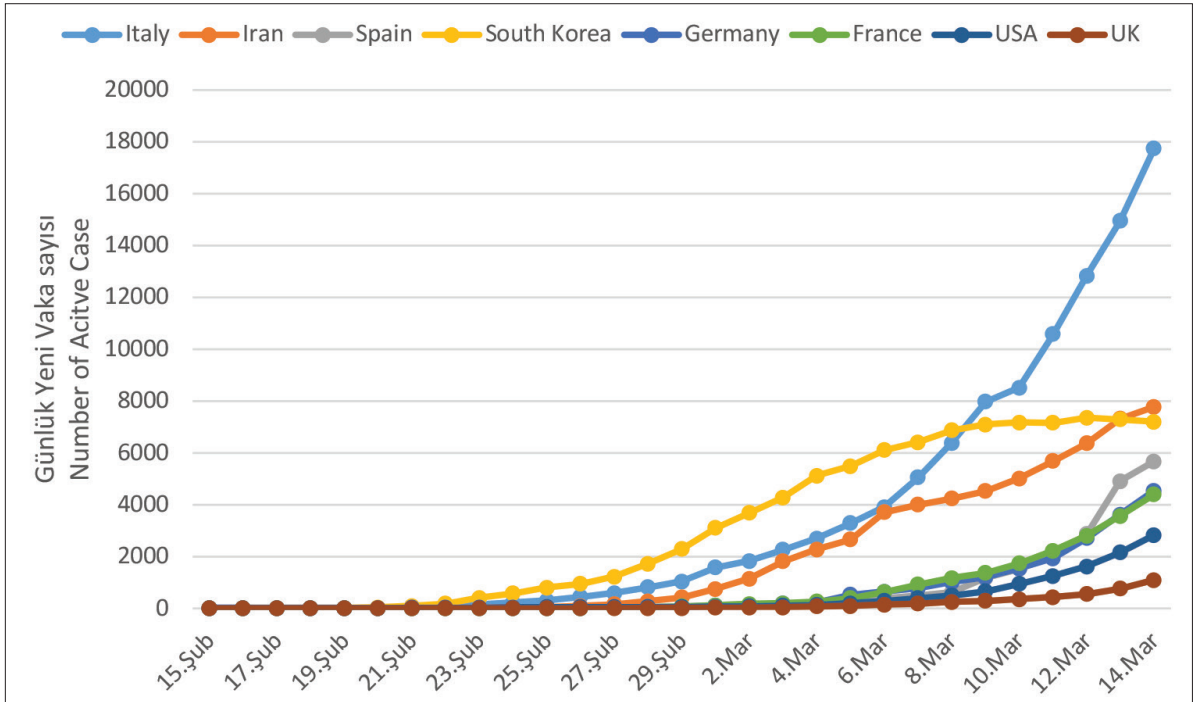
Şekil 4. Çin'de günlere göre birikimli Ölüm Sayısı



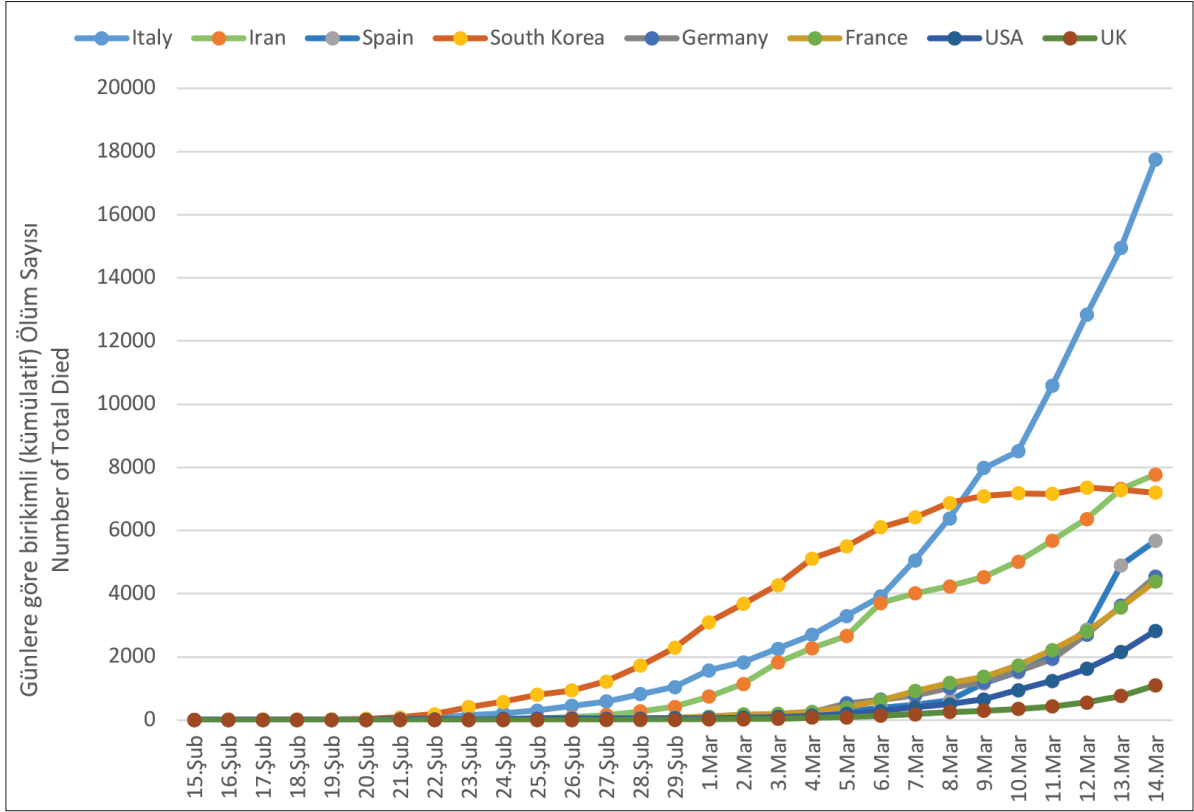
Şekil 5. Çin'de Pozitif Vaka Oranı ve Ölüm Oranı



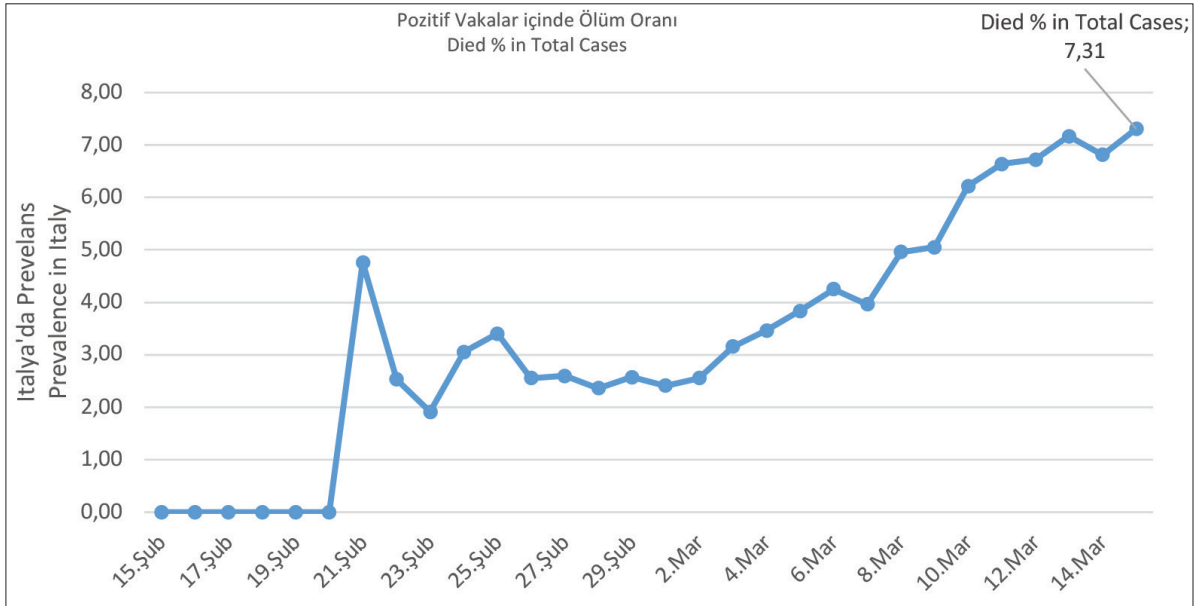
Şekil 6. Pozitif Vaka Sayısı 2000' in üzerinde olan ülkelerde birikimli Vaka seyri



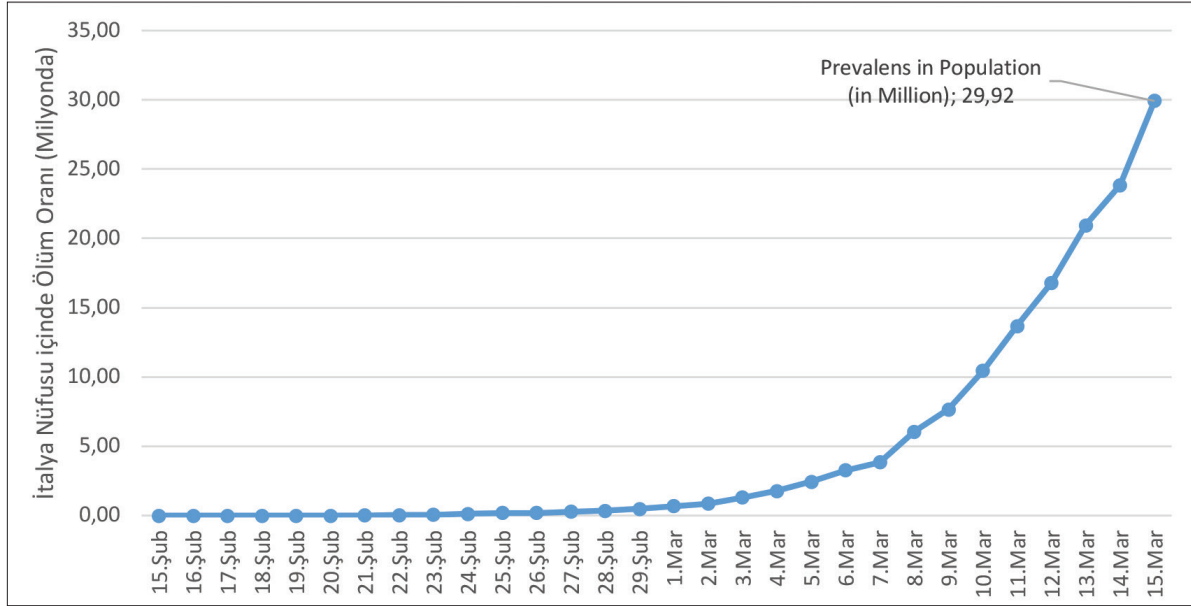
Şekil 7. Pozitif Vaka Sayısı 2000' in üzerinde olan ülkelerde günlük yeni Vaka sayısının dağılımı



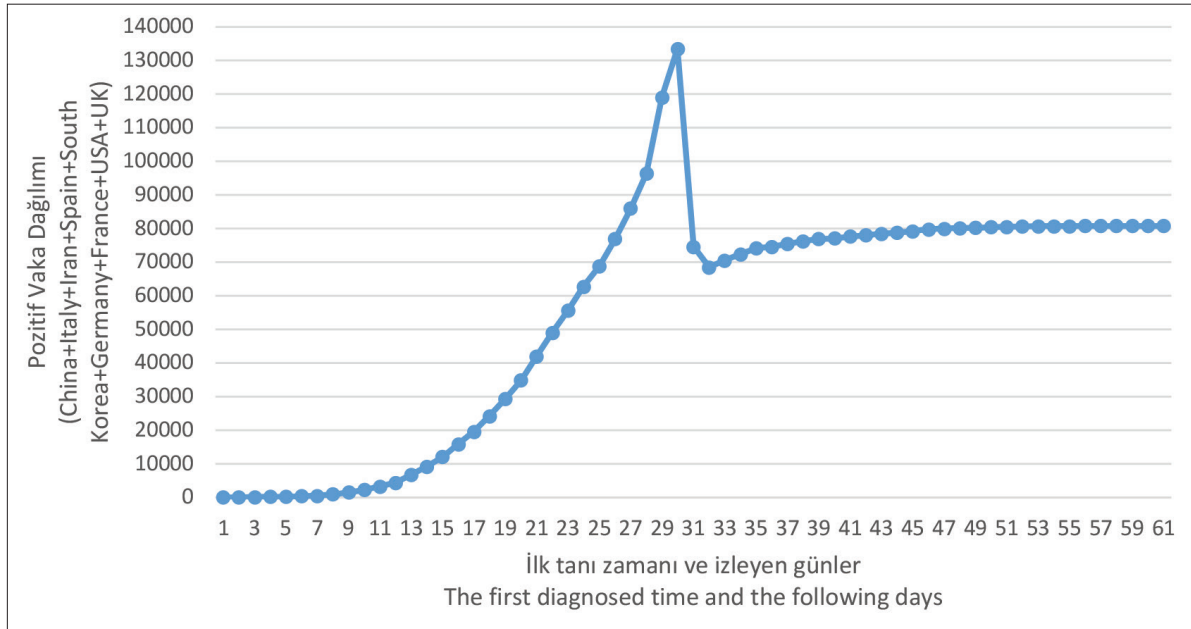
Şekil 8. Pozitif Vaka Sayısı 2000' in üzerinde olan ülkelerde Ölüm Sayılarının dağılımı



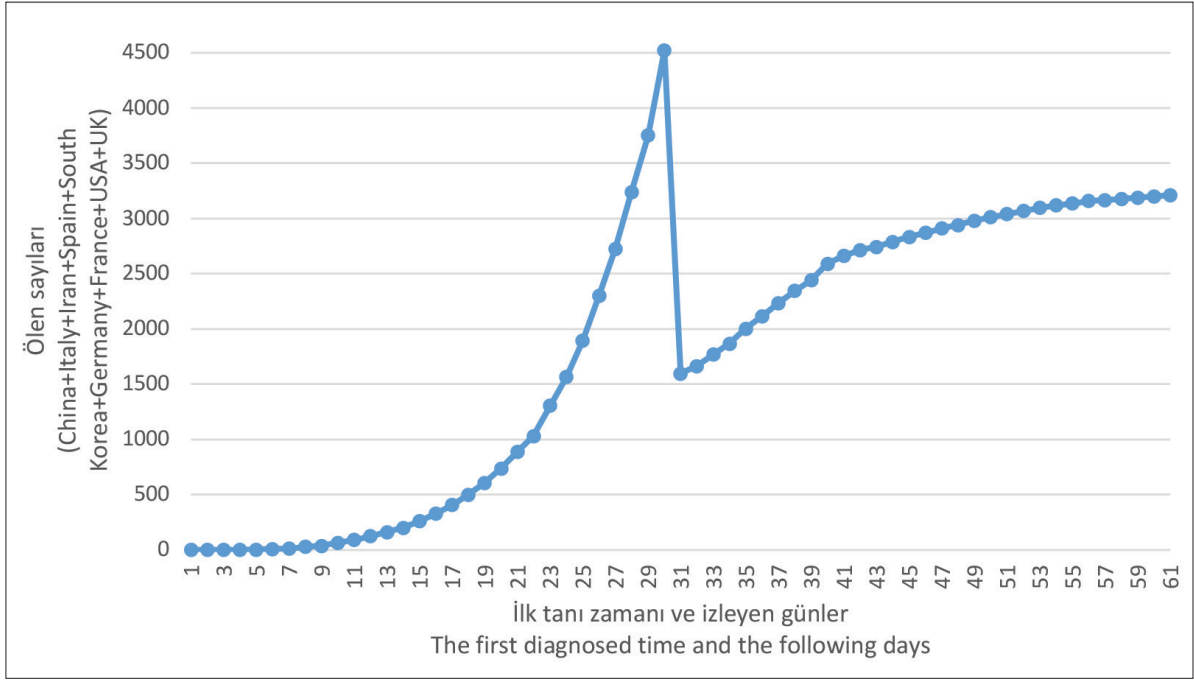
Şekil 9. İtalya' da Pozitif Vakalar içinde Ölüm Oranı



Şekil 10. İtalya nüfusu içinde Covid-19 enfeksiyonundan Ölüm Oranının dağılımı



Şekil 11. Pozitif Vaka Sayısı 2000'in üzerinde olan Çin, İtalya, İran, İspanya, Güney Kore, Almanya, Fransa, ABD ve İngiltere için ilk tanı günü ve izleyen günler karşılıklı getirildikten sonra toplanarak elde edilen Toplam Pozitif Vaka Sayılarının değişimi



Şekil 12. Pozitif Vaka Sayısı 2000' in üzerinde olan Çin, İtalya, İran, İspanya, Güney Kore, Almanya, Fransa, ABD ve İngiltere için ilk tanı günü ve izleyen günler karşılıklı getirildikten sonra toplanarak elde edilen Toplam Ölen Sayılarının değişimi



Şekil 13. Pozitif Vaka Sayısı 2000' in üzerinde olan Çin, İtalya, İran, İspanya, Güney Kore, Almanya, Fransa, ABD ve İngiltere için ilk tanı günü ve izleyen günler karşılıklı getirildikten sonra toplanarak elde edilen Pozitif Vakalar içinde Ölüm Oranlarının değişimi

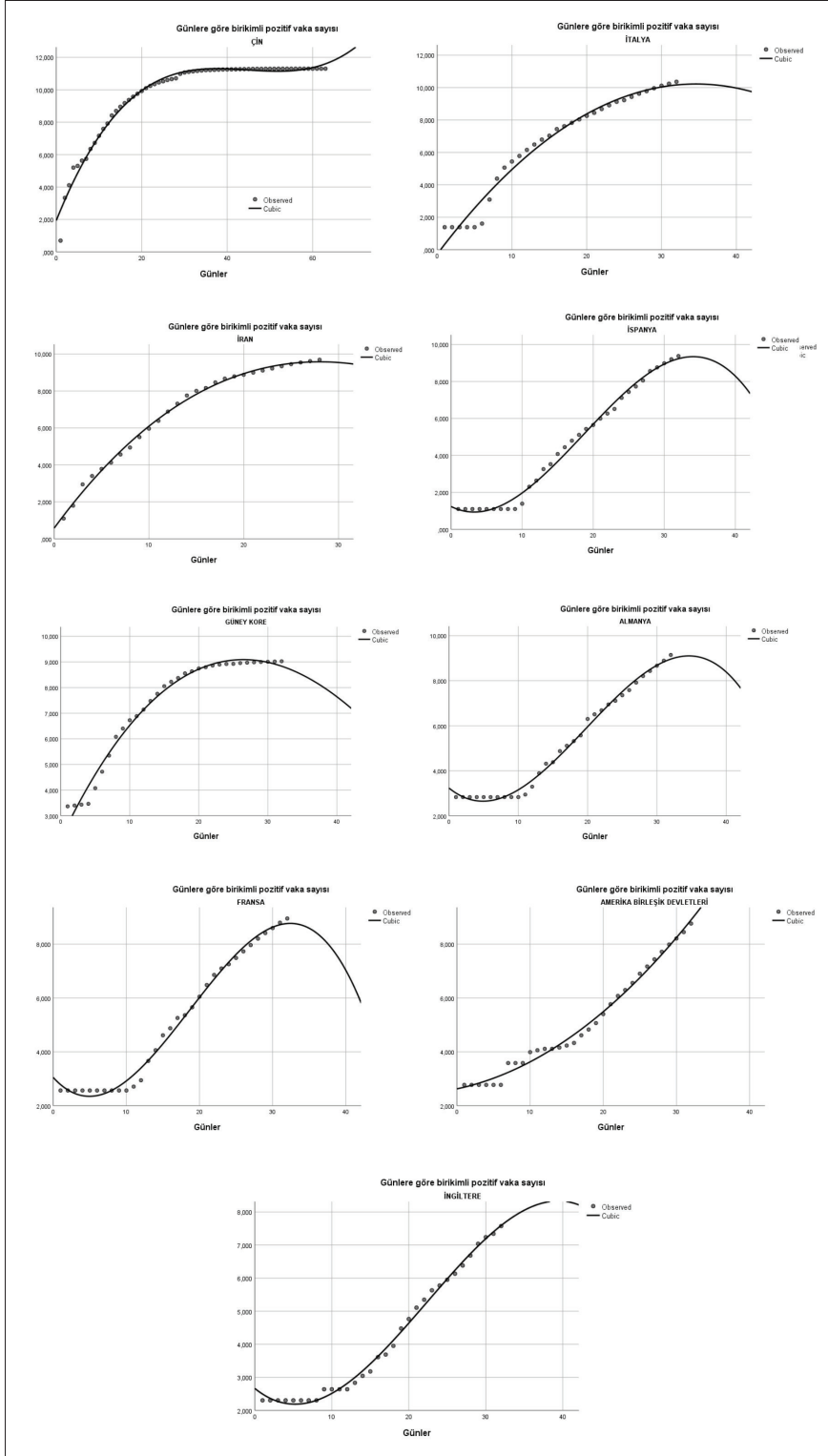
Ülkelerde ilk tanıdan itibaren 19 Mart 2020 tarihi- lem süreci) ülkelere göre dağılımı ve bu mücadelenin ne kadar geçen enfeksiyonla mücadele sürecinin (iz- başlangıç tarihleri Tablo 2' de verildi.

Tablo 2. COVID-19 enfeksiyonuna maruz kalan ülkelerin 18 Mart 2020 tarihi itibarıyla enfeksiyon izlem süresi ve ilk tanı tarihleri

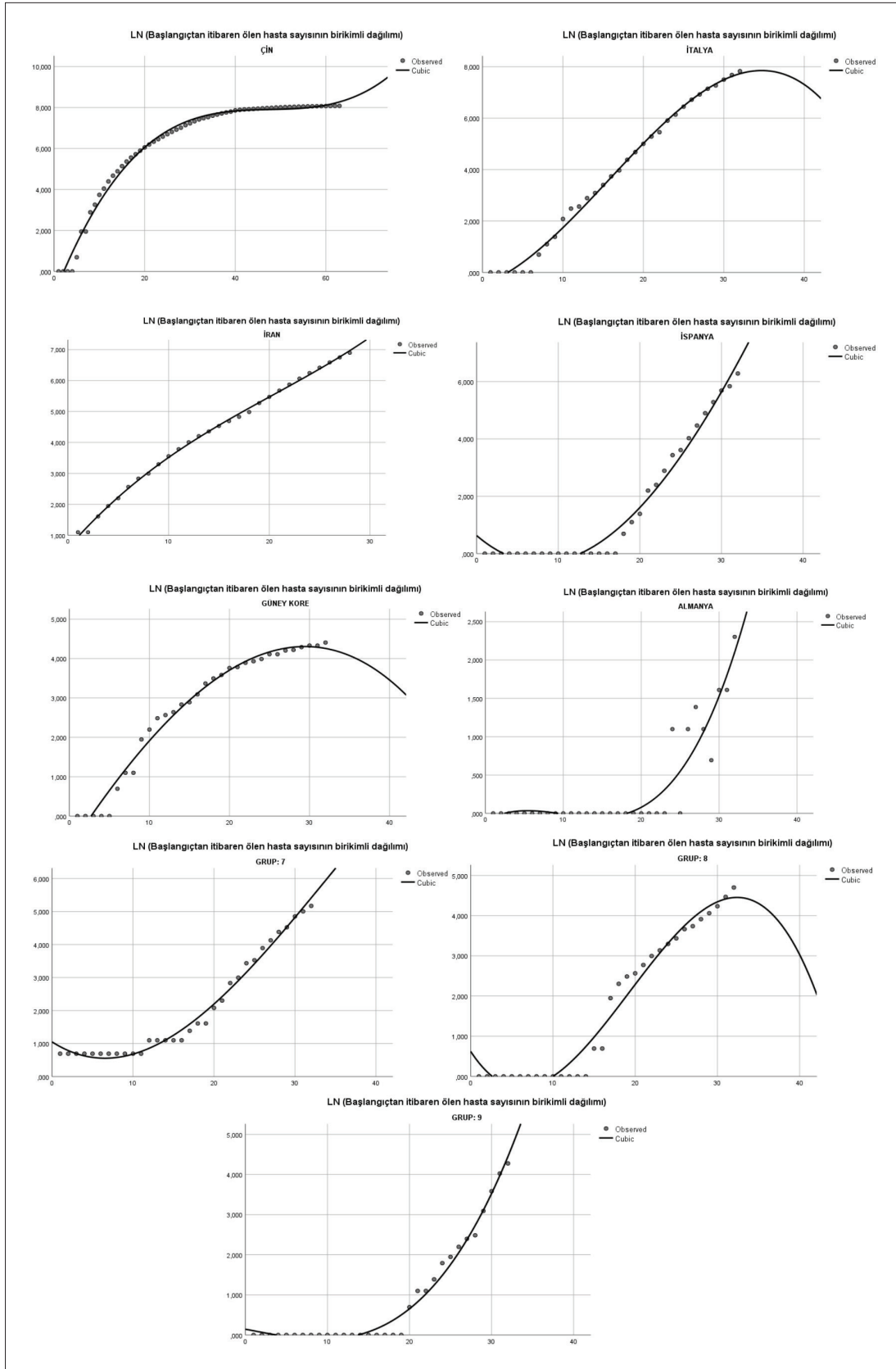
İzlem Süresi (Gün) <i>Follow-up period (Day)</i>	n	%	İlk Tanı Tarihi <i>First Diagnosed Time</i>	Ülkeler <i>Countries</i>
2	2	1,2	16.03.2020	Somalia, Tanzania
3	6	3,7	15.03.2020	Bahamas, Benin, Greenland, Guam, Liberia, Uzbekistan
4	7	4,3	14.03.2020	Central African Republic, Congo, Equatorial Guinea, Eswatini, Namibia, Rwanda, Seychelles
5	18	11,1	13.03.2020	Antigua and Barbuda, Aruba, Curaçao, Ethiopia, Gabon, Guadeloupe, Guatemala, Guinea, Kenya, Mauritania, Mayotte, Puerto Rico, Saint Lucia, Sudan, Suriname, U.S. Virgin, Islands, Uruguay, Venezuela
6	4	2,5	12.03.2020	Cayman Islands, Ghana, Kazakhstan, Trinidad and Tobago
7	5	3,1	11.03.2020	French Polynesia, Guyana, Ivory Coast, Réunion, Saint Vincent and the Grenadin
8	10	6,2	9-10.3.2020	Channel Islands, Bolivia, Burkina Faso, Cyprus, DRC, Honduras, Jamaica, Mongolia, Panama, Turkey
10	2	1,2	8.03.2020	Albania, Bulgaria
11	7	4,3	7.3.2020	Bangladesh, Brunei, Maldives, Malta, Moldova, Nigeria, Paraguay
12	8	4,9	6.3.2020	Bhutan, Cameroon, Colombia, Costa Rica, Peru, Serbia, Slovakia, Togo
13	5	3,1	5.3.2020	Bosnia and Herzegovina, Egypt, Martinique, Palestine, Vatican City
14	6	3,7	4.3.2020	Faeroe Islands, French Guiana, Gibraltar, Hungary, Poland, Slovenia
15	4	2,5	3.3.2020	Argentina, Chile, Liechtenstein, Ukraine
16	10	6,2	2.3.2020	Andorra, Indonesia, Jordan, Latvia, Macao, Morocco, Portugal, Saudi Arabia, Senegal, Tunisia
17	6	3,7	1.3.2020	Armenia, Czechia, Dominican Republic, Saint Martin, South Africa, St. Barth
19	4	2,5	29.2.2020	Ecuador, Ireland, Luxembourg, Monaco
20	7	4,3	28.2.2020	Azerbaijan, Belarus, Belgium, Iceland, Lithuania, Mexico, North Macedonia
21	5	3,1	27.2.2020	Denmark, Estonia, Netherlands, Qatar, San Marino
22	7	4,3	26.2.2020	Georgia, Greece, New Zealand, Norway, Oman, Pakistan, Romania
23	5	3,1	25.2.2020	Algeria, Austria, Brazil, Croatia, Switzerland
24	3	1,9	24.2.2020	Afghanistan, Cuba, Kuwait
26	1	0,6	22.2.2020	Iraq
27	3	1,9	21.2.2020	Bahrain, Israel, Lebanon
29	1	0,6	19.2.2020	Iran
47	4	2,5	31.01.2020	Italy, Russia, Spain, United Kingdom
48	2	1,2	30.1.2020	India, Philippines
49	1	0,6	29.1.2020	United Arab Emirates
51	4	2,5	27.1.2020	Cambodia, Finland, Germany, Sri Lanka
53	3	1,9	25.1.2020	Australia, Canada, Malaysia
54	2	1,2	24.1.2020	France, Sweden
55	3	1,9	23.1.2020	Hong Kong, Singapore, Vietnam
w57	2	1,2	21.1.2020	Taiwan United States America
58	1	0,6	20.1.2020	South Korea
61	1	0,6	17.1.2020	Japan
64	1	0,6	13.1.2020	Thailand
73	1	0,6	5.1.2020	Nepal
108	1	,6	1.12.2019	China
Total	162	100,0		

COVID-19 Pandemi Ölçütlerinin Modellenmesi
Covid-19 enfeksiyonu ile 1 ayın üzerinde mücadele eden ve toplam pozitif vaka sayısı 2000'in üzerinde

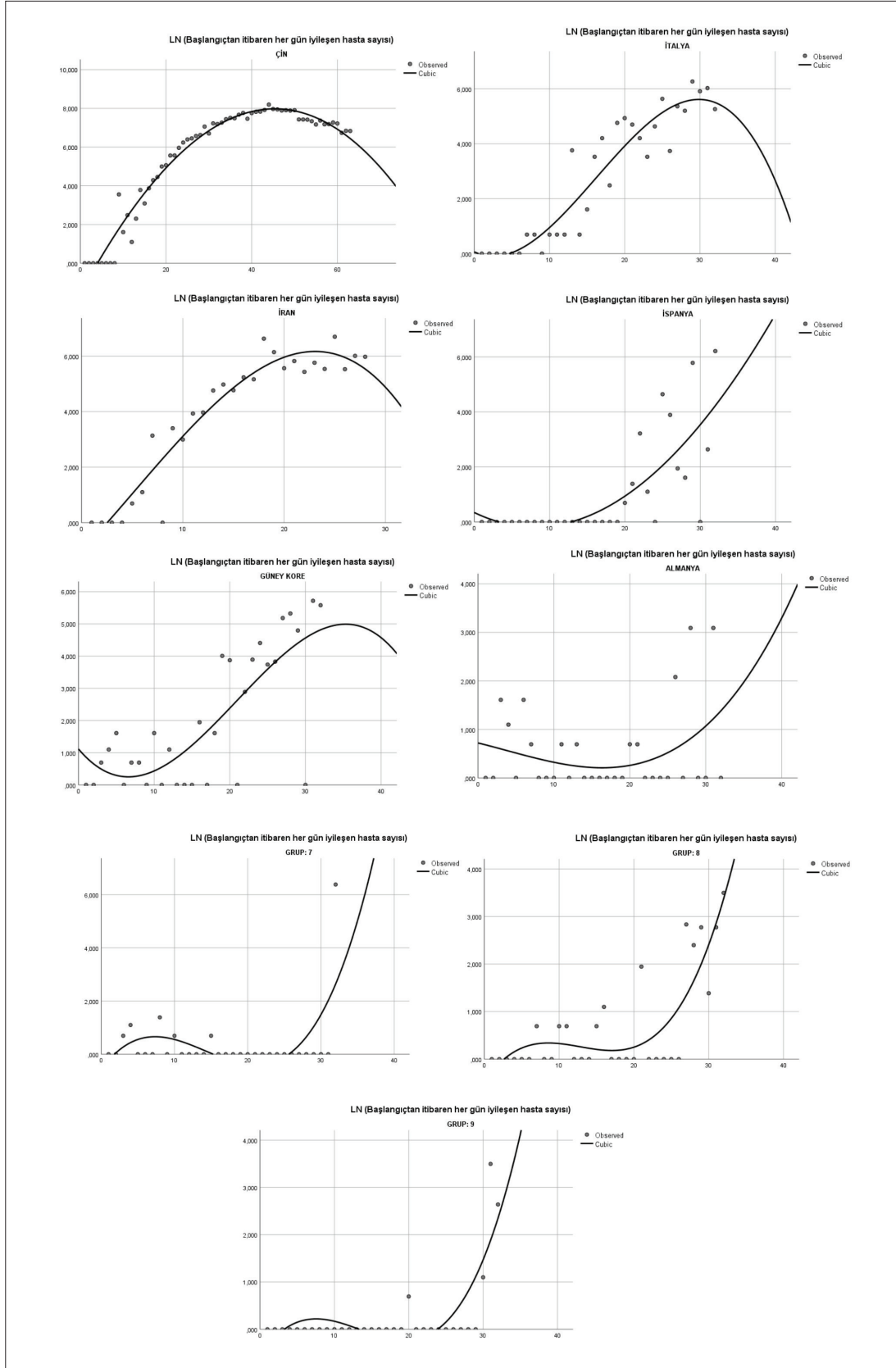
de olan ülkelere ait verilerden hesaplanan ölçütlerin, günlere göre logaritmik değerlerinin dağılımı ve kübik eğri ile tahminleri Şekil 14 - Şekil 18'de verildi.



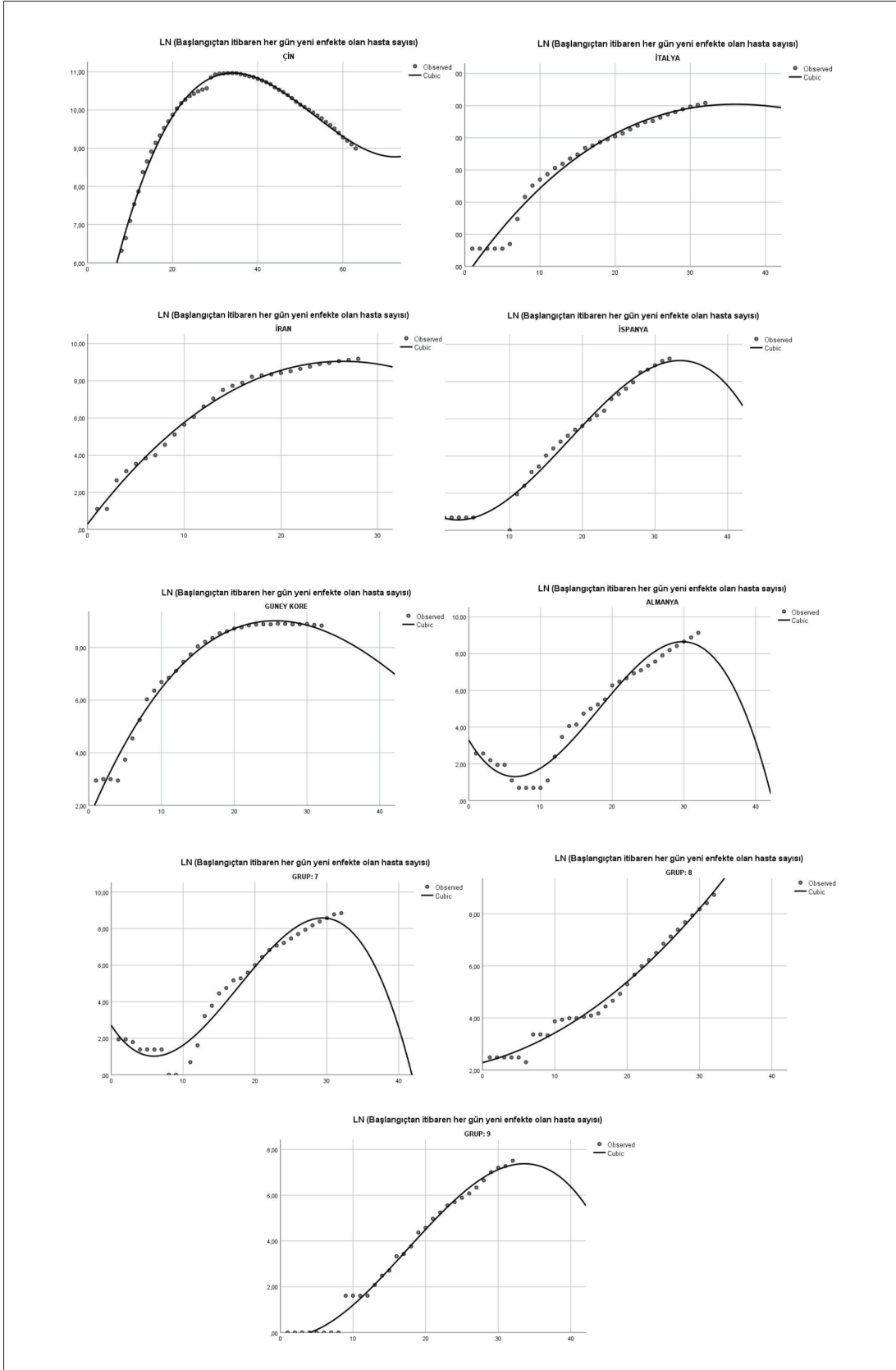
Şekil 14. Günlere göre birikimli pozitif vaka sayısının 9 farklı ülkedeki logaritmik değerleri



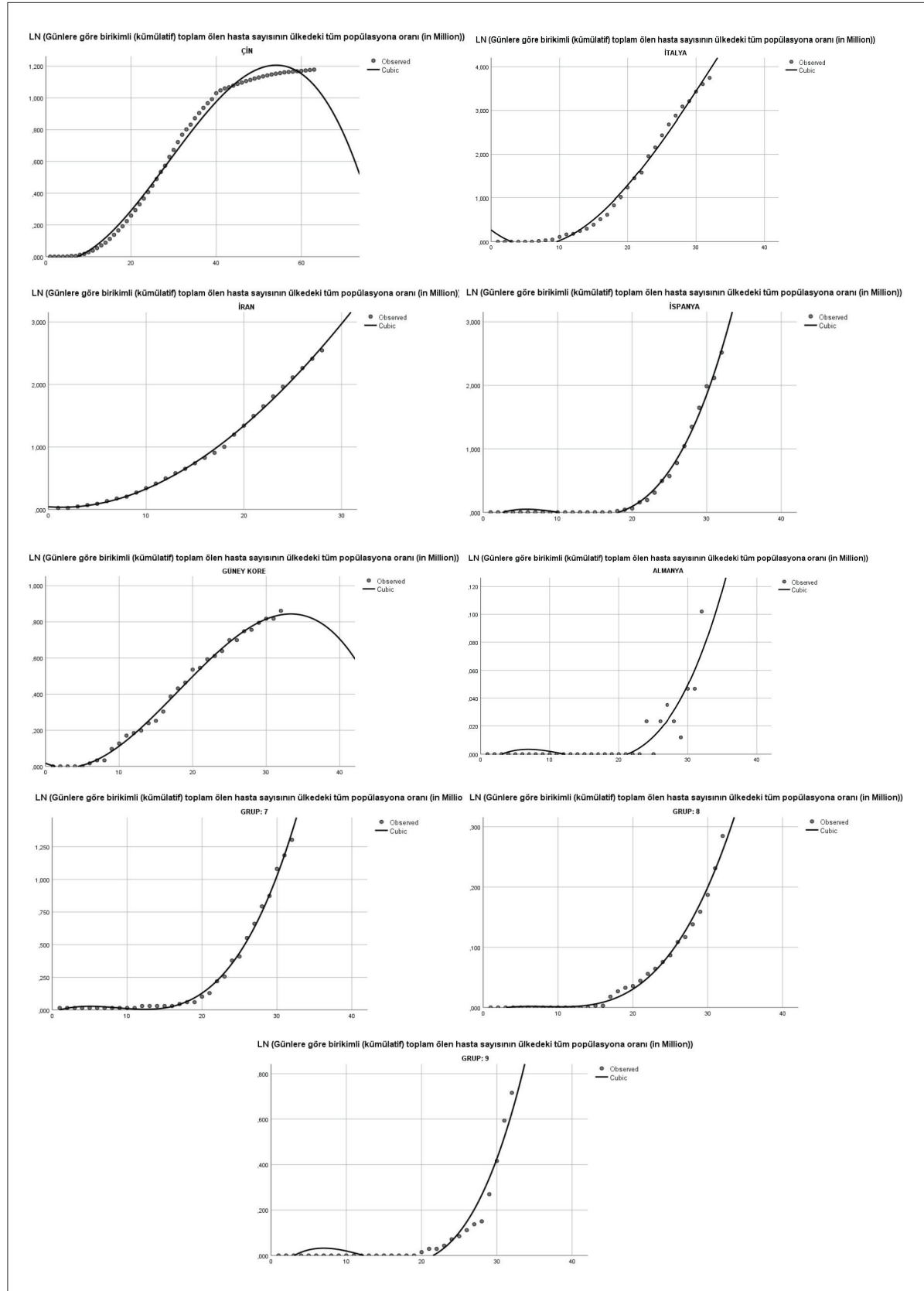
Şekil 15. Başlangıçtan itibaren birikimli ölen hasta sayısının 9 farklı ülkedeki logaritmik değerleri



Şekil 16. Başlangıçtan itibaren gün-gün iyileşen hasta sayısının 9 farklı ülkedeki logaritmik değerleri



Şekil 17. Başlangıçtan itibaren gün-gün yeni enfekte olan hasta sayısının 9 farklı ülkedeki logaritmik değerleri



Şekil 18. Günlere göre birikimli toplam ölen hasta sayısının ülkedeki tüm popülasyona oranının logaritmik değerleri

Ölçütlere ait verilerin doğal logaritması alındıktan sonra zamansal seyri tahmin etmek için kübik model kullanıldığında her bir ölçüt için modellerin başarısı, tahminlerdeki isabet derecesi (%R²) ve kurulan modelin hataları ile ölçülmüştür. İsbet derecesi yüksek olan (en büyük değer %100) ve hatası minimum olan

(en düşük model hatası sıfırdır) modeller seçilmiştir (Tablo 3). Modelin tahminlerdeki isabet derecesi %70' in altında ise Tablo 3' te o modele ilişkin bilgi verilmemiştir. Ancak genel olarak modelin tahminlerdeki isabeti %95' in üzerindedir.

Tablo 3. Model Performans Kriterleri

Bağımlı değişken (Ölçütler)	Model Performans Kriterleri **	ÜLKELER								
		Çin	İtalya	İran	İspanya	Güney Kore	Almanya	Fransa	USA	İngiltere
Günlere göre birikimli pozitif vaka sayısı	%R ²	99,5	97,6	99,6	,993	98,5	99,4	99,3	,991	,995
	MSE	,091	,500	,165	,263	,259	,184	,205	,195	,136
Başlangıçtan itibaren ölen hasta sayısının birikimli dağılımı	%R ²	99,1	99,5	99,9	98,1	98,0	85,9	98,9	97,0	98,4
	MSE	,064	,209	,072	,320	,228	,254	,174	,319	,180
Başlangıçtan itibaren her gün iyileşen hasta sayısı	%R ²	95,4	88,6	91,6						
	MSE	,436	,818	,719						
Başlangıçtan itibaren gün-gün enfekte olan hasta sayısı	%R ²	99,5	97,4	99,2	98,2	98,2	96,4	96,2	98,8	99,1
	MSE	,082	,533	,240	,432	,299	,571	,607	,233	,259
İlgili günde pozitif tanı alan toplam yeni hasta sayısının ülkedeki tüm popülasyona oranı (Kişi-Milyon)	%R ²	99,8	99,3	,991	99,7	98,5	99,6	99,5	99,6	99,4
	MSE	,052	,197	,188	,119	,217	,110	,121	,062	,091
Günlere göre birikimli (kümülatif) toplam ölen hasta sayısının yine aynı günde toplam pozitif vaka sayısına oranı (%)	%R ²	95,7	84,9	95,2	94,1			84,6		92,6
	MSE	,039	,296	,195	,163			,242		,152
Günlere göre birikimli (kümülatif) toplam ölen hasta sayısının ülkedeki tüm popülasyona oranı (Kişi-Million)	%R ²	99,3	99,4	99,9	99,5	99,7	82,2	99,6	99,1	94,5
	MSE	,038	,107	,030	,055	,018	,010	,025	,001	,043
Günlük iyileşen hasta sayısının yine aynı günde pozitif tanı alan toplam hasta sayısına oranı (%)	%R ²	72,9								
	MSE	,223								
Günlük yeni enfekte olan hasta sayısının yine aynı günde pozitif tanı alan toplam hasta sayısına oranı (%)	%R ²	99,9	91,3			86,2				92,9
	MSE	,033	,021			,052				,248

**:%R²: Tahminlerdeki başarı derecesi; MSE: Modelin hatası

Çin için hesaplanan 9 farklı ölçüte ait değerlerin tahminindeki başarısı bir ölçüt hariç %99 civarındadır.

Bu modellerin katsayıları Tablo 4' te verildi.

Tablo 4. Çin' de COVID-19 ölçütlerini tahmin etmek için kullanılacak model katsayıları

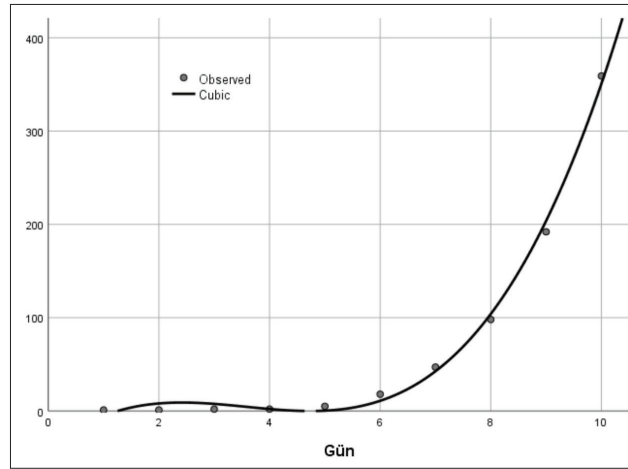
Bağımlı değişken Ölçütler	MODEL KATSAYILARI			Sabit terim
	Regresyon Katsayıları			
	B1	B2	B3	
Günlere göre birikimli pozitif vaka sayısı	0,570	-0,012	8,847E-05	2,731
Başlangıçtan itibaren ölen hasta sayısının birikimli dağılımı	0,442	-0,008	5,337E-05	0,092
Başlangıçtan itibaren her gün iyileşen hasta sayısı	0,586	-0,009	4,229E-05	-3,191
Başlangıçtan itibaren gün-gün enfekte olan hasta sayısı	0,588	-0,013	7,941E-05	2,518
İlgili günde pozitif tanı alan toplam yeni hasta sayısının ülkedeki tüm popülasyona oranı (Kişi-Milyon)	0,413	-0,008	5,607E-05	-2,648
Günlere göre birikimli (kümülatif) toplam ölen hasta sayısının yine aynı günde toplam pozitif vaka sayısına oranı (%)	-0,088	0,003	-2,447E-05	1,965
Günlere göre birikimli (kümülatif) toplam ölen hasta sayısının ülkedeki tüm popülasyona oranı (Kişi-Million)	0,005	0,001	-1,503E-05	-0,154
Günlük iyileşen hasta sayısının yine aynı günde pozitif tanı alan toplam hasta sayısına oranı (%)	-0,047	0,003	-3,999E-05	0,594
Günlük yeni enfekte olan hasta sayısının yine aynı günde pozitif tanı alan toplam hasta sayısına oranı (%)	0,018	0,000	-9,092E-06	4,394

Türkiye için 19 Mart 2020 verileri incelendiğinde (10 günlük), birikimli ölüm ve birikimli pozitif vaka sayıları mevcuttur. Henüz enfeksiyonun ilk döneminde olan ülkemiz için 20 Mart 2020 dahil 10 günlük Bi-

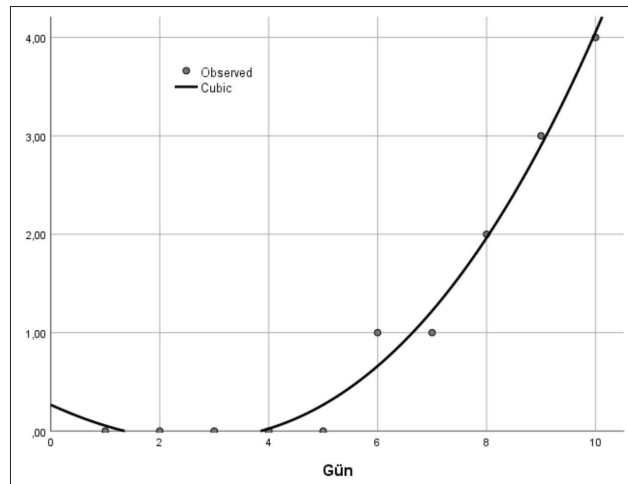
rikimli Pozitif Vaka sayıları ve Birikimli Ölüm Sayıları Kübik model ile tahmin edilmiş ve sonuçlar Tablo 5'te sunulmuş ve tahmin eğrileri Şekil 19 ve Şekil 20' de verilmiştir.

Tablo 5. Türkiye' de COVID-19 ölçütlerinin 10 günlük tahmini

Tahmin Günleri	Birikimli Ölüm Sayıları	Birikimli Pozitif Vaka Sayıları
20 Mart 2020	11	553
21 Mart 2020	13	821
22 Mart 2020	15	1161
23 Mart 2020	18	1583
24 Mart 2020	21	2096
25 Mart 2020	24	2708
26 Mart 2020	28	3428
27 Mart 2020	32	4265
28 Mart 2020	36	5226
29 Mart 2020	41	6322



Şekil 19. Günlere göre Birikimli Vaka Sayısı



Şekil 20. Günlere göre Birikimli Ölüm Sayısı

Ülkenin Yaş, Şehirleşme Oranı ve Yoğunluğu ile Hastalık Ölçütleri Arasındaki İlişki

Genelleştirilmiş doğrusal modeller (Generalized Linear Models) ailesinden Poisson regresyon ve Negatif binomiyal regresyon modelleri yardımıyla ülkenin ortalama yaşı, şehirleşme oranı, kilometre kare başına nüfusu dikkate alınarak Günlere göre birikimli (kümülatif) Pozitif Vaka Sayısı, Günlük Yeni Vaka sayısı, Günlere göre birikimli (kümülatif) Ölüm Sayısı, Günlere göre birikimli (kümülatif) iyileşen Sayısı, Günlük Aktif Vaka Sayısı ve Günlük Kritik Hasta Sayısının nasıl değişim gösterdiği incelendi ve elde edilen sonuçlar aşağıda verildi.

Her ülkenin tahmini 2020 yılı popülasyon büyüklüğü verileri kurulan modele offset değişken olarak dahil edildi ve tanımlanan ölçütlerin popülasyon büyüklüğüne göre düzeltilmesi yapılmış oldu.

Öncelikle tüm ölçütler için kurulan modelin sabit terimleri istatistik olarak anlamlı bulundu. Bu sonuç modelde dikkate alınan ülkenin ortalama yaşı, ülkede kilometre kare başına düşen kişi sayısı (Yoğunluk) ve şehirleşme oranının dışında kalan etkenlerinde ilgili ölçüt sonuçlarını anlamlı düzeyde etkilediği anlamına gelmektedir.⁴

Günlere göre birikimli (kümülatif) Pozitif Vaka Sayısı

Ortalama yaş 1 yıl arttığında Günlere göre birikimli (kümülatif) Pozitif Vaka Sayısının 0,216 kat arttığı ve şehirleşme oranı %1 arttığında ise 0,015 kat arttığı belirlendi. Ancak ülkenin yoğunluğu ile Günlere göre birikimli (kümülatif) Pozitif Vaka Sayısı ilişkili bulunmadı.

Tablo 6. Günlere göre birikimli (kümülatif) Pozitif Vaka Sayısı ile ülkenin demografik yapısı arasındaki ilişkiler

	Regresyon Katsayısı	Standart Hata	P
Model Sabit Terimi	-18,785	0,4343	<0,0001
Medyan Yaş	0,216	0,0117	<0,0001
Yoğunluk	-0,000076	0,000036	0,086
Şehirleşme Oranı	0,015	0,0035	<0,0001

Günlük Yeni Vaka Sayısı

Ortalama yaş 1 yıl arttığında Günlük Yeni Vaka sayısının 0,201 kat arttığı ve şehirleşme oranı %1 arttığında ise 0,011 kat arttığı belirlendi. Ancak ülkenin yoğunluğu ile Günlük Yeni Vaka sayısı ilişkili bulunmadı.

Tablo 7. Günlük Yeni Vaka sayısı ile ülkenin demografik yapısı arasındaki ilişkiler

	Regresyon Katsayısı	Standart Hata	P
Model Sabit Terimi	-20,342	0,4605	<0,0001
Medyan Yaş	0,201	0,0131	<0,0001
Yoğunluk	-0,00005	0,000039	0,205
Şehirleşme Oranı	0,011	0,005	0,033

Günlere Göre Birikimli (Kümülatif) Ölüm Sayısı

Ortalama yaş 1 yıl arttığında Günlük Yeni Vaka sayısının 0,139 kat arttığı ve şehirleşme oranı %1 arttığında ise 0,048 kat arttığı belirlendi. Ancak ülkenin yoğunluğu Günlere göre birikimli (kümülatif) Ölüm Sayısı ilişkili bulunmadı.

Tablo 8. Günlere göre birikimli (kümülatif) Ölüm Sayısı ile ülkenin demografik yapısı arasındaki ilişkiler

	Regresyon Katsayısı	Standart Hata	P
Model Sabit Terimi	-23,571	0,6012	<0,0001
Medyan Yaş	0,139	0,0172	<0,0001
Yoğunluk	0,00001	0,0001	0,080
Şehirleşme Oranı	0,048	0,0090	<0,0001

Günlere Göre Birikimli (Kümülatif) İyileşen Sayısı

Ortalama yaş 1 yıl arttığında Günlük Yeni Vaka sayısının 0,03 kat arttığı ve şehirleşme oranı %1 arttığında ise 0,077 kat arttığı belirlendi. Ancak ülkenin yoğunluğu Günlere göre birikimli (kümülatif) iyileşen Sayısı ilişkili bulunmadı.

Tablo 9. Günlere göre birikimli (kümülatif) iyileşen Sayısı ile ülkenin demografik yapısı arasındaki ilişkiler

	Regresyon Katsayısı	Standart Hata	P
Model Sabit Terimi	-20,657	0,5545	<0,0001
Medyan Yaş	0,030	0,0138	0,0290
Yoğunluk	0,000076	0,000051	0,134
Şehirleşme Oranı	0,077	0,0055	<0,0001

Günlük Aktif Vaka Sayısı

Ortanca yaş 1 yıl arttığında Günlük Aktif Vaka Sayısı 0,22 kat arttığı ve şehirleşme oranı %1 arttığında ise 0,013 kat arttığı belirlendi. Ancak ülkenin yoğunluğu Günlere göre birikimli (kümülatif) iyileşen Sayısı ilişkili bulunmadı.

Tablo 10. Günlük Aktif Vaka Sayısı ile ülkenin demografik yapısı arasındaki ilişkiler

	Regresyon Katsayısı	Standart Hata	P
Model Sabit Terimi	-18,879	0,4302	<0,0001
Medyan Yaş	0,220	0,0117	<0,0001
Yoğunluk	-0,000094	0,000070	0,100
Şehirleşme Oranı	0,013	0,0035	<0,0001

Günlük Kritik Hasta Sayısı

Ortanca yaş 1 yıl arttığında Günlük Aktif Vaka Sayısı 0,199 kat arttığı ve şehirleşme oranı %1 arttığında ise 0,069 kat arttığı belirlendi. Ancak ülkenin yoğunluğu Günlük Kritik Hasta Sayısı ilişkili bulunmadı.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Ülkelerin enfeksiyona maruz kalma tarihleri farklılık arz ettiği için ve ülkenin sağlık politikası, ön hazırlık tedbirleri, yaş ortalaması, ekonomik düzeyi, şehirleşme oranı gibi etkenler başta olmak üzere sosyo-kültürel yapısı ve teknolojik gelişmişliği sonuçlarda fark-

lılıklar oluşturmaktadır. Bu anlamda Çin hazırlıksız yakalanan bir ülke olduğu için enfeksiyonun yayılımı doğal seyrini izlemek açısından büyük önem taşımaktadır. Ancak alınan tedbirler çerçevesinde gelindiği noktada enfeksiyonla mücadelede başarılı sonuçlara ulaşmaya başlamıştır. Güney Kore ve Almanya ölüm sayısı açısından diğer ülkelere göre daha başarılı olduğu gözlenmiştir. Türkiye ise maruziyetten itibaren toplam 10 günlük süreç içinde ölçütlerdeki değişimin hızlı yayılan devletlere benzerlik arz ettiği görülmektedir. 20 Mart 2020 itibariyle tahmin edilen toplam pozitif vaka sayısı 553 ölüm sayısı ise 10-11 dir.

Türkiye' nin mevcut 10 günlük verileri için elde edilen model, toplam pozitif vaka sayısı 2000' in oldukça üzerinde olan ve verileri bu çalışmada modellenen 9 ülkedeki sonuçlarla benzerlik gösterdiği için dış validasyonu sağlamıştır. İç validasyonun kontrolü için önümüzdeki 1 haftalık veriler de ilave edilerek yeniden hesaplamalar yapılacaktır.

Tablo 11. Günlük Kritik Hasta Sayısı ile ülkenin demografik yapısı arasındaki ilişkiler

	Regresyon Katsayısı	Standart Hata	P
Model Sabit Terimi	-27,141	0,9052	<0,0001
Medyan Yaş	0,199	0,0191	<0,0001
Yoğunluk	0,0001	0,00009	0,168
Şehirleşme Oranı	0,069	0,0091	<0,0001

KAYNAKLAR

1. <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashbo-ard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>
2. <https://www.worldometers.info/coronavirus/>
3. https://en.wikipedia.org/wiki/2019%E2%80%932020_coronavirus_pandemic
4. <https://www.worldometers.info/coronavirus/#countries>
5. <https://www.worldometers.info/population/>

Yenidoğanlarda COVID-19 Enfeksiyonları

COVID-19 Infections in Newborns

Abstract

Novel type Coronavirus-19 is seen mainly in elderly people but it may be encountered in pregnant women and newborns also. The information about its clinical features, laboratory findings and prognosis in children and newborns is scarce. Since the immunological systems of the newborns have not developed completely, it may be considered that their risks are larger. All the reported cases in pregnant women were in the 3rd trimester and only 1% of them developed severe disease. There is no data yet on the materno-fetal transmission of the disease. Case reports of newborns are similar to those of adults. Definitive diagnosis can be made by a history of contact with a proven case, fever, pneumonia and gastrointestinal disorder. Lymphopenia, liver and renal function disorders may be seen. Suspected or proven cases of newborns should be isolated in the neonatal intensive care unit for at least 14 days with standart and droplet isolation precautions. If needed, the transport of the neonate should be performed in a transport incubator with isolation precautions. The incubator and the ambulance should be disinfected before and after the transport. There is no specific treatment for the disease, but hemodynamic stabilization of the infant, respiratory management and other daily care are essential. Some drugs are under investigation. Routine antibiotics are not recommended. No deaths have been reported in infected cases. Possible hyperbilirubinemia of the infant should be managed appropriately. Families and healthcare staff should receive psychological support. Since the infection is quite new and knowledge is constantly accumulating, following scientific developments is crucial.

Keywords: Newborn, COVID-19, vertical transmission

Öz

Yeni tip Coronavirüs-19, genellikle yaşlı bireylerde görülmesine rağmen gebelerde ve yenidoğan bebeklerde de görülebilmektedir. Virüsün çocuklarda ve yenidoğanlardaki klinik özellikleri, laboratuvar bulguları ve prognozu hakkında yeteri kadar bilgi yoktur. Yenidoğanların immün sistemleri yeteri kadar gelişmemiş olduğundan daha büyük risk altında oldukları düşünülebilir. Şimdiye kadar bildirilen gebelerin hemen hepsi 3. trimesterde enfekte olmuşlardır. Bu kadınların ancak % 1'inde kritik hastalık gelişmiştir. Ancak şimdiye kadar materno-fetal vertikal geçişi kanıtlayabilecek bir veri elde edilememiştir. Yenidoğanlardaki vaka tanımları erişkinlerdekine benzerdir. Kesin tanılı hasta biriyle temasın yanı sıra, ateş, solunum yolu bulguları, pnömoni ve gastrointestinal bulgular gözlenebilir. Hastalarda lenfopeni bulunabileceği gibi karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluklarına da rastlanabilir. Şüpheli veya kesin tanılı yenidoğanların yenidoğan yoğun bakım ünitesinde 14 gün süreyle izole edilmeleri ve standart ve damlacık enfeksiyonu temas önlemlerinin alınması gerekir. Yenidoğanların transportu gerekirse, küvöz içinde, gerekli önlemler alınarak transport edilmeli, transport öncesi ve sonrasında ambulans dahil tüm ekipman dezenfekte edilmelidir. Hastalığın kesin bir tedavisi olmadığı için yenidoğanın hemodinamik stabilitesinin sağlanması, solunum desteği verilmesi ve diğer rutin bakımlarının yapılması yerinde olur. Rutin antibiyotik kullanımına gerek yoktur. Şimdiye kadar enfekte olan yenidoğanlar arasında ölüm bildirilmemiştir. Taburcu edilen bebeklerde muhtemel sarılık gelişimine karşı da önlem alınmalıdır. Ailelere de psikolojik ve sosyal destek sağlanması yerinde olur. Hastalık hakkındaki bilgiler az olduğu için yeni gelişmeler takip edilmelidir.

Anahtar Sözcükler: Yenidoğan, COVID-19, vertikal geçiş

Fahri Ovalı

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Geliş/Received : 24.03.2020

Kabul/Accepted: 25.03.2020

DOI: 10.21673/anadoluklin.708589

Yazışma yazarı/Corresponding author

Fahri Ovalı

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadıköy-İstanbul
Email: fovalı@yahoo.com

ORCID

Fahri Ovalı: 0000-0002-9717-313X

Çin'in Wuhan kentinden tüm dünyaya yayılan yeni tip Coronavirüs (COVID-19) dünyamızın son yıllarda karşı karşıya kaldığı en büyük tehditlerden birisidir. Coronavirüs tüm yaş gruplarındaki bireyleri enfekte etmekle birlikte gerek bulaşma ve yayılma hızı gerekse mortalitesi göz önüne alındığında yaşlı nüfusun daha fazla etkilendiği görülmektedir. Ancak az da olsa çocuklarda, hatta yenidoğanlarda da bildirilen vakalar bulunmaktadır (1)

Coronavirüsler, 40-60 nm boyutlarında, tek zincirli RNA virüsleri olup alfa, beta, gamma ve delta olmak üzere 4 çeşittir. Bu virüslerin direnci düşüktür; 56 °C'de 30 dakikada, % 75 etanol, klorlu dezenfektanlar ve perasetik asit ile inaktive olurlar. (2) Konakçı hücreye girebilmek için hücre yüzeyindeki anjiotensin converting enzim (ACE-2) reseptörünü kullanırlar. ACE-2, akciğerlerdeki AT2 hücrelerinin yüzeyi ile ösofagus epitelyal hücreleri, ileum ve kolondaki enterositler üzerinde bol miktarda bulunur.(3). Asyalılarda ACE-2 ekspresyonu, Avrupalı ve Amerikalılara göre daha fazladır. Ayrıca, erkeklerdeki reseptör sayısı da kadınlardakine göre daha fazladır. (4,5). Coronavirüsler hızlı mutasyon ve rekombinasyona uğrayabilen virüsler olduğu için her zaman için yeni bir virüs ile enfeksiyonun ortaya çıkma ihtimali bulunmakta ve hayvanlardan insanlara bulaşabilmektedir. Hayvanlarda birçok tip Coronavirüs bulunmakla birlikte, insanlarda hastalık yapan Coronavirüslerin de yarasa, deve ve sığırlardan geçtiği tahmin edilmektedir. (6, 7). Çin'de 2002'de ortaya çıkan SARS salgınının yarasalardan; Suudi Arabistan'da 2012'de ortaya çıkan MERS salgınlarının da develerden insanlara geçtiği bilinmektedir. (8). Çin'de 2019 yılı Aralık ayında ortaya çıkan yeni tip Coronavirüs de beta grubuna bağlı ve SARS ile %89 nükleotid benzerliği gösteren bir virüstür. (9) Bu virüsün ilk kaynağı olarak deniz hayvanları gösterilmiş olsa bile yayılımı insandan insana damlacık enfeksiyonu veya yakın temas ile olmaktadır.

COVID-19'lu bir hastanın ortalama 2,6 kişiyi enfekte edebileceği düşünülmektedir. (10). Kuluçka döneme 5-6 gün olup, SARS ve MERS virüslerine benzerdir. (11, 12). 24 Mart 2020 itibariyle COVID'in 100'den fazla ülkeye yayılıp 380 000'den fazla kişiyi enfekte ettiği ve 17 000 den fazla ölüme neden olduğu bilinmektedir. (13)

En sık rastlanan Coronavirüs tipleri NL63 ve OC43'tür. 229E ve OC43 tipleri 2-4 yıl aralıklar ile salgınlar yapabilir. Kuzey yarımkürede genellikle Aralık-Mayıs ayları arasında enfeksiyona neden olurlar. (14, 15, 16) Sık rastlanan Coronavirüsler, solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatırılan çocukların % 4-6'sında, poliklinik hastalarının ise % 8'inde izole edilebilir. (15). En fazla etkilenen grup ise, 3 yaşın altındaki çocuklar ile kalp hastalığı olan çocuklardır. (15, 17). İlerleyen yaşla birlikte görülme sıklığı azalmaz ve re-enfeksiyon sıklığıdır. Vakaların % 11-46'sında birlikte başka solunum yolu virüsleri de (adeno, boca, rhino virüs, RSV, influenza, parainfluenza) bulunur. (18).

Çocuklarda COVID-19 enfeksiyonu

Çocuklarda hastalığın bulaş yolu, yatkınlık, klinik gidiş, patogenezi, farmakolojik tedavi ve prognoz hakkındaki bilgiler hala daha sınırlıdır. Bulaş, direkt temas yoluyla olabileceği gibi damlacıklar, aerosoller ve fekal-oral yolla da olabilmektedir. (19) Kuluçka süresi 1-14 gün arasında değişmekle beraber ortalama 5,2 gündür ve semptomatik hastaların % 97'sinde semptomlar 10.5 gün içinde çıkmaktadır. (20)

10 Mart 2020 itibariyle bildirilen tüm vakaların % 1'inden daha azı 10 yaşından küçük çocuklardır. İncelenen 171 çocuğun 31'i (%18,1) 1 yaşından küçük, % 60,8'i erkek olup % 64,9'unda pnömoni mevcuttu. (1). Enfekte çocukların medyan yaşı 6,7 yıl olup % 41,5'inde ateş bulunmaktaydı. (21). Çocukların % 15,8'inde ise herhangi bir enfeksiyon veya radyolojik bulgu mevcut değildi. Lenfopeni, hastaların % 3,5'unda vardı. Enfekte 171 çocuğun yalnızca 3'ünde mekanik ventilasyon gereksinimi ortaya çıktı ancak bu çocukların hepsinde de başka ko-morbiditeler mevcuttu.(21)Çocuklarda yayınlanan ilk seride 20 çocuk, ikinci seride 34 çocuk ve üçüncü seride 9 çocuğa ait veriler paylaşılmıştır. (22, 23, 24). Bu çocuklar arasında en sık rastlanan semptomlar ateş (%50), öksürük (% 38) iken ağır vakalarda dispne, siyanoz, beslenme bozukluğu da bildirilmiştir. Akciğer görüntüleme bulguları pozitif olan birkaç tane asemptomatik çocuk da bildirilmiştir. (9). Bu vakalardan çıkartılan ortak sonuç, COVID-19 enfeksiyonunun çocuklarda erişkinlere kıyasla daha hafif geçtiği ancak asemptomatik veya hafif semptomları olan çocukların da hastalığı yayabildiğidir. Ancak bu çocukların hepsinin zaten ai-

lelerindeki indeks vakalar nedeniyle taranan çocuklar olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. SARS salgını sırasında da etkilenen çocukların % 50-80'inin ailesinde enfeksiyon bulunmaktaydı. (25) Bildirilen çocuk vakalarının da yaş aralıkları 1,5 ay – 17 yaş arasındadır ve hemen hepsinde aile içi temas bulunmaktadır. (26) Yenidoğanların, immün sistemlerinin yeterince gelişmemiş olduğu düşünülürse daha fazla risk altında oldukları söylenebilir. Şimdiye kadar çocuklarda bildirilen vakaların hepsi hafiftir ve herhangi bir ölüm bildirilmemiştir. (27)

Çocuklara bulaş, toplumdan olabildiği gibi, okuldan veya aile içi temas yoluyla da olabilmektedir. Bulaş yolu olarak damlacık enfeksiyonu en önemli yol olarak öne çıkmakta iken, oyuncaklar ve kapı kolları gibi nesnelere de çocuklar için bulaş yolu olabilmektedir. (28) Çocuklardaki başlıca bulaş yolu semptomatik veya asemptomatik vakalarla temastır. Çocuklarda ateş, kuru öksürük, halsizlik, nazal konjesyon, burun akıntısı, bulantı, kusma, karın ağrısı ve ishal gibi belirtiler olabilmektedir. Çocukların büyük bir kısmı hastalığın başlangıcından 1-2 hafta sonra düzelmekte, çok az bir kısmı ise alt solunum yolu semptomları göstermektedir. İki çocukta 9 günde, bir çocukta ise 12 günde nazofarengeal sürüntü PCR temizlenmiştir. (2) COVID-19 ile bildirilmemiş olmasına rağmen daha önce ortaya çıkan SARS ve MERS salgınları sırasında çocuk ölümleri bildirilmiştir. (29, 30). Çocuklar klinik olarak 5 grupta incelenebilir: (28)

1. Asemptomatik enfeksiyon: COVID-19 testi pozitif olmasına rağmen klinik bulgular veya patolojik akciğer görüntüleme bulguları yoktur.
2. Üst solunum yolu enfeksiyonu: Ateş, öksürük, farinkste ağrı, nazal konjesyon, halsizlik, başağrısı, miyalji gibi bulguları olan ancak sepsis veya pnömoni bulguları olmayan çocuklardır.
3. Hafif pnömoni: Ateş olabilir veya olmayabilir, öksürük vardır, akciğer görüntülemesinde hafif pnömoni bulguları mevcuttur ancak bu bulgular ağır değildir.
4. Ağır pnömoni: Aşağıdaki bulgulardan herhangi birinin varlığında tanı konur:
 - a. Solunum hızında artış: < 1 yaşta ≥ 70 /dk; ≥ 1 yaşta ≥ 50 /dk
 - b. Oksijen saturasyonu < %92
 - c. Hipoksi: yardımcı solunum gereksinimi,

inleme, burun kanadı solunumu, siyanoz, intermitan apne

- d. Bilinç bulanıklığı, uykuya meyil, koma veya Konvülziyon
 - e. Beslenmeyi reddetme veya tolere edememe, dehidratasyon bulguları gösterme.
5. Kritik vakalar: Aşağıdaki bulgulardan herhangi birinin varlığı ve yoğun bakım gerektiren hastalar:
- a. Mekanik ventilasyon ihtiyacı gösteren solunum yetersizliği
 - b. Şok
 - c. Çoklu organ yetersizliğinin eşlik etmesi.

Gebelerde COVID-19 enfeksiyonu

Gebe kadınlarda solunum yolu patojenleri ve pnömoniye eğilim artmıştır. İmmün supresyon ile birlikte gebelikte oluşan adaptif değişiklikler (diyafragmanın yükselmesi, artmış oksijen tüketimi ve solunum yolu mukozasındaki ödem) hipoksiyi kolaylaştırır. 1918 yılındaki influenza pandemisinde genel ölüm oranı % 2-6 iken gebelerdeki ölüm oranı % 37'lere çıkmıştır. (31). SARS salgını sırasında da gebelerin % 50'si yoğun bakıma yatmış, % 33'ünde mekanik ventilasyon gerekmiş ve mortalite de % 25 olmuştur. (32)

Son yıllarda ortaya çıkan Zika virüs, Ebola virüs ve Marburg virüsü gibi birçok patojenin fetüs ve yenidoğanda ciddi zararlara neden olduğu bilinmektedir. Coronavirus ile enfekte gebelerin ne şekilde etkilendiği, diğer erişkinlerden bir farkın olup olmadığı, enfekte gebelerdeki ölüm riskinin ne olduğu, preterm doğum riskinin artıp artmadığı, intrauterin geçişin olup olmadığı ve bu gebelerden doğan çocukların akibeti hakkındaki bilgilerimiz ise oldukça kısıtlıdır (33, 34, 35). Aynı durum, enfekte gebelerin ne şekilde doğurtulması gerektiği konusunda da birçok soru işaretini içinde barındırmaktadır.

Etkeni olan Coronavirusun da yakın temas, damlacıklar ve çevresel kontaminasyon ile bulaştığı SARS salgını, 2002-2003 yıllarında gözlenmiş bu dönemde 12 gebe kadının enfekte olduğu bildirilmiştir. Bu kadınlardan 3'ü ölmüş, 4 kadında ilk trimesterde düşük, 2. ve 3. trimesterde enfekte olan 5 kadının 2 bebeğinde ise intrauterin büyüme geriliği saptanmış idi. Bu 5 bebeğin 4 tanesi prematüre olarak doğmuştu. (36). SARS'lı anne bebeklerinde ayrıca endotrakeal entübasyon ve yenidoğan yoğun bakım yatışı, böbrek yetersizliği ve

dissemine intravasküler koagülasyon da daha sık görülmüştü. (36, 37, 38). Ancak Hong Kong'dan bildirilen 7 vakada ise hiçbir yenidoğanda dismorfik veya virüs pozitifliği gözlenmemiştir. (39) SARS-CoV-2 veya yeni kabul edilen adıyla COVID-19, insanlara patojenik olan bir virüsdür ve reseptör bağlanma bölgeleri SARS-CoV-1'e büyük ölçüde benzediği için patogenezinin ve etkilerinin de SARS-CoV-1 ile benzer olabileceği düşünülmektedir. (40)

MERS virüsü ise 2012 yılında Suudi Arabistan'da ortaya çıkmış ve 11 gebe kadını enfekte etmişti. Bu kadınların 10 tanesinde maternal ölüm, preterm doğum, yenidoğan yoğun bakımı ve perinatal ölüm gibi çeşitli morbiditeler bildirilmiş olmasına rağmen anneden bebeğe vertikal geçişi gösterecek bir bulguya rastlanmamıştır. (33).

Dünya Sağlık Örgütü uzmanlarının 16-24 Şubat 2020 arasında Çin'in değişik bölgelerini gezerek tespit ettiği 147 gebe kadının % 8'inde ağır hastalık, % 1'inde kritik hastalık bulunmuştu ve bu bulgulara göre DSÖ, gebe kadınların ağır hastalık açısından yüksek risk taşımadığı sonucuna varmıştı. Bu çalışmada fetusa vertikal geçiş araştırılmamış idi. (41)

Çin Ulusal Sağlık Komisyonu ise, 8 Şubat 2020 tarihinde yayınladığı bir genelgede, gebe kadınların taranması ve takibi konusunda daha dikkatli olunmasını, doğum kliniklerinde özel enfeksiyon kontrol önlemlerinin alınmasını ve koruyucu ekipman giyilmesini, şüpheli veya kanıtlanmış COVID-19 enfeksiyonu bulunan gebe kadınların en az 14 gün özel bir izolasyon ünitesinde gözlem altında tutulmasını, bebeklere anne sütü verilmemesini ve anne ile bebeğin yakın temasının önlenmesini tavsiye etmiştir. (45).

Materno-fetal vertikal geçiş

Viral hastalıkların intrauterin bulaşı nadir değildir. TORCH grubu enfeksiyonlar başta olmak üzere birçok viral hastalıklar hematojen yolla fetusa geçebilir. Ancak şimdiye kadar COVID-19'un bu şekilde bir geçişi gösterilememiştir. Annede mevcut preeklampsi, gestasyonel diyabet, hipertansiyon gibi hastalıkların da fetusa COVID-19 geçişi açısından herhangi bir risk oluşturmadığı gözlenmektedir. İncelenen tüm vakalarda plasentadan alınan kültürlerin negatif olması, bu gözlemi doğrulamaktadır. (44) Ancak vajinal doğum sırasında bebeğin annenin gaitası veya semptomatik annenin solunum yolu sekresyonlarına maruz kalması

sonucu bulaş olabileceği unutulmamalı ve bu yönde gerekli önlemler alınmalıdır.

SARS enfeksiyonu sırasında yenidoğanların enfekte olduğu kanıtlanmamıştır (32). COVID-19 virüsünün SARS virüsü ile % 85 benzerlik gösterdiği göz önüne alınırsa, gebelerde mortalitesinin olmaması dikkat çekicidir ve daha geniş vaka serileri bildirilinceye kadar temkinli olarak ele alınmalıdır. Her ne kadar tanı için PCR testi altın standart olmakla beraber, akciğer BT bulgularının tanısal değerinin yüksek olması, yalancı negatiflik oranının düşük olması ve çabuk sonuç vermesi nedeniyle akciğer görüntülemesinin ve klinik bulgularının da dikkatlice incelenmesi yerinde olur. Gebelerin hepsinin 3. trimesterde bulunması, gebeliğin erken döneminde intrauterin geçiş olup olmadığı veya plasentanın ne kadar enfekte olduğu hakkında bir fikir edinilmesini zorlaştırmıştır. Zira bildirildiği gibi rubella enfeksiyonu ilk 2 trimesterde daha çok fetüsü enfekte ederken son trimesterde fetusa geçiş yarı yarıya azalmaktadır. (44) Bu konuda önümüzdeki aylarda daha fazla bilgi edinilmesi olasıdır.

Yenidoğanlarda COVID-19 enfeksiyonu

Enfeksiyon çok yeni olduğu için yenidoğanlarda yapılmış büyük vaka serileri veya randomize kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır. Bildirilen vakaların çoğu, Çin'in değişik hastanelerinde gözlenen küçük vaka serilerine aittir. Bildirim sistemlerinin yaygınlaşması ve enfeksiyon kontrol önlemlerinin alınması ile gebe ve yenidoğan gruplarında da enfeksiyonların önlenmesi mümkün olabilecektir.

Yenidoğan enfeksiyonu sinsi başlayabilir ve non-spesifik bulgularla seyredebilir. Yenidoğan veya küçük çocuklardaki vaka tanımları, erişkinlerdeki tanıma benzerdir. Öyküde dikkat edilmesi gereken en önemli nokta, epidemiyolojik olarak hastalığın yoğun görüldüğü bölgeye seyahat veya kesin COVID-19 tanılı bir erişkinle (sıklıkla anne) temasıdır. Solunum yolu veya kandan alınan örneklerde PCR ile COVID-19 nükleik asitlerinin gösterilmesi ile kesin tanı konur. (45)

Yenidoğandaki klinik özellikler: Prematürelere başta olmak üzere, yenidoğanlara ait özel bir klinik bulgu bulunmamaktadır. Bu nedenle hastanın vital bulguları ile solunum ve gastrointestinal bulgularının yakından takibi gerekir. Hastanın ateşi de yüksek, düşük veya normal olabilir. Hastada taşipne, inleme, bu-

run kanadı solunumu, apne, öksürük ve taşikardi gibi solunum bulgularının yanı sıra, letarji, kusma, ishal ve batin distansiyonu gibi bulgular da görülebilir. (39, 47, 48). Ağır vakalar ile temas eden veya altta yatan konjenital kalp hastalığı, bronkopulmoner displazi, solunum yolu anomalisi, ağır malnütrisyon, anemi gibi bulguları olan çocuklarda veya immün yetmezliği bulunan çocuklarda daha dikkatli olunması gerekir. Tanı konan vakalarda ziyaret kesinlikle yasaklanır.

Laboratuvar bulguları: Genellikle non-spesifiktir. Hastalarda lökosit sayısı normal veya düşük olabileceği gibi lenfosit sayısı da düşük olabilir. Diğer bulgular arasında hafif trombositopeni, kreatin kinaz, alkali fosfataz, alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz ve laktat dehidrogenaz düzeylerinde yükselme görülebilir. Virüs üst solunum yolu, endotrakeal aspirat, kan veya dışkıdan izole edilebilir. Akciğer radyografisi veya akciğer ultrasonografisinde pnömoni belirtileri gözlenir. Karın grafisinde belirgin bir özellik saptanmaz. (49)

Şüpheli yenidoğanlar: Doğumdan 14 gün önce veya doğumdan 28 gün sonraki süre içinde COVID-19 tanısı konan annelerden doğanlar; kesin tanı bir kişi ile doğrudan teması olanlar şüpheli olarak kabul edilir. Şüpheli yenidoğanların hepsinin izole edilmesi gerekir. (49). Bu bebekler prematüre olarak doğabilirler. Bu nedenle kadın doğum hekiminin ve yenidoğan hekiminin ortak çalışması çok önemlidir. Doğumun, negatif basınçlı bir izolasyon odasında yapılması ve gerekli kişisel koruyucu ekipmanın hazır tutulması gerekir. Resüsitasyon yapılacak ise de yapan kişiler box gömleği, N95 maske, bone, gözlük, eldiven takmalıdır. Vertikal geçiş riskinin azaltılması amacıyla geç kordon klamplenmesinden kaçınılmalıdır. Anne-bebek teması da önlenmelidir. (49)

Kesin tanı yenidoğanlar: Aşağıdakilerden birinin pozitif olması halinde vaka kesin tanı olarak kabul edilir: (49)

- RT-PCR ile bakılan solunum yolu veya kan örneklerinde COVID-19 nükleik asidinin pozitif bulunması
- Solunum yolu veya kan örneklerindeki virüs gen sekanslarının bilinen COVID-19 örnekleriyle yüksek düzeyde benzerlik göstermesi.

Şüpheli asemptomatik yenidoğanlar: Bu bebeklerde tam kan sayımı, CRP ve RT-PCR ile COVID-19 ba-

kılır. Örneklerin en az iki bölgeden; hem üst solunum yolundan hem de alt solunum yolundan veya kandan alınması önerilir. Dışkı alınıp saklanabilir. (50). Bu bebekler tek kişilik odada karantinaya alınmalı ve yakın takip edilmelidir. Beslenme yöntemine, annenin enfeksiyon durumuna göre karar verilir.

Şüpheli semptomatik yenidoğanlar: Bu bebeklerde de CRP ve RT-PCR ile COVID-19 ile birlikte akciğer grafisi veya ultrasonografisi incelenir. Gerekirse böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri ile kalp enzimleri bakılır. Diğer patojenleri ekarte etmek için de testler yapılabilir. Bu bebekler de tek kişilik odada karantinaya alınır, yakın takip yapılır, korunma önlemleri alınır. Beslenme yöntemine, annenin enfeksiyon durumuna göre karar verilir. COVID-19 testi negatif gelirse, muhtemel etyolojiye göre tedavisine devam edilir.

Tanılı asemptomatik yenidoğanlar: Bu bebeklerde de CRP ve RT-PCR ile COVID-19 ile akciğer grafisi veya akciğer ultrasonografisi yapılır. Bu bebekler tek kişilik odada karantinaya alınmalı ve yakın takip edilmelidir. Beslenme yöntemine, annenin enfeksiyon durumuna göre karar verilir.

Tanılı semptomatik yenidoğanlar: Bu bebeklerde tam kan sayımı ile birlikte kan gazı, asit-baz dengesi, serum elektrolitleri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, kalp enzimleri ve RT-PCR ile COVID-19 bakılır. Diğer solunum yolu etiyolojileri ekarte edilir. Akciğer grafisi veya akciğer ultrasonografisi ile birlikte abdominal grafi de çekilir. Karantinaya alınan bebeğe tersiyer korunma uygulanır.

Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde dikkat edilmesi gerekenler: Tüm şüpheli ve kesin vakalarda hasta-yla ilgilenen kişilerin standart, temas ve damlacık izolasyon önlemlerine sıkı bir şekilde uymaları, solunum yoluna yapılabilecek entübasyon, aspirasyon, bronkoskopi ve örnek alma gibi işlemler esnasında tek kullanımlık su geçirmez önlük ve gerekirse tulum, başlık ve ayak koruyucu kullanmaları gerekir. Entübasyon işlemi, "klempli entübasyon" şeklinde yapılabilir. Bu işlemler esnasında oda kapısı mutlaka kapalı tutulmalı ve başka kişilerin girişi engellenmelidir. Mekanik ventilatörlerin hava çıkışına ayrı bir bakteri ve virüs filtresi takılmalı, kapalı rezervuarlı balon-maskeler tercih edilmelidir. Bu hastalara kullanılan malzemeler başka hastalara kullanılmamalıdır.

Tablo 1: Çocuklarda COVID-19 tedavisinde kullanılacak ilaçlar ve dozları

İlaç Adı	Günlük Çocuk Dozu, Verilme Yolu	Tedavi Süresi (gün)
Osettamivir tb 75 mg süsp 12 mg/ml	Term bebekler 0-12 ay 3mg/kg/doz günde 2 kez 15 kg ≥ günde iki kere 30 mg 15 kg ile 23 kg arası olanlar günde iki kere 45 mg 23 kg ile 40 kg arası olanlar günde iki kere 60 mg 40 kg > günde iki kere 75 mg	5 gün
Hidroksiklorokin, 200 mg tablet ± Azitromisin* 200 mg/5 ml süsp 500mg tb ¹	Çocuklardaki doz (<18 yaş): 10 mg/kg (maks: 600 mg/doz) PO BID x 2 (yükleme), sonra 3 mg/kg PO TID (maks: 200 mg/doz) 4 gün toplam tedavi süresi beş gün 1-5 ay çocuklarda 10 mg/kg/doz (maks doz 500 mg/doz) 6 ay > çocuklar ve adolesanlarda 10 mg/kg ilk gün günde tek doz (maks doz 500 mg/doz), devamında 5 mg/kg günde tek doz 2-5 gün boyunca (maks doz 250 mg/doz) toplam 5 gün	5 gün 5 gün
Lopinavir 250 mg/ ritonavir 50mg tablet ² + Ribavirin kapsül 200 mg	Çocuklarda doz: 14 gün - 6 ay arasında olanlarda: lopinavir komponenti 16 mg/kg PO BID 6 ay - 18 yaş arası: 15-25 kg: 200 mg-50 mg PO BID 26-35 kg: 300 mg-75 mg PO BID >35 kg: 400 mg-100 mg PO BID 2 gr (30 mg/kg) yüklem doz 4x1 gr (17 mg/kg/ 6 saatte bir /4 gün 4x0.5 gr (8 mg/kg/ 8 saatte bir /6 gün	10- 14 gün 10- 14 gün
Yoğun bakım ünitesinde yatan, destek tedavilerine rağmen organ fonksiyonları bozulmaya devam eden kesin covid-19 tanısı konulmuş hastalarda antiviral tedaviye ek öneriler; MAS ya da hemofagositoz sendromu gelişen hastalarda rehberin yoğun bakımda tedavi bölümüne başvurunuz.		

* Hem azitromisin, hem de hidroksiklorokin Q-T aralığını uzatıp, ventriküler taşikardiye eğilim yaratabilir. Bu nedenle özellikle QT'yi uzatan başka bir klinik durumu olan hastalarda azitromisin kullanılmamalıdır. Diğer durumlarda hasta bu açıdan, gerektiğinde EKG çekilerek yakından izlenmeli, kardiyotoksik istenmeyen etki görülenlerde öncelikle azitromisin kesilmeli, daha sonra hidroksiklorokinin önce dozu azaltılmalı, sorun yine devam ederse kesilmesi düşünülmelidir.

**14 günden küçük yenidoğanlarda lopinavir ve ritonavirin güvenlik, etkinlik ve farmakokinetik profilleri belirlenmemiştir. 14 günden küçük yenidoğanlarda, özellikle preterm yenidoğanlarda, lopinavir / ritonavir oral çözeltisinin kullanımı ile propilen glikol toksisitesi geliştirme riski vardır. Oral çözelti etanol ve propilen gli-

kol içerir; etanolpropilen glikol metabolizmasını rekabetçi bir şekilde inhibe eder. ***Oral solüsyonun kullanımını takiben erken doğan bebeklerde pazarlama sonrası raporlar arasında kardiyotoksikite (tam AV bloğu, bradikardi, kardiyomyopati), laktik asidoz, santral sinir sistemi depresyonu, solunumsal komplikasyonlar, akut böbrek yetmezliği ve ölüm bulunur. Oral çözelti, bebek yakından izlenmediği ve yararlar açıkça riske ağır basmadığı sürece, doğum sonrası 14 günden küçük tam dönem yenidoğan veya doğum tarihinden sonraki 14 güne kadar erken doğum yenidoğanları dahil olmak üzere hemen doğum sonrası dönemde kullanılmamalıdır. Günde bir kez dozlama (oral çözelti veya tabletler), 18 yaşından küçük çocuklar için onaylanmış bir rejim değildir.

Yenidoğanın transportu:Tercihen bu vakalar için özel olarak ayrılmış bir ambulans ve transport kuvvüzü kullanılmalıdır. Yenidoğanı transport edecek ambulansla ventilatör dahil tüm malzemeler ve ilaçlar hazır olmalı, ambulans ve transport kuvvüz tam korunaklı

olmalı, kişisel koruyucu ekipmanlar, dezenfektanlar ve hızlı el dezenfektanı hazır olmalıdır. Transferden önce ve sonra ambulans dezenfekte edilmeli, tüm personel koruyucu ekipman giymelidir. (49)

Yenidoğan bebeğin yönetimi: Bebeğin hemodinamik stabilitesinin sağlanması yanı sıra kan değerlerinin ve akciğer grafisinin takibi ve gerektiğinde solunum desteği sağlanması gerekir. Yenidoğan yoğun bakım ünitesine alınan yenidoğanlarda, aile öyküsü nedeniyle yüksek riskli kabul edilir ise, tek kişilik izolasyon odasında en az 14 gün boyunca izole edilmelidir. Bu süre zarfında enfeksiyon bulguları gelişir ise uygun hastaneye gönderilmeli veya tedavi edilmelidir. Eğer tanı konmadan önce başka yenidoğanlarla aynı odada bulunmuş ise, diğer tüm yenidoğanlar da en az 14 gün veya COVID-19 ekarte edilinceye kadar izole edilmelidir. (51)

Tedavi semptomattır ve komplikasyonların yönetimine yöneliktir. COVID-19'a karşı antiviral ilaçların etkinliği net değildir. Ağır solunum yetersizliği olan yenidoğanlarda yüksek doz surfaktan, nitrik oksit veya yüksek frekanslı ventilasyon uygulanabilir. Kritik hastalarda sürekli renal replasman tedavisi veya ECMO yapılabilir. Sekonder bakteriyel enfeksiyon varsa antibiyotik verilebilir ancak tüm hastalara antibiyotik verilmesine gerek yoktur. Gamma globülin, interferon veya hormonal tedavinin yeri yoktur. (48)

Sağlık Bakanlığı tarafından 22.Mart.2020 tarihinde yayınlanan tedavi rehberinde, oseltamivir, hidroklorokin, azitromisin, lopinavir ve ribavirin tedavilerinin verilebileceği belirtilmektedir. Tablo 1 (52)

Tedaviye aday ilaçlar arasında sirolimus + daktinomisin, merkaptopürin + melatonin ve toremifen + emodin kombinasyonları sayılabilir. (53) Kritik yenidoğanlarda, sürekli renal replasman tedavisi veya ECMO faydalı olabilir. Tedavi ekibinde kadın doğum hekimi, yenidoğan yoğun bakım hekimleri, pulmonologlar, radyologlar, enfeksiyon uzmanları, uzman hemşireler ve sosyal hizmet uzmanları yer almalıdır. Annenin testi negatif ve bebek asemptomatik ise taburcu edilebilirler.

Taburculuk kriterleri şu şekilde sıralanabilir: (49)

- En az 3 gün ateşsiz evre
- Solunum yolu semptomlarının düzelmesi
- Ağır akciğer grafisi bulgularının düzelmesi
- 48 saat ara ile 2 kez alınan nazofarengeal sürüntü ve nazal sürüntülerin negatif olması.

Hasta taburcu edildikten sonra odası kapsamlı şekilde dezenfekte edilmelidir.

Anne sütü: Anne sütünün koruyucu bileşenleri, immunglobulinler ve diğer biyoaktif moleküller genel olarak viral hastalıklara karşı da koruyucudur. Anne sütü alan bebeklerde spesifik COVID-19 antikorlarının bebeğe geçmesi mümkündür ancak bu konuda henüz bir bilgi yoktur. Anne sütü ile doğrudan COVID-19 bulaşı bildirilmemiştir (54, 55) Eğer anne negatif çıkarsa bebeğini emzirmesinde sakınca yoktur. Bebeklerin emzirmemesini öneren görüşlerin kanıtı bulunmamaktadır. Şüpheli veya kanıtlanmış enfeksiyonu olan annelerin bebeklerini doğrudan emzirmeleri halinde damlacık enfeksiyonu yoluyla bulaş olabileceği akıld tutulmalıdır. Bu bulaşı önleyebilmek için COVID-19 pozitif annelerin emzirmeleri sırasında ya da sütü sağarken maske takması, emzirmeden önce 20 saniye süreyle etkin olarak yıkanması, tek kullanımlık havlu ile kurulanması ve yüzük ve bilezik kullanılmaması, bulunulan ortamın sık havalandırılması, kıyafetlerin 60-90 °C'de normal deterjan ile yıkanması önemlidir. Anneler bu dönemde bol sıvı tüketilmeli, dengeli beslenmesi ve düzenli uykuya dikkat etmelidir. Annenin bebeğini öpmemesi ve sarılmamasına özen gösterilmelidir. Anne bebeği ile birlikte kalacaksa annenin yatağı ile bebeğin beşiği arasında en az 2 metre mesafe olmalıdır. (56)

İzolasyon: Doğum, mümkünse negatif basınçlı özel bir izolasyon odasında yaptırılmalı ve görevli sağlık personeli de kişisel koruyucu ekipmanlarını giymelidir. Yenidoğan ünitelerinin geçici bakım, karantina ve genel bakım olarak düzenlenmesi yerinde olur. Yatacak yenidoğanın hangi bölüme gönderileceğine baştan karar verilir. Karantina kısmına girip çıkarken el hijyeni ve koruyucu ekipmanın uygun şekilde uzaklaştırılmasına dikkat edilir. (48) Tüm şüpheli veya kanıtlanmış enfeksiyonu bulunan yenidoğanlar, yenidoğan yoğun bakım ünitesinde takip edilmelidir. Ancak şüpheli ve kesin tanı vakalarının ayrı odalarda tutulması gerekir. Şüpheli veya kesin tanı bebekler küvöz içinde takip edilir, açık yatak önerilmez. Hasta bakımında kullanılan steteskop, derece vb. gibi aletler hastaya özel olarak tutulur. Bu bebeklerde standart önlemlerin yanı sıra ilave önlemler de alınmalıdır. Standart önlemler olarak el ve solunum hijyeni, çevrenin günlük temizliği ve dezenfeksiyonu, sağlık personeli için eldiven, maske ve gözlük temini yer alırken, ilave temas önlemleri ve solunum yolu damlacık yolu önlemleri olarak da her

hastanın kendi ekipmanını kullanması, anne baba ziyaretlerinin kısıtlanması, işlemlerden sonra önlük ve eldiven değişimi, odanın sık aralıklarla havalandırılması yer alır.

Atık yönetimi ve dezenfeksiyon: Şüpheli veya kanıtlanmış hastanın atıkları çift katlı tıbbi atık torbasına atılır, klorlu çözeltili içinde 10 dakika tutulur ve enfeksiyöz atık olarak atılır. Hastanın kullandığı çarşaf vb kumaşlar da klorlu çözeltili içinde 10 dakika tutulduktan sonra uygun şekilde atılır.

Yenidoğan sarılığının yönetimi: Evlerinden çıkmayan ailelerin yenidoğan bebeklerinin sarılık açısından takipleri sorun olabilmektedir. Yapılan bir çalışmada, bebekler hastaneden taburcu olmadan önce saatlik bilirubin eğrisine göre risk zonu belirlenmekte ve ailelere bir bilirubin kartı verilmektedir. Ailelere hangi aralıkla takip yapmaları gerektiği anlatıldıktan sonra bir akıllı telefon uygulaması ile kartın fotoğrafı çekilmekte ve hastaneye gönderilmekte, böylece dakikalar içinde transkütan bilirubin ölçümü gerçekleştirilmektedir. Bilirubin sonucuna göre hekimler ailelere nasıl davranmaları gerektiğini bildirmektedirler. (58).

Avrupa Neonatal ve Perinatal Dernekler Birliği (UENPS) tarafından yapılan Perinatal dönemde anne

ve bebekte yapılması gerekenler Tablo 2'de özetlenmiştir (58)

Yenidoğanlarda bildirilen vakalar

Salgının başlangıcında 2 yenidoğanda enfeksiyon tespit edilmiştir. Ancak bunlardan biri, 17 günlük bir yenidoğan, diğeri de 36 saatlik iken tanı konan bir başka yenidoğan olup her ikisinin de yakın temas ile enfeksiyonu aldığı sonucuna varılmıştı. (59, 60).

COVID-19 ile enfekte olan ilk bebek 17 günlük bir erkek idi ve aile içi temas sonrası 3 gün süreyle ateş, öksürük, burun akıntısı ve kusması mevcuttu. Boğaz sürüntüsü pozitif olan bebek semptomatik tedavi sonrası düzelmişti. (61). Daha sonra hepsi 3. trimesterde 38 gebe kadına ait sonuçlar bildirilmiştir.(62-66) Bu gebelerden doğan 39 bebeğin 30 tanesinin bilgilerine ulaşılmıştır. Chen ve ark.'nın bildirdiği 9 gebe 26-40 yaşları arasındaydı ve hepsinde de enfekte bir kişi ile temas öyküsü bulunmaktaydı. (62) Kadınların hiçbirinde gebelik öncesinde kronik bir hastalık bulunmaz iken birinde gebelik sırasında influenza enfeksiyonu, birinde gestasyonel diyabet ve birinde 31. haftada gelişen preeklampsi bulunmaktaydı. Bu 9 hastanın hastaneye başvurusunda, 7'sinde ateş, 4'ünde öksürük, 3'ünde myalji, 2'sinde boğaz ağrısı ve halsizlik, birinde

Tablo 2: Perinatal dönemde anne ve bebekte yapılması gerekenler

Anne	Annenin farinks sürüntüsünde RT-PCR	Yenidoğan farinks sürüntüsünde RT-PCR	Annenin izolasyonu	Yenidoğanın hastane yönetimi	Anne sütü önerisi	Anne-bebek bulaşı için korunma
Asemptomatik veya hafif semptomatik, COVID (+)	Yapılmış	Evet	Evet, özel bir alanda	İzole bir alanda takip	Evet	Evet
Şüpheli veya hafif semptomatik	Evet	Anne pozitif ise evet	Sonuçlar çıkıncaya kadar özel bir alanda evet	Sonuçlar çıkıncaya kadar izole bir alanda takip	Evet	Evet
Solumun semptomları olan ve COVID (+) veya şüpheli	Evet	Anne pozitif ise evet	Sonuçlar çıkıncaya kadar özel bir alanda evet	Sonuçlar çıkıncaya kadar izole bir alanda, anneden ayrılarak takip. Asemptomatik bebek yenidoğan ünitesinde, semptomatik bebek YYBÜ'de takip	Hayır. Sağılmış süt kullanılabilir. Pastörizasyon önerilmez	Evet

gastrointestinal belirtiler ve birinde nefes darlığı şikayeti mevcuttu. Laboratuvar bulgusu olarak; 6'sında CRP yüksekliği, 5'inde lenfopeni ve 3'ünde ALT ve AST yüksekliği bulunmuştu. Sekiz hastanın akciğer grafisi bulguları patolojik idi ancak hiçbiri ağır pnömoni olarak değerlendirilmedi. Dört gebe, 36-37 haftalık prematüre doğum yaptı. İki hastada erken membran rüptürü oluşurken 2 bebekte de fetal distres gelişti. Herhangi bir maternal ölüm gerçekleşmedi. Tüm doğumlar sezaryen ile gerçekleştirildi. Bunların bazılarında obstetrik nedenler bulunurken bazılarında da vajinal doğum esnasında bebeğe bulaş olabileceği korkusu nedeniyle sezaryen yapılmıştı. Preterm doğan 4 bebeğin 2 tanesi 2500 gram altındaydı. Preterm doğumlarda obstetrik bir neden bulunmaktaydı ve bu doğumlar enfeksiyon ile ilişkilendirilemedi. Preeklampitik anneden doğan bir prematüre bebek 1880 gram ağırlığındaydı. Altı bebekte, amnion sıvısı, anne sütü, umbilikal kordon kanı ve yenidoğan boğaz sürüntüsünde COVID-19 bakıldı ve hepsi negatif olarak bulundu.

Lui ve ark, 3. trimesterde enfekte olmuş 3 gebenin sonucunu bildirmişlerdir. (63) Bu kadınlar 30-34 yaş arasında idi. Bir kadın, hastaneye geldiği anda ateşliydi ve akciğerlerinde yaygın infiltrasyon saptanmıştı. Bu kadında bakılan orofarengal ve rektal sürüntü örneklerinde COVID-19 pozitif iken, anne sütü, vajinal mukus ve plasenta örnekleri negatif idi. Bebekten alınan örneklerde de virüs saptanmadı. İkinci gebe de 37. Haftada ateş ve yaygın pulmoner infiltrasyonlar gözlemlendi ve boğaz sürüntüsünde COVID 19 saptandı. Sezaryen ile 38 haftalık olarak doğurtulan bebekte COVID 19 negatif olduğu gibi herhangi bir klinik bulgu da saptanmadı. Üçüncü gebe de ateş ve akciğer bulguları ile başvurup COVID 19 pozitif olmasına rağmen yenidoğanda herhangi bir bulgu veya kültürlerinde üreme saptanmadı.

Zhu ve ark, 9 gebeden doğan 10 bebeğe ait sonuçları yayınlamışlardır.(64) 25-35 yaş arasındaki kadınlarda semptomların ortaya çıkışı ile doğum arasında geçen süre 1-6 gün arasında idi. 8 kadının COVID-19 testi pozitif iken, ikiz bebek sahibi olan kadının testi negatif çıkmasına rağmen, yaygın akciğer infiltrasyonları olması, ateşinin bulunması ve semptomları açıklayabilecek başka bir neden bulunamaması nedeniyle bu kadın da pozitif olarak kabul edilmişti. Altı bebekte fetal distres, 3 bebekte erken membran rüptürü, birer

bebekte oligohidramnios ve polihidramnios, 2 bebekte umbilikal kordon anomalileri mevcuttu. Ultrasonografi bulguları tüm bebeklerde normaldi. Yedi annede sezaryen ile doğum gerçekleşirken 2 anne spontan vajinal yol ile doğum yapmıştı. 6 bebek prematüre iken 4 bebek miadında idi. Altı bebekte solunum sıkıntısı, 2 bebekte ateş ve 1 bebekte taşikardi, 4 bebekte gastrik kanama, beslenme intoleransı, 7 bebekte solunum sıkıntısı, 2 bebekte trombositopeni saptandı. Bir prematüre bebekte mekanik ventilasyon gereksinimi doğdu ve bu bebek 9 günlük iken multipl organ yetersizliği, dissemine intravasküler koagülasyon ve refrakter şok nedeniyle kaybedildi. Tüm bebeklerden alınan COVID-19 testleri negatif bulundu. Anne ölümü saptanmadı.

Wang ve ark. nın bildirdiği bir vakada ise 30 haftalık müracaat eden bir gebenin ilk bakılan COVID testi negatif çıkmasına rağmen akciğer bulgularının devam etmesi üzerine 4 gün sonra bakılan COVID testi pozitif çıkmıştı.(65) Bebek hareketlerinin azaldığının gözlenmesi üzerine 30 haftalık iken sezaryen ile bebek doğurtuldu. 1830 gram olarak doğan bebeğin Apgar skorları iyi iken plasenta, amnion sıvısı, umbilikal kordon, mide suyu ve boğaz sürüntüsü kültürleri negatif idi. 9 gün sonra boğaz kültürü de negatif sonuçlandı.

Zhang ve ark, COVID-19 enfeksiyonu olan 16 kadının ile gebe olmayan 45 kadını karşılaştırmıştır. (66) Gebe kadınların ortalama doğum zamanı 35 5/7 hafta ile 41 hafta arasındaydı. Her iki grup kadın arasında gravida, parita, doğumdaki gestasyon yaşı, bebeğin doğum tartısı ve kan kaybı açısından bir fark yoktu. COVID-19 pozitif olan 16 kadının 3'ünü öksürük, nefes darlığı, göğüs sıkışması ve ishal şikâyeti mevcuttu. Bir kadında pnömoni tespit edildi. Tüm kadınlar sezaryen ile doğum yaptı. Her iki grup arasında ağır preeklampsi, gestasyonel diyabet, erken membran rüptürü, fetal distres, mekonyumlu amniyon sıvısı, prematüre doğum, neonatal asfiksi açısından bir fark yoktu. Bu grupta incelenebilen 10 bebekte de COVID-19 negatif idi. Üç bebekte görülen bakteriyel pnömoni tedavi sonrası gerilemişti. Taburculuk sonrası bebeklerin hiçbirinde komplikasyon gözlenmedi.

Bir diğer bebek ise, 55 günlük iken burun akıntısı ve kuru öksürük ile başvuran bir kız bebektir. (67) Bu bebeğin Wuhan'lı amcası ve yengesinin bulunduğu bir toplantıya götürüldüğü, anne ve babasının da

COVID-19 pozitif olduğu ortaya çıkmıştır. Bebekten alınan nazofaringeal sürüntüde de PCR ile COVID-19 pozitif bulunmuştur. Fizik muayenede, hafif boğaz kızarıklığı dışında bebekte bulgu bulunmamış ancak akciğer BT'sinde buzlu cam görüntüsü ve yama tarzı infiltrasyonlar gözlenmiştir. Karaciğer fonksiyon testlerinde hafif yükselme, myokard enzimlerinde hafif yükselme, lenfosit, trombosit, CD8-Tlenfosit ve serum IgM düzeylerinde hafif yükselme saptanmıştır. Diğer laboratuvar testleri normal bulunmuştur. İzole edilen hastaya ampirik olarak inhale interferon α -1b, (15 μ g, günde 2 kez), amoksilin klavulanat (30 mg/kg, IV, günde 3 kez), redükte glutatyon, ursodeoksikolik asit ve geleneksel Çin ilaçlarından olan lotus çiçeği kullanılmıştır. Hastalığın 7-11. günlerinde semptomlar daha da ağırlaşmış, prodüktif öksürük, taşikardi, oksijen saturasyonunda düşme ve laktik asitte yükselme saptanmıştır. Bu nedenle hastaya nazal kanül ile oksijen tedavisi, sık aspirasyon ve ambroxol uygulanmıştır. İkinci akciğer BT'sinde pnömoninin daha da ilerlediği gözlenmiştir. Troponin yükselmesi nedeniyle kalbi korumak amacıyla IV sodyum kreatin fosfat tedavisi verilmiştir. 11. Günde alınan dışkı örneğinde PCR pozitif çıkmıştır. 12. günden sonra bebeğin semptomları yavaş yavaş düzelmeye başlamış, hastane yatışının 10. gününde tedavileri kesilmiş ancak rektal kültürünün halen pozitif olması nedeniyle birkaç gün daha hastanede izolasyon önlemleri altında hasta tutulmuştur. Hastanın COVID-19 temaslarının bulunması ve kültürlerinde üreme olması, gözlenen kardiyak ve hepatik patolojilerin de virüse bağlı olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca periferik kanda CD8 T hücreleri ile serum IgM düzeylerinin yükselmesi, akut enfeksiyon esnasında hem hücre sel hem de humoral immün sistemin aktive olduğunu göstermektedir. COVID-19 enfeksiyonunda T-helper 2 hücre yanıtının arttığının gösterilmesi, bu kanıyı güçlendirmektedir. (68). Bebeğin hastalığın 7. Gününden sonra giderek kötüleşmesi, erişkinlerdeki hastalık tablosuna benzerlik göstermektedir. (69, 70). Bebeğin annesinin sütünde 3 kez yapılan virüs analizi negatif çıkmıştır. Ancak gastrointestinal semptomları olmamasına rağmen hem bebekte hem de annesinde fekal kültürlerin pozitif olması, hastalığın fekal-oral yolla da bulaşabileceğini düşündürmektedir. Özellikle hastalığın iyileşme fazında bebeğin akciğer sekresyonlarını yutmasının fekal bulaşa yol

açacağı ve virüsün gastrointestinal eliminasyonunun zaman alabileceği kabul edilebilir.

Chen ve ark, 3. trimesterde enfekte olan 4 annenin bebeğine ait sonuçları bildirmişlerdir (71). Bebeklerin üçü sezaryen ile doğmuş, biri acil olarak vajinal doğurtulmuştur. Hepsinin de annesi semptomatik olan bebeklerin üçünün boğaz sürüntü örnekleri negatif çıkmış, bir anne ise bebeğine test yapılmasına izin vermemiştir. Bu bebekler doğumdan hemen sonra annelerinden ayrılmış ve formula mama ile beslenmişlerdir. Bir bebekte makulopapüler, bir diğer bebekte ise miliar kırmızı papüler döküntü gözlenmiş ancak bunlar 10 gün içinde kendiliğinden geçmiştir. Bu döküntülerin enfeksiyonla ilişkisi kurulamamıştır. Bir bebekte yenidoğanın geçici taşipnesi gelişmiş ve 3 günlük nazal CPAP tedavisi sonrası düzelmiştir.

Psikolojik destek

Klinik semptomu olan bebekler ileri takip ve tedavi için yenidoğan yoğun bakım ünitesine transfer edilir. Anneler bebeklerinden ayrı kaldıkları için psikolojik stres ve endişe yaşayabilirler. Bu nedenle psikologlardan veya sosyal hizmet uzmanlarından destek alınması yerinde olur.

Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde enfekte bir hasta olduğu zaman sağlık çalışanlarında da büyük bir stres ortaya çıkacaktır. Yoğun çalışma temposu, malzeme eksikliği, hastaların kötü seyretmesi ve diğer olumsuzluklar bu stresi artıracaktır. Bu dönemde sağlık personelinin psikolojik olarak desteklenmesi büyük önem taşımaktadır.

SONUÇ

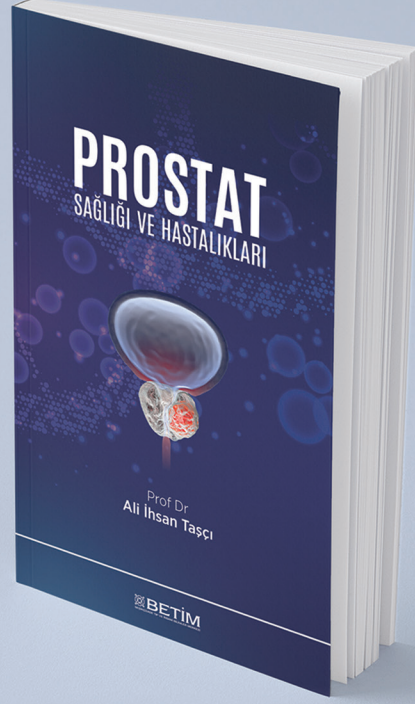
COVID-19 pandemisi, yenidoğanlar dahil tüm bireyler için tehlike oluşturmaktadır. Bu salgındaki yaklaşım biçimleri, eski salgınlardan öğrenilenlerle birlikte yeni öğrenilen bilgilerle beraber dinamik şekilde değişmektedir. Kesin tanı yöntemi olarak RT-PCR önerilmekle birlikte, erişkinlerde yapılan retrospektif bir çalışmada sensitivitesinin % 71 çıkması, çocuklarda da dikkatli davranmak gerektiğini açığa çıkarmaktadır (72). Sağlık çalışanlarının da kendilerini sürekli olarak geliştirmeleri ve bilgilerini güncellemeleri büyük önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. *JAMA* 2020 (epub ahead of print)
2. Lu Q, Shi Y. Coronavirus disease (COVID-19) and neonate: what the neonatologist need to know. *J Med Virol* 2020; 1-4
3. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Krüger N, Müller M, Drosten C, Pöhlmann S. The novel coronavirus 2019 (2019-nCoV) uses the SARS-coronavirus receptor 2 ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 for entry into target cells. *BioRxiv* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.01.31.929042>
4. Zhang Q, Cong M, Wang N et al. Association of angiotensin converting enzyme 2 gene polymorphism and enzymatic activity with essential hypertension in different gender: a case-control study. *Medicine* 2018; 97(42): e12917
5. Zhao Y, Zhano Z, Wang Y, Zohu Y, Ma Y, Zuo W. Single cell RNA expression profiling of ACE2 the putative receptor of Wuhan 2019nCoV. *bioRxiv*. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.01.26.91998510>
6. Huynh J, Li S, Yount B, et al. Evidence supporting a zoonotic origin of human coronavirus strain NL63. *J Virol*. 2012;86:12816–12825.
7. Vijgen L, Keyaerts E, Moes E et al. Complete genomic sequence of human coronavirus OC43: molecular clock analysis suggests a relatively recent zoonotic coronavirus transmission event. *J Virol* 2005; 79: 1595-1604
8. Shi Z, Hu Z. A review of studies on animal reservoirs of the SARS coronavirus. *Virus Res* 2008; 133: 74-87
9. Chan JF, Yuan S, Kok KH et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person to person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* 2020; 395: 514-523
10. Wu JT, Leung K, Leung GM. Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuhan, China: a modelling study. *Lancet* 2020; 395: 689-697
11. Chowell G, Abdirizak F, Lee S et al. Transmission characteristics of MERS and SARS in the healthcare setting: a comparative study. *BMC Med* 2015; 13: 210
12. Leung GM, Hedley AJ, Ho LM et al. The epidemiology of severe acute respiratory syndrome in the 2003 Hong Kong epidemic: an analysis of all 1755 patients. *Ann Intern Med* 2004; 141: 662-673
13. <https://www.worldometers.info/coronavirus/#countries>
14. Vabret A, Mourez T, Gouarin S et al. An outbreak of coronavirus OC43 respiratory infection in Normandy, France. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 985-989
15. Gaunt ER, Hardie A, Claas EC et al. Epidemiology and clinical presentations of the four human coronaviruses 229E, HKU1, NL63, and OC43 detected over 3 years using a novel multiplex real time PCR method. *J Clin Microbiol* 2010; 48: 2940-2947
16. Lina B, Valette M, Foray S et al. Surveillance of community acquired viral infections due to respiratory viruses in Rhone-Alpes (France) during winter 1994 to 1995. *J Clin Microbiol* 1996; 34: 3007-3011
17. Zhang SF, Tuo JL, Huang XB et al. Epidemiology characteristics of human coronaviruses in patients with respiratory infection symptoms and phylogenetic analysis of HCoV-OC43 during 2010-2015 in Guangzhou. *PLoS One* 2018; 13: e0191789
18. Davis BM, Foxman B, Monto AS et al. Human coronaviruses and other respiratory infections in young adults on a university campus: prevalence, symptoms, and shedding. *Infuenza Other Respir Viruses* 2018; 12: 582-590
19. Zhang W, Du RH, Li B et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbes Infect* 2020; 9(1): 386-389
20. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q et al. The incubation period of 2019-nCoV from publicly reported confirmed cases: estimation and application. *Med rxiv* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.02.02.20020016>
21. Lu X, Zhang L, Du H. Et al. SARS-CoV infection in children (letter). *N Engl J Med* doi: 10.1056/NEJMc2005073
22. Wang XF, Yuan J, Zheng YJ et al. [Clinical and epidemiological characteristics of 34 children with 2019 novel coronavirus infection in Shenzhen]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2020; 58: E008 (In Chinese)
23. Virlogeux V, Fang VJ, Park M et al. Comparison of incubation period distribution of human infections with MERS-CoV in South Korea and Saudi Arabia. *Sci Rep* 2016; 6: 35839
24. Wei M, Yuan J, Liu Y et al. Novel coronavirus infection in hospitalized infants under 1 year of age in China. *JAMA* 2020 (Epub ahead of print)
25. Hon KL, Leung CW, Cheng WT et al. Clinical presentations and outcome of severe acute respiratory syndrome in children. *Lancet* 2003; 361: 1701-1703
26. The Society of Pediatrics of Hubei Medical Association, The Society of Pediatrics of Wuhan Medical Association, Hubei Pediatric Medical Quality Control Center.

- Suggestions on the diagnosis and treatment of novel coronavirus infection in children in Hubei province (trial version 1). *CJCP*. 2020;22:96–9 (in Chinese)
27. Shen K, Yang Y, Wang T et al. Diagnosis, treatment and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement. *World J Pediatrics* 2020. <https://doi.org/10.1007/s12519-020-00343-7>
 28. Cao Q, Chen YC, Chen CL, Chiu CH. SARS-CoV-1 infection in children: transmission Dynamics and clinical characteristics. *J Formosan Med Assoc* 2020; 119: 670-673.
 29. Li ZZ, Shen KL, Wei XM et al. Clinical analysis of pediatric SARS cases in Beijing. *Chin J Pediatr* 2003; 41: 574-7 (in Chinese).
 30. Thabet F, Chebab M, Bafaqih H, Al MS. Middle East respiratory syndrome coronavirus in children. *Saudi Med J* 2015; 36: 484-6
 31. Gottfredsson M. The Spanish flu in Iceland 1918. Lessons in medicine and history. *Laeknabladid* 2008; 94: 737-45 (in Icelandic).
 32. Wong SF, Chow KM, Leung TN et al. Pregnancy and Perinatal outcomes of women with severe acute respiratory syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 292-297
 33. Schwartz DA, Graham AL. Potential maternal and infant outcomes from Coronavirus 2019-nCoV (SARS-CoV-1) infecting pregnant women: Lessons from SARS MERS, and other human coronavirus infections. *Viruses* 2020; 12: 194
 34. Xu Z, Shi L, Wang Y et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome *The Lancet Resp Med* 2020. Doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X)
 35. Zhang I, Jiang Y, Wei M et al. Analysis of pregnancy outcomes in pregnant women with COVID-10 in Hubei Province *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2020; 55(0)E009 (in Chinese)
 36. Wong SF, Chow KM, Leung TN et al. Pregnancy and Perinatal outcomes of women with severe acute respiratory syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191(1): 292-297
 37. National Health Commission of the People's Republic of China. Transcript of Press Conference on Feb 7, 2020. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/s3574/202002/5bc099fc9144445297e8776838e57ddcshtml>
 38. Lam CM, Wong SF, Leung TN et al. A case controlled study comparing clinical course and outcomes of pregnant and non pregnant women with severe acute respiratory syndrome. *BJOG* 2004; 111: 771-774
 39. Shek CC, Ng PC, Fung GPG et al. Infants born to mothers with severe acute respiratory syndrome *Pediatrics* 2003; 112: e254-e256
 40. Lu R, Zhao X, Li J et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020; Published online Jan. 30, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8)
 41. World Health Organization. Report of the WHO_China joint mission on coronavirus Disease 2019 (COVID-19). <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-jointmission-on-covid-19-final-report.pdf>
 42. National Health Commission of the People's Republic of China. Notice on strengthening maternal disease treatment and safe midwifery during the prevention and control of new coronavirus pneumonia. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202002/4f80657b346e4d6ba76e2cf3888c630.shtml> (accessed Feb 8, 2020).
 43. Chen H, Guo J, Wang C et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet* Published online Feb 12, 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30360-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30360-3)
 44. Bouthry E, Picone O, Hamdi G et al. Rubella and pregnancy: diagnosis, management and outcomes. *Prenat Diagn* 2014; 34: 1246-53
 45. National Health Commission of People's Republic of China. Diagnosis and treatment of pneumonia caused by novel coronavirus (trial version 4). <https://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202001/4294563ed35b43209b31739bd0785e67/files/7a9309111267475a99d4306962c8bf78.pdf>. Access 28 Feb 2020.
 46. Fang F, Luo XP. Facing the pandemic of 2019 novel coronavirus infections: the pediatric perspectives. *Chin J Pediatr* 2020; 58: 81-5
 47. Li AM, Ng PC. Severe Acute respiratory syndrome (SARS) in neonates and children. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* ed. 2005; 90: F461-5
 48. Cai JH, Wang XS, Ge YL et al. First case of 2019 novel coronavirus infection in children in Shanghai. *Chin J Periatr* 2020; 58: E002
 49. Wang L, Shi Y, Xiao T et al. Chinese expert consensus on the Perinatal and neonatal management for the prevention and control of the 2019 novel coronavirus infection (first edition). *Ann Transl Med* 2020; 8(3): 47
 50. Diagnosis and management plan of pneumonia with new coronavirus infection (trial version 4). Beijing: National Health and Health Commission, 2020
 51. Wang J, Qi H, Bao L et al. A contingency plan for the management of the 2019 novel coronavirus outbreak in neonatal intensive care units. www.thelancet.com/child

- adolescent Published online February 7, 2020 [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30040-7](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30040-7)
52. T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Çocuk Hasta yönetimi ve Tedavisi. Güncelleme tarihi: 23.03.2020
 53. Zhou Y, Hou Y, Shen J et al. Network based drug repurposing for human coronavirus. MedRxiv. <https://doi.org/10.1101/2020.02.03.200220263>
 54. Academy of Breastfeeding Medicine Statement on coronavirus 2019 (COVID-19). Academy of Breastfeeding Medicine. Erişim: <https://www.bfmed.org/abm-statemnt-coronavirus>. 20.03.2020
 55. Centers for Disease Control. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prepare/pregnancy-breastfeeding>. Erişim: 21.03.2020
 56. Gökçay G, Keskindemirci G. Anne sütü ve COVID-19. İst Tıp Fak Derg 2020. DOI: 10.26650/İÜİTFD.2020.0025
 57. Ma XL, Chen Z, Zhu JJ et al. Management strategies of neonatal jaundice during the coronavirus disease 2019 outbreak. World J Pediatrics <https://doi.org/10.1007/s12519-020-00347-3>
 58. Union of European Neonatal and Perinatal Societies. Breastfeeding and SARS-CoV Infection. 28 February 2020 <https://www.uenps.eu/2020/03/16/sars-cov-2-infection-sin-recommendations-endorsed-by-uenps/> Erişim: 24.03.2020
 59. Qiao J. What are the risks of COVID-19 infection in pregnant women? [Published online ahead of print February 12, 2020]. *The Lancet*. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30365-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30365-2) Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30365-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30365-2/fulltext) (accessed 26 February 2020).
 60. Schwartz DA. COVID-19, SARS-CoV-2 and pregnancy: Does the past predict the present? *ContagionLive*. 28 February 2020. Available from: <https://www.contagion-live.com/news/covid19-sarscov2-and-pregnancy-does-the-past-predict-the-present> (erişim: 1 Mart 2020)
 61. Zeng LK, Tao XW, Yuan WH, Wang J, Liu X, Liu ZS. First case of neonate infected with novel coronavirus pneumonia in China. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2020;58:E009 [Article in Chinese].
 62. 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 [Published online ahead of print February 12, 2020]. *The Lancet*. 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30360-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30360-3).
 63. Liu W, Wang Q, Zhang Q, Chen L, Chen J, Zhang B. et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) during pregnancy: A case series. *Preprints* 2020;2020020373. Available from: <https://www.preprints.org/manuscript/202002.0373/v1> (accessed 28 February 2020).
 64. Zhu H, Wang L, Fang C, et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Transl Pediatr*. 2020;9(1):51-60. doi: 10.21037/tp.2020.02.06. Available from: <http://tp.amegroups.com/article/view/35919/28274> (accessed 1 March 2020).
 65. Wang X, Zhou Z, Zhang J, Zhu F, Tang Y, Shen X. A Case of 2019 novel coronavirus in a pregnant woman with preterm delivery [Published online ahead of print February 28, 2020]. *Clin Infect Dis*. 2020.
 66. Zhang I, Jiang Y, Wei M, Cheng BH, Zhou XC, Li J, et al. [Analysis of the Pregnancy Outcomes in Pregnant Women With COVID-19 in Hubei Province]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2020;55(0), E009. Available from: <http://rs.yiigle.com/yufabiao/1184338.htm> (accessed and translated 12 March 2020).
 67. Cui Y, Tian M, Huang D et al. A 55 day old female infant infected with COVID19: presenting with pneumonia, liver injury and heart damage. *J Infect Dis* 2020 March 17 (online ahead of print).
 68. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; published online Jan 24. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
 69. Dawei Wang, Bo Hu, Chang Hu, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020 ; published online February 7, 2020. doi:10.1001/jama.2020.1585.
 70. Michelle L. Holshue, Chas DeBolt, Scott Lindquist, et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *The New England Journal of Medicine* 2020; published on January 31, 2020, at NEJM.org. DOI: 10.1056/NEJMoa2001191.
 71. Chen Y, Peng H, Wang L. Infants born to mothers with a new coronavirus (COVID-19). *Front Pediatr* 2020, 8: published 16 March 2020, doi: 10.3389/fped.2020.00104
 72. Fang Y, Zhang H, Xie J et al. Sensitivity of chest CT for COVID-19: comparison to RT-PCR. *Radiology* 2020; 19: 200432. DOI: 10.1148/radiol.20202004325



PROSTAT SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

Prof Dr
Ali İhsan Taşçı

Bazen gençlerde, daha sıklıkla da yaşlanma ile birlikte, erkeklerin birçoğunda prostat ve idrar yolları ile ilgili hastalıklar görülebilmektedir. Prostat konusunda doğru bilgiye ulaşmak isteyenler için hazırlanmış bu kitapta; prostatın yapısı, fonksiyonları, hastalıkları, hastalıklardan korunma, alternatif ve tamamlayıcı tıp uygulamaları sade bir dille anlatılmaya çalışılmıştır.

BETİM KİTAPLIĞI

Bireysel, Profesyonel, Toplumsal, Bilimsel ve Siyasal Etiği Yeniden Sorgulatan COVID-19 Pandemisi

Ethics of Individual, Professional, Social, Scientific and Politic is Questioned By COVID-19 Pandemi

Öz

Covid-19 pandemisinde bilinmeyen bir virüse karşı hayatını tehlikeye atarak tanıyan ve eldeki olanaklarla tedavi etmeye çalışan hekimler, bulaşıcı hastalığı kontrol algoritmaları geliştiren yöneticiler, bilimsel çalışmaları ile aşı - ilaç geliştirmek için uğraşan bilim insanları olarak içinde yaşadığımız bu günlerde, ölümcül bir pandemi gerçeğiyle yüzleşirken, değer sistemimizi yeniden sorgulatan olaylar yaşıyoruz.

Anahtar Sözcükler: COVID-19 Pandemisi, Etik, Tıp Etiği, Biyoetik, Araştırma Etiği, Bulaşıcı Hastalıklar, Çevre Etiği

Abstract

The COVID-19 pandemic has shown the true guidance and trustworthiness of science and the scientific method. This pandemic has shocked humanity. It has also led us to reevaluate individual, professional, social, and political ethics. Thus, the pandemic has been both disruptive yet also informative.

Keywords: COVID-19 Pandemic, Ethics, Medical Ethics, Bioethics, Research Ethics, Infection Disease, Environmental Ethics

Nesrin Çobanoğlu

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı

Geliş/Received : 27.03.2020
Kabul/Accepted: 28.03.2020

DOI: 10.21673/anadoluklin.709891

Yazışma yazarı/Corresponding author

Nesrin Çobanoğlu

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı Başkanı
Dekanlık binası 5. Kat
Beşevler Ankara 06500
E-mail: nesrinc@gazi.edu.tr

ORCID

Nesrin Çobanoğlu: 0000-0001-5080-0987

COVID-19 PANDEMİSİ VE ETİK

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Başkanı Tedros Adhanom Ghebreyesus, “Gençler Yenilmez Değilsiniz! Sizler de hastalanabilir, haftalarca hastanede kalabilir ve ölebilirsiniz.” Başkana bu açıklamayı yaptıran, farklı ülkelerden bazı gençlerin corona partisi düzenlemesi ve yaşlıları ölümcül etkileyen bu hastalığı ve olası sonuçlarını pek umursamayan davranışlar sergilemeleriydi. Kuşaklararası çatışmanın sağlık açısından risk oluşturan farklı bir dışavurumuna WHO Başkanı etik açıdan kaygısını yansıtan bir çıkışla uyarıda bulunuyordu. Küresel bazda bir yanda bunlar yaşanırken, öte yanda sokağa çıkamayan yaşlılarımıza yardımcı olmak üzere apartman girişlerine numarasını yazan gençler vardı.

DSÖ Başkanı Ghebreyesus, corona virüsü salgınının durdurmanın tek yolunun küresel dayanışma olduğunu vurguladı. Twitter hesabından salgının en çok vurduğu İtalya’ya destek için gelen Kübalı doktorların görüntülerini paylaştı. Dayanışma vurgusu yapan WHO Başkanı, “Uluslararası dayanışma, sağlık çalışanları arasında dayanışma, hepimiz arasındaki dayanışma COVID-19 pandemisi salgınına durdurmanın tek yolu bu” ifadelerini kullandı.

Küresel olarak önemli bir enfeksiyon hastalığı ile karşı karşıya bulunuyoruz. Irk, dil, din ve cins ayrımı yapmadığı söylenen bir virüs var. Fakat yaş ayrımcılığı yapıyor. Bulaşma riski herkes için aynıken, öldürücü etkisi yaşla birlikte artış gösteriyor. Vakalar değerlendirildiğinde 70y üstü erkeklerin daha fazla öldüğü gibi bir sonuç belirdiği de görülüyor. Erkeklerin küresel olarak yaş ortalamasının kadınlardan düşük olduğu faktörünü de hesaba katmak gerekiyor.

Plastikte 48, çelikte 72, kartonda 24, bakırda 4 saat, havada da saatlerce kalabiliyor.¹ En güvenilir deneysel araştırmalardan birisinde yer alan bilgilere göre, yüzeylerde uzun süre yaşaması ve özellikle havada 3 saat asılı kalabileceği fikri bizi dehşete düşürüyor ama laboratuvar koşullarında yaratılan ince aerosol etkisinin, gerçek yaşamda karşılığını bulmayacağı ve damlacık yoluyla solunum yollarından bulaşan hastalığın oluşumuna yol açacak damlacıkların bu kadar ince aerosolda bulunan partiküller halinde olmayacağı, güneş, rüzgar ve ısı etkileri gibi faktörlerinde bu süreyi azaltacağı öngörülerini kısmen içimizi rahatlatıyor.

Siyasal etik, tüm toplumu etkileyen politik kararları alma sorumluluğu nedeniyle çok önemlidir.

Türkiye’de öncelikle oluşturulan Bilim Kurulu kararları ile uygulamaya aktarılan sağlık stratejisi çok iyi gidiyordu, Çin ile uçuşlar iptal edildi, İran ile sınırlar hemen kapatıldı. Bu dönemde, COVID-19 pandemisi ciddi bir tehdit olarak algılanırken, yurtdışına (umreye) gidenlere hala izin verilmesi, yanlış bir adım oldu kanısındayım ve devamında salgın başladıktan sonra yurtdışından dönenler ile umreden ilk dönenlerin zamanında zorunlu karantinaya alınmaması, evde karantina yönünde söz alınması ve özerkliğe saygı ve onun klinikte yansıması olan aydınlatılmış onam gereği 14 gün evde kalmayı kabul ettiklerine ilişkin onamlarını alarak, yeterince önlem alınmadan evlerine gönderilmeleri toplum sağlığı açısından riskli bir davranış olarak istenmeyen sonuçlar doğurdu. Önemli bir tıbbi etik ilke olan özerkliğe saygı ve aydınlatılmış onam kıymetli bir değerdir ama bulaşıcı hastalıkların kontrolü ile toplum sağlığı söz konusu olduğunda, öteki bireylerin yani toplumun yararı için bireyin özerkliği sınırlandırılabilir. Sonra yurtdışından gelen tüm gruplara 14 gün zorunlu karantina uygulaması başlatıldı. Üniversiteler ile ilköğretim ve lise düzeylerindeki okullar zamanında alınan kararlarla kapatıldı. Sonra tüm önlemler kamu yararı gereğiyle daha sertleştirildi. Toplu eylemlerin çoğu (askere uğurlama, cenaze, düğün...vb toplu törenler) engellendi ve hastalanmaya en yakın oldukları için önemli risk grubu olan 65y üstünün sokağa çıkması yasaklandı.

Çevre Etiği ve Biyoetik açısından baktığımızda, insanların kitlesel ölümüne yol açan virüs nedeniyle tüm dünyanın önceliklerini sorguladığı dönemde, hava kirliliğinin azalması, kentsel teması yoğun olan suların kirliliğinin azalması ve bu sularda yaşamın canlanması gibi çevre etiği açısından dikkat çeken ve düşündürülen(!) olumlu yansımalar yaşadık.

Görüldüğü gibi bilimin ve bilimsel yöntemin gerçek yol göstericiliğini ve güvenilirliğini yeniden test edip gördüğümüz bu kritik günlerde, küresel ölçekte bireysel, profesyonel, toplumsal ve siyasal etiğin yeniden gözden geçirilmesine yol açan eğitici bir süreç yaşıyoruz.

ETİK NEDİR?

Yunanca “ethos” sözcüğünden türetilen etik kavramı ahlak felsefesi olarak tanımlanabilir. Etik, insan eylemlerine ilişkin değerler felsefesi olarak ortaya çıkmıştır.

Etik, insan-insan ilişkilerinde açık uçlu sorulara “iyi-kötü” değerlendirmeleri ile yanıtlar bulmaya çalışır. Etik, ahlaki tutumların ardında yatan yargıları ele alarak, insanın bütün davranış ve eylemlerinin temelini araştırır. Çoğu zaman birbirlerinin yerlerine de kullanıldığı görülen etik ile ahlak arasında yakın bir ilişki bulunmakla birlikte etik, ahlak ve toplumca belirlenen ahlaki ilkelerin niteliğini sorgulayan felsefedir.

İyi ile kötü arasındaki ayrım, evrimsel süreçte mistisizme dayandırılarak Tanrı'nın ve onun yarattığı doğal düzeni temsil etmiş, daha sonra yerini, daha iyi bir dünya ve evrene sahip olma yolunda birey ve toplumsal davranış biçimlerini sorgulayan bir etik anlayışa bırakmıştır. Etik değerler, eskiden metafizik kavramlarla temellendirilirken, günümüzde insanların daha iyi yaşamalarını ve dünyanın bir bütün olarak ileriye gitmesini sağlamaya yönelik kavramlarla temellendirilmelidir. Geçmişte değerler felsefesi dar bir mekanda, dar bir zaman diliminde oluşan ikilemleri irdelerken, teknolojideki sınırsız ve hızlı gelişmenin yansımaları günümüzde, gelecek kuşaklar ve evren kavramları da ikilemlerde belirleyen olarak önem kazanmıştır. Etik genel olarak, her konuyla ilgili normların yapısına ilişkin düşünceler oluşturur, değerlendirmeler yapar. Yeni ortaya çıkan sorunsala ilişkin çözüm önerileri oluşturur, tartışır. Etik, genellikle bilimin ve hukukun yolunu açan bir nitelik de taşımaktadır.²

Sürdürülebilirliğin sağlanmasına yönelik etik yaklaşımlar çerçevesinde uygulamalı etik, insanların ekosistem ve insan sağlığı ile tekrar bütünleşmesini sağlayacak sürdürülebilir bir toplum oluşturmaya yönelik yönlendirici fikirler olarak karşımıza çıkmaktadır.³ Bir toplulukta ya da örgütte uygulamalı etik, yani siyasal etik örüntüsel ilişkilerde nedensellik ilkesiyle etkileşim sonucu, işin haklar ve sorumluluklar temelinde “nasıl” yapılacağına ait kararların alınması, bu kararlar doğrultusunda eylemde bulunulmasıyla olanaklıdır.

Uygulamalı etik kavramında, olay-olgu ayırımı yer verilmelidir. Bir zaman çizgisi üzerinde karşılaştığımız tikel eylemler “olay”ı, bu tikel eylemlerin zaman çizgisi üzerinde süregelmeleri de “olgu” kavramını ortaya çıkarmaktadır. Bulaşıcı hastalıklar bağlamında COVID-19 olgusu hakkında bildiklerimizle, COVID-19 hastalarını tek bir bireyi tedavi ederken bir olayı çözmeye çalışıyoruz.

Etigin öğretilebilir bir bilgi niteliğinde olup, olmadığına ilişkin görüşlerin felsefe alanında tartışması sürerken, evrensel olarak meslek etiği ilkelerinin olması ve mesleğin uygulayıcıları tarafından benimsenmesi kabul görmektedir. “Etiksiz bilim boştur, bilimsiz etik kördür”⁴ **Etigin doğası gereği, günlük yaşama yansıyan eylemlerimizin etik niteliği açısından göz önüne alınacak ölçütler arasında “olasılıklar”** vardır. İyi ya da kötü eylemlerimizin yaşantı biçimine yansıdığı olasılıklar mevcuttur ve kişi bu olasılıklardan birini tercih eder. Söz konusu tercihte, H. Reichenbach'ın da vurguladığı gibi; nasıl davranmamız gerektiği konusunda kendi istencimizin sesine kulak vermek ve diğer insanlarla uyum içine girmeye çalışmak gerekmektedir; dünyada bireyin koyduğu amaç ve anlamdan daha fazlası yoktur.⁵

TIP ETİĞİ VE PROFESYONEL ETİK AÇISINDAN ÖLÜMCÜL OLABİLEN BULAŞICI HASTALIKLAR

Tıp etiği, uygulamalı bilimsel bir etkinlik olan tıp alanında, hekimi uzmanlık bilgisi ışığında seçim yapmak zorunda bırakan ikilemlerin çözümüyle ilgilidir. Bu ikilemlerin çözümü, iyi bir uzmanlık bilgisi ve becerisinin yanısıra, değerler bilgisi ve sağlam bir değer sistemi ile mümkündür. Uygulamalı etikte olay-olgu ayırımı vardır. Tıp etiği, uygulamalı etiğin önemli bilgi ve beceri gerektiren alanlarından birisidir. Tıp alanında vakaları tedavi ederken, toplum sağlığını tehdit eden olayları yönetirken karşılaştığımız sorunları, olgusal düzeyde bilgilerimizle çözümleriz.

“Uluslararası halk sağlığı politikaları ve etik” kapsamında ele alınacak etik sorun kümelerinin “ne” olması gerektiğine ilişkin farklı görüşleri temsil eden etik tartışmalar yaşanmaktadır. İnfeksiyon hastalıklarının, “Uluslararası halk sağlığı politikaları ve etik” konusunun tam merkezinde bir sorun kümesi olduğu konusunda uzlaşılmaktadır. Bunun bütünsel yaklaşımla ele alındığında çevre etiği, gelir dağılımı dengesizliği gibi ekonomik problemler ya da sınırlı kaynakların doğru kullanımı gibi etik bakış açılarından farklı boyutlarda tartışılabileceği de açıktır.⁶ Salgınin yayılmaya başladığı ülkelerde hekimler, yaşamın son dönemine ilişkin zorlayıcı kararlar almak zorunda kalabilmektedir.⁷ Bu makalede toplum, hasta birey ve araştırmacı hekim bağlamında ortaya çıkacak etik ikilemler üzerinde duracağımızı belirterek sınırları çizmeliyiz.

Ölümcül bulaşıcı hastalıkların toplumsal yaşamı tehdit eden en korkutucu felaket olduğu tıp ya da bilim tarihiyle sınırlı olmayıp, insanlık tarihi boyunca gözlenmiştir. Doğal afetler ya da savaşlar belli coğrafik bölgelerle sınırlı kalırken, bulaşıcı hastalıklar sınır dinlemeden her dönemde tüm insanlığı etkilemiş ve insanın olduğu her yerde etkisini göstermiştir.⁸ Veba bu konuda başı çeken hastalık olmuştur. Veba salgınları zaman zaman kitlesel ölümlere yol açan pandemiler ile insanlık tarihinde sarsıcı etkiler yaratmıştır. 14. yy da yaşanan salgın tüm dünya nüfusunu 1/4 oranında azaltmıştır. Bu ünlü veba salgınında birçok önemli kent nüfusunun neredeyse tamamen yok olup, yeniden oluştuğu yazılmaktadır.⁹

COVID-19 PANDEMİSİNDE ETİK

Bulaşıcı Hastalıklar ile ilgili olarak yapılacak araştırmalar etik açıdan tartışmaların doğmasına neden olmuştur. Burada **önemli etik ikilem yaratan konulardan birisi de tedavi etmekte ya da araştırma yapmakta olduğumuz hastanın aynı zaman da taşıyıcı olmasıdır.** Öncelikle evrensel tıp etiği ilkeleri olan özerkliğe saygı (aydınlatılmış onam aracılığıyla), zarar vermeme, yararlılık, adalet ve eşitlik, mahremiyet ilkesi her tür hekim hasta ilişkisinde geçerlidir.⁸

İnsanlık tarihinde bazı özel durumlarda, Nazi döneminde olduğu gibi, bulaşıcı hastalıkların tedavisine ilişkin süreçlerde ve bu konuda yapılan araştırmalarda hastalar üzerinde etik dışı uygulamalar yapılmıştır. Bazen hastalar, yıllarca hastalığına ilişkin tedavi gördüklerini sanmışlardır. Bu hastalar aslında sadece hastalığı ile ilgili gözlem altında tutulmaktaydı. Yani her hangi bir tedavi uygulanmamış ve sadece hastalığın prognozu gözlenmiştir. Bu tür etik dışı uygulamalar günümüzde kesinlikle kabul edilmemektedir. Bu konuda ABD de "**Tuskegee Araştırması**" yarattığı insanlık dışı araştırma uygulaması nedeniyle, araştırma etiğinin tekrar sorgulanmasına ve uluslararası düzeyde tıbbi araştırmaların nasıl yapılması gerektiğini düzenleyen yeni etik ilkeler geliştirilmesine yol açmıştır.

ABD'de Alabama, Macon Şehri'nde zenci erkeklerde sifilizin seyri ile beyaz erkeklerdeki seyri arasında farkı ortaya koymak gerekçesiyle 1932 yılında 412 zenci sifiliz hastası aydınlatılmış onamları elde edilmeden araştırmaya alınmıştır. 1891-1910 yıllarında

Norveçliler'in sifiliz ile ilgili çalışmalarla cıva tedavisi bulunmasına ve ABD'de bu tedavi bilinmesine karşın, araştırma kapsamındaki hastalara tedavisizlik sürdürülmüştür. Hükümet destekli olan bu çalışmada yer alan hastaların tedavi edildiklerini sanmaları için sadece aspirin ve vitamin gibi ilaçlar verilmiştir. Çeşitli testlere tabi tutulan hastaları Lomber Ponskiyonu'na ikna edebilmek için bu işleme "sırt tedavisi" adı verilmiş ve hastalara gerçek dışı bahanelerle 100 dolar verilmiştir. Otopsi incelemesine de gereksinim bulunduğu gerekçesiyle ölmelerine izin verilmiştir. Penisilin tedavisinin duyulması üzerine, hastaların bu talepleri penisilin dedikleri plasebo ilaçla karşılanmıştır. Hastaların bir başka yerde tedavi olmalarını engellemek amacıyla Halk Sağlığı Merkezi tarafından deneklerin isimleri diğer hastanelere dağıtılmıştır. 285 deneğin ölümü üzerine gazetelere haber olan çalışma, 1972'de Amerika Birleşik Devletleri Kongresi tarafından sonlandırılmıştır. Kongre'de araştırmayı yürüten zenci erkek hekim ve zenci hemşire yargılanmış ancak hiç kimse suçlu bulunmamıştır. Tuskegee Çalışması sonunda (1974) 127 kişi hayatta kalabilmiştir. Hayatta kalan bu hastalara tedavi sağlanmış ve 37.500 dolar tazminat ödenmiştir. Çalışmada hayatını kaybedenlerin mirasçılara ise 15.000 dolar verilmiştir. Kongre çalışmaları "çirkin ve tolere edilemez" olarak değerlendirmiş ve insanlar üzerinde yapılacak çalışmalarını denetlemek üzere Ulusal Araştırma Enstitüsü kurulmasına karar verilmiştir. 1997 yılında da Bill Clinton, Tuskegee Çalışması'nda denek olarak kullanılan hastalardan ve ailelerinden resmi özür dilemiştir.¹⁰ Bu etik açıdan kabul edilemez bir araştırma yöntemidir.

Örneğin AIDS gibi bir bulaşıcı hastalığın toplum sağlığı açısından dikkatle izlenmesi tıbbi bir gerekliliktir. Fakat bulaş yolları anlaşıldıktan ve hastalık çözümlendikten sonra hasta haklarının ve etik ilkelerin dikkatle gözetilerek tedavinin planlanması gereklidir. AIDS ortaya çıktığında Umumi Hıfzısıhha Kanunu'na (1930 tarihli) göre, bildiri zorunlu hastalıklar tek tek ismi sayılarak tanımlanmaktadır. AIDS 1980'li yıllarda ortaya çıktığında kanunda onunla ilgili bir düzenleme yoktu ama 1990'lı yıllarda bu konuda ilgili yasal düzenlemelere ek yapılarak AIDS bildiri zorunlu hastalık sayıldı ama damgalanmanın ve toplumsal önyargıların oldukça fazla yaşandığı bu hastalıkla ilgili bildirimlerde bireysel mahremiyeti koruyarak toplum

sağlığını korumak için önlemler alınmasına dikkat edildi. Bu durumda ülkemizde de olduğu gibi isimsiz şifreli bildirim uygun görülmektedir. Etik ve deontoloji açısından AIDS hastalığında önemli olan **hastanın değil, hastalığın izlenmesinin** temel amaç olduğunun unutulmamasıdır.

Bulaşıcı hastalık pandemilerinde, ortaya çıkan hastalıkla savaşa; hastalığı önlemek yani korunma, hastalara hangi düzen içinde nerede bakılacağı, hasta bireylerin tedavisi ve bu hastalıklarla ilgili yapılacak araştırmalar önemlidir. Bulaşıcı hastalıklarla savaş insanlık ve bu savaşta etik çok önemlidir. Etik tartışmalarının temelini bulaşıcı hastalıkların kontrolünü sağlama kısmı oluşturmaktadır. Toplum sağlığının tehlikeye girmesi söz konusudur. Burada bir bireyin (hasta birey), ilişkilerine sınırlamalar getirecek biçimde gözlem altına alınmasına ilişkin kararlarda özerk olması en öncelikli etik ilke değildir, çünkü burada toplum sağlığı söz konusudur. Yani zorunlu karantina uygulaması yapılması tıp etiği açısından kabul edilebilir bir uygulamadır. Toplumun hastalıktan adalet ve eşitlik ilkesi gereği, hakkaniyetle davranarak korunması gerekir. Adalet ilkesi gereği sınırlı kaynakların eşit ya da hakkaniyetle kullanılması son derece önemli bir değerdir. Bu arada hasta bireylerin hakları açısından mahremiyete saygı gösterilmeli, isimleri açıklanmamalıdır fakat hastalığın yayılmasının engellenmesi açısından hastalıkla ilgili epidemiyolojik verilerin kayıtları özenle tutulmalı ve hasta bireylerin tedavisi yanı sıra, takibi de özenle sürdürülmelidir.

Ölümcül olabilen virüslerle ortaya çıkan bulaşıcı hastalıklarda araştırmalar önemli etik sorumluluklar gerektirir.⁸ COVID-19 pandemisini yaratan etken, koronavirüs ailesinden, zarflı tek zincirli, pozitif polariteli, bir RNA virüsüdür. Coronavirüs ailesinden, zoonotik yeni bir virüstür. Bu nedenle, ilk kez 7 Ocak 2020'de tanımlanan bu yeni Coronavirüse (2019-nCoV) adı verildi. Böylece, önceden insanlarda hastalık yapmadığı için tanımlanmamış, bilinmeyen ama virulansı çok hızlı olan COVID-19 hastalığı ve bu hastalığın küresel ölçekte hızla yayılmasıyla DSÖ tarafından ilan edilen COVID-19 pandemisiyle yüzleştik. Hastalığın ilk tanısı bile oldukça karmaşık bir süreçle konuldu. Sonra etkeni yeni tanımlanan, önceden bilmediğimiz bu hastalığın tedavisi ile uğraşırken, hızla yayıldığını gördük, bulaş yolları tanımlanarak korunma yöntemlerini ge-

liştirmeye uğraşırken özellikle yaşlılarda yüksek ölüm oranlarıyla karşılaştık. Böylece, yayılımını önleyerek tedavi etmeye çalışırken bir yandan da araştırmalarımızı sürdürmek zorundaydık. Önleyici bir aşı ya da kesin tedavi edecek bir ilacı henüz bulamadık, araştırmalıyız. Bulaşıcı hastalıklarda araştırma yapmanın zorluklarının yanı sıra, bilinmeyen yeni bir hastalıktan etkilenmiş bireyleri tedavi edecek yöntemleri araştırmamız gerekiyor.

Küreselleşme ile ulaşım ve iletişim olanakları artmıştır. Küresel ulaşımın hızlanarak artması hastalığın hızlı yayılmasını artırmaktadır. Bununla birlikte iletişim olanakları da artmaktadır böylece, bireylerin bulaşıcı hastalıklardan korunma ve tedavileri konusunda da bilgilenecek daha duyarlı olmaları beklenmektedir. Bu duyarlılık COVID-19 hastalığı ve bulaş yolları hakkında bilgi verilerek, etkili iletişim araçları ile sağlanacak farkındalık ve sorumluluk duygularını etkileyecek halk eğitimi oluşturulmalı ve davranış biçimlerine yansıtılması sağlanmalıdır. Bulaşıcı hastalıklarda yayılımı etkileyen unsurlara ilişkin gözlemlerin yapılması, tıbbın o konuda gelişmesi açısından önemlidir. Hastalığın prognozu hakkında en iyi bilgi bu şekilde edinilmiş olunur. Bulaşıcı hastalıklarda hiçbir tedavi uygulamayarak sadece doğrudan gözlem yoluyla izlenmesi biçiminde, hastalığın seyrinin saptanması amacıyla araştırmalar yapılması uygun değildir. Bulaşıcı hastalıklarla ilgili tıbbi araştırmalarda, hastalığın sadece doğrudan gözlem yoluyla araştırılması sırasında halk sağlığının tehlikeye atılması da etik olarak uygun görülmemektedir.¹¹ Gözlem, tedavi ve araştırmalar salgın sırasında yerine göre ve hasta bireylerin sağlık hakkını engellemeden yürütülmelidir.

Salgınlarda yapılacak araştırmalarda hasta bireylerden araştırmaya katılması hakkında, ayrıntılı bir aydınlatılmış onam almak ve her aşamada onamın geri çekilmesinin mümkün olduğu ve bunun aldığı tedaviyi etkilemeyeceğini bilmesi önemli bir hasta hakkıdır. Araştırmaya katılmak konusunda hastanın özerkliğine saygı duymak koşulsuz gereklidir. Ama **tedavinin biçimi karantina uygulanmasını ya da toplum sağlığı açısından hastanın özerkliği ile çatışan başka önlemleri gerektirdiğinde, hastanın bireysel tedavi ve bakım alma hakkını kısıtlamadan, toplum sağlığını düşünmek zorundayız.**

Pandemilerde yapılan araştırma sırasında, hastanın kendi hastalığının doğal seyrinden kaynaklanan zararlar dışında, zarar görmemesi için uygun koşullar sağlanmaya çalışılmalıdır. Bu doğal seyri tedavi edecek bilinen kanıtlanmış tedavi seçenekleri mutlaka uygulanmalıdır. Hastalığın verdiği engellenemeyen zarar dışında, araştırma için toplum yararı gibi üstün bir değer için bile, bireyin fazladan zarar görmesine izin verilmeyeceği güvence altına alınmalıdır. Hastalığın tedavisi ile birleşik durumlarda tedavi aksatılmamalı, plasebo kullanımı kanıtlanmış tıbbi tedavinin alınmasını engelleyecek biçimde algılanmamalıdır.

Ayrıca yararlılık ilkesi açısından hekim kimliği-mizle her zamankinden farklı olarak iki konuyu düşünmeliyiz; birisi her zamanki gibi tedavi etmekte olduğumuz hastanın sağlığı, ikincisi ise toplum sağlığıdır. Araştırmamızda da birey-toplum ilişkisi açısından, bireyin tedavisini kesintisiz sürdürmeye çalışırken toplum sağlığını gözetecek önlemleri alma sorumluluğunu da taşıyarak **tedavileri sürdürmeye çalışmalı ve bilinmeyi çözmek için araştırmalarımızı da planlamalıyız.**

Hasta hakları açısından hem toplum sağlığı, hem de bireyin sağlığı söz konusudur. Burada hem toplumun sağlığının korunması, hem de hasta olan bireyin de yeniden sağlığına kavuşturulması önemlidir. Hastanın izole edilmesi gereklidir. Özerkliğe saygı ilkesinin bu durumda göz ardı edilmesi gerekir, yani hasta olan birey ya da riskli gruplar izole edilmek istemezse de bunun yapılması toplum sağlığı açısından şarttır. Ancak bu süreçte hastanın tedavisinin yapılması ve onunun da gözetilmesi gerekir. Hastaya, herkese sağlanan sağlık olanakları sağlanmalıdır. Sınırlı kaynakların kullanımı sırasında adalet ilkesi gereği hakkaniyete uyulmalıdır. Tıp alanında hekimlerin en zorlandıkları kararlarından birisi, sınırlı bir kaynağı kullanırken hekimin kimi seçeceğine karar vermek zorunda kalmasıdır. COVID-19 hızlı yayılan bir virütik hastalıktır. Toplumda yayılma hızı çok yüksek olursa ve hasta sayısı hızla artarak elimizdeki sağlık kapasitesinin üzerine çıkarsa, zor kararlar almak zorunda kalacağız. COVID-19 ve benzeri salgın hastalıklarda tanı kiti, solunum cihazı, iyi geldiği düşünülen etken maddeler ve hatta hekimin kendisi bile sınırlı kaynaklardır.

Ayrıca çağımızın bilimsel teknolojik gelişmeleriyle donanmış hekimlik bilgilerimizle, daha önceden

varolmayan hastalıklarda ortaya çıkan yeni özel durumlarda, COVID-19 gibi önceden bilmediğimiz bulaşıcı hastalıklarda, yeni karşılaştığımız etik ikilemlere özgün çözümler üretmek zorunda kalmaktayız. Bu nedenle sağlıkla ilgili uluslararası kuruluşların DSÖ, Dünya Hekimler Birliği (DHB), Birleşmiş Milletler Eğitim, Bilim ve Kültür Kurumu, UNESCO gibi) ya da yerel kurumsal otoritelerin oluşturduğu biyoetik düzenlemelerin belirli zaman dilimleriyle kendilerini sürekli yenilemeleri zorunludur. 1990'lerden günümüze yirminin üzerinde yeni ölümcül olabilen virus saptanmıştır. Bunlar bazen zoonotikvirüsler olabildiği gibi, kimi zaman yepyeni bir viral hastalık olarak tanımlanabilmektedir. Eskiden beri varolan infeksiyon hastalıklarının tedavi süreçlerinde de, bilimsel yenilikler olmaktadır. Yeni karşılaştığımız hastalıkların tedavisinde bulduğumuz araçlar, eski tedavi yöntemlerini de değiştirebilmektedir. Bu bağlamda konumuzla ilgili uluslararası ve ulusal biyoetik düzenlemelerde sürekli güncellenmelidir.

Tıbbi araştırmalarda etik kurallar önemli ve gereklidir. Bilimin doğası gereği yapısında var olan nesnellik ve dürüstlük ilkesi bilimsel etiğin temeli olmakla birlikte, tıp araştırmalarında insan denekler (daha doğru ve kapsamlı deyimle canlılar ama değersel olarak en üstte tutulan insanların tıpta araştırma konusu olması duyarlılığı çok artırmaktadır) üzerinde araştırma yapılıyor olması, insan hakları açısından önemli ikilemler yaratmaktadır. Bulaşıcı hastalıklarla ilgili tıbbi araştırmalarda bireyin değerinin yanı sıra, tüm toplumun etkileneceği sonuçlar doğurması nedeniyle araştırmalar daha titizlikle ve ek önlemler alınarak yapılmalıdır. Yarar-zarar dengesi bulaşıcı hastalıklarda tanı, tedavi ve araştırmanın her aşamasında çok iyi kurularak ve Kant'ın etik yaklaşımında benimsediği temel değerlerden olan "hiç bir insanın yaşamı araç olarak görülmez" gerçeğinden yola çıkılarak tıp araştırmalarında kurallar saptanabilir. Tıp araştırmalarında başlangıç noktası olan ve halen yeni durumlara göre biçimlenen etik değerlendirmelere temel oluşturan geleneksel tıp etiği ilkeleri yanında, tıp araştırmalarına yönelik daha detaylı etiksel ve hukuki düzenlemelerin yapıldığını görüyoruz.

Halen University of Southwestern (UTSW) Medical Center'da başında olduğu Çobanoğlu Laboratuvarı'nda¹² geliştirdiği algoritmik terapötik

onkoloji alanında çalışan Dr. Murat Can Çobanoğlu, son dönemdeki hızlı yayılan COVID-19 pandemisi nedeniyle dünyanın birçok yerindeki laboratuvarlar gibi, kanser çalışmalarını askıya alarak COVID-19'a yönelik ilaç araştırmaları çalışmasına yönelmiştir. 22 Mart 2020 akşamında aktardığı bir anekdot önemli diye düşünüyorum. Kendisinin algoritmik yöntemle önerdiği molekülü hemen insanda denemek isteyen ve “insanlar ölüyor, acele etmeliyiz!” diyen klinisyene söylediği “can kurtaralım derken can almama sorumluluğu taşıyoruz, bu nedenle önce laboratuvar sonuçlarını beklemeliyiz” sözünün her dönem anlamlı olduğunu düşünüyorum. Bulaşıcı hastalık pandemilerinde ve toplumun yüksek yararı için olsa bile bireylerin ön-görülebilir zarar görmesine izin veremeyiz.

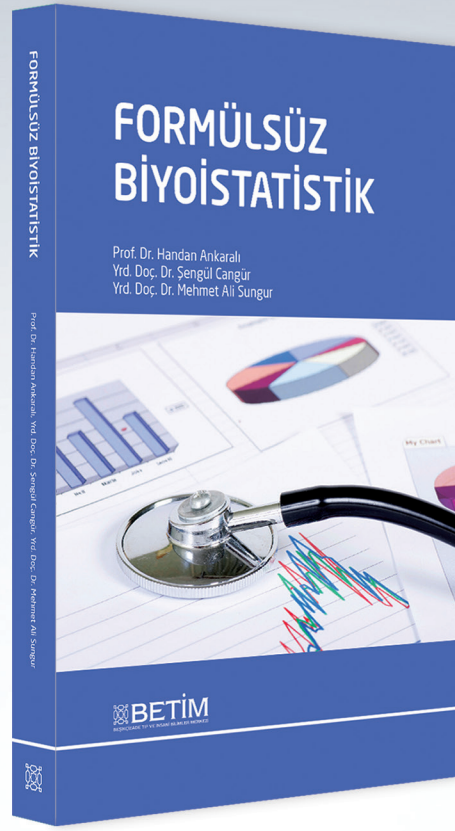
Hep Birlikte Başaracağız!

Hekimiyle, bilim insanıyla, politikacısıyla tüm toplumlara oluşturan bireylerin davranışlarındaki etiğin yaşadığımız süreci etkilediğini görüyoruz. Bireysel etikten, toplumsal etiğe...mesleki etikten siyasal etiğe...COVID-19 pandemisi bize değerlerimizi yeniden gözden geçirmek için bir fırsat sunuyor diye düşünüyorum. Biyoetik ve çevre etiği açısından yaşamın değerini ve kapitalist sistemin karlılığı dengelememiz gerektiğini, insan merkezli düşünerek oluşturduğumuz politikaların öteki yaşam formlarından soyutlanamayacağını anladık. Yarasalarda hastalık etkeni olan bir virüs, karıncayıyan bir ara konak (pangolin) ile insanda ölümcül olabilen bir hastalığa sebep olabiliyor. Uzaktaki bir insanı etkileyen bir hastalık kısa sürede küresel hale gelip, pandemiye dönüşebiliyor. Bu süreci atlatırken, tıp, hekimlik, tıbbi araştırmalar açısından yeni deneyimler kazanırken, insanlığın evrilmesi açısından da önemli bir değersel dönüşüm yaşayacağız.

Yaşadığımız küresel sorunu yine küresel ölçekte dayanışmayla aşabileceğimize inanıyorum.

KAYNAKLAR

1. Van Doremalen, N., Bushmaker, T., Morris, D. H. M. Phil. et. al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1, The NEJM, March 17, 2020 DOI: 10.1056/NEJMc2004973.
2. Çobanoğlu, N. Kuramsal ve Uygulamalı Tıp Etiği, Efil Yayınevi, 2009.
3. Albrecht A G, “Applied Ethics in Human and Ecosystem Health: The Potential of Ethics and an Ethic of Potentiality”. Ecosys Health 2001: 7 (4) 243 - 252
4. Des Jardins J R, “Environmental Ethics: an Introduction to Environmental Philosophy”, Wadsworth Publishing Company, 2nd ed. (çev. Ruşen Keleş), 1997.
5. Reichenbach H, Bilimsel Felsefenin Doğuşu, Remzi Yayınevi, 3. Basım, 2000.
6. Dawson A, International public health policy and ethics, Michael B. ed. 2008. . Bioethical Inq 2009; 6:251-253
7. BBC haber yazısı (2020) İtalya'da koronavirüs: Ölüm kararları vermek zorunda kalan doktorlar, 16.3.2020 tarihli yazı, <https://www.bbc.com/turkce/haberler-dunya-51896654>, erişim tarihi: 26.3.2020.
8. Çobanoğlu, N. Ölümcül Olabilen Bulaşıcı Hastalıklarla İlgili Tıbbi Araştırmalarda Etik, Sağlık Bilimlerinde Süreli Yayıncılık, Ed. Orhan Yılmaz, TÜBİTAK, Ulakbim, Ankara, 2009, s.29-38.
9. Aydın E, Dünya ve Türk Tıp Tarihi, Güneş Kitabevi, Ankara, 2006, s.96-97.
10. Ersoy N, “Yaşamın Sonuyla İlgili Etik Konular II, Ötenazi ve Yardımlı İntihar”, Ed: Demirhan, Erdemir A, Öncel Ö, Aksoy Ş, Nobel Tıp Kitapevleri, Çağdaş Tıp Etiği, 2003, s 358-389.
11. Porter, JDH, Ogden, J A, “Ethics of directly observed therapy for the control of infectious diseases” Bull Inst Pasteur. 1997;95:117-127
12. Cobanoglu Lab, <https://www.utsouthwestern.edu/labs/cobanoglu> erişim tarihi: 26.3.2020.



Formülsüz Biyoistatistik

Handan Ankaralı - Şengül Cangür - Mehmet Ali Sungur

Biyoistatistik yöntem ve prensiplerden yararlanırken önemli olan, doğru veriyi seçmek, doğru yerde kullanmak, doğru yöntemlerle değerlendirmek ve elde edilen sonuçları doğru bir şekilde sunmaktır. Bu bilgiler ışığında ve günümüz teknolojisi sayesinde elle çözüme neredeyse hiç ihtiyaç duyulmadığı gerçeğinden hareketle, bu kitapta yalın bir anlatım tekniği seçilmiş ve formül vermemek tercih edilmiştir. Bu anlatım tekniğiyle, biyoistatistik bilimi ve araçlarını, korkulacak bir bilim dalı olmaktan çıkarak sevilen ve ilgi duyulan bir bilim haline getirmek, ayrıca araştırmacıların temel düzeyde istatistik değerlendirmelerini yapabilecek donanımına sahip olmalarını sağlamak, en azından nerede yardım almaları gerektiği konusunda bilinç düzeylerini artırmak amaçlanmıştır.

BETİM KİTAPLIĞI

COVID-19 Enfeksiyonu ve Gebelik Üzerindeki Etkileri

COVID-19 Infection and Its Effects on Pregnancy

Öz

Çin'de aralık ayında görülen ve pandemi olarak ilan edilen COVID-19 enfeksiyonu ile ilgili her geçen gün morbidite ve mortalite oranları yükselmektedir. Salgın ile beraber gebelik süreciyle ilgili kaygılar da artmaktadır. COVID-19 pnömonisi geçiren gebeler ile genel popülasyonun klinik belirtileri benzerdir. Gebelerin solunum patojenlerine ve şiddetli pnömoniye karşı daha hassas olması ve yapılan çalışmalarda vaka sayılarının azlığı sebebi ile sürecin daha kontrollü sürdürülmesi gerekmektedir. Dünya sağlık örgütü tarafından önerilen Enfeksiyonu Önleme ve Kontrol (IPC) basamaklarının gebelerde olduğu gibi düşük, fetal kayıp, postpartum dönemdeki kadınlar ve bebek bakımını üstlenen kişiler tarafından da uygulanması gerektiği vurgulanmıştır. Yapılan çalışmalarda yeterli kanıtlar olmamakla beraber hastalığın anneden bebeğe geçişinin dikey bulaşla olduğu belirtilmiştir. Enfeksiyon veya şüphesi olan gebelerin doğumdan sonra en az 14 gün boyunca bebeği ile yakın temasının kesilmesi ve emzirmemesi önerilmektedir. Doğum şekli için tıbbi bir endikasyon yoksa vajinal yolla yapılabileceği belirtilmektedir.

Gebeler enfeksiyon sürecinde perinatoloji, yenidoğan ve yoğun bakım uzmanlarından oluşan multidisipliner bir yaklaşımla ele alınmalıdır. Ayrıca bu süreçte gebelere psikososyal desteğin sağlanması da çok önemlidir.

Anahtar Sözcükler: COVID-19, pandemi, gebelik, ağrı

Abstract

Morbidity and mortality rates are increasing day by day in relation to the COVID-19 infection seen in China in December and announced as a pandemic. Concerns about the pregnancy process increase with the epidemic. The clinical manifestations of the general population are similar to those of pregnant women who have had COVID-19 pneumonia. Because the pregnant women are more sensitive to respiratory pathogens and severe pneumonia, the process should be maintained in a more controlled manner due to the low number of cases. It was emphasized that the IPC measures proposed by the world health organization should be implemented by pregnant women, as well as those in abortus, fetal loss, postpartum period, and those who take care of the baby. Although there is not enough evidence in the studies conducted, it was stated that the transition of the disease from mother to baby is by vertical transmission. It is recommended that pregnant women with infection or suspicion should not be kept in close contact with their baby for at least 14 days after birth and not breastfeeding. It is stated that if there is no medical indication for delivery, it can be done vaginally.

Pregnant women should be handled with a multidisciplinary approach consisting of obstetric, perinatal, newborn and intensive care specialists during the infection process. Also, providing psychosocial support to pregnant women is very important in this process.

Keywords: COVID-19, pandemic, pregnancy,

**Handan Özcan¹, Ayşe Elkoca²,
Önay Yalçın³**

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ebelik Bölümü

² Gümüşhane Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, İlk ve Acil Yardım Programı

³ İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Emekli Öğretim Üyesi

Geliş/Received : 23.03.2020

Kabul/Accepted: 29.03.2020

DOI: 10.21673/anadoluklin.708151

Yazışma yazarı/Corresponding author

Handan Özcan

Mekteb-i Tıbbiye-i Şahane, Selimiye Mah.

Tıbbiye Cad. No: 38

34668 Üsküdar, İstanbul

E-mail: hndnozcn@hotmail.com

ORCID

Handan Özcan: 0000-0002-7131-1856

Ayşe Elkoca: 0000-0002-3936-4122

Önay Yalçın: 0000-0002-9655-8492

GİRİŞ

Aralık 2019'da Çin'in Hubei eyaletinin başkenti olan Wuhan'da başlayan enfeksiyon, COVID-19 (SARS-CoV2 Enfeksiyonu) olarak tanımlandı (1). COVID-19, Şiddetli Akut Solunum Sendromu (SARS) ve Orta Doğu Solunum Sendromuna (MERS) sebep olan virüsler ile aynı gruba aittir (2). Virüs ciddi akut solunum yolu enfeksiyonlarına sebep olmakta, asemptomatik, hafif yada şiddetli semptomatik olarak seyretmektedir (3). 30 Ocak 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ-WHO) tarafından, COVID-19 salgınının halk sağlığı açısından uluslararası endişe ve acil durum oluşturduğu, 21 Mart 2020 tarihinde yayınlanan bildirmede ise 283.000'den fazla vakanın olduğu ve 11.561'den fazla insanın yaşamını kaybettiği bildirildi (4, 5). Planlanan makalenin amacı son günlerde tüm dünya ülkelerini tehdit altına alan salgın hakkında kısaca bilgi vermek ve gebelik dönemindeki etkilerini incelemektir.

Etyolojisi: CoV'ler, zarflı, elektron mikroskobu altında taç benzeri görünümüne sahip, pozitif sarmallı RNA virüsleridir (6). Genomik karakterizasyonu, muhtemelen yarasaların ve kemirgenlerin alfaCoV ve betaCoV'lerin gen kaynaklı olduğunu göstermektedir. Bu grup virüs üyeleri, develer, sığırlar, kediler ve yarasalar da dahil olmak üzere farklı hayvan türlerinde solunum yolları, enterik, hepatik ve nörolojik hastalıklara neden olmaktadır. Bugüne kadar, insanları enfekte edebilen yedi CoV'si (HCoV) tanımlanmıştır. Tahminlere göre popülasyonun %2'sinin bir CoV'nin sağlıklı taşıyıcıları olduğu ve bu virüslerin akut solunum yolu enfeksiyonlarının yaklaşık %5-10'undan sorumlu oldukları belirtilmiştir (7).

Bulaşma: COVID-19 hastalığında ilk vaka Wuhan'ın Huanan Deniz Ürünleri Toptan Satış Pazarı'nda görülmesinden dolayı bulaşın ana kaynağının hayvanlardan insanlara geçtiği varsayılmıştır. Fakat sonrasında ortaya çıkan vakalarda ise bu pazarla herhangi bir maruziyet olmadığı görülmüştür. Bu nedenle virüsün insandan insana bulaştığı ve semptomatik kişilerin COVID-19 yayılımının asıl kaynağı olduğu sonucuna varılmıştır (8).

Grip ve rinovirüs de dahil olmak üzere diğer solunum patojenlerinde olduğu gibi, bulaşmanın öksürme ve hapşırmadan kaynaklanan solunum damlacıkları

ile gerçekleştiğine inanılmaktadır (9). SARS-CoV-2'nin Çin'de yayılmasına ilişkin verilerin analizlerine göre bulaşın yakın temas ve damlacık yolu ile olduğu saptanmıştır (10). Wuhan'daki ilk vakalarda kuluçka süresinin 3 ila 7 gün olduğu ve genellikle enfeksiyondan semptomlara kadar geçen en uzun sürenin 12.5 gün (% 95) olduğu belirtilmiştir (11).

Belirti ve bulgular: Hastalıkla ilgili ilk raporlardan biri olan Huang ve arkadaşlarının yaptıkları yayında (n=41) belirtilerin; ateş, halsizlik, kuru öksürük ve nefes darlığı olduğu ifade edilmiştir. Tüm olgularda göğüs bilgisayarlı tomografi (BT) taramaları yapılmış, sonucunda anormal bulgular ile pnömoni olduğu saptanmıştır. COVID-19 yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) mekanik ventilasyon ve destek gerektiren solunum yetmezliği ile karakterize olan sepsis, septik şok ve multi-organ yetmezlikleri ile sistemik belirtilere kadar değişen bir klinik tabloya sahiptir. Olguların yaklaşık üçte birinde (%32) yoğun bakım ünitelerinde bakıma ihtiyaç duyulmuş ve vakaların %15'i hayatını kaybetmiştir (12).

Li ve ark. 29 Ocak 2020'de New England Tıp Dergisi'nde (NEJM) yayınlanan, Wuhan'da kaydedilen ilk 425 vakayı kapsayan raporlarında hastaların ortanca yaşının 59, yaş aralığının ise 15-89 arasında olduğu belirtilmiştir. 15 yaşın altındaki çocuklarda herhangi bir vaka bildirilmemiştir (11). Çin'in Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezinden bildirilen klinik ve epidemiyolojik verilere göre 72.314 vaka kaydı (doğrulanmış, şüpheli, teşhis edilmiş ve asemptomatik vakalar) bulunmaktadır. Vakaların %90'ı 30 yaş üstü, %8'i 20-29 yaş aralığı, %1'i 19-19 yaş aralığı ve %1'i ise 10 yaş altıdır. (13). Asemptomatik fakat laboratuvar testleri pozitif (viral nükleik asit testi) olan %62 doğrulanmış vaka bulunmakta olup ölüm oranı %2.3 olarak belirtilmiştir. Ölümcül vakaların dikkat çeken kısmı öncelikle yaşlı hastalar olup özellikle ≥ 80 yaş (yaklaşık %15) ve 70 ila 79 yaş aralığında olan (%8.0) hastalardır. Kritik hastaların yaklaşık yarısı ise (%49.0) önceden var olan kronik hastalıklardan (kardiyovasküler hastalık, diyabet, kronik solunum hastalığı ve onkolojik hastalıklar) dolayı etkilenenlerdir (1).

Teşhis: Virüsün teşhisinde klinik ve epidemiyolojik hikâye çok önemlidir. Özellikle bulaşın; semp-

tomların başlamasından COVID-19 tanısı alan bir hastayla 14 gün içinde yakın temasta bulunma veya etkilenen coğrafi bölgelerden (şu anda Çin, İtalya, İran, Japonya ve Güney Kore) seyahat öyküsü olanları içermektedir (14). DSÖ hem üst solunum yollarından hem de balgam, endotrakeal aspirat veya bronko-alveolar lavaj gibi alt solunum yollarından örneklerin toplanmasını önermektedir. Test sonucu pozitifse, testin doğrulanması açısından tekrarlanması tavsiye edilmektedir (15). Ayrıca laboratuvar testleri ile ilgili olarak, hastalığın erken safhasında, normal veya azalmış toplam beyaz kan hücresi ve azalmış lenfosit sayısı görülmektedir. Karaciğer enzimleri, LDH, kas enzimleri ve C-reaktif proteinlerin artması da olasıdır (16).

Tedavi: COVID-19 için spesifik bir antiviral tedavi önerilmemektedir ve şu anda aşı çalışmaları devam etmektedir. Tedavi semptomatiktir ve oksijen tedavisi şiddetli enfeksiyonu ve solunum sıkıntısı olan hastalar için ana tedavi yöntemidir. Oksijen tedavisine dirençli solunum yetmezliği durumunda mekanik ventilasyona gerek duyulurken, septik şoku yönetmek için hemodinamik destek şarttır (17).

DSÖ, HCoV kaynaklı önceki salgınların tedavisinden elde edilen bilimsel kanıtları özetleyen bir belgeyi, 28 Ocak 2020 tarihinde yayınladı. Bu belge; ciddi akut solunum yolu hastalığı olanların tanımlanması ve sınıflandırılmasına yönelik önlemleri, enfeksiyonun önlenmesini ve kontrolü için gerekli stratejileri, erken destek tedavisi ve takibini, laboratuvar teşhisi için uygulanan rehberleri, solunum yetmezliği ve ARDS yönetimini, septik şok yönetimini, komplikasyonların önlenmesi ve gebeler için alınması gereken tedbirleri içermektedir (18). Yapılan çalışmalara göre COVID-19 virüsünün gebeler üzerindeki etkilerine bakacak olursak;

Gebelik Döneminde Koronavirüs (COVID-19)

Gebelik kadınları viral enfeksiyonlara karşı savunmasız hale getiren, bağışıklık sisteminde kısmi baskılanmaya sebep olan bir süreçtir. Özellikle kış aylarında görülen mevsimsel grippe bile gebelik döneminde morbidite oranları artmaktadır. Bu nedenle, COVID-19 salgını gebelerde ciddi sağlık sonuçları ile ortaya çıkabilir. Vakalar ilk başta Çin'de görül-

meye başladıktan sonra hızlı bir şekilde tüm dünya ülkelerine yayıldı. COVID-19 salgını ile beraber gebelik süreciyle ilgili kaygılarda artmaktadır. Gebeler arasında enfeksiyonunun önlenmesi ve kontrolünün sağlanması çok önemlidir. Etkili koruyucu yöntemler ve klinik stratejiler geliştirmek için henüz yeterli kanıtlar bulunmamaktadır.

Gebeler immünoşüpresif bir durum geliştiği için özellikle solunum patojenlerine ve şiddetli pnömoniye karşı duyarlıdırlar. Diyafram yüksekliği, artan oksijen tüketimi ve solunum yolu mukozasında meydana gelen ödemle beraber hipoksiye karşı toleranssız bir tablo gelişmektedir. 1918 olgunun ele alındığı bir grip salgınında mortalite oranları tüm popülasyonda %2-6 iken gebe kadınlar arasında %37 olduğu bildirilmiştir (19)

Wong ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada SARS gelişen gebe kadınların yaklaşık %50'sinin yoğun bakım ünitesinde takip edildiği, %33'ü için mekanik ventilasyon gerektiği ve ölüm oranlarının %25'e kadar yükseldiği bildirilmiştir (20). SARS-CoV-2 ile SARS etkenleri %85 oranında benzerdir (21, 22). Bundan dolayı Huijun ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada COVID-19 pnömönisi olan dokuz gebeye SARS'ta uygulanan aynı tedavi protokolü planlanmıştır. Tedavi sonucunda ciddi pnömöni ya da mortalite oranları saptanmamıştır (23).

DSÖ'nün 13 Mart 2020'de yayınladığı rehberde COVID-19'un çocuk ve gebelerdeki insidansının düşük olduğu belirtilmiştir. Gebe ve gebe olmayan veya üreme çağındaki kadınlar arasında hastalığın prevalansı ve klinik belirtileri açısından anlamlı bir fark olmadığı ifade edilmiştir. COVID-19'tan şüphelenilen veya tanı konulan gebelerde, gebelik süresince ve sonrasında immünolojik ve fizyolojik adaptasyon sürecinin dikkate alınması önem taşımaktadır. Ayrıca destekleyici bakım ve tedavi basamaklarının uygulanması önerilmiştir (24).

COVID-19 ile bulaş sonucunda üst solunum yolu viral enfeksiyonu sonucunda ateş, yorgunluk, öksürük (balgam üretimi olan veya olmayan), anoreksi, halsizlik, kas ağrısı, boğaz ağrısı, nefes darlığı, burun tıkanıklığı veya baş ağrısı gibi spesifik olmayan semptomlar görülmektedir. Nadiren de olsa hastalar ishal, bulantı ve kusma gibi şikayetlerle de başvuru

yapabilirler (1). Özellikle bağışıklık sistemi baskılananlarda, yaşlı ve gebelerde atipik semptomlar ortaya çıkabilir. Gebeliğin fizyolojik adaptasyonuyla ilgili dispne, yorgunluk, ateş gibi semptomlarla COVID-19 enfeksiyonu karıştırılabilir (25, 26).

The Lancet'te yayınlanan Chen ve arkadaşları tarafından yapılan araştırmada, gebelerde görülen COVID-19 enfeksiyonunun klinik özellikleri, gebelik sonuçları ve dikey bulaşma potansiyeli hakkında bilgiler verilmektedir. Dokuz tane COVID-19 tanısı konulan ve pnömone gelişen gebelerde acil önleyici tedbirler alınmıştır. Yenidoğan nazofaringeal sürüntü örnekleri, amniyotik sıvı, kordon kanı, anne sütü örnekleri toplanmış ve 2 yenidoğanda ciddi akut solunum sendromu (SARS-CoV-2) varlığı saptanmıştır. Bunun sonucunda dikey bulaşın olası olduğu ve detaylı değerlendirilmesi gerektiği ifade edilmiştir (23).

Çinde yapılan bir çalışmada da iki yenidoğanda COVID-19 enfeksiyonu bildirilmiştir. Vakalardan biri anne ile diğeri bakıcısıyla olan yakın temastan kaynaklandığı belirlenmiştir. Araştırmada COVID-19 enfeksiyonunun anneden bebeğe dikey bulaşma ile geçtiğini gösteren henüz yeterli bir kanıtın olmadığı da vurgulanmıştır. Önceden yapılan çalışmalarda SARS'ın gebelikte spontan düşük, erken doğum, intrauterin gelişme geriliği, yoğun bakım ünitesine kabul, endotrakeal entübasyon uygulaması, böbrek yetmezliği ve yaygın olarak olumsuz maternal ve neonatal komplikasyonlar insidansı ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (20). Bununla birlikte COVID-19 enfeksiyonu olan gebe kadınlarda görülen olumsuz maternal ve neonatal komplikasyonlarının, SARS-CoV-1 enfeksiyonuna göre beklenenden daha azdır (27).

COVID-19 pnömone geçiren gebeler ile genel popülasyonun klinik tabloları genelde aynıdır. Bununla birlikte çalışmalarda vaka sayılarının azlığı, gebe kadınların solunum patojenlerine ve şiddetli pnömoneye karşı hassasiyetleri ile COVID-19 enfeksiyonu için gebelerde sürecin daha kontrollü sürdürülmesi gerekmektedir. Bu yüzden gebeler ve yenidoğanlar enfeksiyonun önlenmesinde kullanılan stratejiler ve önemlerde hassas bir popülasyon olarak ele alınmalıdır. Gebelerde SARS'ın önlenmesinde alınan sağlık danışmanlığı, gebeler için özel tarama ve takipler, obstetrik kliniklerinde özel izolasyonlar,

koruyucu ekipmanlar gibi önlemlerin, şüpheli veya doğrulanmış COVID-19 enfeksiyonlarında da uygulanması önerilmektedir. Özellikle enfeksiyon veya şüphesi olan gebelerin doğumdan sonra en az 14 gün boyunca bebeğin anne ile yakın temasının kesilmesi ve emzirmemesi önerilmektedir (27). Gebelerle ilgili kesin bulaş yolu, mortalite oranları, erken doğum, yenidoğan enfeksiyonu gibi risklerle ilgili kesin bulgular bulunmamaktadır. Wuhan Üniversitesi'nin Zhongnan hastanesinde pozitif 9 gebe ele alınmıştır. Gebelerin hepsi üçüncü trimesterde olup doğumları sezaryan ile olmuştur. Tüm gebeler virüse maruz kalmış ve herhangi bir kronik hastalık öyküleri yoktur. Gebelerin yedisinde titreme görülmeyen yüksek ateş vardır ve vücut sıcaklıkları 36.5-38.8 °C aralığında seyretmektedir. İki hastada yüksek ateş olmamasına rağmen sezaryandan sonra postpartum ateşi görülmüştür (37.8-39.3 °C aralığında). Dört hastada boğaz ağrısı, üçünde miyalji, ikisinde boğaz ağrısı ve ikisinde de halsizlik bildirilmiştir. Bir hastada gastrointestinal semptomlar, birinde nefes darlığı ve preeklampsi gelişmiştir. Gebelerin hiçbirinde mekanik ventilasyon gerektiren şiddetli pnömone tablosu görülmemiş, enfeksiyonun başlamasından sonra iki hastada fetal distres ve ikisinde de erken membran rüptürü meydana gelmiştir. Tüm hastalara oksijen desteği (nazal kanül ile), ampirik antibiyotik tedavisi ve altı hastaya da antiviral tedavi uygulanmıştır. Çalışma sonucunda COVID-19 enfeksiyonu olan gebelerde görülen klinik belirtilerin yetişkinlerle benzer olduğu belirtilmiştir (23).

COVID-19'lu gebelerin, gebelik süresince veya lohusalık döneminde bakım ile ilgili yeterli bir kanıt olmamakla beraber enfeksiyon sonrasında klinik tablo ve perinatal sonuçlar hakkında da sınırlı veri bulunmaktadır. Gebe kadınların farklı belirtiler ve/veya semptomlarla başvurduğuna veya ağır hastalık tablosuna ilişkin kanıt yoktur. Üçüncü trimesterde enfeksiyonun amniyotik sıvı, kordon kanı, vajinal akıntı, yenidoğan boğaz kültürü veya anne sütünden alınan sonuçların negatif olması ile anneden bebeğe bulaşma ilgili bir kanıt yoktur. Aynı şekilde ciddi maternal veya neonatal sonuçların arttığına dair kanıtlar yetersiz olup üçüncü trimesterde enfeksiyonun sınırlı olduğu ve bazı vakalarda erken membran rüptürü

türü, fetal sıkıntı, erken doğum bildirilmiştir (2, 23).

Dünya sağlık örgütü tarafından önerilen IPC (Infection Prevention and Control- Enfeksiyonu Önleme ve Kontrol) yöntemlerinin gebelerde uygulanacağı gibi düşük, geç gebelik fetal kaybı, postpartum dönemdeki kadınlar içinde geçerli olduğu vurgulanmıştır. Ayrıca IPC önlemlerinin bebek bakıcıları ve çocuğun etkileşim sürecinde yer alan tüm bireylerde uygulanması gerektiği bildirilmiştir.

Doğum şekli için yapılan açıklamada ise; obstetrik endikasyonlara ve kadının tercihine göre değişebileceği belirtilmiştir. DSÖ, sezaryen ameliyatının sadece tıbbi bir endikasyon durumunda yapılmasını önermektedir. Acil doğum ve gebelik sonlandırma kararları zorlayıcıdır ve gebelik yaşı, annenin sağlık durumunun, fetal canlılık, iyilik hali gibi birçok faktöre dayanmaktadır. Enfeksiyon sürecinde perinatoloji, yenidoğan ve yoğun bakım uzmanlarından oluşan multidisipliner bir konsültasyon ekip esastır. Son zamanlarda pandemi uyarısı verilen COVID-19 olan veya COVID-19'dan iyileşmiş tüm gebelere, güvenli bebek besleme ve gerekli IPC önlemleri hakkında gerekli bilgilendirme ve danışmanlık yapılması önerilmektedir (28).

IPC Önlemler

Hastanın hastaneye giriş noktasından itibaren IPC önlemleri alınmalıdır. Tarama acil serviste veya poliklinik / kliniklerde ilk temas noktasında yapılmalıdır. Şüpheli hastalara maske verilmeli ve ayrı bir alana alınmalıdır. Şüpheli hastalar arasında en az 1 metre mesafe korunmalıdır. Sağlık hizmeti veren kurumların tüm alanlarında standart önlemler alınmalıdır. Standart önlemler arasında hastaların kanı, vücut sıvıları, sekresyonları (solunum salgıları dahil) ve bozulmamış cilt ile dolaylı veya doğrudan temas halindeyken kişisel koruyucu ekipman (KKD) kullanımını yer almalı ve el hijyeni sağlanmalıdır. Ayrıca standart önlemler arasında iğne batması veya delici/kesici yaralanmaların önlenmesi, güvenli atık yönetimi, ekipmanların temizlenmesi ve dezenfeksiyonu ile çevre temizliği yer almaktadır. Standart önlemlere ek olarak, damlacık, temas ve/veya hava yoluyla bulaş için önlemlerin alınmasının gerekli olduğu da belirtilmiştir (28).

Hastalar için uygulanacak talimatlar: Şüpheli hastaya tıbbi maske verilmeli ve izolasyon için ayrı bir alana alınmalıdır. Şüpheli hastalar ile diğer hastalar arasında en az 1 m mesafe bırakılmalıdır. Dirsek ya da kola öksürülmeli, burun ve ağız kapatılmalı, solunum salgısıyla temas eden eller için hijyen sağlanmalıdır.

Damlacık önlemleri: Damlacık önlemleri solunum yolu virüslerinin damlacık yoluyla bulaşını büyük bir oranda önler. Hastaya 1 metre kadar yakın çalışılıyorsa tıbbi maske kullanılmalıdır. Hastaların tek kişilik odalara alınması ve aynı etyolojik tanıya sahip olanlar gruplandırılmalıdır. Solunum semptomları (örn. Öksürme veya hapsirme) olan bir hastayla yakın temas esnasında koruyucu ekipmanlar (yüz maskesi veya gözlük) kullanılmalıdır.

Temas önlemleri: Temas önlemleri, kontamine yüzeyler veya ekipmanla (örneğin kontamine oksijen tüpü ya da ekipmanları gibi) doğrudan veya dolaylı bulaşmayı önler. Odaya girerken tıbbi maske, koruyucu gözlük, eldiven ve önlük kullanılmalı, işlem sonunda ekipmanlar çıkarılarak el hijyeni sağlanmalıdır. Mümkünse tek kullanımlık veya özel ekipmanlar kullanılmalıdır (örn. Stetoskoplar, kan basıncı manşetleri, nabız oksimetreleri ve termometreler gibi). Ekipmanın hastalar arasında paylaşılması gerekiyorsa, her hasta kullanımını sonrasında malzemelerin temizlenerek, dezenfekte edilmesi önerilmektedir. Doğrudan hasta bakımı ile ilgili olmayan çevre yüzeyleri (örn. kapı kolları ve ışık anahtarları) kirletilmekten kaçınılmalıdır. Tıbbi olarak gereksiz sirkülasyon ve nakilden kaçınılmalı, sürekli el hijyeni sağlanmalıdır (28).

Mart 2020 yılında The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), şüpheli veya onaylanmış yeni koronavirüs (COVID-19) olan gebe kadınlar için ayakta değerlendirme ve yönetim algoritması yayınlamıştır. Rehberde influenza ve diğer solunum yolu hastalıklarının aksine, sınırlı sayıda doğrulanmış COVID-19 vakaları göz önüne alındığında gebelerin hastalık açısından riskli oldukları belirtilmiştir. Bununla birlikte, SARS-CoV ve MERS-CoV gibi diğer koronavirüslerle ilgili yeterince veri ve deneyim olmadığı için, gebeleri değerlendirme ve tedavi etme konusunda daha fazla

Şekil 1. Şüpheli veya onaylanmış yeni koronavirüs (COVID-19) olan gebe kadınlar için ayakta değerlendirme ve yönetim algoritması

Hastanın semptomlarının değerlendirilmesi		
Ateş ölçümünün bir veya daha fazla sayıda $\geq 38^{\circ}\text{C}$ olması • Öksürük • Nefes almada zorluk veya nefes darlığı • Gastrointestinal semptomlar	→	Hayır →
		Rutin perinatal bakım
Evet ↓		
Hastalık Şiddetinin Değerlendirilmesi		
• Nefes almakta zorlanıyor veya nefes darlığı var mı? • Nefes nefese kalmadan bir cümleyi tamamlamakta zorluk çekiyor mu? • Havada mı yoksa oda boyunca yürürken sık sık nefes almak için durması gerekiyor mu? • Öksürürken kan geliyor mu? (1 çay kaşığı kadar) • Göğsünde öksürük ile birlikte ağrı veya baskı var mı? • Sıvıları yutabiliyor mu? • Ayaktayken baş dönmesi gibi dehidrasyon belirtileri gösteriyor mu? • Normalden daha az duyarlı mı yoksa onunla konuşurken şaşkın mı?	→	Herhangi bir olumlu cevap varsa →
		Risk yüksek • Gebenin acil serviste bakım altına alınması ve mümkünse izole edilmesi. • İlgili birimlere bildirilmesi, diğer hastalara ve/veya sağlık çalışanlarına enfeksiyonun yayılma riskini en aza indirmek • Kişisel koruyucu ekipmanlar ile genel enfeksiyon kontrol uygulamalarına uyulması.
Yanıtlar olumsuz ise ↓		
Klinik ve Sosyal Risklerin Değerlendirilmesi		
• Ek hastalıklar (Hipertansiyon, diyabet, astım, HIV, kronik kalp hastalığı, kronik karaciğer hastalığı, kronik akciğer hastalığı, kronik böbrek hastalığı, kan diskrazisi ve immünoşüpresif ilaç kullanma durumu). • Obstetrik öykü (erken doğum gibi) • Eğer gerekli ise kendi bakımını yapabilme durumu	→	Herhangi bir olumlu cevap varsa →
		Orta Risk • Mümkün olan en kısa sürede hastayı ayakta değerlendirmek • Mümkünse hastayı izole bir odaya alınmalı, • Solunum yetersizliği için klinik değerlendirmenin yapılması (nabız, oksimetre, göğüs röntgeni veya arteriyel kan gazları gibi). • Klinik olarak göğüs grafisi gerekli ise (karın koruyucu ile) çekilebilir
Yanıtlar olumsuz ise ↓		
		Solunum yetmezliği veya komplikasyonları varsa ↓
Düşük risk		
• Hidrasyon ve dinlenme dahil evde semptomatik bakım önerilmektedir. • Yukarıdaki semptomlar yönünden gebe takip edilmeli ve yeni belirtiler varsa algoritma yeniden başlatılmalıdır • Rutin obstetrik önlemler alınmalıdır	→	Solunum yetmezliği veya komplikasyonları yoksa dikkatle takip edilmeli →
		Daha ileri değerlendirme ve tedavi için hastanın kabul edilmesi. • İzolasyon konusunda hastane ve sağlık sistem rehberlerini gözden geçirmek, • Hasta ve sağlık personeli maruziyetini en aza indirmek • Hastanın diğer enfeksiyonlara karşı önlemlerini sağlamak

dikkatli olunmalıdır. ACOG tarafından oluşturulan algoritma ile pratisyenlerin bilinen maruziyeti olan ve/veya gebe olanları derhal değerlendirmelerine ve tedavi etmelerine yardımcı olmak için tasarlanmıştır (Şekil 1) (29).

SONUÇ

Pandemi olarak ilan edilen COVID-19'un maternal ve fetal etkileri için kanıtlar yetersizdir. Yapılan çalışmalara göre gebelerde görülen salgının tehdit

durumunun, hastalık belirtilerinin ve tedavisinin yetişkinler ile benzer olduğu görülmektedir. Yetişkinler için alınan izolasyon önlemlerinin gebeler içinde aynı şekilde uygulanması önerilmektedir. COVID-19 olan veya COVID-19'dan iyileşmiş tüm gebelerde, güvenli bebek beslenmesi, IPC önlemlerinin alınması, gerekli bilgilendirme ve danışmanlık yapılması önemlidir. Bunun yanında gebelere obstetrik, fetal ilaç ve yenidoğan bakımını içeren uygun bir yaklaşımla beraber psikososyal destek sağlanmak ve gelişebilecek fetal-maternal komplikasyonlara karşı hazırlıklı ve donanımlı olmak gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet* 2020; 395(10223): 497-506.
- 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* 2020.
- Novel CPERE. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Zhonghua liu xing bing xue za zhi= Zhonghua liuxingbingxue zazhi.* 2020; 41(2): 145.
- Dhama K, Sharun K, Tiwari R, Sircar S, Bhat S, Malik YS, et al. Coronavirus disease 2019. COVID-19, 2020.
- WHO. Statement on the second meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV). Geneva, Switzerland. 2005.
- Chan JF-W, To KK-W, Tse H, Jin D-Y, Yuen K-Y. Interspecies transmission and emergence of novel viruses: lessons from bats and birds. *Trends microbiol* 2013; 21(10): 544-55.
- Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. *J med virol* 2020.
- Bernheim A, Mei X, Huang M, Yang Y, Fayad ZA, Zhang N, et al. Chest CT findings in coronavirus disease-19 (COVID-19): Relationship to duration of infection. *Radiology* 2020.
- Peeri NC, Shrestha N, Rahman MS, Zaki R, Tan Z, Bibi S, et al. The SARS, MERS and novel coronavirus (COVID-19) epidemics, the newest and biggest global health threats: What lessons have we learned? *Int J Epidemiol* 2020.
- McIntosh K, Hirsch MS, Bloom A. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). *UpToDate.* Hirsch MS, Bloom A (Eds.). Accessed Mar 2020.
- 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.
- 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(10223): 497-506.
- 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.
- Boldog P, Tekeli T, Vizi Z, Dénes A, Bartha FA, Röst G. Risk assessment of novel coronavirus COVID-19 outbreaks outside China. *J Clin Med* 2020; 9(2): 571.
- Xu H, Huang S, Liu S, Deng J, Jiao B, Ai L, et al. Evaluation of the clinical characteristics of suspected or confirmed cases of COVID-19 during home care with isolation: A new retrospective analysis based on O2O. Available at SSRN 3548746, 2020.
- Lan L, Xu D, Ye G, Xia C, Wang S, Li Y, et al. Positive RT-PCR test results in patients recovered from COVID-19. *JAMA* 2020.
- Li X, Hu C, Su F, Dai J. Hypokalemia and clinical implications in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *medRxiv* 2020.
- Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, evaluation and treatment coronavirus (COVID-19). *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing LLC 2020.
- Gottfredsson M. The Spanish flu in Iceland 1918. *Lessons in medicine and history.* *Laeknabladid* 2008; 94(11): 737-45.
- Wong SF, Chow KM, Leung TN, Ng WF, Ng TK, Shek CC, et al. Pregnancy and perinatal outcomes of women with severe acute respiratory syndrome. *AJOG* 2004; 191(1): 292-7.
- Schoeman D, Fielding BC. Coronavirus envelope protein: current knowledge. *Viral J* 2019; 16(1): 69.
- Zhang Y. Novel 2019 coronavirus genome. *Virological* 21 Ocak 2020.
- 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. *The Lancet* 2020; 395(10226): 809-15.

24. Zhelezov D, Kossey T, Zarzhitskaya N. Features of myometrium remodeling after surgical interventions on the uterus. *Journal of Education, Health and Sport* 2020; 10(1): 142-9.
25. Guan W-j, Ni Z-y, Hu Y, Liang W-h, Ou C-q, He J-x, et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *MedRxiv* 2020.
26. Bai Y, Yao L, Wei T, Tian F, Jin D-Y, Chen L, et al. Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19. *JAMA* 2020.
27. Qiao J. What are the risks of COVID-19 infection in pregnant women? *The Lancet* 2020; 395(10226): 760-2.
28. World Health Organization (WHO). Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected: Interim guidance 13 March 2020; 1(2).
29. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Outpatient assessment and management for pregnant women with suspected or confirmed novel coronaries (COVID-19) 2020.

COVID-19 Enfeksiyonu Olan Gebelerde İlaç Kullanımı

Drug Use in Pregnant Women Infected with COVID-19

Öz

Coronavirus ailesi, basit soğuk algınlığından ciddi solunum yolu sendromlarına kadar çeşitli hastalıklara neden olabilen bir virüs ailesidir. Gebelikte Coronavirus enfeksiyonlarını takiben normal ve anormal sonuçlar bildirilmiş olup bebeklerde herhangi bir malformasyon tanımlanmamıştır. 2019 yılında Coronaviruse bağlı yeni bir solunum yolu enfeksiyonu tanımlanmış ve COVID-19 adı verilmiştir. COVID-19'a neden olan virüs ise 2019- nCoV olarak isimlendirilmiştir. COVID-19'un spesifik bir tedavisi bulunmamakla birlikte semptomatik hastaların tedavisinde oseltamivir ve hidroksiklorokin kullanılmaktadır. Pnömonili olgularda antiviral tedaviye azitromisin de eklenebilmektedir. Oseltamivir ve hidroksiklorokine yanıt vermeyen hastalarda, ikinci seçenek tedavi olarak lopinavir/ ritonavir kullanılabilir. Bugüne kadar gebe kadınların COVID-19 enfeksiyonuna daha duyarlı oldukları veya COVID-19 enfeksiyonu olanların daha şiddetli pnömoni geliştirmeye yatkın olduğuna dair bir kanıt yoktur. Pek çok gebe kadın, tedavinin bebeği için zararlı olabileceğini düşünebilir. COVID-19 tedavisinde kullanılan ilaçlar teratojenik riskleri açısından doğru değerlendirilmelidir. Bu literatür derlemesi, COVID-19 tedavisi için uygulanmakta olan ilaçların gebelikte kullanımını ve gebelik sonuçlarını sunmaktadır. Olası teratojenik etkilerin değerlendirilmesinden sonra, semptomu olan gebe hastalar da diğer yetişkin bireylere uygulanan ilaçlarla tedavi edilebilir. Enfeksiyonun gebelikte seyri ve kullanılan ilaçların gebelik ve fetus üzerine etkilerinin değerlendirileceği geniş çaplı epidemiyolojik çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar Sözcükler: gebelik, COVID-19, teratojen, ilaç

Abstract

Coronaviruses include some of the agents that produce the common cold and some viruses that produce more severe respiratory syndromes. There have been case reports of normal and abnormal pregnancy outcomes after infection with Coronaviruses. Malformations have not been described. A new respiratory tract infection caused by coronaviruses was identified in 2019 and called COVID-19. The virus causing COVID-19 has been named 2019- nCoV. There is no specific antiviral treatment for COVID-19. Oseltamivir and hydroxychloroquine have been used in the treatment of COVID-19. In patients with pneumonia, azithromycin has also been used in combination with antiviral treatment. Lopinavir/ ritonavir can be used as second-line treatment for patients not responding to oseltamivir and hydroxychloroquine therapy. As yet, there is no evidence that pregnant women who get COVID-19 are more at risk of serious complications than any other healthy individuals. Many pregnant women think the treatment may be harmful to the baby. Drugs used for COVID-19 should be accurately evaluated for teratogenic risks. This paper presents a literature review regarding pregnancy outcomes after the use of therapeutic agents in COVID-19 treatment. After evaluation possible teratogenic effects, symptomatic pregnant patients with COVID-19 can also be treated with drugs used for other adult patients. There is a need for large-scale epidemiological studies in which the course of the infection during pregnancy and the effects of the drugs used on pregnancy and the fetus will be evaluated.

Keywords: pregnancy, COVID-19, teratogen, drug

Zeynep Tirmikçioğlu

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Farmakoloji ve Toksikoloji Birimi

Geliş/Received : 28.03.2020

Kabul/Accepted: 03.04.2020

DOI: 10.21673/anadoluklin.710736

Yazışma yazarı/Corresponding author

Zeynep Tirmikçioğlu

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Farmakoloji ve Toksikoloji Birimi, Basın Sitesi Karabağlar, İzmir
E-posta: dr.zeyneb@hotmail.com

ORCID

Zeynep Tirmikçioğlu: 0000-0002-5639-4665

GİRİŞ

Coronavirüsler (CoV), büyük bir virüs ailesidir. Bazıları basit soğuk algınlıklarına yol açarken bazı virüsler Orta Doğu Solunum Sendromu (Middle East Respiratory Syndrome, MERS-CoV) ve Ağır Akut Solunum Sendromu (Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS-CoV) gibi daha ciddi hastalıklara ve salgınlara neden olurlar. Bu virüslerle enfekte insan ve hayvanlarda çeşitli derecelerde solunum sistemi, gastrointestinal sistem, karaciğer, böbrek hasarı ve nörolojik tutulumlarla seyreden klinik tablolar görülmektedir (1).

31 Aralık 2019'da Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Çin Ülke Ofisi'nin, Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan şehrinde etiyojisi bilinmeyen pnömoni vakalarını bildirmesiyle başlayan son salgın süreci, yeni bir Coronavirus (2019-nCoV) tanımlanmasıyla devam etmiş ve bu yeni virüs hızla yayılarak küresel bir sorun haline gelmiştir. Yeni virüse bağlı hastalık COVID-19, virüs ise SARS CoV'e yakın benzerliğinden dolayı SARS-CoV-2 olarak isimlendirilmiştir.

COVID-19 enfeksiyonunun yaygın belirtileri solunum semptomları, ateş, öksürük ve dispnedir. Daha ciddi vakalarda, pnömoni, ağır akut solunum yolu enfeksiyonu, böbrek yetmezliği ve hatta ölüm gelişebilir. Bağışıklık ve kardiyopulmoner sistemlerdeki fizyolojik değişikliklere bağlı olarak gebe kadınların solunum yolu virüsleri ile enfekte olmaları, daha şiddetli hastalık geliştirme riskini beraberinde getirir. Ancak bugüne kadar gebe kadınların COVID-19 enfeksiyonuna daha duyarlı oldukları veya COVID-19 enfeksiyonu olanların daha şiddetli pnömoni geliştirmeye yatkın olduğuna dair bir kanıt yoktur (2).

Coronavirus enfeksiyonu olan gebelerden doğan bebeklerde malformasyon bildirilmemiştir. SARS ve MERS enfeksiyonlarıyla ilişkili olabilecek bazı neonatal komplikasyonlar bildirmiş olsa da COVID-19 enfeksiyonuyla ilgili veriler henüz sınırlıdır. COVID-19 enfeksiyonu olan 29- 36. gebelik haftalarında doğum yapmış 9 gebenin bildirilen raporlarına göre bebeklerde bir sağlık sorunu oluşmamış, amniyotik sıvıda ve süt örneklerinde coronavirus tespit edilmemiştir (3). Tüm kadınlar sezeryanla doğum yapmış olmalarına rağmen enfeksiyon varlığı dışında sezeryan gerekliliği için bir neden sunul-

mamıştır. Doğan bebeklerden üç tanesinin ağırlığı 2500 gramın altında olup bu durum prematürite ve preeklampsi ile ilişkilendirilmiştir. Bir başka olgu raporunda COVID-19 pnömonisi olan 9 kadından dünyaya gelen 10 bebek gözlemlenmiş, ikiz bebekler dahil olmak üzere 6 bebeğin preterm doğduğu ve respiratuar semptomlarının olduğu bildirilmiştir (4). 35 haftalık doğan bir bebek, çoklu organ yetmezliği ile ölmüş; test edilen 9 bebeğin coronavirus testleri negatif çıkmıştır.

Günümüzde COVID-19 için güvenilirliği ve etkinliği kanıtlanmış spesifik bir antiviral tedavi bulunmamaktadır. COVID-19 tanısı kesinleşen hastalarda, ek bakteriyel bir patojenin varlığına ilişkin klinik veya laboratuvar bulgusu olmadığı sürece, varsa azitromisin dışındaki antibakteriyeller kesilmektedir. Viral pnömoni düşünülen hastalarda oseltamivir ve hidroklorokin de tedaviye eklenmektedir (1). İlk tedaviye yanıt vermeyen ağır pnömonili olgularda tedavi seçenekleri lopinavir-ritonavir ve ribavirin olarak tanımlanmıştır (Tablo 1). Gebelikte antiviral tedavi, olası riskler açısından dikkatli değerlendirilmeli ve hasta gebe bu konuda bilgilendirilmelidir (2).

Gebelikte Oseltamivir Kullanımı

Gebeliğinde oseltamivir maruziyeti olan 61 kadının gebelik sonuçlarının sunulduğu olgu raporlarında, gebeliklerin 10'unun sonlandırıldığı, doğan bebeklerden birinde Trizomi 21 ve bir bebekte anensefali görüldüğü bildirilmiştir (5). Bir başka olgu serisinde, ilk trimesterde oseltamivir kullanımı (150 mg/gün, 5 güne kadar) olan 90 gebelik incelenmiş, doğan bebeklerden sadece birinde ventriküler septal defekt gözlenmiştir; diğer bebeklerde malformasyon bulgusu yoktur (6). Olgu raporları doğumsal anomaliler açısından herhangi bir nedensellik sunmamaktadır. Gönüllü bildirimlere dayanan gebelik kayıtlarının değerlendirildiği, üretici firmaya ait 2018 raporuna göre oseltamivirin gebelik üzerinde advers etkisinin olmadığı düşünülmektedir (7). Ancak gönüllü bildirimler de ilacın gebelikteki etkisini ölçmede yeterli değildir; çünkü bildirim yapılmayan oseltamivir maruziyetleri hakkında bilgi vermemektedir.

Gebelerde nöroaminidaz inhibitörlerinin reçetelenmesini inceleyen bir başka çalışmada, 3'ü zana-

Tablo 1: Olası/Kesin COVID-19 Olgularında Antiviral Tedavi Önerileri

İlaç Adı	Günlük Erişkin Dozu, Verilme Yolu	Tedavi Süresi (gün)
Hastalığın Klinik Şiddetine Bakılmaksızın Birincil Tedavi		
Ateşi Olan Kesin Tanılı COVID 19 Olgularında Tedavi		
Osetamivir tb 75 mg +	2x75 mg, oral	5 gün
Hidroksiklorokin, 200 mg tablet	2x400 mg yükleme dozunu takiben, 2x200 mg tablet, oral	5 gün
PNömonisi olan Olası /Kesin COVID 19 Olgularında Tedavi		
Osetamivir tb 75 mg +	2x75 mg, oral	5 gün
Hidroksiklorokin, 200 mg tablet	2x400 mg yükleme dozunu takiben 2x200mg tablet, oral	5 gün
Hekimin kararına göre;		
Yukarıdakilere ilaveten ± Azitromisin ¹	Birinci Gün 500 mg tablet, oral Takip eden 4 gün 250 mg / gün	5 gün
İlk Tedaviye Yanıt Vermeyen Ağır Seyirli² Olgularda Tedavi		
Favipravir ³ 200 mg tablet	2 x 1600 mg yükleme, 2 x 600 mg idame	5 gün
VEYA		
Lopinavir 200 mg/ ritonavir 50 mg tablet	2x2 tablet, oral	10-14 gün
Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan, Destek Tedavilerine Rağmen Organ Fonksiyonları Bozulmaya Devam Eden Kesin COVID-19 Tanısı Konulmuş Hastalarda Antiviral Tedaviye Ek Öneriler; Makrofaj Aktivasyon Sendromu (MAS) ya da hemofagositoz sendromu gelişen hastalarda yoğun bakım tedavi rehberine başvurunuz.		

¹ Hem azitromisin, hem de hidroksiklorokin Q-T aralığını uzatıp, ventriküler taşikardiye eğilim yaratabilir. Bu nedenle özellikle QT'yi uzatan başka bir klinik durumu olan hastalarda azitromisin kullanılmamalıdır. Diğer durumlarda hasta bu açıdan, günlük EKG çekilerek yakından izlenmeli, kardiyotoksik istenmeyen etki görülenlerde öncelikle azitromisin kesilmeli, daha sonra hidroksiklorokinin önce dozu azaltılmalı, sorun yine devam ederse kesilmesi düşünülmelidir. Hastaya azitromisin eklenme kararı bu bilgiler ışığında hekimin inisiyatifine bırakılmalıdır.

² Ağır Seyirli Olgular: Takipnesi olup (≥ 30 /dakika), oda havasında SpO₂ düzeyi % 90 altında olan, akciğer grafisinde veya tomografisinde bilateral yaygın pnömoni bulgusu saptanan veya akut organ disfonksiyonu gelişen hasta.

³ Gebelerde, lohusa veya emziren annelerde kullanılmamalıdır.

mirle kombine olmak üzere, oseltamivir kullanımı olan 84 gebeye ulaşılmıştır (8). Gebelik sonuçlarına göre, 3 bebekte doğumsal defekte rastlanmış ve bu bebeklerin annelerine oseltamivirin ikinci trimester öncesinde reçetelendiği tespit edilmiştir. Saptanan defektler, ventriküler septal defekt, dil bağı ve testiküler retansiyon olup bir patern göstermemektedir. Doğan bebeklerin hiçbirinde düşük doğum ağırlığı kaydedilmemiş; ancak geçici hipoglisemi ve düşük APGAR skoru açısından uyarılar kaydedilmiştir.

Gebelikte oseltamivir maruziyeti ile ilgili daha geniş çaplı araştırmalarda preterm doğum, düşük doğum ağırlığı ve diğer neonatal komplikasyonlar açısından genel popülasyona göre artmış bir risk tanımlanmamıştır (9,10). Oseltamivir kullanımı olan, 159'u ilk trimester, 619 gebenin gözlemlendiği bir çalışmada doğumsal anomaliye sahip 14 bebekten 2'sinin ilk trimester maruziyeti olduğu ve bu bebeklerde atrial septal defekt ve pulmoner stenoz görüldüğü bildirilmiştir. Doğumsal anomali oranı, genel popülasyona benzer kaydedilmiştir.

İngiltere'de oseltamivir kullanımı olan 27 gebenin sonuçları incelenmiş ve düşük, erken doğum ve doğumsal kusur açısından risk artışı saptanmamıştır. Bu gebelerden 8'i ilacı ilk trimesterde kullanmış olup hiç birinin bebeğinde doğumsal kusur görülmemiştir (11). Fransa'da oseltamivir kullanımı olan 337 gebeliğin (49'u ilk trimester) incelendiği bir başka çalışmada da doğumsal defektler açısından anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (12).

2017 yılında yapılan çok uluslu bir çalışmada, 5824 nöraminidaz inhibitörüne maruz kalan gebeler kontrol grubuyla karşılaştırılmış ve konjenital malformasyon ve diğer advers gebelik sonuçları ile ilgili artmış bir risk ortaya konmamıştır. Analizler ilk trimester maruziyetiyle sınırlandırıldığında veya tek başına oseltamivir kullanımıyla sınırlı olduğunda artmış risk gözlenmemiştir (13).

Danimarka'da 449'u ilk trimester, 1449'u ikinci ve üçüncü trimesterde oseltamivir kullanımı olan gebelikler incelenmiş major konjenital malformasyon, fetal ölüm, preterm doğum, fetal gelişim bozuklukları ya da düşük APGAR skoru açısından artmış bir risk görülmediği bildirilmiştir (14). Amerika ve Kanada'da yapılan iki ayrı çalışmada da oseltamivir kullanımı olan 112 ve 121 gebelik izlenmiş

doğumsal defekt riskinde artış açısından bir kanıt olmadığı sonucuna varılmıştır (15,16).

Gebelikte Hidroksiklorokin Kullanımı

Hidroksiklorokinle ilgili yapılan farklı çalışmalar ve olgu raporlarının sonuçları, bu ilacın gebelikte kullanımının doğumsal anomali riskinde artışa neden olmadığı yönündedir (17,18,19). Gebelikte hidroksiklorokin kullanımının doğan bebeklerde görme ve duyma fonksiyonlarında sorun oluşturabileceğine dair bazı deneysel çalışmalar ve olgu raporlarına istinaden bu defektler üzerine geniş çaplı araştırmalar yapılmıştır (20). Anne karnında hidroksiklorokin maruziyeti olan çocuklar izlenmiş ve yapılan muayenelerinde herhangi bir görme ve duyma sorununa rastlanmamıştır (21,22). 2011 yılında yapılan bir sistematik derlemede, gebelikte klorokin ya da hidroksiklorokin kullanımının oküler toksisiteye yol açtığına dair bir kanıt olmadığı sonucuna varılmıştır (23).

1980- 2007 yılları arası yapılmış klinik çalışmaların derlendiği bir başka araştırmada, otoimmün hastalığı olan gebelerde hidroksiklorokin kullanımının doğumsal defektler, düşük, ölü doğum ya da preterm doğumla ilişkili olmadığı bildirilmiştir (24). 2015 yılında yayınlanan bir başka metaanaliz de benzer sonuçlara varmış; ancak spontan düşük riskinde bir miktar artış olduğu bildirilmiştir. Düşük riskinde tespit edilen anlamlı artışın hidroksiklorokinden ziyade annenin otoimmün hastalığına bağlı olduğu düşünülmüştür (25). Literatür otoimmün hastalıkların alevlenmemesi için gebelik sırasında ve sonrasında hidroksiklorokin kesilmesini önermektedir. 2016 yılında gebelikte antiromatizmal ilaç kullanımı ile ilgili yayınlanan EULAR raporunda, hidroksiklorokin tedavisinin, var olan kanıtlara göre konjenital malformasyon riskini arttırmadığı belirtilmiş, gebelik sırasında hastalık alevlenmesi ya da remisyon idamesi için devam edilebileceği önerilmiştir (26).

Hidroksiklorokin, endemik bölgelere seyahat etme zorunluluğu olan gebelerde sıtma profilaksisinde de önerilmektedir. Gebelikte hücresel yanıtın azalmasına bağlı olarak kötü seyreden sıtmanın gebeliğe çok daha fazla zarar vereceği düşünüldüğünden, zorunlu hallerde hidroksiklorokin kullanımı güvenli olarak kabul edilmiştir (27).

Gebelikte Azitromisin Kullanımı

Deneysel hayvan çalışmaları ve insan raporlarına dayanarak, gebelikte azitromisin kullanımının doğum defekti riskini arttırması beklenmemektedir. Transplental geçişin değerlendirildiği 21 insan plasentasında, maternal azitromisin dozunun %3'ünden azının fetal kompartmana geçtiği bildirilmiştir (28).

Klamidy enfeksiyonu tedavisi için azitromisin almış binden fazla gebenin sonuçlarını bildiren olgu raporları ve retrospektif çalışmalarda gebelik komplikasyonları ve doğumsal defektler açısından bir risk bildirilmemiştir (29,30,31). 2012'de yayınlanan İsrail Teratojenite Bilgi Servisi'nin verilerine göre, 119'u ilk trimester olmak üzere, azitromisin maruziyeti olan 156 gebede major konjenital malformasyon ya da kardiyovasküler defekt riskinde bir artış tespit edilmemiştir (32). Anneleri gebeliğinde azitromisin kullanmış olan 1459 çocuğun incelendiği çalışmada doğumsal defektler açısından bir artış tanımlanmamıştır (33). 2017'de gebelikte antibiyotik kullanımının spontan düşük ile ilişkisini araştıran bir çalışmada azitromisin kullanımının düşüklerle ilişkili olabileceği bildirilmiştir (34).

Gebelikte Lopinavir- Ritonavir Kullanımı

Proteaz inhibitörlerine gebelikte maruziyetin konjenital anomali riskinde artışa neden olmadığı düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda advers gebelik sonuçları bildirilmiş olsa da bunlar sayıca az ve daha çok prematür dünyaya gelen bebeklerde gözlenmiştir.

Proteaz inhibitörlerinin maternal ve kordon kanındaki konsantrasyonlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada bu ilaçların termde plasentayı geçmediği bildirilmiştir (35). 2009 yılında HIV enfekte 26 gebeden alınan örneklerde lopinavirin kordon kanında ölçülebilir konsantrasyonlarda olmadığı tespit edilmiştir (36). Bazı ilaç solüsyonlarının propilen glikol içermesi ve prematür bebeklerin bu maddeyi elimine edememesi neticesinde bazı prematür bebeklerde böbrek ve solunum problemleri oluşmuştur. 2011'de Fransadan bildirilen bir araştırmada, doğumda ve ortalama 30 gün lopinavir- ritonavir alan HIV enfekte annelerin bebeklerinde adrenal disfonksiyon geliştiği gözlemlenmiştir (37). Zamanında doğan tüm term bebeklerin asemptomatik

olduğu; ancak prematür doğan 3 bebeğin hiponatremi, hiperkalemi gibi tehlikeli adrenal yetmezlik bulguları ile bir bebekte kardiyojenik şok geliştiği bildirilmiştir. Tüm bulgular, lopinavir- ritonavir maruziyetinin kesilmesinin ardından düzelmiştir. Araştırmacılar prematür bebeklerdeki bu bulguların propilen glikol toksisitesine bağlı oluşmuş olabileceğini de belirtmişlerdir.

2019 yılına dek alınan binlerce gebelik verisine göre, HIV tedavisi için lopinavir alan gebelerde konjenital malformasyon oranı yaklaşık %2,1 civarında olup bu genel popülasyon ile benzerdir (38). 1333'ü ilk trimester, 2371'i ikinci trimester olmak üzere lopinavir kullanımı olan gebeliklerde doğumsal defekt riskinde artış gözlemlenmemiştir (39). İngiltere ve İrlanda ulusal verilerine göre, lopinavir kullanımı olan 4864 gebelikten doğumsal defekti olan 134 bebek dünyaya gelmiştir; konjenital anomali oranı %2,9 'dur (40). İlaç ilk trimesterde başlayanlarla sonrasında başlayanlar arasında anomali oranlarında bir fark olmadığını belirten araştırmacıların bildirdiği defektler arasında ekstremitte eksiklikleri, kalp defektleri, kas iskelet defektleri, kromozom anomalileri ve üriner sistem defektleri yer almaktadır. Ancak bu çalışmada bildirilen konjenital anomali oranı da genel popülasyonda beklenen orandan yüksek değildir. Lopinavir- ritonavirin gebelikte farklı dönemlerdeki etkilerini araştıran bir başka çalışma ise ilk trimester ilaç maruziyetinin geç dönem kullanımlara kıyasla preterm doğumla ilişkili olabileceği sonucuna varmıştır (41).

Gebelikte Ribavirin Kullanımı

Ribavirinin gebelikte kullanımıyla ilgili yapılan deneysel çalışmalar embriyo gelişimi üzerinde olumsuz etkisi olabileceğine işaret ettiğinden üreme çağındaki kadınlarda dikkatli kullanımı ve ilacın gebelikten dört hafta önce kesilmesi yönünde uyarılar bulunmaktadır (42). Ribavirin kullanımı olan ve canlı doğum yapan 85 gebenin bebeklerinden 7'sinde doğumsal defekt görüldüğü ve bu defektlerin benzer özelliklerde olmadığı tespit edilmiştir (43). Maternal ve paternal ribavirin kullanımı tanımlanan farklı olgu raporlarında başarılı gebelikler bildirilmiştir (44,45,46) . Bunlardan bir tanesinde gebeler, gebeliklerinin ikinci yarısında ağır kızmaık tedavisi için ribavirin almış ve gözlemlenen 9 gebe-

likte anomali insidansında artış tanımlanmamıştır. Ribavirinle ilgili olarak bildirilen olgularda belirli bir konjenital anomali paterni bulunmamaktadır.

Gebelikte Metilprednizolon Kullanımı

Kortikosteroid maruz kalım ile oral kleft arasındaki ilişki bazı epidemiyolojik çalışmalarda tanımlanmıştır (47,48,49,50). Kortikosteroidler ile ilgili teratoloji çalışmalarını derleyen bir çalışmada bu ajanlar ile malformasyon riskinin arttığına dair herhangi bir kanıt olmadığını ancak oral kleftler ile olası bir ilişkinin de dışlanamayacağını bildirmiştir (51). 2014 yılında yayınlanan 1449 gebenin verilerinin incelendiği 2014'te Danimarka'da yapılan bir çalışmada, erken dönemde oral ya da inhale kortikosteroid maruziyetinin konjenital anomali riskini arttırmadığı bildirilmiştir (52). 2017'de gebelikte sistemik kortikosteroid kullanımıyla ilgili klinik çalışmaların sonuçlarının verildiği derlemede oral kleft oluşumu açısından bahsi geçen ilişkinin altta yatan hastalıklar ve diğer faktörler nedeniyle oluşmuş olabileceğine, ve bu ilişkiyi bildiren çalışmaların istatistiksel eksiklikleri bulunduğu dikkat çekmiştir (53).

Metilprednizolona prenatal maruziyetin fetal gelişme geriliğine ve düşük doğum ağırlığıyla ilişkili olabileceğini bildiren deneysel çalışmalar ve klinik gözlemler bulunmaktadır (54,55); ancak bazı olgularda fetal geriliğin, sıklıkla altta yatan bir kollajen vasküler hastalığa bağlı olduğu da düşünülmektedir (56). Metil prednizolon ve diğer glukokortikoidler prematür doğum nedeniyle oluşan neonatal respiratuar distres sendromu tedavisinde de endikedir, başarıyla kullanılmaktadır (57,58).

SONUÇ

Gebelikte meydana gelen fizyolojik değişiklikler, solunum yolu enfeksiyonu yatkınlığına neden olabilir. Hızla yayılan ve küresel bir sorun haline gelen COVID-19'un kesin tedavisi olmamakla birlikte uygulamada olan ilaçların gebe hastalarda dikkatli değerlendirilmesi ve hastanın bu konuda bilgilendirilmesi gereklidir. Bulaşı önlemeye yönelik tedbirlere rağmen enfekte olan gebelerde, diğer yetişkin bireylere uygulanan ilaçlar bu değerlendirme ve bilgilendirme sonucunda gebe hastanın tedavisinde de tercih

edilebilir. Enfeksiyonun gebelikte seyri ve kullanılan ilaçların gebelik ve fetus üzerine etkilerinin yarar-zarar kıyası yapılarak değerlendirileceği geniş çaplı epidemiyolojik çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. COVID-19 Erişkin Hasta Yönetimi ve Tedavisi, 2020. https://covid19.saglik.gov.tr/depo/tedavi/COVID19_Hasta_Yonetimi_ve_Tedavisi.pdf (Erişim Tarihi: 27.03.2020)
2. Gebelik, Doğum ve Lohusalık döneminde "Yeni Koronavirüs Enfeksiyonu 2019" (COVID-19) Hakkında Türk Perinatoloji Derneği Görüşü, 2020. <http://www.perinatoloji.org.tr/tr-TR/post/gebelik-dogum-ve-lohusalik-doneminde-yeni-kor> (Erişim Tarihi: 27.03.2020)
3. Chen H, Guo J, Wang C, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in none pregnant women: A retrospective review of medical records. *Lancet* 2020; 395: 809- 815.
4. Zhu H, Wang L, Fang C, et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Transl Pediatr* 2020; 9: 51-60.
5. Ward P, Small I, Smith J, et al. Oseltamivir (Tamiflu) and its potential for use in the event of an influenza pandemic. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55(Suppl 1): i5-i21.
6. Tanaka T, Nakajima K, Murashima A, et al. Safety of neuraminidase inhibitors against novel influenza A (H1N1) in pregnant and breastfeeding women. *CMAJ* 2009; 181: 55-58.
7. Wollenhaupt M, Chandrasekaran A, Tomianovic D. The safety of oseltamivir in pregnancy: An updated review of post-marketing data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014; 23: 1035- 1042.
8. Svensson T, Granath F, Stephansson O, et al. Birth outcomes among women exposed to neuraminidase inhibitors during pregnancy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011; 20: 1030-1034.
9. Saito S, Minakami H, Nakai A, et al. Outcomes of infants exposed to oseltamivir or zanamivir in utero during pandemic (H1N1) 2009. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 209: 130.e1-9.
10. Xie H-y, Yasseen AS, Xie R-h, et al. Infant outcomes among pregnant women who used oseltamivir for treatment of influenza during the H1N1 epidemic. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 208: 293.e1-7.
11. Dunstan HJ, Mill AC, Stephens S, et al. Pregnancy outcome following maternal use of zanamivir or oseltamivir

- during the 2009 influenza A/H1N1 pandemic: a national perspective surveillance study. *BJOG* 2014; 121: 901-906.
12. Beau AB, Hurault-Delarue C, Vial T, et al. Safety of oseltamivir during pregnancy: a comparative study using the EFEMERIS database. *BJOG* 2014; 121: 895-900.
 13. Graner S, Svensson T, Beau AB, et al. Neuraminidase inhibitors during pregnancy and risk of adverse neonatal outcomes and congenital malformations: population based European register study. *BMJ* 2017; 356: j629.
 14. Ehrenstein V, Kristensen NR, Monz BU, et al. Oseltamivir in pregnancy and birth outcomes. *BMC Infect Dis* 2018; 18: 519.
 15. Chambers CD, Johnson D, Xu Ret al. Oseltamivir use in pregnancy: Risk of birth defects, preterm delivery, and small for gestational age infants. *Birth Defects Res.* 2019; 111: 1487-1493.
 16. Van Bennekom CM, Kerr SM, Mitchell AA. Oseltamivir exposure in pregnancy and the risk of specific birth defects. *Birth Defects Res* 2019; 111:1479-1486.
 17. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Duhaut P, et al. Safety of hydroxychloroquine in pregnant patients with connective tissue diseases: a study of one hundred thirty-three cases compared with a control group. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 3207-3211.
 18. Motta M, Tincani A, Faden D et al. Follow-up of infants exposed to hydroxychloroquine given to mothers during pregnancy and lactation. *J Perinatol* 2005; 25: 86-89.
 19. Parke A, West B. Hydroxychloroquine in pregnant patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1996; 23: 1715-1718.
 20. Hart CW, Nauton RF. The ototoxicity of chloroquine phosphate. *Arch Otolaryngol* 1964;80: 407-412.
 21. Cimaz R, Brucato A, Meregalli E, et al. Electroretinograms of children born from mothers treated with hydroxychloroquine (HCQ) during pregnancy and breast-feeding. *Lupus* 2004; 13: 755.
 22. Klinger G, Morad Y, Westall CA et al. Ocular toxicity and antenatal exposure to chloroquine or hydroxychloroquine for rheumatic diseases. *Lancet* 2001; 358: 813-814.
 23. Osadchy A, Ratnapalan T, Koren G. Ocular toxicity in children exposed in utero to antimalarial drugs: review of the literature. *J Rheumatol* 2011; 38: 2504-2508.
 24. Sperber K, Hom C, Caho CP, et al. Systematic review of hydroxychloroquine use in pregnant patients with autoimmune diseases. *Pediatr Rheumatol Online J* 2009; 7: 9.
 25. Kaplan YC, Ozarfati J, Nickel C, et al. Reproductive outcomes following hydroxychloroquine use for autoimmune diseases: A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2015; 173: 1132-1141.
 26. Gotestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75: 795-810.
 27. Centers for Disease Control and Prevention. *CDC Yellow Book 2020: Health Information for International Travel.* New York: Oxford University Press. 2019. <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2020/table-of-contents>
 28. Heikkinen T, Laine K, Neuvonen PJ, et al. The transplacental transfer of the macrolide antibiotics erythromycin, roxithromycin and azithromycin. *BJOG* 2000; 107:770-775.
 29. Savitcheva AM, Tchkhartishvili MG, Arzhanova ON et al. The course and outcome of pregnancy in women with chlamydial infection. *J Perinat Med* 2001; 29(Suppl 1): 372.
 30. Rahangdale L, Guerry S, Bauer HM, et al. An observational cohort study of Chlamydia trachomatis treatment in pregnancy. *Sex Transm Dis* 2006; 33: 106-110.
 31. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, et al. Antibiotics potentially used in response to bioterrorism and major congenital malformations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006; 15(Suppl 1): S6- S7.
 32. Bar-Oz B, Weber-Schoendorfe C, Berlin M, et al. The outcomes of pregnancy in women exposed to the new macrolides in the first trimester: a prospective, multi-centre, observational study. *Drug Saf.* 2012; 35: 589-98.
 33. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, et al. Antibiotics potentially used in response to bioterrorism and the risk of major congenital malformations. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2009; 23: 18-28.
 34. Muanda FT, Sheehy O, Berard A. Use of antibiotics during pregnancy and risk of spontaneous abortion. *CMAJ* 2017; 189: E625- E633.
 35. Marzolini C, Rudin C, Decosterd LA, et al. The Swiss Mother + Child HIV Cohort Study. Transplacental passage of protease inhibitors at delivery. *AIDS* 2002; 16: 889-893.
 36. Ivanovic J, Nicastrì E, Anceschi MM et al. Pregnancy And Newborn Clinical Outcome Group in HIV Infection (PANCOH). Transplacental transfer of antiretroviral drugs and newborn birth weight in HIVinfected pregnant women. *Curr HIV Res* 2009; 7: 620-625.
 37. Simon A, Warszawski J, Kariyawasam D, et al. Association of prenatal and postnatal exposure to lopinavir-ritonavir and adrenal dysfunction among uninfected infants of HIV-infected mothers. *JAMA* 2011; 306: 70-78.

38. Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. Antiretroviral Pregnancy Registry International Interim Report for 1 January 1989 through 31 July 2019. Wilmington, NC: Registry Coordinating Center; 2019. http://www.apregistry.com/forms/interim_report.pdf
39. Sibuide, J, Mandelbrot L, Bianche S, et al. Association between prenatal exposure to antiretroviral therapy and birth defects; and analysis of the French perinatal cohort study (ANRS CO1/CO11). *PLoS Med* 2014; 11: e1001635.
40. Tookey PA, Thorne C, van Wyk J, et al. Maternal and fetal outcomes among 4118 women with HIV infection treated with lopinavir/ritonavir during pregnancy: analysis of population-based surveillance data from the national study of HIV in pregnancy and childhood in the United Kingdom and Ireland. *BMC Infect Dis* 2016; 16: 65.
41. Wang L, Zhao H, Cai W, et al. Risk factors associated with preterm delivery and low delivery weight among HIV-exposed neonates in China. *Int J Gynaecol Obstet* 2018; 142:300-307.
42. Ribavirin aerosol approved for severe cases of RSV in infants and young children. *FDA Drug Bulletin* 1986; 16:7.
43. Sinclair SM, Jones JK, Miller RK, et al. The Ribavirin pregnancy registry: an interim analysis of potential teratogenicity at the mid-point of enrollment. *Drug Saf* 2017; 40: 1205-1218.
44. Kirshon B, Faro S, Zurawin RK, et al. Favorable outcome after treatment with amantadine and ribavirin in a pregnancy complicated by influenza pneumonia: a case report. *J Reprod Med* 1988; 33:399-401.
45. Rezvani M, Koren G. Pregnancy outcome after exposure to injectable ribavirin during embryogenesis. *Reprod Toxicol* 2006; 21: 113-115.
46. Bianco S, Ettore G. Male periconceptional ribavirin-interferon alpha-2B exposure with no adverse fetal effects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2003;67: 77-78.
47. Czeizel AE, Rockenbauer M. Population-based case-control study of teratogenic potential of corticosteroids. *Teratology* 1997;56: 335-340.
48. Carmichael SL; Shaw GM. Maternal corticosteroid use and risk of selected congenital anomalies. *Am J Med Genet* 1999;86:242-4.
49. Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: Prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology* 2000; 62: 385-392.
50. Pradat P, Robert-Gnansia E, Di Tanna GL, et al. First trimester exposure to corticosteroids and oral clefts. *Birth Defects Research (Part A)* 2003; 67: 968-970.
51. Fraser FC, Sajoo A. Teratogenic potential of corticosteroids in humans. *Teratology* 1995; 51: 45-46.
52. Bay Bjorn AM, Ehrenstein V, Hundborg HH, et al. Use of corticosteroids in early pregnancy is not associated with risk of oral clefts and other congenital malformations in offspring. *Am J Ther* 2014; 21: 73-80.
53. Bandoli G, Palmsten K, Forbess Smith CJ, et al. A Review of Systemic Corticosteroid Use in Pregnancy and the Risk of Select Pregnancy and Birth Outcomes. *Rheum Dis Clin North Am.* 2017; 43: 489-502.
54. Reinisch JM, Simon NG, Karow WG, et al. Prenatal exposure to prednisone in humans and animals retards intrauterine growth. *Science* 1978; 202: 436-438.
55. Scott JR. Fetal growth retardation associated with maternal administration of immunosuppressive drugs. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 128: 668-676.
56. Fine LG, EV Barnett, GM Danovitch, et al. Systemic lupus erythematosus in pregnancy. *Ann Intern Med* 1981; 94: 667-677.
57. Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics* 1972; 50: 515-525.
58. Szabo I, Csaba I, Novak P, et al. Single-dose glucocorticoid for prevention of respiratory distress syndrome. *Lancet* 1977; 2: 243.

Türkiye’de COVID-19 Salgın Sürecinde İhtiyaç Duyulacak Yoğun Bakım Yatak ve Solunum Cihazı Sayılarının Direkt Tahmini

Direct Prediction of the Number of Intensive Care Beds and Ventilators it Will be Needed for COVID-19 Outbreak in Turkey

Öz

Amaç: Türkiye’ de coronavirus vaka sayısının hızlı artış gösterdiği şu günlerde, sunulan sağlık hizmetlerindeki ihtiyaçların ve özellikle hayati önem taşıyan hasta ihtiyaçlarının kanıta dayalı öngörüsü büyük önem taşımaktadır. Bu çalışmada, karşılaştırmalı olarak iki farklı model yardımıyla yoğun bakım yatak ve solunum cihazı sayılarının öngörülmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Veriler, Gompertz ve Zaman serileri modelleri ile incelendi.

Bulgular: Çalışmada kullanılan modellerin öngörü başarıları benzer bulundu. Ancak modellemede kullanılan veri sayısının az olması nedeniyle (13 gün) sadece 1 haftalık öngörüler verildi. Gompertz modeline göre 6 Nisan’ da öngörülen toplam yoğun bakım yatak sayısı 1474 iken zaman serisi modelinde 1485 bulundu. Aynı tarihte ihtiyaç duyulacak solunum cihazı sayısı Gompertz modeline göre 1000, zaman serisi modeline göre 1004 olarak hesaplandı.

Sonuç: Veri sayısı (gün sayısı) 30’ un üzerine çıktığı zaman kullanılan matematiksel modeller, eğilimi daha iyi yakalayacağı için ileriye dönük uzun süreli tahminlerdeki başarıları artacaktır.

Anahtar Sözcükler: COVID-19, Yoğun bakım ünitesi, ventilatör, Gomperz modeli, Zaman Serileri

Abstract

Aim: Because the number of coronavirus cases has increased day by day in Turkey, , evidence-based prediction of the needs in the provision of health services and particularly critical/seriously patient needs is of paramount importance. In this study, it was aimed to predict the number of intensive care beds and breathing apparatus with the help of two different models.

Materials and Methods: Data were analyzed with Gompertz and Time series models.

Results: The forecasting of the models used in the study were found similar. Since a few data are used in model development (13 days), only 1 week forecasts were given. While the total number of intensive care beds according to the Gompertz model on April 6 was 1474, this number was forecast as 1485 in the time series model. The number of ventilators that will be needed on the same date was 1000 according to the Gompertz model and 1004 according to the time series model.

Conclusion: When the number of data (days) exceeds 30, the mathematical models used will increase the success in the future long-term forecasts as they will better catch the trend.

Keywords: COVID-19, intensive care unit, ventilator, Gomperz model, Time series

Handan Ankaralı

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi AD, İstanbul, Türkiye

Geliş/Received : 06.04.2020

Kabul/Accepted: 07.04.2020

DOI: 10.21673/anadoluklin.715628

Yazışma yazarı/Corresponding author

Handan Ankaralı

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi AD
E-posta: handanankarali@gmail.com

ORCID

Handan Ankaralı: 0000-0002-3613-0523

GİRİŞ

Nisan ayı başlarında COVID-19 salgını ile mücadele veren ülke sayısı 200' ün üzerine çıkmıştır. Birçok ülkede vaka sayısı hızla artış göstermektedir. Mart başından itibaren salgınla yüzleşen toplam 91 ülke içinde Türkiye' de yer alır. Salgının şiddetinin arttığı bu periyotta en önemli ihtiyaçlardan birisi yoğun bakımdaki yatak ve ventilatör (solunum cihazı) sayısıdır. Ancak birçok ülke, hızla artan vaka sayısı karşısında sağlık alt yapı yetersizliği yaşama endişesi taşımaktadır (1). Bu nedenle kanıta dayalı öngörüler ile gereksinimlerin belirlenmesi, üretim veya ihracat yoluyla ihtiyaçların karşılanmasını sağlayacaktır.

Bu gerekçelerle, ileri tarihler için yoğun bakım yatak ve ventilatör sayısının direkt veya dolaylı yollardan öngörülmesi gerekmektedir. Bu çalışmada, resmi kaynaklar tarafından açıklanan 13 günlük veriler kullanılarak yoğun bakım yatak ve ventilatör sayısının farklı istatistik modellerle direkt tahmini incelenmiştir. Bu makalede verilen öngörüler, çok uzak tarihler için sağlıklı sonuçlar vermeyebilir. Buna karşın gün sayısı özellikle 30' un üzerine çıktığında yapılacak öngörüler daha sağlıklı olacaktır. İlave veriler açıklandıkça, çalışmada verilen modeller yardımıyla sonuçlar güncellenerek gerekli tedbirler alınabilir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından açıklanan veriler içinde, 24 Mart tarihinden itibaren gün-gün yoğun bakımda yatan ve entübe edilen hasta sayılarına da yer verilmiştir (2). Bu veriler kullanılarak, hayati tehlike taşıyan hasta sayısında olası artışlar durumunda ihtiyaç duyulacak yatak ve ventilatör sayısı için, Gompertz ve Zaman Serisi modeli ile ileriye dönük 7 günlük tahminler yapıldı." Hesaplamalarda SPSS (ver.23) ve MINITAB (ver. 18) programları kullanıldı.

BULGULAR

Günlere göre entübe edilen hasta sayısının yoğun bakımdaki hasta sayısına oranı incelendiğinde %69.3 ile %75 arasında değiştiği ve özellikle son 4-5

günde bu oranın %70 civarında seyrettiği görüldü. Bu durumda 100 yoğun bakım hastasından 70' inin ventilatöre ihtiyaç duyduğu söylenebilir.

Bu çalışmada temel amaç öngöründe bulunmaktan ziyade, izlenen gün sayısının 20' nin üzerine çıktığı durumlarda yoğun bakım yatak sayısı ve ventilatör sayısı tahmini için kullanılabilir direkt tahmin modellerini açıklamaktır. Ancak bir haftalık bir öngörü de yapılmıştır. Tablo 1' de sunulan model performans kriterleri incelendiğinde, yoğun bakım yatak sayısı ve ventilatör sayısı için çalışmada kullanılan iki farklı model ile başarılı tahminler yapılabileceği görülür. R-kare, tahminlerdeki başarı oranını gösterirken, model hatası ve BIC (Bayesian Information Criteria) değerlerinin küçük olması seçilen modelin tahminlerinin güvenilirliğini gösterir. Eldeki verilerle her iki indikatörü tahmin etmek için kullanılan iki modelinde tahmin başarıları oldukça yüksek olduğu görülür.

Tablo 1. Model performans ölçüleri

İndikatör	Tahmin Modeli	R-kare (%)	Model Hatası	BIC
Toplam Yoğun Bakım hastası	Zaman Serisi Modeli	98.1	61.98	8.5
	Gompertz modeli	99.8	35.41	--
Toplam Entübe edilmiş hasta sayısı	Zaman Serisi Modeli	97.8	45.20	7.8
	Gompertz modeli	99.8	27.56	--

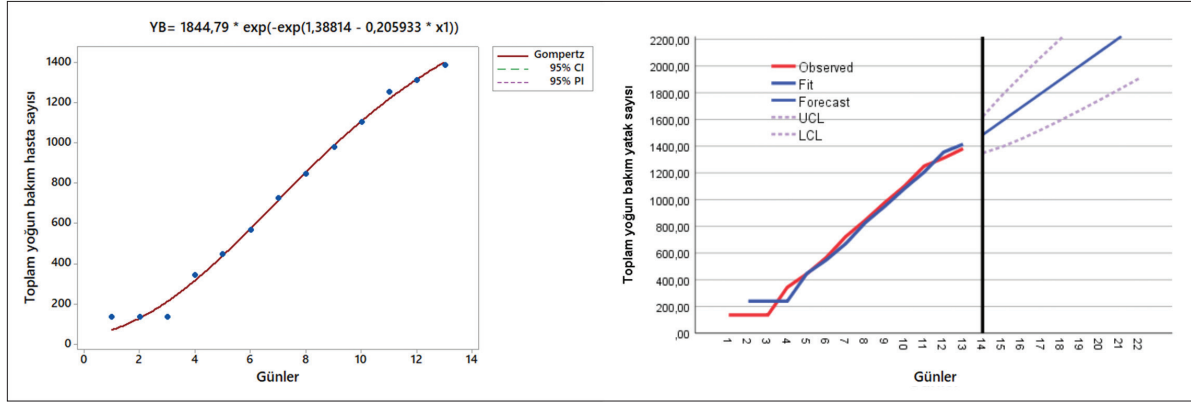
Kullanılan modeller yardımıyla sadece ileri tarihli 1 haftalık veri tahmini yapılmıştır. Tahminler incelendiğinde; Gompertz modeline göre 6 Nisan'

Tablo 2. Öngörülen Toplam Yoğun Bakım Yatak Sayısı

Tarih	Öngörülen Toplam Yoğun Bakım Yatak Sayısı			
	Gompertz Model Sonuçları	Zaman Serisi Model Sonuçları	%95 CI	
			Nokta tahmin	Nokta tahmin
06.04	1474	1485	1348	1621
07.04	1537	1525	1323	1589
08.04	1590	1631	1384	1692
09.04	1635	1738	1453	1796
10.04	1672	1845	1526	1900
11.04	1703	1952	1602	2004
12.04	1728	2059	1681	2107

da öngörülen toplam yoğun bakım yatak sayısı 1474 tür. Zaman serisi modeli ile bu sayı 1485 olarak hesaplanmış ve %95 ihtimalle 1348 ile 1621 arasında bulunmuştur. Diğer tahminler Tablo 2' de verilmiştir.

Öngörülen toplam yoğun bakım yatak sayısı için Gompertz ve zaman serisi modellerinin tahmin eğrileri Şekil 1' de verildi.

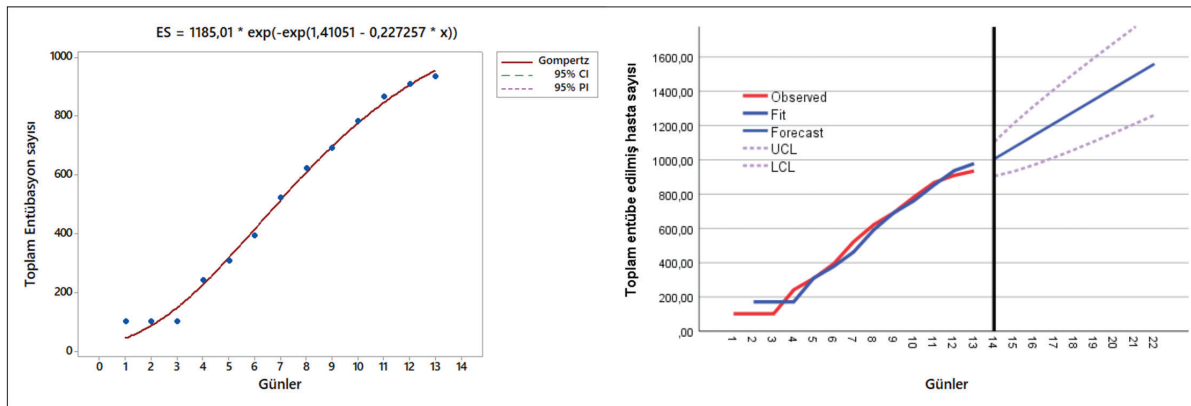


Şekil 1. Gompertz ve Zaman serisi modellerinin tahmin eğrileri

Öngörülen Toplam Ventilasyon Sayıları Tablo 3' te verildi. Tahminler incelendiğinde; Gompertz modele göre 6 Nisan' da öngörülen toplam ventilatör sayısı 1000' dir. Zaman serisi modeli ile bu sayı 1004 olarak hesaplanmış ve %95 ihtimalle 905 ile 1104 arasında bulunmuştur. Diğer tahminler Tablo 3' te yer almaktadır.

nedenle, çalışmada yoğun bakım yatak ve ventilatör sayısı açısından eksikliklerimizi tespit etmek ve ihtiyaçların zamanında sağlanmasına yardımcı olmak amacıyla söz konusu gereksinimlerin tahmini üzerinde durulmuştur.

Veri sayısı (gün sayısı) 30' un üzerine çıktığı zaman kullanılan matematiksel modeller, eğilimi daha



Şekil 2. Gompertz ve Zaman serisi modellerinin tahmin eğrileri

Öngörülen toplam ventilasyon sayısı için Gompertz ve zaman serisi modellerinin tahmin eğrileri Şekil 2' de verildi.

iyi yakalayacağı için uzun süreli ileri tahminlerdeki başarıları artacaktır. Ancak bu çalışmada, elde edilen veriler 13 günlük olup modelleme için küçük

Tablo 3. Öngörülen Toplam Ventilasyon Sayısı

Tarih	Öngörülen Toplam Ventilasyon Sayısı			
	Gompertz Model Sonuçları	Zaman Serisi Model Sonuçları		
	Nokta tahmin	Nokta tahmin	%95 CI	
			Alt sınır	Üst sınır
06.04	1000	1004	905	1104
07.04	1035	1056	913	1074
08.04	1064	1129	955	1143
09.04	1087	1202	1001	1213
10.04	1106	1276	1051	1282
11.04	1122	1349	1103	1352
12.04	1135	1423	1156	1421

bir sayıdır. Bu nedenle kısa vadeli öngörülerde bulunmuş ve yeni gözlemler geldikçe model tahminlerinin yeniden revize edilmesi planlanmıştır. Ancak eldeki verilerle elde edilen model sonuçları benzerlik göstermiş ve veriye uyumları yani öngörü başarıları yüksek bulunmuştur.

Bu çalışmada, yoğun bakım yatak sayısı ve ventilatör sayısı eldeki verilerle tahmin edildiği için direkt yöntem olarak adlandırılabilir. Ayrıca toplam vaka sayısı veya aktif vaka sayısı gibi diğer indikatörlerden de yararlanılarak dolaylı tahminleri yapılabilir (4).

KAYNAKLAR

1. Wax R, Christian M. Practical recommendations for critical care and anesthesiology teams caring for novel coronavirus (2019-nCoV) patients, February 2020, Canadian Journal of Anaesthesia. DOI: 10.1007/s12630-020-01591-x
2. TC Sağlık Bakanlığı Web Sitesi, <https://www.saglik.gov.tr/>
3. Angelo SA, Arruda EF, Goldwasser R, Lobo MSC, Salles A, Lapa e Silva JR. Demand Forecast and Optimal Planning of Intensive Care Unit (ICU) Capacity. Pesqui. Oper.
4. Ankaralı H, Ankaralı S. COVID-19 Salgını için Türkiye' de Nisan Ayı Sonuna Kadar İhtiyaç Duyulan Yoğun Bakım Yatak Sayısı ve Hastane Kapasitesinin Tahmini, Türk Yoğun Bakım Dergisi, 2020. Ön incelemede.

1918 Grip Pandemisi Kıssasından COVID-19 Pandemisine Hisseler

Lessons from the 1918 Influenza Pandemic for the COVID-19 Pandemic

Öz

Yirminci yüzyıl başından bu yana dünyada respiratuvar virüslerden kaynaklanan beş pandemi gerçekleşmiştir. Bunlardan ilk dördü grip (İnfluenza A) virüslerinden kaynaklanmışken halihazırda sürmekte olan COVID-19 pandemisi bir koronavirüs suşundan ileri gelmiştir. 1918 tarihli "İspanyol gribi" pandemisi dünya genelinde yaklaşık 500 milyon kişiyi kapsamış ve 40-100 milyon ölümlerle sonuçlanmış olup, bugün respiratuvar viral pandemiler için olabilecek "en kötü senaryo" kabul edilmektedir. Halihazırdaki COVID-19 pandemisi de Aralık 2019'dan bugüne (Nisan 2020), >1,2 milyon vaka ve >60 bin ölümlerle sürmektedir. Bu pandemide, virüsün türü (yeni ve pandemik bir SARSr-CoV suşu) ve konağın yaşı (>50-60 yaş) temelinde daha yüksek mortaliteli, yeni bir "koronavirüs hastalığı" gözlenmekte olup tıp (başta epidemiyoloji ve halk sağlığı) tarihinde yeni bir sayfa açılmıştır. Yanı sıra, 1918'de olduğu gibi yüz yıl sonra bugün de halen efektif bir anti(korona)viral tedavi bulunmamakta ve bu çaresizliğin klinik, sosyolojik, psikolojik ve makroekonomik sonuçları dünyada ve ilk resmi vakanın 11 Mart'ta kaydedildiği Türkiye'de şimdiden derinden hissedilmektedir. Ayrıca, yine 1918 pandemisinin mortalitenin giderek arttığı üç dalga halinde seyretmiş olduğu gibi, COVID-19 pandemisinde de gelecek haftalarda daha sarsıcı bir epizodun başlaması endişe edilen ihtimaller arasındadır. Bu yazıda katastrofik 1918 pandemisi esnasında yaşananlardan hareketle önümüzdeki COVID-19 sürecinde yaşanabilecek olanlara dair bir mukayese yapmak ve sonuçlar çıkarmak, önümüzdeki risklerin (başta virülansı ve dolayısıyla mortaliteyi artırabilecek bir viral mutasyon) ciddiyetini vurgulamak ve böylece T.C. Sağlık Bakanlığı başta olmak üzere pek çok ulusal ve küresel sağlık otoritesi tarafından çeşitli medya kanalları aracılığıyla yinelenmekte olan sosyal izolasyon çağrısını desteklemek amaçlanmıştır.

Anahtar Sözcükler: COVID-19; grip pandemisi; İspanyol gribi; koronavirüs; pandemi; 1918 pandemisi

Abstract

Since the early 20th century, the world has seen five pandemics caused by respiratory viruses. While the first four of these were caused by flu (Influenza A) viruses, the ongoing COVID-19 pandemic is due to a coronavirus strain. Now considered a "worst-case scenario" for respiratory viral pandemics, the "Spanish flu" of 1918 afflicted about 500 million people and resulted in 40-100 million deaths worldwide. Since December 2019 to date (April 2020), the current COVID-19 has been confirmed in >1.2 million cases and >60 thousand deaths around the globe. A new "coronavirus disease," with a higher mortality based on the type of the virus (a novel, pandemic SARSr-CoV strain) and host age (>50-60 years), has been identified during this global health crisis, opening a new period in the history of medicine, particularly epidemiology and public health. Furthermore, today, one hundred years after 1918, there is still no effective anti(korona)viral treatment, with its clinical, sociological, psychological, and macroeconomic impacts being already felt around the world and in Turkey, where the first official case was reported on 11 March. Also, there is the worrisome possibility that the COVID-19 pandemic may develop into an even more serious problem in the following weeks, similarly to the 1918 pandemic that occurred in three waves marked by increasingly higher mortality. In this study, we aimed to infer from the experience of the catastrophic 1918 pandemic for the rest of the ongoing COVID-19 calamity, highlight the imminent risks (most notably, viral mutation that could result in higher virulence and mortality), and thus support the calls for social isolation, repeated through various mass media by many global and national health authorities, particularly the Turkish Ministry of Health.

Keywords: coronavirus; COVID-19; influenza pandemic; pandemic; Spanish flu; 1918 pandemic

M. Kemal Temel¹, Hakan Ertin¹

¹ İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Geliş/Received : 08.04.2020

Kabul/Accepted: 09.04.2020

DOI: 10.21673/anadoluklin.716868

Yazışma yazarı/Corresponding author

M. Kemal Temel

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Prof. Dr. Aziz Sancar Amfisi Binası, Kat 1, 34093 İstanbul, Türkiye
E-posta: mkemaltemel@gmail.com

ORCID

M. Kemal Temel: 0000-0003-2533-8641
Hakan Ertin: 0000-0002-8193-5865

GİRİŞ

“Epidemi ya da pandemilerin nerede patlak ve rebileceği konusunda makul tahminlerde bulunmak mümkündür: örneğin çok kalabalık bir insan ve hayvan nüfusunun iç içe yaşadığı Güneydoğu Çin, ya da daha geniş bir bölge olarak Güneydoğu Asya[.] 1957 Asya ve 1968 Hong Kong pandemilerinin Güneydoğu Asya’da başlamış olması da bu tahmini desteklemektedir.” Bu satırlar 2015 yılında yayımlanmış olan “Gelmiş Geçmiş En Büyük Katil: 1918 ‘İspanyol’ Gribi” adlı kitaptandır (1). Güneydoğu Çin (Wuhan) kökenli COVID-19 pandemisinin ortasında olduğumuz bugün (Nisan 2020), bu tahminler gerçekleşmiş bulunmaktadır. Tek beklenmedik detay, beklenen pandeminin grip (İnfluenza A) virüslerinden değil, koronavirüslerden bir viral suştan (SARS-CoV-2) kaynaklanmış olmasıdır.

Son birkaç dekattır virologlarca özellikle Güneydoğu Asya tehlikeli bir viral rezervuar olarak görülmemekte olup grip sürveyansında bu bölgeye ağırlık verilmiştir. Zira bölgedeki on milyonlarca evcil ve yabani hayvan (memeli ve kuş) türü grip virüsleri dahil çeşitli respiratuvar virüs suşları taşımakta (doğal rezervuar hayvanat), 1 milyarı aşkın insan, aşırı kalabalık metropollerde bu hayvanlarla iç içe yaşamakta, dahası, diğer Avrasya halklarından farklı olarak, bunları çıplak elle tutmakta ve kesmekte, gıda olarak tüketmektedir. Grip epidemiyolojisi ve sürveyansı özelinde, söz konusu insan-hayvan yakınlığı sonucu iki İnfluenza A suşunun aynı konakta bir araya gelebileceği ve bu karşılaşma sırasında virüslerarası genetik karışım (İng. *genetic reassortment*) sonucunda insanların immün olmadığı ve böylece pandemi yaratabilecek yeni bir suşun doğabileceği düşünülmüştür. Pandemilerin ortaya çıkışında hem grip virüsleri hem de koronavirüsler için olası bir diğer senaryo ise, türlerarası (hayvandan insana) doğrudan geçiş ve doğru mutasyonlar sonucunda zoonotik virüslerin insana adapte olması, son olarak da insandan insana geçiş yeteneği kazanmasıdır. An itibarıyla eldeki bulgulara göre, halihazırdaki

COVID-19 pandemisinde bu senaryo gerçekleşmiştir;¹ başlıca doğal rezervuarı yarasalar olan bir koronavirüs suşu (SARS-CoV-2) insana geçmiş, dünya genelinde insanlar arasında yayılmaktadır. Ucuz işgücü ile “dünyanın fabrikası” konumundaki Çin’in küresel ticaret ve ihracat hareketleri, yanı sıra yolcu sayısının son on yılda ikiye katlandığı turistik havayolu taşımacılığı (2), enfekte insanların ve kontamine emtianın dünyanın her yanına hızlıca ulaşmasını ve o bölgelerde yeni yayılımlar başlatmasını kolaylaştırmıştır.

Tarihte de, 1500’lerden XVII. yüzyıl sonuna kadar, düzensiz aralıklarla ve farklı şiddette (morbidity ve mortality) viral respiratuvar salgınların yaşanmış olduğu bilinmektedir (3). Ancak bu dönemde virüs bilgisi ve viroloji bilimi bir yana henüz mikrop teorisi dahi serdedilmemiş olduğundan (ve ayrıca bugünkü gibi ulusal istatistikî kayıtlar da tutulmadığından), bu salgınlara dair net epidemiyolojik bilgiler söz konusu değildir (4). 1700’den sonrasına ait veriler daha aydınlatıcı olup respiratuvar virüslerden İnfluenza A suşlarının bu tarihten itibaren (kışları yol açtıkları olağan bölgesel salgınların yanı sıra) her yüzyılda birkaç kez sarsıcı pandemilere neden olduğu bilinmektedir (5). Tanımsal ölçütlere ve genel mutabakata göre XVIII. yüzyılda 1729 ve 1780 pandemileri olmak üzere iki, XIX. yüzyılda 1830 ve 1889 pandemileri olmak üzere iki, yirminci yüzyılda ise –on milyonlarca ölümden sorumlu 1918 A(H1N1) “İspanyol gribi” pandemisi ile birer milyon ölüme yol açmış olan 1957 A(H2N2) Asya gribi ve 1968 A(H3N2) Hong Kong gribi pandemileri olmak üzere– üç pandemi gerçekleşmiştir (6–8). Gribin –ve daha genel olarak viral respiratuvar enfeksiyonların– epidemiyolojisi, esasen yirminci yüzyıldaki bu nispeten iyi dokümanite edilmiş olan üç pandemi ile anlaşılmıştır. Ayrıca yirminci yüzyıl virolojinin de doğup geliştiği asırdır. 1933’te İnfluenza A, 1940’ta İnfluenza B, ve 1950’de İnfluenza C virüsü keşfedilmiştir (5). Grip virüslerinin ardından 1950 ve 60’larda respiratuvar hastalık patojenleri

1 Gerek grip (örneğin 1918, 1957, 1968 ve 2009 pandemileri) gerekse koronavirüs (2002 SARS ve 2012 MERS salgınları ve güncel COVID-19 pandemisi) epidemiyolojisinde birçok kez gerçekleşmiş olan bu zoonotik senaryo, aslında 1981’den bu yana neredeyse kırk yıldır sürmekte olan ve fakat respiratuvar olmayan bir diğer pandemide, HIV/AIDS pandemisinde de gerçekleşmiştir. Genel mutabakata göre HIV, primatlardan insanlara geçmiş ve adapte olmuştur.

üzerine yürütülen yoğun araştırmalar sonucunda; adenovirüs, parainfluenza virüsü, rinovirüs, respiratuvar sinsityal virüs (RSV), enterovirüs ve *koronavirüs* keşfedilmiştir. Bunlardan koronavirüs, normal (interpandemik) yıllarda da yetişkinlerdeki üst solunum yolu enfeksiyonlarının %7–18’inden sorumludur (9).

Bilindiği üzere, “grip” yalnızca grip virüslerinden (İnfluenza A, B ve C) ileri gelen hastalık olup, zikredilen diğer virüslerin (adenovirüs, parainfluenza virüsü, rinovirüs, RSV, enterovirüs ve koronavirüs) neden olduğu respiratuvar hastalık halleri ise “nezle,” “soğuk algınlığı,” ya da “grip-benzeri hastalık” gibi adlarla anılagelmiştir. Yeni koronavirüs SARS-CoV-2’nin yol açtığı hastalık hali ise İngilizce (ve Türkçe) literatürde COVID-19 akronimi ile anılmaktadır (tam adıyla *coronavirus disease 2019—2019 koronavirüs hastalığı*). Etkenleri arasında koronavirüslerin de bulunduğu grip-benzeri hastalıklar normalde gripten daha hafif seyirli olmakla birlikte (9), herhangi bir viral respiratuvar enfeksiyonda klinik tablo, enfeksiyondan sorumlu virüsün türüne, ayrıca konağın yaşına, fizyolojik durumuna ve immünolojik geçmişine göre değişiklik gösterebilmektedir (10). Halihazırdaki pandemide, bu faktörlerden virüsün türü (zoonotik yeni bir suş) ve konağın yaşı (>50–60 yaş) temelinde daha yüksek mortaliteli, yeni bir “koronavirüs hastalığı” gözlenmekte olup tıp (başta epidemiyoloji ve halk sağlığı) tarihinde yeni bir sayfa açılmıştır. Muhtemelen bu pandeminin ardından artık koronavirüsler de epidemik değil pandemik risk teşkil eder patojenler olarak grip virüsleri kadar ciddiye alınacak, pandeminin daha en başında ayrışan Avrupa “Birliği” sağlık organizasyonuna ve Dünya Sağlık Örgütü’nün (DSÖ) başarısızlığına nazaran, bu gibi küresel salgınlarda süratle ve koordinasyon içinde faaliyet gösterebilecek bir global sağlık sisteminin teşekkülü tartışılacaktır. İlaç şirketleri anti(korona)viral terapötik ve profilaktik ajanlar geliştirmeye daha fazla bütçe ayıracak, erken 1800’ler gibi 2020’ler de genel hijyen ve sanitasyon bilincinin yeniden arttığı bir dönem olarak anılacaktır.

Bu yazıda tarihte bir başka küresel salgın sırasında, yani olası respiratuvar viral pandemiler için “en kötü durum senaryosu” kabul edilen katastrofik 1918 “İspanyol gribi” pandemisi esnasında yaşananlardan hareketle önümüzdeki COVID-19 sürecinde yaşanabilecek olanlara dair bir mukayese yapmak ve sonuçlar çıkarmak, önümüzdeki risklerin (başta virülansı ve dolayısıyla mortaliteyi artırabilecek bir viral mutasyon) ciddiyetini vurgulamak ve böylece T.C. Sağlık Bakanlığı başta olmak üzere pek çok ulusal ve küresel sağlık otoritesi tarafından çeşitli medya kanalları aracılığıyla yinelenmekte olan sosyal izolasyon çağrısını desteklemek amaçlanmıştır.

1918 “İSPANYOL GRİBİ” PANDEMİSİ

Genel Tablo

1918 “İspanyol gribi” pandemisi bir yıldan kısa sürede, dört yıl süren Birinci Dünya Savaşı’ndan katbekat fazla can kaybına, dünya genelinde tahminen 40–100 milyon ölüme yol açmıştır (11–13).² Örneğin Amerikan savaş zayıyatının neredeyse %80’i savaştan değil gripten kaynaklanmıştır (11). Aynı yüzyılın öteki (1957 ve 1968) grip pandemileri için sırasıyla %0,02–0,03 ve %0,01–0,02 olan küresel mortalite, 1918 pandemisi için %2,5 civarındadır; diğer deyişle 1918 pandemisi dünya genelinde haleflerinden 100 kat daha ölümcül seyretmiştir (11,14). Aşırı yüksek mortalitesinin yanı sıra, 1918 pandemisini kendinden önceki ve sonraki grip pandemilerinden ayıran bir karakteristik özelliği, küçük çocuklar ve yaşlılardan çok sağlıklı genç yetişkinleri öldürmesi olmuştur. Grip o güne kadar (ve o günden sonra bugüne dek de) daha çok yaşça iki uçtakileri, çocuk ve yaşlıları, ve de kronik sağlık sorunları olan kişileri tehdit eden bir hastalık olduğundan, 1918’de önceden sağlıklı genç grupta çok yaygınca görülmüş olan ağır klinik tablo ve fatal (bronko)pnömoni olağandışıdır (11,15).

1918 salgını, bir salgının “pandemi” sayılabilmesi için tanımlanmış olan epidemiyolojik ve virolojik iki kritere göre de bir pandemidir: (i) epidemiyolojik olarak, çok yüksek bir morbidite ve mortaliteye ulaşarak dünya genelinde yayılmıştır (öyle ki ancak

2 Meşhur Orta Çağ Avrupa veba salgını (“Kara Ölüm,” 1346–51) dahi ~25 milyon ölümlerle sonuçlanmıştır.

Atlantik Okyanusu'nda gemilerin uğramadığı St. Helena gibi dünyanın geri kalanından izole adalar yayılımın dışında kalabilmiştir); (ii) virolojik olarak, pandemiden sorumlu virüs öteki grip virüslerinden farklı, yeni bir İnfluenza A alt tipi olmuştur. Virüs gelişen küresel ulaşım ağı, buharlı taşımacılık ve I. Dünya Savaşı nedeniyle transatlantik asker hareketleri sayesinde insanoğlunun o dönem henüz pek alışık olmadığı bir epidemik süratle, örneğin 19. yüzyıldaki kolera ve veba salgınlarından çok daha hızlı bir biçimde, birkaç ay içinde tüm kıtalar genelinde yayılmıştır (16–18).

Küresel genel seyri göz önüne alındığında “İspanyol gribi” pandemisi dünya genelinde üç dalga halinde seyretmiştir: 1918 Mart–Ağustos dönemindeki olağan gribi andıran, hafif semptomatolojili ilk dalga, 1918 Eylül–Aralık dönemindeki çok yüksek mortaliteli ikinci dalga ve 1919 Ocak–Mayıs dönemindeki artçı, üçüncü dalga (5,19).

1918 pandemisi Avrupada başlamamıştır. Hastalığın “İspanyol gribi” olarak adlandırılmasının nedeni salgının İspanyada başlaması değil, İspanya I. Dünya Savaşı'nda tarafsız kaldığından, hastalığa ve hızlı yayılımına dair haberlerin diğer ülkelerde sansüre uğrarken İspanyol medyasında geniş yer bulabilmiş olmasıdır (11). Böylece diğer ülkelerdeki insanlar tarafından “İspanyadaki grip salgını” gibi sözlerle anılacak ve sonrasında adı “İspanyol gribi” kalacak olan hastalıktan ilk önce Madrid halkı haberdar olmuştur. Dünya basınında 1918 pandemisine dair ulusal düzeyde ilk haber, İspanyol ABC gazetesinde 22 Mayıs 1918 tarihinde çıkmıştır. Söz konusu haberde, Mayıs başından beri “grip benzeri” tuhaf bir hastalığın saray da dahil olmak üzere Madrid'de yayılmakta olduğu bildirilmiştir (20,21).

Köken ve Yayılım

Yüz sene önce neredeyse hiçbir virolojik bilgi ve tekniğin olmadığı karanlık bir dönemde gerçekleşmiş olduğundan, 1918 grip pandemisinde ilk hastaların hangi coğrafyadan olduğu spekülatif bir konu olagelmıştır. Fakat günümüzde, pandeminin Asya ya da Rusya'da başladığına dair görüşler kanıt yetersizliğinden ötürü gözden düşmüş ve belgelerin işaret ettiği ABD, 1918 gribinin ortaya çıktığı yer olarak genel kabul görmüştür. *Belgelenen ilk vakalar* 11

Mart 1918'den itibaren ABD'deki (Kansas) askerî üslerde gerçekleşmiştir (22–24). Ardından özellikle Doğu ABD'de respiratuvar hastalık vakalarında hızlı bir artış kaydedilmiştir. Ne var ki, belirtildiği üzere ABD, varsayımlar arasından en delillerle desteklenebilir ve böylece en öne çıkan varsayımdır; ilk resmi vakalar Kansas'ta görülmüş olsa da, örneğin, virüs ABD'ye Çin'den gelen göçmen işçiler tarafından taşınmış olabilir (25,26). Dolayısıyla, 1918 pandemisinin sorumlu virüsün tam nerede ve ne zaman ortaya çıktığını kesin olarak söylemek mümkün değildir ve hiçbir zaman da mümkün olmayabilir (22).

Bugün pandemiden sorumlu virüsün, virülansı olağandışı yüksek bir İnfluenza A(H1N1) suşu olduğu anlaşılmıştır (25,27). Ancak virüsün coğrafi kökeni gibi hayvani kökeni de hala kesin değildir ve tartışılmalıdır: Kimi kez türlerarası bariyeri aşarak kuşlardan direkt domuz ve insanlara geçen kuş kökenli bir virüs olduğu, kimi kez ise farklı virüsler arasında genetik karışım sonucunda ortaya çıktığı öne sürülmüştür (28). Seksenlerde virüsü bulmanın ve yeniden üretmenin buna değmeyecek kadar tehlikeli olduğu düşünülmüşse de, DNA ve RNA'yı anlamayı olanaklı kılan teknolojik gelişmelerin ardından, korkulardansa virüsü inceleme isteği daha ağır basmıştır (29). Alaska'nın donmuş topraklarında gömülü bulunan ve böylece dokuları korunmuş olan kurbanlar gibi, 1918 pandemisi kurbanlarından alınan örneklerden virüse ait genetik materyal izole edilmiştir. Bu materyal incelenerek, 1997–2005 yıllarında virüsün genetik dizilimi çözümlenmiştir (15,28). Elde edilen sonuçlar virüsün kuş kökenli olduğunu ve pandeminin gerçekleşmesinden bir süre önce insana geçtiğini düşündürmüş, virüsün genetik karışımdan değil, kuş kökenli bir virüsün insana doğrudan adaptasyonundan doğduğu öne sürülmüştür (30,31). 2009 yılında ise bilakis, bir kuş virüsünün insana doğrudan adaptasyonu yerine, kuş virüsleri ile önceden insan ve domuzlarda sirkülasyon halindeki diğer virüsler arasındaki genetik karışım sonucu ortaya çıktığı iddia edilmiştir. Nitekim 1957 ve 1968 pandemilerinden sorumlu virüslerin kuş ve mevcut insan virüsleri arasındaki genetik karışımdan doğduğu bilinmektedir (32). Ancak kuş kökenli virüslerin insan ve domuzları enfekte etmek üzere geçirdiği mutasyonlara

dair kısmen bilgi sahibi olunsa da, bu mutasyonları yönlendiren evrimsel ve çevresel faktörler tamamen çözülememiştir. Bu nedenle 1918 virüsünün ortaya çıktığı konağın kuş mu, domuz mu, yoksa henüz belirlenmemiş başka bir hayvan mı olduğuna dair kesin bir sonuca varılamamıştır. Yakın geçmişte ise, 1918 A(H1N1) virüsü ile DSÖ tarafından 21. yüzyılın ilk grip pandemisi ilan edilen, 200.000'i aşkın laboratuvar onaylı vakanın bildirildiği 2009 pandeminden sorumlu domuz kökenli A(H1N1) suşu arasında genetik benzerlikler gözlemlenmiştir (33–35). Güncel 2009 “domuz gribi” pandemisine nazaran, İnfluenza A(H1N1) suşları insanlar için hala büyük tehlike arz etmektedir.

1918 pandemisinin başlangıcı, baharda (Mart) ABD’de başlayıp yaza dek süren ilk dalga, pek az dikkat çekmiştir (36). Bunun en önemli nedeni bu dönemde hastalığın hafif seyretmiş ve dolayısıyla düşük mortaliteye yol açmış olmasıdır (15,18). Hafif semptomatolojisinin ve düşük ölüm oranının yanı sıra, gribin bildirimi zorunlu bir hastalık olmaması, ilk dalgaya dair verileri oldukça sınırlamıştır. Sağlık kurumlarında kayıtlara geçen yalnızca ölümle sonuçlanan vakalar olmuş, bunların çoğunda da ölüm nedeni pnömoni olarak belirtilmiştir. O dönemde (penisilin ve sülfonamidlerin ortaya çıkışından önce) kış ve bahar aylarında pnömoniden ölmek kuşku çekmeyecek kadar doğal olduğundan, ve ayrıca 1918’in ilk aylarında gündem gripten ziyade Wilson prensipleri, sürmekte olan I. Dünya Savaşı, Rusya’nın savaştan çekilmesi gibi diğer gelişmelerle meşgul bulunduğundan, 1918 pandemisinin bu ilk dalgası pek ciddiye alınmamış ve gelmekte olan esas epizot, sonbahardaki aşırı virülen ikinci dalga, öngörülemez ve tedbirle karşılanamamıştır (36,37).

Birinci Dünya Savaşı (1918) sırasında Atlas Okyanusu’nda askerî nakliye gemileri üzerinden gerçekleşen yoğun insan trafiği, pandeminin dünyada çok hızlı bir biçimde yayılmasını sağlamıştır (15). Virüs askerler aracılığıyla bir anakaradan bir diğerine, kıtalarda ülkeden ülkeye ve ülkelerde kamptan kampa ve bu noktalardan da sivil halka ulaşarak kentten kente taşınmıştır. Özellikle Müttefikler’in (İtilaf Devletleri’nin) Avrupa, Amerika ve Afrika kıtalarındaki başlıca asker tahliye ve nakliye noktaları olan Brest (Fransa) ve Boston (ABD) ve Freetown

(Sierra Leone) limanlarının, çok şiddetli ikinci dalganın bu üç kıtaya giriş ve yayılışında anahtar rol oynadığı düşünülmektedir (11,25). Bunlardan Kuzeybatı Fransa’daki Brest, Atlantik üzerinden gelen 1 milyona yakın Amerikan askerinin Avrupa anakarasına ayak bastığı ana limandı (18,38). Birinci dalganın aksine çok yüksek mortaliteli olan, katastrofik 1918 pandemisinin nüvesini teşkil eden ikinci dalgaya dair ilk resmi vakalar, 22 Ağustos 1918 tarihinde Brest’te kaydedilmiştir: “Pandeminin ikinci dalgasına ait ilk vakalar, askerlerin Avrupa’ya giriş noktası olan Brest’ten bildirildi...” (38–40). İkinci dalga burada askerlerin konakladığı geçici kamplarda yayıldıktan sonra haftalar içinde Fransa genelinde, sonra Fransa’nın Lüksemburg ve Almanya gibi komşularında ve nihayet Avrupa genelinde yayılmıştır. Avrupa ülkelerini doğuya doğru taramaya devam ederek karadan Asya’ya ulaşmıştır (15,38). Aynı esnada Brest’ten Boston limanına asker nakleden gemiler, yüksek virülanslı hale gelmiş olan virüsü geri Amerika kıtasına taşımıştır (18,25). Ağustos ayının son haftasında, Boston’daki donanma personeli arasında görülen grip vakaları medyada yer almış ve 26 denizcinin öldüğü bildirilmiştir. Sonrasında salgın öyle hızlı yayılmıştır ki iki hafta içinde 2.000 kişi gribe yakalanmış, 23 Eylül itibarıyla 20.000 asker enfekte olmuş, Ekim itibarıyla 12.000 asker ölmüştür (38,41,42). Haziran–Ağustos dönemini gripsiz geçirmiş olan ABD’de virüs, bu dönemde doğu yakasında peş peşe Boston, New York, Philadelphia, Baltimore gibi metropollerini sarmış, ardından kara ve demir yolları üzerinden hızla iç kesimler boyunca ilerleyerek ülkenin batı kıyısına ulaşmıştır (18). Henüz Aralık itibarıyla ABD genelinde 20 milyon insan –o dönemki ABD nüfusunun neredeyse beşte biri– enfekte olmuş, bunlardan 450.000’i ölmüştür (38). 1918, yirminci yüzyıl boyunca ABD nüfusunun azaldığı tek yıl olmuştur (43).

Kuzey Amerika kıtasındaki yayılım ABD’den aynı zamanda kuzeye çıkarak Kanada’yı ve güneye inerek Meksika’yı kapsamına alırken, aynı araçlar (askerî nakliyat) sayesinde Freetown limanından Afrika’ya giren ikinci dalga, bu kıtada da benzer biçimde her yönde, kentten kente yayılmıştır. Böylece, savaşın kimi ülkeler için sona erdiği, kimileri için son haftalarına girdiği bir dönemde, sivil halk için cepheler-

deki uzak düşmanın yerini her an solunan havadaki virüs almıştır. *Pandemi süresince 1918 yılı dünya nüfusunun neredeyse üçte biri –yaklaşık 500 milyon kişi– bu aşırı virülan virüsle enfekte olmuştur* (14,44). Yüksek morbidite sonucunda şehirlerde hem sağlık, eğitim, iletişim, toplu taşıma gibi kamusal hizmet sistemlerinde, hem de özel ticari kuruluşlarda ve endüstride ciddi bir personel açığı baş göstermiştir. 26 Aralık 1919 tarihli Vakit gazetesinde İstanbul için bildirildiği gibi, adeta “daireler, şirketler, mağazalar adamsız kalmıştır” (45). Örneğin ABD’de polis, postacı, temizlik işçisi ve itfaiyeci gibi meslek gruplarında, çalışanların en az dörtte biri hastalanarak iş göremez hale gelmiştir. Hastaneler (Nisan 2020 itibarıyla COVID-19 pandemisinde de olduğu üzere) kapasitelerinin çok üzerinde bir hasta sayısı başa çıkmak zorunda kalırken, savaş nedeniyle kamplarda görev alarak sayısı zaten azalmış bulunan sağlık personeli açığı daha da artmış, yayın organlarından özellikle gönüllü hemşire ve hastabakıcılar için çağrılarda bulunulmuştur. İşgücü açığı birçok iş kolunda daha etkisini derinden hissettirmiştir (46,47).

Patogenez, Mortalite, Mutasyon ve Virülans

1918 sonbaharında başlayan ikinci dalga, hem ilk dalga gibi çok bulaşıcı hem de çok daha ölümcül seyretmiştir. *Yirmi–40 yaş grubu* başta olmak üzere, her yaş grubundan daha fazla sayıda insanda – vakaların %10–15’inde– pnömokok, streptokok ve stafilokok gibi patojenlerden kaynaklanan sekonder bakteriyel pnömoni gelişmiştir (25,48). 15–34 yaş grubu için grip ve pnömoniden ölüm oranı bir önceki yıla göre 20 kat fazla olmuştur. Daha küçük bir yüzdede, masif akut pulmoner hemoraji ve pulmoner ödemle hızla ölüme götüren, şiddetli bir viral pnömoni gelişmiştir (25,49). Antibiyotikler, antiviraller ve mekanik ventilasyon henüz kliniğe girmemiş olduğundan, pnömoniyeye bağlı solunum yetmezliğinin üstesinden gelinebilmiştir (49,50).

Yüksek ölüm oranlarının yanı sıra, ikinci (ve kısmen de üçüncü) dalga sırasında ağır vakalarda “grip”ten beklenmeyecek kadar şiddetli, grip için emsalsiz semptom ve komplikasyonlar kaydedilmiştir (29,51). Hafif vakalarda semptomlar (ağrılar, ateş, öksürük) 3–5 gün içinde zirve yapmış, 8–10 gün içinde gerilemiştir (29,52). Ağır vakalarda ise,

çok şiddetli baş–beden ağrıları ve yüksek ateş görülmüş, viral/sekonder bakteriyel (bronko)pnömoni nedeniyle akciğer iflasi sonucunda hipoksi ve siyanoz gelişmiş, buna kanlı öksürük ve burun, ağız, kulak gibi açıklıklardan olmak üzere başka hemorajiler eşlik etmiştir. 1918 “İspanyol gribi”nde görülen ve hastaya mavi–mor renk veren bu karakteristik siyanoz hali, bu rengi tanımlamak için çoğu kez çiçekleri benzer renkteki bir bitkinin ismiyle birlikte, “hel-yotrop siyanoz” biçiminde ifade edilmiştir (53–55). Ölüm genellikle, bugün en ağır COVID-19 vakaları için bildirildiği gibi, akciğerlerin sıvıyla dolmasından, hastaların kendi vücut sıvılarında boğulmasıyla gerçekleşmiştir.

1918 pandemisinde ölüm oranları, çocuk ve yaşlılarda yükselen olağan grip mortalite grafiklerinden farklı, sıradışı bir grafik çizmiştir: Çok küçük çocuklarda yüksek olan mortalite, yaşla birlikte önce azalarak sonra tekrar artmış, otuz yaş dolaylarında zirve yapmış, ardından yaşla birlikte tekrar düşüş ve yükselişe geçmiştir. Bir diğer deyişle, 1918 pandemisinin mortalite grafiği, U şeklindeki tipik grip mortalitesi grafiği yerine, W şeklinde bir görünüm arz etmiştir. Böylece, 1918’de grip/pnömoni nedeniyle ölümlerin yaklaşık yarısı 20–40 yaş grubunda gerçekleşmiştir (56). Bunun nedenini anlamaya yönelik genetik araştırmalar 1918 virüsünün hızlı viral replikasyona, yanı sıra bağışıklık sistemi atak bu yaş grubunda hastalık halini daha da ağırlaştıracak kadar şiddetli bir immün ve enflamatuvar cevaba (hipersitokinemi gibi immünopatolojik bir reaksiyonla akciğerlerin sıvıyla dolmasına) yol açabilecek bir gen dizilimi olduğunu göstermiştir (29,57,58). Kıyaslanacak olursa, yine 1918 pandemisinde 65 yaş altındakiler ölümlerin %99’unu, 1957 ve 1968 pandemilerinde ise sırasıyla, yalnızca %36 ve %48’lik kısmını teşkil etmiştir. Gençlerin en çok etkilenen grup olarak öne çıktığı bu mortalite karakteristiği 1918 pandemisini tarihte “eşsiz” bir grip pandemisi kılarken, üretken ve çalışan bireyleri öldürmesi salgının demografik ve ekonomik etkilerini ağırlaştırmıştır. (29,59).

1918 pandemisinde toplam küresel mortaliteye dair hassas tahminler öne sürmek güçtür. Pandemi henüz sürmekteyken (1918 Aralık sonu itibarıyla) dünya geneli için 6 milyon civarında tahmin edilen

ölü sayısı, 1920'lerde 22 milyon civarında hesaplanmış, 1990'larda ortalama 32 milyon olarak güncellenmiş, 2000'lere ait çalışmalarda ise 40–100 milyon aralığında tahmin edilmiştir (60,61). Bu sayı, yaklaşık 500 milyon kişinin enfekte olduğu göz önüne alındığında (12,14,29,44), %8–%20 aralığında bir vaka ölüm oranı anlamına gelmektedir. Bununla birlikte, ülke-spesifik olarak incelendiğinde mortalite ve vaka ölüm oranı gelişmiş ülkeler için çok daha düşük, az gelişmiş ülkeler için ise çok daha yüksektir. Örneğin pandemi sırasında yaklaşık 25 milyon kişinin hastalandığı ABD için, grip-pnömoni nedenli mortalite %0,6, vaka ölüm oranı %2,5 civarındadır.

“İspanyol gribi”nin mortalitesi, total zayıfta en yakın rakipleri olan çiçek ya da vebanın mortalitesiyle kıyaslanabilir; ancak toplam süre göz önünde bulundurulmalıdır. Çiçek, tarihe karışana dek yalnızca 20. yüzyılda yüz milyonlarca can almışsa da, bunu onlarca yılda yapmıştır; aynı tarihte veba için de geçerlidir (62). Bir pandemi suretindeki İspanyol gribi ise, 40 ila 100 milyon ölüme bir yıl gibi kısa bir sürede, özellikle ölümcül ikinci ve üçüncü dalgalar esas alınacak olursa aylar içinde ulaşmıştır. Buradan hareketle mikroorganizmaların kendileri yerine eserleri kıyaslanacak olursa, diğer deyişle, bu patojenlerin virülansları³ yerine yarattıkları pandemilerin (öldürdükleri insan sayısı / sürdürdükleri ay sayısı) oranları karşılaştırıldığında, 1918 pandemisi *de facto* kayıtlı tarihteki en ölümcül pandemi olacaktır.

1918 KISSASINDAN 2019 PANDEMİSİNE HİSSELER

Çin, egzotik hayvanlarla yakın temas ve zoonotik viral enfeksiyon

COVID-19 pandemisi dahil tarihte insan respiratuvar dokularını tutan virüslerin yol açtığı pandemiler incelendiğinde, bunların çoğu için geçerli iki ortak özellik görülmektedir: (i) Çin'de (Güneydoğu Asya'da) başlamış ve dünyaya bu bölgeden yayılmış olmaları, (ii) etkenlerinin aslında hayvan kökenli virüsler olması. Her ikisi de Çin'de başlamış olan 1957

Asya gribi ve 1968 Hong Kong gribi pandemilerinde etkenin sırasıyla kuş kökenli grip virüslerinden genetik materyal içeren İnfluenza A(H2N2) ve İnfluenza A(H3N2) suşları olduğu bilinmektedir. Ayrıca, çok daha yakın bir tarihte, 2002–2004 döneminde, yine Çin'de başlamış ve bu kez bir grip virüsü değil zoonotik bir koronavirüs suşundan (SARS-CoV-1) kaynaklanmış olan SARS salgını yaşanmıştır. Böylece 1950'lerden bu yana kaydedilmiş dört respiratuvar pandemi ve majör epidemi içinde yalnızca 2009 A(H1N1) “domuz gribi” pandemisi Çin'de başlamıştır. Ne var ki o pandemide de etken –adında geçtiği üzere– zoonotik bir virüs olmuştur.

Yabani su kuşlarının tüm grip virüsleri için doğal rezervuar teşkil ettiği bilinmektedir. Bugün “kuş gribi,” dünya genelindeki kuşlarda bulunan grip virüslerinin yol açtığı enfeksiyonu tanımlamaktadır. İnfluenza A virüslerinden H5 ve H7 alt tiplerinin yüksek patojeniteli olabildiği bilinmekte olup A(H5N1) alt tipinin tavuk, ördek ve hindi gibi evcil kuşlarda şiddetli hastalığa ve ölüme neden olduğu görülmüştür. 1997'ye kadar kuş gribinin insanlara bulaşma olasılığının çok düşük olduğu düşünülmüşse de, bu tarihten itibaren bazı kuş kökenli suşlarla enfekte olan insanlara dair vakalar dokümanite edilmiştir. Bu vakaların çoğu enfekte kümes hayvanıyla ya da enfekte kuşların kanı–dışkısı ile kontamine yüzeylerle temastan kaynaklanmıştır ki (31,63), halihazırdaki pandemiden sorumlu SARS-CoV-2'nin de damlacık enfeksiyonuyla olduğu kadar kontamine yüzeylerle temastan (kontamine ellerle ağız, burun ve göze temas) ileri geldiği belirtilmektedir.

İnsanların patojenitesi yüksek kuş gribi virüsü A(H5N1) ile enfekte olduğu 1997 salgını Hong Kong'ta ortaya çıkmış, enfekte olan tavukları %70–100 oranında öldürmüştür. Aynı yılın sonuna kadar 18 kişide enfeksiyon kaydedilmiştir (64–66). 2003 ve 2004 yıllarında Asya'daki kümes hayvanlarında A(H5N1) salgınları görülmüş, Vietnam ve Tayland'da en az 23 kişi bu virüsle enfeksiyona bağlı komplikasyonlardan ölmüştür. 2003'te Hollanda'daki tavuk çiftliklerinde patojenitesi yüksek bir A(H7N7) salgını gerçekleşmiş, 89 kişi enfekte ol-

3 Virülans üzerinden bir karşılaştırma yapılacak olursa, insanlarda enfeksiyona yol açtığı bilinen virüsler arasında en ölümcül virüs >%98 ölüm oranı ile kuduz virüsü olacaktır.

muş, bunlardan biri pnömoniden ölmüştür. 2004'te Kanada'daki kümes hayvanlarında A(H7N3) salgını baş göstermiş ve bir kişide buna bağlı A(H7N3) enfeksiyonu kaydedilmiş, aynı yıl New York'ta bir hastada A(H7N2) enfeksiyonu tespit edilmiştir. Türkiye'de ilk A(H5N1) vakaları ülkenin batısındaki ticari tavuk çiftliklerinde görülmüş, Aralık 2005'te doğudaki bölgelerden insanlara ait vakalar bildirilmiştir. Bu vakalar, hasta ya da ölü kümes hayvanlarıyla yakın temasta bulunan 15 yaş altı çocuklara aittir (64). Filogenetik araştırmalar, aşırı virülen 1918 virüsünün de memelilere adapte olmuş grip virüsleri arasında en "kuş virüsü karakterli" virüs olduğunu göstermiştir (67).

Tüm bu vakalar, doğru viral mutasyonların ve(ya) virüslerarası genetik karışımların gerçekleşmesi halinde, hayvanlarla temastan kapılan virüslerin insanlar arasında epidemik ya da pandemik çapta enfeksiyona yol açabileceğine işaret etmektedir. Nitekim bu ihtimal küresel sağlık otoriteleri tarafından grip özelinde çoktandır dikkate alınmıştır. DSÖ 1999 yılında olası grip pandemilerine karşı yayımlanmış olduğu pandemi hazırlık planını, 1997, 2003 ve 2004 yıllarında insanlarda enfeksiyona yol açan kuş kökenli A(H5N1) alt tipi gibi uzun süredir mevcut ve pandemi potansiyeline sahip virüsler ve ayrıca 2004'te Kanadada kümes hayvanlarında salgınlara yol açan A(H7N3) gibi birden ortaya çıkabilecek virüsler gibi yeni realiteleri göz önüne alarak, 2005 yılında revize etmiştir (68,69).

Grip virüslerine dair bu hikaye, bugün koronavirüsler için aynen tekerrür etmektedir. SARS-CoV-2'nin doğrudan yarasalardaki koronavirüslerden olduğu ya da pangolin gibi aracı konaklarda evrildikten sonra insana geçtiği, bu geçiş ve müteakip (halihazırdaki) pandemiye ise bu hayvanların gıda vs. olarak kullanımının yol açtığı öne sürülmüştür. Çin'in Wuhan kentindeki Huanan Deniz Ürünleri Pazarı, Aralık 2019'daki ilk vakaların çoğunun bu pazarla bağlantılı insanlar oluşuna nazaran, COVID-19 pandemisinin başladığı yer olarak gösterilmiştir. Kapatılmasından önce bu pazarda deniz ürünlerinin yanı sıra şu hayvanların/etlerin satıldığı bildirilmiştir: misk kedisi, pangolin, semender, porsuk, su samuru, tavus kuşu, koala, kurt, köpek, eşek, fare, yılan, domuz, kirpi (70-72). COVID-19 pandemisi için öne

Görsel 1. Çin'de hayvan pazarları (k. 72).



A) Wuhan'daki kapatılmış bulunan Huanan Deniz Ürünleri Pazarı (Ocak 2020). B) Dandong'ta bir diğer benzer pazarın güneş görmeyen, ıslak, sıkışık iç mekanı (Ağustos 2017). C) Şanghai'da bir pazarda bir kafese sığdırılmış birçok tavuğun üzerinde ördekler. Ördeklerden biri tavukların üstüne akmış görünen dışkısı içinde yatıyor.

sürülen bu muhtemel sıfır noktası (Huanan Pazarı) ve zoonotik bulaş şekli (yarasadan insana), şayet doğru ise, yukarıda değinilen geçmiş pandemik tecrübelerle nazaran şaşırtıcı olmazdı. Başta yarasa gibi memeliler olmak üzere tüketilen diğer egzotik hayvanların SARSr-CoV türü koronavirüs suşlarının doğal rezervuarı olması nedeniyle, Çinlilerin bu son derece gayrüseçici menülerinin tehlike arz ettiği literatürde

Görsel 2. Endonezya'da bir hayvan pazarı (Şubat 2020) (k. 103).



A) SARS-CoV-2 dahil birçok virüsün doğal rezervuarı kabul edilen yarasalar, gıda olarak tüketim için satıcı tarafından çıplak elle tezgaha diziliyor. B) Muhtemelen üzerinde hayvan kesilen, emdiği kanla kararmış bir kütük, yanındaki satırla birlikte, türlü hayvan leşinin ve kanının iç içe geçtiği tezgahın üstünde duruyor. Açıklanan yılanın başındaki kişi hem ortama hem cep telefonuna dokunuyor. Yılanın hemen yanında postlu, iri bir tür kemirgene benzeyen bir diğer hayvanın ölüsü uzanıyor. Seyircilerden biri bu ortamda kullandığı eliyile bir bardağı ağızlığından tutuyor.

çok daha evvelce öngörülmüştür. Amerikan Mikrobiyoloji Derneği'nin yayın organı olan *Clinical Microbiology Reviews*'ta 2007 yılında yayımlanmış olan bir makalede (73), spesifik olarak Çin yemek tercih ve pratiklerinin her an patlayabilecek (bir pandeminin patlak vermesine yol açabilecek) bir "saatli bomba" teşkil ettiği, isabetle belirtilmiştir. 2020 itibarıyla o bomba patlamış görünmektedir.

COVID-19 pandemisi sürecinde, ilk vakalardan (Aralık 2019) bu yana (5 Nisan 2020) dört ay içinde, dünya genelinde >1,2 milyon kişi enfekte olmuş ve >60 bin kişi yaşamını yitirmiştir (74). Respiratuvar pandemiler için olabilecek "en kötü senaryo" kabul edilen 1918 grip pandemisinde ise 1 yıldan kısa sürede yaklaşık 500 milyon insan enfekte olmuş ve 100 milyona yakın insan hayatını kaybetmiştir. Bununla birlikte, COVID-19 pandemisi sürmektedir ve SARS-CoV-2'nin de gelecek haftalarda daha çok (ya da az) enfeksiyöz/virulan hale gelme ihti-

mali hala mevcuttur. Nitekim 1918 pandemisi de ilk aylarında (ilk dalga sırasında) çok daha yumuşak bir semptomatoloji sergilemiştir. Ayrıca yüzyıl öncesine kıyasla; global transport ve ticaret hacminin ve haritasının bugün çok daha gelişkin olduğu, dünya nüfusunun 1,8 milyardan 7,8 milyara çıkmış bulunduğu, ve bu nüfusun artık yarıdan fazlasının şehirlerde, sıkışık megakentlerde yaşamakta olduğu vd. modern realiteler de göz önünde bulundurulmalıdır. Günümüzde dünya, son dekatlarda küresel salgınlarının (grip, SARS, MERS, COVID) giderek sıklaşmasından da anlaşılabilen üzere, respiratuvar virüsler için mükemmel bir ortamdır.

Sosyal İzolasyon ve Viral Mutasyon

T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından çeşitli kanallarla yinelenen sosyal izolasyon ("Hayat eve sığar" vd.) çağrısı, oldukça yerinde bir çağrıdır. Nitekim izolasyon, yeterince erken ve ciddiyetle uygulandığında emsalsiz 1918 pandemisinde dahi işe yaramıştır. Örneğin dış dünyadan izole olmayı başaran Amerikan Samoası pandemiyi hiç vakasız atlattırken, bu uygulamaya gitmeyen birkaç kilometre uzağındaki Batı Samoada nüfusun %22-23'ü gripten ölmüştür (75). Yine halihazırdaki COVID-19 pandemisinde de, sokağa çıkma kısıtlamalarının son derece sert cezai yaptırımlarla uygulanmış olduğu Çin'de yayılım durmuş görünmekteyken, pandeminin uzun süre önemsenmediği, insanların futbol maçları gibi aktiviteler için bir araya gelmeye devam etmiş olduğu İtalya ve İspanya'da vaka sayısı orijin ülke olan Çin'deki vaka sayısını (on binlerce kişiyle) geçmiştir. Başlangıçta Başkan Trump'ın pandemiyi yıllık olağan grip salgınları ile bir tutmuş ve hiçbir izolasyon çağrısında bulunmamış olduğu ABD'de ise vakası sayısı halihazırda İtalya, İspanya ve Çin vaka sayılarının toplamını aşmış bulunmaktadır.

Fakat (sosyal) izolasyon viral yayılımının olmamasını/durmasını sağlayabileceği gibi yavaşlamasını da sağlayabilir ki bu da oldukça değerlidir. Yayılımın yavaşlaması, hastanelerin ve yoğun bakım ünitelerinin hastalarla birden dolmamasını ve kaynak tüketiminde tıbbi tedarikçilerin üstesinden gelebileceği kadar sarp bir artış olmamasını sağlayacağından, ulusal sağlık sistemleri üzerindeki ekstra yükü kırarak, hafifletecektir. Fakat, enteresan ve dikkate

değer bir diğer husus, yayılımı yavaşlatmanın, yani kişilerin olabildiğince geç hastalanmasını sağlamanın getirebileceği virolojik ve patolojik avantajlar olabilir: Virüsler genetik karışım ve mutasyon gibi mekanizmalarla değişime her zaman açık, hatta tabii patojenlerdir. Örneğin grip virüslerinin geliştirilen tüm grip aşılara rağmen her kış olağan salgınlara yol açmayı başarabilmesinin altında, geçirdikleri bu daimi değişim yatmaktadır (76–79). Öyle ki, yine örneğin İnfluenza A(H3N2) alt tipi 1968’de insanlar arasında sirkülasyona girdiğinden bu yana, grip aşılarının A(H3N2) bileşeni, virüsün geçirdiği evrim göre aşının etkisini koruyabilmek için neredeyse otuz kez güncellenmiştir (80). Fakat geçirdiği mutasyonlar her zaman virüsün lehine, ya da en azından insanların aleyhine olmayabilmektedir. 1918 pandemisinde, salgından kaçabildiğince kaçmak da başlı başına faydalı olmuş görünmektedir. 1918’e ait epidemiyolojik verilere göre bir kişi kötü prognozlu ikinci dalga sırasında ne kadar geç hasta olursa, hastalığın daha hafif seyretme olasılığı ve dolayısıyla kişinin sağkalım şansı o kadar artmıştır. Üstelik bu bulgu, ikinci dalganın ne kadar geç vurduğuna göre hem bölgeler arasında, hem de aynı bölgedeki bireyler arasında geçerlidir. Öyle ki salgının daha geç ulaştığı şehirler ilk ulaştıklarına göre, aynı şehirde daha geç hastalanan bireyler ilk hastalananlara göre daha az zarar görmüştür. Bir şehirde salgın başladıktan 4 gün sonra hastalanan birinin akut respiratuvar distres sendromu ile sonuçlanan viral pnömoni geliştirme ihtimali, 4 hafta sonra hastalananlardan fazla olmuştur. ABD’de salgının daha geç vurduğu batı yakasındaki şehirler doğu yakasındakilere göre daha düşük mortalite sergilemiş, karantina gibi önlemlerle ikinci dalgadan 1919’a kadar kaçabilen Avustralya ise gelişmiş ülkeler arasında en düşük ölüm oranına sahip ülke olmuştur. 1918 pandemisine dair en kapsamlı ve sağlam kaynaklardan birini teşkil eden gerek sivil gerek askerî ABD istatistikleri, söz konusu trendi açıkça yansıtmaktadır: En büyük yirmi Amerikan kışlası incelendiğinde, pandemiden en erken etkilenen beş kışlada hasta askerlerin yaklaşık %20’sinde pnömoni gelişmiştir ve bunların %37,3’ü ölmüştür. En geç –yani ortalama 3 hafta sonra– etkilenen beş kışlada ise, grip hastalarının yalnızca %7,1’inde pnömoni gelişmiş

ve pnömoni geliştirenlerin yalnızca %17,8’i ölmüştür. Her bir kışladaki askerler arasında da aynı motif gözlemlenmiştir; her kışlada gribin ilk kurbanları daha sonra hastalanan askerlere göre daha yüksek ölüm oranları sergilemiştir (75).

Bu olguyu açıklamak için öne sürülen tezlerden biri, sağlık çalışanları bir hastalığı öğrendikçe o hastalara verilen tıbbi desteğin geliştiğidir. Ancak epidemik hastalıklarda aksine, bir bölgede bir salgın alevlendikçe sağlık sisteminin verimi düşecektir; hastaneler dolacağından, doktor ve hemşirelerin iş yükü artacağından ve kendileri de hastalanacağından, sonraki kurbanlara ilk vakalara göre gittikçe daha az tıbbi ilgi ve destek sağlanabilecektir. (Nitekim bildirilenlere göre, COVID-19 salgını bölgede ilerledikçe hazırlıksız yakalanmış olan İtalya’da da böyle olmuştur.) Bir ikinci tez, salgınlardan öncelikle kolay incinir grupların etkilendiğidir ki bu da kolayca çürütülebilir. Bu tezin geçerli olabilmesi için 1918’de batı yakasındaki Amerikalıların doğu yakasındakilere, Amerikalı ve Avrupalıların Avustralyalılardan daha “kolay incinir” olduğunu kabul etmek gerekecektir. Virüsün doğasıyla ilgili, daha makul bir üçüncü tez ise, virüsün pandeminin zirvesinde de mutasyon geçirmeye devam ettiği, böylece ikinci dalga sırasında insandan insana geçerken giderek daha az virülan bir hal aldığıdır (75). Bu sav, pandeminin mezkûr üç dalgalı seyriyle de bağdaşmaktadır: halim bir ilk dalga, ardından virüsün evrilerek aşırı virülan hale gelmiş olduğu yıkıcı ikinci dalga, ve nihayet (kimi bölgelerde) virülansça yine daha mutedil, artçı nitelikte bir üçüncü dalga.

SARS-CoV-2 mutasyonlarının ne yönde olacağı öngörülemez olmakla birlikte, 1918 pandemisinde ikinci dalganın sonlarına doğru kaydedilen bu süreç gibi, virülansının azalması ve klinik açıdan daha hafif bir “COVID-19” tablosuna yol açar hale gelmesi de ihtimaller arasındadır. Dolayısıyla hem bu gibi virolojik faktörler bakımından, hem de ulusal sağlık sisteminin çok hızlı bir yayılım karşısında birden aşırı yüklenerek çökmemesi açısından, sosyal izolasyona uyulması son derece önemlidir. Tarihte türlü salgınlarda tecrübe edildiği üzere, bireysel olarak uygulanacak kişisel hijyen ile kolektif olarak uygulanacak sosyal izolasyon, COVID-19 pandemisinde de *en önemli* iki preventif tedbirdir.

Gayrisihhi Koşullar ve Viral Mutasyon/ Transmisyon

Hiyjen ve izolasyonun tersi, yani çok sayıda insanın (ve de hayvanın) gayrisihhi koşullarda burun buruna bulunmasının neticesi ise 1918 pandemisi kadar katastrofik olabilecek salgınlardır. Nitekim 1918'de kayıtlı tarihteki en virülan İnfluenza A suşu nasıl ortaya çıkmıştır? Birinci Dünya Savaşı'nın savaşa ABD'nin de katıldığı bu son senesinde, milyonlarca asker çok kalabalık, asgari sıhhi standartların çok altında, ve de domuz, tavuk, ördek gibi birçok canlı erzakla (viral rezervuar hayvanat) iç içe kamp, cephe ve gemilerde bir araya gelmek durumunda kalmıştır (15). Bu kümelenme, 1918 virüsünün aşırı virülan hale gelişiyle sonuçlanacak bir mutasyonu –ya da gerek hayvanlarla gerek insanlarla uzun süreli yakın temas sonucunda bir genetik karışım sürecini– tetiklemiş ve kolaylaştırmış olabilir. Nitekim, belirtildiği üzere, bu ekolojik çıkarımları destekler biçimde çağdaş (filo)genetik araştırmalar da 1918 virüsünün kuvvetle muhtemel zoonotik (kuş kökenli) olduğuna işaret etmiştir. 1918'de söz konusu askerler Avrupa, Amerika, Asya, Afrika ve Avustralya'dan, kısacası dünyanın dört bir yanından (her tür mikrobiyotadan) gelmiş ve buralarda toplanmıştır. Kalitesiz yaşam koşulları; yığılma ve aşırı kalabalık; savaşın getirdiği fiziksel–ruhsal zorlanmalar, stres; solunum sistemini tahrip eden, tarihte ilk kez kullanılan kimyasal savaş gazları; yazın nemli ve sıcak hava; kötü ve yetersiz beslenme; söz konusu hayvanlarla sürekli, doğrudan temas gibi faktörler, virüsün mümkün ve kendi lehine olan her türlü değişimi geçirebilmesi için ideal bir ortam hazırlamıştır (25,81,82). Ki yine belirtildiği üzere, kronolojik olarak da aşırı virülan yeni suş ile enfekte ilk insanlar (ikinci dalganın ilk resmi vakaları), iki milyona yakın askerin dar bir mıntıkada çadır ve geçici tahta barakalarda konuşlandırılmış olduğu Kuzey Fransadan (Brest) bildirilmiştir.

Wuhan kentindeki türlü hayvanın satıldığı, satılmayı bekleyen canlı hayvanlar ile kesilen, derisi yüzülen vd. cesetlerin iç içe bulunduğu, havasız, rutubetli ve kalabalık Huanan Deniz Ürünleri Pazarı da (72,83), benzer koşulların geçerli olduğu diğer Güneydoğu Asya hayvan pazarları gibi, 1918'de Brest ve civarındaki askerî yerleşkelerden farklı,

hatta daha tehlikeli yerler gibi görünmektedir (bkz. Görsel 1, 2). Grip virüsleri özelinde söylenecek olursa; normalde kuş, domuz ya da diğer tür hayvanları enfekte eden İnfluenza A suşlarının –başta bu gibi ortamlarda– insan bedenine girmesiyle aynı konağı paylaşır hale gelen hayvan ve insan grip virüsleri arasında genetik karışım gerçekleşebildiği bilinmektedir (76,78). Farklı İnfluenza A alt tipleri arasındaki bu genetik materyal alışverişi, yeni melez suşların doğmasıyla sonuçlanmaktadır. İnsanların immün olmadığı yeni bir patojen olarak birden ortaya çıkan bu (zoonotik) virüsler, epidemilerin ötesinde (mezkûr 1957, 1968 ve 2009 pandemileri gibi) pandemilere neden olabilmektedir (77,79). Huanan Pazarı'nın COVID-19 pandemisinin sıfır noktası olduğu henüz kanıtlanmamış olmakla birlikte, bu gibi yeme-içme, pazar vd. gelenekleri ile Çin, tarihte bu çalışmada anılanların dışında daha birçok respiratuvar salgın ile ilişkilendirilmiş, menşek olarak gösterilmiştir. Grip pandemileri bir yana, henüz 15 yıl kadar önce 2002–2004 döneminde yaşanmış olan SARS salgınından sorumlu koronavirüs SARS-CoV-1 de doğada yarasa, misk kedisi gibi hayvanlarda bulunmakta olup Çin pazarlarında satılan hayvanlarda izole edilmiştir (84). SARS salgını da dünyaya bu bölgeden yayılmış olup, SARS-CoV-1 de halihazırdaki pandemiden sorumlu SARS-CoV-2 gibi bir SARSr-CoV suşudur. Dolayısıyla epidemide ve pandemiler tarihinin gösterdiği sonuç, Çin'in ya "saatli bomba" olarak tasvir edilmiş olan bu gelenek ve pratiklerinden vazgeçmesi ya da bunların olası epidemiyolojik bedellerini baştan bertaraf edebilecek kadar güçlü sanitasyon ve sürveyans (anında tespit ve müdahale) sistemleri geliştirmesi gerektiğidir. Nisan 2020 itibarıyla, Çin'in sınırlarını aşmasını engelleyememiş olduğu COVID-19 salgınının bedelini Türkiye'deki, Avrupadaki, Amerika'daki insanlar, yaşlılar, sağlık sistemleri ödemektedir. Şenzen kentinde kedi ve köpek eti satışının yasaklandığı yönündeki güncel haberler (85), Çin'in bu konuda sorumluluk üstlenmeye başladığına dair olumlu, fakat henüz çok küçük gelişmelerdir.

Hayvan temas ve tüketimine odaklı, mantıklı teorilerin aksine, COVID-19'un isabetsiz bir biçimde mevsimle ilişkilendirildiği de olmuştur. Donald Trump ve çeşitli branşlardan tabipler de dahil olmak

üzere, kimi kişilerce medyada dile getirilmiş olan görüşlerden biri de COVID-19 pandemisinin –sıfır–2020 yazının gelmesiyle gerileyeceğidir. Bu tahmin olağan yıllık respiratuvar virüs (grip) salgınlarının kışın görülmesinden ve yazın gerilemesinden ileri gelmekte olsa gerektir. Ne var ki olağan grip salgınları için dahi bu durum sadece coğrafi orta kuşakta böyledir; örneğin mevsimsel sıcaklık değişiminin olmadığı (daim yaz) tropikal kuşakta grip virüsleri insanlar arasında yıl boyunca sirkülasyondadır (86,87). Yine belirtildiği üzere, bilinen en ölümcül küresel grip salgını (1918 pandemisinin ikinci dalgası) bir Ağustos ayında başlamıştır. Koronavirüs kaynaklı COVID-19 pandemisi özelinde ise, halihazırda güney yarımkürede yazdan yeni yeni güne geçildiği, buna karşın bu yarımküredeki ülkelerde de (ör. Avustralya, Arjantin, Şili) binlerce vaka kaydedilmekte olduğu unutulmamalıdır. Bununla birlikte kuzey yarımkürede 2020 yazı, alınan tedbirlerin netice vermeye başlaması ve böylece pandeminin gerilemeye başlaması umulan bir dönemdir.

Diğer Notlar

1918 virüsü ise yaz mevsiminde mutasyon geçirerek olağan gripten fatal pnömonilere yol açan bir patojen haline gelmiştir. Klinik çalışmalarda SARS-CoV-2 için de pandeminin başında gözlemlenen (“S tipi”) daha yüksek transmisyon ve replikasyon oranlarına sahip olabilecek daha agresif bir alt tipe (“L tipi”) evrildiği, fakat bu yeni alt tipin görülme sıklığının Ocak 2020’den itibaren azaldığı yönünde bildirimlerde bulunulmuştur (88). Gelecek haftalarda virüsün nasıl, ne yönde evrilmeye devam edeceği bilinmemektedir. Bununla birlikte, virüsün yeni konaklara erişimini engellemek pandeminin sürmemesi demektir. Pandeminin süresini kısaltmak da viral mutasyon zincirini kısaltacağından ve böylece virülansı artırıcı türden mutasyon ihtimalini de azaltacağından sosyal izolasyonun önemi bir kez daha ortaya çıkmaktadır.

Hayvanlardaki virüsler, insan bağışıklık sisteminin çok az tanıdığı ya da hiç tanımadığı çok çeşitli proteinler içermektedir (89). Bugün ve gelecekte, zoonotik virüslerin aşırı virülant ve enfeksiyöz olmayacağına dair hiçbir güvence yoktur. Dolayısıyla respiratuvar pandemiler gelişmiş ülkelerdeki ilgili

kurumlar ve DSÖ tarafından insanlığa ciddi zararlar verme potansiyeline sahip, müteyakkız olunması gereken fenomenler olarak görülmektedir. Bu teyakkuz temelinde küresel sürveyansı koordine etmek DSÖ’nün interpandemik dönemdeki görevleri arasındadır (90). Grip virüslerine karşı, pandemik potansiyele sahip virüsleri tespit ve takip etmek için DSÖ bünyesinde Küresel İnfluenza Sürveyansı ve Müdahale Sistemi oluşturulmuştur. Bu sistem birçok ülkedeki uzman laboratuvarlardan, DSÖ İşbirliği Merkezleri’nden, ayrıca DSÖ tarafından Ulusal İnfluenza Merkezi olarak tanınan kurumlardan meydana gelmektedir (89,91). Yakın geçmişe kadar bu kurumsal ağın Türkiye şubesi, hastanelerde grip tanısı almış hastalara ait numuneleri inceleyerek ülkede sirkülasyonda olan grip virüslerini tespit ve izole etmek gibi faaliyetleriyle Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı olmuştur. Halihazırdaki pandemi, bu gibi küresel sürveyans sistemlerinin koronavirüsler gibi öteki respiratuvar virüsleri de kapsamı gerektiğini göstermiştir. DSÖ gibi sağlık otoritelerinin tarihte grip virüsleri kaynaklı olası pandemilere karşı gösterdiği teyakkuz ve hazırlığı, öteki virüslerden kaynaklanabilecek salgınlara karşı da sergilemesi gerektiği anlaşılmıştır.

COVID-19’dan bir önceki respiratuvar pandemi olan 2009 A(H1N1) pandemisi sırasında, DSÖ’ye 27 Nisan 2009 itibarıyla 4 ülkeden 73 vaka, 10 Mayıs 2009 itibarıyla 29 ülkeden 4.379 vaka, 27 Mayıs 2009 itibarıyla 48 ülkeden 13.398 vaka bildirilmiştir (92–94). Haziran 2009’dan Ağustos 2010’a kadar *resmi olarak 14 ay süren* pandemi süresince dünya genelinde 200 milyon civarında insanın enfekte olduğu tahmin edilmiştir (95,96). Bu hız ve sınır tanımaz yayılım nedeniyle, bir pandemi başladıktan sonra organize olmak için geç kalınmış olacaktır; respiratuvar pandemilerle başa çıkmak için efektif planlar, stratejiler ve teşkilatlar, pandemi gelmeden önce oluşturulmuş olmalıdır.

İdari hazırlıklara değinilecek olursa, bir pandemi sırasında mücadele prosedürlerinin yurt çapında (merkezden en alt ve uzak birime kadar) aksaklıklar, karışıklıklar ve gecikmeler olmaksızın hayata geçirilebilmesi gereklidir. Bunun için ise, bu prosedürlerin önceden tanımlanmış ve tüm birimler arasındaki görev dağılımının belirlenmiş olması, ulusal (merkezi

hükümet) ve yerel birimler (belediyeler, şehir hastaneleri vd.) arasında iletişimin iyi işlemesi önemlidir (97,98). Pandemi halinde esas mücadele yerel birimlerde gerçekleşecektir, şu anda SARS-CoV-2 ile en canlı çarpışmanın her kentin kendi hastanelerinde, yoğun bakım ünitelerinde gerçekleşmekte olduğu gibi. Bir pandemi sırasında bir ülkenin ulusal sağlık teşkilatındaki rötör, iletişimsizlik ve organizasyonsuzluğun ne gibi sonuçlar doğurabileceği, COVID-19 pandemisinde İtalya örneğinde görülmüştür.

Tıbbi hazırlıklar bakımından ise, sürveyans çalışmaları yapmanın yanı sıra, aşı, ilaç ve tıbbi araç-gereç üretebilecek, böylece dışa bağımlılığı ve bu materyallerin ithalat yoluyla temininde yaşanabilecek bürokratik zaman kayıplarını ortadan kaldıracak yerli tıbbi teknoloji geliştirilmelidir. Nisan ayı itibarıyla COVID-19 pandemisinde maske, tanı kiti ve solunum cihazı gibi ekipmanın yerli ve hızlı üretiminin faydaları görülmektedir (99–101). Bununla birlikte aşı üretimi tıbbi teknolojinin ötesinde virolojik ve prosedürel birtakım karmaşıklıkları daha olan süreçlerdir. Geçmişte 2009 A(H1N1) pandemisinde de virüsün tanımlanması ile ilk aşılardan üretimi arasında geçen süre 5 ay olmuştur (102). Ki bu da yine, respiratuvar pandemilerde aşı gibi efektif bir çözüm geliştirilene dek pek çok kişinin yaşamının ülkelerin idari ve tıbbi hazırlık düzeyine bağlı olduğu anlamına gelmektedir.

Gerek tarihteki 1918 grip felaketinin gerekse halihazırdaki COVID-19 pandemisinin açıkça verdiği mesaj, en küçük patojenler arasında yer alan virüslerin, yol açabildikleri sonuçlara nazaran, asla küçümsenmemesi gerektiğidir.

KAYNAKLAR

1. Temel MK. Gelmiş Geçmiş En Büyük Katil: 1918 “İspanyol” Gribi. İstanbul: BETİM; 2015:163.
2. Hegarty S. Koronavirüs, SARS, MERS ve Ebola gibi salgın hastalıkların sayısı neden artıyor? BBC News Türkçe (29 Ocak 2020). Erişim: www.bbc.com/turkce/haberler-dunya-51296505 (erişildi: 20 Mart 2020).
3. Webster RG. Influenza viruses (orthomyxoviridae): general features. In: Granoff A, Webster RG (ed.), Encyclopedia of Virology, 2. ed. San Diego: Academic Press; 1999:845.

4. Nguyen-Van-Tam JS, Hampson AW. The epidemiology and clinical impact of pandemic influenza. *Vaccine*. 2003;21(16):1762–8.
5. Hilleman MR. Realities and enigmas of human viral influenza: pathogenesis, epidemiology and control. *Vaccine*. 2002;20(25–26):3068–87.
6. Yeung JWK. A hypothesis: sunspot cycles may detect pandemic Influenza A in 1700–2000 AD. *Med Hypotheses*. 2006;67(5):1016–22.
7. Viboud C, Tam T, Fleming D, Handel A, Miller MA, Simonsen L. Transmissibility and mortality impact of epidemic and pandemic influenza, with emphasis on the unusually deadly 1951 epidemic. *Vaccine*. 2006;24(44–46):6701–7.
8. Bynum B. Stories of an influenza pandemic. *Lancet*. 2009;373(9667):885–6.
9. Heikkinen T, Jarvinen A. The common cold. *Lancet*. 2003;361(9351):51–9.
10. Eccles R. Understanding the symptoms of the common cold and influenza. *Lancet Infect Dis*. 2005;5(11):718–25.
11. Oldstone DBA. Viruses, Plagues, and History: Past, Present and Future. Oxford: Oxford University Press; 2010:306–11.
12. Brundage JF. Interactions between influenza and bacterial respiratory pathogens: implications for pandemic preparedness. *Lancet Infect Dis*. 2006;6(5):303–12.
13. Oxford JS, Lambkin R, Elliot A, Daniels R, Sefton A, Gill D. Scientific lessons from the first influenza pandemic of the 20th century. *Vaccine*. 2006;24(44–46):6742–6.
14. Taubenberger JK, Morens DM. 1918 influenza: the mother of all pandemics. *Emerg Infect Dis*. 2006;12(1):15–22.
15. Hays JN. The Burdens of Disease: Epidemics and Human Response in Western History, 2 ed. New Brunswick, NJ/ABD: Rutgers University Press; 2009:274–8.
16. Schoenbaum SC. The impact of pandemic influenza, with special reference to 1918. *Int Congr Ser*. 2001;1219:43–51.
17. Potter CW, Jennings R. A definition for influenza pandemics based on historical records. *J Infection*. 2011;63(4):252–9.
18. Phillips H, Killingray D (ed.). The Spanish Influenza Pandemic of 1918–19: New Perspectives. Abingdon-on-Thames, BK: Routledge; 2003:4–9,30.
19. Shanks GD, Brundage JF. Pathogenic responses among young adults during the 1918 influenza pandemic. *Emerg Infect Dis*. 2012;18(2):201–7.
20. Epidemia benigna. La enfermería en Madrid. ABC (22 Mayıs 1918).

21. Trilla A, Trilla G, Daer C. The 1918 "Spanish flu" in Spain. *Clin Infect Dis*. 2008;47(5):668–73.
22. Johnson N. Britain and the 1918–19 Influenza Pandemic: A Dark Epilogue. Abingdon-on-Thames, BK: Routledge; 2006:37–9,45,189.
23. Smallman-Raynor MR, Cliff AD. War Epidemics: An Historical Geography of Infectious Diseases in Military Conflict and Civil Strife, 1850–2000. Oxford: Oxford University Press; 2004:402.
24. Guénel J. La grippe « espagnole » en France en 1918–1919. *Histoire des sciences médicales*. 2004;38(2):165–75.
25. Sellwood C. Brief history and epidemiological features of pandemic influenza. In: Van-Tam J, Sellwood C (ed.), *Introduction to Pandemic Influenza*. Cambridge: Cambridge University Press; 2010:45–8.
26. Berche P. Les mystères de la grippe espagnole. In: *Faut-il Encore Avoir Peur de la Grippe?: Histoire des Pandémies*. Paris: Odile Jacob; 2012:73–5.
27. Wit E, Fouchier RAM. Emerging influenza. *J Clin Virol*. 2008;41(1):1–6.
28. Anhlan D, Grundmann N, Makalowski W, Ludwig S, Scholtissek C. Origin of the 1918 pandemic H1N1 Influenza A virus as studied by codon usage patterns and phylogenetic analysis. *RNA*. 2011;17(1):64–73.
29. Van-Hartesveldt FR. Influenza pandemic, 1918–1919. In: Byrne JP (ed.), *Encyclopedia of Pestilence, Pandemics, and Plagues*, c. 1. Westport, CT/ABD: Greenwood Press; 2008:313–6.
30. Taubenberger JK, Reid AH, Lourens RM, Wang R, Jin G, Fanning TG. Characterization of the 1918 influenza virus polymerase genes. *Nature*. 2005;437(7060):889–93.
31. Werf S. Past influenza epidemics and implications for contemporary influenza research. In: Giles-Vernick T, Craddock S (ed.), *Influenza and Public Health: Learning from Past Epidemics*. Abingdon-on-Thames, BK: Routledge; 2010:147.
32. Smith GJD, Bahl J, Vijaykrishna D, Zhang J, Poon LL, Chen H, ve ark. Dating the emergence of pandemic influenza viruses. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(28):11709–12.
33. Medina RA, Manicassamy B, Stertz S, Seibert CW, Hai R, Belshe RB, ve ark. Pandemic 2009 H1N1 vaccine protects against 1918 Spanish influenza virus. *Nat Commun*. 2010;1:28.
34. Honigsbaum M. Living with Enza: The Forgotten Story of Britain and the Great Flu Pandemic of 1918. Londra: Palgrave Macmillan; 2009:5,70.
35. Franco-Paredes C, Hernandez-Ramos I, Rio CD, Alexander KT, Tapia-Conyer R, Santos-Preciado JI. H1N1 influenza pandemics: comparing the events of 2009 in Mexico with those of 1976 and 1918–1919. *Arch Med Res*. 2009;40(8):669–72.
36. Crosby AW. America's Forgotten Pandemic: The Influenza of 1918, 2. ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2003:17,18,28,95–105.
37. Hays JN. Epidemics and Pandemics: Their Impacts on Human History. Santa Barbara, CA/ABD: ABC-CLIO; 2005:388.
38. Olson LM. The Spanish flu of 1918. In: Ryan JR (ed.), *Pandemic Influenza: Emergency Planning and Community Preparedness*. Boca Raton, FL/ABD: CRC Press; 2009:26–9,44.
39. Zylberman P. Comme en 1918! La grippe « espagnole » et nous. *Médecine/Sciences*. 2006;22(8–9):767–70.
40. Rasmussen A. Dans l'urgence et le secret. Conflits et consensus autour de la grippe espagnole, 1918–1919. *Mil neuf cent: Revue d'histoire intellectuelle*. 2007/1(25):171–90.
41. Contagious influenza breaks out in Boston. *The Cincinnati Commercial Tribune* (11 Eylül 1918).
42. Grip in the navy. *The Baltimore American* (11 Eylül 1918).
43. ABD Nüfus Sayım Dairesi. Erişim: www.census.gov/population/estimates/nation/popclockest.txt (erişildi: 5 Nisan 2020).
44. Acuna-Soto R, Viboud C, Chowell G. Influenza and pneumonia mortality in 66 large cities in the United States in years surrounding the 1918 pandemic. *PLOS One*. 2011;6(8):e23467.
45. Temel MK. The 1918 "Spanish Flu" Pandemic in the Ottoman Capital, Istanbul. *Can Bull Med Hist*. 2020;37(1):195–231 (DOI: 10.3138/cbmh.356-052019).
46. Schoch-Spana M. "Hospital's full-up": the 1918 influenza pandemic. *Public Health Rep*. 2001;116(ek 2):32–3.
47. US appeal for nurses. *The Boston Post* (9 Ekim 1918).
48. Morens DM, Taubenberger JK. 1918 influenza, a puzzle with missing pieces. *Emerg Infect Dis*. 2012;18(2):332–5.
49. Watanabe T, Kawaoka Y. Pathogenesis of the 1918 pandemic influenza virus. *PLOS Pathog*. 2011;7(1):e1001218.
50. Chien Y, Klugman KP. Bacterial pathogens and death during the 1918 influenza pandemic. *New Engl J Med*. 2009;361(26):2582–3.
51. Bristow NK. "It's as bad as anything can be": patients, identity, and the influenza pandemic. *Public Health Rep*. 2010;125(ek 3):134–44.

52. Spanish influenza. The Milwaukee Sentinel (20 Eylül 1918).
53. Barry JM. The Great Influenza: The Epic Story of the Deadliest Plague in History. New York: Penguin Books; 2004:234-7.
54. Abrahams A. "Heliotrope cyanosis." Brit Med J. 1929;2(3577):166.
55. Walters JH. Influenza 1918: the contemporary perspective. Bull N Y Acad Med. 1978;54(9):855-64.
56. Taubenberger JK, Morens DM. Influenza: the once and future pandemic. Public Health Rep. 2010;125(ek 3):16-26.
57. Loo YM, Gale M. Fatal immunity and the 1918 virus. Nature. 2007;445(7125):267-8.
58. Govorkova EA, Marathe BM, Prevost A, Rehg JE, Webster RG. Assessment of the efficacy of the neuraminidase inhibitor oseltamivir against 2009 pandemic H1N1 influenza virus in ferrets. Antivir Res. 2011;91(2):81-8.
59. Kraut AM. Immigration, ethnicity, and the pandemic. Public Health Rep. 2010;125(ek 3):123-33.
60. Johnson NPAS, Mueller J. Updating the accounts: global mortality of the 1918-1920 "Spanish" influenza pandemic. B Hist Med. 2002;76(1):105-15.
61. 6.000.000 die of influenza. The Boston Post (20 Aralık 1918).
62. Koplow D. Smallpox: The Fight to Eradicate a Global Scourge. Berkeley, CA/ABD: University of California Press; 2003:1.
63. Goldrick BA, Goetz AM. Pandemic influenza: what infection control professionals should know. Am J Infect Control. 2007;35(1):7-13.
64. Yee KS, Carpenter TE, Cardona CJ. Epidemiology of H5N1 avian influenza. Comp Immunol Microb. 2009;32(4):325-40.
65. Belshe RB. Influenza as a zoonosis: how likely is a pandemic? Lancet. 1998;351(9101):460-1.
66. Oxford JS. The so-called great Spanish influenza pandemic of 1918 may have originated in France in 1916. Philos T Roy Soc B. 2001;356(1416):1857-9.
67. Taubenberger JK. The origin and virulence of the 1918 "Spanish" influenza virus. P Am Philos Soc. 2006;150(1):86-112.
68. Dünya Sağlık Örgütü. WHO Influenza Pandemic Plan: The Role of WHO and Guidelines for National and Regional Planning. Cenevre: Dünya Sağlık Örgütü; 1999 (WHO/CDS/CSR/EDC/99.1).
69. Dünya Sağlık Örgütü. WHO Global Influenza Preparedness Plan: The role of WHO and Recommendations for National Measures before and during Pandemics. Cenevre: Dünya Sağlık Örgütü; 2005 (WHO/CDS/CSR/GIP/2005.5).
70. Weston P. Make ban on Chinese wildlife markets permanent, says environment expert. The Guardian (30 Ocak 2020). Erişim: www.theguardian.com/environment/2020/jan/30/make-coronavirus-ban-on-chinese-wildlife-markets-permanent-says-environment-expert (erişildi: 20 Mart 2020).
71. Perper R. China banned live animal sales in Wuhan, after a food market selling wolves and civet cats was linked to a deadly virus. Business Insider (22 Ocak 2020). Erişim: www.businessinsider.com/wuhan-virus-china-bans-food-markets-selling-live-animals-wolves-2020-1 (erişildi: 20 Mart 2020).
72. Woodward A. Both the new coronavirus and SARS outbreaks likely started in Chinese wet markets. Photos show what the markets look like. Business Insider (26 Şubat 2020). Erişim: www.businessinsider.com/wuhan-coronavirus-chinese-wet-market-photos-2020-1 (erişildi: 20 Mart 2020).
73. Cheng VCC, Lau SKP, Woo PCY, Yuen KY. Severe acute respiratory syndrome coronavirus as an agent of emerging and reemerging infection. Clin Microbiol Rev. 2007;20(4): 660-94.
74. Coronavirus COVID-19 Global Cases by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). Erişim: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html> (erişildi: 5 Nisan 2020).
75. Knobler SL, Mack A, Mahmoud A, Lemon SM (ed.). The Threat of Pandemic Influenza: Are We Ready? Workshop Summary. Washington, DC/ABD: The National Academies Press; 2005:62-4.
76. Cox NJ, Fukuda K. Influenza. Infect Dis Clin N Am. 1998;12(1):27-38.
77. Carrat F, Flahault A. Influenza vaccine: the challenge of antigenic drift. Vaccine. 2007;25(39-40):6852-62.
78. Lambert LC, Fauci AS. Current concepts: influenza vaccines for the future. New Engl J Med. 2010;363(21):2036-44.
79. Skeik N, Jabr FI. Influenza viruses and the evolution of avian influenza virus H5N1. Int J Infect Dis. 2008;12(3):233-8.
80. Russell CA, Jones TC, Barr IG, Cox NJ, Garten RJ, Gregory V, ve ark. Influenza vaccine strain selection and recent studies on the global migration of seasonal influenza viruses. Vaccine. 2008;26(ek 4):D31-D34.
81. Erkoreka A. Origins of the Spanish influenza pandemic (1918-1920) and its relation to the First World War. J Mol Genet Med. 2009;3(2):190-4.

82. Lahaie O. L'épidémie de grippe dite « espagnole » et sa perception par l'armée française (1918-1919). *Revue historique des armées*. 2011;262:102-9.
83. Buckley C, Myers SL. As new coronavirus spread, China's old habits delayed fight. *The New York Times* (1 Şubat 2020). Erişim: www.nytimes.com/2020/02/01/world/asia/china-coronavirus.html (erişildi: 25 Mart 2020).
84. Lau SKP, Woo PCY, Li KSM, Huang Y, Tsoi HW, Wong BHL, ve ark. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-like virus in Chinese horseshoe bats. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(39):14040-5.
85. Koronavirüs salgını – Çin'in Şenzen şehri kedi ve köpek eti satışını yasakladı. *BBC News Türkçe* (2 Nisan 2020). Erişim: www.bbc.com/turkce/haberler-dunya-52135452 (erişildi: 4 Nisan 2020).
86. Monto AS. Epidemiology of influenza. *Vaccine*. 2008;26(ek 4):D45-D48.
87. Boni MF. Vaccination and antigenic drift in influenza. *Vaccine*. 2008;26(ek 3):C8-C14.
88. Tang X, Wu C, Li X, Song Y, Yao X, Wu X, ve ark. On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. *Natl Sci Rev* (3 Mart 2020). DOI/Erişim: <https://doi.org/10.1093/nsr/nwaa036> (erişildi: 12 Mart 2020).
89. Robertson JS, Inglis SC. Prospects for controlling future pandemics of influenza. *Virus Res*. 2011;162(1-2):39-46.
90. Snacken R. Pandemic planning. *Vaccine*. 2002;20(ek 2):S88-S90.
91. Dünya Sağlık Örgütü. Global influenza surveillance and response system (GISRS). Erişim: www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/en (erişildi: 5 Nisan 2020).
92. Hawkes M, Schuh S, Ipp M, Bitnun A, Richardson SE, Parkin PC, ve ark. Natural history of pandemic H1N1 2009 influenza infection in healthy pediatric outpatients. *Acad Pediatr*. 2011;11(1):66-74.
93. Govorkova EA, Marathe BM, Prevost A, Rehg JE, Webster RG. Assessment of the efficacy of the neuraminidase inhibitor oseltamivir against 2009 pandemic H1N1 influenza virus in ferrets. *Antivir Res*. 2011;91(2):81-8.
94. Dünya Sağlık Örgütü. Timeline of influenza A(H1N1) cases – laboratory confirmed cases and deaths as reported to WHO. Erişim: www.who.int/csr/disease/swineflu/history_map/InfluenzaAH1N1_maps.html (erişildi: 5 Nisan 2020).
95. Martirosyan L, Paget WJ, Jorgensen P, Brown CS, Meerhoff TJ, Pereyaslov D, ve ark. The community impact of the 2009 influenza pandemic in the WHO European Region: a comparison with historical seasonal data from 28 countries. *BMC Infect Dis*. 2012;12:36-46.
96. Girard MP, Tam JS, Assossou OM, Kieny MP. The 2009 A(H1N1) influenza virus pandemic: a review. *Vaccine*. 2010;28(31):4895-902.
97. Cox NJ, Tambllyn SE, Tam T. Influenza pandemic planning. *Vaccine*. 2003;21(16):1801-3.
98. T.C. Sağlık Bakanlığı. Pandemik İnfluenza Ulusal Faaliyet Planı. Ankara; 2006.
99. T.C. Cumhurbaşkanlığı İletişim Başkanlığı. Cumhurbaşkanlığı İletişim Başkanlığı. Cumhurbaşkanı Erdoğan: "Türkiye bu küresel salgına ve onunla başlayan büyük krize en hazırlıklı ülkelerden biridir." İletişim Başkanlığı (3 Nisan 2020). Erişim: www.iletisim.gov.tr/turkce/haberler/detay/cumhurbaşkanı-erdogan-turkiye-bu-kuresel-salgina-ve-onunla-baslayan-buyuk-krize-en-hazirlikli-ulkelerden-biridir (erişildi: 3 Nisan 2020).
100. Hatisaru S. Yerli solunum cihazı imdada yetişiyor. *Milliyet* (1 Nisan 2020). Erişim: www.milliyet.com.tr/yazarlar/songul-hatisaru/yerli-solunum-cihazı-imdada-yetisiyor-6178537 (erişildi: 3 Nisan 2020).
101. Yerli tani kiti ile 15 dakikada koronavirüs testi. *TRT Haber* (20 Mart 2020). Erişim: www.trthaber.com/haber/turkiye/yerli-tani-kiti-ile-15-dakikada-koronavirus-testi-468742.html (erişildi: 3 Nisan 2020).
102. Partridge J, Kieny MP. Global production of seasonal and pandemic (H1N1) influenza vaccines in 2009-2010 and comparison with previous estimates and global action plan targets. *Vaccine*. 2010;28(30):4709-12.
103. Bats and snakes: Indonesia's extreme meat market booms despite virus warning. *Breaking Asia* (12 Şubat 2020). Erişim: www.breakingasia.com/news/bats-and-snakes-indonesias-extreme-meat-market-booms-despite-virus-warning (erişildi: 24 Mart 2020).

An Ongoing Debate: Are the Patients Receiving Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and/or Angiotensin Receptor Blockers More Susceptible to COVID-19?

Süregelen Bir Tartışma: Anjiotensin-Konverting Enzim İnhibitörü ve/veya Anjiotensin Reseptör Blokörü Kullanan Hastaların COVID-19'a Karşı Duyarlılığı Daha Fazla mıdır?

Abstract

As a result of the unprecedented current pandemic, abundant publications about the various aspects of this disease appear in the scientific journals. Among them, one publication deserves special attention because of recommending a substantial change in the management of patients in the current pandemic. This publication recommended the disuse of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers because of the risk of worsening the infection. Immediately following its publication in the Lancet Respiratory Medicine, a vivid discussion emerged in the scientific communities. Herein we will try to summarize this event as a case and mention the important points of the discussion under the light of the relevant literature.

Keywords: Pandemic, Angiotensin, ACE, ACE2, Coronavirus, Covid-19

Öz

Halen içinde olduğumuz beklenmedik Covid-19 pandemisi ile ilgili bilimsel dergilerde konuya ilişkin çok sayıda makale yayımlandı. Bunlardan bir tanesi, halen tedavi görmekte olan hastaların tedavisinde önemli bir değişiklik önermesi nedeniyle özel olarak ele alınmayı hakketmektedir. Bu makalede, Anjiyotensin Konverting Enzim inhibitörleri ile Anjiotensin reseptör blokörü ilaçların hastanın durumunu kötüleştirme riski nedeniyle bırakılması önerilmekteydi. Makalenin Lancet Respiratory Medicine dergisinde yayımlanmasını takiben bilim çevrelerinde hararetle bir tartışma başladı. Burada bu olayı bir olgu şeklinde özetlemeye ve önemli noktaları ilgili bilimsel literatürün ışığında değerlendirmeye çalışacağız.

Anahtar Sözcükler: Pandemi, Anjiotensin, ACE, ACE2, Coronavirus, Covid-19

Sarper Yılmaz¹, Nazif Elaldi², Hakan Ertin³

¹ Department of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery, Ufuk University School of Medicine, Ankara, Turkey

² Cumhuriyet University Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases, Sivas, Turkey

³ Istanbul University Istanbul University School of Medicine, Department of History of Medicine and Ethics, İstanbul, Turkey.

Received/Geliş : 07.04.2020

Accepted Kabul : 08.04.2020

DOI: 10.21673/anadoluklin.716125

Corresponding author/Yazışma yazarı

Sarper Yılmaz

Dikmen Caddesi, 176/7 Çankaya, 06530 Ankara, Turkey

E-mail: sarper@bilkent.edu.tr

ORCID

Sarper Yılmaz: 0000-0002-3078-2264

Nazif Elaldi: 0000-0002-9515-770X

Hakan Ertin: 0000-0002-8193-5865

OVERVIEW

An unprecedented pandemic continues its burst nowadays. As a result, abundant publications about the various aspects of this disease appear in the scientific journals. Among them, one publication deserves special attention because of recommending a disputable change in the management of patients in the current pandemic. This publication was by Fang et al., and it appeared on 11th of March in *Lancet Respiratory Medicine* (1). This was a short correspondence suggesting the disuse of angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEi) and angiotensin receptor blockers (ARBs) because of the risk of worsening the infection. The article which has been published in the *Lancet Respiratory Medicine* thereafter aroused a considerable echo both in the lay press and a number of scientific communities. In spite of the emerging confusion on this issue, some scientific associations quite rapid to react and declared decisive statements. However, scientific journals are not so swift to publish the correspondences. Our aim is to summarize this vivid discussion around the aforementioned article of Fang et al.

THE CASE

Briefly, Fang et al. stated that the use of ACEi and ARBs leads to the high expression of ACE2 (angiotensin-converting enzyme 2) which was also known as a cell membrane receptor favorable for the entry of Covid-19. As a result, they claimed that the high expression of ACE2 would lead to an accelerated entry of viral particles into the cells further worsening the clinical outcome of the patients. For this reason, they recommended the cessation of this group of hypertensives. Additionally, they stated that thiazolidinediones and ibuprofen can also increase the expression of ACE2 (1). However, before that, it would be useful to bring on a previous letter published on March 3rd which mentions exactly the same claim with Fang et al. (2). In their correspondence, Sommerstein and Grani pointed out the possible risk of using ACEi and ARBs because of the connection between ACE2 receptors and Coronaviruses. In fact, this was also a short communication in the form of a rapid response to an

article titled "Prevent a Covid-19 Epidemic" which was published in *British Medical Journal*. Following a fortnight, a comprehensive reply to this publication by Kuster et al. appeared on 18th of March in another journal (3). The authors stated that the notion put forward by Sommerstein and Grani has been quickly picked up by the lay press and sparked concerns among physicians and patients regarding the intake of renin-angiotensin system inhibitors. Nevertheless, quite rightfully, they emphasized the fact that there is no data proving a causal relationship between ACE2 activity and Covid-19 associated mortality. They mentioned that an assumption of a causal relationship between ACEi or ARBs intake and deleterious outcome in Covid-19 was not legitimate. Finally, the authors firmly opposed the recommendation of disuse of these drugs in the treatment of Covid-19 infected patients with cardiovascular problems. We want to mention the peculiarity of the publishing procedure of these two articles. The first one was published as a rapid response to a general article about the epidemic probably without any peer review (just three days later). However, the opposing article had to go over a revision process in another journal. They sent the reply to the journal on 11th of March and after a revision process online appearance of it was on 18th of March. The issue deserves attention because of the fact that it is relatively easy to write something which interferes directly with the treatment of patients in the form of rapid or brief communication but it is not that easy to write something against it, no matter how the initial one is irrelevant or groundless.

A similar incident happened in the distinguished *Lancet Journal*. Fang et al. has made another serious statement about the potential harm of ACEi, ARBs, thiazolidines, and ibuprofen in patients with SARS-CoV-2 infections (1). Although their publication appeared 8 days after Sommerstein and Grani's article, they were unaware of this article. Because Fang et al. put forward a number of pretentious suggestions, it would be better to handle them one by one.

First claim: The letter began by quoting three most recent cohort studies (published on March 24, 28, 29), mentioning the comorbidities (hypertension and diabetes mellitus) of COVID-19 patients.

It was noted that these patients were frequently treated with ACEi, without giving any details. After pointing out the importance of human pathogenic coronavirus' binding to their target cells via ACE2 receptors, the authors claimed that ACE2 expression is substantially increased in diabetic patients treated with ACEi and angiotensin receptor blockers (ARBs). Let's see what they actually wrote: "The expression of ACE2 is substantially increased in patients with type 1 or type 2 diabetes, who are treated with ACE inhibitors and angiotensin II type-I receptor blockers (ARBs)". For this statement, their reference was an article of Wan et al. (4). However, there was nothing about this issue in Wan et al.'s article. This article deals with the similarities between the spike protein receptor binding domains of SARS-CoV and 2019 nCoV. Pertaining to these similarities, Wan et al. suggested that ACE2 receptors on the epithelial cells were important binding sites for the 2019 nCoV like the original SARS-CoV. It should be emphasized that this is just a hypothesis which has to be corroborated. In fact, one may well think that the similarity between two receptors are not that strong, being 73-76% in receptor binding domain and only 50-53% in more specific receptor binding motif. Indeed, there are many objections on the critical role of ACE2 receptors in the Coronavirus infection and transmission (5,6).

Second claim: Fang et al. asserted that the treatment with ACEi and ARBs (angiotensin II type-I receptor blockers) would result in an upregulation of ACE2 in the hypertensive patients. For this claim, they provide a reference to an article by Li et al. (7). Contrary to their suggestion, however, that article is quite straightforward in emphasizing that "the activity and the action of ACE2 are not affected by the ACEi, further distinguishing ACE2 from the classical ACE." In fact, this information has been well known since the first discovery of ACE2, identified in the year 2000 simultaneously by two independent research teams, both revealing that ACE2 was not affected by the ACEi due to its biochemically and pharmacologically distinct features (8, 9). During literature review we detected an experimental rat study revealing an increased expression of ACE2 in cardiac tissues under ACEi and /or ARBs, however

Fang et al. did not refer to this article which would a bit strengthen their claim (10). There are also some reports dealing with the increased expression of ACE2 in patients with hypertension. In a relatively recent study, significant elevations of ACE2 was shown in men with uncontrolled Essential Hypertension in comparison with another group treated with ACE inhibitors (11). According to this clinical study, the increase in the expression of ACE2 in hypertensive patients was due to the severity of hypertension and in patients receiving ACEi, this increase was not detected. The authors also pointed out the possible effects of ACE I/D polymorphism interfering indirectly with ACE2 expression. In another clinical study, it was shown that ACE2 expression was significantly higher in the smokers compared to the non-smokers (12). It is obvious that the differences of ACE2 expression is the result of a number of variables that should be further investigated. It is hard to understand the reasoning of Fang et al., directly accusing ACEi and ARBs for the increase in ACE2 expression.

Third Claim: Authors stated that "ACE2 can also be increased by thiazolidinediones and ibuprofen". We that this was oddest claim. They did not provide a reference for this claim, moreover they did not mention anything in their article relating to these drugs. It seems that there was only one paper in the literature reporting an increased expression of ACE2 in response to ibuprofen and this was done in rats and ACE2 expression was studied in cardiac tissues (13). However, urged with this publication, the French Health Minister Olivier Veran warned the public about the risk of worsening of Covid-19 infections due to ibuprofen intake. Even an official from WHO (Christian Lindmeier) offered caution about the use of ibuprofen in these patients (14).

OUR INTERPRETATION

There is an interesting way of reasoning about the increased expression of ACE2 and a readily virus entry to the cell through this receptor. It is generally believed that increased ACE2 expression should directly result in an increased delivery of the virus particles into the cell. According to the popular

speculation, ACEi lead in a decrease in angiotensin II, leaving the ACE2 receptors available for coronavirus access. However, the same ACEi lead to an increase in angiotensin I and it is well known that it is a substrate for ACE2 as well. As a result of angiotensin I – ACE2 interaction, angiotensin 1-9 is produced. The information about the functional aspects of this product is scarce. While it was initially thought to be merely as an intermediate step in the conversion of angiotensin I to angiotensin II, recent evidence showed that it has significant cardiovascular bioactivity (15). Additionally, a number of other active agents like apelin-13, dynorphin A 1-13, des-Arg9-bradykinin, neurotensin 1-13 and kinetensin were also metabolized by ACE2 (16). Therefore, it does not make much sense to claim that ACE2 receptors would become free under the influence of ACEi drugs. Inversely, increased angiotensin I levels may boost the need for additional ACE2, may well be triggering an upregulation of ACE2. Of course, these are exclusively theoretical issues, however interpretations should be deepened to the molecular level before exclaiming big clinical assertions. Still, that also will not suffice for deducing a tangible conclusion without clinical data. Another noteworthy remark of Fang et al. was their suggestion of using calcium channel blockers instead of ACEi, on the ground that they could not find any evidence about a relationship between calcium channel blockers and ACE2. This was also unacceptable. Even if the warnings of Fang et al. would have been rational about ACEi, their suggestion of another antihypertensive drug on the ground of an ordinary literature review would be neither reasonable nor ethical. Unfortunately, the Lancet Respiratory Medicine editorial overlooked all these points.

Reactions to the publication

Following the publication of the article of Fang et al., a number of objections began to appear in the scientific communities. On March 13, European Society of Cardiology issued a statement against these claims (17): “The Council on Hypertension of the European Society of Cardiology wish to highlight **the lack of any evidence** supporting harmful effect of ACE-I and ARB in the context of the pandemic COVID-19 outbreak. The Council on Hyper-

tension strongly recommend that physicians and patients should continue treatment with their usual anti-hypertensive therapy because there is no clinical or scientific evidence to suggest that treatment with ACEi or ARBs should be discontinued because of the Covid-19 infection” On March 17, American College of Cardiology, American Heart Association and Heart Failure Society of America announced a joint statement about this issue and they firmly recommended patients taking ACEi, ARBs who contract Covid-19 should continue treatment (18). They also reminded the lack of clinical studies for justifying such a theoretical assertion. In fact, these two examples are only a small portion of the reactions held by a number of scientific associations. For these reactions and a most recent review of this case, one can easily search NephJC website (19).

Nevertheless, until very recently, one can hardly find a comprehensive reply to the claims of Fang et al. in the scientific journals apart from Kustler et al.’s article (3). It is obvious that article of Fang et al. has been compiled in a quite hastily manner. They did not review the recent literature carefully, and obviously they were unaware of Sommerstein and Grani’s previous letter mentioning the same views. Moreover, their statement was obviously irrelevant with the references they provide. As a result of this, they made an apparently flawed hypothesis which may negatively interfere with the management of the current patients. It seems that the editors of Lancet Respiratory Medicine did not review the correspondence properly which contains bold recommendations directly related to the ongoing treatments in the current pandemic. We have sent a letter as a reply to the article of Fang et al. on March 21 and described the inconsistencies in brief. On 24th of March I received a rejection letter:

“At the present time, there is fierce competition for space in the journal, and we are trying to avoid publishing content that overlaps with current articles we have in the pipeline. We encourage articles that expand on current knowledge and consider future debates or discussions. After assessing your piece, we feel that we cannot prioritise it for publication”

Following the publication of the article on 11th of March, amidst a vivid reaction within the scien-

tific community, almost nothing appeared on *Lancet Respiratory Medicine* against these claims until 26th of March. On this date, along with the reply of the authors, three letters against the views of Fang et al. appeared (20, 21, 22). Apparently, the editors preferred to wait the reply of Fang et al. before publishing these letters and they further retarded the appearance of the opposing views. When we examined these responses, we that none of the responders noticed the irrelevancies of the references provided by the authors. Moreover, none of them noticed that this issue was claimed previously and a comprehensive reply to this claim was provided by Kuster et al. on March 18. In fact, even before Kuster et al., a number of short responses to Sommerstein and Grani in *British Medical Journal*. As early as the 10th of March Amatruda O., warned about the unwarranted panic created by Sommerstein's letter and reminded the positive effects of ACEi and ARBs in elderly patients with viral pneumonia (23). Neither the responders to Fang's letter nor the *Lancet* editors carefully reviewed the literature on this issue and apparently overlooked some of the crucial details. It seems that *British Medical Journal* was quite open to the responses against the letter of Sommerstein and Grani. Even a number of very short responses, in a commendable manner, swiftly have found space on the online journal.

CONCLUSION

In our opinion at the end of this pandemic as health care professionals we would have learned a lot about our shortcomings and accomplishments as well. Surefire, meticulous evaluations will be performed on various aspects of this pandemic. We wanted to point out two critical issues herein. The first point is about the publishing policies of some "high impact factor" journals. Although a journal cannot be held accountable because of the views of their authors, it is for sure that they should have some responsibilities for the scientific communities and the readers. That is the mainstay of the peer review process. The editors should have the capability of discriminating the accuracy and the appropriateness of the messages conveyed in the articles. It is not defensible to

spend a couple of weeks for the review of an experimental rat study, while publishing a letter conveying unsafe critical recommendations just in one day. We think that these issues should be widely discussed in an openhearted manner. The second point is the problem of interference of highly theoretical issues directly into the clinical practice. Keeping in mind that our information on the molecular dynamics of the various pathologic processes (even physiologic ones) are still insufficient, we have to refrain from making fierce and hasty deductions which may comprise hazardous potentials for the established treatment modalities. These kinds of recommendations should only be done with sound judgement and only after meticulous literature research.

REFERENCES

1. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. "Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection?" *Lancet Respir Med*; published online March 11. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30116-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30116-8).
2. Sommerstein R, Grani C, "Re: Preventing a Covid Pandemic: ACE inhibitors as a potential risk factor for fatal Covid-19", *British Medical Journal*, 368, 2020, March 3. <https://www.bmj.com/content/368/bmj.m810/rr-2>
3. Kuster GM, Pfister O, Burkard T, "SARS-CoV2: Should inhibitors of the renin-angiotensin system be withdrawn in patients with Covid-19?", *European Heart Journal*, 2020, March 18. doi:10.1093/eurheartj/ehaa235.
4. Wan Y, Shang J, Graham R, et al. Receptor recognition by novel coronavirus from Wuan: An analysis based on Decade-Long Structural Studies of SARS. *J Virol*, 2020;94(7). pii: e00127-20. doi: 10.1128/JVI.00127-20.
5. Procko E, "The Sequence of Human ACE2 is Suboptimal for Binding the S Spike Protein of SARS coronavirus 2", *BioRxiv*, March 17, 2020.
6. Cao Y, Li L, Feng Z et al., "Comparative genetic analysis of the novel coronavirus (2019-nCoV/SARS-CoV-2) receptor ACE2 in different populations", *Cell Discovery*, 6:11, 2020.
7. Li XC, Zhang J, Zhuo JL, "The vasoprotective axes of the renin-angiotensin system: physiological relevance and therapeutic implications in cardiovascular, hypertensive and kidney diseases", *Pharmacological Research*, 125(Pt A): 21-38, 2017.
8. Donoghue M, Hsieh F et al., "A Novel Angiotensin-

- Converting Enzyme-Related Carboxypeptidase (ACE2) Converts Angiotensin I to Angiotensin 1-9”, *Circulation Research*, 87:e1-e9, 2000.
9. Tipnis SR, Hooper NM et al., “A Human Homolog of Angiotensin-Converting Enzyme”, *The Journal of Biological Chemistry*, 275(43):33238-33243, 2000.
 10. Ferrario MC, Jessup J, Chappell MC et al., “Effect of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor and Angiotensin II Receptor blockers on Cardiac Angiotensin-Converting Enzyme-II”, *Circulation*, 111:2605-2610, 2005.
 11. Hristova M, Stanilova S, Miteva L, “Serum concentration of renin-angiotensin system components in association with ACE I/D polymorphism among hypertensive subjects in response to ACE inhibitor therapy”, *Clinical and Experimental Hypertension*, 41(7):662-669, 2019.
 12. Cai, G. Bulk and Single-Cell Transcriptomics Identify Tobacco-Use Disparity in Lung Gene Expression of ACE2, the Receptor of 2019-nCov. *Preprints* 2020, 2020020051 (doi: 10.20944/preprints202002.0051.v2).
 13. Qiao W, Wang C, Chen B, “Ibuprofen attenuates cardiac fibrosis in Streptozotocin-induced diabetic rats”, *Cardiology*, 131(2):97-106, 2005.
 14. <https://www.sciencealert.com/who-recommends-to-avoid-taking-ibuprofen-for-covid-19-symptoms>, reached on March 20, 2020.
 15. Flores-Sotomoyor, Rivera-Mejias P, Vasquez-Trincado C et al. “Angiotensin-(1-9) prevents cardiomyocyte hypertrophy by controlling mitochondrial dynamics via miR-129-3p/PKIA pathway”, *Cell Death & Differentiation*, March 9, 2020, doi: 10.1038/s41418-020-0522-3.
 16. Vickers C, Hales P, Kaushik V, “Hydrolysis of Biological Peptides by Human Angiotensin Converting Enzyme Related Carboxypeptidase (ACE2)”, *J. Biol. Chem.*, 227(17):14838-43, 2002
 17. [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang), reached on March 29, 2020.
 18. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/17/08/59/hfsa-acc-aha-statement-addresses-concerns-re-using-raas-antagonists-in-covid-19>, reached on March 29, 2020.
 19. Sparks MA, Hiremath S et al. “The Coronavirus Conundrum: ACE2 and Hypertension Edition” *NephJC*, <http://www.nephjc.com/news/covidace2>, reached on March 29, 2020.
 20. Braun JD, “Antihypertensive drugs and risk of Covid-19?”, *Lancet Respiratory Medicine*, March 26, 2020, [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30158-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30158-2), reached on March 30, 2020.
 21. Tignanelli CJ, Ingraham NE, Sparks MA et al, “Antihypertensive Drugs and risk of Covid-19?”, *Lancet Respiratory Medicine*, March 26, 2020, [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30153-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30153-3), reached on March 30, 2020.
 22. Lo KB, McCullough PA, Rangaswami J, “Antihypertensive Drugs and risk of Covid-19?”, *Lancet Respiratory Medicine*, March 26, 2020, [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30156-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30156-9), reached on March 30, 2020.
 23. Amatruda O., “ACE inhibitors and ARBs are not a risk factor for fatal for Covid-19 Re: Preventing a Covid-19 pandemic”, *BMJ*, 2020, 368:m810; <https://www.bmj.com/content/368/bmj.m810/rr-16>, reached on April 6, 2020.

1893-1895 İstanbul Kolera Salgınında Avrupalı Uzmanlar ve Osmanlı Devleti'nde Sağlık Modernizasyonuna Katkıları*

European Physicians/Specialists During the Cholera Epidemic in Istanbul 1893-1895 and their Contributions to the Modernization of Healthcare in the Ottoman State

Öz

Kolera salgınları, tarihte Veba, İnfluenza, Çiçek gibi tıp tarihinde önemli yer almıştır. Bu salgınlardan bakteriyel olanları antibiyotiklerin keşfi ile etkisini yitirmişken viral olanları halen insanlığı tehdit etmektedir. Günümüzde var olan Covid19 pandemisi de viral niteliği sebebiyle büyük bir korku yaratmıştır. Tarihte yer alan salgınlarda insanlığın tecrübesi bugünlere yardımcı olabilir. Bu makalede öncelikle mikrop ve bulaşma kavramlarının ortaya çıkışındaki tartışmalı süreçleri ele alınmış ve kolera ile 1831'de tanışan Osmanlı Devleti'nde kolerayla savaşın bir bölümü anlatılmıştır. Bu savaşta başta Dr. Andre Chantemesse olmak üzere Avrupa'lı doktorların katkıları ve Osmanlı Devleti'nin modernizasyonuna katkıları incelenmiştir.

Anahtar Sözcükler: Kolera salgını, Salgınlar, Andre Chantemesse, Max von Pettenkofer

Abstract

Cholera epidemics, like plague, influenza, and smallpox, take an important place in the history of medicine. While the bacterial ones of these outbreaks have been taken under control with the discovery of antibiotics, the viral ones are still a threat to humanity. The COVID-19, the current outbreak, has created a significant fear of humanity and causes great losses. Human experience from the past outbreaks can help today's world. This article firstly discussed the controversial processes during the emergence of the concepts of microbes and contamination, and a part of the ongoing war with cholera in the Ottoman Empire, which reached to the Empire in 1831, with the arrival of the second epidemic that reached Europe. The contributions of European doctors, especially of Dr. Andre Chantemesse, in this war and in the modernization of the Ottoman Empire were examined.

Keyword: Cholera epidemic, Outbreaks, Andre Chantemesse, Max von Pettenkofer

Nuran Yıldırım¹, Hakan Ertin²

¹ Bezmîâlem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı

² İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı

Geliş/Received : 07.04.2020

Kabul/Accepted: 08.04.2020

DOI: 10.21673/anadoluklin.716142

Yazışma yazarı/Corresponding author

Nuran Yıldırım

Bezmîâlem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı, İstanbul Türkiye
E-posta: nurany@gmail.com

ORCID

Nuran Yıldırım: 0000 0002 3537 3814
Hakan Ertin: 0000-0002-8193-5865

* Bu makale yazarların şu yayınından geliştirilmiştir: "European Physicians/Specialists During the Cholera Epidemic in Istanbul 1893-1895 and Their Contributions to the Modernization of Healthcare in the Ottoman State", *Health, Culture and the Human Body. Epidemiology, Ethics and History of Medicine, Perspectives from Turkey and Central Europe*. Eds. İlhan İlkılıç, Hakan Ertin, Rainer Brömer, Hajo Zeeb. Betim Center Press. İstanbul 2014, 189-215.

Osmanlı Devleti, kolera'yı Avrupa'ya ulaşan ikinci epideminin topraklarına gelmesiyle 1831'de tanıdı ve uzun yıllar kolera'yla savaşmak zorunda kaldı. Bu tarihten itibaren payitaht İstanbul'da aralıklarla büyük salgınlar çıkmaya başladı. Kolera'yla mücadelelenin baş aktörleri, 1837'de kurulan Meclis-i Umur-ı Sıhhiye / Karantina Direktörlüğü (The Superior Council of Health / Quarantine Directorate), Mekteb-i Tıbbiye-i Şahane (Imperial School of Medicine) hocaları, İstanbul'daki sefarethanelerin doktorları, ve özel olarak davet edilen Avrupalı uzmanlardı. Uluslararası nitelikteki Karantina Meclisi'nde her devletin bir temsilcisi bulunuyordu. Kırım Savaşı'ndan sonra İstanbul'da kalan yabancı doktorların kurmuş oldukları Cemiyet-i Tıbbiye-i Şahane (1856, Imperial Society of Medicine) de salgınları inceleyip raporlar hazırlıyor ve ilgililere sunuyordu.

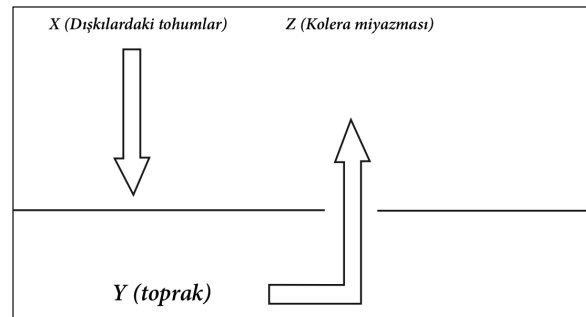
Dünyada Kolera Hakkındaki Tıbbi Tartışmalar

Kimi hastalıkları bulaşıcı kabul edenler ve aksine inananlar arasındaki ihtilafın sürdüğü bir dönemde, 1840'larda, kolera ve tifonun bulaşıcı olup olmadığına dair çok az mutabakat ve bulaşma yolları hakkında çok az bilgi vardı (1). 1849'da John Snow kolera'nın kirli sudan geçtiğini ve bir canlı organizmadan kaynaklandığı ileri sürse de, 1855'de Pettenkofer, kendi şehrindeki salgınların farklı bir tablo çizdiğini belirterek bunu reddetti (2). John Snow'un bu önemli öngörüsünün doğruluğu tam 35 yıl sonra, 1883 yılında Robert Koch'un *Vibrio Cholerae*'yi izole etmesine kadar bekledi. Koch 1883 yılında kolera etkenini izole etti.

Bundan sonra Koch Mart 1884 tarihinde Alman Kraliyet sağlık dairesine Hindistan Kalküta'dan gönderdiği son raporda enfeksiyonun ana kaynağı olarak tüm köyün su çektiği Bengal köy kuyularına dikkat çekmişti. Koleradan yıkılan köyün içme suyundan *Vibrio Cholerae*'yi izole ettiğini bildirdi (3,4). Suların madeni kirlenmesine, sudan insana geçen parazitlere değinen, daha sonra da suyun taşıyıcı olabileceği mikrobik hastalıkları ele alan Dr. Chantemesse tartışmanın diğer tarafındaydı. Chantemesse, su kaynaklarının içime uygunluğuna karar verirken fiziksel, kimyasal ve bakteriyolojik tetkik sonuçlarının dikkate alınmasında ısrar etti (5).

İlk gençlik yıllarında filoloji ve tiyatro ile ilgilenmiş olan Pettenkofer çok yönlü bir eğitim almıştı; kimya, ecza ve fizyoloji alanında bilgi sahibiydi (6). Ona göre kolera için tek bir somut organizmayı tüm sebep saymak derine inmeyen bir açıklamaydı, hastalığın kompleks yapısını yansıtmıyordu. Farklı alanlardan gelen bilgi birikimini de kullanarak, bulaşıcılık taraftarları ile hastalığın bulaşıcı olmayıp çevresel nedenlerden kaynaklandığını savunanlar arasında bir orta yol çizen kendi teorisini ortaya attı.

Bulaşmacı görüş (contagionism) hastalıkların aşılama (frengi), dokunma (uyuz) ya da yakınlık (çiçek) gibi yollarla insandan insana geçtiğinde birleşirken; karşı taraf (anticontagionism) hastalıkların, organik kirlilik ya da iklim koşulları gibi çevresel faktörlerin bir araya gelmesiyle ortaya çıkan 'zehirlerden' kaynaklandığı iddiasındaydı (7). Pettenkofer, kolera'ya ilişkin bir organizmanın varlığını kabul ediyordu; ancak, bu bir ön form olup ilk başta hastalık yapma gücüne sahip değildi; toprak teması gerekiyordu. İnsan dışkısından toprağa geçen mikrop burada hastalık yapıcı zehir olan kolera miyasma'sına dönüşüyordu. Pettenkofer kolera mikrobunun ön formunu x, değişim geçirdiği ortam olan toprağı y olarak adlandırmıştı; x ile y bir araya geldiğinde dönüşüm gerçekleşiyor ve z, yani kolera miyasma'sı ortaya çıkıyordu ki hastalık bunun solunmasıyla geliyordu; y olmadan z oluşamayacağı için, x tek başına zararsızdı (Görsel).



Pettenkofer'in miyazma teorisi.

Pastör'ün keşfetmiş olduğu fermantasyona benzer bir süreç söz konusuydu; fermantasyonda canlı organizma olan mayanın elma suyunda mayalanması gibi, Pettenkofer'e göre Hindistan'dan gelen kolera mikrobunu da toprakta mayalanıyor ve zehirli miyasmaya dönüşüyordu. Bu noktada toprağın kali-

tesisi de çok önemliydi, yüksek ve kuru topraklar miyasma üretmiyordu ama alçak ve gözenekli toprak buna uygundu (6,8).

Pettenkofer'e göre contagionistlerin (bulaşmacıların) önlem olarak sunduğu izolasyon ve karantina, miyasmayı kontrol edemeyeceği için işlevsizdi; ona göre hastalıktan kaçınmak, suyu kirli toprakla temastan ettirmeden temiz bir şekilde ulaştırmak, dışkıyı kanalizasyonla uzaklaştırmak gibi ön tedbirlerle mümkündü; İngiltere ve Hamburg gibi liman kentlerinde bu fikirler, görece daha ağır ekonomik yük getiren, ticareti kısıtlayan ve huzursuzluk yaratan karantina'ya göre daha kolay benimsendi (7). Ayrıca Pettenkofer'in teorisi genel gözlemlerle uyuyordu; koleranın insan hareketini takip ettiği halde salgınların neden yalnız belirli bölgelerde patlak verdiğini toprağa bağlayarak izah ediyor, salgınların daha çok fakir ve pis mahallelerde görülmesiyle kanalizasyon önerisinde haklı gibi duruyordu. Bu nedenle teorileri başlangıçta benimsendi. Ancak, Pettenkofer'in teorisini kabul ederek su arıtımına ve karantinaya gitmeyen Hamburg'da, 1892 salgınının sonuçları bir yıkım oldu. Bu büyük salgında suların arıtılmamasının feci sonuçları Pettenkofer'in adını lekeledi ve sonrasında hayatının akışına damgasını vurdu (8).

Ağustos 1892 de 18.000 olgu ile Hamburg'da ciddi bir epidemiyi başlatmıştı ve mortalite oranı %45 idi. Yetkililer epidemiyi nasıl durduracakları konusunda Koch'a başvurmuşlardı. Koch şunları önerdi:

1. Bakteriyojik yöntemler kullanarak etkene yönelik tanı konması
2. Bulaşıcı atıkların dezenfekte edilmesi
3. Sıkı bir su hijyeni sağlanması.

Fakat bu önlemler Max von Pettenkofer tarafından inanılmaz bir şekilde alaya alındı (3). Pettenkofer, Hamburg felaketinden sonra dahi ortaya attığı toprak hipotezinin doğruluğunda diretti, kolera mikrobunun toprak metamorfozu olmadan patojenik olamayacağını göstermek istiyordu. Bu amaçla, midisini sodyum bikarbonatla nötralize ettikten sonra şahitler önünde 1 ml'lik kolera vibrasyonu kültürünü içti; sonuç olarak görece hafif ishalden başka bir rahatsızlık gözlemlenmedi ve aynı deney öğrencisi Emmerich tarafından da yinelenildi; Emmerich'te daha şiddetli diyare hali görülse de, tüm bu deney sonuçları Pettenkofer tarafından, ko-

leranın bulaşıcı ve bakteriyel olduğunu ileri süren Koch'un yanıldığının kanıtı olarak yorumlandı (6).

Pettenkofer, Hamburg salgınında yanılığının bedeli binlerce ölümle ödenene dek Avrupa genelinde çokça saygı görmüş ve düşüncelerine itibar edilmiştir. Pettenkofer'in çevreci görüşleri, kolera salgının parametrelerini harfiyen sunmasa da, önleyici tedbirleri desteklemiştir. Pettenkofer'in çözümde çevresel faktörleri dikkate almak ileri görüşlülüğü, bunlardan birinin başarısız ve pek spesifik tesis edilmiş bir formüle uyacağına direktlikle hataya dönüşmüştü.

Pettenkofer'in Avrupa genelinde pek çok takipçisi bulunuyordu, bunlardan biri de aynı görüşleri benimseyen öğrencisi Emmerich'ti. 1906'da Rudolf Emmerich ve Friedrich Wolter, Pettenkofer'in çevreci hipotezinin 50. yıldönümü anısına bir monografi serisi başlatmak üzere bir araya geldiler; bunlardan 1910'daki 3. serinin giriş kısmında Emmerich, yanlış bulduğu dışkı teması ve içme suyu teorisinden bahseder ve Koch'un teorisine karşı Pettenkofer'in doktrininin doğruluğunu ileri sürer. Ona göre, Koch'un takipçilerinin çevreci doktrini suçlamakta amacı 'tıp dünyasını entelektüel olarak iğdiş ve tahakküm etmektir'; içme suyunun kolera salgınlarının başlangıcında hiçbir rolü bulunmamaktaydı (6).

Emmerich kolera üzerine çeşitli deneyler de yapmıştır. Bağırsakta bulunan bir mikrobun kole-rayı açıklamak için yeterli olmayacağını hissederek kolera hastalarının doku ve organlarında spesifik organizmaların varlığını sorgulamış, koleradan ölen bir kadının kanından özgün bir patojen olduğuna inanılan organizmayı kültür ortamında üretmeyi başarmış, organizmanın çeşitli özelliklerini not etmiştir; koleranın nedeni olarak çok çeşitli konuları ele alan Emmerich, çalışmalarının asıl önemli kısmını oluşturan aşılama deneylerinde hayvanlara enjekte edilen mikrobun muhtelif rahatsızlara yol açtığını gözlemlemiştir (9). Yine de, 1914'te *The New York Times*'ta yer alan habere göre, Emmerich kolera basilini kendine enjekte ederek yaptığı deneyle koleranın insandan kapıldığında, topraktan kapıldığında olduğundan daha az şiddetli seyrettiğini kanıtlamıştır. Aynı haber, Emmerich ve Pettenkofer'in 1895 kolera salgınında padişah tarafından İstanbul'un sağlık koşullarını düzeltmekle görevlendirildiklerini de hatırlatmaktadır (10).

Ağustos 1893'te İstanbul'da kolera salgını başladığında, Robert Koch'un (1843-1910) kolera etkenini bulmasının üzerinden 10 yıl geçmişti. Hastalığın yayılması, bir yerde tutunup kalması için bulunması gereken özel şartlar, profilaksisi, epidemiyolojisi ve mücadelesi için nelerin gerekli olduğu anlaşılmış ve açıklanmıştı. Bütün bunlar yukarıda bahsi geçen farklı görüşler ve teoriler üzerine gerçekleşen şiddetli tartışmaların bir sonucuydu.

Salgın Başlıyor

Hamburg 1892 salgını devam ederken Fransa, Almanya, Belçika, Hollanda, İngiltere, Danimarka, Avusturya, Macaristan, Rusya ve İran'da kolera salgınları vardı. Özellikle Paris, Hamburg, Bakü ve Rusya'nın liman şehirlerinde oldukça ağır seyrediyordu. Bu salgının dışında kalan ülkeler ise Osmanlı İmparatorluğu, İsviçre, İsveç ve Yunanistan'dı (11,12). Bu durumdan tedirgin olan II. Abdülhamid Fransada kolera hakkında yayınlanan yasalar ile talimatların Paris Sefareti vasıtasıyla getirtilip tercüme ettirilmesini, birer nüshalarının Meclis-i Umur-ı Sıhhiye (The Superior Council of Health), Mekteb-i Tibbiye-i Şahane ve Daire-i Sıhhiye-yi Askeriye'ye (Askeri Sağlık Dairesi) gönderilmesini emretti (13). Hemen ardından bu defa Berlin Sefareti'nden Almanyada çıkmış olan kolera salgınında alınan tedbirler, uyarılar ve talimatların metinlerini istedi. Berlin Sefiri Tevfik Bey, Alman Dışişleri Bakanlığı'ndan tedarik ettiği 1892 Hamburg salgını sırasında kurulan kolera komisyonunun görevleri, alacağı tedbirler, şehir ulaşımının kontrolü için tayin edilen sağlık komiseri ile ilgili yönetmelikleri Türkçe çevirileriyle birlikte İstanbul'a ulaştırdı (14).

1893 Ağustos'unun ilk haftalarında, Tuna kıyısındaki Romanya rıhtımlarında şiddetli bir kolera salgını patlak verdi. Bu limanlardan çıkıp Boğaz'dan geçerek Marmara'ya açılan gemilerin yoğun trafiği, koleranın İstanbul'a yayılma ihtimalini artırıyordu (15). Nitekim Galata'daki liman bölgesinde bulunan denizciler arasında ortaya çıkan ilk vakalardan sonra, 22 Ağustos'ta Haliç'te başlayan kolera Galata, Üsküdar'dan Sirkeci, Kasımpaşa, Hasköy, Balat, Tahtakale'ye yayıldı ve kısa zamanda bütün İstanbul'u kapladı.

Hastalık hafif seyretmekteydi ve ölenlerin sayısı azdı. Hekimler kolera olduğu konusunda görüş birliğine varamadılar. Bazıları kolerada bazıları da gastro-enteritte ısrar ediyordu. Halk da hastalığın kolera olduğuna inanmıyordu. Çünkü daha önceki salgınların binlerce kişiyi alıp götürdüğü belleklerden silinmemişti. İstanbul, belediye başkanının hazineden para çekmek için sahte bir kolera salgını yarattığı dedikodularıyla çalkalanıyordu. Gazetelerde yayınlanan resmi bildirimlerde, koleradan "şüpheli hastalık" biçiminde söz edilmesi Avrupa basınında haber oluyordu. II. Abdülhamid bu durumdan son derece rahatsızdı. Kolağası Dr. Zühtü Nazif (1883-97) ile Kolağası Dr. Rıfat Hüsameddin'i (1863-1922) incelemeler yapıp kesin bir tanı koymakla görevlendirdi. Bu iki askeri hekim Val-de Grâce Askeri Tıp Akademisi'nde bakteriyoloji ihtisası yapmışlar ve Pasteur Enstitüsü'ndeki kurslara katılıp yeni dönmüşlerdi. Mekteb-i Tibbiye-i Şahane'de patoloji dersleri vermekte olan Dr. Zühtü Nazif ile Dr. Rıfat Hüsameddin, mikrobiyolojik analizler sonunda hastalığa kolera tanısı koydular. 19 Eylül 1893 günü hastalığın kolera olduğu resmen gazetelerle ilân edildi (16,17). Fakat Pasteur Enstitüsü'nde eğitim görmüş olan Mekteb-i Tibbiye-i Şahane bakteriyoloji hocası Dr. Hamdi Aziz'in (1863-1911) incelemelerinde kolera mikrobuna rastlamadığını bildirmesi ortalığı yeniden karıştırdı.

Dr. Andre Chantemesse İstanbul'da

Bu arada Pasteur, Paris'teki Osmanlı Sefareti'ne, İstanbul'daki salgın hastalık şiddetlenip de kendi enstitüsünden birine ihtiyaç duyulursa Dr. André Chantemesse'in (1851-1919) hemen İstanbul'a gidebileceğini bildirmişti. Sefaret Müsteşarı Misak Efendi 8 Eylül 1893 tarihli telgrafla durumu II. Abdülhamid'e arz etti. Bu ilgiden memnun olan II. Abdülhamid, Dr. Chantemesse'in derhal İstanbul'a gelmesini istedi. Dr. Chantemesse 26 Eylül 1893 günü İstanbul'a vardı ve derhal hastalığın mahiyetini tayin etmesi istendi. Kendisine yardımcı olarak, Dr. Hamdi Aziz ile Pasteur Enstitüsü'nde öğrenim görerek İstanbul'a dönmüş olan genç doktorlar verildi. Dr. Chantemesse, Mekteb-i Tibbiye-i Şahane laboratuvarında çalışacak, eksik gördüğü araç ve gereç derhal Paris'ten getirilecekti. Dr. Chante-

messe, bu şüpheli hastalıktan ölen bir Müslüman askerin ince bağırsaklarından aldığı sıvı kültüründe bol miktarda virgül basili tespit etti. Bu incelemeyi Koch'un ölçütlerine harfiyen uyararak yaptığını açıkladı. Dr. Zühtü Nazif ve Dr. Rifat Hüsameddin'in teşhislerini doğrulayıp hastalığın kolera olduğuna kesin olarak ifade etti.



Resim1: Dr. Chantemesse.

İstanbul'da üç ay kalan Dr. Chantemesse, bu sürede inceleme gezileri yapıp gözlemlerini ve tavsiyelerini raporlara döktü. Padişah kendisine Osmani Nişanı (2. Rütbe) ve Sanayi Madalyası ile taltif etti (18). İstanbul'daki kolera salgını hakkındaki düşüncelerini 3 Kasım 1893'te Cemiyet-i Tibbiye-i Şâhâne'de, 25 Kasım'da da Mekteb-i Tibbiye-i Şâhâne'de verdiği konferanslarda anlattı (19). Kendisine hizmetlerinin karşılığı ve dönüş masrafı olarak 1.200 Lira verildi (20). Paris'e dönerken 1.500 Lira daha ihsan edilip Altın İmtiyaz Madalyası ile ödüllendirildi (21,22).

Dr. Chantemesse bulaşmacı (contagionism) görüş taraftarıydı. İstanbul'daki incelemelerini de bulaşmacı ilkeler doğrultusunda yaptı. Kolera salgınlarının çıkış nedenlerinin başında kanalizasyon sisteminin kusurlu oluşu ile içme sularının geldiği-

ni bildirdi. İstanbul halkının kullandığı sular temiz değildi üstelik sağlıkla ilgili organizasyonlar çok sınırlıydı. Dezenfeksiyon istasyonu ve dezenfeksiyon usulünü bilen personel yoktu. Bakteriyolojik analizler için bakteriyoloji laboratuvarı yoktu (19). Kanalizasyon sistemi çok pahalı ve uzun zaman isteyen bir iş olduğu için bu konuda fikir beyan etmeyeceğini ifade etti. Sadece kurulması gereken mücadele birimleri, dezenfeksiyon uygulamaları ve su yolları hakkında tavsiyelerde bulundu.

Dr. Chantemesse'in Tavsiyeleri

1. Belediyede daimi bir sağlık komisyonu kurulmalıdır. Bu komisyon salgın hastalık olduğunda alınması gereken tedbirleri kararlaştıracaktır.
2. Belediyede bir Sıhhiye Merkezi Kalemi (Sağlık Merkezi Bürosu) bulunmalıdır. Kolera vakalarına ait bütün bilgi bu büroya verilmelidir. Büro hastalığın görüldüğü yer, ortaya çıkış tarihi, hastanın ismi ile dezenfeksiyon yapıp yapılmadığını bir deftere yazacaktır.
3. Ayrıca her belediye dairesine, "salgın hastalıklar müfettişi" unvanıyla birer hekim tayin edilmelidir. Bu müfettişlerin görevi kendi mıntıklarında dezenfeksiyon hizmetine nezaret etmek, tehlikeli bir hastalık kaynağı gördüklerinde ayrıntılı bir rapor hazırlayıp bildirmektir. Müfettişler koleradan ölenlerin nasıl gömüleceklerini söyleyecek, bunu yaparken de dini hükümlere uyup hijyen kurallarına göre hareket edecektir.
4. İstanbul'da sur içi, Beyoğlu ve Üsküdar'da üç büyük dezenfeksiyon istasyonu kurulmalıdır.
5. Bir makinist ile iki işçiden oluşan iki-üç gezici dezenfeksiyon ekibi kurulmalıdır.
6. Karakollarda acil vakalarda gece gündüz hizmet verecek birer şube açılmalı, kolera görüldüğünde nasıl hareket edileceğini bildiren bir yazı ile dezenfektan maddeler bulundurulmalı ve müracaat edenlere verilmelidir.
7. Oteller ile hanlara özel bir dikkat sarf edilmelidir.
8. Bakteriyolojik analizler için bir bakteriyoloji laboratuvarı kurulmalıdır (23).

İhbar Mecburiyeti

Dr. Chantemesse'in önerileri birer birer yerine getirilmeye başlandı. İlk olarak hekim ve eczacılara, kolera veya benzer araz gösteren hastalıklarda ihbar mecburiyeti getirilerek, ihmali görülenlerin hükümetçe sorumlu tutulacağı ilan edildi (24).

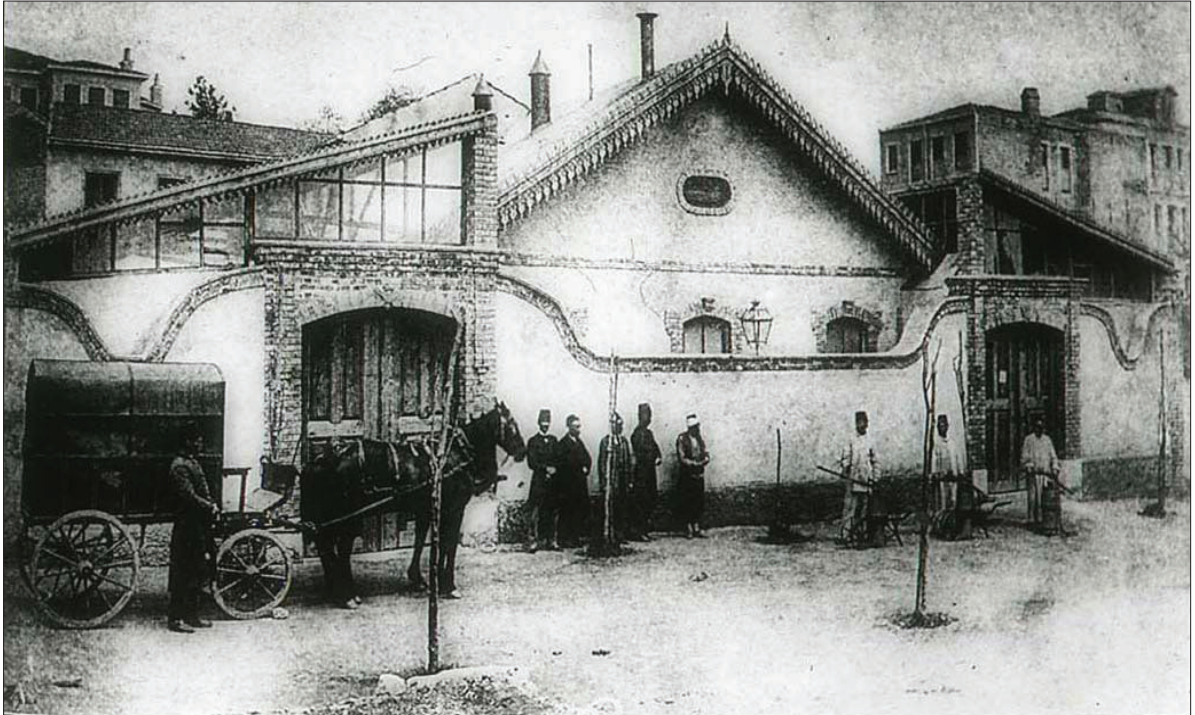
Belediye Sağlık Teşkilatı

İstanbul Belediyesi'nde Dr. Chantemesse'in önerdiği Hıfzıssıhha-i Umumiye Komisyonu, bir Hey'at-ı Sıhhiye Müfettiş-i Umumiliği ve buna bağlı olarak şehremini başkanlığında toplanan bir Hey'et-i Sıhhiye Komisyonu ile diğer belediye dairelerinde de birer Hey'et-i Sıhhiye kuruldu. II. Abdülhamid bu komisyonun üyelerini muhtelif milletlere mensup tanınmış hekimlerden seçerek sorumluluğu paylaştırdı. Dr. Chantemesse'e de rütbe-i ülâ (2. Sınıfı) rütbesi verip bu komisyona fahri üye olarak tayin etti (25,26). Ayrıca İstanbul'daki her belediye dairesinde, bu komisyonun denetiminde çalışacak birer sağlık heyeti kuruldu. Bir genel müfettiş ve beş sıhhiye müfettişi de bunları denetlemekle görevlendirildi (27). Böylece belediye sağlık teşkilatının temeli atılmış oldu.

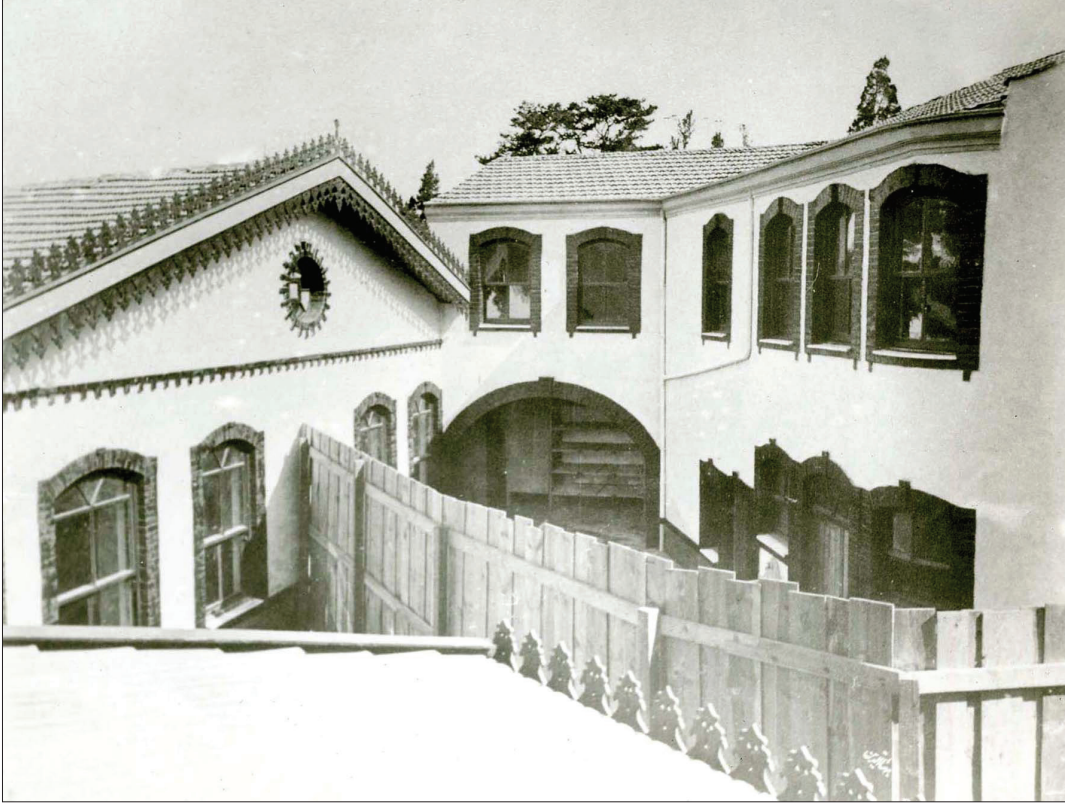
Dezenfeksiyon İstasyonları

Dr. Chantemesse, şehirde yaptığı incelemeler sonunda kolera ile en etkin mücadele yöntemlerinden birinin dezenfeksiyon olduğunu ve bunun da İstanbul'da uygulanmadığını bildirmişti. Önermiş olduğu üç tebhirhane/dezenfeksiyon istasyonu Gedikpaşa, Beyoğlu ve Üsküdar'da yapılmaya başlandı. Yine Dr. Chantemesse'in dezenfeksiyon uygulamasını yapmak için kimya bilimine âşına bir görevlinin bulunması gerektiğini ifade etmesi üzerine, onun önerisiyle Paris Dezenfeksiyon Merkezi Başmüfettişi Eugen Mondragon dezenfektör olarak davet edildi (28). 24 Ekim 1893 günü İstanbul'a gelen Mondragon, "tebhirhaneler muallimi" tayin edilerek, kurulmakta olan dezenfeksiyon istasyonlarının yönetimi ve dezenfeksiyon usulünü öğretmekle görevlendirildi (29).

Alelacele yapılan dezenfeksiyon evlerine Paris'ten getirtilen büyük boyda birer Geneste ve Herscher etüvü monte edildi. Gedikpaşa Tebhirhanesi 17 Aralık 1893 günü dezenfeksiyon işlemlerine başladı. Nisan 1894'te Tophane, Mayıs 1894'te de Üsküdar Tebhirhaneleri hizmete girdi. Mondragon İstanbul Belediyesi'ne bağlı olan bu üç dezenfeksiyon istas-



Resim 2: Gedikpaşa Tebhirhanesi.



Resim 3: Tophane Tebhirhanesi.



Resim 4: Üsküdar Tebhirhanesi.

yonunu, II. Abdülhamid'in tahttan indirildiği 1908 yılına kadar yönetti. İstanbul'daki dezenfeksiyon istasyonlarının sistemli çalışmalarının yardımıyla 1893-1894 salgını kontrol altına alındı. Daha sonra ara sıra ortaya çıkan kolera ve diğer bulaşıcı hastalıklarda dezenfeksiyon işlemleri sürdürüldü. Tebhirhaneler hastalık olmadığı zamanlarda hijyen gayesiyle dezenfeksiyon çalışmaları yaptı (30).



Resim 5: Resmi kıyafeti ve dezenfeksiyon kıyafeti ile iki tebhirhane görevlisi.

Chantemess'in 10 Kasım 1893 tarihli dezenfeksiyon raporu

Geçen Cuma günü yağın yağmurdan dolayı kolera hastalığı şiddetlenerek bundan önceki yağmurdan sonra gösterdiği şiddetin aynısını göstermiştir. İstanbul'a geldiğim zaman kaynak sularının istenen derecede korunmadığını gözlemlemiştim. Yağmurun tesiriyle çöplerin su havzalarının içine gireceği aşikardır. Şu günler bu nedenle bu açıdan çok tehlikeli olduğu gibi havalar sıcak olursa kolera mikrobu canlılığını koruyacak, havalar soğuk olursa kuvvetini kaybedecektir.

Kolera şu şartlarda yayılır: evvela içilen sular sonra bulaşma yani koleralılardan çıkan dezenfeksiyonla

yok edilmeyen hastalık tohumlarıdır. Bugünkü bilime göre koleralılarla temasta bulunan bir şahsın kendisini koruması kadar kolay hiçbir şey yoktur. Dezenfeksiyon sayesinde kolera mikrobunun başkalarına bulaşmasına imkân yoktur. Pişirilmiş şeyler yiyen ve kendisini dezenfekte eden hastalıktan korunur. Haydarpaşa Hastahanesi'ndeki doktorlar dezenfeksiyon sayesinde kendilerini korudukları gibi tedavi ettikleri hastalara bulaştırmadıkları buna örnektir ve uyguladıkları dezenfeksiyonun mükemmeliyetine delalet eder.

İstanbul'da hükmünü icra etmekte bulunan kolera'yı önlemek ve payitahtı tehdit eden hastalığın şiddetlenmesine mani olmak için hususi bir plan yapmağa lüzum vardır. Bunun için de genel kabul görmüş usulleri icra ederek aslı bulunmayan hiçbir tavsiyeyi kabul etmemek lazımdır.

Bir yerde kolera vakası haber alındığında Mösyö Dragon dezenfektörlerle beraber giderek dezenfeksiyon işlemlerinde hazır bulunacaktır. Dezenfeksiyonun bütün sorumluluğu Mösyö Dragon'a ait olacaktır.

Bir ölüm olduğunda döşeme ve duvarlar aksülümen, klorkils veya kibritit-i nuhas ile temizlenerek gaita ve kusmuk da bunlarla temizlenecektir. Tebhir makineleri de işletilecektir. Bundan başka hiç kimse tarafından tavsiye olunan dezenfeksiyon usulü kullanılmayacaktır.

Vilayetlerden İstanbul'a çalışmak için gelecek olanların çoğalmamasına dikkat olunacak, İstanbul'dan da hiç kimse eşyasını tebhir makinesinde dezenfekte ettirmeksizin bir yere gidemeyecektir. Hastalık kaynağı kabul edilen yerlerden kimsenin başka bir yere taşınmasına izin verilmeyecektir.

Hasköy deniz ve karadan kordon tahtına alınarak Haliç vapurlarının oraya gitmelerine müsaade olunmayacaktır (31).

Bakteriyolojihane-i Şahane

İstanbul'a geldiği ilk günlerde Dr. Chantemess'e Mekteb-i Tibbiye-i Şahâne Bakterioloji Muallimliği önerildi. Kabul etmeyince bu görevi üstlenecek bilgili, becerikli, yeni gelişmelere vâkıf birini tavsiye etmesi ve bu kişinin acele olarak İstanbul'a getirilmesi kararlaştırıldı (32). Dr. Chantemess'e'in tavsiyesi üzerine Pasteur Enstitüsü'nden davet edilen Dr. Maurice Nicolle (1862-1932), 3 Kasım

1893 günü İstanbul'a geldi (33). Bakteriyojihaneye-i Şahane'nin yapımı tamamlanıncaya kadar İstanbul ile civarındaki suların muayenesine memur

başarı, Dr. Nicolle ile Veteriner Mustafa Adil Bey'in sığır vebası etkeninin süzgeçlerden geçtiğini ve bir ultravirus olduğunu ispat etmeleridir (36).



Resim 6: Bakteriyojihaneye-i Şahane, Nişantaşı.

edildi (34). Bakteriyojihaneye-i Şahane'nin inşaatı 27 Nisan 1894'te tamamlandı (35). Dr. Nicolle, Bakteriyojihaneye-i Şahane'ye müdür olarak tayin edildi. Burada hem kendisinden istenen analizleri yapacak hem de bakteriyolog yetiştirecekti. 19 Aralık 1894 günü bakteriyoloji eğitimine başladı (36). Bu bakteriyoloji laboratuvarı Pasteurienne'ler tarafından, ilki Saygon'da (1891), ikincisi Rio de Janeiro'da (1892) kurulan 31 laboratuvarın üçüncüsüdür.

Dr. Maurice Nicole, burada sekiz sene boyunca insan bakteriyolojisi ve veteriner hekimlik alanlarında yürüttüğü eğitim-öğretim, araştırma ve uygulama faaliyetleri ile ülkemizde bakteriyolojinin yerleşmesine ve gelişmesine önemli katkılarda bulunmuştur. Bakteriyojihaneye-i Şahane'yi taçlandıran

Şehir Suyu Kaynakları

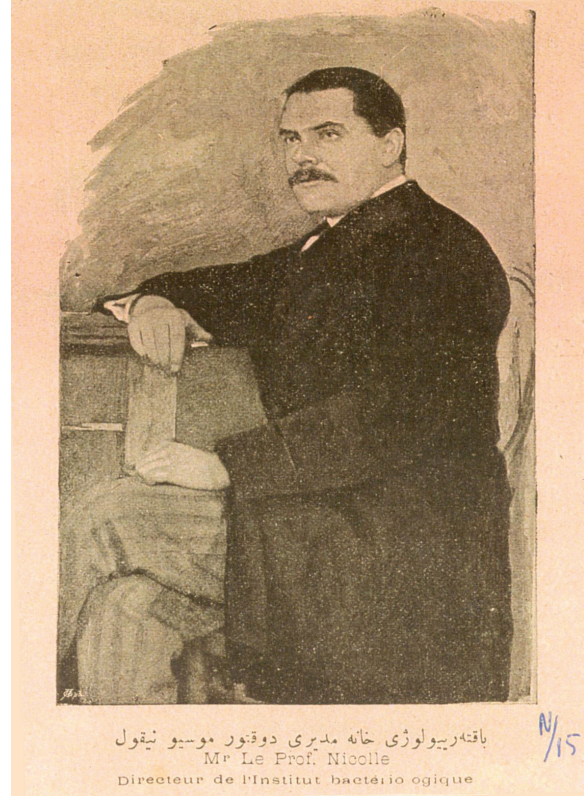
Dr. Chantemesse, bulaşma vasıtası kabul ettiği şehir sularını inceledi. Çırçır, Dutluk ve saraydaki Taksim sularını temiz buldu. Beyoğlu'ndaki Taksim suyunu fena su olarak nitelendirdi (37). Kolera vakalarında artışı, sel sularının çöpleri su havzalarına taşınmasına bağladı. Hastalığın bu şekilde kirlenen şehir sularıyla yayıldığı kanısındaydı (38). Şehrin ana su kaynaklarından Bentler ile çevresindeki köyleri gezdi. Belgrat Köyünün domuz ahırları ile Kömürücü ve Bağçecik Köylerinin kanalizasyonlarının su bentine aktığını tespit etti. Bent sularını tahlil ederek bu köylerin Bentlerin yanından kaldırılması gerektiğini bildirdi (39). Bunun üzerine Belgrat ve Kömürücü köylerinin tamamı Bağçecik Köyü'nden de sekiz ev istimlak edildi (40-43). Boşaltılan köylerdeki evler

yıkıldı, köylüler Kemberburgaz'da yaptırılan evlere yerleştirildi (44,45). Kullanma suyunun mikroplardan korunması için, Üsküdar ve Kadıköy'e su sağlayan Göksu Bend'i'ne Paris'ten getirtilen kum filtrelili süzgeç takıldı (46).

Dr. Andreas David Mordtmann

Alman Sefaretinin doktoru olan Andreas David Mordtmann (1837-1912), Almanya Devleti'nin delegesi sıfatıyla Meclis-i Umur-ı Sıhhiye (The Superior Council of Health) üyesiydi. Osmanlı Devleti'nin pek çok yerinde görülen kolera salgınlarıyla mücadele esaslarını belirleyen Meclis-i Umur-ı Sıhhiye'nin bir üyesi olarak başından sonuna kadar tanıklık ettiği 1893 kolera salgını hakkında bir makale yayınladı. Bu makalesinden öğrendiğimize göre salgın başladığında bütün Avrupa hükümetleri alınması gereken önlemleri saraya bildirmişti. Özellikle Alman ve Rus hükümetleri son derece açık ve yardımcı davranmıştı. Böylece saray, daha Eylül ve Ekim aylarında deneyimlerden faydalanma ve henüz hafif seyretmekte olan salgını önleme olanağına sahip olmuştu. Ancak bütün raporlar kibirle bir tarafa itilip dikkate alınmamıştı. Lokalist görüş taraftarı olan Dr. Mordtmann, salgının önce Hasköy ile Topkapı Sarayı'nın bulunduğu Haliç'e inen vadide görülmesini buradaki alüvyonlu topraklara bağlıyordu. Ağırlıklı olarak Rumeli'den gelen göçmenler ile Kürt işçilerden oluşan yoksulların yaşadığı bu bölge, kısmen kanalizasyondan mahrumdu, içme suyunu son derece bulaşık vaziyetteki sarnıçtan alıyordu (*Cisterna Basilica*, Yerebatan Sarayı). Tepelerin üstündeki mahallelerde hiç hastalık görülmemişti. Salgının yayıldığı Tahtakale'den Unkapanı'na kadar uzanan bölgede, sayısız dar sokak ve pansiyon olarak kullanılan son derece pis evlerde, küçük esnaf ve küçük ölçekli ticaret erbabı iş görmekteydi. Burada her çeşit gıda maddesi, yağ, ekmek, meyve depolanır ve satılırdı. Köprünün önündeki meydan-da, her sabah köylerden tekne ve kayıklarla getirilen sebze ve meyveler pazara çıkar ve çok sayıdaki küçük tüccar tarafından, başkentin en ücra köşelerine ulaştırılırdı. Bu nedenlerle burada bir kolera salgınının baş göstermesine şaşırılmamak gerekirdi. Hastalığın yayılımında ve bölgesel dağılımında içme suyunun bir etkisi kanıtlanamadığını ileri süren Dr.

Mordtmann İstanbul'da yaşanan önceki salgınlar da dikkate alındığında, enfeksiyon odağı oluşumu açısından yerleşim yerlerindeki zemin yapısının önem taşıdığı, içme suyu, pislik, fazla insan yığılması gibi faktörlerin ikincil öneme sahip olduğu kanısına varmıştı. Dr. Mordtmann, Dr. Chantemesse'in önerdiği su şebekesi kontrolünü, dezenfeksiyon için Paris'ten Mondragon'un getirtilmesini verimsiz çabalar olarak görüyordu (15).



Resim 7:: Dr. Maurice Nicolle.

Dr. Maurice Nicolle

Dr. Chantemesse kolerayı yayan en önemli vasıtanın su olduğunu bildirince II. Abdülhamid derhal Hıfzıssıhha-i Umumiye Komisyonu'nun toplanmasını ve şehir suları hakkında alınacak tedbirleri belirlemesini emretmişti. 11 Aralık 1893 günü toplanan komisyon, Dr. Maurice Nicolle ile Avusturyalı Dr. J. Karlinski'yi su kaynaklarından örnekler alıp analiz etmekle görevlendirdi (47).

Bu sırada henüz Bakteriyolojihane-i Şahane inşaatı bitmediği için Dr. Nicolle Mekteb-i Tibbiye-i Şahane'nin mütevazı bakteriyoloji laboratuvarında çalışıyordu (48). Bilimsel inceleme ve araştırmala-

rını 11 Mart 1894'ten itibaren Bakteriyojohane-i Şahane'de sürdürdü. Dr. Nicolle Taşkışla ve Gümüşsuyu Kışlasına verilen sulara vibriyon tespit etti (49). Ayrıca değişik kaynaklardan aldığı 10 su örneğinde koli basili bulmuş, bunun sulara gaita karışmasından ileri geldiğini, üç örnekte ise "vibriyon" gördüğünü ancak bakteriyojohane inşaatı henüz tamamlanmadığı ve gerekli araç gerece sahip olmadığı için vibriyon tayini yapamadığını iletmişti (50,51). Dr. Nicolle, yeni kolera vakaları görülen Ortaköy'de kullanılan sulara da vibriyonlar tespit etmişti (52). Bu arada Taşkışla ve Gümüşsuyu Kışlasına verilen sulara da vibriyon bulmuştu (53).

Dr. J. Karlinski

Avusturyalı Dr. Karlinski İstanbul'da salgın başlamadan önce 5- 8 Haziran 1893'de, Yemen'den Hicaz'a nakledilen askeri bölüklerde başlayan kolera salgınında görevlendirilmişti (15). Ağustos ayında İzmir'de kolera salgını çıkınca oraya gönderildi (54). Hemen ardından Ağustos sonlarına doğru İstanbul'da görülen kolera salgınında, Hıfzıssıhha-i Umumiye Komisyonu tarafından Dr. Maurice Nicolle ile birlikte İstanbul sularını analiz etmekle görevlendirildi (55). Dr. Karlinski, Bahçeköy civarındaki Bent suları ile Selimiye Kışlası'ndaki çeşmenin suyunda kolera vibriyonu bulunmadığını fakat fazla miktarda koli basili olduğunu bildirdi (56). Hizmetlerine karşılık 400 lira atıye, eşine de Şefkat Nişanı verildi. Ayrıca Osmanî Nişanı (3. rütbe) ile taltif edildi (57). Ardından Sanayi-i Nefise Madalyası ile 400 lira verildi. Bunlarla yetinmeyen Dr. Karlinski, Şehremini Rıdvan Paşa'ya giderek; İstanbul'dan Bosna'ya ve Bosna'dan İstanbul'a eşyası ile beraber yol ücreti olarak 140 lira, burada bakteriyojohane araştırmaları ve fotoğraf masrafı üzere 55 lira, seyahat sırasında kırılmış ve kullanılamaz hale gelmiş olan bakteriyojohane araç-gereci için 5 lira olmak üzere toplam 200 masraf ettiğini bildirdi. Bunun üzerine istediği 200 liranın kendisine ödenmesi için irade çıkmıştır (58-60).

Dr. Louis Margery

Salgın devam ederken II. Abdülhamid Paris Sefareti'nden, bir sene müddetle çalışmak üzere İstanbul'a bir doktor gönderilmesini emretti.

Osmanlı Sefareti'nin girişimleri sonunda Paris Tıp Cemiyeti ile Polis Nezareti bu hizmete, Lyon Hastanesi'nden Dr. Margery'yi layık gördü. 22 Ocak 1894 günü Osmanlı Devleti adına Yusuf Matran Efendi ve Dr. Margery arasında bir kontrat imzalandı. Dr. Margery bir sene süreyle İstanbul'da Osmanlı Hükümeti hizmetinde Fahri Yüzbaşı rütbesi ve elbisesiyle çalışacaktı (61). Yıldız Askeri Hastanesi Enspektörlüğüne tayin edilen Dr. Margery askeri hastaneler ile kışlaları teftiş edip aksaklıkları bildiriyor ayrıca kolera vakalarını takip ediyordu. Askerlere kaynatılmış su içirilmesini önerdi (62,63). Kolera hakkında verdiği raporlarda İstanbul'da hastalığın en çok Taksim ve Terkos sularını kullanan Beyoğlu, Kasımpaşa ve Tophane taraflarında görüldüğüne dikkati çekti (64). Dr. Margery'nin önerisi üzerine Dr. Nicolle, Dr. Zühtü Nazif ve Dr. Margery'den oluşan bir komisyon İstanbul'un sularını incelemeye başladı. Su analizleri yeni hizmete girmiş olan Bakteriyojohane-i Şahane'de yapılıyordu (65). Çalışmalarıyla sarayın takdirini kazanan Dr. Margery Ağustos 1894'te Fahri Binbaşılığa terfi ettirildi (66). Kontratı uzatılarak hizmete devam etmesi istendi (67).

Dr. Frank G. Clemow

Kolera salgınında Fransız, Alman, Avusturyalı uzmanların görüşlerine başvurulması karşısında İngiltere de devreye girme ihtiyacını hissetmişti. İstanbul'daki İngiliz Sefiri, İngiliz doktorların Hindistan ve İngiltere'deki salgınlarda tecrübeler edindiklerini dile getirerek İngiliz hekimlerin de davet edilmesini talep etti (68). Bunun üzerine II. Abdülhamid İstanbul'da kolera'nın bir daha görülmemesinin çaresini bulmak üzere bir İngiliz doktor bulunmasını istedi. İngiliz Dışişleri Bakanlığı, Rusya'daki kolera salgınlarında çalışmış olan Dr. Frank G. Clemow'u önerdi (11). Dr. Clemow 17 Nisan 1894 tarihinde Londra Sefareti'ne şartlarını bildirdi: Osmanlı Hükümeti kendisini üç ay çalıştırmak isterse 105 İngiliz lirası maaş, yol masrafları istiyordu. Daimi olarak çalışması durumunda ise senede 1.000 İngiliz lirası tahsisat ve ayrıca yol masraflarının ödenmesi halinde İstanbul'a gelebilirdi (69). Ayrıca Hindistan ve İspanya'daki salgınlarda bulunmuş bir İngiliz doktor da davet edilmişti (70).

Frank G. Clemow'nun bu salgında İstanbul'a geldiğine dair henüz elimizde bir kanıt bulunmamaktadır. Ancak sonraki yıllarda Osmanlı Devleti'nin karantina teşkilatının merkezi olan Sıhhiye Meclisi'nde İngiltere delegesi olarak çalışmıştır. Sıhhiye Meclisi'nin hazırlattığı bazı raporlarda imzası vardır (71,72). Bu görevini 1926 yılına kadar yürütmüştür (73).

Dr. Clemow, Balkan Savaşları sırasında İstanbul, Hindistan ve İngiltere'den topladığı yardımlarla Şişli'de Clemow Hastanesi'ni açmıştır. Hilal-i Ahmer Cemiyeti'nin eşya ve tıbbi malzeme verdiği hastane 45 yatakla hasta kabul etmeye başlamış, daha sonra yatak sayısı 60'a çıkmıştır. Dr. Clemow'un başhekimliğini yaptığı bu hastanede 155 yaralı ve hasta asker tedavi edilmiştir (74).

1900 yılında İstanbul'da veba hakkında yayımlanan bir kitabın da yazarı olması da Dr. Clemow'nun en az çeyrek yüzyıl İstanbul'da bulunduğunu göstermektedir (75).

Prof. Dr. Rudolf Emmerich

26 Nisan 1894 günü salgının söndürülmesi üzerine yönetim ve sağlık görevlileri rahat bir nefes almıştı ki Mayıs ayında İstanbul'un ötesinde berisinde yeniden şüpheli hastalık vakaları görülmeye başlandı. Bu defa Münih'ten Dr. Rudolf Emmerich davet edildi. Münih Üniversitesi'nde hocası Dr. Max von Pettenkofer ile birlikte lokalistlerin öncülüğünü yapmakta olan Dr. Emmerich, 1892'de Hamburg'da çıkan kolera salgınından kaçıp Münih'e gelenler arasında sürmekte olan salgını incelemişti. Hamburg'tan gelenlerin oturdukları evlerin altında biriken suların hastalık nedeni olduğunu ileri sürmüştü. Bu suların temizlenmesi ve alınan diğer tedbirlerle hastalık sadece göçmenler arasında kalıp Münih halkına bulaşmamıştı. Bunu duyan II. Abdülhamid uygun birinin Dr. Emmerich'e gönderilip kolera hakkındaki fikirlerinin alınmasını istedi. Dr. Emmerich'in bir süre İstanbul'a gelmesi de yararlı olacaktı. Fakat fazla masraf gerekirse bundan vazgeçileceği için Emmerich ile görüşülüp ne kadar ücret istediğinin öğrenilmesini emretti (76).

Bunun üzerine Berlin Sefaretinden Ateşemiliter Sami Bey Münih'e gönderildi. Sami Bey Prof. Dr. Max von Pettenkofer ve Prof. Dr. Rudolf Emmerich'le

görüştü. İki bilim adamının kolera hakkında yazdıkları bir rapor ve kolera hakkında yayınlamış oldukları kitaplarıyla birlikte Berlin'e döndü. Dr. Emmerich istendiği takdirde bir süre İstanbul'a gidip şehrin sağlık durumunu inceleyip korunma tedbirlerini tespit etmeye hazır olduğunu ifade etmişti (77). Kendisine duyulan güvenin maddi imkânların kat kat üstünde büyük bir şeref ve itibar olduğunu dile getirip ücret talep etmeden sadece masraflarının karşılanması halinde İstanbul'a gidebileceğini bildirmişti (78,79).

Dr. Emmerich, hafif şekilde sürmekte olan kolera'nın çıkış sebepleri ile yayılımının önlenmesi hakkında inceleme yapmak üzere İstanbul'a davet edildi (80). Asistanıyla birlikte 30 Mart 1895 günü İstanbul'a gelen Dr. Emmerich doğruca Yıldız Sarayı'na gitti. Kendisini kabul eden Sadrazam bir otele yerleştirileceğini ve refakatine Almanca bilen bir yaverin tayin edileceğini bildirdi. İncelemelerine başlamadan önce refakatine verilen Kym. Sadık Bey ile beraber Babiâli'ye gidip tekrar Sadrazamla görüştü. Kendisinden kolera hastalığının İstanbul'da neden yok edilemediğini araştırması bekleniyordu. Kolera hastalarını görmesi, şehirdeki hastaneleri gezmesi ve hastaları tedavi etmede kendisine yardımcı olması için gereken yerlere emirler verilecekti. Araştırma ve incelemeleri sonunda elde edeceği bilgileri belediyede Heyet-i Sıhhiye üyelerine ve Mekteb-i Tıbbiye-i Şahane'de öğrencilere anlatması istendi. Buradan belediyeye giden Dr. Emmerich, belediye başkanı Rıdvan Paşa ve toplantı yapmakta olan Heyet-i Sıhhiye üyeleri ile tanıştı. Onlara kolera hakkındaki görüşlerini, tecrübelerini ve kendi icadı olan kolera ilacını anlattı (81). Bundan sonra inceleme gezilerine başladı. Gezdiği her yerde gördüklerini Pettenkofer'in kuramı bağlamında değerlendirip detaylı raporlar hazırlayarak bunları Sıhhiye Müfettiş-i Umumisi Ferik Ömer Paşa'ya verdi. Ayrıca bu raporları II. Abdülhamid'in anlayacağı şekilde basitleştirip Padişaha takdim etti. Dr. Emmerich'e refakat eden Kym. Sadık Bey, her geziden sonra o gün yapılanları Padişaha rapor ediyordu. Üç hafta kadar İstanbul'da kalan Dr. Emmerich'in otel masrafı 135 lira tutmuştu. Ülkesine dönerken kendisine 150 lira atıye, ayrıca bir de Nişan-ı Osmani (3. derece) verildi (82,83).

Dr. Emmerich'in Kolera İlacı

Dr. Emmerich gelirken yanında, kendi icadı olduğunu söylediği kolera ilacından bir miktar getirmişti. Araştırma gezilerine başlamadan önce tanıştırmak amacıyla belediyeye götürüldüğü gün oradaki hekimlere defalarca tecrübe edip fevkalade faydasını gördüğü bu ilacın bileşimini anlatmış, “*şifalı tesiri kuvvetle ümit edilen*” ilacının adını “*metafilin diamin klorhidrat*” olarak açıklamıştı. Bu ilacın kolera için yeni yakalananlara faydası olacağını söylüyordu. Hey'ât-i Sıhhiye Müfettiş-i Umumisi (Sağlık Komisyonları Genel Müfettişi) Dr. Ömer Paşa ve İstanbul Belediyesi Sağlık Komisyonu üyelerinden Dr. İstekuli (Stécoulis) Bey, kolera için yeni yakalanmış olan iki kişinin bu ilaçla tedavi edilmesine karar verdiler. Dr. Emmerich'in ilacı, verdiği tarif üzerine belediye hekimleri tarafından kolera için yeni yakalanmış olan Halil (İstinye) ile Hacı Kostantin'de (Yeniköy) kullanıldı. Birkaç gün sonra hastaları muayene eden Dr. Emmerich ilacı ile tedavi edilmekte olan Halil'in sağlığının daha iyi bir halde olduğunu ifade ettiyse de daha sonra belediye doktorları bu ilacın hiçbir yararının görülmediğini bildirdiler. Belediye de ilacın bulunduğu şişeyi mühürleyip Sadarete göndererek Mekteb-i Tibbiye-i Şahane'de incelenmesini istedi. Dr. Emmerich bu defa, ilacın bileşimi her ne kadar zararlı değilse de Almanya'da kolera için denenmekte olup henüz yararının kanıtlanmadığını söyledi (84).

Günümüz kimya nomenklaturünde “*metafilin diamin klorhidrat*” mevcut değildir. Bu karışım hakkında bir bilgiye ulaşamadık. Dr. Emmerich bizim ulaşamadığımız kitaplarından veya makalelerinden birinde ilacını anlatmış olabilir.

Dr. Emmerich'in İncelemeleri ve Tavsiyeleri

Dr. Emmerich bir önceki yıl çıkan salgında kolera ölenlerin evlerini gezdi, sokakları, kuyuları, lağımları ve mezbahaları teftiş etti. Bazı resmi daireleri, askeri ve sivil hastaneleri inceledi (85). Bu gezileri sonunda tespitlerini ve tavsiyeleri şöyle ifade etti:

1. Yeniköy'de geçen sene ve bu sene kolera hastalığı görülen evleri inceledik. Evlerin diğerlerinden yüksek zeminler üzerinde bulunması ki Prof. Pettenkofer'in teorisi bunu teyid eder, lağımlarla helaların fenalığı kolera için çıkışını kolaylaştırmıştır. Evlerin içinde bulunan helaların lağım bağlantıları iyi

değildir. Ayrıca kuyulara bitişik bulduklarından kuyu sularını kirletmektedirler. Kuyu suları içmeye ve yemek pişirmeye uygun değildir. Koleradan korunmak için Yeniköy'de lağımların düzenlenmesi, suların temizlenmesi ve kaldırımların iyi döşemesi gerekir.

2. İstinye'de bataklık halinde bulunan dere mutlaka temizlenmelidir. Oraya akan sular meylli yerlerden akmaktadır.
3. Tophane'deki askeri mezbaha pislikle dolu olup civarı için pek tehlikeli bir yerdir. Şahıslara ait iki mezbahanın zeminleri sağlam olmayıp aletleri taaffün etmiştir. Bu mezbahalar kapatılmalıdır. Tophane'de gördüğümüz mezbahalardan kurallara uygun olanı Yorgi Pita isimli kasabın kesimhanesidir (Emmerich'in beğendiği bu mezbahanın iki aydan beri belediye memurları tarafından kapatıldığı anlaşılmıştır).
4. Sirkeci istasyonu civarında yoksul göçmenlerin kaldığı tahta barakaların atık suları, içlerindeki çukurlara akıp zeminde birikmektedir. Bundan iki gün önce bu barakalarda kalan bir adam kolera tutulup vefat etmiştir. Sağlığa zararlı olan bu meskenlerin bertaraf edilmesi çok önemlidir.
5. Demirkapı Caddesi gibi pek çok sokaklarda kaldırım olmadığı gibi etraflarında bulunan evlerden akan çirkefler sokakları bir bataklık haline getirmiştir. Sokakların temiz tutulmaları için kaldırım döşenmesi gerekir. Geçen sene bu sokaklarda kolera vukuatı görülmüştür.
6. Mekteb-i Tibbiye-i Şahane'yi ziyaret edip tertip ve intizamından emin olduk. Bakteriyoloji laboratuvarı çok güzel düzenlenmiş.
7. Babıâli karakolunun durumu iyidir, yalnız tuvaletlerin muntazam olmayan meydanına çimento döşenmelidir.
8. Haydarpaşa Hastanesi elli seneden fazla bir zaman önce yapıldığı halde hala sağlık şartlarına uygundur. Hastane için uygun olan balçıklı arazi üzerinde bulunan hastanenin atık suları güzel akıtıldığı için orada tifo ve kolera gibi hastalıklar görülmez.
9. Selimiye kışlası da balçıklı arazi üzerinde ol-

duğundan geçen sene burada görülen kolera vakalarının araziden değil, sağlığa aykırı nedenlerin bulunmasından kaynaklandığı anlaşılıyor. Helaların künk ve mecraları bozuk olduğu için duvarlar o derece pislik çekmiş ki tamir edildikleri halde dışarıdan bakıldığına duvarların renginden her bir helanın nerede bulunduğu göze çarpıyor. Pek muhtemeldir ki kışlanın temeli lağımlardan enfekte olmuştur. Kışlanın bazı yerlerinde temizlik ve dezenfeksiyon yapılmalıdır.

10. Üsküdar'daki karakol temizdir.
11. Gülhane'de bulunan Dulhane ve Yetimhane'de inanılmayacak derecede tehlikeli pislik birikmiştir. Bu tehlikeli bina kolera kaynağıdır, hastalık buradan bitişikteki Askeri Rüştiye (ortaokul) öğrencilerine bulaşır. Bir an evvel bir çare bulunması hatta yakılması gerekir. Askeri dikimhane temizdir, lağımları doğrudan doğruya denize akmaktadır.
12. Haseki Nisa Hastanesi hijyen kurallarına uygunluğu ve temizliği ile örnek alınacak bir hastanedir.
13. Gureba Hastanesi'nin güzel koşulları vardır, zamanında kurallara uygun bir hastane idiyse de bir çok noktadan bugünkü kurallara uygun değildir. Bu nedenle hem geçen sene hem de bu sene hastanede defalarca kolera çıkmıştır (86).

Dr. Emmerich'in Kolera Hakkındaki Konferansı

Dr. Emmerich incelemelerini bitirdikten sonra, "İstanbul'da Koleranın Sebepleri ve Yayılımı" başlıklı son bir rapor hazırlayarak Sadrazam'a takdim etti ve II. Abdülhamid'in isteği üzerine Mekteb-i Tıbbiye-i Şahane'de sunmak üzere Fransızca'ya çevirdi (87). Bu konferans, "Le choléra à Constantinople" adıyla Gazette Médicale d'Orient'da yayınlandı (88).

Dr. Emmerich konferansa konu olan son genel raporunda, savunageldiği topraktan bulaşma teorisi paralelinde önce İstanbul'un arazisini değerlendirmişti. İstanbul'un üzerinde kurulmuş olduğu kayalık ve killi arazi koleranın ortaya çıkmasına ve yayılmasına uygun bir zemin değildi. Fakat akıntı yollarının azlığı, arazinin sarp ve dik olması hastalığın ortaya çıkışını ve gelişmesini kolaylaştırmaktaydı. Zemi-

nin etkilerinden başka iklim ve hava da koleranın salgın şeklinde hüküm sürmesinde rol oynuyordu. Almanya'da koleranın kurak mevsimlerde yayıldığı ve yağmurlu zamanlarda yok olduğu 30 seneden beri yapılan tecrübelerle anlaşılmıştı. Yağmur sularının az olduğu yerlerde ise bunun tam tersine kolera yağmurlu mevsimde yayılıyor, kurak zamanlarda azalıyordu. Çünkü kuru arazi kolera basilinin çoğalması için gereken rutubet derecesini birçok yağmur sularını çektikten sonra kazanıyordu. Nemli toprak ise bu özelliği ancak uzun süre devam eden bir kuraklıktan sonra edinmekteydi. Bu nedenle kolera bir sene içinde yağın yağmur miktarına göre şiddetleniyor veya hafifliyordu. İstanbul'un hava durumu da incelenmeliydi.

Dr. Emmerich içme sularının İstanbul'da koleranın ortaya çıkmasına ve yayılmasına doğrudan doğruya bir sebep olduğu kanısında değildi. Çünkü kolera Terkos, Bendler ve sarnıç suları kullanmakta olan çeşitli mahallelerde, Yeniköy, Hasköy gibi birbirine uzak yerlerdeki evlerde ortaya çıkmıştı. Bu su kaynaklarının hepsinin kolera mikrobuyla kontamine olduğuna ihtimal vermiyordu. Kolera mikrobunun yayılmasında buraların havası ve arazisinin daha müsait olduğuna hükmetmişti. Vardığı bu sonucu desteklemek amacıyla 1892 Hamburg salgınında Elbe nehri sularında kolera mikrobi bulunduğu iddialarını hatırlatan Dr. Emmerich, yapılan incelemelerde kolera basiline benzer mikroplar tespit edildiğini, ancak bunların başka mikroplar olduklarının anlaşıldığını ifade etmişti. Kültürle yetiştirilen kolera basilinin suda yaşamadığının tıbbi bir gerçek olduğunu da hatırlatarak İstanbul'daki kolera vakalarının içilen sulardan kaynaklanmadığını kesin olarak ileri sürmüştü. Kasımpaşa deresi zaman zaman temizlenmesine rağmen, çevresindeki tepelerde bulunan mahallelerin atık sularını topladığı için önemli bir kolera odağıydı. Balat ve Ayvansaray'da kanalizasyon yoktu. Kanalizasyon şebekesinin bulunmaması hastalığın ortaya çıkıp yayılmasını kolaylaştırıyordu.

Dr. Emmerich, alınmasını gerekli gördüğü tedbirleri maddeler halinde saymıştı:

1. Şehirde son sisteme uygun lağımlar yapılmalı. Bazı yerlerde hâlâ Bizans'tan kalma lağım-

- lar kullanılmaktadır. Eski lağımın tamiri- ne harcanacak para boşa gitmiş olur.
2. Sokakların tesviye ve temizliğine çok dikkat edilip kaldırımların muntazam olması, yağmur sularının toplanmadan akıtılması gerekir. Şehrin en büyük caddelerinden biri olan Beyoğlu'ndaki Cadde-i Kebir'in (İstiklâl Caddesi) bile kaldırımları istendiği gibi değildir.
 3. Sokaklara atılan çöpler düzenli olarak toplanmalı ve her gün süpürülmeli.
 4. Ötede beride bulunan küçük mezbahalar, atıkları yüzünden çevresi için zararlıdır. Bunun yerine sağlık kurallarına uygun büyük merkezi mezbahalar kurulmalıdır. Eskiden Münih'te de böyle küçük küçük mezbahalar varken her sene tifodan 500-700 kişi ölürdü. Merkez mezbahanın kurulduğu 1881 senesinden sonra tifodan ölümler 10-12'ye düştü.
 5. Sokaklarda açıkta satılan gıda maddeleri kapalı kaplarda satılmalı, örtülü pazar yerleri yapılmalı, gıda maddelerinin kontrolü için bir yer açılıp memurlar tayin edilmelidir.
 6. Evler ve dükkânlardaki atık suların düzenli olarak akıtılması, helaların sifonlu yapılması ve bol su bulundurulması gerekir.

Dr. Emmerich son olarak İstanbul'da var olan kolera vakaları hakkındaki düşüncelerini şöyle ifade etmişti: "Kolera en çok yazın ve sonbaharda yani Ağustos ve Eylül aylarında şiddetlenmektedir. Bu nedenle İstanbul'da kolera yaz mevsiminde ve sonbaharda şiddet kazanacaktır. Bu hastalığın şiddet kazanıp kazanmaması hava durumuna bağlıdır. Kolera mikropları İstanbul'un her tarafına bulaşmıştır. Bu nedenle hastalığın genişlemesi halinde hastalananların tedavileri için şimdiden şehrin her tarafında binalar yaptırılması tavsiye olunur. Kolera hakkındaki bilgilerimi ve tecrübelerimi Osmanlı Devleti'nin menfaati uğruna sarf etmek için gerek hastalıkla savaş sırasında gerek salgın zamanlarında yapılacak davete icabete hazır olacağımı, sorulacak sorulara da Münih'ten derhal cevap vereceğimi arz ederim (89)."

Dr. Emmerich, Yeniköy kuyu suyuna kanalizasyon karıştığını, içmek ve yemek pişirmek için uygun olmadığını bildirdi. Bentlerden Yeniköy'e gelen

suyu ise kullanılabilir nitelikte buldu (90). Belgrat ve Terkos su kaynaklarını, bentleri ve büyük su kemerlerini de teftiş eden Dr. Emmerich, aldığı su örneklerini inceledi. Başkentin su şebekesini yeterli görmekle birlikte, Terkos ve Belgrat sularının filtre edilmesini önerdi (91).

TARTIŞMA VE SONUÇ

İstanbul'da Ağustos 1893-Nisan 1894 arasında yoğun biçimde süren kolera salgını 1895 yılında da vakalar halinde devam etti. Hastalığın etkeni bulunduğundan ve modern yöntemlerin uygulamaya girmesinden sonra İstanbul'da görülen ilk salgındı. Sultan II. Abdülhamid de saltanat döneminde ilk kez bir kolera salgını ile karşılaşılıyordu. Sultan Avrupa'da bakteriyoloji eğitimi almış Osmanlı doktorları ve sefarethanelerin doktorlarıyla yetinmedi. Özellikle bakteriyoloji alanında keskin bir rekabet içinde olan Almanya ve Fransa'dan farklı teorileri benimsemiş uzmanları davet etti. Amacı en etkili mücadele yöntemlerini bulmak ve itibarını sarsan bu hastalıktan kurtulmaktı. Fransa'dan Dr. Margéry, Dr. Chantemesse, Dr. Mourice Nicolle, Eugen Mondragon, Almanya'dan Dr. Rudolf Emmerich, Avusturya'dan J. Karlinski'yi davet etti. II. Abdülhamid, Dr. Chantemesse, Dr. Nicolle ve Dr. Margery ile Dr. Emmerich'in görüşlerine özel bir önem verdi ve maddi imkânlar ölçüsünde yerine getirilmesini emretti. Dr. Margery'nin askerlere kaynatılmış su içirilmesi gibi kolay uygulanabilir palyatif önerileri derhal yerine getirildi. Dr. Chantemesse şehir kanalizasyon sisteminin yenilenmesi gerektiğini söyledi fakat uzun zamana ihtiyaç gösteren ve maliyeti yüksek bir iş olduğu için üzerinde durmadı. Kısa zamanda yapılabilecek eksiklere işaret etti. Dr. Chantemesse'in tavsiyeleri doğrultusunda Bakteriyolojihane-i Şahane kuruldu. Dezenfeksiyon istasyonları açıldı. Belediye mücadele teşkilatı hızla organize edildi ve belediye sağlık teşkilatı kuruldu. Şehir su şebekesinin kontrolü ile ilgili düzenlemeler yapıldı. Salgın ve bulaşıcı hastalıklarda ihbar mecburiyeti getirildi. Bunlar, Dr. Chantemesse'in sağlık sisteminin modernizasyonuna yaptığı katkılardır.

İstanbul'da bu salgının çıktığı yıllarda mikroor-

ganizmaların patojenliğini nelerin etkilediği açıkça bilinmiyordu. Bu yüzden bugün için kabul edilemeyen birtakım teoriler öne geçmişti. Dr. Emmerich'in içme suyunun koleranın yayılmasında bir önemi olmadığına, su şebekesi kontrolü ve dezenfeksiyonun verimsiz çabalar olduğuna dair görüşlerine rağmen Padişahın Dr.Chantemesse'in görüşlerini değer vermesi önemlidir. II. Abdülhamid Dr. Emmerich'i dinleyip suların temiz tutulmasına ve dezenfeksiyona ağırlık vermeseydi 1892 Hamburg salgınında olduğu gibi çok ağır sonuçlar ortaya çıkabilirdi. Oysa bu salgında kolera şüphesiyle tedaviye alınan 2.683 kişiden 1.537'si ölmüş 1.146'sı da iyileşmiştir.

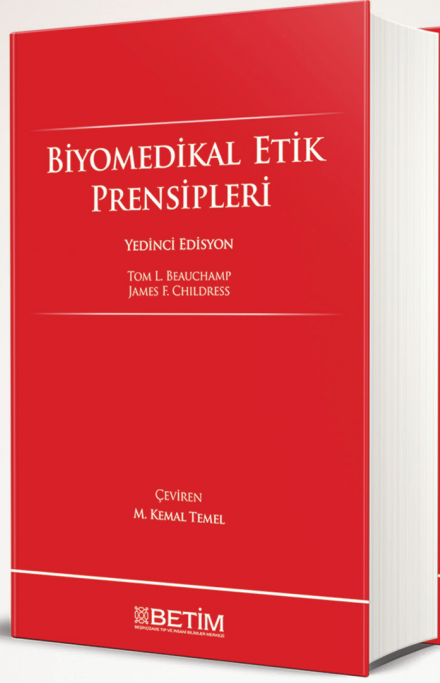
Dr. Emmerich'in ısrarla üzerinde durduğu kanalizasyon şebekesi, büyük ölçekli maliyet nedeniyle yenilenemedi. Sokaklar yeterince temiz tutulamadı. Merkezi mezbaha kurulamadı. Kasımpaşa, Hasköy, Balat ve Ayvansaray gibi kanalizasyonu bulunmayan semtler kolera odağı olmaya devam etti.

Bundan sonra İstanbul'da özellikle Balkan Savaşları arasında göçlerin yarattığı olumsuz koşulların da eklenmesiyle salgınlar çıktı. Ardından Birinci Dünya Savaşı başladı. Savaşlar nedeniyle Osmanlı Devleti kolera salgınlarını ancak 1918 yılında kontrol altına alabilmiştir.

KAYNAKLAR

- Evans AS. Two errors in enteric epidemiology: the stories of Austin Flint and Max von Pettenkofer. *Rev Infect Dis.* 1985;7(3):434-40.
- Howard-Jones N. Gelsenkirchen typhoid epidemic of 1901, Robert Koch, and the dead hand of Max von Pettenkofer. *BMJ.* 1973;(5845):103-105.
- Lagerkvist U. Mikrobiyolojinin Öncüleri ve Nobel Ödülü. İstanbul: CSA Global Publishing; 2006.
- Howard-Jones N. Robert Koch and the cholera vibrio: a centenary. *BMJ.* 1984;288(6414):379-81.
- "Eight International Congress of Hygiene & Demography." *BMJ* 1894;2(1760):670- 1.
- Howard-Jones N. Friedrich Wolter (1863-?1944): the last anticontagionist. *BMJ.* 1980;280(6211):372-3.
- Oppenheimer GM, Susser E. Invited commentary: the context and challenge of von Pettenkofer's contributions to epidemiology. *Am J Epidemiol.* 2007;166(11):1239-41.
- Morabia A. Epidemiologic interactions, complexity, and the lonesome death of Max von Pettenkofer. *Am J Epidemiol.* 2007;166(11):1233-8.
- "Another cholera microbe." *Lancet.* 1884;124(3200):1165-6.
- "Rudolf Emmerich dies." *The New York Times.* November 19, 1914.
- Clemow F. *The Cholera Epidemic of 1892 in the Russian Empire.* London- New York; 1893.
- Kamil S. Kolera İstilaları. *Maarif.* 1893;5(124):311 25 Teşrinisani 1309 [7 Dec. 1893].
- BOA. İ. HUS. 1310/R-10, 3 R. 1310 [25 Ekim 1892].
- BOA. Y. MTV. 71/67, 9 CA. 1310 [29 Kasım 1892].
- Mordtmann AD. *Die Cholera in der Türkei und Konstantinopel im Jahre 1893.* Hygienische Rundschau, 1894, No. 7 and 8.
- BOA. İ. HUS. 1311/RA-24, 3 RA. 1311 [14 Eylül 1893].
- Tebliğât-ı Resmîye", *Sabah*, 1471, 7 Eylül 1309 [19 Eylül 1893].
- BOA. İ. TAL. 1311/RA-94, 26 RA. 1311 [7 Ekim 1893].
- Chantemesse A. *Le Cholera de Constantinople.* *Revue Médico- Pharmaceutique* (30 November 1893). 1893;6(11):146-149.
- BOA. Y. A. HUS. 283/73, 26 R.1311 [6 Kasım 1893].
- "Notes du Jour", *The Oriental Advertiser Le Moniteur Oriental*, November 13,1893 (5 Cemaziyelevvel 1311), 3.
- Revue Medico-Pharmaceutique*, C.6, No:12 (31 Décembre 1893), 171.
- BOA. İ. HUS. 1311/R-10, 1 R.1311 [12 Ekim 1893].
- "Tebliğât-ı Resmîye", *Sabah*, 1483, 19 Eylül 1309 [1 Ekim 1893].
- BOA. İ. TAL.1311/R-21, 11 R. 1311 [22 Ekim 1893].
- BOA. A. MKT. MHM. 593/6, 5 CA. 1311 [14 Kasım 1893], Şehremaneti'ne gönderilen 13 CA 1311 [22 Kasım 1893] tarihli tezkire.
- Ömer B. Cülûs-ı meyâmin-i me'nûs-ı Hazret-i Hilafetpenâhiden beri Memâlik-i Şâhânedâ vuku'â gelen terakkîyât-ı tıbbîye ve müessesât-ı sıhhiye. *Nevsâl-i Âiyet.* 1316AH;2:141.
- BOA. BEO. 685.27.3 numaralı defterdeki 16 S.1311/14 Eylül 1309 [26 Eylül 1893] tarihli evrak özeti.
- BOA. İ. ŞE. 1311/C-07, 17 C. 1311 [26 Aralık 1893] ve ekleri.
- Yıldırım N. Osmanlı Devleti'nin Modern Tıp Kurumlarından Gedikpaşa, Tophane ve Üsküdar Tebhîrhaneleri. *İcinde, Ali Haydar Bayat Anısına Düzenlenen Osmanlı Sağlık Kurumları Sempozyumu 2 Haziran 2007.* Ed. B.Özaltay, N.Yıldırım, M. Çekin. Zeytinburnu Belediyesi, İstanbul 2008, 199-215.
- BOA. Y. PRK. SH. 4/86, 1 CA. 1311 [10 Kasım 1893].
- BOA. İ. HUS. 1311/RA-118, 17 RA 1311 [28 Eylül 1893].

33. BOA. İ. HUS. 1311/R-116, 28 R.1311 [8 Kasım 1893]. Zuhur etmemiş irade özeti.
34. BOA. İ. HUS. 1311/L-17, 11 L. 1311 [17 Nisan 1894].
35. Sabah, 1691, 21 L. 1311 [28 Nisan 1894].
36. Yıldırım N. Bakteriyojihaneye-i Şahane'de Veteriner Bakteriyojoloji 1893- 1902. İcinde I. Ulusal Veteriner Hekimliği Tarihi ve Mesleki Etik Sempozyumu Bildirileri, Ed. A. Özen, 171-184. Elazığ, 2006.
37. BOA. Y. PRK. ASK. 95/29, 26 R. 1311 [6 Kasım 1893].
38. BOA. Y. PRK. SH. 4/86, 1 CA. 1311 [10 Kasım 1893].
39. Chantemesse A. L'épidémie cholérique de Constantinople en 1893. La Semaine Médicale. 1894;14(6):41-43.
40. BOA. İ. HUS. 1310/CA-54, 16 CA. 1310 [6 Aralık 1892].
41. BOA. MV. 79/45 22 Ş. 1311 [28 Şubat 1894].
42. BOA. İ. ML. 1311/Z-18, 25 Z.1311 [29 Haziran 1894].
43. BOA. MV. 80/86.; MV. 80/118.
44. BOA. MV. 79/96, 9 L. 1311 [15 Nisan 1894].
45. BOA. MV. 83/58, 26 B. 1312 [23 Ocak 1895].
46. BOA. İ. HUS. 1311/R-50, 11 R.1311 [22 Ekim 1893].
47. BOA. A. MKT. MHM. 726/4, 1 C. 1311 [10 Aralık 1893].
48. BOA. İ. ŞE. 1311/B-04, 25 B. 1311 [1 Şubat 1894].
49. BOA. A. MKT. MHM. 594/14, 18 Ş. 1311 [24 Şubat 1894].
50. Sabah, 1644, 4 N. 1311 [11 Mart 1894].
51. Sabah, 1927, 22 C. 1312 [21 Aralık 1894].
52. BOA. Y. A. HUS. 318/66, 4 Ş. 1312 [31 Ocak 1895].
53. BOA. A. MKT. MHM. 594/14, 18 Ş. 1311 [24 Şubat 1894].
54. BOA. İ. HUS. 1311/S-37, 6 S. 1311 [19 Ağustos 1893].
55. BOA. A. MKT. MHM. 726/4, 1 C. 1311 [10 Aralık 1893].
56. BOA. İ. ŞE. 1311/C- 08, 12 C. 1311 [21 Aralık 1893].
57. BOA. Y. A. HUS. 284/66, 10 CA. 1311 [18 Kasım 1893].
58. BOA. İ. TAL. 1311/C-47, [27 Aralık 1893].
59. BOA. Y. A. HUS. 287/59. 19 C. 1311 [28 Aralık 1893].
60. BOA. İ. HUS. 1311/C-57, 21 C. 1311 [30 Aralık 1893].
61. BOA. Y. PRK. TKM. 30/39, 17 B. 1311 [24 Ocak 1894].
62. BOA. Y. PRK. BŞK. 35/34, 23 Ş. 1311 [2 Mart 1894].
63. BOA. Y. MTV. 114/13, 2 Ş. 1312 [29 Mart 1895].
64. BOA. İ. HUS. 1311/N-34, 20 N. 1311 [27 Mart 1894].
65. Sabah, 1698, 28 L. 1311 [5 Mayıs 1894].
66. BOA. İ. AS. 1312/S-10, 13 S.1312 [16 Ağustos 1894].
67. BOA. Y. PRK. BŞK. 47/2, 1 RA. 1314 [9 Eylül 1896].
68. BOA. Y. PRK. BŞK. 35/75, 26 N. 1311 [2 Nisan 1894].
69. BOA. Y. MTV. 93/89, 12 L. 1311 [18 Nisan 1894].
70. BOA. Y. PRK. EŞA. 19/52, 18 L. 1311 [24 Nisan 1894].
71. Clemow FG, de Courcy NW. Rapport de la Commission d'inspection des lazarets de la Mer Rouge. Constantinople, 1906.
72. Raghib A, Dr. Walter, Clemow FG. Rapport de la Commission d'Inspection sur le Lazaret de Sinop. Constantinople: Moderne Imp. Française L. Mourkidès, 1908.
73. Commission de Liquidation de L'Administration Sanitaire. Rapport Final (Deuxième Partie). Constantinople.
74. "Şişli'de Clemow Hastanesi." Osmanlı Hilâl-i Ahmer Cemiyeti Salnamesi 1329-1331. 1913;165,167.
75. Clemow-Stiépovich, FG. Des formes cliniques de la peste (études et observations). Constantinople: A. Zellich, 1900.
76. BOA. İ. HUS. 1312/Ş-104, 28 Ş. 1312 [24 Şubat 1895].
77. BOA. Y. PRK. BŞK. 39/79, 15 Ş. 1312 [1 Şubat 1895].
78. BOA. Y. A. HUS. 321/16, 4 N. 1312 [1 Mart 1895].
79. BOA. İ. HUS. 1312/N-54, 17 N. 1312 [14 Mart 1895].
80. Sabah, 2052, 29 L. 1312 [24 Nisan 1895], 2-3.
81. BOA. Y. PRK. BŞK. 40/42, 7 L. 1312 [3 Nisan 1895].
82. BOA. İ. HUS. 1312/L-63, 21 L. 1312 [17 Nisan 1895].
83. BOA. İ. TAL. 1312/ZA-140, 7 ZA. 1312 [2 Mayıs 1895].
84. BOA. Y. A. HUS. 117/108, 15 L. 1312 [11 Nisan 1895].
85. BOA. Y. PRK. BŞK. 40/42, 7 L. 1312 [3 Nisan 1895].
86. BOA. Y. PRK. BŞK. 40/42, 7 L. 1312 [3 Nisan 1895].
87. BOA. A. MKT. MHM. 596/14, 19 L. 1312 [15 Nisan 1895].
88. Emmerich R. Le choléra à Constantinople. Gazette Médicale d'Orient. 1895;40(5):65-69.
89. Sabah, 2052, 29 L. 1312 [24 Nisan 1895], 2-3.
90. BOA. A. MKT. MHM. 596/9, 11 L. 1312 [7 Nisan 1895].
91. BOA. Y. MTV. 118/24, 20 L. 1312 [17 Nisan 1895].



BİYOMEDİKAL ETİK PRENSİPLERİ

YEDİNCİ EDİSYON

TOM L. BEAUCHAMP - JAMES F. CHILDRESS

ÇEVİREN
M. KEMAL TEMEL

Amerikan filozoflar Tom L. Beauchamp ve James F. Childress tarafından yazılmış olan ve birçok ülkede benimsenen ana akım tıp etiği paradigmasının temelini oluşturan Biyomedikal Etik Prensipleri, Türkiye'de de klinik uygulama ve araştırmalarda, tıp eğitimi, etiği ve hukukunda esas alınan başlıca ilkelerin kaynağıdır. Bu kitap, İngilizce temel eserin yedinci edisyonu ve ilk Türkçe baskısıdır. İstanbul Tıp Fakültesi Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı mensubu Uzm. M. Kemal Temel tarafından tercüme edilmiş ve üç yıllık kursuz bir çalışma sonucunda basılmıştır. Başta tıp ve insani bilimler olmak üzere, Türkiye'de bilimsel gelişim ve üretime adanmış bir kurum olan, Hayat Sağlık ve Sosyal Hizmetler Vakfı bünyesindeki Beşikçizade Tıp ve İnsani Bilimler Merkezi—BETİM, bu tercümeyle Türk akademisyen ve okurların istifadelerine iftiharla sunar.

BETİM KİTAPLIĞI

COVID-19 Pandemisi Sırasında Genel Cerrahi Uygulamalarına Yaklaşım

Approach To General Surgery Practice During COVID-19 Pandemic

Öz

Aralık 2019'da Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan kentinde sebebi bilinmeyen pnömoni vakaları ortaya çıktı. Çinli bilim insanlar yaptığı çalışmalar sonucunda bu hastalarda pnömoniye neden olan etkenin 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2; daha önce bilinen ismiyle 2019-nCoV)' olduğunu ortaya koydu. Hastalık Şubat 2020'de literatüre Coronavirus Hastalığı 2019 (COVID-19) olarak geçti. Takip eden zamanlarda hastalık hızlı bir şekilde yayıldı ve 11 Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) pandemi ilan etti. Bu makale kaleme alındığında COVID-19'un halihazırda mevcut bir antiviral tedavisi yoktur ve tedavinin temelinde solunum desteğine odaklanılmaktadır. Yüksek bulaşıcılık düzeyi ve mortal seyredabilen pnömoni ataklarıyla karakterize oluşu COVID-19'u sadece enfeksiyöz bir pandemi olmanın ötesinde kaygı duyulması gereken bir halk sağlığı problemi haline getirmiştir. Pandemi sırasında cerrahi endikasyon dahilindeki hastaların doğru yönetilmesi hem acil durumlara bağlı mortalitenin önüne geçmek, hem de kanser hastalarının süreç içerisinde doğru yönetilebilmesi için önemlidir. Bu çalışmamızda pandemi sürecinde genel cerrahi klinik uygulamalarının nasıl yürütülmesi gerektiği hakkında literatürdeki bilgileri derlemeye çalıştık. Bu bilgiler ışığında COVID-19 pandemisi sırasında sağlık çalışanlarının korunmasının, cerrahi acillerin ve kanser hastalarının yönetiminin önemini vurguladık.

Anahtar Sözcükler: COVID-19; SARS-Cov2; genel cerrahi; ameliyathane; acil olgular; kanser

Abstract

In December 2019, pneumonia cases with unknown cause occurred in Wuhan City, China's Hubei Province. As a result of their studies, Chinese scientists revealed that the agent causing pneumonia in these patients was 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2; previously known as 2019-nCoV)'. The disease was introduced in the literature in February 2020 as Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). In the following times, the disease spread rapidly, and on March 11, 2020, the World Health Organization (WHO) declared pandemic. COVID-19 does not currently have an antiviral treatment available, and treatment is focused on respiratory support. The high level of contagiousness and its characterization with pneumonia that can be mortal have made COVID-19 a public health problem that should be concerned beyond being just an infectious pandemic. Proper management of patients within the surgical indication during pandemic is important both to prevent emergency-related mortality and to manage cancer patients correctly in the process. In this study, we tried to review the information in the literature about how general surgical clinical practices should be carried out during the pandemic process. In the light of this information, we emphasized the importance of protecting healthcare workers, usage of personal protective equipment, management of surgical emergencies and cancer patients during the COVID-19 pandemic.

Keyword: COVID-19; SARS-Cov2; general surgery; emergency; cancer

Orhan Alimoğlu¹, Cem Ilgın Erol¹

¹ İstanbul Medeniyet Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi
Anabilim Dalı

Geliş/Received : 13.04.2020

Kabul/Accepted : 14.04.2020

DOI: 10.21673/anadoluklin.719805

Yazışma yazarı/Corresponding author

Orhan Alimoğlu

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Göztepe
Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel
Cerrahi Kliniği, Eğitim Mah. Dr. Erkin Cd.
34722 Kadıköy, İstanbul, Türkiye
E-posta: orhanalimoglu@gmail.com

ORCID

Orhan Alimoğlu: 0000-0003-2130-2529
Cem Ilgın Erol: 0000-0002-0955-9615

GİRİŞ

Aralık 2019'da Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan kentinde sebebi bilinmeyen pnömoni vakaları ortaya çıktı. Çinli bilim insanlarının çalışmaları sonucunda bu hastalarda pnömoni etkeninin 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2; daha önce bilinen ismiyle 2019-nCoV)' olduğunu ortaya koydu. İlerleyen zamanlarda Şubat 2020'de bu hastalık literatüre Coronavirüs Hastalığı 2019 (COVID-19) olarak geçti.¹ Takip eden zamanlarda hastalık hızla yayılmaya devam etmesi üzerine 11 Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından pandemi ilan edildi.²

Bugüne kadar yapılan gözlemlerde SARS-CoV-2'nin inkübasyon periyodunun ortalama 5.2 gün(4.1-14) olduğu ortaya konulmuştur. İnkübasyon sonrası asemptomatik kalabilmekle beraber klinik olarak en sık pnömoniye neden olmakta ve gastrointestinal yakınmalarla da seyredabilmektedir.³ Asemptomatik seyreden hastaların oranları henüz belirlenebilmiş değildir. Hastalık semptomları olarak ateş, kuru öksürük, baş ağrısı, miyalji, halsizlik, tat ve koku duyusu kaybı görülmekle beraber laboratuvarında lökopeni yanı sıra akut faz reaktanlarında artış eşlik etmektedir.⁴

Bu makale kaleme alındığında COVID-19'un halihazırda mevcut bir antiviral tedavisi yoktur ve tedavinin temelinde solunum desteğine odaklanılmaktadır. Gerekli refraktuar hipoksemili hastalarda ECMO desteği DSÖ tarafından da önerilmektedir.⁵ Antiviral tedavi olarak Remdesivir denenmekte olup A.B.D'de ilk başarılı tedavi raporlanılmıştır.⁶ Bunun yanında klorokin de tedavide denenmektedir. Bunların yanında ileri vakalarda kurtarma tedavisi olarak konvalasent plazma ve Immunglobulin G'de kullanılabilmektedir.⁵ COVID-19 hastalarında yoğun bakım desteği gerektirecek solunum yetmezliği gelişme ihtimalinin yüksekliği pandeminin önemini artırmaktadır. Bu sebeple anestezi ekiplerinin ve yoğun bakım ünitelerinin hazırlanması önemlidir.⁷

Yüksek bulaşıcılık düzeyi ve mortal seyredabilen pnömoni ataklarıyla karakterize oluşu COVID-19'u sadece enfeksiyöz bir pandemi olmanın ötesinde kaygı duyulması gereken bir halk sağlığı problemi haline getirmiştir. Yeterli önlemlerin alınmadığı

birçok ülkede modern tıbbi kaynakların ve yoğun bakım kapasitelerinin çok üzerinde ciddi hasta sayısına ulaşılması, diğer hastalıkların tanı ve tedavisinde zorunlu olarak değişikliğe gitme gerekliliği doğurmuştur. Birçok ülkede farklı branşlar kendi hastalıklarına dair pandemi sırasında yapılması gerekenlerle alakalı yeni kılavuzlar oluşturmuş ve hastalıklara yaklaşımlarını bu dönem için değiştirmiştir. Kısa sürede müdahale edilmezse ciddi hayati tehlikeye sebebiyet vermeyecek, sadece yaşam kalitesini etkileyen hastalıkların tanı ve tedavisi pandeminin görüldüğü yerlerde uygun zamana ertelenmiştir. Fakat hala başka hastalıkların da yaşamı tehdit edebilen ciddi problemler yaratabileceği göz ardı edilmemeli, kılavuzlar ve uygulamalar bu doğrultuda düzenlenmelidir.

Genel Cerrahi kendine ait ertelenemeyecek acilleri olan bir branş olup bunun yanında birçok kanser cerrahisi gerçekleştirmektedir. Pandemi sırasında cerrahi endikasyonu dahilindeki hastaların doğru yönetilmesi hem acil durumlara bağlı mortalitenin önüne geçmek, hem de kanser hastalarının süreç içerisinde doğru yönetilebilmesi için önemlidir. COVID-19 pandemisi mortal seyreden önemli bir halk sağlığı sorunudur ve kendine ait bir multidisipliner yaklaşım gerektirmektedir. Fakat acil cerrahi hasta endikasyonlarının doğru belirlenmesi ve tedavisi de COVID-19'a bağlı gelişen ARDS tablosu kadar önemli ve tedavi edilmediği zaman mortaldir. Ayrıca kanser hastalarında var olan cerrahi endikasyonlarda pandemi dönemindeki değişikliklerin ilerleyen zamanlarda etik ve hukuki sorumluluklar doğuracağı da unutulmamalıdır.⁶ Cerrahi endikasyonlar, aciller ve kanser hastalarının yönetiminin yanında COVID-19'lu veya enfeksiyon şüphesi olan hastalarda ameliyat öncesi, ameliyat odasında ve ameliyat sonrası takiplerde yapılması gerekenler belirlenmelidir. Bunun yanında salgın döneminde diğer cerrahi açıdan takipli hastaların poliklinik takip tablolarında yapılması gereken değişiklikler ve cerrahi uygulamalardaki farklılıklar da belirlenmeli ve uygulamaya konulmalıdır.

Bugüne kadar ülkemizde COVID-19'la enfekte veya enfeksiyon şüphesi olan hastaların ameliyat öncesi, ameliyat sırası ve sonrası takiplerinde yapılması gerekenler hakkında çalışmalar ortaya konulmuş olsa

da genel cerrahi uygulamalar ve takipler açısından salgın döneminde yapılması ve ertelenmesi gereken işlemler ve takipler açısından henüz yeterince çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmamızda Dünya üzerinde pandemi sırasındaki genel cerrahi uygulamalarındaki yaklaşımlar hakkında yapılan çalışmalar ve kılavuzların derlemesini gerçekleştirmeyi amaçladık.

Cerrahi Öncesi Dönem ve Endikasyonların Belirlenmesi

Branşın yaptığı işlemler göz önüne alınacak olursa genel cerrahi, tiroid bezi hastalıkları, meme hastalıkları gastrointestinal sistem hastalıkları, hepatobilier sistem hastalıkları, anal bölge hastalıkları gibi geniş bir hastalık grubuna dolayısıyla büyük bir hasta popülasyonuna hitap etmektedir. Bu hastalık gruplarının ameliyatlarının yanı sıra takiplerinin de gerçekleştiriliyor olması cerrahiye büyük bir poliklinik yükünü de birlikte getirmektedir.

Çin'de pandemi sırasında yapılan çalışmalarda hastanelerin COVID-19'un tedavisinin gerçekleştirildiği yer olmakla beraber bu hastalığın yayılması için en önemli kaynak teşkil eden mekanlar olduğu da ortaya konulmuştur.⁸ Bu sebeple pandemi döneminde elektif cerrahi işlemlere ara vermek ve poliklinik takiplerini mümkün olan en az sıklığa düşürmek hastalığın yayılımının önüne geçmek için önemli bir adım olacaktır. Fakat acil cerrahi işlemler ve fazla ertelenmesi durumunda yaşamı tehdit edecek kanser hastalıklarının ameliyat endikasyonları özenle konulmalı ve cerrahi tedavilerine ara vermeden devam edilmelidir.

Bu dönemde cerrahi ekiplerin çalışma düzenlerinin değişmesi ve ekiplerin yeniden oluşturulması gündeme gelebilir. Çünkü pandemi sırasında hastaneye başvuran hastalar gibi sağlık çalışanlarının da enfekte olabileceği unutulmamalı ve düzenlemeler getirilmelidir. Nassar ve ark. yaptığı çalışmada normalde 5 gruba bölünmüş olarak çalışan cerrahi ekiplerinin izolasyonunu sağlamak, teması azaltmak ve grup içinde hastalar olması durumunda grupların işlevselliğini ve çalışma gücünü koruyabilmek açısından 3 büyük gruba ayırmış ve 7 günlük çalışma esasına geçilmiştir. Bu sayede diğer gruplar 2 hafta boyunca hastaneden izole edilmiştir. Bunun yanında ziyaretler toplu olarak gezilmemiş her bir

odaya bir klinisyen girmiş ve en son bu klinisyenler toplanarak sanal ziyaretler gerçekleştirmişlerdir. Ayrıca gruplar ve nöbet ekibi arasındaki devirler de sanal ortamda yapılmış, gruplar fiziksel olarak temas etmemiş ve çapraz temastan kaçınılmıştır.⁹

Acil Cerrahi Gerektiren Hastalıklar

Acil cerrahi müdahale gerektiren durumlarda hiçbir şey sağlam bir tıbbi yargı ve cerrahın anlık değerlendirmelerin yerini almayacak olsa da Amerikan Cerrahlar Birliği American Collage of Surgeons, ACS) yayınladığı COVID-19 Pandemisi Sırasında Triyaj Rehberinde şu şekilde bir yol izlemeyi önermiştir:¹⁰

COVID-19 pozitif olduğu veya COVID enfeksiyonu için yüksek klinik şüphesi olduğu bilinen hastalar için, eğer mümkünse, non-operatif tedavi tercih edilir. Bu hastalarda ameliyat gerekirse, uygun koruyucu ekipman kullanılmalı ve sağlık ekibini korumak için gerekli önlemler alınmalıdır.

Prosedür veya operasyonun geciktirilmesi hastanede kalış süresini uzatacak, daha sonra hastaneye yatış olasılığını artıracak veya hastaya zarar verebilecekse prosedürler ve ameliyatlar gerçekleştirilmelidir. Cerrahi bir durumun konservatif yönetiminde başarısız olması durumunda, gelecekteki kaynak kullanımını azaltmak için ameliyat tekrardan düşünülmalıdır.

Akut hemoroidal tromboz genellikle ameliyatsız yönetilebilir. Mümkün olan yerlerde, ayaktan lokal anestezi altında tedavi uygun olabilir. Acil cerrahi prosedürler genellikle önemli kanama, ciddi hastalık veya ameliyat dışı önlemlere yanıt vermeyen hastalık için ayrılmalıdır.

Perianal apselerin yönetiminde yüzeysel ve lokalize perianal apseler cerrahın endikasyonuna dayanarak lokal anestezi ile drenajı mümkündür. Daha büyük perirektal apselerin ameliyathanede drenajı, yeterli ilk drenajı sağlamak, hastalığın invaziv bir enfeksiyona yayılmasını önlemek ve hastanede kalış süresini kısaltmak için geciktirilmemelidir. Ameliyathane uygun değilse perkütan drenaj alternatif bir önlem olarak düşünülmelidir.

Yumuşak doku enfeksiyonlarının ve lokalize apselerin lokal anestezi ile drenajı mümkündür. Daha büyük apselerin ameliyathanede drenajı, yeterli ilk drenajı sağlamak, hastalığın invaziv bir enfeksiyo-

na yayılmasını önlemek ve hastanede kalış süresini kısaltmak için geciktirilmemelidir. Nekroza gidiş şüphesi olan hastalarda acilen debridman gerçekleştirilmelidir.

Nekroze akut pankreatitte enfekte nekroz doğrulanırsa intravenöz antibiyoterapi tedavi gecikmeden başlanmalıdır. Bununla tablosu kontrol altına alınamayan hastalarda sonraki adımlarda sırasıyla perkütan drenaj, endoskopik drenaj(Hasta COVID+ ise ve ya şüphe varsa bu teknik aerosolizasyon sebebiyle uygulanmamalıdır), laparoskopik ve gerekirse konvansiyonel drenaj gerçekleştirilebilir.

İntestinal iskemi, barsak perforasyonu veya inkarsere herniye bağlı barsak obstrüksiyonu varsa acil ameliyat gerçekleştirilmelidir. Adezyonlara bağlı ince barsak obstrüksiyonları nazogastrik dekompresyon ve hidrasyonla non-operatif olarak takip edilebilir.

Komplike olmayan apandisitli hastaların intravenöz antibiyotiklerle ve ardından oral antibiyotiklere geçişle yönetilebileceğini gösteren bazı kanıtlar vardır. Fakat sağ alt kadrana yayılan ağrı, BT'de kanıtlı hastalık ve appendikolit durumlarında %30-50 varan başarısızlık oranları söz konusudur. Konservatif takip hastanın genel durumunun göz önüne alarak cerrahın kararıyla uygulanabilir. Kısa yatışlı veya ayaktan uygulanacak laparoskopik appendektominin muhtemelen yatış süresini kısaltacağı göz ardı edilmemelidir. Periapendiküler apsesi olan hastalara perkütan drenaj yapılmalıdır. Perforasyon kanıtı olan hastalar, hasta durumuna göre perkütan drenaj veya operasyonla yönetilebilir. Ameliyatsız tedavide başarısız olan hastalarda süratle ameliyata geçilmelidir.

Kolanjit belirtisi olmayan koledokolitiazisli hastalar takip edilebilir. Daha büyük taşları olan ve taşları kendiliğinden kanalı geçemeyen vakalar için, sfinkterotomili bir ERCP, ardından geç dönemde elektif kolesistektomi uygundur. COVID-19 enfeksiyonu olan hastalarda ERCP için aerosolizasyon önlemlerin alınması gerektiği unutulmamalıdır.

Akut kolesistitli hastaların bu dönemde konservatif takibi uygun olacaktır. Hasta ameliyat riski çok yüksekse veya ameliyathane uygun değilse intravenöz antibiyoterapiyle konservatif takip düşünüle-

bilir. İntravenöz antibiyoterapiyle klinik olarak düzelmeyen veya sepsis bulguları olan hastalarda, ek olarak perkütan kolesistostomi yapılmalıdır.

Akut asendan kolanjitli hastalar genellikle geniş spektrumlu antibiyotiklere ve uygun resüsitasyona cevap verirler. Klinik olarak düzelmeyen ve sepsis tablosu olan hastalar için ERCP ve sfinkterotomi endikedir. Eşzamanlı kolesistit ile ilgili bir endişe varsa, perkütan kolesistostomi uygun olabilir. COVID-19 enfeksiyonu olan hastalarda ERCP için aerosolizasyon önlemlerin alınması gerektiği unutulmamalıdır. Kolesistektomi geç dönemde yapılmalıdır.

Komplike olmayan divertikülitler intravenöz antibiyoterapi ile konservatif tedavi edilebilirler. Yaygın pnömoperitoneumlu pürülan veya fekal peritonit ile başvuran hastalar ameliyat edilmelidir. Hinchey tip 1 ve 2 divertikülitde antimikrobiyal tedaviye ek olarak perkütan drenaj gerekebilir. Flegmone divertikülitler antibiyoterapiden fayda görürler, takip sırasında apse gelişmesi halinde perkütan drenaj gerçekleştirilebilir. Konservatif tedavilerin başarısızlığı durumunda hızlı bir şekilde cerrahi tedaviye geçiş yapılmalıdır.

Malign Hastalıklara Yaklaşım

Genel cerrahi çok fazla malignite hastası takip ve ameliyat eden bir branştır. Acil olmayan kanser olgularında ilgili birimlerle birlikte yapılacak multidisipliner konseylerde karar verilmelidir. Yapılacak multidisipliner toplantılarla kanser vakalarının ve COVID-19'un hastanedeki-bölgedeki durumu tartışılarak kanser vakalarının cerrahi veya cerrahi olmayan diğer tedavilere yönlendirilmesi uygun olacaktır. Hastalar, acil olmayan kanser cerrahisi ile ilgili kararların konsensüs kararı olduğuna, hastalık prevalansına, tümör özelliklerine ve gecikmelerde ortaya çıkabilecek sonuçlara dair bilgilendirilmelidir.¹⁰

Liang ve arkadaşlarının 507 hastanede 2007 COVID-19'lu hastayı analiz ettikleri çalışmada kanser hastalarının COVID-19'a bağlı solunum desteği gerektiren yoğun bakım ünitesinde yatış ve ölüm oranlarının daha yüksek olduğu ortaya konulmuştur. Ayrıca son 1 ay içerisinde kemoterapi alan veya cerrahi geçiren hastalarda riskin daha da yüksek ol-

Tablo 1. Kolorektal kanser cerrahisinde ameliyat endikasyonları

YBÜ yatakları ve kaynakları azalmakta olan hastanelerde:	YBÜ yatakları ve kaynakları kısıtlanmamış hastanelerde ek olarak:	Onkolojik tedavilere yönlendirilecek Hastalar:
<ul style="list-style-type: none"> • Stent konulamayacak obstrüktif kolon kanserleri, • Obstrüktif rektal kanserler, • Perforasyon ve sepsis gelişimi açısından riskli kanserler, Sık transfüzyon gerektiren kanserler. 	<ul style="list-style-type: none"> • Neoadjuvan kemoradyasyon sonrası tedaviye yanıt vermeyen rektal kanserler, • Adjuvan tedavinin uygun olmadığı erken evre rektal kanserler, • Asemptomatik kolon kanserleri. 	<ul style="list-style-type: none"> • Neoadjuvan tedaviden fayda görecektir rektal kanserler, • Lokal ileri veya rekürren rektal kanserler, • Uzak metastatik kanserler.

YBÜ: Yoğun bakım ünitesi

duğu saptanmıştır. Bu çalışma sonunda stabil kanser hastalarının cerrahisinin ve adjuvan tedavisinin ertelenmesi, kanser hastalarının kişisel korunmasının, takibinin ve COVID-19'a yakalanması durumunda tedavilerinin daha yoğun bir şekilde yapılması önerilmiştir.¹¹

Kolorektal kanser cerrahisinde yoğun bakım ünitesi yatakları ve kaynakları COVID-19 sebebiyle azalmakta olan hastanelerde; Stent konulamayacak obstrüktif kolon kanserleri, obstrüktif rektal kanserler, perforasyon ve sepsis gelişimi açısından riskli kanserler, sık transfüzyon gerektiren kanserler ameliyat edilmelidir. Eğer hastane koşulları uygunsa ve imkanlar henüz çok fazla daralmamışsa bu endikasyonlara ek olarak; Neoadjuvan kemoradyasyon sonrası tedaviye yanıt vermeyen rektal kanserler, adjuvan tedavinin uygun olmadığı erken evre rektal kanserler ve asemptomatik kolon kanserleri de ameliyat edilebilir. Lokal ileri kolon kanserleri, neoadjuvan tedaviden fayda görecektir rektal kanserler, lokal ileri veya rekürren rektal kanserler, uzak metastatik kanserler diğer tedavilere yönlendirilebilir. Bu endikasyonlar 'Tablo 1'de özetlenmiştir. Ayrıca COVID-19 olmadığı net olan güvenli vakalarda endikasyon dahilinde endoluminal rezeksiyonlar da gerçekleştirilebilir. Bu dönemde laparoskopik yardımcı ameliyatlarda kolorektal kanserli hastalar için gerçekleştirilebilir fakat aerosolizasyon açısından sıkı önlemler alınması gerekmektedir.¹² Eğer COVID-19 şüpheli veya kesin tanı bir vakanın opere edilmesi gerekirse, operasyon izole bir odada gerçekleştirilmeli, kullanılacak medikal aletler ayrılmalı ve negatif basınçlı bir oda kullanılmalıdır. Ayrıca ameliyatı gerçekleştiren ekibin 14 gün boyunca izole edilmesi de önerilmiştir.¹³ Adjuvan ve neoadjuvan tedavi düşünülecek hastalarda mümkünse oral rejimler tercih

edilmelidir. Zira pandemi döneminde hastaya port takılması için gerçekleştirilecek işlemler ve hastanın tedavi alması için hastaneye sık başvurusu hastanın COVID-19'a yakalanma riskini arttıracaktır. Kemoterapi alan hastalarda immünsüpresyon gelişeceğinden COVID-19'a yakalanma durumunda mortalitenin artacağı aşıkardır. Neoadjuvan radyoterapisini tamamlayan hastalarda 6-8 hafta kadar beklenilmesi hem cerrahinin güvenliği açısından hem de zaman kazanılması açısından doğru olacaktır. Bu dönemde kolon kanseri açısından rutin sürveyans taramalarının, kolonoskopilerin ve CEA izlemlerinin ertelenmesi de değerlendirilmelidir.¹⁴

Gastrik kanser cerrahisinde uygun T1a lezyonu var olan hastalarda kaynakların uygun olduğu yerlerde endoskopik rezeksiyonlar gerçekleştirilebilir. T1b Kanserlerde mümkünse rezeksiyona gidilmelidir. T2 ve N pozitif hastalar neoadjuvan tedaviye yönlendirilmelidir. Neoadjuvan kemoterapiyi bitiren hastalar tedaviye cevap verirse kemoterapiye devam edilebilir. Hastalar sistemik tedaviye yanıt vermiyorsa, rezeksiyon düşünülebilir. Obstrüksiyonu veya kanaması olan hastalarda, enteral beslenme ve kanamanın kontrolünün sağlanması için endoskopik işlemler denenebilir.¹⁵

Meme kanseri cerrahisinde yoğun bakım yatakları azalmakta ve olanakları COVID-19 sebebiyle kısıtlanmakta olan hastanelerde: Meme apsesinin drenajı, hematoma drenajı, iskemik mastektomi flebinin revizyonu, otolog doku flebinin revizyonu operasyonları gerçekleştirilebilir. Eğer hastane koşulları uygunsa ve imkanlar henüz çok fazla daralmamışsa; Neoadjuvanı tamamlamış hastalar, Klinik Evre T2 veya N1 ER+/ PR+ / HER2- tümörler, triple negatif veya HER2 pozitif hastalar, malign nüks vakaları da opere edilebilir. Klinik evre T1N0

Tablo 2. Meme kanseri cerrahisinde ameliyat endikasyonları

YBÜ yatakları ve kaynakları azalmakta olan hastanelerde:	YBÜ yatakları ve kaynakları kısıtlanmamış hastanelerde ek olarak:	Onkolojik tedavilere tönlendirilecek hastalar:
<ul style="list-style-type: none"> • Meme apse ve hematomunun drenajı, • İskemik mastektomi flebinin revizyonu, • Otolog doku flebinin revizyonu. 	<ul style="list-style-type: none"> • Neoadjuvanını tamamlamış hastalar, • Klinik Evre T2 veya N1 ER+/ PR+ / HER2- tümörler, • Triple negatif veya HER2 pozitif tümörler, • Malign nükslerin eksizyonu. 	<ul style="list-style-type: none"> • Klinik Evre T1N0 ER+ / PR+ / HER2-, • Üçlü negatif ve HER2+, • İnflamatuar ve lokal ilerlemiş meme kanserleri.

YBÜ: Yoğun bakım ünitesi

ER+/PR+/HER2- tümör hastaları, üçlü negatif ve HER2+ hastalar, inflamuar ve lokal ileri meme kanserleri onkolojik tedavilere yönlendirilebilir. Endikasyonlar ‘Tablo 2’de özetlenmiştir.

Endokrin kanser cerrahisinde adrenal bez hastalıklarından adrenokortikal kanserler ve medikal olarak kontrol edilemeyen feokromasitomalar ve paragangliomalar; tiroid kanserlerinden büyüme hızı yüksek olan veya agresif nüksleri olan tiroid kanserleri ve anaplastik tiroid kanseri şüphesi olan hastalar ameliyat edilebilir.¹⁶

Endoskopi Üniteleri

Günümüzde endoskopik işlemler genel cerrahi pratiğinde hem tanı hem tedavi amaçlı olarak kullanılmakta ve önemli bir yer kaplamaktadır. Endoskopik işlemler sırasında oluşabilecek aerosolizasyon ve hasta – doktor arasındaki temas mesafesinin kısalmış olması COVID-19 yayılımı için önemli bir risk faktörü oluşturmaktadır.¹⁷ Ayrıca SARS-CoV-2’nin hastaların oral mukozasında ve fekal materyallerinde de bulunduğu kanıtlanmıştır.¹⁸ Bu yüzden COVID-19 pandemisi sırasında endoskopi hastaları için özel bir triyaj ve uygulama gerçekleştirilmelidir. COVID-19 testi negatif olan ve herhangi bir semptomu olmayan hastalarda standart endoskopi sırasında uygulanan koruyucu önlemler yeterli olacaktır. COVID-19 testi mevcut olmayıp solunumsal bir semptomu, seyahat öyküsü, ateşi ve ya COVID-19 hastasıyla temas öyküsü olan hastalarda COVID-19’a karşı kişisel koruyucu ekipman¹⁹(KKE, Tablo 3) ve enfeksiyon kontrol önlemleri alınarak sadece acil endoskopik işlemler gerçekleştirilmelidir. COVID-19 testi pozitif olan hastalarda mümkünse KKE’nin yanında negatif basınçlı odada işlem gerçekleştirilmesi gerekmektedir. Pandemi dönemin-

de mümkünse bütün elektif endoskopik işlemlerin ertelenmesi enfeksiyon yayılımının minimuma indirilmesi, hastaneye başvuruların azaltılması, koruyucu ekipman ve personelin pandemiyle mücadele eden birimlere yönlendirilebilmesi için ideal olacaktır. Ayrıca kolonoskopi sırasında ortamda fekal bulaş olabileceği de unutulmamalı ve buna yönelik tedbirler alınmalıdır.¹⁷

Cerrahi Sırasında Önlemler

Cerrahların en çok zaman geçirdiği yerlerden olan ameliyathane ve cerrahi işlemler, COVID-19 bulaşı için önemli odaklar olup bu ortamlarda da gerekli önlemlerin alınması hem sağlık çalışanının hem de daha sonra buralarda işlem görecektir olan hastaların bulaşını önlemek için önem arz etmektedir. Daha öncesinde COVID-19 için test yapılmış ve negatif olan, ayrıca herhangi bir semptomu olmayan hastalarda herhangi bir ek önlem almaya gerek yoktur. Önlemler COVID-19 şüphesi olan, testle hastalığı dışlanmamış veya yine testle hastalığı doğrulanmış hastalar için geçerlidir.

Ameliyathane

Tüm COVID-19 tanılı veya şüpheli hastalar ameliyat gerekmesi durumunda, diğer ameliyat odalarından uzak, kendine ait başka bir girişi olan ve negatif basınçlı bir ameliyathane odasında ameliyat edilmelidir.¹⁷ Ayrıca pandemi süreci boyunca aynı oda ve anestezi cihazının kullanılması doğru olacaktır. Mümkünse ameliyat odası öncesi bir giriş odası olmalı, bu oda ameliyat odasıyla bağlantılı ve negatif basınçlı olmalıdır. Ameliyathaneden çıkan personel eldiven ve önlüğünü burada çıkarmalı ve el hijyenini burada sağlamalıdır. Ameliyat sonrasında odanın dekontaminasyonunun sağlanması uygun konsantras-

Tablo 3. COVID-19 hastasıyla yakın temasta bulunacak sağlık personeli için kişisel koruyucu ekipmanlar 19

- Eldiven(Çift kat ve ya Biyobariyerli)
- Önlük (Steril olmayan, sıvı geçirmez, uzun kollu)
- Koruyucu Gözlük veya Siperlik
- Tıbbi cerrahi maske
- N95/FFP2 veya N99/FFP3 maske
- Tüm ayağın örtülebildiği deliksiz ayakkabı ya da steril edilebilen lastik çizmeler.

yonda klorlu çözeltiler kullanılması gerekmektedir.²⁰ Dekontaminasyon için vakalar arasında 1-2 saat kadar süre bırakılması uygun olacaktır. Ayrıca vaka sırasında ameliyat için odaya alınan bütün malzemeler ameliyat bittikten sonra enfekte kabul edilerek imha edilmeli ve bir başka hasta için kullanılmamalıdır.²¹

Ameliyat

Ameliyat esnasında odada bulunan tüm ekip tablo 3'dek tüm KKE'ye sahip olmalıdır. Unutulmamalıdır ki cerrahi işlemler aerosol oluşturan işlemlerdir ve önlemler buna göre alınmalıdır. Ameliyat odasında en az sayıda personel bulunmalıdır. Ameliyat tekniği bakımından konvansiyonel/laparoskopik teknik seçimi henüz tartışmalıdır ve yeterli çalışma yoktur.¹⁸ Laparoskopik teknikte batına verilen havaya bağlı aerosolizasyon olabileceği, konvansiyonel teknikte ise cerrahi ekibin hastanın vücut sıvılarıyla daha fazla temas edeceğine dair endişeler bulunmaktadır.⁷ Laparoskopi veya bir başka minimal invazif cerrahi teknik kullanılacaksa CO₂ filtrelerinin kullanılması tavsiye edilmektedir. Ayrıca laparoskopinin hastanede yatış süresini kısaltması ve komplikasyon oranını azlatması daha önceden kanıtlanmış olup göz ardı edilmemelidir. Laparoskopik port insizyonları, etrafından hava kaçmasına izin vermeyecek kadar küçük açılmalıdır. Ayrıca ameliyat sonlandıktan sonra batın içindeki hava tamamen güvenli bir şekilde boşaltılmalıdır. Hem konvansiyonel hem laparoskopik teknikte aerosolizasyona yol açabileceğinden monopolar koterler, ultrasonik disektörler ve gelişmiş bipolar cihazların kullanımı minime indirilmelidir, mümkünse kendinden aspiratörlü monopolar diatermik koter kalemleri kullanılmalıdır.²¹

Ameliyat Sonrası Dönem ve Servis Takipleri

Ameliyat sonlandıktan sonra, ameliyat sonrası yoğun bakım takibi gerekmeyen COVID-19'lu veya şüpheli hastalar derlenen kadar ameliyat masasında takip edilmelidir. Sonrasında bu hastalar takip edileceği üniteye izole odalarda takip edilmelidir. Ameliyat sonrası dönemde hastalara COVID-19 tedavisi verilip verilmeyeceği bir tartışma konusudur. Eğer netleşmiş bir tanı yok, hasta sadece COVID-19 şüpheliyse tedavi vermenin gereği yoktur. Eğer kesinleşmiş bir COVID-19 tanısı mevcutsa tedavi verilmelidir. Bu hastaların tedavisi için multidisipliner bir yaklaşım daha doğru olacaktır.⁷

COVID-19 negatif hastaların ameliyat sonrası takiplerinde ise herhangi farklı bir prosedür mevcut değildir. Sadece hastanelerin yayılım için önemli bir kaynak noktası olduğu unutulmamalı, hastalar maske takmalı ve mümkün olan en kısa sürede taburcu edilmelidir.

Poliklinik Ziyaretleri ve Hasta Takipleri

Poliklinikler, hastaların ameliyat öncesi tanı konulması, tedavilerinin düzenlenmesi, ameliyata hazırlığı; ayrıca ameliyat sonrası dönemde kontrol ve takipler açısından önemlidir. Fakat daha önce de belirttiğimiz gibi pandemi sırasında hastaneler enfeksiyon yayılımı için çok önemli mekanlardır. Bu yüzden pandemi döneminde aktif semptomlarda artış veya yara yerinin yönetimiyle alakalı herhangi bir durum mevcut değilse, tüm acil olmayan poliklinik ziyaretleri ertelenmelidir.²² Yu ve arkadaşlarının 1524 kanser hastası üzerinde yaptığı çalışmada kanser hastalarının COVID-19'a yakalanma ihtimalinin daha yüksek olduğunu ve hastaneye başvuru sayısı ile hastalığa yakalanma riskindeki korelasyonu ortaya koymuşlardır.⁸ Bu yüzden poliklinik ziyaretleri en aza indirilmeli ve hasta kontrolleri elektronik ortamda veya telefon yoluyla yapılmalıdır.

SONUÇ

COVID-19 pandemisi yayılım hızı ve mortalitesi göz önüne alındığında sadece hastalığın kendisinin değil, etkilediği diğer klinik uygulamalar açısından da değerlendirilmesi ve sağlık uygulamalarında yeni bir yol haritası çizilmesi zorunluluğu doğurmuştur.

Bu dönemde genel cerrahi uygulamaları da farklılık gösterecektir.

Pandemi döneminde ön saflarda salgınla mücadele vermekte olan sağlık çalışanlarının yeterince korunması için gerekli önlemler alınmalıdır. Yeterli kişisel koruyucu ekipman sağlanmalı, gerekli eğitimler verilmeli, bilinçlendirilmeli ve sağlık personelinin kendisini koruması sağlanmalıdır. Sağlık çalışanlarının yeterli korunamaması durumunda, inkubasyon dönemi ortalama 5 gün olan hastalığın asemptomatik döneminde diğer sağlıklı bireylere de bulaşa sebebiyet vereceği, ayrıca şu an en çok gerekli olan personel gücünde kayba sebep olacağı göz ardı edilmemelidir. Sağlık çalışanları hastanede tüm ortamlarda devamlı cerrahi maske takmalıdır. Gerekli önlemlerin alınması durumunda bulaşın %0'a kadar indirilebilir.

Kaynakların akılcı kullanımı için multidisipliner konseylerle hastanelerin durumu düzenli bir şekilde değerlendirilmeli, salgın durumuna göre kaynak ve personelin gerekli birimlere yönlendirilmesi yapılmalıdır. Elektif işlemler bir süreliğine askıya alınır, bu işlemlerde görevli personel ve sarf edilecek tıbbi kaynağın gerekli birimlerde efektif bir şekilde görevlendirilmesi daha doğru olacaktır.

Bir halk sağlığı sorunu haline gelmiş olan pandemiyle savaşırken bir yandan diğer branş acillerini unutmamak önem arz etmektedir. COVID-19 mortal olduğu kadar batın içi sepsis, mekanik intestinal obstrüksiyon, mezenter iskemi gibi hastalıklar da mortaldır, halk acil durumlar açısından doğru bir şekilde bilgilendirilip yönlendirilmelidir.

Ülkemizde yılda yaklaşık 175000-180000 yeni kanser vakası görülmektedir.²³ Bu vakaların bir kısmı adjuvan ve neoadjuvan tedaviye uygun olmakla beraber, bir kısmıysa cerrahi gerektirmektedir. Bu cerrahinin gerçekleştirilmemesi kansere bağlı önemli miktarda morbidite ve mortalite artımıyla sonuçlanabilir. Pandemi ortamında hastaların kordudan hastanelere gelmemesi ve bu olguların ikinci planda kalması çok önemli sorunlara yol açabilir. Bu ortamda yapılacak düzenlemelerle, hem acil olguların hem de bekleyemeyecek kanser olgularının tedavisinin yapılacağı ortamlar oluşturmak gerekir. Nüfus başına belli bölgelerde bırakılacak CO-

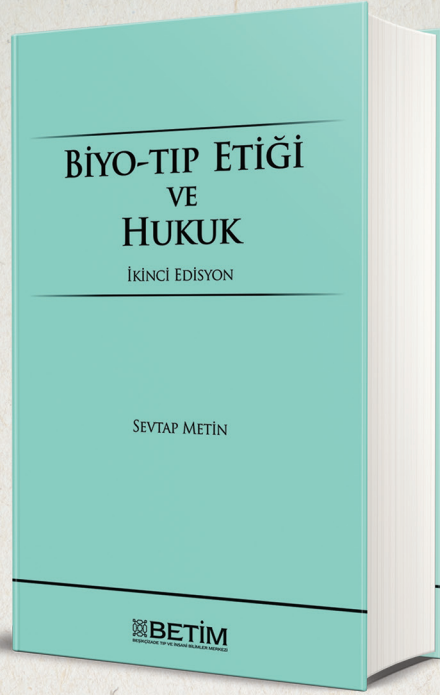
VID-19 hastalarının kabul edilmeyeceği izole hastaneler, bu olgular için istihdam edilmelidir.

Elektif işlemlerdeki erteleme, acil olguların ve kanser hastalarının tedavi şemasındaki değişikliklerin oluşturabileceği durumlar hastalara detaylı bir şekilde anlatılmalıdır. Ayrıca tedavi planları yapılırken hastanelerde tedavi şemalarının multidisipliner bir konsey tarafından karar verilmesi hem kaynak yönetimi açısından hem hastalıkların yönetimi açısından daha sağlıklı uygulamalar ortaya koymayı sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. He F, Den, Y, Li W. Coronavirus disease 2019: What we know? J Med Virol. 2020; 1– 7.
2. Pellino G, Spinnelli A. How COVID-19 outbreak is impacting colorectal cancer patients in Italy: A long shadow beyond infection. Dis Colon Rectum [journal on the Internet]. 2020 Mar 17 [cited 2020 Apr 10]. Available from: https://journals.lww.com/dcrjournal/Citation/publishahead/How_COVID_19_Outbreak_Is_Impacting_ColColorec.99704.aspx [Epub ahead of print]
3. Li Q, Guan X, Wu P et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. N Engl J Med. 2020;382(13):1199-1207.
4. Velavan TP, Meyer CG. The COVID-19 epidemic. Trop Med Int Health, 25: 278-280.
5. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. Mil Med Res. 2020 Mar 13;7(1):11.
6. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S et al. First case of 2019 novel Coronavirus in the United States. N Engl J Med. 2020;382(10):929-936.
7. Kamer E, Colak T. What to do when a patient infected with COVID-19 needs an operation: A pre-surgery, peri-surgery and post-surgery guide. Turk J Colorectal Dis 2020;30:1-8
8. Yu J, Ouyang W, Chua MLK, et al. SARS-CoV-2 transmission in patients with cancer at a tertiary care hospital in Wuhan, China. JAMA Oncol [journal on the Internet]. 2020 Mar 25 [cited 2020 Apr 10]. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2763673> [Epub ahead of print]
9. Nassar AH, Zern NK, McIntyre LK, et al. Emergency restructuring of a general surgery residency program during the coronavirus disease 2019 pandemic: The Uni-

- versity of Washington experience. *JAMA Surg* [journal on the Internet]. 2020 Apr 6. [cited 2020 Apr 10]. Available from : <https://jamanetwork.com/journals/jamasurgery/fullarticle/2764317> [Epub ahead of print]
10. American Collage of Surgeon COVID-19: Elective case triage guidelines for surgical care. [homepage on the Internet] c2020 [updated 2020 Mar 24; cited 2020 Apr 10] Available from: <https://www.facs.org/covid-19/clinical-guidance/elective-case>
 11. Liang W, Guan W, Chen R, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol*. 2020 Mar;21(3):335-337.
 12. Yu GY, Lou Z, Zhang W. Several suggestion of operation for colorectal cancer under the outbreak of Corona Virus Disease 19 in China. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*. 2020 Feb 19;23(3):9-11.
 13. Luo Y, Zhong M. Standardized diagnosis and treatment of colorectal cancer during the outbreak of corona virus disease 2019 in Renji hospital. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*. 2020 Mar 25;23(3):211-216.
 14. National Comprehensive Cancer Network principles for management of colorectal cancer patients during the COVID-19 pandemic [homepage on the Internet] c2020 [updated 2020 Apr 6; cited 2020 Apr 10]. Available from: <https://www.nccn.org/covid-19/pdf/Colorectal%20COVID-19.pdf>
 15. Society of Surgical Oncology resource for management options of GI and HPB cancers during COVID-19 [homepage on the Internet] c2020 [updated 2020 Apr 6; cited 2020 Apr 10]. Available from: <https://www.surgonc.org/wp-content/uploads/2020/04/GI-and-HPB-Resource-during-COVID-19-4.6.20.pdf>
 16. European Society Of Endocrine Surgeons : Prioritisation of endocrine surgery during the COVID-19 pandemic. [homepage on the Internet] c2020 [updated 2020 Mar 24; cited 2020 Apr 10]. Available from : https://www.endokrincerrahisi.org/files/file/NL-2020-Prioritisation_of_Endocrine_Surgery_during_the_Covid-19_pandemic-ESES_2020.pdf
 17. Chiu PWY, Ng SC, Inoue H, et al. Practice of endoscopy during COVID-19 pandemic: position statements of the Asian Pacific Society for Digestive Endoscopy (APS-DE-COVID statements). *Gut* [journal on the Internet]. 2020 Apr 2. [cited 2020 Apr 10] pii: gutjnl-2020-321185. Available from : doi: 10.1136/gutjnl-2020-321185 [Epub ahead of print]
 18. Xiao F, Tang M, Zheng X, et al. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology* 2020 Mar 3. pii: S0016-5085(20)30282-1
 19. Karaca AS, Ozmen MM, Ucar AD, Yasti AC, Dermirer S. General Surgery Operating Room Practice in Patients with COVID-19. *Turk J Surg* 2020; 36 (1): VI-X
 20. Cai H, Chen Y et al. "Handbook of COVID-19 Prevention and Treatment", The First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine : Alibabacloud ; 2020.
 21. Ti LK, Ang LS, Foong TW et al. What we do when a COVID-19 patient needs an operation: operating room preparation and guidance. *Can J Anesth* [journal on the Internet]. 2020 Mar 6. [cited 2020 Apr 10]. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12630-020-01617-4> [Epub ahead of print]
 22. SAGES and EAES Recommendations Regarding Surgical Response To Covid-19 Crisis [homepage on the Internet] c2020 [updated 2020 Mar 30; cited 2020 Apr 10]. Available from: <https://www.sages.org/recommendations-surgical-response-covid-19/>
 23. Türkiye Kanser İstatistikleri, 2015. T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, 2018.



BİYO-TIP ETİĞİ VE HUKUK

SEVTAP METİN

Biyotıp etiği, muhtaç olanlara gerektiği şekilde yardım etme biçimindeki genel ahlaki yükümlü, doktorun faaliyetinde somutlaştırılması olarak görülür. Bu durumda yardıma gereksinim duyanlar hastalardır ve onlara yapılması gereken yardım esas olarak tıbbidir. Yine de hekimlik etkinliği sadece teknik gerekleri yerine getirmekle yetinemez; öyle ki eğer ahlak boyutu eksikse hekim tıbbi uygulayan bir teknisyen olmaktan öteye geçemeyecektir. Ancak bunun da ötesinde, içinde yaşadığımız 21. yüzyıla dair nitelendirmelerden biri de biyoteknoloji yüzümlü olacağı öngörüsüdür. Bir kısmı şu an için pratiğe geçirilemeyeceği de tasavvur ötesi olmayan birçok biyoteknolojik atılım ve bunun insan hayatı ve sağlığına etkisi, görmezden gelinmeyecek aşamaya gelmiştir. İşte bu dönemde tıbbi işlemlerin sadece ahlaki tarafına vakıf olmanın da ötesine geçilerek felsefi bir tartışma ve yaklaşıma her zamankinden daha fazla ihtiyaç vardır.

Türkiye'nin ilk ve tek tıp ve insani bilimler merkezi Beşikçizade Tıp ve İnsani Bilimler Merkezi—BETİM tarafından yayımlanan bu önemli eser tıbbın felsefi yönü ile de ilgilenen okurlar için vazgeçilemez bir başvuru kaynağı olacaktır.

BETİM KİTAPLIĞI

Mast Cell Stabilizers as a Supportive Therapy Can Contribute to Alleviate Fatal Inflammatory Responses and Severity of Pulmonary Complications in COVID-19 Infection

Destekleyici Bir Tedavi Olarak Mast Hücre Stabilizatörleri COVID-19 Enfeksiyonunda Ölümcül İnflamatuar Yanıtları ve Pulmoner Komplikasyonların Şiddetini Hafifletmeye Katkıda Bulunabilir

Abstract

SARS-CoV-2(COVID-19) leads to severe acute respiratory syndrome by settling the pulmonary system. Mast cells (MCs) are multifunctional immune cells that are extensively distributed throughout the body and mostly present in pulmonary system.

MCs play a vital role in acquired and innate immunity, and to maintain immune homeostasis of the body through a wide range of mediators in their cytoplasmic granules. Severe acute respiratory syndrome with proinflammatory cytokine release and pneumonia during COVID-19 infection can result in the death, in particular in debilitated individuals or those suffering from related chronic disorders. In this review, we attempt to discuss potential relationship between COVID-19 symptoms and mast cells as well as potential use of mast cell stabilizers as a supportive therapeutic option in COVID-19 infection.

MCs are main source of pro-inflammatory cytokines such as IL-1, IL-6 and TNF- α as well as bronchoconstrictor mediators such as histamine, prostaglandin-D2 and leukotriene-C4 that can lead to fatal inflammatory responses and pulmonary complications during COVID-19 infection. SARS-CoV-2 may activate MCs through toll-like receptors or by inducing the cross-linking of the IgE-Fc ϵ RI, thus leading to release of those mediators. SARS-CoV-2-induced abnormal production and release of these mediators from MCs can further exacerbate inflammation in respiratory system, consequently pulmonary complications.

Therefore administration of MC stabilizers as a supportive therapy may be useful to alleviate inflammatory responses and pulmonary complications in order to reduce deaths from SARS-CoV-2 infection.

Keywords: SARS-CoV-2; COVID-19; mast cells; inflammatory mediators; mast cell stabilizers.

Öz

SARS-CoV-2 (COVID-19) pulmoner sisteme yerleşerek ciddi akut solunum yetmezliği sendromuna yol açmaktadır. Mast hücreleri vücutta yaygın dağılım gösteren ve pulmoner sistemde bol miktarda bulunan çok fonksiyonlu bağışıklık hücreleridir. Mast hücreleri doğal ve kazanılmış bağışıklıkta ve vücudun bağışıklık homeostazının sürdürülmesinde sitoplazmik granüllerindeki çeşitli mediyatörler aracılığıyla hayati bir rol oynamaktadır. COVID-19 enfeksiyonu sırasında pro-inflamatuar sitokin salınımı ve pnömoni ile karakterize ağır akut solunum yetmezliği özellikle zayıf veya ilişkili kronik hastalıklardan muzdarip bireylerde ölümlerle sonuçlanabilmektedir. Bu derlemede COVID-19 semptomları ve mast hücreleri arasındaki potansiyel ilişkiyi ve destekleyici bir terapötik seçenek olarak mast hücre stabilizatörlerinin COVID-19 enfeksiyonunda potansiyel kullanımını tartışmaya çalıştık.

Mast hücreleri, COVID-19 enfeksiyonu sırasında ölümcül inflammatuar yanıtları ve pulmoner komplikasyonları tetikleyebilen IL-1, IL-6 ve TNF- α gibi pro-inflamatuar sitokinlerin ve histamin,

Erkan Kilinc¹,
Yasemin Baranoglu Kilinc²

¹ Bolu Abant İzzet Baysal University, Faculty of Medicine, Department of Physiology

² Bolu Abant İzzet Baysal University, Faculty of Medicine, Department of Pediatrics

Received/Geliş : 14.04.2020

Accepted/Kabul : 19.04.2020

DOI: 10.21673/anadoluklin.720116

Corresponding author/Yazışma yazarı

Erkan Kilinc

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı
E-mail: erkankilinc27@gmail.com

ORCID

Erkan Kilinc: 0000-0001-9261-2634
Yasemin B. Kilinc: 0000-0002-1795-5677

prostaglandin-D2 ve lökotrien-C4 gibi bronkokonstriktör mediyatörlerin ana kaynağıdır. SARS-CoV-2, mast hücrelerini toll-like reseptörleri aracılığıyla veya IgE-Fc ϵ RI'nın çapraz bağlanmasını tetikleyerek aktive edebilir ve böylece mast hücrelerinden bu mediyatörlerin salınımına yol açar. Mast hücrelerinden bu mediyatörlerin SARS-CoV-2 ile tetiklenmiş anormal üretimi ve salınımı solunum sisteminde inflamasyonu ve sonuçta pulmoner komplikasyonları daha fazla

kötüleştirebilir. Böylece destekleyici bir tedavi olarak mast hücre stabilizatörlerinin kullanılması SARS-CoV-2 enfeksiyonundan ölümleri azaltmak amacıyla inflamatuvar yanıtları ve pulmoner komplikasyonları hafifletmek/iyileştirmek için faydalı olabilir.

Anahtar Sözcükler: SARS-CoV-2; COVID-19; mast hücreleri; inflamatuvar mediyatörler; mast hücre stabilizatörleri.

Background

Outbreak of severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) or novel coronavirus (2019-nCoV) continues to cause the deaths worldwide (1). As of April 12, 2020, a total of 1.696588 confirmed cases and 105952 deaths have been announced by the World Health Organization (2). Coronaviruses are enveloped RNA viruses and widely permeated among humans, other mammals, and birds (3). Coronaviruses lead to respiratory, enteric, hepatic, and neurologic diseases (4). SARS-CoV-2 belongs to the genus Coronaviruses. COVID-19, which is now rapidly spreading and becoming a pandemic, has been first identified and isolated from patients with pneumonia in Wuhan, China (3). It causes principally a severe acute respiratory disease.

Transmission

It is considered that the virus was first transmitted most probably from animal to human on the Huanan seafood market in Wuhan, China. Notwithstanding COVID-19 is speculated to be originated from bats, its certain resource, animal reservoir and enzootic patterns of transmission are not yet accurately known (5). However, increases in the number of cases worldwide demonstrate frankly that COVID-19 is also transmitted from human to human. It is known that transmission of the virus from human to human occurs principally through respiratory tract, by droplets, respiratory secretions, and direct contact with an infected person who has the viral symptoms including cough and sneezing (6). When anybody inhales air borne droplets from infected person, the virus arrive at the respiratory tracts and the lungs. But until now, it has not been reported that whether a person who touched the infected surfaces or objects will be infected by CO-

VID-19. However, after the transmission, the virus enters ciliated epithelium in the respiratory system. Although not yet certain, it is postulated that the virus may probably enter to cells in the ciliated epithelium by using angiotensin converting enzyme 2 (4). Then the virus is replicated in such cells and leads to cellular damage and infection at infection site.

Diagnostic criteria

It has been reported that until now the securest clinical diagnosis method for COVID-19 is to detect nucleic acid (RNA) of the virus in the swab samples of nose and throat, or the other respiratory tract samples such as bronchoalveolar lavage fluid by real-time polymerase chain reaction (6).

Clinical symptoms

It has been reported that the most common symptoms of COVID-19 infection include fever, cough, fatigue, sputum production, dyspnoea, sore throat, haemoptysis, diarrhoea, lymphopenia as well as headache (4, 6). Fever and cough from those common symptoms are mostly seen, on the contrary upper respiratory symptoms and gastrointestinal symptoms are reported as scarce (6, 7). In addition to pneumonia, acute respiratory distress syndrome, septic shock, metabolic acidosis and even the death can occur specially in elderly individuals and patients who have one of such disorders such as hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, diabetes, cardiovascular disease (6, 8).

Treatment

Currently almost all of the world suffers from COVID-19 outbreak and pneumonia caused by it, and the number of COVID-19 positive cases and deaths are rapidly increasing day by day worldwide. Unfortunately, a special vaccine for COVID-19 has not yet been developed although the scientists have worked

hard to achieve this. However, the physicians have administered only supportive therapies such as use of antipyretic agents, maintenance of hydration, mechanical ventilation for respiratory support and use of antibiotic in bacterial infections to ameliorate the clinical symptoms (4). Therefore supportive therapies are of vital importance to struggle against life-threatening symptoms of COVID-19 such as pneumonia, severe acute respiratory distress syndrome, septic shock and metabolic acidosis.

Mast cells

Mast cells (MCs) are multifunctional immune cells originating from CD34+/CD117+ myeloid progenitor cells in the bone marrow (9). MCs are extensively distributed throughout the body and present in mucosal and connective tissues. MCs participate in a great variety of physiological and pathophysiological conditions such as innate and adaptive immunity, inflammation, allergies, asthma, eczema, interstitial cystitis, irritable bowel syndrome, migraine and pulmonary hypertension (10-13). When activated, MCs release a wide range of the pre-formed and de novo synthesized mediators mediating those physiological and pathophysiological situations through their degranulation (14, 15). MCs store a large number of vasoactive and pro-inflammatory mediators, proteases, cytokines, chemokines, and growth factors such as substance P (SP), serotonin, prostaglandins, bradykinin, histamine, tumor necrosis factor- α (TNF- α) interleukin (IL)-1 β , granulocyte-macrophage colony stimulating factor etc in their cytoplasmic granules (16-18). MCs can be activated by immunologic and non-immunologic stimuli such as IgE, antigens, anaphylatoxins, viruses, bacteria, toxins, detergents, food additives/preservatives, xenoestrogens, neuropeptides, cold, exercise, radiation and pollutants (19, 20). While mild activation of MCs under physiological conditions is needed to maintain homeostasis of body systems, their overactivation causes immunological disorders mentioned above. Therefore, stabilization of MCs are of vital importance to treat MC activation-related disorders and to ameliorate symptoms caused by immunological reactions. Life-threatening immunological processes following pathologi-

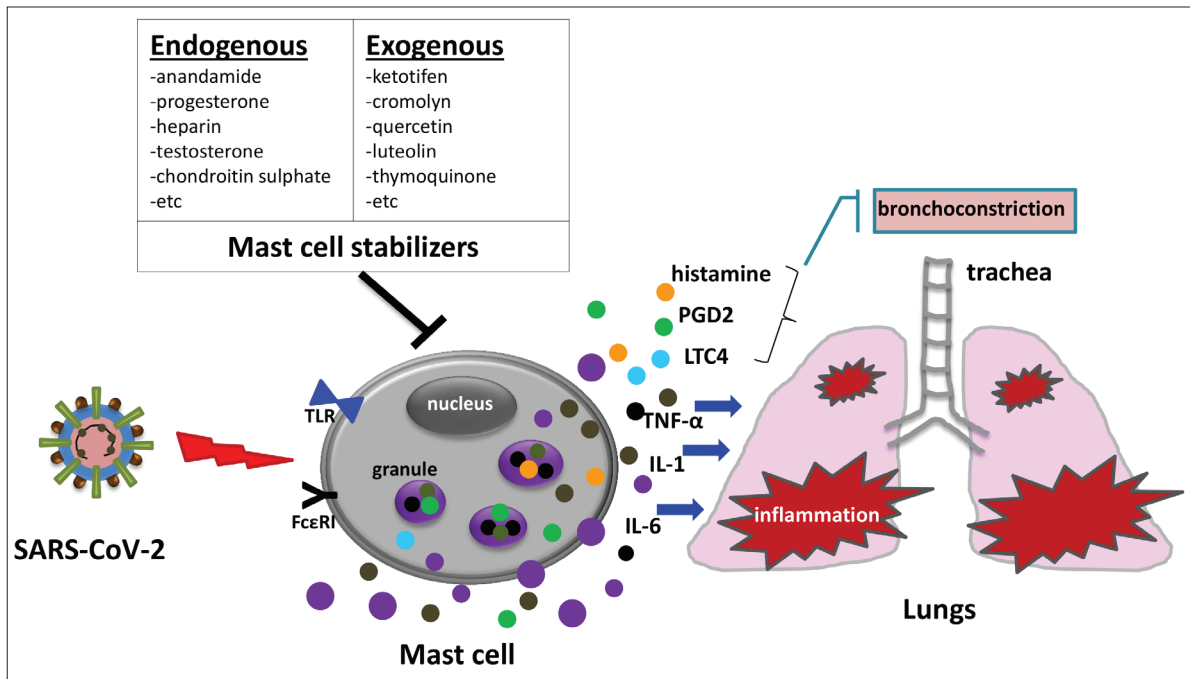
cal stimuli such as COVID-19 can be restrained using endogenous and exogenous mast cell stabilizing agents.

Mast cell activators and mechanisms of mast cell activation

MCs can be activated in immunoglobulin E (IgE)-dependent and IgE-independent manners. Mature B-cells generate IgE antibodies in response to CD4+ Th2 cells (21). MCs express Fc ϵ RI receptors on the cell surface. IgE is mostly present bound to the high-affinity receptors, Fc ϵ RI, on MCs (9, 22). When an antigen entering the body through virus or the other sources comes into contact with MCs, MCs are activated by cross-linking of the IgE-Fc ϵ RI, and release contents of the granules to their resident environments (9, 22). IgE is present in the respiratory tract, connective tissue under epithelial layers of the skin, as well as in the gastrointestinal tract (21). Additionally, MCs express different receptors including Fc receptors, toll-like receptors (TLR), as well as receptors for chemokines, cytokines, and pathogen-associated molecular patterns which are related to MC activation and immune responses (21, 22). Particularly TLR is expressed both on the cell membrane and in the cytosol of MCs and able to recognise viruses, bacteria and fungi.

Moreover, some hormones and neuropeptides including corticotropin-releasing hormone, substance P, calcitonin gene-related peptide and neurotensin are capable of stimulating the activation of MCs through G-protein coupled receptors in the cell membrane of MCs (23,24). In addition, it was reported that pituitary adenylate cyclase activating peptide-38 evoked rat peritoneal and dural MCs degranulation through the phospholipase-C pathway (25). Cytokines including stem cell factor (SCF), IL-3, IL-4, IL-9, IL-33 are able to activate MCs (23). Histamine from MCs can cause degranulation of human MCs via H4R receptor (26). It was stated that several chemokines such as CXCL12 and CCL11 can selectively stimulate mediator release from MCs (27). In addition to the above, there are also more endogenous MC triggers such as insulin-like growth factor-1, stem cell factor, leptin, acetylcholine, estrogen, β -endorphin, nitric oxide etc. (28).

Figure 1. Hypothetical illustration for potential mechanisms of SARS-CoV-2-induced mast cell activation and alleviation of the symptoms by mast cell stabilizers



SARS-CoV-2 may activate mast cells in the respiratory system through toll-like receptors or by inducing the cross-linking of the IgE-FcεRI. Activated mast cells release pro-inflammatory cytokines such as IL-1, IL-6 and TNF-α as well as bronchoconstrictor mediators such as histamine, prostaglandin-D2 and leukotriene-C4. Abnormal production and release of these mediators from mast cells can further exacerbate SARS-CoV-2-induced inflammation in the respiratory system. Therefore endogenous or exogenous stabilizers of mast cells may alleviate inflammatory responses and pulmonary complications by suppressing activation of mast cells in SARS-CoV-2 infection. TLR: toll-like receptor, TNF-α: tumor necrosis factor-α, IL: interleukin, LTC4: leukotriene-C4, PGD2: prostaglandin-D2.

Mast cell stabilizers

Mediators from MCs are involved in a wide range of conditions such as itching, allergies, conjunctivitis, asthma, mastocytosis, pain, and neurodegenerative disorders. Therefore, MC stabilizers are of vital importance in the prophylaxis and treatment of mast cell activation-mediated disorders. MC stabilizers can be categorized primarily as endogenous and exogenous mast cell stabilizing agents.

Endogenous stabilizers of mast cells

MCs perform their physiological functions in the body by balancing between degranulation and stabilization conditions. By balancing degranulation/stabilization of MCs, endogenous stabilizers of MCs play a vital role in controlling activation of MCs and consequently in the immune homeostasis of the body. It was demonstrated that heparin and chondroitin sulphate from MCs are able to inhibit the activation of MCs (29). Spermine in MC granules was shown

to prevent MC secretion in rats (30). Moreover, progesterone and testosterone from sex hormones show inhibitory effects on the MC activation (31, 32). It was reported that beta receptor agonists blocked MC activation by inhibiting release of mediators such as histamine, TNF-α and prostaglandin D2 (33, 34). Additionally, there are different endogenous molecules which are able to inhibit degranulation of MCs such as corticosterone, cortisone (28), anandamide, 2-arachidonoyl glycerol (2-AG) (35, 36).

Exogenous stabilizers of mast cells

In addition to endogenous stabilizers of mast cells, there are also present various exogenous stabilizers of MCs including synthetic (e.g. ketotifen), semi-synthetic (e.g. indanone and pterosisin Z), and plant-derived mast cell stabilizers (e.g. cromolyn, quercetin and luteolin). Cromolyn sodium is prominent drug of such MC stabilizers. It is used in treating MC-related disorders such as asthma,

allergic rhinitis, allergic conjunctivitis, and mastocytosis (37). In addition, ketotifen is another mast cell stabilizer however it has also antagonistic effect for histamine-1 receptor (38). Spleen tyrosine kinase (Syk) inhibitors like compound-13, R-112 and ER-27317 are synthetic inhibitors of MCs that are able to inhibit the signal transduction of the allergic reactions such as asthma, anaphylaxis and allergic rhinitis (39). Another chemical group of MC stabilizers is JAK3 inhibitors that prevent activation of MCs by inhibiting JAK3 signaling pathway (40). Additionally, kit tyrosine kinase inhibitors are also an important group of chemical stabilizers of MCs (38). It was shown that hypothemycin blocked FcεRI-mediated activation of MCs and also cytokine production from MCs by inhibiting Kit kinase activity (41). Moreover, inhibitors of phosphodiesterases are considered to be chemical stabilizers of MCs due to the fact that they inhibit the activation of MCs (42). Recently, there is an emerging interest to plant-derived mast cell stabilizers, quercetin and luteolin. Because it was demonstrated that quercetin and luteolin have potent inhibitor effect against human mast cells. Apart from these, We have previously showed that a synthetic peptide salmon calcitonin suppressed glyceryltrinitrate(a nitric oxide donor)-induced activation of meningeal MCs (18). In addition to this, we have recently demonstrated that phytochemical agent thymoquinone inhibited the degranulation of meningeal MCs induced by glyceryltrinitrate (43).

Potential relationship between COVID-19 symptoms and mast cells, and the importance of mast cell stabilizers

Up till now, there is no yet a special vaccine or effective drug for COVID-19. Therefore supportive therapies are needed to reduce the life-threatening symptoms and consequently deaths. Prominent symptoms of COVID-19 including severe lung failure, dyspnoea, pneumonia, septic shock, and the ground-glass opacities are held responsible for most of the deaths from the infection (44).

As mentioned above, MCs contain a wide variety of vasoactive and highly inflammatory mediators, such as histamine, IL-1, IL6, TNF-α, interferon-γ

(IFN-γ) and IL8(CXCL8) (16). When activated, MCs release those mediators by explosive extrusion of mediator-containing granules, which characterizes anaphylactic degranulation, or by release of granular contents a process called piecemeal degranulation (45).

TLRs expressed by MCs are able to recognise viruses, bacteria and fungi. SARS-CoV-2 may activate MCs through TLRs or by inducing the cross-linking of the IgE-FcεRI, thus leading to release of those inflammatory mediators. SARS-CoV-2-induced abnormal production and release of these mediators from MCs can further exacerbate inflammation in respiratory system.

In any case, proinflammatory cytokines such as IL-1, IL6 and TNF-α and IL-8 are chief mediators of inflammation and fever in conditions induced by viruses, bacteria and fungi. It is clear that these mediators released as a result of activation of MCs can exacerbate inflammation in lungs during SARS-CoV-2 infection. Viral infections can evoke IL-1 release, which, in turn leads to lung and tissue inflammation, fever and fibrosis (46, 47). It was suggested that IL-37 can inhibit inflammation in SARS-CoV-2-induced inflammatory state by suppressing IL-1β, IL6 and TNF due to the fact that these mediators are involved in lung inflammation, fever and fibrosis (46, 48-51).

Previously in a clinical study was demonstrated that plasma levels of IL-1beta were markedly increased while plasma levels of IL-6 and TNF-α were mildly raised in pediatric patients with SARS-associated coronavirus infection (52). In another study, authors showed the elevated expressions of IL-1β, IL-6 and TNF-α in the SARS-CoV-infected ACE2+cells in lung and bronchial autopsy tissues from four patients who died of SARS (53). Okabayashi and colleagues demonstrated that SARS-CoV evoked elevated levels of IL-6 in SARS-CoV-infected Caco2 cells compared with other respiratory viruses including influenza A virus and human (54). Moreover they also showed that SARS-CoV infection evoked upregulation of TLR 4 and 9 which are associated with the initiation of inflammatory response (54). Additionally, it was stated to be a potent relationship between IL-6 peak levels and

severity of pulmonary complications in COVID-19 infection (51).

As mentioned above, when it is considered that MCs express TLRs, we can speculate that SARS-CoV-2 may lead to activation of MCs in pulmonary system which, in turn, induce immune responses. Moreover cytokines released from activated MCs such as IL-1, IL6 and TNF- α and IL-8 would in turn further exacerbate the inflammation state. In this state, although use of IL-1, IL-6 and TNF- α blockers seems as plausible to alleviate severity of inflammation, and consequently pulmonary complications in COVID-19 infection, this may lead to weaken total immune response of the body. Moreover, it was reported that anti-TNF- α agents are contraindicated in SARS-CoV-2-infected subjects (51). Instead of these, use of MC stabilizing agents as a supportive therapy may be useful to alleviate inflammatory responses in order to reduce mortality.

In addition, a lot of mast cell-derived mediators such as histamine, prostaglandin (PG)D2 and leukotriene (LT)C4 have been known directly to affect airway smooth muscle function. In particular, these three mediators including histamine, PGD2 and LTC4 evoke bronchoconstriction, mucus secretion and mucosal oedema, thus making difficult breath process (46, 47, 55). It is well known that histamine leads to the bronchoconstriction via H1 receptors in the respiratory system, in particular in asthma condition. Additionally, it was suggested that tryptase from MCs can also lead to bronchoconstriction in experimental studies (55). During SARS-CoV-2 infection, these potent constrictor mediators from activated MCs can endanger the life of the patients through potent bronchoconstriction of airways. Administration of endogenous or exogenous mast cell stabilizing agents during COVID-19 infection may preserve the patients against bronchoconstriction mediated damages, and also promote to fight the infection.

Pulmonary fibrosis is a condition with progressive fibrosis in lungs that may cause pulmonary dysfunction and decreased quality of life in SARS survivors after recovery. It has been suggested that pulmonary fibrosis may be one of the main complications in patients with COVID-19 infection

(47, 48, 56). It has not been yet stated the mechanisms underlying COVID-19-induced pulmonary fibrosis, but based on the existing theoretical basis, we can speculate that mediators from SARS-CoV-2-activated pulmonary MCs may contribute to this condition. Our reasoning is in line with the literature reporting MC mediators led to pulmonary fibrosis. Those studies reported that mediators from activated MCs are able to enhance migration and proliferation of fibroblasts in vitro (57), and MCs also enhance the fibrosis in a number of organs (58, 59). It has been proposed that the number of connective tissue mast cells is raised in inflammatory airway diseases such as asthma and chronic obstructive pulmonary disease (60, 61). In addition, it was stated to be an increase in chymase expression which is a connective tissue MC-derived mediator in human idiopathic interstitial pneumonia (62). Moreover, it was shown that connective tissue mast cells were increased in fibrotic areas of the alveolar parenchyma in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (63). In a recent paper has been suggested that IL-1 induced by viral infections is also involved in pulmonary fibrosis (47). Therefore, in the context of these reports, it may be reasonable inhibition of pulmonary MCs by endogenous or chemical stabilizers of MCs in preventing pulmonary fibrosis in COVID-19 patients.

Taken together, severe pneumonia induced by human coronaviruses including SARS-CoV-2 is closely connected with rised pro-inflammatory cytokine responses resulting in acute pulmonary injury and severe acute respiratory syndrome. Mast cells are main source of pro-inflammatory cytokines and bronchoconstrictor mediators that can lead to fatal inflammatory responses and pulmonary complications during COVID-19 infection. Therefore administration of MC stabilizers may be of prime importance among existing supportive therapies. A hypothetical illustration for potential mechanisms of SARS-CoV-2-induced mast cell activation and alleviation of the symptoms by mast cell stabilizers is shown in figure 1.

Someone might argue that the immune system of the body may weaken in combating COVID-19 infection when activation of MCs are suppressed by

MC stabilizers. However, we speculate that i) mild stabilization of MCs by MC stabilizers may be useful, ii) the other immune cells continue to produce related mediators in order to combat the infection due to immune cells of the body are not only MCs but also the other defense cells such as white blood cells, tissue macrophages, T and B cells, iii) respiratory system contains substantial amounts of MCs in the body.

In conclusion, we suggest that MC stabilizers as a supportive therapy may be a promising candidate in attenuating fatal inflammatory responses and respiratory distress in order to reduce deaths in COVID-19 infection.

REFERENCES

- Ankaralı H, Ankaralı S, Erarslan N. COVID-19, SARS-CoV2, Infection: current epidemiological analysis and modeling of disease. *Anatol Clin*, 2020; 25(Supplement 1): 1-22.
- https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/situation-reports/20200412-sitrep-83-covid-19.pdf?sfvrsn=697ce98d_4
- Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020;382(8):727-733. doi:10.1056/NEJMoa2001017
- Kumar D, Malviya R, Kumar Sharma P. Corona Virus: A review of COVID-19. *EJMO* 2020; 4(1): 8-25.
- Shanmugaraj B, Siri wattananon K, Wangkanont K, Phoolcharoen W. Perspectives on monoclonal antibody therapy as potential therapeutic intervention for Coronavirus disease-19 (COVID-19). *Asian Pac J Allergy Immunol* 2020;38(1):10-18.
- Guo YR, Cao QD, Hong ZS, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res* 2020;7(1):11.
- Chan JF, Yuan S, Kok KH, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*. 2020;395(10223):514-523. doi:10.1016/S0140-6736(20)30154-9
- Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: the mystery and the miracle. *J Med Virol* 2020;92(4):401-402.
- Koyuncu Irmak D, Kilinc E, Tore F. Shared fate of meningeal mast cells and sensory neurons in migraine. *Front Cell Neurosci* 2019;13:136.
- Theoharides TC, Cochrane DE. Critical role of mast cells in inflammatory diseases and the effect of acute stress. *J Neuroimmunol* 2004;146(1-2):1-12.
- Kilinc E, Dagistan Y, Kotan B, Cetinkaya A. Effects of *Nigella sativa* seeds and certain species of fungi extracts on number and activation of dural mast cells in rats. *Physiol Int* 2017;104(1):15-24. doi: 10.1556/2060.104.2017.1.8.
- Tete S, Tripodi D, Rosati M, Conti F, Maccauro G, Saggini A, Salini V, Cianchetti E, Caraffa A, Antinolfi P, Toniato E, Castellani ML, Pandolfi F, Frydas S, Conti P, Theoharides TC. Role of mast cells in innate and adaptive immunity. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2012;26(2):193-201.
- Kilinc E, Balci CN. An investigation of lung mast cell behavior in a rat model of migraine: Implications for migraine headache. *Anatol Clin*. 2018; 23(3): 151-156. DOI: 10.21673/anadoluklin.429905.
- Kilinc E, Guerrero-Toro C, Zakharov A, Vitale C, Gubert-Olive M, Koroleva K, Timonina A, Luz LL, Shelukhina I, Giniatullina R, Tore F, Safronov BV, Giniatullin R. Serotonergic mechanisms of trigeminal meningeal nociception: Implications for migraine pain. *Neuropharmacology* 2017;116:160-173. doi:10.1016/j.neuropharm.2016.12.024.
- Kilinc E, Firat T, Tore F, Kiyan A, Kukner A, Tuncel N. Vasoactive intestinal peptide modulates c-fos activity in the trigeminal nucleus and dura mater mast cells in sympathectomized rats. *J Neurosci Res* 2015;93(4):644-50.
- Theoharides TC, Alysandratos KD, Angelidou A, et al. Mast cells and inflammation. *Biochim Biophys Acta* 2012;1822(1):21-33. doi:10.1016/j.bbadis.2010.12.014
- Kilinc E, Dagistan Y, Cetinkaya A, Tore F. The comparison of effects of applications of compound 48/80 and mast cell mediator suspension on inflammation in rats: A methodological study for acute inflammatory pain. *Clin Exp Health Sci* 2019; 9: 34-41; - DOI: 10.5152/clin-exphealthsci.2018.923
- Kilinc E, Dagistan Y, Kukner A, et al. Salmon calcitonin ameliorates migraine pain through modulation of CGRP release and dural mast cell degranulation in rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2018;45(6):536-546.
- Theoharides TC, Kempuraj D, Sant GR. Mast cell involvement in interstitial cystitis: a review of human and experimental evidence. *Urology*. 2001;57(6 Suppl 1):47-55.
- Moon TC, Befus AD, Kulka M. Mast cell mediators: their differential release and the secretory pathways

- involved. *Front Immunol* 2014;5:569. doi:10.3389/fimmu.2014.00569.
21. Krystel-Whittemore M, Dileepan KN, Wood JG. Mast Cell: A multi-functional master cell. *Front Immunol* 2016;6:620.
 22. Tore F, Tuncel N. Mast cells: target and source of neuro-peptides. *Curr Pharm Des* 2009;15(29):3433–3445.
 23. Yu Y, Blokhuis BR, Garssen J, Redegeld FA. Non-IgE mediated mast cell activation. *Eur J Pharmacol* 2016;778:33–43.
 24. Tore F, Tuncel N. Anatomical and functional relationships between sensory nerves and mast cells. *Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry* 2011; 10: 10-17. <https://doi.org/10.2174/187152311795325550>.
 25. Baun M, Pedersen MH, Olesen J, Jansen-Olesen I. Dural mast cell degranulation is a putative mechanism for headache induced by PACAP-38. *Cephalalgia*. 2012;32(4):337-45.
 26. Jemima EA, Prema A, Thangam EB. Functional characterization of histamine H4 receptor on human mast cells. *Mol Immunol* 2014;62(1):19-28.
 27. Juremalm M, Nilsson G. Chemokine receptor expression by mast cells. *Chem Immunol Allergy* 2005;87:130-44.
 28. Theoharides TC. Neuroendocrinology of mast cells: Challenges and controversies. *Exp Dermatol* 2017;26(9):751-759.
 29. Theoharides TC, Patra P, Boucher W, Letourneau R, Kempuraj D, Chiang G, Jeudy S, Hesse L, Athanasiou A. Chondroitin sulphate inhibits connective tissue mast cells. *Br J Pharmacol* 2000;131(6):1039-49.
 30. Vliagoftis H, Mak L, Boucher W, Theoharides TC. Dual effect of spermine on mast cell secretion exhibits different calcium and temperature requirements. *Int J Immunopharmacol* 1999;21(9):547–559.
 31. Vasiadi M, Kempuraj D, Boucher W, Kalogeromitros D, Theoharides TC. Progesterone inhibits mast cell secretion. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2006;19(4):787-94.
 32. Guhl S, Artuc M, Zuberbier T, Babina M. Testosterone exerts selective anti-inflammatory effects on human skin mast cells in a cell subset dependent manner. *Exp Dermatol* 2012;21(11):878-80.
 33. Liu WL, Boulos PB, Lau HY, Pearce FL. Mast cells from human gastric mucosa: a comparative study with lung and colonic mast cells. *Agents Actions*. 1991;33(1-2):13-5.
 34. Okayama Y, Church MK. Comparison of the modulatory effect of ketotifen, sodium cromoglycate, procaterol and salbutamol in human skin, lung and tonsil mast cells. *Int Arch Allergy Immunol* 1992;97(3):216-225.
 35. Sugawara K, Zákány N, Hundt T, Emelianov V, Tsuruta D, Schäfer C, Kloepper JE, Bíró T, Paus R. Cannabinoid receptor 1 controls human mucosal-type mast cell degranulation and maturation in situ. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132(1):182-193.
 36. De Filippis D, Luongo L, Cipriano M, et al. Palmitoylethanolamide reduces granuloma-induced hyperalgesia by modulation of mast cell activation in rats. *Mol Pain* 2011;7:3.
 37. Storms W, Kaliner MA. Cromolyn sodium: fitting an old friend into current asthma treatment. *J Asthma*. 2005;42(2):79-89.
 38. Zhang T, Finn DE, Barlow JW, Walsh JJ. Mast cell stabilizers. *Eur J Pharmacol*. 2016;778:158-68.
 39. Finn DE, Walsh JJ. Twenty-first century mast cell stabilizers. *Br J Pharmacol* 2013;170(1):23-37.
 40. Malaviya R, Zhu D, Dibirdik I, Uckun FM. Targeting Janus kinase 3 in mast cells prevents immediate hypersensitivity reactions and anaphylaxis. *J Biol Chem*. 1999;274(38):27028-38. Erratum in: *J Biol Chem* 1999 Dec 31;274(53):38276.
 41. Jensen BM, Beaven MA, Iwaki S, Metcalfe DD, Gilfillan AM. Concurrent inhibition of kit- and FcεRI-mediated signaling: coordinated suppression of mast cell activation. *J Pharmacol Exp Ther* 2008;324(1):128-38.
 42. Weston MC, Anderson N, Peachell PT. Effects of phosphodiesterase inhibitors on human lung mast cell and basophil function. *Br J Pharmacol* 1997;121(2):287-95.
 43. Kilinc E, Tore F, Dagistan Y, Bugdayci G. Thymoquinone inhibits neurogenic inflammation underlying migraine through modulation of calcitonin gene-related peptide release and stabilization of meningeal mast cells in glyceryltrinitrate-induced migraine model in rats. *Inflammation* 2020;43(1):264–273. doi:10.1007/s10753-019-01115-w
 44. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5
 45. Zhang J, Shi GP. Mast cells and metabolic syndrome. *Biochim Biophys Acta* 2012;1822(1):14–20.
 46. Kritas SK, Ronconi G, Caraffa A, Gallenga CE, Ross R, Conti P. Mast cells contribute to coronavirus-induced inflammation: new anti-inflammatory strategy. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2020;34(1):10.23812/20-Editorial-Kritas. doi:10.23812/20-Editorial-Kritas.
 47. Conti P, Gallenga CE, Tetè G, et al. How to reduce the likelihood of coronavirus-19 (CoV-19 or SARS-CoV-2) infection and lung inflammation mediated by IL-1. *J Biol*

- Regul Homeost Agents 2020;34(2):10.23812/Editorial-Conti-2. doi:10.23812/Editorial-Conti-2
48. Conti P, Ronconi G, Caraffa A, et al. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *J Biol Regul Homeost Agents* 2020;34(2):1. doi:10.23812/CONTI-E
 49. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol* 2017;39(5):529–539. doi:10.1007/s00281-017-0629-x
 50. Fu Y, Cheng Y, Wu Y. Understanding SARS-CoV-2-mediated inflammatory responses: from mechanisms to potential therapeutic tools. *Virol Sin* 2020;10.1007/s12250-020-00207-4. doi:10.1007/s12250-020-00207-4
 51. Russell B, Moss C, George G, et al. Associations between immune-suppressive and stimulating drugs and novel COVID-19-a systematic review of current evidence. *Ecancermedscience* 2020;14:1022.
 52. Ng PC, Lam CW, Li AM, et al. Inflammatory cytokine profile in children with severe acute respiratory syndrome. *Pediatrics* 2004;113(1 Pt 1):e7–e14. doi:10.1542/peds.113.1.e7
 53. He L, Ding Y, Zhang Q, et al. Expression of elevated levels of pro-inflammatory cytokines in SARS-CoV-infected ACE2+ cells in SARS patients: relation to the acute lung injury and pathogenesis of SARS. *J Pathol* 2006;210(3):288–297. doi:10.1002/path.2067
 54. Okabayashi T, Kariwa H, Yokota S, et al. Cytokine regulation in SARS coronavirus infection compared to other respiratory virus infections. *J Med Virol* 2006;78(4):417–424. doi:10.1002/jmv.20556
 55. Bradding P. Mast cell regulation of airway smooth muscle function in asthma. *Eur Respir J* 2007;29(5):827–830.
 56. Wang J, Wang BJ, Yang JC, 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 Zhi* 2020;36(0):E006. doi:10.3760/cma.j.cn501120-20200307-0013
 57. Garbuzenko E, Berkman N, Puxeddu I, Kramer M, Nagler A, Levi-Schaffer F. Mast cells induce activation of human lung fibroblasts in vitro. *Exp Lung Res* 2004;30:705-721.
 58. Battle M, Perez-Villa F, Lazaro A, et al. Correlation between mast cell density and myocardial fibrosis in congestive heart failure patients. *Transplant Proc* 2007;39:2347-2349.
 59. Ozbilgin MK, Inan S. The roles of transforming growth factor type beta3 (TGF-beta3) and mast cells in the pathogenesis of scleroderma. *Clin Rheumatol* 2003;22:189-195.
 60. Andersson CK, Mori M, Bjermer L, Lofdahl CG, Erjefalt JS. Alterations in lung mast cell populations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:206-217.
 61. Balzar S, Chu HW, Strand M, Wenzel S. Relationship of small airway chymase-positive mast cells and lung function in severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:431-439.
 62. Hirata K, Sugama Y, Ikura Y, et al. Enhanced mast cell chymase expression in human idiopathic interstitial pneumonia. *Int J Mol Med* 2007;19:565-570.
 63. Andersson CK, Andersson-Sjöland A, Mori M, et al. Activated MCTC mast cells infiltrate diseased lung areas in cystic fibrosis and idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res*. 2011;12(1):139.



Sağlık gibi bilimsel ve sosyal - kültürel boyutları iç içe geçmiş çok yönlü bir alanı disiplinler arası yaklaşımla ele almak, düşünce dünyamızın zenginleşmesine, sağlık ve hastalık için daha net bir kavrayış elde etmemize ve insanlara daha fazla yardımcı olmamıza katkı sağlayacaktır.

Hayat Sağlık dergisi, sağlığı hem temel ve uygulamalı bilimler, hem de felsefe, etik, hukuk, tarih, antropoloji, sosyoloji, psikoloji, epidemiyoloji, ekonomi, politika ve eğitim açısından irdeleyen çalışmalara yer vermektedir.

hayatsağlık
Sağlık ve Sosyal Bilimler Dergisi

COVID-19: Bilimsel Araştırma Onay ve İzin Süreci

COVID-19: Approval and Permission Processes of Scientific Research

Öz

Sağlık Bakanlığı tarafından düzenli olarak yayınlanan COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Rehberinde, COVID-19'un güncel tedavisinde hidroklorokin, oseltamivir, azitromisin, lopinavir-ritonavir, tosilizumab ve favipiravir ilaçları yer almaktadır. Favipiravir hariç diğer ilaçlar Türkiye'de ruhsatlı olarak kendi endikasyonlarında kullanılmaktadır. Ancak bu ilaçların ruhsatlı endikasyonları arasında COVID-19 yer almamaktadır. Bu yazıda, Bakanlığın güncel Rehberinde yer alan COVID-19'un tedavisinde kullanılan ilaçlarla yapılabilecek bilimsel araştırmaların onay ve izin süreçleri kısaca sunulmaktadır.

Anahtar Sözcükler: COVID-19; bilimsel araştırma; onay; izin

Abstract

In the COVID-19 (SARS-CoV-2 Infection) Guideline, regularly published by the Ministry of Health, hydroxychloroquine, oseltamivir, azithromycin, lopinavir-ritonavir, tocilizumab, and favipiravir are included in the current treatment of COVID-19. These drugs are used in their respective licensed indications in Turkey, except favipiravir. However, COVID-19 is not included among the licensed indications of these drugs. In this paper, the approval and permission processes of scientific research that can be carried out with the drugs used in the treatment of COVID-19 according to the current Guideline of the Ministry are presented briefly.

Keywords: COVID-19; scientific research; approval; permission

Enes Karabulut¹, Buket Güngör², Yusuf Ergün³

¹ İstanbul Mehmet Akif Ersoy Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İyi Klinik Uygulama ve Araştırma Merkezi

² Antalya İl Sağlık Müdürlüğü

³ Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Klinik Farmakoloji Birimi

Geliş/Received : 18.04.2020

Kabul/Accepted : 24.04.2020

DOI: 10.21673/anadoluklin.722744

Yazışma yazarı/Corresponding author

Enes Karabulut

İstanbul Mehmet Akif Ersoy Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İyi Klinik Uygulama ve Araştırma Merkezi, 34303, İstanbul
E-posta: esamenes@gmail.com

ORCID

Enes Karabulut: 0000-0001-7871-0609

Buket Güngör: 0000-0002-5802-1685

Yusuf Ergün: 0000-0002-6169-8911

Bilindiği üzere tüm dünyada olduğu gibi ülkemiz de Ağır Akut Solunum Sendromu Koronavirüs 2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, SARS-CoV-2) tipi koronavirüs salgınıyla karşı karşıya olup, koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) tanı ve tedavisi T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü bünyesinde kurulan COVID-19 Bilim Kurulunun önerileri çerçevesinde yürütülmektedir (1). (Tablo-1)

COVID-19 tedavisinde önerilen ilaçlar olan hidrosiklorokin, oseltamivir, azitromisin, lopinavir-ritonavir ve tosilizumab ülkemizde ruhsatlı beşerî tıbbi ürünler olup hepsi kısa ürün bilgilerinde (KÜB) tanımlanmış olan onaylı endikasyonlarında kullanılan ilaçlardır. Ancak bu ilaçların KÜB'ünde COVID-19 endikasyonu yer almamaktadır. Öte yandan endikasyon dışı ilaç kullanımı, ilacın ülkemizde onaylanmış endikasyonu dışındaki her türlü kullanımını kapsadığından bu ilaçlarla yapılan COVID-19 tedavisi *Endikasyon Dışı İlaç Kullanımı Kılavuzu* kapsamında işlem görmektedir (2). Bu ilaçlar COVID-19 tedavisinde kullanılmak üzere Bakanlık tarafından yakın zamanda "Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK) Ek Onayı Alınmadan Kullanılabilecek Endikasyon Dışı İlaç Listesi"ne alınmış olduklarından hasta bazında endikasyon dışı ilaç kullanım talebi için Kurum'a başvuru yapılmasına gerek yoktur (3). (Tablo-2)

Rehberde yer alan ilaçlardan favipiravirin durumu ise farklıdır. Favipiravir ne ülkemizde ruhsatlı bir beşerî tıbbi üründür ne de TİTCK Ek Onayı Alınmadan Kullanılabilecek Endikasyon Dışı İlaç Listesi'nde yer almaktadır. Bu ilaç, *Yurt Dışından İlaç Temini ve Kullanımı Kılavuzu* kapsamında işlem görmektedir olup, Sağlık Bakanlığı tarafından "Yurt Dışı İlaç Kullanımı"

çerçevesinde acil durumlarda toplu temin yoluyla tedarik edilmiş ve tedavideki yerini almıştır (4). Nitekim favipiravir 30.03.2020 tarihinden itibaren geçerli olan "Yurt Dışı Etkin Madde Listesi"ne de dahil edilmiştir (5).

Ülkemizde klinik araştırma süreçleri Sağlık Hizmetleri Temel Kanunu Ek Madde 10'a göre düzenlenmiştir (6). Yukarıda bahsi geçen ilaçlarla yapılacak klinik araştırmalar da ilgili madde gereği Sağlık Bakanlığı iznine tabidir. Nitekim bu konuyla ilgili TİTCK tarafından 16.04.2020 tarihinde bir genelge yayınlanmış ve klinik araştırma süreçlerinde Klinik Araştırmalar Etik Kurul (KAEK) onayının yeterli olmadığı ve TİTCK izninin de alınması gerektiği vurgulanmıştır (7). Genelgede ayrıca "*retrospektif araştırmalar da dahil olmak üzere tüm araştırmalarda kullanılması planlanan verinin elde edildiği ve ilgili hastaların takip edildiği bölüm/birimden hekim ya da hekimlerin araştırma ekibinde bulunması gerektiği; etik kurulların bu hususu göz önünde bulundurması; klinik araştırmalar dışında yürütülmesi planlanan retrospektif araştırmalar da dahil olmak üzere diğer tüm araştırmalarda Halk Sağlığı Yönetim Sistemi verilerinin kullanılabilmesi için Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü'nden izin alınması gerektiği; tüm araştırmalarda kişisel verilerin, 6698 sayılı Kişisel Verilerin Korunması Kanunu ve alt düzenlemelerine uygun şekilde elde edilerek işlenmesi*" gibi hususlar bulunmaktadır.

Diğer bir husus da müdahaleli ya da müdahalesiz tüm bilimsel araştırmalarda, yukarıda bahsedilen onay/izin süreçlerine ek olarak, Sağlık Bakanlığı hastanelerinde yürütülecek araştırmalarda İl Sağlık Müdürlüğünden de izin alınması gerekmesidir (8).

Tablo 1. Covid-19 ilaçları ve Sağlık Bakanlığı tarafından verilen izin türleri

COVID-19 İlaçları	Ruhsat (KÜB)	COVID-19			
		Ruhsat	Rehber**	Endikasyon Dışı	Yurt Dışı
Oseltamivir	Influenza	-	+	+	-
Hidroksiklorokin	Romatoid Artrit, SLE	-	+	+	-
Azitromisin	ÜSYE, Pnömoni Genital Enfeksiyon	-	+	+	-
Favipiravir	-	-	+	-	+
Lopinavir-Ritonavir	HIV	-	+	+	-
Tosilizumab	Romatoid Artrit	-	+	+	-

* KÜB: Kısa Ürün Bilgisi, SLE: Sistemik Lupus Eritematosus, ÜSYE: Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu, HIV: Human Immunodeficiency Virus

** Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Rehberi

Tablo 2. TİTCK ek onayı alınmadan kullanılabilir endikasyon dışı ilaç listesi (07.04.2020 tarihinden itibaren geçerli)

Sıra No	Branş Adı	İlaça Özel Aranılan Kullanım Şartları	İlaçlar (Etkin Madde Olarak)	Endikasyonları
1	Tüm Hekimler	Covid-19 Tanısında Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Tarafından Temin Edilerek Hastanelere Dağıtımı Yapılmak Üzere	Hidroksiklorokin Sülfat	Covid-19 Enfeksiyonu Tanısı Konulan Hastaların Tedavisi İçin; Sağlık Bakanlığı Tarafından Yayınlanan Güncel Covid-19 Hasta Yönetimi Ve Tedavisi Rehberinde Belirtilen Doz Ve Sürede Kullanılır.
2	Tüm Hekimler	Covid-19 Tanısında Öncelikle Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Aracılığıyla Temin, Gereken Durumlarda Hastanenin Depolardan Temini, Bu Mümkün Olmadığı Takdirde Ancak Serbest Eczanelerden Temin Edilmek Üzere	Osetamivir	Covid-19 Enfeksiyonu Tanısı Konulan Hastaların Tedavisi İçin; Sağlık Bakanlığı Tarafından Yayınlanan Güncel Covid-19 Hasta Yönetimi Ve Tedavisi Rehberinde Belirtilen Doz Ve Sürede Kullanılır.
3	Tüm Hekimler	Covid-19 Tanısında Öncelikle Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Aracılığıyla Temin, Gereken Durumlarda Hastanenin Depolardan Temini, Bu Mümkün Olmadığı Takdirde Ancak Serbest Eczanelerden Temin Edilmek Üzere	Azitromisin	Covid-19 Enfeksiyonu Tanısı Konulan Hastaların Tedavisi İçin; Sağlık Bakanlığı Tarafından Yayınlanan Güncel Covid-19 Hasta Yönetimi Ve Tedavisi Rehberinde Belirtilen Doz Ve Sürede Kullanılır.
4	Enfeksiyon Hastalıkları Veya Göğüs Hastalıkları Veya Yoğun Bakım Veya İç Hastalıkları	Covid-19 Tanısında Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Tarafından Temin Edilerek Hastanelere Dağıtımı Yapılmak Üzere	Lopinavir +Ritonavir	Covid-19 Enfeksiyonu Tanısı Konulan Hastaların Tedavisi İçin; Sağlık Bakanlığı Tarafından Yayınlanan Güncel Covid-19 Hasta Yönetimi Ve Tedavisi Rehberinde Belirtilen Doz Ve Sürede Kullanılır.
5	Enfeksiyon Hastalıkları Veya Romatoloji Veya Hematoloji Veya Göğüs Hastalıkları Veya Yoğun Bakım Veya İç Hastalıkları	Covid-19 Tanısında Hastanenin Depolardan Temini, Bu Mümkün Olmadığı Takdirde Serbest Eczanelerden Temin Edilmek Üzere	Tocilizumab	Covid-19 Enfeksiyonu Tanısı Konulan Hastaların Tedavisi* İçin; 4-8 Mg/Kg Olmak Üzere Toplam 400 Mg Kullanılır. Klinik Semptom Ve Bulgularda İyileşme Olmaması Halinde 12 Saat Sonra Aynı Doz Tekrarlanır. Tedavi Dozu Tek Seferde 800 Mg'ı Geçmemelidir. * Sağlık Bakanlığı Tarafından Yayınlanan Güncel Covid-19 Hasta Yönetimi Ve Tedavisi Rehberinde Belirtilen Koşullara Uygun Olarak

Müdahaleli Klinik Araştırmalar (Faz 1-4)

Bu ilaçlarla ilgili KÜB dahilinde yapılacak her türlü klinik araştırma İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik gereğince Faz IV ya da Gözlemsel Çalışma kapsamında değerlendirilmekte olup KAЕК onayını ve TİTCK Klinik Araştırmalar Dairesinin (KAD) iznini gerektirmektedir (9). Ancak COVID-19 endikasyonu bu ilaçlar için belirlenmiş KÜB'de yer almadığı için, yapılacak klinik araştırmalar Yönetmelik gereğince, yeni endikasyon kapsamında Faz III klinik araştırma olarak KAЕК onayına ve TİTCK KAD iznine tabi olacaktır. Nitekim ilgili yönetmelikte Faz III ve IV klinik araştırmalar

(Madde 10/1/c, ç) ile Gözlemsel çalışma (Madde 4/ö) sırasıyla şu şekilde tanımlanmıştır: i) Faz III veya III. Dönem: Faz I ve Faz II dönemlerinden geçmiş araştırma ürününün, araştırmanın niteliğine ve mahiyetine göre seçilmiş, yeterli sayıda gönüllü hastaya uygulanarak, etkililiği, emniyeti, yeni bir endikasyon araştırması, farklı dozları, yeni veriliş yolları ve yöntemleri, yeni bir hasta popülasyonu ve yeni farmasötik şekiller yönünden denendiği klinik araştırma dönemidir.; ii) Faz IV veya IV. Dönem: Türkiye'de ruhsat almış ürünlerin onaylanmış endikasyonları, pozoloji ve uygulama şekilleri, izinli ürünlerin ise önerilen kullanımlarına yönelik emniyetinin ve etkililiğinin daha fazla incelenmesi veya yerleşik

diğer tedavi, ürün ve yöntemlerle karşılaştırılması için fazla sayıda gönüllü hasta üzerinde gerçekleştirilen klinik araştırma dönemidir.; iii) Gözlemsel ilaç çalışması: İlaçların Türkiye’de ruhsat aldığı endikasyonları, pozoloji ve uygulama şekillerinde, Bakanlığın güncel tanı ve tedavi kılavuzlarına uygun olarak tedavisi devam eden hastalarda, spontan reçete edilen ilaca ait verilerin toplandığı epidemiyolojik çalışmaları” (9).

Ruhsatı olmayan favipiravirin müdahaleli araştırmalarda (Faz 1-3) kullanımını da izin/onay süreçleri kapsamına dahildir.

Müdahalesiz Klinik Araştırmalar (Gözlemsel)

Diğer yandan, Bakanlığın yayımladığı algoritmalar çerçevesinde COVID-19 olası/kesin vakalarına “rutin tedavi amacıyla” uygulanan bu ilaçlarla ilgili yapılacak gözlemsel (tanımlayıcı veya analitik) araştırma ve yayınlar ile ilgili olarak *Endikasyon Dışı İlaç Kullanımı Kılavuzunun* Yasaklar başlıklı beşinci maddesi şu şekilde tanzim edilmiştir: “Kurum tarafından verilmiş izinler doğrultusunda yapılan tedaviler ve bunlardan elde edilecek sonuçlar, Bakanlık dışında herhangi bir kurum/kuruluş ve/veya üçüncü kişiler ile paylaşamaz, amacı dışında kullanılamaz. Bu kapsamda elde edilen veriler ile Kurum tarafından bilimsel yayım yapılabilir. Bunun haricinde herhangi bir kurum/kuruluş ve/veya üçüncü kişilerce bilimsel yayım amacıyla (vaka takdimi hariç) kullanılabilmesi için Kurum izni alınması zorunludur. Yine bu kapsamda elde edilen veriler ilaç ruhsatlandırma çalışmalarına esas veri olarak kullanılamaz.” (2).

Dolayısıyla rehberde yer alan ilaçlar için Kurum tarafından verilmiş izinler doğrultusunda yapılan tedaviler vasıtasıyla yapılacak müdahalesiz yani gözlemsel araştırmalar (vaka serileri, prospektif/retrospektif kohort, retrospektif/prospektif olgu-kontrol), vaka takdimi hariç, KAЕК onayı ve TİTCK Ekonomik Değerlendirmeler ve İlaç Tedarik Yönetimi Dairesi Başkanlığı izni ile yapılabilecektir.

COVID-19 rehberinde yer alıp yurt dışı etkin madde listesine dahil edilen favipiravirle ilgili olarak da *Yurt Dışından İlaç Temini ve Kullanımı Kılavuzu* Yasaklar başlıklı dokuzuncu madde şu şekilde düzenlenmiştir: “Kurum tarafından verilmiş izinler doğrultusunda yapılan tedaviler ve bunlardan elde edilecek sonuçlar, Bakanlık dışında herhangi bir kurum/kuruluş ve/veya üçüncü kişiler ile paylaşamaz, amacı dışında kullanılamaz.

Bu kapsamda elde edilen veriler ile Kurum tarafından bilimsel yayım yapılabilir. Bunun haricinde herhangi bir kurum/kuruluş ve/veya üçüncü kişilerce bilimsel yayım amacıyla (vaka takdimi hariç) kullanılabilmesi için Kurum izni alınması zorunludur. Yine bu kapsamda elde edilen veriler beşerî tıbbi ürün ilaç ruhsatlandırma çalışmalarına esas veri olarak kullanılamaz.”

Dolayısıyla favipiravirle yapılabilecek müdahalesiz çalışmalar da endikasyon dışı ilaçlar için bahsedilen onay ve izin süreçlerine tabidir (4).

COVID-19 pandemisi nedeniyle olgu fatalite hızlarının ve mortalite hızlarının endişe verecek düzeyde yükseldiği ve acilen bilimsel verilere ihtiyaç duyulduğu bu süreçte gerek etik kurulların gerekse TİTCK’in araştırmacılara kolaylık sağlayacak ve işleyişi hızlandıracak tedbirleri bir an önce almaları tavsiye edilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Rehberi. 14.04.2020. https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/COVID-19_Rehberi.pdf
2. Endikasyon Dışı İlaç Kullanımı Kılavuzu. 09.02.2019. <https://titck.gov.tr/storage/Archive/2019/legislation/601621f0-2e3e-40d4-97cd-65bef02b1a61.pdf>
3. TİTCK Ek Onayı Alınmadan Kullanılabilecek Endikasyon Dışı İlaç Listesi. 07.04.2020. <https://www.titck.gov.tr/dinamikmodul/45>
4. Yurt Dışından İlaç Temini ve Kullanımı Kılavuzu. 10.01.2020. <https://titck.gov.tr/storage/Archive/2020/legislation/7136bf82-e9d1-4e4d-ac43-01f6c1b3d885.pdf>
5. Yurt Dışı Etkin Madde Listesi (30.03.2020 Tarihinden İtibaren Geçerli Olan Liste). 27.03.2020. <https://www.titck.gov.tr/dinamikmodul/44>
6. Sağlık Hizmetleri Temel Kanunu Ek Madde 10. 15.05.1987. <https://www.mevzuat.gov.tr/MevzuatMetin/1.5.3359.pdf>
7. COVID-19 Hastalarında Tedavi Yaklaşımları ve Bilimsel Araştırmalar konulu Genelge. 16.04.2020. https://titck.gov.tr/storage/Archive/2020/contentFile/COVID-19%20Hastalar%C4%B1nda%20Tedavi%20Yakla%C5%9F%C4%B1mlar%C4%B1%20ve%20Bilimsel%20Ara%C5%9F%C4%B1rmalar_f7fa018d-0672-4711-bbbb-4df573090573.pdf
8. İstanbul İl Sağlık Müdürlüğü 15916306-601.99 sayılı yazısı. 10.04.2020
9. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik. 13.04.2013. <https://www.mevzuat.gov.tr/Metin.Asp?MevzuatKod=7.5.17285&MevzuatIliski=0>

COVID-19 Pandemisi: Karantina İçin Beslenme Önerileri

COVID-19 Pandemia: Nutrition Recommendations for Quarantine

Öz

Covid-19'a karşı korunmada güçlü bir bağışıklık sistemi ile birlikte virüsün yayılımını azaltmada koruyucu yöntem olan karantina uygulaması son derece önemlidir. Karantina durumu, bireylerin duyu durumlarını, duyu durumları da beslenme durumunu etkiler. Evde geçirilen sürenin artması, sürekli dinlenen ve izlenen pandemi haberleri, artan endişeler, duyu durumuna bağlı yiyecek tüketme (özellikle karbonhidratlı gıdaları) arzusunun artması ve fiziksel aktivitenin azalması, vücut ağırlığında istenmeyen artışlara neden olabilmektedir. Gerek ağırlık kontrolünü sağlamak gerekse bağışıklığı güçlü tutmak adına beslenmede doğru davranışlarda bulunmak gerekmektedir. Rafine hazır gıdalardan uzak durmak, Akdeniz diyetinin temelini oluşturan meyve, sebze ve tam tahıllı ürünlerden zengin, doymuş yağ içeriği düşük beslenme modeline uymak önemlidir. Ayrıca bağışıklık sistemi üzerinde olumlu etkileri olduğu bilinen antioksidan vitaminler, D vitamini, omega 3, çinko, pre ve probiyotiklerin tüketimine günlük beslenmede özen gösterilmelidir.

Anahtar Sözcükler: Covid-19, karantina, beslenme, SARS CoV-2

Abstract

Quarantine application, which is a protective method in reducing the spread of the virus, with a strong immune system, is extremely important in protecting against Covid-19. Quarantine affects individuals' mood, and their mood affects their nutritional status. Increased time spent at home, pandemic news that is constantly listened and watched, increased anxiety, increased desire to consume food (especially carbohydrate foods) due to mood and decreased physical activity can cause unwanted increases in body weight. It is necessary to behave correctly in nutrition, both in order to maintain weight control and to maintain immunity. It is important to stay away from refined ready-to-eat foods and comply with a low-saturated fat diet that is rich in fruits, vegetables and whole-grain products that form the basis of the Mediterranean diet. In addition, the consumption of antioxidant vitamins, vitamin D, omega 3, zinc, pre and probiotics, which are known to have positive effects on the immune system, should be considered in daily nutrition.

Keywords: Covid-19, quarantine, nutrition, SARS CoV-2

Günay Eskici

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi,
Spor Bilimleri Fakültesi, Çanakkale

Geliş/Received : 18.04.2020
Kabul/Accepted : 19.04.2020

DOI: 10.21673/adoluklin.722546

Yazışma yazarı/Corresponding author

Günay Eskici

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Spor
Bilimleri Fakültesi, Çanakkale, Türkiye.
E-posta: gunayeskici@comu.edu.tr

ORCID

Günay Eskici: 0000-0002-4349-4704

GİRİŞ

2019 yılının sonlarında Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıkan ve hızla diğer ülkelere yayılan koronavirüs (CoV) enfeksiyonu (2019-nCoV), Dünya Sağlık Örgütü- DSÖ (World Health Organisation-WHO) tarafından "**Koronavirüs Hastalığı 2019**"un kısaltılması olan "**COVID-19**" olarak adlandırılmıştır. COVID-19 etkeni SARS CoV'e yakın benzerliğinden dolayı "**SARS-CoV-2**" (Şiddetli Akut Solunum Sendromu Coronavirüs 2 virüsü) olarak isimlendirilmiştir (1,2). SARS-CoV-2, insandan insana bulaşabilen pozitif polariteli tek zincirli bir RNA virüsüdür (3). Virüs bulaşmış hastaların asemptomatik olabileceği veya ateş, öksürük, nefes almada zorluk, pnömoni, solunum yetmezliği, ishal, kusma, karın ağrısı ve ölüm gibi hafif ila şiddetli klinik semptomlar yaşayabileceği belirlenmiştir (3-5). Ölüm nedeninin genellikle kişide yarattığı atipik pnömoni olduğu belirtilmektedir (2).

Salgının hızlı yayılmasıyla ilgili artan endişeler nedeniyle DSÖ tarafından 11 Mart 2020 tarihinde pandemi ilan edilmiştir (6).

Covid 19 için geliştirilmiş kesinleşmiş etkili bir tedavi yöntemi henüz mevcut değildir (7). Bu sebeple virüsün yayılımını azaltmanın önemi üzerinde sıklıkla durulmakta ve insanların birbirine bulaştırma riskini en aza indirmede karantina altında olmanın koruyucu bir yöntem olduğu vurgulanmaktadır.

Karantina, kişinin rutin yaşantısından uzak kalmasına neden olarak hem duygu durumunda değişikliğe hem de daha hareketsiz bir yaşam sürmesine neden olmaktadır (8).

Bu makalede, kişilerin karantinada oldukları dönemde, duygu durumlarında meydana gelebilecek değişikliklerin beslenme üzerindeki etkisi ve beslenmede dikkat edilmesi gerekenler konusunda bilgilendirme yapılmıştır.

DUYGU DURUMUNUN YEME DAVRANIŞI ÜZERİNE ETKİSİ

Bireylerin duygu durumu ya da karakteristik özelliklerinin yeme davranışlarını etkilediği belirtilmektedir. "**Duygusal yeme**", açlık hissi nedeniyle veya öğün zamanı geldiği ya da sosyal gereklilik

olduğu için değil sadece duygu durumuna cevaben ortaya çıktığı varsayılan yeme davranışı olarak tanımlanmaktadır. Normalde anksiyete, kızgınlık, depresyon vb. duygu durumları iştah azalmasına neden olurken duygusal yeme davranışı sergileyen kimseler benzer duygu durumlarında aşırı bir yeme davranışı gösterebilmektedir (9).

Duygusal yeme negatif duygularla başa çıkmada psikolojik bir destek olarak kabul edilmektedir. Bununla beraber, duyguları tanımlamada ya da algılamada zorluk yaşanması tıknırcasına yeme ataklarını tetikleyebilmektedir. Bireyler duygularını yoğun bir şekilde yaşarken, duygularının gerçekte ne anlama geldiğini belirlemede zorlanırlarsa, bu duygu durumu ile baş edemeyeceklerini düşünerek dikkatini besinler aracılığı ile dağıtmaya çalışırlar (9).

Bu durum kişilerde daha fazla enerji aldıkları, daha fazla miktarda yağ, karbonhidrat ve protein tüketiminin söz konusu olduğu bir duruma dönüşmektedir (8). Ayrıca, karantina sırasında pandemi hakkında sürekli seyredilen ve duyulan haberler, kişide psikolojik stresin artmasına ve endişe duymasına neden olabilir. Negatif duygu durumunun yüksek besin alımıyla ilişkisini araştıran bir çalışmada üzgün duygu durumunun mutluluk haline kıyasla besin alımını daha çok artırdığı tespit edilmiştir (9,10).

KARBONHİDRATLI GIDALARI TÜKETME ARZUSU

Belirli bir yiyecek tüketme arzusu, duygusal (yoğun yemek yeme arzusu), davranışsal (yiyecek arayan), bilişsel (yiyeceklerle ilgili düşünceler) ve fizyolojik (tükürük) süreçleri içeren çok boyutlu bir kavram olan "**yiyecek özlemi**" olarak tanımlanır. Yiyecek özleminde, cinsiyet farklılığı olduğu ve dikkat çekici şekilde kadınlarda erkeklere nazaran daha fazla olduğu belirtilmektedir (2).

Stres durumu bireylerde, hızla rahatlamasını sağlayacak yiyecek arayışlarına neden olmakta ve genelde şekerli yiyeceklere yönelim artmaktadır (2,11). Stres azaltan yiyecekler genellikle karbonhidrat oranları yüksek; hazırlanması kolay olan besinlerdir (2). Karbonhidrattan zengin besinler ise, mutluluk hormonu olarak bilinen serotonin artışını

sağlayarak anti stres etkisi ile bireyin kendini tedavi etmesine yardımcı olmaktadır (11).

Serotonin; hindi eti, balık, süt ve ürünleri, ceviz, yumurta, muz, ananas, erik, fındık, kuru meyveler, ıspanak, nohut, istiridye ve kalamar gibi gibi besinlerde bulunan ve beynin triptofandan ürettiği önemli bir nörotransmitterdir. Uyku ve iştah kontrolünün düzenlenmesi serotoninin görevleri arasındadır ve artmış serotonin seviyesi, ruh halinin iyi olması ile ilişkilidir (2,11).

Beyindeki serotonin sentezi triptofan varlığına bağlıdır. Proteinden zengin yemeklerin tüketilmesi kandaki çeşitli amino asitlerin seviyesi artırır. Triptofan, diyet proteinlerinde en az bulunan amino asitlerden birisidir. Proteinden zengin bir yemek triptofandan ziyade daha büyük nötral amino asitlerin oranının artmasına katkıda bulunur. Bu durum beyne triptofan girişini azaltır; dolayısıyla serotonin sentezi de azalmış olur. Protein bakımından zengin bir diyet beyinde serotonin sentezini azaltırken, karbonhidrattan zengin/proteinden fakir bir diyet ise serotonin sentezini artırır (2,11).

Karbonhidrattan zengin besinleri yüksek miktarda tüketen birçok bireyin-mevsimsel duygulanım bozukluğu, adet öncesi stres sendromu gibi depresif sorunları olan kişiler de dahil olmak üzere ruh hallerinin olumlu yönde değiştiği gözlenmiştir (12,13). Genç erişkinlerde karbonhidrat tüketimini araştıran bir çalışmada, meyve ve sebzelerden zengin diyetle beslenen katılımcıların daha sakin, daha mutlu ve enerjik hissettikleri belirlenmiştir. (14).

Karantinaya bağlı stres oluşumu ve strese bağlı besin alımında oluşan artış, bireyin bir kısır döngüye girmesine ve uyku düzeninin bozulmasına neden olur. Bu nedenle, akşam yemeğinde serotonin ve melatonin sentezini içeren veya teşvik eden yiyecekleri tüketmek önemlidir. Melatonin immun sistem hücrelerini ya doğrudan melatonin reseptörleri aracılığıyla ya da dolaylı yoldan steroid hormonlardaki değişikliklere bağlı olarak aktive eder (15). Kökler, yapraklar, meyveler ve badem, muz, kiraz ve yulaf gibi tohumlar dahil olmak üzere çok çeşitli bitki türleri melatonin ve/veya serotonin içerir. Bu gıdalar ayrıca serotonin ve melatoninin öncüsü olan triptofan içerir. Süt ve süt ürünleri gibi proteinli gıdalar, uykuya neden olan amino asit triptofanın ana

kaynaklarıdır. Triptofan, karbonhidrat ve yağ alımını azaltan ve nöropeptit Y'yi inhibe eden serotonin yoluyla tokluk ve enerji alımının düzenlenmesinde rol oynar (16). Ayrıca, uykuya neden olan özelliklerinin ötesinde, yoğurt gibi süt ürünleri de doğal öldürücü hücre aktivitesini artırabilir ve solunum yolu enfeksiyonu riskini azaltabilir (17).

Ancak karbonhidrattan zengin rafine karbonhidrat kaynaklarının ve şeker tüketiminin 'stres hormonu' olarak adlandırılan adrenalinde (epinefrin) dalgalanmalara (düşüş veya yükselişlere) neden olabileceği ve stres yanıtını bu yönüyle kötüleştirilebileceği de unutulmamalıdır (11). Ayrıca bu sağlıklı beslenme alışkanlığının, stres ile ilişkisi bir yana CoVID-19 için daha ciddi komplikasyon riski yaratan kalp hastalığı, diyabet ve akciğer hastalığına yatkınlığı artıran obezite ile ilişkili olabileceğinden dikkatli olunmalıdır (2).

OMEGA -3

Besin ve duyu durumu arasındaki ilişkide etkisinden bahsedilen bir diğer besin ögesi "**anti-inflamatuvar**" etkisi ile bilinen omega-3 yağ asitleridir (18). Omega-3 çoklu doymamış yağ asitlerinin depresyon üzerindeki olumlu etkisi, insan sinir sisteminde bol miktarda bulunmasına ve depresyonda meydana gelen inflamatuvar süreçlerin etkisini yok edebilecek anti-inflamatuvar kapasiteye sahip olması ile açıklanır (11).

Diyetinde balık tüketimi ve omega-3 yağ asidi alımı az olan bireylerde de depresyon riskinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Yapılan bir meta-analizde depresyon olan kişilerde eikosapentaenoik asit (EPA) ve dokozahexaenoik asit (DHA) ve toplam n-3 yağ asidi düzeylerinin düşük olduğu bulunmuştur (19).

ANTIOKSİDANLAR

Karantina sırasında, artan makro besin ögesi (karbonhidrat, protein, yağ) alımına obezitede olduğu gibi mikro besin ögesi (vitamin, mineral) eksikliği de eşlik edebilir. Yaygın olarak bozulmuş bağışıklık tepkileri, özellikle hücre aracılı bağışıklık, fagosit fonksiyonu, sitokin üretimi, antikor afinitesi, komp-

leman sistemi ile ilişkilidir ve viral enfeksiyonlara karşı daha duyarlı hale gelinir (20). Bu nedenle, bu süre zarfında, yüksek miktarda mineral, antioksidan ve vitamin içeren sağlıklı ve dengeli bir beslenme düzenini takip ederek beslenme alışkanlıklarına dikkat etmek önemlidir. Çeşitli çalışmalar, mikro besinlerden zengin meyve ve sebzelerin bağışıklık fonksiyonunu artırabileceğini bildirmiştir. Bunun nedeni, E vitamini, C vitamini ve beta karoten gibi antioksidanlardır. Antioksidanların, T hücre alt kümelerinin sayısını ve mitojene lenfosit cevabını arttırdığı, artmış interlökin-2 üretimi, güçlendirilmiş doğal öldürücü hücre aktivitesi ile ilişkili olduğu belirtilir (21). Beta karoten en çok tatlı patates, havuç ve yeşil yapraklı sebzelerde bol miktarda bulunurken, C vitamini kaynakları kırmızı biber, portakal, çilek, brokoli, limon, diğer meyve ve sebzelerde bulunur. E vitamininin başlıca besin kaynakları ise, bitkisel yağlar (soya fasulyesi, güneş yağı, mısır, buğday tohumu ve ceviz), fındık, tohumlar, ıspanak ve brokolidir (2,18).

Besinlerin içerdiği antioksidanlar arasında en çok adı geçenler; vitaminler, flavonoidler ve polifenollerdir. Meyve, sebze, kabuklu yemişlerin yanı sıra tahıllar ve kızılıklık veya çilek gibi etli ve zarlı kabuksuz meyvelerde de antioksidan bileşikler yüksek konsantrasyonlarda bulunmaktadır. Balık, meyve, sebze, kabuklu yemiş ve çekirdekler göz önünde bulundurulduğunda, antioksidan içeren besinlerin listesi, triptofan bakımından zengin olan besinlerin listesi ile bir dereceye kadar örtüşmektedir (11).

D VİTAMİNİ

Karantina, dış mekânda daha az zaman harcanması, daha az güneşe maruz kalma ve ciltte daha düşük 7-dehidrokolesterol seviyelerinin bir sonucu olarak D vitamini üretiminin azalmasıyla ilişkilendirilebilir. Kışın D vitamini eksikliğinin viral salgınlara ilişkili olduğu bildirilmiştir. Gerçekten de yeterli D vitamini durumunun, solunum yolu enfeksiyonlarını azalttığı ve pnömoneye yol açan bir sitokin fırtınası riskini azalttığı belirtilmektedir (2).

D vitamininin temel kaynakları güneş ışığı ve diyetdir. D vitamini gereksinmemizin %90'ı güneş ışığı aracılığı ile vücutta sentez edilmektedir. Diyetle D

vitamini gereksinmesinin sadece %10'u karşılanabilmektedir (19).

Dışarıda geçirilen zaman ve dolayısıyla güneşe maruz kalma sınırlı olduğundan, diyetten daha fazla D vitamini alınması teşvik edilmelidir. D vitamini içeren gıdalar arasında, karaciğer, yumurta sarısı ve D vitamini ile zenginleştirilmiş gıdalar (örn. süt, yoğurt) yer alır (2,18). D vitamini takviyesi alınıp alınmayacağına gerekli biyokimyasal tahliller yapıldıktan sonra hekim tarafından karar verilir.

D vitamininin beyindeki oksidatif strese karşı rolü olduğu, immün-modülatör etkisinin bulunduğu ve nöroprotektif etki gösterdiği bildirilmiştir. Bu mekanizmaların D vitamininin depresyonla ilişkisinde rol oynayabileceği düşünülmektedir (19). Yapılan çalışmalar, D vitamini eksikliğinin akciğer fonksiyonlarında azalma, inflamasyonda artış ve immünyetede azalma ile ilişkili olduğunu göstermektedir (22). D vitamini eksikliğinin KOAH ve pnömone hastalarında oldukça yaygın görüldüğü, bu nedenle alt solunum yolu enfeksiyonu olan hastalarda D vitamini düzeyi bakılmasının ve gerekli durumlarda tedaviye eklenmesinin gerektiği vurgulanmaktadır (23).

ÇİNKO

Covid-19'a karşı savunmada bağışıklık sistemini güçlü tutmak önemlidir. Çinko, bağışıklık fonksiyonunun korunmasında önemli olan eser bir elementtir. Çinkonun Vero-E6 hücrelerinde ciddi akut solunum sendromu (SARS) koronavirüs RNA'ya bağımlı RNA polimeraz (RdRp) şablon bağlanmasını ve uzamasını inhibe ettiği bildirilmiştir. Çinkodan zengin besinler; kümes hayvanları, kırmızı et, fındık, kabak çekirdeği, susam, fasulye ve mercimektir (2).

PREBİYOTİKLER, PROBİYOTİKLER

Prebiyotikler, kolon bakterilerinin aktivitesini arttıran fermente, sindirilemeyen karbonhidratlardır. Bir disakkarit, laktuloz, inulin, oligosakkaritler (maltoz, soya, ksiloz), oligofruktoz ve galaktooligosakkaritler (baklagiller) ana prebiyotik kaynaklarıdır. Fruktooligosakkaritlerin ana diyet kaynakları buğday, soğan, muz ve sarımsaktır. Diğer kaynaklar

pırasa, kuşkonmaz, bezelyedir. 4-10 g/gün fruktooligosakkarit bifidojenik etki gösterir (24).

Probiyotikler, yeterli miktarda alındığında konakçının sağlığını olumlu etkileyebilecek canlı mikroorganizmalar olarak tanımlanmıştır (25). Bu mikroorganizmaların patojenlerle rekabet ederek, epitel hücre stabilitesi sağlayarak ve bağışıklık sistemi üzerinde düzenleyici etkiler göstererek sağlığa faydalı etkiler sağladığı bilinmektedir. Serbest bırakılan metabolitleri, üretilen molekülleri ve hücre yapısı bileşenleri ile immünomodülatör, antiinflamatuar, anti-mikrobiyal, antioksidan etkiler sağlarlar (26). Probiyotiklerin besinsel kaynakları, laktobasiller, bifidobakteriler, enterokok, streptococcus kullanılarak fermente edilmiş yoğurtlar, peynir, turşu, şarap ve kefir (24).

Probiyotiklerin ana etkileri patojenlerle savaşmak, bağışıklık sistemini güçlendirmek, bağırsak epitel bariyerini korumak ve iyileştirmektir. Probiyotikler, ürettikleri moleküller ile doğrudan bağırsaklarla etkileşime girerek veya hücre oluşturma bileşenlerini kullanarak bağışıklık sistemini düzenleyebilir (26). Peptitoglikan, lipopolisakkarit, teikosik asit, lipoteikoik asit, bakteriyel DNA, ekzopolisakkarit ve flagella gibi mikropla ilişkili moleküler yapılar (MAMP), bağışıklık sistemindeki bu yapıları tanıyan reseptörlerle etkileşime girerek doğal ve edinilmiş bağışıklık sistemini aktive eder (27).

SONUÇ

Karantina yaşantısı bireylerin duygu durumlarında ve fiziksel aktivite düzeylerinde birtakım değişikliklere neden olur. Yaşanılan fiziksel ve psikolojik durum duygu durumunun ve beslenme davranışlarının değişmesine neden olur. Duygusal açlık yaşayan insanlarda vücut ağırlığında artış kaçınılmazdır. Bu dönemde önemli olan değişen duygu durumuna bağlı oluşabilecek yanlış yeme davranışlarının önüne geçmek, vücut ağırlık kontrolünü sağlamak ve bağışıklık sistemini güçlü tutmaktır. Bu amaçla uyulması gereken beslenme önerileri aşağıda özetlenmiştir.

- Karantina döneminde azalan fiziksel aktivite ile birlikte hazır besinlerin ve karbonhidrat içeriği yüksek ürünlerin fazla tüketimi, vücut ağırlı-

ğında artışa neden olabilir. Enerji içeriği yüksek olan gıdalardan uzak durulmalıdır.

- Çeşitli besinler, besin öğeleri ve besin bileşiklerinin bireylerin yeme davranışlarını etkilediği bilinmektedir. Zeytinyağı, balık, meyve, sebze, fındık, baklagiller, kümes hayvanlarının eti, süt ve işlenmemiş et gibi birçok sağlıklı gıdanın depresyon riski ile ters ilişkili olduğu buna karşılık, şekerli içecekler, rafine gıdalar, kızarmış yiyecekler, işlenmiş et, rafine tahıllar ve yağ oranı yüksek gıdalar, bisküvi, meze ve hamur işi tüketimini kapsayan sağlıksız batılı beslenme alışkanlıklarının artmış depresyon riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.
- Bağışıklık sistemi üzerinde olumlu etkisi olduğu bilinen antioksidan vitaminler (A, C, E vitamini), D vitamini, omega-3, çinko ve pre/probiyotik tüketimine günlük beslenmede önem verilmelidir.
- Akdeniz diyetinin temelini oluşturan meyve, sebze ve tam tahıllı ürünlerden zengin, doymuş yağ içeriği düşük beslenme biçiminin en uygun beslenme modeli olduğu söylenebilir.
- Düzenli yapılan egzersizin bağışıklık sistemi üzerindeki olumlu etkisi düşünüldüğünde, karantina döneminde ev içinde yapılabilecek egzersizlerle fiziksel aktivite düzeyi artırılmaya çalışılmalıdır.
- Alkol ve sigara gibi zararlı alışkanlıklardan uzak durulmalı, uyku düzenine dikkat edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Rismanbaf A. Potential treatments for COVID-19; a narrative literature review. Arch Acad Emerg Med. 2020;8(1):e29.
2. Muscogiuri G, Barrea L, Savastano S, Colao A. Nutritional recommendations for CoVID-19 quarantine Eur J Clin Nutr. 2020 Apr 14.
3. Júnior Borges do Nascimento I, Cacic N, Abdulazeem HM, Caspar von Groote T, Jayarajah U, Weerasekara I, et al. Novel coronavirus infection (COVID-19) in Humans: A scoping review and meta-analysis. J Clin Med. 2020 Mar 30;9(4):E941.
4. Emami A, Javanmardi F, Pirbonyeh N, Akbari A. Prevalence of underlying diseases in hospitalized patients with COVID-19: a Systematic Review and Meta Analysis. Arch Acad Emerg Med. 2020; 8(1):e35.

5. Oliveira TC, Abranches MV, Lana RM. Food (in) security in Brazil in the context of the SARS-CoV-2 pandemic. *Cad Saúde Pública*. 2020;36(4):e00055220.
6. Cintoni M, Rinninella E, Annetta MG, Mele MC. Nutritional management in hospital setting during SARS-CoV-2 pandemic: a real-life experience. *Eur J Clin Nutr*. 2020 Apr 6.
7. Ahmadpoor P, Rostaing L. Why the immune system fails to mount an adaptive immune response to a Covid -19 infection. *Transpl Int*. 2020 Apr 1.
8. Moynihan AB, van Tilburg WA, Igou ER, Wisman A, Donnelly AE, Mulcaire JB. Eaten up by boredom: consuming food to escape awareness of the bored self. *Front Psychol*. 2015 Apr 1;6:369.
9. Serin Y, Şanlıer N. Duygusal yeme, besin alımını etkileyen faktörler ve temel hemşirelik yaklaşımları. *J Psychiatric Nurs*. 2018;9(2):135-146
10. Evers C, Adriaanse M, TD de Ridder D, de Witt Huberts JC. Good Mood Food. Positive emotion as a neglected trigger for food intake. *Appetite*. 2013 Sep;68:1-7.
11. Özenoğlu A. Duygu durumu, besin ve beslenme ilişkisi. *ACU Sağlık Bil Derg*. 2018; 9(4):357-365.
12. Prasad C. Food, mood and health: A neurobiologic outlook. *Braz J Med Biol Res*. 1998 Dec;31(12):1517-1527.
13. Hopf SM. You are what you eat: How food affects your mood. *Dartmouth Undergraduate Journal of Science* 2013. <http://dujs.dartmouth.edu/2011/02/you-are-what-you-eat-how-food-affects-your-mood/#.V3PaHdKLTIU>.
14. White BA, Horwath CC, Conner TS. Many Apples a Day Keep the Blues Away--Daily experiences of negative and positive affect and food consumption in young adults. *Br J Health Psychol*. 2013 Nov;18(4):782-98.
15. Çetin E. Melatonin ve bağışıklık sistemi. *Erciyes Üniv Vet Fak Derg*. 2005;2(2):119-123.
16. Peuhkuri K, Sihvola N, Korpela R. Diet promotes sleep duration and quality. *Nutr Res*. 2012;32(5):309-319.
17. Makino S, Ikegami S, Kume A, Horiuchi H, Sasaki H, Orii N. Reducing the risk of infection in the elderly by dietary intake of yoghurt fermented with *Lactobacillus delbrueckii ssp. bulgaricus* OLL1073R-1. *Br J Nutr*. 2010;104(7):998-1006.
18. Baysal A. (2018), Beslenme. 18. Baskı. Ankara Hatiboğlu Yayınevi:Ankara.
19. Koyu EB, Büyüktuncer Z. Depresyon ve D vitamini. *Bes Diy Derg*. 2015;43(1):160-166.
20. Thurnham DI. Micronutrients and immune function: some recent developments. *J Clin Pathol*. 1997;50:887-891.
21. Chandra RK. Effect of vitamin and trace-element supplementation on immune responses and infection in elderly subjects. *Lancet*. 1992;340(8828):1124-1127.
22. Arslan M. D vitamini ile kronik obstrüktif akciğer hastalığı ilişkisi. *Sağlık Akademisi Kastamonu* 2020;5(2):94-114.
23. Bekmez M. (2013). *Alt solunum yolu enfeksiyonlarında d vitamininin immun sistem ve inflamasyondaki rolünün prokalsitonin ve diğer parametrelerle ilişkisi*. (Tıpta Uzmanlık Tezi) Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Eskişehir.
24. İnanç N, Şahin H, Çiçek B. The impact of Probiotics and prebiotics on Health. *Erciyes Med J*. 2005;27(3):122-127.
25. Liong MT. Safety of probiotics:translocation and infection. *Nutr Rev*. 2008;66(4):192-202.
26. Akpınar DD, Türköz BK. Probiyotik-insan bağışıklık sistemi etkileşimleri. *Food and Health*. 2019;5(4):265-280.
27. Lee I-C, Tomita S, Kleerebezem M, Bron PA. The quest for probiotic effector molecules-Unraveling strain specificity at the molecular level. *Pharmacol Res*. 2003;69(1):61-74.

Dünya’da ve Türkiye’de Nisan Ayı İtibariyle COVID-19 Salgın Verilerinin İstatistiksel Değerlendirilmesi

Statistical Evaluation of the COVID-19 Outbreak Data as of April Around the World and in Turkey

Öz

2019 yılı sonunda Çin de başlayan COVID-19 enfeksiyonu resmi kayıtlara göre 10 Nisan itibariyle 185 ülkede görülen bir pandemi durumundadır. Hastalığın resmi bir tedavisi bulunmadığından, daha önce vakaların görüldüğü ülkelerin bilgilerinden yararlanılmaktadır. 10 Mart 2020 tarihinde Türkiye’de ilk vaka kayıt altına alınmıştır. Önceki ülkelerdeki vaka durumunun seyrinden hareketle alınacak tedbirler ve uygulamalara karar verilmektedir. Şu ana kadar birçok resmi kaynak veri kaydını düzenli olarak yapmaktadır. Elde edilen bu verilerden hareketle ülkemizdeki durumun ortaya konması yapılacak çalışmalara ışık tutacaktır. Bu çalışmada Türkiye ve 22 farklı ülke çeşitli istatistikler bakımından karşılaştırılmıştır. Çalışmanın devamında ülkemizdeki seyrin durumunu tahmin etmek için büyüme eğrileri ve zaman serisi analizinden faydalanılmıştır. İlk bir aylık verilerden hareketle elde edilen tahminler sonucunda toplam vaka sayısının ve toplam ölüm sayısının öngörülmesinde Üstel düzleştirme (Box-Cox) yönteminin kullanılmasının uygun olacağı belirlenmiştir.

Anahtar Sözcükler: COVID-19; istatistiksel analiz; hastalık seyrinin modellenmesi; zaman serisi analizi; büyüme eğrileri

Abstract

The COVID-19 infection, which started in China at the end of 2019, is a pandemic seen in 185 countries as of April 10, according to official records. Since there is no official treatment for the disease, the information of the countries where the cases have been seen is used. In Turkey on March 10, 2020, the first case was taken under record. Measures and practices to be taken from the course of the case in previous countries are decided. So far, many official sources record data regularly. Based on these data obtained, revealing the situation in our country will shed light on the studies to be carried out. This study compared 22 different countries to Turkey and various statistics. In the continuation of the study, growth curves and time series analysis were used to estimate the course of our country. As a result of the estimations obtained from the data of the first month, it was determined that the exponential smoothing (Box-Cox) method would be appropriate to predict the total number of cases and the total number of deaths.

Keywords: COVID-19; statistical analysis; modelling of the disease course; time series analysis; growth curves

**Barış Ergül¹, Arzu Altın Yavuz¹,
Ebru Gündoğan Aşık²,
Bahadır Kalay¹**

¹ Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
Fen-Edebiyat Fakültesi İstatistik
Bölümü

² Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen
Fakültesi İstatistik ve Bilgisayar
Bilimleri Bölümü

Geliş/Received : 13.04.2020
Kabul/Accepted : 19.04.2020

DOI: 10.21673/anadoluklin.719629

Yazışma yazarı/Corresponding author

Barış Ergül

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Fen-
Edebiyat Fakültesi İstatistik Bölümü
E-posta: bergul@ogu.edu.tr

ORCID

Barış Ergül: 0000-0002-1811-5143
Arzu Altın Yavuz: 0000-0002-3277-740X
Ebru Gündoğan Aşık: 0000-0002-9910-6555
Bahadır Kalay: 0000-0003-4473-1529

GİRİŞ

2019 yılı Aralık ayında Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıkan yeni koronavirüs (2019-nCoV) enfeksiyonu şu ana kadar tüm dünya geneline yayılmış bir salgın boyutundadır. 2019-nCoV a bağlı olarak salgının görüldüğü ülke sayısı resmi olarak 191'dir. 10 Nisan 2020 tarihine kadar 185 ülkede görülen toplam vaka sayısı 1.754.457'dir. Bu nedenle tüm dünyada gündemin ilk sırasında yer alan sorundur (1).

Erken dönemde yapılan çalışmalarda virüsün yerel bir balık veya vahşi hayvan pazarındaki temas kaynaklandığı rapor edilmiştir. Ancak ilerleyen çalışmalar hayvandan insana değil, insandan insana doğrudan veya damlacıklar aracılığı ile bulaşan bir virüs olduğunu ortaya koymuştur (2, 3, 4, 5, 6). Yapılan yeni bir çalışmayla COVID-19 vakalarının artmasında en büyük enfekte yolunun hastaneye bağlı olarak ortaya çıktığı tespit edilmiştir. Bu çalışmaya göre hastaların %40 ına yakınının hastaneye bağlı virüsle enfekte olduğu belirlenmiştir (3).

Küresel salgının olumsuz etkileri sağlık alanından başlayarak, ekonomi, sosyoloji, psikoloji, eğitim gibi birçok alanda görülmektedir. Her geçen gün bu olumsuz etkinin boyutları artmakta ve endişe vermektedir. 2019-nCoV virüsünün neden olduğu enfeksiyonun bulaşma ve yayılma hızı dünya tarihinde görülmüş diğer viral enfeksiyonlara göre oldukça hızlıdır. Bu nedenle 2019-nCoV virüsünün neden olduğu enfeksiyon hakkında yapılan araştırma ve çalışmalar oldukça hızlı ve yoğundur. İnternet ortamında yer alan bilgi amaçlı birçok sitenin ve veri tabanının oluşturulması hastalık hakkında bilgi edinmeye yardımcı olmaktadır. Veri paylaşımı yapılan bu sitelerde özet istatistiklere ve grafiklere yer verilmektedir. Sadece var olan durumun ortaya konulduğu bu veri kaynaklarından yararlanarak daha ileri istatistiksel analizlerin yapılması gereklidir. Diğer birçok bulaşıcı hastalığa bağlı salgınlara benzer olarak yeni COVID-19 enfeksiyonunu kontrol etme başarısı, özellikle erken dönemde, oldukça sınırlı verilerle anlamlı bilgileri ortaya koymaya dayalıdır. Bunun için vakaların doğru bir şekilde izlenmesi, her gelen yeni veriyle gelecek tahminin güvenilirliğinin artırılması gerekmektedir. Çin anakarasındaki ilk 68 günlük veriden hareketle koronavirüs

vakalarının artışı için üstel büyüme eğrisine dayalı bir tahmin modeli önerilmiştir (7). Benzer olarak, COVID-19 virüsünün yayılım hızına ilişkin bir çalışma yapılmıştır. İstatistiksel yöntem olarak üstel büyüme eğrisi kullanılan çalışmada DSÖ'nün 1.95 olarak açıkladığı yeniden üreme ortalamasının 2.67 ile 3.58 arasında değer olduğu tahmin edilmiştir (8). Çin'de bitme aşamasına gelen COVID-19 virüsüne bağlı salgın verilerini lojistik büyüme, genelleştirilmiş lojistik büyüme, genelleştirilmiş büyüme ve genelleştirilmiş Richards modeline göre incelendiği başka bir çalışmanın devamında Çin'deki salgın verilerinden hareketle elde edilen modelin parametrelerini güncelleyerek Japonya, Güney Kore, İran, İtalya ve tüm Avrupa için çeşitli senaryolar üzerinden toplam vaka sayısı tahminlerinde bulunmuşlardır (9). COVID-19 virüsüne yakalanmış hasta sayısının toplamını tahmin etmek amacıyla Boltzmann fonksiyona dayalı bir tahmin yaklaşımı geliştirilmiştir (10). Bir diğer çalışmada, 11 Ocak-27 Şubat arasında Çin'de görülen vakalardan hareketle, vaka artış sayısını modellemek için zaman serisi analizine dayalı yapay zeka uygulaması gerçekleştirilmiştir (11). Çin'in Wuhan eyaletinde kayıt altına alınmış toplam COVID-19 vaka sayılarını kullanarak genelleştirilmiş lojistik büyüme modeli, Richards büyüme modeli ve bir alt-salgın dalga modeline dayanan 5, 10 ve 15 günlük tahminlerde bulunulmuştur (12). Onaylanmış COVID-19 vakalarını tahmin etmek için Üstel düzeltme ailesindeki modellerin kullanışlı olduğu gösterilmiş ve bu modeller yardımıyla ileriye dönük öngörülerde bulunulmuştur (13). Türkiye'deki COVID-19 vakalarının seyrine ilişkin olarak kübik regresyon modelini kullanılmıştır (14).

Bu çalışmada literatürdeki çalışmalardan hareketle ülkemizdeki durum, an itibarıyla elde edilen veriler doğrultusunda ortaya konmaya çalışılmıştır. Ayrıca tüm dünyada vaka sayısı bakımından üst sıralarda yer alan 22 ülke ile karşılaştırmalı olarak enfeksiyon etkileri ve süreci hakkında genel yapıyı özetleyen istatistiki bilgiler sunulmuştur. Çalışmada Türkiye verileri ile farklı zaman serisi modelleri kullanılarak gelecekteki sürece ilişkin toplam pozitif enfekte sayısı ve toplam ölü sayısı öngörülme çalışılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada Türkiye ve COVID-19 vaka sayısı bakımından üst sıralarda yer alan 22 ülke göz önünde bulundurulmuştur. Bu ülkelerdeki salgının seyri Türkiye ile karşılaştırmalı olarak incelenmiştir. Daha sonra uygun model ile tahminlerde bulunulmuştur.

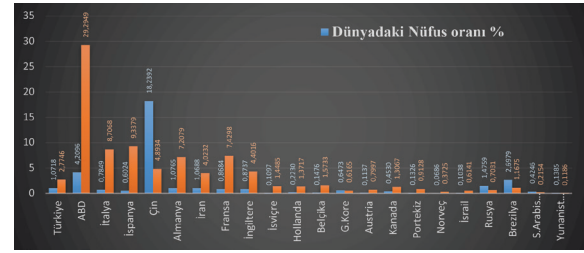
COVID-19 enfeksiyonuna ait çeşitli ölçütlerin değerlendirilmesi amacıyla 10 Nisan 2020 tarihine kadar olan veriler kullanılmıştır. Çalışmada Türkiye ile birlikte ABD, İtalya, İspanya, Çin, Almanya, İran, Fransa, İngiltere, İsviçre, Hollanda, Belçika, Güney Kore, Avusturya, Kanada, Portekiz, Norveç, İsrail, Rusya, Brezilya, Suudi Arabistan, Yunanistan'daki durum ele alınmıştır. Bu ülkelerdeki vaka sayıları 10 Mart 2020 itibariye, Türkiye (47.029), ABD (496.535), İtalya (147.577), İspanya (158.273), Çin (82.941), Almanya (122.171), İran (68.192), Fransa (125.931), İngiltere (74.605), İsviçre (24.551), Hollanda (23.249), Belçika (26.667), Güney Kore (10.450), Avusturya (13.555), Kanada (22.148), Portekiz (15.472), Norveç (6.314), İsrail (10.408), Rusya (11.917), Brezilya (19.789), Suudi Arabistan (3.651), Yunanistan (2.011) şeklindedir. Çin için ilk vaka kayıt tarihi 1 Aralık 2019 olmasına rağmen, 20 Ocak 2020 tarihine kadar kayıtlar düzenli olarak tutulmamıştır (14). 22 Ocak 2020 tarihinden sonra düzenli olarak bildirilen kayıtlar analize dahil edilmiştir. Diğer ülkeler için ilk kayıt gününden itibaren elde edilen veriler kullanılmıştır. İlerleyen kısımda tanımlanan bazı göstergelere göre ülkeler karşılaştırılmış ve Türkiye'nin varolan süreçteki durumu ortaya konmaya çalışılmıştır. COVID-19 vaka durumuna ilişkin göstergeler ve ülkelere ait bazı tanımlayıcı istatistiksel bilgiler web siteleri verilen veri tabanlarından elde edilmiştir.

İstatistiksel analiz

Çalışmanın istatistiksel olarak değerlendirilebilmesi için yeterli veri sayısının ortaya çıkması beklenmiş ve ilk 30 günü tamamlayan ülkeler için web ortamından günlük veriler elde edilmiştir (29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36). Bu verilerden hareketle pandemiyi ülkeler bazında seyrini tespit etmek amacıyla

la aşağıdaki ölçütler hesaplanmış ve karşılaştırmalı olarak grafikleri verilmiştir.

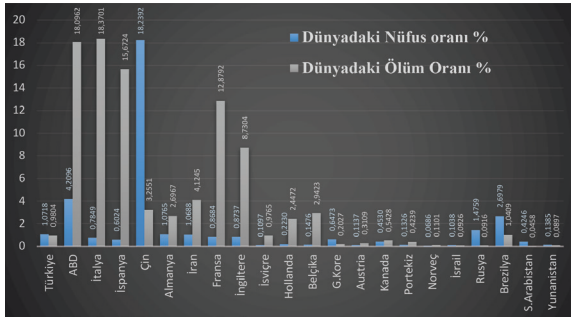
Çalışmada temel olarak ele alınan değerlendirme ölçütleri toplam pozitif vaka sayısı, toplam ölen hasta sayısı, günlük enfekte olan hasta sayısıdır. Tek başına bu göstergelerden hareketle ülkelerin karşılaştırılması geçerli ve güvenilir sonuçlar vermeyecektir. Her ülkenin yapısı diğerinden farklı olduğu için ülkeleri homojen olarak ele almak elde edilecek sonuçların yanıltıcı olmasına neden olacaktır. Bu nedenle bu ölçütlerden hareketle, ülkelerin değerlendirilmesini kolaylaştırılacak aşağıdaki tablolar oluşturulmuştur.



Şekil 1. Ülkelerin dünya nüfusu içerisindeki ve dünyadaki toplam enfekte hasta sayısı içerisindeki oranlarına ait grafik.

ABD dünya nüfusunun % 4,21 ine sahipken dünyadaki toplam vaka sayısının %29,30 ü ABD de görülmüştür. Dünya üzerindeki sosyolojik farklılıklar göz önünde bulundurulmadığında sıradan bir insanın ABD yaklaşık 7 kat daha fazla COVID-19 vakası olma ihtimali bulunduğunu göstermektedir. Benzer şekilde, İspanya incelendiğinde dünya nüfusunun yaklaşık % 0,6 sına sahiptir. Ancak sosyolojik yapı göz ardı edilerek, COVID-19 vaka sayısına bakıldığında dünyadaki toplam vaka sayısının %9,33 ü İspanya'da gözlemlenmiştir. İspanya'da COVID-19 vakası olma ihtimalinin 16 kat, İtalya'da ise 11,15 kat olduğu görülmektedir. Türkiye için bu durum 2,58 olarak hesaplanmıştır. Çin dünya nüfusunun %18,24 üne sahipken dünyadaki toplam vaka sayısının %4,89 u Çin de görülmüştür. Kayıtlı verilerden hareketle dünya üzerindeki sıradan bir insandan yaklaşık 3,8 kat daha az etkilendiği düşünülebilir. Ancak Çin anakarasındaki ilk vakaların kayıt altına alınmadığı, kaydedilen verilerin çeşitli sorunlar içermesi nedeniyle bu oranı yorumlamanın doğru olmadığı düşünülmektedir.

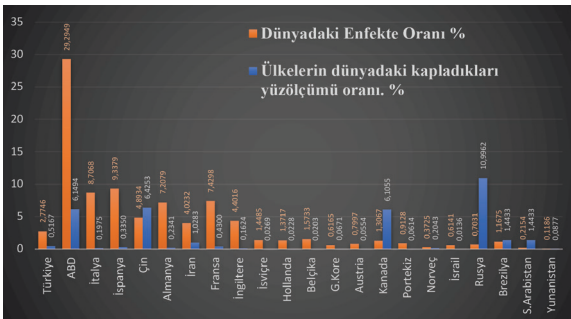
Dünyadaki nüfus dağılımına göre vaka oranı incelendiğinde İspanya'nın en üstte yer aldığı tespit



Şekil 2. Ülkelerin dünya nüfusu içerisindeki ve toplam ölen vaka sayısı içerisindeki oranlarına ait grafik.

edilmiştir. İkinci sırada İtalya yer almaktadır. Türkiye ise şu anda oldukça iyi bir sırada bulunmaktadır.

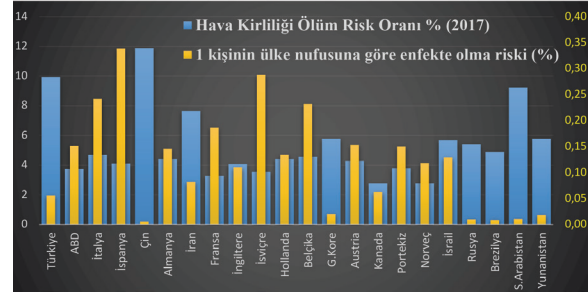
Şekil 2 incelendiğinde, İtalya dünya nüfusunun %0,79 unu barındırırken, dünyadaki COVID-19 hastalığı nedeniyle ölen kişi sayısının %18,37 sine sahiptir. Dünya üzerindeki sıradan bir insandan yaklaşık 23,55 kat daha fazla etkilenmektedir. Bu durum İtalya'nın nüfusunun yaşlı olmasından ve gerekli tedbirleri almada geç kalmasından kaynaklanmaktadır. Bu durum İspanya yaklaşık 26 kat, Fransa 15 kat İngiltere 10 kat ABD 4,3kat etkilenirken Türkiye Dünya ortalamasındadır. Çin dünya nüfusunun %18,24 üne sahipken dünyadaki toplam ölüm sayısının %6,27 si Çin de görülmüştür. Ancak bu durum Çin verilerindeki belirsizlik ve kayıp gözlemlerden kaynaklı olabilir. Şekil 2 genel olarak değerlendirildiğinde, İspanya'nın ölüm vakası bakımından en çok etkilenen ülke olduğu, Türkiye'nin ise dünya ortalamasında kaldığı gözlemlenmiştir.



Şekil 3. Ülkelerin yüzölçümlerine göre dünyada kapladıkları alan oranı ile dünyadaki toplam enfekte hasta sayısı içerisindeki oranlarına ait grafik (kara sınırları baz alınmıştır.)

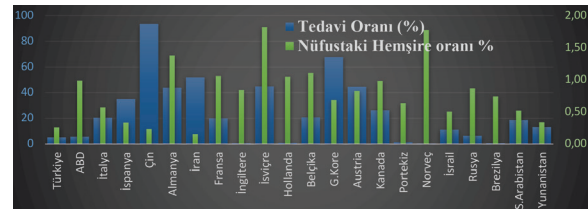
İsviçre dünyadaki toplam enfekte hasta sayısı sayısının %1,44 üne sahipken, yüzölçümü bakımından dünyadaki karasal alanın %0,067 sine sahiptir. Bu nedenle daha geniş coğrafi bir alana sahip ül-

kelere oranla daha fazla enfekte insan sayısına sahiptir. Benzer şekilde Belçika'da çok küçük bir ülke olduğundan enfekte insan sayısı daha geniş coğrafi yapıya sahip ülkelere göre fazladır.



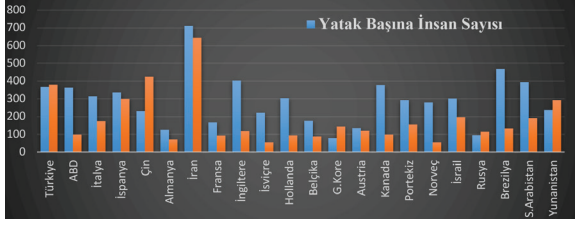
Şekil 4. Ülkelerin hava kirliliğinden ölme riski ile bir kişinin o ülkedeki enfekte olma riski arasındaki ilişki.

Bilindiği gibi COVID-19 vakalarında akciğer yetmezliğine bağlı olarak gelişen semptomlar kişilerin ölümüne neden olmaktadır. Akciğer hastalıklarına en önemli etkenlerden biri hava kalitesidir. Hava kirliliği yüksek olan yerlerde akciğer hastalıkları görülme olasılığı yüksektir. Buradan hareketle ülkelerin hava kirliliğine bağlı ölüm riskleri ile COVID-19 vakası olma riski arasındaki ilişki Şekil 4'te verilmiştir. ABD, İtalya, İspanya, Almanya, Fransa, İsviçre, Hollanda, Belçika, Avusturya, Portekiz ve Norveç'te hava kirliliğinden ölme riskine göre COVID-19 vakası olma riski daha yüksektir. Ancak ülkemizdeki hava kirliliği riski Çin'den sonra ikinci sırada yer almaktadır. Bu durum önümüzdeki günlerde vaka sayısının artmasına neden olabilecektir.



Şekil 5. Ülkelerin enfekte tedavi oranları ile nüfustaki hemşire oranı arasındaki ilişkiye ait grafik

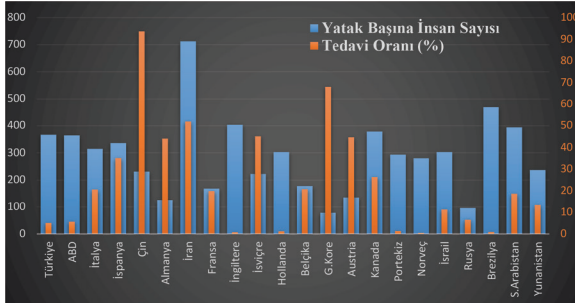
Nüfustaki hemşire sayısının toplam nüfusa oranı, nüfustaki hemşire oranı olarak tanımlanmıştır. Bu oran sağlık çalışanlarının toplum içerisindeki oranının bir göstergesidir. Bu oranın yüksek olması hastayla ilgilecek yeterli sayıda personelin varlığına işaret etmektedir. Almanya, Fransa, İsviçre ve Norveç'te toplum içerisindeki hemşire oranı



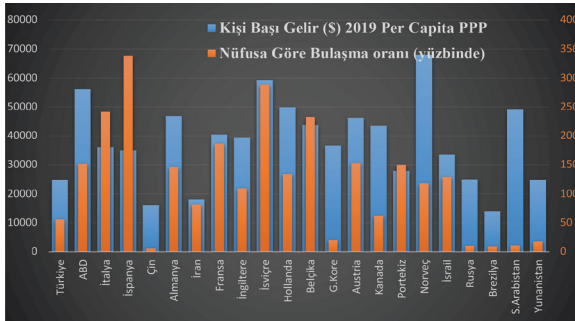
Şekil 6. Ülkelerin yatak başına ve sağlık çalışanı başına düşen insan sayıları için grafik

oldukça yüksektir. İspanya, Çin, İnan, Güney Kore ve Avusturya toplum içerisindeki hemşire sayısına oranla çok daha fazla hastanın tedavi edildiği ülkeler olmuştur. Bu durumun nedeni hastane dışı tedbirlerin daha sert alınmasıyla hasta dönüşümünün sağlıklı bir şekilde sağlanması olabilir.

Yatak başına insan sayısı ve hemşire başına insan sayısı tablosu incelendiğinde, Almanya Fransa, Güney Kore, Avusturya ve Rusya'da durumun oldukça iyi olduğu görülmektedir. Yatak ve hemşire başına düşen insan sayısı bakımından İnan'da yaklaşık olarak 700 kişiye bir yatak ve hemşire düşmektedir. Türkiye, ABD, İtalya ve İspanya ile yatak başına düşen insan sayısı bakımından benzerlik göstermesine rağmen, hemşire başına düşen insan sayısı bu ülkelerden fazladır.

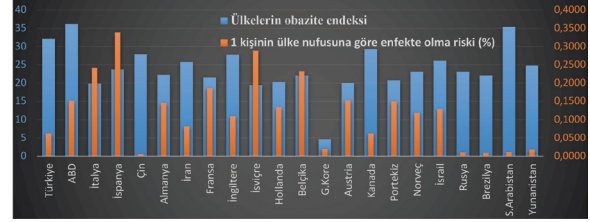


Şekil 7. Ülkelerin yatak başına düşen insan sayısı ile tedavi oranı



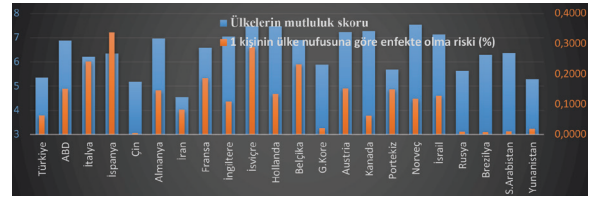
Şekil 8. Nüfusa göre bulaşma oranının ülkelerin kişi başına gelirleri ile ilişkisine ait grafik

Şekil 8'de ülkelerin kişi başına gelirleri ile ülkedeki virüs bulaşma oranlarına ait bilgiler yer almaktadır. Bu grafikten kişi başına geliri yüksek olan ülkelerde virüsün nüfusa göre bulaşma oranının yüksek olduğu görülmektedir.



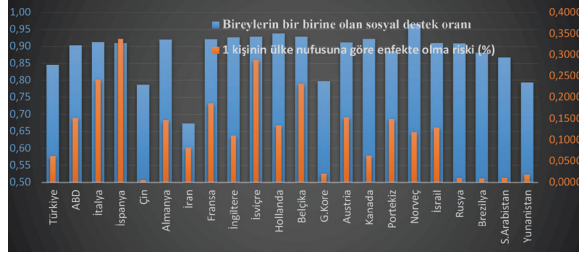
Şekil 9. Obezite endeksi ile bir kişinin enfekte olma riskine ait ilişki grafiği

COVID-19 vakalarında önemli olan bir unsurda kronik hastalık öyküsüdür. COVID-19 vakası eğer başka kronik hastalıklara sahipse iyileşme sürecini daha zor atlattır. Benzer şekilde ülke boyutunda da ne kadar fazla kronik hasta varsa ortaya çıkacak COVID-19 vaka sayısı artacaktır. Şekil 9'da ABD'nin obezite oranının çok yüksek olduğu görülmektedir. ABD de 100 kişiden 37 si obez olarak nitelendirilmektedir. Obezite indeksine göre ülkemiz 3'üncü sırada yer almaktadır. Güney Kore'nin COVID-19 vakalarındaki başarısı ülkedeki beslenme alışkanlıkları ile yakından ilgili olarak değerlendirilmiştir. Çünkü ülkedeki obezite oranı %4 iken bir kişinin COVID-19 olma ihtimali 0,02'dir. Obezite endeksi yüksek olan ülkelerde COVID-19'un seyrinin oldukça yüksek olacağı görülmektedir.



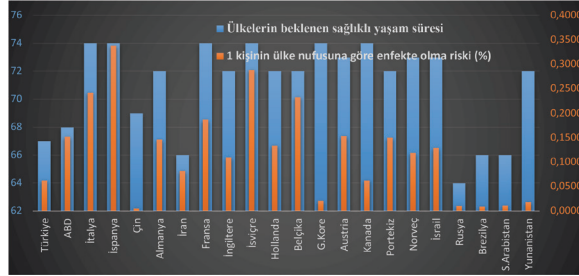
Şekil 10. Ülkelerin mutluluk skoru ile bir kişinin enfekte olma riskine ait ilişki grafiği

Mutluluk endeksi kişilerin sosyal ilişkileri ile ilişkilendirilecek olursa, mutluluk düzeyi yüksek olan ülkelerde enfekte olma riskinin yüksek olduğu görülmektedir. COVID-19 süreci bakımında önde olan İtalya ve İspanya incelendiğinde, sosyal hayatın virüsün bulaşma riskini arttıracakı düşünülmektedir.



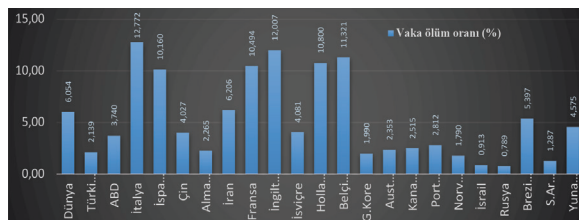
Şekil 11. Bireylerin birbirine sosyal destek oranı ile bir kişinin enfekte olma riskine ait ilişki grafiği

Benzer olarak, Şekil 11 incelendiğinde, ülkelerdeki bir bireyin COVID-19 olma riskinin en yüksek olduğu ülke İspanya'dır. Bunu İsviçre ve İtalya izlemektedir. Bu ülkeler gözönünde bulundurulduğunda, bireylerin birbirine sosyal olarak destek olması konusunda oldukça üst sıralarda yer aldığı görülmektedir. Sosyal hayattan izole olamamanın COVID-19'un yayılma riskini arttıran bir durum olduğunun bir göstergesidir.



Şekil 12. Ülkelere göre beklenen sağlıklı yaşam süresi ile bir kişinin enfekte olma riskine ait ilişkiye ait grafik

Bireylerin sağlık yaşam süresinin yüksek olduğu ülkeler incelendiğinde, İtalya, İspanya, Fransa, İsviçre, Güney Kore ve Kanada'nın benzer olduğu görülmektedir. Bu ülkeler arasında Güney Kore, obezite indeksinin de düşüklüğü nedeniyle COVID-19 vakası olma riski en düşük ülkedir. Türkiye ise beklenen sağlıklı yaşam süresi bakımından ABD ve İran arasında yer almaktadır. Bu ülkelerdeki hastalık seyri yüzünden daha dikkatli kararlar alınması gerekebilir.

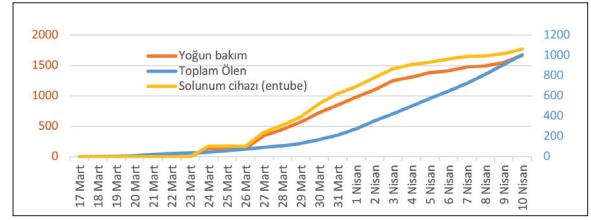


Şekil 13. Ülkelerin vaka ölüm oranları

Çalışmanın devamında Şekil 13'te ülkelerin vaka ölüm oranı verilmiştir.

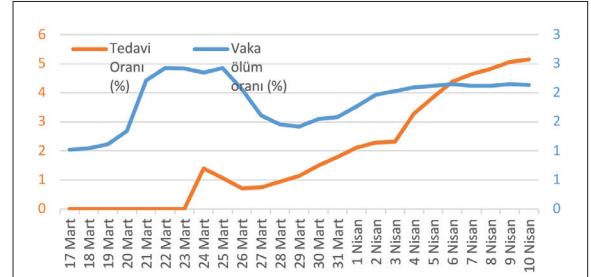
Şekil 13 incelendiğinde vaka ölüm oranı en yüksek olan ülke İtalya, İngiltere, Belçika, Hollanda, Fransa ve İspanya şeklinde sıralanmaktadır. Türkiye ise vaka ölüm oranı bakımından Güney Kore'den biraz üst düzeydedir.

Çalışmanın bu kısmında Türkiye'ye ait COVID-19 vakalarına ilişkin bazı istatistiklere yer verilmiştir.



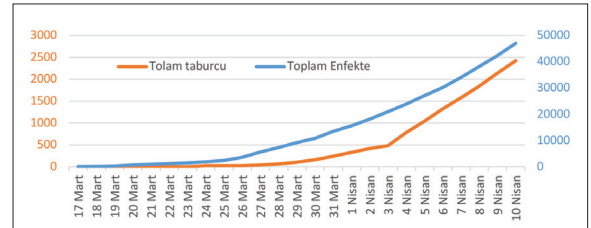
Şekil 14. Türkiye'deki vakaların durumu

17 Mart-10 Nisan 2020 tarihleri arasında hastanede tedavi altına alınan COVID-19 vakalarının hastalık seyrine göre değişimi Şekil 14'te verilmiştir.



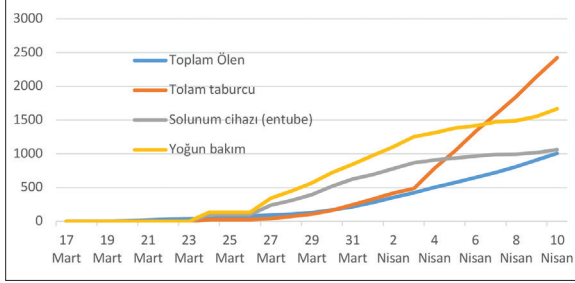
Şekil 15. Türkiye'deki vakaların tedavi ve ölüm durumu

Benzer şekilde 17 Mart-10 Nisan 2020 tarihleri arasında COVID-19 vakalarının ölüm ve tedavi yüzdelere ilişkin süreç Şekil 15'te verilmiştir. Buna göre, 6 Nisan'a kadar her iki durumun artan bir seyir izlediği, ancak bu tarihten sonra tedavi oranının artmakta olduğu, ölüm oranının ise sabit bir seyrinde devam ettiği görülmektedir. Türkiye açısından bu sonuç oldukça umut vericidir.



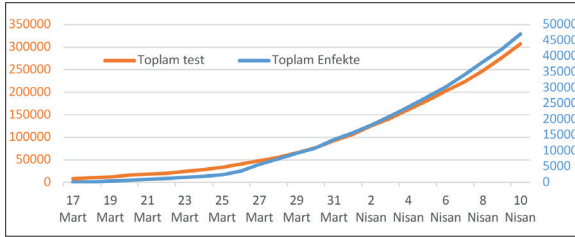
Şekil 16. Türkiye'deki vakaların taburcu ve enfekte durumu

Şekil 16'da 17 Mart-10 Nisan tarihleri arasında tedavi görüp taburcu olan ve enfekte olan kişilerin seyri verilmiştir. Her ikisi de benzer paralellikte seyretmektedir. Bu nedenle yeni gelen ve taburcu olan vakalar bu şekilde devam ederse sağlık sistemine yeni yük oluşturmayacaktır.



Şekil 17. Türkiye'deki vakaların durumu

Şekil 17 incelendiğinde, 3 Nisan tarihinden sonra taburcu edilen vaka sayısının hız kazandığı, toplam ölen, solunum cihazına bağlı veya yoğun bakım hastası olanların ise benzer bir seyir izlediği görülmektedir. 10 Mart 2020 itibariyle ülkemizde görülen COVID-19 vakalarının taburcu seyrinin tedavi sürecinin uzunluğu nedeniyle daha önceki dönemde toplam ölen kişi sayısı ile paralel gittiği görülmektedir.



Şekil 18. Türkiye'deki toplam test sayısı ve toplam enfekte durumu

Son olarak Şekil 18'de 17 Mart-10 Nisan tarihleri arasında yapılan test sayısı ve toplam enfekte hasta sayısına ait grafik verilmiştir. Yapılan test sayısı arttıkça, COVID-19 vakalarının tespiti artacaktır. Şu an yapılan testlerin %15,1'inde vakaların pozitif olduğu tespit edilmektedir.

Türkiye'de Gelecek Dönemde Karşılaşılabilecek Yeni ve Toplam Vaka Sayılarının Öngörüsü

Çalışmanın bu kısmında literatürde COVID-19 vakalarının seyrini modellemek için kullanılan büyüme eğrileri ve zaman serisi modelleri ile toplam

vaka sayısı öngörülme çalışılmıştır. Öncelikle literatür incelendiğinde erken dönem verilerinin az olması nedeniyle büyüme eğrilerinin kullanıldığı, artan veri ile beraber elde edilen bilginin gücünden hareketle zaman serisi analizi yapıldığı görülmektedir. İlk 30 günlük süreç beklenerek yapılan bu çalışmada her iki yöntemin ele alınmasındaki temel dayanak budur. Kurulan modellerin farklı parametre sayısı içermesi nedeniyle modellerin uyum iyiliğinin kıyaslanmasında AIC (Akaike Bilgi Kriteri) kullanılmıştır. Öncelikle büyüme eğrileri ve basit zaman serisi analizi olan Üstel düzeltme yöntemi hakkında kısa bir açıklamaya yer verilmiştir.

Büyüme Eğrileri

COVID-19 ile yapılan modelleme çalışmalarında öncelikle göze çarpan yöntemlerin başında büyüme eğrileri gelmektedir. Mikrobiyologların çalışma alanı olması nedeniyle, virüsün seyrinin modellenmesinde büyüme eğrilerinin yaygın kullanıldığı görülmektedir. Büyüme eğrileri bir bitkinin, bir ortamdaki bakterinin veya virüsün artışını modellemede kullanılmaktadır. Canlılığın büyümesinin ya da virüsün artmasının zamana bağlı olarak ifade edilmesi büyüme olarak adlandırılmaktadır. Büyüme eğrileri ile karmaşık bir yapıya sahip olan büyüme sürecinin tanımlanmasına çalışılmaktadır (15, 28). Büyüme eğrileri için farklı modeller söz konusudur. Üstel, lojistik ve Gompertz büyüme eğrileri yaygın olarak kullanılmaktadır. Şu ana kadar yapılan COVID-19 vakalarının modelleme çalışmalarında üstel ve lojistik büyüme eğrileri ele alınmıştır. Bu çalışmada 3 modelde kullanılmıştır. Kullanılan model tanımları Tablo 1'de verilmiştir. Büyüme eğrilerinin saptanmasında R programından yararlanılmıştır.

Tablo 1. Doğrusal olmayan büyüme eğrileri modelleri

Büyüme Eğrisi Modelleri	Eşitsizlikler
Lojistik	$Y_t = \alpha / (1 + \beta \exp(-kt))$
Gompertz	$Y_t = \alpha \exp(-\beta \exp(-kt))$
Üstel	$Y_t = \alpha \beta^t$

Burada Y_t t zamanındaki büyüklüğü ve α , β ve k modeldeki büyüme eğrisi parametrelerini göstermektedir.

Zaman Serileri Yaklaşımı

Zaman serileri gözlem değerleri, belirli bir zaman içinde sürekli olarak elde ediliyorsa, bu tip serilere sürekli zaman serileri denilmektedir. Eğer gözlem değerleri, sadece belirli zaman aralıklarıyla elde ediliyorsa, bu tipteki serilere kesikli zaman serileri adı verilmektedir (16). Zaman serilerinde periyodik dalgalanmalar bulunmuyorsa bu tür zaman serileri, durağan zaman serileri şeklinde adlandırılır. Zaman serinin bir bölümü diğer bölümüne göre büyük dalgalanmalar gösteren zaman serilerine ise, durağan olmayan zaman serileri adı verilmektedir (17). Zaman serileri; kesikli, doğrusal ve stokastik süreç içeriyorsa, Box-Jenkins modeli olarak adlandırılır. Box-Jenkins modelinde, bağımlı değişken, geçmiş dönem / gecikmeli değerler ve rassal hata terimleri ile açıklanabilir.

Otoregresif (AR-AutoRegressive) modeller, bir zaman serisinin herhangi bir döneminde elde edilen gözlem değerini, aynı serinin ondan önceki belirli sayıda dönemin gözlem değerine ve hata terimine bağlı olarak açıklayan modellerdir. AR(p) modeli aşağıdaki gibi ifade edilir:

$$y_t = \phi_1 y_{t-1} + \phi_2 y_{t-2} + \dots + \phi_p y_{t-p} + \varepsilon_t$$

$$\varepsilon_t \sim N(0, \sigma^2) \quad (1)$$

y_t ; gelecekteki değerleri öngörülme çalışılan bağımlı değişkeni ifade etmektedir. ϕ_1, \dots, ϕ_p ; denkleminin sağ tarafında bağımlı değişken y_t 'nin p. dereceye kadar olan gecikmeli değerleri için parametre kestirim değerlerini ifade eder. ε_t ; normal dağılıma sahip hata terimini ifade eder.

Diğer bir model, hareketli ortalama (MA-Moving Average) modeli, bir zaman serisinin herhangi bir döneminde elde edilen gözlem değeri, aynı dönemin belirli sayıda geçmiş dönemin hata terimlerinin doğrusal bileşimi olarak ifade edildiği modeller olarak ifade edilir. MA(q) modeli aşağıdaki gibi tanımlanmaktadır:

$$y_t = \varepsilon_t + \theta \varepsilon_{t-1} + \dots + \theta \varepsilon_{t-q} \quad \varepsilon_t \sim N(0, \sigma^2) \quad (2)$$

y_t ; gelecekteki değerleri öngörülme çalışılan bağımlı değişkeni ifade etmektedir. θ ; denkleminin sağ tarafında bağımlı değişken y_t 'nin q. dereceye kadar olan gecikmeli değerleri için parametre kes-

tirim değerlerini ifade eder. ε_t ; Normal dağılıma sahip hata terimini ifade eder.

AR ve MA modellerinin karışımı olan Otoregresif Hareketli Ortalama (ARMA AutoRegressive Moving Average) modelleri ilk defa Wold tarafından geliştirilmiştir. ARMA(p,q) modeli ise,

$$y_t = \alpha + \phi_1 y_{t-1} + \phi_2 y_{t-2} + \dots + \phi_p y_{t-p} + \varepsilon_t - \theta_1 \varepsilon_{t-1} - \theta_2 \varepsilon_{t-2} - \dots - \theta_q \varepsilon_{t-q} \quad (3)$$

olarak ifade edilmektedir. AR, MA, ARMA modelleri en genel doğrusal, durağan Box-Jenkins modelleridir (18).

Gelecekte alacağı değerlerin tahmin edilmeye çalışıldığı seri, durağan değilse seriyi durağan hale getirmek için serinin önce logaritması sonra da uygun dereceden farkı alınır. ARMA (p,q) modelinde kullanılan serinin durağan hale getirilmesi için d kez farkı alınarak model, (p,d,q) dereceden Otoregresif Bütünleşik Hareketli Ortalama (ARIMA) biçiminde ifade edilir. Bu model Box-Jenkins modeli olarak da adlandırılır. Box-Jenkins modellerinde amaç; zaman serisine en iyi uyan, en az parametre içeren doğrusal modeli belirlemektir (19). ARIMA modelleri için en önemli aşama p, d ve q değerlerinin bulunması aşamasıdır (20, 21, 22).

Üstel Düzleştirme Teknikleri

Üstel düleştirme teknikleri, temel özellik açısından hareketli ortalama tahmin tekniklerine benzerler. Ancak üstel düleştirme teknikleri, zaman serisinin tüm gözlem değerlerini göz önünde bulundururlar. Düzleştirme katsayısının uzak dönemlere gidildikçe azalarak değer verilmesi yönünden klasik hareketli ortalamalar tekniğinden ayrılırlar (23).

Basit üstel düleştirme tekniği, düleştirme sabiti ($0 < \alpha < 1$) olmak üzere, geçmiş t sayıdaki zaman serisi gözlem değeri Y_1, Y_2, \dots, Y_t olsun. (t + 1) dönemi için tahmin değeri, T_{t+1} aşağıdaki eşitlik ile hesaplanır.

$$T_{t+1} = \alpha Y_t + \alpha(1 - \alpha) Y_{t-1} + \alpha(1 - \alpha)^2 Y_{t-2} + \dots \quad (4)$$

Y_t, Y_{t-1}, Y_{t-2} gözlemlerinin katsayıları giderek azaldığı için yeni zaman serisi gözlemlerine daha çok ağırlık değeri verilmektedir.

Holt Üstel Düzleştirme Tekniği

Holt üstel düzleştirme tekniği, hareketli ortalama ve basit üstel düzeltme tekniklerine göre daha karmaşık bir yapıdadır. Bu teknik, diğer iki teknikten farklı olarak trend unsurunu ele almaktadır. Model kendi içinde iki tane katsayıya sahiptir. Holt üstel düzleştirme tekniği, trende sahip ama mevsimsel dalgalanması olmayan zaman serilerinin tahmininde kullanılmaktadır (22).

Genelleştirilmiş Zaman Serileri

Genelleştirilmiş zaman serileri modelleri, kompleks üstel düzleştirme (Complex Exponential Smoothing-CES) tekniğine dayanır. CES, karmaşık fonksiyonlar teorisini kullanan doğrusal olmayan bir tahmin yöntemidir. Çoğu üstel düzleştirme modelinden farklı olarak, zaman serisi ayrışması gerçekleştirmez, böylece temel ve trend bileşenleri arasındaki keyfi ayrımı önler ve model seçim prosedürünü ortadan kaldırır (24). Basit üstel düzleştirme yönteminden hareketle, gerçek değişkenleri (1), karmaşık değişkenlerle değiştirmek ile CES tekniğine ulaşılır:

$$\hat{y}_{t+1} + i\hat{p}_{t+1} = (\alpha_0 + i\alpha_1)(y_t + ip_t) + (1 - \alpha_0 + i - i\alpha_1)(\hat{y}_t + i\hat{p}_t) \quad (5)$$

Burada, \hat{y}_t ; zaman serisinin kestirim değerini, \hat{p}_t ; bilgi değişkeni kestirim değerini, α_0, α_1 ; üstel düzleştirme parametrelerini belirtmektedir. Bu yöntemin arkasındaki fikir, zaman serilerinde geleneksel temel-trend-mevsimsel ayrışma kullanılarak yakalanamayan bazı tanımlanamayan bileşenler olabileceğidir. Bu nedenle, p_t 'nin bu yararlı bilgileri içerdiği ve öngöründe kullanılabileceğidir. Bununla birlikte, p_t gözlemlenemez, bu yüzden kullanmak için sahte bir değişken tanımlanması gerekir. Düzleştirme yapabilmek için $p_t = \epsilon_t$ varsayılır.

Basit üstel düzleştirme tekniğinde olduğu gibi, zaman serisindeki bağımlılıkların doğrusal olmayan bir yapıya sahip olduğunu ve zaman serisinde açık bir trend bileşeninin bulunmadığını varsayar (25).

Box-Cox Dönüşümlü Üstel Düzleştirme

Box-Cox dönüşümlü üstel düzleştirme, Fourier serisine benzeyen zaman serisi gözlemlerine, Box-

Cox dönüşümü uygulayarak üstel düzleştirme yapmak temeline dayanmaktadır. Box-Cox dönüşümü ile zaman serilerinin durağan olmama sorunu veya otokorelasyon sorununun çözülmesi amaçlanmaktadır (26, 27). Varyansı sabit hale getiren Box-Cox dönüşümü aşağıda verildiği gibidir; (26)

$$w_t = \begin{cases} \log(y_t) & , & \lambda = 0 \\ y_t^\lambda - 1/\lambda & , & \lambda \neq 0 \end{cases} \quad (6)$$

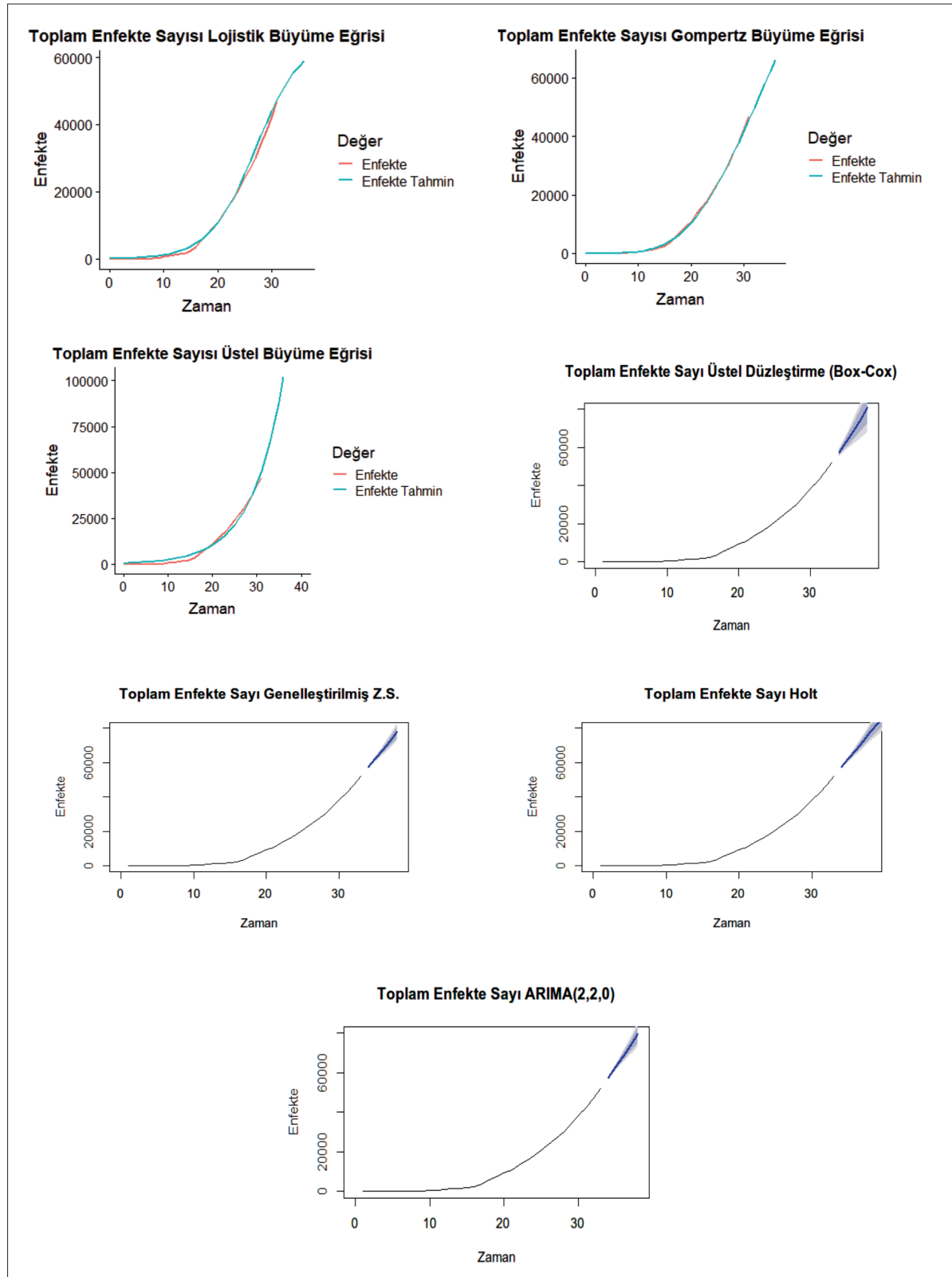
BULGULAR

Bu çalışma ile Türkiye COVID-19 toplam enfekte vaka sayısını günlük vaka sayıları yardımıyla doğrusal olmayan büyüme eğrileri modelleri ve zaman serisi modelleri ile tahmini ele alınmıştır. Toplam enfekte vaka sayılarının büyüme eğrileri modellerine uyumlarının tahmininde R programı kullanılmıştır. Modellerin karşılaştırılmasında kullanılan AIC değerleri ve her bir büyüme modelinin 4 günlük tahmin değerleri ile grafikleri aşağıda verilmiştir.

Tablo 2. Toplam enfekte sayıları için modellerin AIC değerleri

Model	AIC
Lojistik	517,141
Gompertz	475,340
Üstel	574,784
Üstel Düzleştirme (Box-Cox)	455,510
Genelleştirilmiş Zaman Serileri (GUM)	515,395
Holt	520,397
ARIMA(2,2,0)	460,070

Tablo 2 incelendiğinde büyüme eğrileri modelleri arasında AIC değerleri en küçük olan model Gompertz büyüme eğrisi modelidir. Zaman serisi modelleri arasında ise üstel düzleştirme (Box-Cox) yöntemi en küçük AIC değerine sahiptir. COVID-19 vakalarının toplam sayısının modellenmesinde üstel düzleştirme (Box-Cox) yönteminin daha etkili sonuçlar vereceği açıktır. Bu modellere ilişkin tahmin grafikleri ve 4 günlük tahmin değerleri aşağıda verilmiştir.



Şekil 19. Tahmin yöntemlerinin ileriye yönelik seyirleri

Tablo 3. Tahmin yöntemleri kullanılarak elde edilen 4 günlük toplam COVID-19 vaka sayısı öngörülleri

Yöntemler	11 Nisan	12 Nisan	13 Nisan	14 Nisan
Lojistik	52989	55331	57345	59053
Gompertz	53981	58103	62221	66315
Üstel	57941	66748	76893	88581
Üstel Düzleştirme (Box-Cox)	52090	57153	62066	68732
Genelleştirilmiş Zaman Serileri (GUM)	52382	57282	64432	67582
Holt	52421	57289	64453	67590
ARIMA(2,2,0)	53142	57505	62956	68466

Tablo 3 incelendiğinde, önerilen modeller kullanılarak 4 günlük toplam enfekte vaka sayıları öngörülmüştür. Büyüme eğrisi modelleri incelendiğinde üstel büyüme eğrisi modelinin toplam enfekte sayısı tahmini diğer iki modele kıyasla daha yüksek bir artışa sahip olduğu görülmektedir. Ancak model uyumu açısından en etkili yöntemin üstel düzeltirme (Box-Cox) olması nedeniyle kısa zaman için bu modelin tahminlerinin kullanılması uygun olacaktır.

Çalışmanın devamında aynı modeller kullanılarak COVID-19 nedeniyle ölen hasta sayıları modellenmiştir. Benzer olarak AIC değerleri hesaplanmış ve en küçük AIC değerini veren yöntemin üstel düzeltirme (Box-Cox) (AIC=178.65) olduğu tespit edilmiştir. Bu yöntem ile elde edilen toplam ölen vaka sayısı öngörülleri Tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 4. Günlük Toplam COVID-19 Ölüm Sayısı Öngörülleri yerine Günlük toplam COVID-19 ölüm sayısı öngörülleri

Yöntem	11 Nisan	12 Nisan	13 Nisan	14 Nisan
Üstel Düzleştirme (Box-Cox)	1106	1189	1383	1476

TARTIŞMA VE SONUÇ

COVID-19 salgınına ilişkin olarak yapılan çalışmaların başında hastalık seyrinin modellenmesi dikkat çekmektedir. Hastalık seyrinin modellenmesi ülkelerin alacakları önlemler, yapılacak müdahaleler ve uygulanacak tedaviler açısından önemlidir. Bu çalışmada, ülkemizden daha önce COVID-19 vakalarının görüldüğü ülkelerin istatistikleri ile şu anki

mevcut durumumuz çeşitli istatistikler bakımından değerlendirilmiştir. İlk bir aylık veriler yardımıyla toplam enfekte hasta sayısı ve toplam ölüm sayısı modellenmiştir. Modelleme başarısı açısından yaygın olarak kullanılan büyüme eğrilerine göre üstel düzeltirme yöntemlerinin daha iyi performans gösterdiği belirlenmiştir. İlerleyen sürecin öngörülmesinde bu model yardımıyla tahminlerin yapılması uygun olacaktır.

KAYNAKLAR

1. WHO, www.who.int (Erişim Tarihi: 10 Nisan 2020)
2. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med* 2020; 382(13), 1199-1207..
3. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; Feb.
4. Chang D, Lin M, Wei L, Xie L, Zhu G, Dela Cruz CS. Epidemiologic and clinical characteristics of novel coronavirus infections involving 13 patients outside Wuhan, China. *JAMA* 2020; Feb.
5. Carlos WG, Dela Cruz CS, Cao B, Pasnick S, Jamil S. Novel Wuhan (2019- nCoV) coronavirus. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 201: P7-8.
6. Lai CC, Shih TP, Ko WC, Tang HJ, Hsueh, PR. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents* 2020; 55(3), 1-9.
7. Chen X, Yu B. First two months of the 2019 Coronavirus Disease (COVID-19) epidemic in China: realtime surveillance and evaluation with a second derivative model. *Glob Health Res Policy* 2020; 5(7), 1-9.
8. 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(2).
9. Wu K, Darcet D, Wang Q, Sornette D. Generalized logistic growth modeling of the COVID-19 outbreak in 29 provinces in China and in the rest of the World. *MedRxiv* 2020; March. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.11.20034363>.
10. Fu X, Ying Q, Zeng T, Long T, Wang Y. Simulating and forecasting the cumulative confirmed cases of SARS-

- CoV-2 in china by Boltzmann function-based regression analyses. *J Infect* 2020; Feb.
11. Hu, Z, Ge Q, Li S, Jin L, Xiong M. Artificial Intelligence Forecasting of COVID-19 in China. *arXiv* 2020; Feb. arXiv:2002.07112v2.
 12. Roosa K, Lee Y, Luo R, Kirpich A, Rothenberg A, Hyman JM, Yan P, Chowell G. Real-time forecasts of the COVID-19 epidemic in China from February 5th to February 24th. *Infectious Disease Modelling* 2020; 5, 256-263.
 13. Petropoulos F, Makridakis S. Forecasting the novel coronavirus COVID-19. *Plos One* 2020; March.
 14. Ankaralı H, Ankaralı S, Erarslan, N. COVID-19, SARS-CoV2, Enfeksiyonu: Güncel Epidemiyolojik Analiz ve Hastalık Seyrinin Modellemesi. *Anatol Clin* 2020; Vol 25, Suppl 1, 1-22.
 15. Akbaş Y. Büyüme eğrisi modellerinin karşılaştırılması. *Hayvansal Üretim Derg* 1995; 36, 73-81.
 16. Box, J, Jenkins, E. (1976), Time Series Analysis Forecasting and Control. California.
 17. Kayım, H. (1985), İstatistiksel Ön Tahmin Yöntemleri. Ankara.
 18. Priestley, M.B. (1991), Non-Linear and Non-Stationary Time series Analysis. Academic Press, London.
 19. Hamzaçebi C, Kutay F. Yapay sinir ağları ile Türkiye elektrik enerjisi tüketiminin 2010 yılına kadar tahmini. *Gazi Üniv Müh Mim Fak Der* 2004; 19(3).
 20. Chatfield, C. (1980), The Analysis of the Time Series an Introduction. London.
 21. Akgül, İ. (2003), Zaman Serilerinin Analizi ve ARIMA Modelleri. Der Yayınları, İstanbul.
 22. Kadılar, C. (2005), SPSS Uygulamalı Zaman Serileri Analizine Giriş. Bizim Büro Basımevi, Ankara.
 23. Makridakis, S, Wheelwright, S. (1978), Interactive Forecasting Univariate and Multivariate Methods. Holden Day Inc, San Francisco.
 24. Svetunkov I. (2017), Statistical Models underlying functions of 'smooth' package for R. Working Paper, Lancaster University.
 25. Svetunkov I, Kourentzes N. (2015), Complex Exponential Smoothing. MPRA Paper no:69394, Lancaster University.
 26. Bergmeir C, Hyndman RJ, Benitez JM. (2014), Bagging Exponential Smoothing Methods using STL Decomposition and Box-Cox Transformation. Working Paper, Monash University.
 27. Kourentzes N, Petropoulos F. Forecasting with R. International Symposium on Forecasting. *ISF2016; 2016*.
 28. Ankaralı H. Türkiye'de COVID-19 Salgın Sürecinde İhtiyaç Duyulacak Yoğun Bakım Yatak ve Solunum Cihazı Sayılarının Direkt Tahmini. *Anatol Clin* 2020; Vol 25, Suppl 1, 59-62.
 29. Wikipedia, <https://tr.wikipedia.org/> (Erişim Tarihi: 10 Nisan 2020).
 30. Koronavirüs Dünya Haritası, <https://www.worldometers.info/coronavirus/> (Erişim Tarihi: 10 Nisan 2020).
 31. T.C. Sağlık Bakanlığı, <https://covid19.saglik.gov.tr/> (Erişim Tarihi: 10 Nisan 2020).
 32. Dünya Verileri, <https://ourworldindata.org/air-pollution> (Erişim Tarihi: 5 Nisan 2020).
 33. Dünya Verileri, <https://ourworldindata.org/grapher/hospital-beds-per-1000-people> (Erişim Tarihi: 4 Nisan 2020).
 34. Dünya Verileri, <https://ourworldindata.org/grapher/nurses-and-midwives-per-1000-people> (Erişim Tarihi: 4 Nisan 2020).
 35. Birleşmiş Milletler İnsani Gelişmişlik Raporu, <http://hdr.undp.org/en/content/2019-human-development-index-ranking> (Erişim Tarihi: 4 Nisan 2020).
 36. Son Korona Teşhisleri, <https://bnonews.com/index.php/2020/04/the-latest-coronavirus-cases/> (Erişim Tarihi: 11 Nisan 2020).

COVID-19 Pandemisinin Sosyal Yaşam ve Etik Düzlem Üzerine Etkileri: Bir Değerlendirme Çalışması

Effects of COVID-19 Pandemic on Social Life and Ethical Plane: An Evaluation Study

Öz

Dünya genelinde yaygın bir pandemi oluşturan COVID-19 salgını yaşamı ciddi anlamda tehdit etmeye devam etmektedir. Aslında beklenmeyen bir zamanda, Aralık 2019'da Çin'in Hubei eyaleti Wuhan kentinden başlayan bu hastalık hakkında var olan bilgiler her gün değişirken, hastalığın hızlı bulaşma şekli, hasta ve ölüm sayılarının sürekli artması sebebiyle var olan panik ve endişe bir tür korkuya dönüşmüş durumdadır. Makalemizi yazdığımız sırada geçen 4 ay içerisinde COVID-19 hakkında literatüre kazandırılan ve çoğunlukla bilimsel verilere dayandırılan makaleler, hastalık hakkında doğru bilgilenenin sağlanmasına yardımcı olmaktadır. Bu nedenle makalenin belirtilen amaca yönelik hazırlanmasına özen gösterilmiştir. Hastalığın farklı seyreden klinik prognozu, görüldüğü yaş grupları ve yayılışı dikkate alındığında; konunun sadece tıbbi boyutla sınırla kalmayacağı, sosyokültürel, etik ve ahlâk, hukuk, eğitim, turizm, ekonomi, tarım, halk sağlığı açısından olumsuz bazı etkileri olabileceği tahmin edilebilir. Çıkış noktası burası olan bu makalede, internet üzerinden doğruluk payı fazla olan haber kaynaklarına ve bilimsel literatüre dayalı olarak, COVID-19 pandemisinin sosyal yaşam ve etik düzlemi etkileyen olumsuzluklarını inceleyen ve değerlendiren bir içeriğe yer verilmiştir. Hastalığın ilk etki dalgasındaki durumunu özetleyen bu tür makalelerin COVID-19'un ortaya çıkardığı tıbbi ve sosyal sorunların doğru algılanacağına ve yeni çalışmalara kaynak teşkil edeceğine inanıyoruz.

Anahtar Sözcükler: COVID-19, pandemi, sosyal yaşam, etik, öneriler

Abstract

COVID-19 has become a widespread pandemic across the world and continues to threaten life seriously. The disease emerged in December 2019, an unexpected time in fact, in Wuhan city in the Hubei province of China. The existing information on the disease is changing every day and the existing panic and anxiety arising from fast spread of the disease and constantly increasing number of deaths have turned into a kind of fear. The articles on COVID-19 that are mostly based on scientific data, which have been included in the literature within the last 4 months during which we wrote our article, have helped provide correct information on the disease. Therefore, care was taken in preparing the present article to ensure that it serves the same purpose. Taking into consideration the clinical prognosis of the disease that follows a different course, the age groups being affected and the way it spreads, it can be estimated that the issue will not remain limited to its medical dimension but may have some negative socio-cultural, ethical and moral, legal, educational, tourism-related, economical, agricultural, and public health impacts. With this starting point, this article includes a content that examines and evaluates the adversities of the COVID-19 pandemic affecting social life and ethical plane, based on the news sources on the Internet with a high rate of correctness and scientific literature. We believe that this type of articles summarizing the status of the disease at its first wave of impact will help perceive the medical and social problems caused by COVID-19 and will serve as a source for further studies.

Keywords: COVID-19, pandemic, social life, ethics, suggestions

Çağatay Üstün¹, Seçil Özçiftçi²

¹ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

² Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, İzmir, Türkiye

Geliş/Received : 17.04.2020

Kabul/Accepted : 24.04.2020

DOI: 10.21673/anadoluklin.721864

Yazışma yazarı/Corresponding author

Seçil Özçiftçi

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, İzmir, Türkiye

E-posta: ozciftciseccill@gmail.com

ORCID

Çağatay Üstün: 0000-0001-7834-6616

Seçil Özçiftçi: 0000-0002-7320-961X

GİRİŞ

Yeni ve Farklı Bir Hastalık

İlk kez Aralık 2019'da Çin'in Hubei eyaleti Wuhan kentinde, canlı hayvan pazarı olarak nitelendirilen Huanan Deniz Ürünleri ve Canlı Hayvan Toptan Satış Pazarı'ndan (Huanan Seafood and Live Animal Market) çıktığı düşünülen bir hastalık kısa bir süre içinde epidemik bir hal aldı. Yapılan araştırmalarda hastalığı geçiren bireylerin büyük çoğunluğunun bu pazarı ziyaret ettikleri ve burası ile teması olduğu saptandı. Bu pazarda kümes hayvanları, yarasa, dağ faresi ve yılan gibi hayvanların satıldığı bilinmekteydi. Başlangıçta salgının görüldüğü hastalardan 7 tanesinin durumu ciddiye, bir hasta yaşamını yitirmişti. Yaklaşık 9 gün içerisinde hekimler, bilim insanları ve epidemiyolojistlerden oluşan profesyonel bir ekip; bulaşıcı patojenlerle meydana gelen Severe Acute Respiratory Syndrome SARS-CoV; 2002, Middle East Respiratory Syndrome MERS-CoV; 2012, influenza kuş (H5N1 Avian Influenza) gribi adı verilen binlerce insanı öldüren solunum yolları hastalıklarına etken olan virüsleri, gelişen bu yeni tablodan dışlayarak, farklı bir hastalığın ortaya çıktığını, bunun da yeni Coronavirüs, COVID-19 şeklinde tanımlandığını duyurdular. Hastalığın ilk görüldüğü andaki olgu sayıları hakkında değişik kaynaklarda farklı yorumlar vardır. Bunlardan birine göre olgu sayısı 42 (1), diğer bir kaynağa göre olgu sayısı 41 (2) şeklindedir. Bu hastalardan Wuhan'dan Tayland'a seyahat edenler hariç, tümünün Çin vatandaşı olduğu bildirilmiş ve salgının yayılmasında bu kişilerin sorumlu olabileceği belirtilmiştir (3,4,5).

13 Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü basın açıklamasında Genel Direktör Dr. Tedros Adhanom Ghebreyesus pandeminin yayılım hızının kısıtlanması için "Nerede olduğunuzu bilmediğiniz bir virüsle savaşılamazsınız. COVID-19 yayılım zincirini kırmak için tespit edin, izole edin, test edin ve tedavi edin! Bulduğumuz ve tedavi ettiğimiz her olgu hastalığın yayılımını kısıtlayacak." ifadesini kullanması (6) hastalığın bundan sonraki seyrinin izleyeceği yol hakkında bilgilendirici niteliktedir.

COVID-19 Hastalığının Oluşumuna İlişkin Bazı Hipotezler

Üst solunum yolları semptomlarıyla ortaya çıkan, ölüm potansiyeli yüksek, yeni COVID-19 hastalığının etkeni olan virüs ve bu virüsün oluşumu hakkında farklı hipotezler ileri sürülmüştür.

Bu hastalık yapıcı viral etken, bir insan coronavirüsü SARS-CoV-2 şeklinde hızla tanımlanmış, klinik tablosu ise coronavirüs hastalığı COVID-19 ismini almıştır. Virüsün zoonotik yapıda olduğu, muhtemel konak olan yarasalar ve pangolin isimli hayvanlardan insana geçtiği ileri sürülmüştür (7).

Bazı kaynaklara göre, SARS-CoV-2'nin laboratuvar ortamında yapay veya kasıtlı olarak üretildiğine dair bilgiler (8) gündemdeki yerini almasına rağmen, SARS-CoV-2'nin bu şekilde tasarlanmış bir coronavirüsten (CoV) kaynaklandığı iddiasını destekleyen güvenilir bir kanıt olmadığı belirtilmektedir (9).

Bu konuda Institute for Pure and Applied Knowledge CEO'su Dr. James Lyons-Weiler'in 3 Şubat 2020 tarihinde devam eden COVID-19 salgınından sorumlu yeni coronavirüsün (SARS-CoV-2), büyük olasılıkla laboratuvar rekombinasyonu ile oluşturulduğuna dair paylaşımlarına ait bulgular hakkında, bazı araştırmacılar tarafından bunun doğru olmadığına ve bu yeni virüsün laboratuvar koşullarında oluşturulmadığına ilişkin çalışma sonuçları yayınlandı (10).

Almanya'da 2012 yılında Robert Koch Enstitüsü ile Alman Federal Hükümeti'ne bağlı bazı kuruluşların katkısıyla hazırlanmış bir çalışmada salgın-pandemi ve risk analizi açısından yeni bir virüs patojenin hastalık yapmasına ilişkin bir rapor hazırlanmıştır. Alman Federal Meclisi 17. Parlamento dönemi içinde verilmiş olan bu risk analizi raporunun içeriğinde; SARS virüsüne çok yakın ve Modi-SARS olarak adlandırılmış ve doğal SARS-CoV ile aynı olan bir patojenin yayılma hızını konu alan bir değerlendirmeye yer verilmiştir. Bu raporda etken sayesinde bulaşma yolunun damlacık şeklinde olduğu, enfekte olan insanlarda *kuru öksürük, ateş, nefes darlığı* semptomlarının görüleceği, radyografide *akciğer bulgularına* rastlanacağı, hastalarda *titreme, bulantı ve kas ağrıları* olabileceği belirtilmiştir. Risk analizi raporunu oluşturan senaryoda, hastalığın yaş gruplarına göre dağılım oranı *65 yaş ve üstü için %50* şeklindedir. Hastanın hastane bakımı ve *60 güne* kadar ilaçla tedavisi anlamında bir süreye ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir. Olayın *küresel* anlamda gerçekleşeceği, hastalığın *Asya* üzerinden Şubat ayında başlayacağı, Almanya'da görülmemesinin *Nisan* ayında olabileceği üzerinde durulmuştur. Bu sorunla ilgili olarak resmi makamların iletişim halinde olması ve Federal Sağlık Bakanlığı ile koordineli bir şekilde çalışmaları gerektiği aktarılmaktadır (11,12).

Şu an için COVID-19'un nasıl ortaya çıktığına ilişkin ileri sürülen farklı hipotezler arasında, Alman Federal Meclisi Resmi Gazetesinde de yer alması sebebiyle, belli bir senaryo verisine dayandırılmış en somut kaynak bu rapor kabul edilebilir. Hiç şüphesiz bu hipotezlerin doğruluğunun bilimsel açıdan kesinleşmesi zamanla gerçekleşecektir.

COVID-19 virüs salgını ile ilgili yayınlanan medya raporlarına göre Çin'in Wuhan kentindeki ilk vakaların görülmesinin 17 Kasım 2019 tarihinde olduğu belirtilmektedir. Bu bilgilerin alınması, o dönemde SARS benzeri bu hastalığı ilk fark eden hekimlerin uyarılarının dikkate alınmamasından veya üstünün örtülmesinden kaynaklandığı sanılmaktadır. Verilere göre, bu kentte 20 Aralık 2019 tarihine kadar doğrulanmış 60 kadar olgudan bahsedilmektedir. Çin hükümetinin Dünya Sağlık Örgütü'ne verdiği resmi açıklamalar, doğrulanan ilk olgunun 8 Aralık 2019'da teşhis edildiği bildirilmektedir. Aralık ayının sonlarında bu yeni hastalık hakkında meslektaşlarına bilgi vermek isteyen hekimlerin kınandığına rastlanırken, hükümet yetkilileri 21 Ocak 2020 tarihine kadar *insandan insana bulaş* olduğunu açıkça kabul etmemişlerdir (13).

Çin'den yayılan yeni COVID-19 salgını hakkında bugün için kabul gören ve etik açıdan ikilem oluşturan diğer bir durum, ülke itibarının zedelenmesini önlemek için hastalıkla ilgili söylentilerin bastırıldığına ilişkin yaklaşımlardır. Hastalığın görülmesinden sonra özellikle sosyal medya sistemi üzerinden paylaşımların engellenmeye çalışılması, bu konuda duyarlı olunmasını isteyen kişilerin mesajlarının gerekli yerlere ulaşmaması ve bu sayede yeterli önlemin alınmasında gecikmeler yaşanması bunu kanıtlar niteliktedir. Bu nedenle bu yeni hastalıkta, *bilgi şeffaflığı* anlayışının kısıtlanmasının halkın panik olmasını önlemek için yapıldığına değerlendirilmelidir (14).

Bununla bağlantılı olarak, Çin'in Wuhan kentinde Aralık 2019'da görülen bu yeni hastalığı birkaç olguda fark ederek, meslektaşlarını SARS'a benzeyen bir virüs konusunda uyarın ve sonra COVID-19'dan 7 Şubat 2020'de vefat eden Wuhan Central Hastanesi'nde çalışan göz hekimi Dr. Li Wenliang'ın polis tarafından *yanlış yorum ve söylentileri yaymak* nedeniyle soruşturulması, bu hastalık hakkında olgu paylaşımı yapmak isteyen bir hekimin engellenmesine yönelik bir örnek olarak hatırlanmaktadır (15).

Tarihsel Süreçte Görülen Bazı Büyük Pandemi-ler

Tarihsel açıdan salgın hastalıkların oluşturduğu bazı büyük pandemilere bakıldığında bunlar arasında; 1347-1351'de etkin olan bubonik veba (kara ölüm) salgını (Bu salgının Avrupa nüfusunun tahmini olarak %30 ila 50'sini yok ettiğine değerlendirilmektedir), 1520'de görülen Çiçek hastalığı, 1918-1919'da etkin olan İspanyol gribi (Dünya nüfusunun 1/3'nün bu hastalığa yakalandığı ve yaklaşık 50 milyon insanın öldüğü tahmin edilmektedir), 1981'de başlayan ve halen devam etmekte olan HIV/AIDS, 2002-2003'de görülen SARS, 2009-2010'da görülen Swine Influenza Virus (SIV/H1N1), 2012'de görülen MERS, 2014-2016'da görülen Ebola yer almaktadır. 2019 Aralık ayında Çin'in Wuhan kentinde başlayarak dünya geneline yayılan ve makale hazırlandığı sırada halen devam eden COVID-19 pandemisi ise, salgın hastalıklar tarihindeki son etkin hastalık olarak etkisini sürdürmektedir (16,17).

COVID-19 Pandemisinin Olağan Seyri ve Olası Sonuçları

COVID-19 pandemisi sebebiyle dünya genelinde 3 Mart 2020 itibarıyla Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından tahmini ölüm oranının % 3,4 olduğu, bu ölüm olgularının analizine bakıldığında ise; demografik profilin ağırlıklı olarak 2/3 oranında erkeklerde, 1/3 oranında kadınlarda görüldüğü, %80'den fazlasının 60 yaş üstü olduğu, %75'ten fazlasının ise kardiyovasküler hastalıklar, diyabet ve kanser gibi kronik hastalıklara sahip olduğu saptanmıştır. Makalenin yazıldığı sırada, dünya genelinde COVID-19 hastalığı sebebiyle, 2,004,819 olgunun enfekte olduğu, 126,830 kişinin ise hastalık sebebiyle hayatını kaybettiği raporlanmıştır (18,19,20).

Küresel bir pandemi haline gelen COVID-19 sadece tıbbi değil, sosyal, mesleki, politik, ekonomik, etik ve ahlâki bazı sonuçlara sebebiyet vermiştir. Ülkelerin COVID-19 salgınına karşı hazır olmaması, alınacak tedbirlerde bazı gecikme ve karmaşaların yaşanması, bu ilaveten hastalığın bulaşma hızının yüksek olması sebebiyle epidemik yayılımın pandemiye dönüştüğü görülmüştür (21,22).

Başlangıçta Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıkan bu salgınla tıbbi mücadele yapan hekim, hemşire ve sağlık personelinin test sonuçlarının pozitif çıkması,

yeterli bir korunma sağlamaya yetkin meslek üyelerinin de risk altında olabileceğini göstermiştir. Dünya Sağlık Örgütü'nün açıklamasını yayınlayan haberde, Wuhan'daki sağlık kurumlarında çalışan 1760 kişide testin pozitif olduğu ve bunlardan 6 tanesinin öldüğü açıklanmıştır (23).

Dünyadaki siyaset, sanat ve spor alanlarındaki tanınmış kişilerin de hastalanması, hastalığın pandemi halinde yayıldığını ve bulaşıcılığının bir başka kanıtıdır. Bu haberlerin görsel ve yazılı medya üzerinden aktarılması, toplumdaki panik durumunu daha da belirginleştirmiştir.

Hastalığın hızlı yayılımı birçok devleti ve devlet yöneticisini tedirgin etmiş; öte yandan tıp etiği açısından da sakınca teşkil edecek şekilde, ABD Devlet Başkanı Donald Trump'un, bir basın açıklaması sırasında, salgının üstesinden gelmeye yardımcı olabileceğini iddia ettiği henüz kanıtlanmamış bir tedavi protokolü olan anti-malariyal ilaçlardan hydroxychloroquine ve chloroquine'ni kamuoyu ile paylaşması yanlış bir yaklaşım olarak kabul edilebilir (24, 25). Çünkü bu tür kitlesel sağlık sorunlarında veya pandemilerde, hekimlerden veya özel oluşturulmuş bilim kurullarından başka hiç kimsenin böyle bir açıklama yapması doğru değildir.

Bu dönemde dünya genelinde bir başka sorun göçmen hareketlerinin durumudur. Buna yönelik Avrupa Birliği Komisyonu tarafından, Belçika, İspanya, Hollanda ve Birleşik Krallık da dahil olmak üzere birçok üye ülkelere, gözaltında tutulan ve başvuruları reddedilen sığınmacıların, düzensiz göçmenlerin durumlarının tekrar gözden geçirilmesine ve savunmasız olanların serbest bırakılmasına, bu kararın onların haklarını korumak için önemli bir adım olacağına yönelik çağrıda bulunulmuştur (26).

COVID-19 PANDEMİSİNİN OLUŞTURDUĞU SOSYAL ve MESLEKİ ETİK İKİLEMLER

COVID-19 hastalığının dünya geneline yayılarak bir tür pandemi şekline dönüşmesinin ardından, sosyo-kültürel, popülasyon, ekonomi ve politik farklılıklara rağmen, pek çok ülkede beklenen olası etik ikilemlerin ve sonuçların ortaya çıktığını görüyoruz. Bunlara ilişkin tespitlerimizi şöyle tasnifleyebiliriz:

COVID-19 Hastalık Etkeninin Çıkış Yeri Hakkında Yanıltıcı Haberler

COVID-19 hastalık etkeninin yarasalardan ve pangolin diye bilinen bir yabani hayvandan çıktığına dair haberler, hastalığın Aralık 2019'da görüldüğü andan itibaren gündemi meşgul etmiştir. Hastalık ile Deniz Ürünleri ve Canlı Hayvan Toptan Satış Pazarı'nın ilişkilendirilmesi yüzünden, Çin halkının burada satılan yarasa ve pangolin gibi hayvanları tükettiğine ilişkin bilgiler ülkenin besin tercihinin eleştirilmesine sebep olmuştur.

Bu konuda en yeni bilgi, Çin İstanbul Başkonsolosluğu sözcüsünün sosyal medya hesabından yaptığı açıklamadır. Bu açıklamada, yabani hayvan yiyen insanların görüntüsüne ait kayıtların Çin'de çekilmediği, bunun yalan bir haber olduğu, Çin'in yemek kültüründe yarasa ve pangolin gibi canlıların bulunmadığı belirtilmekte, ayrıca ilk olgunun bildirildiği canlı hayvan pazarının da yeniden açılmadığı ifade edilmiştir (27). Ancak bu yalanlamaya karşın, yine de Çin'de azınlık bir kitle tarafından bile olsa, böyle bir alışkanlığın varlığına ilişkin haberler etkenin ortaya çıkış şeklinin daha uzun süre tartışılacağını göstermektedir (28).

Sosyal İzolasyonun Getirdiği Etik Sorunlar

COVID-19 hastalığının Çin'in Hubei eyaleti Wuhan kentinde ortaya çıkmasının ardından, hastalığın viral ve bulaşıcı olduğunun anlaşılması üzerine, giderek artan oranda sosyal izolasyon ve karantina tedbirlerine başvurulmuştur.

Sosyal izolasyon, birey ile toplum arasında kısmi ya da tam temas yoksunluğunu ifade eden durumdur (29). Sosyal izolasyon sağlama her yaş grubunda görülebilir. Bunun sebepleri arasında hastalıktan korunmak üst sıradadır. Bu nedenle COVID-19 salgınının yayılma hızını yavaşlatmak amacıyla öncelikle Çin Hükümeti yetkililerinin ve ardından Dünya Sağlık Örgütü'nün bu konuda bazı açıklamaları olmuş ve bu doğrultuda alınması beklenen önlemler ülkeler tarafından uygulanmıştır (30,31). COVID-19 salgınından en çok etkilenen ve bu anlamda incinebilir (vulnerable) grup şeklinde adlandırılan 65 yaş ve üstü toplulukların yanı sıra, hastalığın gençlerde de görülüyor olması, hatta bunların taşıyıcı şeklinde ifade edilmesinden dolayı, gençlerin de sosyal izolasyon içinde bulunmasının önemine değinilmiştir. Bu durumun toplumsal

yapı üzerinde oluşturduğu bazı olumsuzluklar değişik tavırlara dönüşmüş, etik ve ahlâki olmayan bazı davranışların görülmesi sayesinde *bireysel ya da kitlesel damgalamanın (stigma)* bir sorun haline gelmesine sebep olmuştur. Aslında burada istenilen, kişilerin sorumluluk duygusuyla hareket ederek *kendi izolasyonunu* gönüllü olarak sağlamasıdır. Ancak buna karşın bireysel uygulama zorluklarından dolayı kanuni tedbirlere başvurularak toplu anlamda sokağa çıkmanın yasaklanması öncelikle Çin (bazı şehirler), ABD (bazı eyaletler), Hindistan, Fransa, İtalya, İspanya'da gündeme gelmiştir. Türkiye'de ise toplumu ilgilendiren tam bir sokağa çıkma yasağı konulmamış, ancak olgu sayılarının artması üzerine hafta sonlarını kapsayacak şekilde sınırlı bir sokağa çıkma yasağı söz konusu olmuştur.

COVID-19 salgınından etkilenen 65 yaş ve üstü grupların ve artmış kalp hastalığı, inme, demans, yüksek kolesterol, diyabet gibi kronik hastalığı olanların, bu hastalığı daha ağır bir klinik tabloda geçirme riskinden etkilenmemesi için sokağa çıkmamalarına yönelik yasak getirilmesi, kendi ev ortamında yalnızlaşan bireylerin tıbbi yardım alamama şansızlığı sonucunda vefat etmeleri sorununu ortaya çıkarmıştır (32).

Bununla ilgili daha çarpıcı bir tespit, sosyal izolasyonun yaşlı insanları olduğundan daha yalnız hale getirme riskidir. Bu durum hastalık kontrol merkezlerine oranla, özellikle huzurevlerinde olumsuz sonuçlar ortaya çıkarabilir. Halen salgının devam ettiği şu günlerde milyonlarca kişi, endişelenmenin yanı sıra, izole edilmesi söylenen ebeveynlerine, büyükannelerine, büyükbabalarına ve komşularına nasıl bakılacağı hususunda belirsizlik içindedir (33). ABD'de salgının etkin olmaya başlaması üzerine, *yaşlı yetişkinler* şeklinde nitelendirilen *savunmasız* grubun toplum içinde daha da dışlanmasından, yalnızlığı ve diğer sosyal hastalıkları kötüleştirilmesinden endişe edilmektedir. Özellikle yalnız yaşayan yaşlıların belli sosyalleşme eylemlerini gerçekleştirememekten ve dışarı çıkamamaktan ötürü depresyona girmesi, sosyal izolasyonun içinde yer alan, anne baba ve çocuğun; aile ve yaşlı büyükler arasındaki sosyal iletişimin salgın yüzünden düzensiz bir hale dönüşmesi bir başka sorun olarak görülmektedir. Her yıl ABD'de 2,4 milyon yaşlıya 220 milyon öğün yemek veren *Meals on Wheels America* programı sayesinde, gezici yemek sisteminde yalnız yaşlıların, gün içinde görebilecekleri tek kişinin bu dağıtımı yapan

gönüllüler olması sebebiyle kendi içlerine kapanmalarının kolaylaşacağı vurgulanmaktadır (34).

Ülkemizde 65 yaş üstü ve kronik rahatsızlığı olan bireylerin ikametlerinden ayrılmalarına yönelik kısıtlama T.C İçişleri Bakanlığı tarafından yayımlanan genelde açıkça belirtilmiş olup, kısıtlamaya tabi tutulan bireylerin 155, 156, 112 acil arama hatları üzerinden taleplerini iletebilecekleri, ihtiyaçlarını karşılayacak kimsesi bulunmayan bireylerin temel ihtiyaçlarının karşılanması amacıyla vali/kaymakamların başkanlığında oluşturulan *Vefa Koordinasyon Grubu* tarafından yönetileceği bildirilmiştir (35).

Seyahat Özgürlüklerine Gelen Yasaklamanın Etkisi

COVID-19 salgınının pandemi şekline dönüşmesiyle birçok ülke kendi sınırlarını dış dünyaya kapatma ve karantinede olma kararı almıştır. Bu yüzden ülkeler arası seyahat etme özgürlüğü kesintiye uğramıştır. Hastalığın ilk görüldüğü zamanda, hastalık etkeni virüsün çıkış yeri olan Çinden diğer ülkelere seyahat devam etmekteydi. Ancak salgının yayıldığı anlaşıldığı üzerine ülkeler seyahat kısıtlamasına gitmiş, hastalığın seyahat eden kişiler yoluyla ülkelere girişini engellemek amacıyla *erken teşhis ve izolasyon* önlemleri alınmış, birçok kurum, topluluk, seyahat yeri (havaalanı, tren istasyonu) ve hastaneye girişlerde ateş ölçme/termal kamera izlem süreci başlamıştır.

Tüm dünya ülkelerinin dayanışma ve işbirliği içinde, bu salgını ortak bir tehdit olarak görüp, birlikte alınacak kararlar doğrultusunda üstesinden gelmeyi ümit etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü tarafından yapılan açıklamada, uluslararası seyahat ve ticareti önemli ölçüde etkileyen sağlık önlemlerini değerlendirebilmek için salgının seyrini sürekli olarak izlemenin ve mevcut alanlardaki kapasiteleri kontrol etmenin gerekli olduğu bildirilmiştir (36).

Turist kabilelerinin ülkeler arası dolaşımının engellenmesiyle bu hastalığın yayılımının önlenmesi sağlanmıştır. Ancak Burkina Faso, Demokratik Kongo Cumhuriyeti, Orta Afrika Cumhuriyeti gibi bazı Afrika ülkelerinde yaşanan sınır kapatma işlemi, bu bölgedeki politik belirsizliklerin getirdiği sıkıntılar yüzünden, yapılan tıbbi ve gıda yardımlarının kesintiye uğramasına sebep olmuştur. Asya ülkeleri arasında Bangladeş'de 1 ay süre ile getirilen internet yasağı

ise doğru bilgiye erişim hakkını zorlaştırmıştır. Yine aynı ülkede 25 Mart'ta Bangladeş'li yetkililerin sağlık, beslenme ve gıda dağıtımını gibi temel hizmetlerin yanı sıra tüm yardım çalışmalarını askıya alması üzerine bir belirsizliğin ortaya çıktığı aktarılmış, Afganistan'ın Pakistan ile olan sınırının kapanması üzerine ise, Afgan mültecilerin ülkelerine dönmelerinde sıkıntılar yaşanmıştır (37).

Şurası kesindir ki, COVID-19 pandemisi ülkelerin karantina tedbirleri uyarınca uyguladığı sınırları kapatma eylemi turizm sektörünü zor durumda bırakmıştır. Seyahat yasaklamalarının maliyetinin artması ve uluslararası turizm gelirinde yaşanan azalma, bu sektöre 30 ila 50 milyar dolarlık ek bir yük getirdiği ifade edilmektedir (38).

Ülkemizde ise, makale hazırlandığı sırada T.C İçişleri Bakanlığı 03.04.2020 tarih ve 6235 sayılı genelge kapsamında 30 büyükşehir ve Zonguldak ili için şehirlerarası giriş çıkışlar 15 gün süreyle yasaklanmış, daha sonra alınan ek tedbirler kapsamında 10 Nisan 2020 tarihi saat 24.00'den 12.04.2020 tarihi saat 24.00 arasında 30 büyükşehir ve Zonguldak ilini kapsayan sokağa çıkma yasağı kararı verilmiştir (39).

Eğitim Sistemine Olan Etkisi

Bulaşıcılığı yüksek olan COVID-19 pandemisi dünya genelinde bir panik ve tedirginlik oluşturmuş, "evde kalm" çağrısını desteklemek için ülkeler eğitim süreçlerine geçici süre ara vermişler, bunun yerine öğrencilerin uzaktan eğitim almaları desteklenmiştir.

UNESCO (United Nations Educational Scientific And Cultural Organization) 4 Mart 2020 itibarıyla, üç farklı kıtadaki 22 ülkede okulların kapatıldığı duyurulmuş, bu tarihten iki hafta önce Çin'deki okulların da kapalı olduğu belirtilmiştir. Konu hakkında UNESCO Genel Direktörü Audrey Azoulay tarafından yapılan açıklamada; "Sağlık ve diğer krizlerin bir sonucu olarak okulların geçici olarak kapanması ne yazık ki yeni olmasa da, mevcut eğitimsel kesintinin küresel ölçeği ve hızı benzersizdir. Bu durumun uzun süre devam etmesi, eğitim hakkını tehdit edebilir" ifadesiyle önümüzdeki günler için eğitim konusundaki kesintinin saptanamayan bir geleceğe sahip olduğunu vurgulamıştır. Azoulay, UNESCO'nun büyük ölçekli uzaktan eğitim programlarının uygulanmasını desteklemekte olduklarını, okulların ve öğretmenlerin öğrencilere uzaktan

eğitimle ulaşabilmeleri için açık eğitim uygulamaları ve platformlarını önermiş, yapılacak organizasyonla eğitimdeki aksamaları azaltmak için öğretim ve öğrenim amaçlı ucuz mobil teknolojilerden yararlanmak için alana uygun uygulamaları paylaşacaklarını belirtmiştir. Bu bağlamda, ülkeler tarafından eğitimin kesintisiz bir şekilde sürdürülebilmesi için çeşitli çözüm yolları önerilmiş, eğitimin devamlılığının sağlanması amacıyla konu ile ilgili materyallerin dijital ortama aktarılması sağlanmıştır (40,41).

Ülkemizde de bununla paralel olarak, Milli Eğitim Bakanlığı'na bağlı okullar ile Yükseköğretim Kurumu'na bağlı üniversitelerin tatil edilmesi sonucu eğitim kesintiye uğramış, ancak bunu telafi etmek amacıyla "EBA/Eğitim Bilişim Ağı" sistemi (42) ya da üniversitelerin kendi içindeki uzaktan eğitim olanakları (43) ile evden eğitimin verilmesi sağlanmıştır (44,45).

Ekonomik Duruma Olan Etkisi

İş dünyasının önde gelen kuruluşları tarafından COVID-19 salgını sebebiyle ülke ekonomilerinin olağanüstü zamanlardan geçtiği belirtilmekte, salgının bu ekonomileri ne ölçüde etkileyeceğine yönelik farklı görüşler üzerinde durulmaktadır. En basit anlamıyla, hastalığa etken olan virüsün tıbbi bulaşıcılığının yanında, ekonomik anlamda oluşturacağı olumsuz etkilerin iş dünyasında yayılma göstereceği belirtilmiştir. Bir başka temel endişe ise, üretimin azalması, buna karşın salgın sebebiyle toplumlarda artan kaygılar yüzünden tüketimin artması ve bunula bağlantılı olarak ekonomik verilerde düşüş eğilimi oluşmasıdır (46,47).

OECD (The Organisation for Economic Cooperation and Development) Genel Sekreteri Angel Gurría, 25 Mart 2020 tarihinde G20 Zirvesi'nde yaptığı açıklamasında, içinde bulunduğumuz bu günlerde halk sağlığına yönelik önlemlerin uygulandığını, yüksek maliyetler sebebiyle birçok ülke ekonomisinin durağan bir döneme gireceğini, bu durumun daha sonraki aşamalarda ülke ekonomileri üzerinde olumsuz sonuçlar oluşturabileceğini, bu pandemi ile mücadelede devam etmenin aynı zamanda ekonomik normaleşmeyi de mümkün olduğunca hızlı bir şekilde geri kazanma çabası olarak görülmesi gerektiğini ifade etmiştir. Yapılan ekonomik analizlerde, gelecekteki ekonomik şokların etkilerini azaltmak için, ülkelerin

daha ciddi eylemlere geçmesi ve hükümetlerin insanlara yaşamlarını sürdürmek için daha koordineli bir hizmet sunması ve sağlık krizi geçtiğinde özel sektöre duyulacak olan ihtiyacı desteklemesinin önemine değinmiştir (48).

Başlangıçta üretimdeki aksamalar sadece Asya ülkelerinde yaşanmasına karşın, son dönemlerde bunun dünya çapındaki tedarik zincirleri üzerinde de etkileri görülmeye başlanmıştır. Büyük ya da küçük tüm işletmeler, özellikle havacılık, lojistik, turizm ve konaklama gibi alanlar ciddi zorluklarla karşı karşıya kalmıştır. Belirli sektörlerde iflaslar ve iş kayıpları yaşanmakta, Küçük ve Orta Ölçekli İşletmeler (KOBİ) için ticari faaliyetlerin sürdürülmesi zorlaşmıştır. Seyahat yasakları, sınır kapatmalar ve karantina önlemleri doğrultusunda, başta kayıt dışı ve kayıtsız istihdam edilen işçiler olmak üzere birçok işçi işlerine gidememektedir. Mevcut belirsizlik ve panik ortamı göz önüne alındığında, işletmelerin yatırımlarını, mal ve işçi alımını geciktirmesi olası sonuçlar olarak karşımıza çıkmaktadır (49).

Mutlak ölümle sonuçlanan olguların yanında, hastalığa yakalanan ancak zamanla iyileşenlerin de olduğu bir süreçte yaşanan bu kitlesel panik, işverenler ve çalışanlar arasındaki iş uyumunu ve huzurunu bozmuştur. Bunun üzerine işverenlerin çalışanlarına esnek çalışma modellerini önermesi, izinli sayması gibi arayışlar doğrultusunda *Home Office* gibi farklı çalışma sistemlerini ortaya çıkarmıştır. Pandeminin etkilerini azaltıncaya ve yaşamın normale dönünceye kadar bunun devam etmesi beklenmektedir. İş alanlarındaki daralma iş huzuru, iş yöntemi ve etik ilkeleri açısından tek düze bir anlayışı ortaya çıkararak, evden kontrol ve denetim mekanizmalarının işlevselliğinin sorgulanmasını gündeme getirebilir.

Tarımsal Üretim Sürecine Etkisi

COVID-19 pandemisinin çıkış zamanınının 2019 yılı kış aylarına denk gelmesi ve halen hastalığın devam ediyor olması, bahar aylarının yaşandığı bu dönemde çiftçilerde oluşturduğu endişeli bekleyişin 2020 yılının stratejik tarım sektörünü olumsuz etkileyeceği öngörülmektedir. Tarımsal üretim olmadığında beslenmenin de olmayacağı, açlık hatta kıtlık yaşanabileceği konusunda uzmanların görüşleri dikkat çekici boyuttadır (50). Bununla ilgili olarak ülkemizde "*Tarımsal*

Üretim Seferberliği" başlığı ile bir dizi talebin yönetim kademesine iletildiği görülmektedir (51). Konu ile ilgili olarak Avrupa Birliği düzeyinde tarımsal üretim sektörleri (Food Drink Europe, **Çiftçiler Birliği**/ CO-PA-COGECA ve Celcaa) tarımsal bozulmayı **önlemek** ve diri tutmak için teşvik sistemlerinin devreye alınması gerektiğini vurgulamaktadır (52). **İtalya'da** ise, **hükümetin** *hasat-paketleme-nakliye* alanlarında virüsün yayılmasını önlemek için sıkı tedbirler almasının tarım sektörünü etkilediğini işaret edilmektedir (53). **İtalyan Çiftçileri Birliği** (Coldiretti) ise, 2020 yılı için **İtalya'ya Romanya ve Arnavutluk'tan** gelecek mevsimlik işçilerin gelişinde aksaklıklar yaşanacağını ve bunun da üretimi olumsuz etkileyeceğini duyurmuştur (54). Tarım sektörüne yönelik bir başka ilginç öneri de Fransa'dan gelmiştir. Salgın hastalık nedeniyle sınırlarını kapatan Fransa hükümeti işsiz olanları tarlada çalışmaya çağırarak, Fas, Tunus ve İspanya'dan gelmesi beklenen ve sayısı 200.000 civarında olan mevsimlik işçilerin gelemecek olması sebebiyle tarımda zor bir dönemin yaşanmaması için, mevcut işinden geçici olarak çıkarılanları "*tarımsal vatanseverlik*" ibaresiyle tarlalarda çalışmaya davet etmiştir. Özellikle yakın bir zamanda hasadı yapılacak vişne, çilek ve kuşkonmaz gibi ürünler için bunun kaçınılmaz bir durum olduğu belirtilmektedir (55). Tarım sektöründe bu salgın karşısında toplumsal bir dayanışma örneği ise İspanya'da yaşanmıştır. Genç Çiftçiler Tarım Derneği-Asaja'nın bildirisine göre, salgını önlemek için ülkenin birçok bölgesinde çiftçiler yerel yetkililerle birlikte hareket ederek, salgının yerleşim yerlerindeki etkisini azaltmak ve önlemek için kendi traktör ve su tanklarına dezenfektan solüsyonları yükleyerek atomizör ilaçlama makineleri yardımıyla halka açık alanların, parkların, sokakların dezenfekte edilmesine yardım etmişlerdir (56).

Avrupa'da tarım sektörü ile paralel olarak lojistik sektörünün de COVID-19 salgını karşısında bazı sıkıntılar yaşadığı bilinmektedir. Bu tür salgınlarda artan turunçgiller ve C vitamini ihtiyacının karşılandığı taze meyve temini hususunda ülkelerin sınırlarını kapatması nedeniyle lojistik açıdan bazı aksamaların olduğu gözlemlenmektedir. Bunun sonucu olarak meyve ve sebze talebinin süpermarketlere ve hastanelere yönelik temininde yetersizlikler oluşmaktadır. Bazı tedarikçilerin ve satış mağazalarının istifleme yapması

sebebiyle bu anlamdaki uçurum daha da derinleşmektedir (57). Öte yandan COVID-19 pandemisinin etkin olduğu bu dönemde Amerika Birleşik Devletleri'nde kış aylarından bahara geçiş yaşandığı, tarımsal üretim konusunda her yıl yapılan hazırlıkların salgın nedeniyle sekteye uğrayacağı belirtilmektedir. Ürünlerin tedarik edilebilmesi için tarım faaliyetlerinin 7/24 devamlılığında bahsedilirken, salgın hakkında eyaletlerin tarım ve üretime ilişkin olarak durumlar hakkında ilgili devlet kurumları resmi internet sitelerinden açıklamalar ve bilgilendirmeler yapılmaktadır (58,59,60).

COVID-19 hastalık tablosunun dünyaya yayılmasının ardından popülasyon, sosyokültürel, ekonomik, belli bazı temel hak ve özgürlükler, turizm, gıdaya erişim, risk yönetimi, sağlık hizmet sunumunda adaletlilik ilkesini zedeleyen yaklaşımlar gibi konularda bazı ikilemlerin oluştuğu ve yaşanan kaosu etkisi olarak kitlesel bir *panik atak* geçirildiği, hissedilen *korkunun* yaşam alanlarını daraltmaya başladığı söylenebilir.

Triyaj ve Sağlığa Erişim Hakkına Olan Etkisi

Triyaj kavramı kökeni Fransızca bir kelime olup, hastanın önceliğinin belirlenmesi ve mevcut tıbbi kaynakların uygun kullanılabilmesi amacıyla acil servis hizmeti veren sağlık kuruluşlarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Mevcut kaynakların tüm hastalara yeteceği durumlar triyaj gerektirmeyen bir durum olarak belirlenmiştir (61). Günümüzde COVID-19 pandemisi sonucunda, hastaneye başvuran hasta sayısındaki artışa paralel olarak triyaja başvurmak durumunda kalındığı bilinmektedir. Ancak tıp etiği ilkelerinden *adaletlilik*, *yarar sağlamak/ zarar vermemek* ilkesiyle hareket ederek, mevcut kaynakları ihtiyacı olan tüm hastalara adil bir şekilde paylaşım yapmak gerekmektedir. Bu koşullar sebebiyle sağlık profesyonelleri seçim yapmaya zorlanmakta, hangi hastanın daha öncelikli ihtiyacı olduğu kararını vermek zorunda kalmaktadır (62,63). Böyle bir durumda hasta tercihi yapmakla, *yarar sağlama/ zarar vermeme* ilkesinin anlamsız ve ikilemli bir hale dönüşeceği unutulmamalıdır.

Triyaj konusunun COVID-19 salgınının görüldüğü ülkelerde gündeme gelmesinin nedenleri arasında hasta potansiyelinin yoğun olması ve sağlık kurumlarının bunu karşılamakta zorlanması, 65 yaş ve üzeri, kronik hastalığı olanlarda hastalık sürecinin zor ve

ölümcül seyretmesidir. Triyaja yönelik hekim ve hemşirelerin davranış modelleri sergilemesi, başlangıçta hastalığın Avrupa'daki merkez üssü haline dönüşen, hasta ve ölüm oranı yüksekliğiyle tanınan İtalya'da görülmüştür (64). Bunu daha sonra hastalık olgularının artmaya başladığı diğer ülkeler takip etmiştir.

Kritik tıbbi tablo ile seyreden hastalar için gerekli sayıda ventilatör cihazının bulunmaması yüzünden acımasız bir aciliyete dönüşen ihtiyacın, etik açıdan sıkıntılı bir tablo oluşturduğu görülmektedir (65).

Hastalığın akciğerlerdeki pnömoni etkilerini saptamak için kullanılan radyografi (X-ray) ve BT görüntüleme yöntemlerinin yanlış negatif sonuçlar vermesini önlemek ve değerlendirmeyi hızlandırmak için yardımcı bir teşhis yöntemi olan ultrason'dan da yararlanılması, triyaj destekli uygulamaların önenebilmesi için rahatlatıcı sonuçları olmuştur (66).

ABD'de başlayan COVID-19 salgını ile triyajın etik açıdan savunulabilir olması üzerine farklı fikirler ileri sürülmektedir. Burada güvenilir algoritmalar ile hasta popülasyonunun hayatta kalmasına yardımcı olunması beklenmektedir. Elbette ki, *olası hayatta kalma* için triyaj tek kriter değildir ve birçok eyalette kriz hastanelerinin farklı senaryolar üzerinden triyaj uygulamasına geçtikleri görülmektedir. Triyajın uygulanmasında etik yönden uygunluğu oluşturmak için klinisyenlerin mükemmel bir klinik rehberliğe, eğitime, uygulama fırsatlarına ve durumsal farkındalığa sahip olması gerektiği ifade edilmektedir (67).

COVID-19 salgını sırasında kanser hastalarının da bu hastalığa yakalanma riskleri artmıştır. Bu hastalarda alınacak tedavi kararları, ilerisini ön gören bir ilkeye göre triyaj olgularının şeffaf ve kanıt dayalı bir şekilde önceliklendirilmesi gereklidir. Bu grup hastalarda ciddi solunum yetmezliği ile seyreden COVID-19, onkolojik hastaların tedavilerini sürdürmek için evden ayrılmaları hastalığa maruz kalma olasılığını artırmaktadır. Bu nedenle onkologlar mevcut kanser hastalığı ve COVID-19 hastalığı arasındaki mortalite ve morbidite risklerini değerlendirerek, hastaların kanser tedavisine yönelik devamlılığının yararını sorgulamaktadır. Kanserli birçok hasta için, tedavi alması sonucunda olası sağkalmının faydaları halen COVID-19'daki ölüm risklerinden çok daha ağır basmaktadır. Onkoloji hastaları için hastane enfeksiyon kontrol politikalarının geliştirilerek ve önlemlerin artırılarak tedavilerine devam edilmesi

düşünülmektedir. Bu çerçevede COVID-19 pandemisi sırasında kanser hastalarına kavramsal bir çerçevede sistemik bir tedavi ve radyoterapi uygulamasına öncelik tanınması gerektiği, bu sayede birçok kanser türünde risk ve fayda oranı açısından sağkalımın sağlanmasına çalışılması gerektiği belirtilmektedir (68).

COVID-19 salgınında ABD’de de triyaj önceliğine ilişkin paylaşımlar yapılmaya başlanmıştır. Buna göre COVID-19 şüphesi veya tanısı almış hastaların fazlalığı karşısında sınırlı yatak sayısının, ventilatör destek ünitelerinin daha verimli kullanımına yönelik rehber bilgiler sunulmaktadır. Hastalar arasındaki ihtiyaç önceliğini ve uygun tedavi yerini belirlemek triyaj kapsamında incelenirken, aciliyet kategorilerinin belirlenmesi istenmektedir. Bu konuda hastalarla önceden telefonla iletişim kurulması ve durumlarının ön değerlendirme ile tespit edilmesi, COVID-19 şüphesi ile başvurmuş hastalara yeterli ölçüde havalandırılmış *solunum/bekleme alanı* oluşturulması gerektiği, hekim ve sağlık personelinin kliniğe gelişinin ardından tıbbi değerlendirme sürecine alınmasının önemi, hastanın semptomlarının ve klinik tablosunun doğru değerlendirilmesinin sağlayacağı yarar vurgulanmıştır (69).

Sağlıklı Kalma Hakkına Etkisi

Farklı kaynaklarda farklı öneriler olmasına karşın, bulaşıcılığı hayli yüksek olan COVID-19 hastalığının önlenmesinde sosyal izolasyonun yanında, maske ve dezenfektan kullanımının toplumda işlerlik kazanabilmesi için, bu malzemelerin ülke yönetimleri tarafından vatandaşlara ücretsiz dağıtılması önemli bir katkıdır.

Bu anlamda, Türkiye’de alınan ek önlemler çerçevesinde, toplu halde bulunan alanlarda maske takılma zorunluluğunun getirilmesi sebebiyle, Sağlık Bakanlığı ile Ulaştırma ve Altyapı Bakanlığının koordinasyonunda maske dağıtımının belli bir sayıda ve haftalık olarak 20 ile 65 yaş arasındaki bireylere 5 adet olarak belirlenmesi ve eczaneler tarafından maske dağıtımının ücretsiz olacağını belirtmesi olumlu bir yaklaşım olarak görülebilir (70).

Ancak 65 yaş ve üzerinin bunlar muaf tutulularak, her ne kadar bu grupların sokağa çıkma yasağı olsa da, onlara da ayda 10 adetle sınırlı olacak bir şekilde ve acil bir durumda kullanılmak üzere maske verilmesi tavsiye edilebilir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Aralık 2019’da Çin’in Hubei eyaleti Wuhan kentinde çıkan yeni COVID-19 salgını epidemi şeklinde başlayarak, kısa zaman içinde pandemiye dönüşmüştür. Bu hastalık etkeni, bulaştırıcı özelliğinin yüksek olması, olumsuz klinik prognozu ile 65 yaş ve üzeri başta olmak üzere, hemen her yaş grubunda öldürücü etkisi sebebiyle 21. yüzyılın en önemli sağlık sorunu haline gelmiştir. Bu makalede, henüz çok yeni bir pandeminin sosyal yaşam ve etik düzlem üzerinde oluşturduğu olumsuzlukları, internet ortamı üzerinden verilen ve doğruluğu yüksek olan kaynakların incelenmesiyle bir değerlendirme yapılmaya çalışılmıştır. Hiç şüphesiz bu konular hakkında bilgi akışı arttıkça ve içerik çoğaldıkça farklı çalışmaların yapılması da olasıdır.

COVID-19 pandemisi, ülkeleri ve toplumları etkilerken, ülkelerin kendi izolasyonlarını sağlamak için sınırlarını kapatması, serbest dolaşım hakkının kesintiye uğramasına, sosyokültürel etkileşimin kısıtlanmasına yol açmış, hastalığın yayılmasıyla enfekte olan veya ölen kişi sayılarının yüksekliği, *modern* olarak adlandırılan, *bilim ve teknolojinin gelişmişliği ile ölçülen* bir dönemin yeniden sorgulanmasına sebep olmuştur.

Bu makale yazıldığı sırada, COVID-19 virüsü izole edilmesine karşın, halen kesin ve sonuç veren onaylanmış spesifik bir tedavi protokolünün ve aşının bulunamamış olması, hastalığı gizemli kılmaya devam etmektedir. COVID-19 pandemisi sosyal yaşam, etik düzlem, sosyolojik bakış açısı, kitle psikolojisi, mesleki alanların işlevselliği, turizm, eğitim, ekonomi, popülasyon hareketliliği, politika gibi pek çok farklı noktada etkisini hissettirmeye devam etmektedir. Öyle ki, internet üzerinden paylaşılan haber, köşe yazısı ya da sosyal paylaşımlarda “*COVID-19 pandemisinden sonra artık hiçbir şeyin eskisi gibi olmayacağı*” ibaresi, bu etkinin ne kadar derin hissedildiğini göstermektedir.

Dünya nüfusunun 8 milyara yaklaştığı bu dönemde, böyle bir pandemi karşısında *sosyal paylaşımçı devlet* görüntüsünün sergilenmesinde sıkıntılar oluşacağı, ülkelerin sağlık sistemlerinin kimi yerde yetersiz kalacağı, *herkese ücretsiz sağlık hakkının ve bakımının* yeniden sorgulanacağı görülmektedir. Belki bu pandemiden sonra, ülkeler tarafından *kontrol edilebilir ve paylaşımı kolaylaştırır* bir nüfusa doğru yönelme fikrinin benimseneceği ön görülebilir.

COVID-19 pandemisinde kayıpların en fazla yaşandığı grup olan 65 yaş ve üzeri kişilerin ölümüyle toplumların bu yaş ile edinmiş oldukları *toplumsal belleklerinde* bir yitim yaşanacağı, *yaşanan bugün* ile *yaşanmış geçmiş* arasındaki bağlantının bu yüzden zayıflayacağı, hatta kopabileceği düşünülebilir.

COVID-19 hastalığının yaygınlaştığı sırada, sağlık personelinin özveri ve takdir edilen bir mesai ile çalışması, tıbbın ve tıbbi ekibin önemine bir kez daha vurgu yapmıştır. Ancak ne yazık ki, bu süreçte hemen her ülkede tıbbi ekipten hastalığa yakalananların ve hayatını kaybedenler olması, ekip üyelerinin tedirginlik içinde olmasıyla, belki de kimi zaman defansif tavırlar sergilemeleriyle sonuçlanmıştır. Aynı şekilde artan hasta potansiyeli sağlık sistemi ve kurumlarının yetersizliğini gündeme getirmiş, tıbbi ekibi triyaj uygulamalarına daha fazla başvurur hale getirmiştir.

Bu pandeminin zamanla etkisini azaltması beklenmektedir. Ancak hastalığın bulaşma yollarının ve bulaşıcılığının yüksek oluşu dikkate alındığında, toplumların birlikte yaşamasına ilişkin kuralların değişmesi, bireyciliği önceleyen bir yaşamın ve içine kapanmış bir yalnızlığın ortaya çıkması, *sosyal etik* anlamında oluşan bu farklılığın toplumlar üzerinde derin ve farklı etkiler bırakması kaçınılmazdır.

Halen bilimsel çalışma destekli haberlere göre COVID-19'un 3 farklı tipte mutasyona uğramış olması, normal yaşama dönüşün, kanıtlanmış tedavi protokolü veya aşının bulunmasıyla mümkün olacaktır. Ancak şurası kesindir ki, COVID-19 pandemisinin sona ermesi halinde, sosyal ve ekonomik açmazlara yönelik alınmış tedbirlerin bırakılması ya da hastalığın yeniden bir atak yapması durumu da söz konusudur. En kısa sürede eski yaşam düzenine geri dönülmesinin özlemiyle yapılacak hataların bedellerinin daha ağır olması beklenebilir.

Dünya ülkeleri artık çok önemli bir ikileme yaşamayı öğrenmekle karşı karşıyadır: *Ya sağlıklı bir yaşam ya da para ve ekonomi akışının devamı için hastalıkla birlikte yaşam*. Etik açıdan elbette ki, öngörülmesi gereken *sağlıklı yaşamdır*. Bunun benimsenmesi halinde öncelikler eskisinden farklı olacak ve yeni bir sisteme geçişin yolları aranacaktır.

KAYNAKLAR

1. Lu H. Stratton CW. Tang YW. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle. J Med Virol. 2020;92:401-402.
2. Zhao S. Musa SS. Lin Q. Ran J. Yang G. Wang W. Et al. Estimating the Unreported Number of Novel Coronavirus (COVID-19) 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.
3. Hui DS. Azhar EI. Madani TA. Ntoumi F. Kock R. Dar O. et al. The continuing COVID-19 epidemic threat of novel coronavirus to global health — The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. International Journal of Infectious Diseases 91. 2020;264-266.
4. Yeni Koronavirüs “COVID-19” Nedir? <https://www.yeditepe.edu.tr/tr/duyuru/yeni-koronavirus-COVID-19-nedir> (Erişim Tarihi: 26.03.2020).
5. Tesini BL. Coronaviruses and Acute Respiratory Syndromes (COVID-19, MERS, and SARS) Coronaviruses and Acute Respiratory Syndromes (COVID-19, MERS, and SARS). <https://www.msmanuals.com/professional/infectious-diseases/respiratory-viruses/coronaviruses-and-acute-respiratory-syndromes-COVID-19,-mers,-and-sars> (Erişim Tarihi: 27.03.2020)
6. Koronavirüs neden hızlı yayıldı? Corona Virüsü. <https://www.e-psikiyatri.com/koronavirus-neden-hizli-yayildi-corona-virusu> (Erişim Tarihi: 27.03.2020)
7. Deng CX. The global battle against SARS-CoV-2 and COVID-19. Int J Biol Sci 2020; 16 (10): 1676-1677.
8. Menachery VD. Yount Jr BL. Debbink K. Agnihothram S. Gralinski LE. Plante JA. et. al. A SARS-like cluster of circulating bat coronaviruses shows potential for human emergence. Nature Medicine. 2015; Number 12, December;1508-1514.
9. Liu SL. Saif LJ. Weiss SR. Su L. No credible evidence supporting claims of the laboratory engineering of SARS-CoV-2. Emerging Microbes & Infections. 2020,VOL. 9, 505-507.
10. Hao P. Zhong W. Song S. Fan S. Li X. Is SARS-CoV-2 originated from laboratory? A rebuttal to the claim of formation via laboratory recombination. Emerging Microbes & Infections .2020, VOL. 9, 545-547.
11. Germany's 2012 Covid scenario became real in 2020. <https://www.foreigner.fi/articulo/news/germany-s-2012-covid-scenario-became-real/20200325014404004958.html> (Erişim Tarihi: 03.04.2020)
12. Deutscher Bundestag. 17. Wahlperiode. Drucksache 17/12051. 03. 01. 2013;2-88.
13. First COVID-19 case happened in November, China government records show – report. <https://www.theguardian.com/world/2020/mar/13/first-COVID-19-case-happened-in-november-china-government-records-show-report> (Erişim

- Tarihi 27.03.2020)
14. China's top court says it was a mistake to quell early "rumors" about the Wuhan virüs. <https://qz.com/1793764/china-court-says-wuhan-coronavirus-rumors-might-have-helped/> (Erişim Tarihi 27.03.2020)
 15. Li Wenliang: Coronavirus death of Wuhan doctor sparks anger. <https://www.bbc.com/news/world-asia-china-51409801> (Erişim Tarihi: 13.04.2020)
 16. A visual history of pandemics. <https://www.weforum.org/agenda/2020/03/a-visual-history-of-pandemics/> (Erişim Tarihi: 31.03.2020)
 17. DeWitte SN. Mortality Risk and Survival in the Aftermath of the Medieval Black Death. *Plos One*. Mayıs 2014; Volume 9. Issue 5. e96513.
 18. 3.4% Mortality Rate estimate by the World Health Organization (WHO) as of March 3 2020. <https://www.worldometers.info/coronavirus/coronavirus-death-rate/#correct> (Erişim Tarihi: 05.04.2020)
 19. Coronavirus: case fatality rates by age. <https://ourworldindata.org/uploads/2020/03/COVID-CFR-by-age-1536x1190.png> (Erişim Tarihi: 06.04.2020)
 20. Covid-19 Coronavirus Pandemic (15.04.2020). <https://www.worldometers.info/coronavirus/> (Erişim Tarihi: 15.04.2020)
 21. VanderWeele TJ, Chen Y, Long K, Kim ES, Trudel-Fitzgerald C, Kubzansky LD. Positive Epidemiology? *Epidemiology*. 2020; (31),2;189-192.
 22. Morens DM, Folkers GK, Fauci AS. What Is a Pandemic? *JID* 2009;200 (1 October);1081-1021.
 23. More than 1,700 health workers infected by coronavirus in China. <https://www.theguardian.com/world/2020/feb/14/more-than-1700-health-workers-infected-by-coronavirus-in-china> (Erişim Tarihi: 13.04.2020)
 24. Trump keeps touting an unproven coronavirus treatment. It's now being tested on thousands in New York. <https://www.washingtonpost.com/business/2020/03/26/trump-keeps-touting-an-unproven-coronavirus-treatment-its-now-being-tested-thousands-new-york/> (Erişim Tarihi: 31.03.2020)
 25. Trump touted hydroxychloroquine as a cure for COVID-19. Don't believe the hype. <https://www.theguardian.com/world/2020/mar/28/coronavirus-cure-fact-check-hydroxychloroquine-trump> (Erişim Tarihi: 31.03.2020)
 26. Commissioner calls for release of immigration detainees while COVID-19 crisis continues. <https://www.coe.int/en/web/commissioner/-/commissioner-calls-for-release-of-immigration-detainees-while-COVID-19-crisis-continues> (Erişim Tarihi: 31.03.2020)
 27. <https://tr.sputniknews.com/koronavirus-salgini/202004011041735206-cinden-trtye-boyle-gercek-disi-video-ve-yalan-haber-yapmak-1-nisan-sakasi-mi/> (Erişim Tarihi: 07.04.2020)
 28. <https://edition.cnn.com/2020/03/05/asia/china-coronavirus-wildlife-consumption-ban-intl-hnk/index.html> (Erişim Tarihi: 07.04.2020)
 29. Gierueld JDJ, Tilburg TV, Dvkstra PA. Loneliness and Social Isolation. *The Cambridge Handbook of Personal Relationships*. 2006;485-500.
 30. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 72. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200401-sitrep-72-covid-19.pdf?sfvrsn=3dd8971b_2 (Erişim Tarihi: 05.04.2020)
 31. Time is of the essence – Countries of the Americas must act now to slow the spread of COVID-19. https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=15762:time-is-of-the-essence-countries-of-the-americas-must-act-now-to-slow-the-spread-of-covid-19&catid=740&lang=en&Itemid=1926 (Erişim Tarihi: 05.04.2020)
 32. In a time of distancing due to coronavirus, the health threat of loneliness looms. <https://www.statnews.com/2020/03/28/coronavirus-isolation-loneliness-health/> (Erişim Tarihi: 30.03.2020)
 33. Coronavirus risks making older people lonelier than they already are. <https://qz.com/1815671/coronavirus-is-making-older-people-even-lonelier/> (Erişim Tarihi: 30.03.2020)
 34. Isolation of older Americans prompts fears amid coronavirus. <https://www.theguardian.com/world/2020/mar/11/isolation-older-americans-elderly-people-worry-coronavirus> (Erişim Tarihi: 30.03.2020)
 35. 65 Yaş ve Üstü ile Kronik Rahatsızlığı Olanlara Sokağa Çıkma Yasağı Ek Genelgesi/22.03.2020. <https://www.icisleri.gov.tr/65-yas-ve-ustu-ile-kronik-rahatsizligi-olanlara-sokaga-cikma-yasagi-ek-genelgesi> (Erişim Tarihi: 15.04.2020)
 36. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf> (Erişim Tarihi: 07.04.2020)
 37. Coronavirus and aid: What we're watching, 2-8 April. <https://www.thenewhumanitarian.org/news/2020/04/02/coronavirus-humanitarian-aid-response> (Erişim Tarihi: 08.04.2020)
 38. Tourism and Covid-19. <https://www.unwto.org/tourism-covid-19> (Erişim Tarihi: 08.94.2020)
 39. İçişleri bakanlığı/Duyurular. <https://www.icisleri.gov.tr/2-gun-sokaga-cikma-yasagi> (Erişim Tarihi: 15.04.2020)
 40. 290 million students out of school due to COVID-19: UNESCO releases first global numbers and mobilizes response. <https://en.unesco.org/news/290-million-students-out-school-due-covid-19-unesco-releases-first-global-numbers-and-mobilizes> (Erişim Tarihi: 13.04.2020)
 41. Handbook on Facilitating Flexible Learning, March ,2020. <https://iite.unesco.org/wp-content/uploads/2020/03/Handbook-on-Facilitating-Flexible-Learning-in-COVID-19-Outbreak-SLIBNU-V1.2-20200315.pdf> (Erişim Tarihi:

- 13.04.2020)
42. EBA TV Ders Yayını. <http://www.eba.gov.tr/> (Erişim Tarihi: 08.04.2020)
43. Basın Açıklaması (26.03.2020) Yükseköğretim Kurulu Başkanı Prof. Dr. M. A. Yekta Saraç. <https://www.yok.gov.tr/Sayfalar/Haberler/2020/YKS%20Ertelenmesi%20Bas%C4%B1n%20A%C3%A7%C4%B1klamas%C4%B1.aspx> (Erişim Tarihi: 08.04.2020)
44. Coronavirus (COVID 19): online education resources. <https://www.gov.uk/government/publications/coronavirus-covid-19-online-education-resources> (Erişim Tarihi: 08.04.2020)
45. More on UNESCO's COVID-19 Education Response . <https://en.unesco.org/covid19/educationresponse/solutions> (Erişim Tarihi: 08.04.2020)
46. COVID-19: Implications for business. <https://www.mckinsey.com/business-functions/risk/our-insights/covid-19-implications-for-business> (Erişim Tarihi: 14.04.2020)
47. Baldwin R. Weder di Mauro B. Economics in the Time of COVID-19. A CEPR Press VoxEU.org eBook.2020;1-133.
48. New OECD outlook on the global economy. <http://www.oecd.org/coronavirus/en/#policy-responses> (Erişim Tarihi: 14.04.020)
49. COVID-19 and the world of work: Impact and policy responses. ILO Monitor 1st Edition/18 Mart 2020. https://www.ilo.org/wcmsp5/groups/public/---dgreports/---dcomm/documents/briefingnote/wcms_738753.pdf (Erişim Tarihi: 14.04.2020)
50. Mitigating impacts of COVID-19 on food trade and markets. <http://www.fao.org/news/story/en/item/1268719/icode/> (Erişim Tarihi: 08.04.2020)
51. Ziraat Mühendisleri Odasından Tarımsal Üretim Seferberliği Çağrısı, 26.03.2020 tarihli basın açıklaması. <https://www.tarimdanhaber.com/tarim/ziraat-muhendisleri-odasindan-tarimsal-uretim-seferberligi-cagrisi-h14051.html>. (Erişim Tarihi: 30.03.2020)
52. COVID-19: Agri-food sector calls on EU to avert agricultural disruption. <https://www.euractiv.com/section/agriculture-food/news/COVID-19-agri-food-sector-calls-on-eu-to-avert-agricultural-disruption/> (Erişim Tarihi: 30.03.2020)
53. Coronavirus Epidemic Hits Italy's Agriculture Sector. <https://www.oliveoiltimes.com/production/coronavirus-epidemic-hits-italys-agriculture-sector/80460> (Erişim Tarihi: 30.03.2020)
54. Coronavirus lockdown leaves Italian farmers struggling to plant for spring. <https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-italy-farming/coronavirus-lockdown-leaves-italian-farmers-struggling-to-plant-for-spring-idUSKBN-20Z2WD> (Erişim Tarihi: 30.03.2020)
55. COVID-19: France Calls Unemployed to Work in Fields As Borders Stay Close. <https://www.euractiv.com/section/coronavirus/news/COVID-19-france-calls-unemployed-to-work-in-fields-as-borders-stay-closed/> (Erişim Tarihi: 30.03.2020).
56. Farmers Help Fight Coronavirus in Spain. <https://www.oliveoiltimes.com/world/farmers-help-fight-coronavirus-in-spain/80723> (Erişim Tarihi: 30.03.2020).
57. Overview: Global impact of Corona virus on fresh produce markets. <https://www.hortidaily.com/article/9200856/overview-global-impact-of-corona-virus-on-fresh-produce-markets/> (Erişim Tarihi: 30.03.2020)
58. The Effects of COVID-19 Will Ripple through Food Systems. <https://www.scientificamerican.com/article/the-effects-of-COVID-19-will-ripple-through-food-systems/> (Erişim Tarihi: 30.03.2020)
59. Covid-19 (Novel Coronavirus Disease) Information. <https://agr.wa.gov/about-wsda/news-and-media-relations/COVID-19> (Erişim Tarihi: 30.03.2020)
60. Impact of COVID-19 on Agriculture. <https://www.fb.org/issues/impact-of-COVID-19-on-agriculture> (Erişim Tarihi: 30.03.2020)
61. Iserson KV, Moskop JC. Triage in medicine, Part I: Concept, history and types. *Ann Emerg Med* 2007, 49(3):275-81.
62. Beauchamp TL, Childress JE, Principles of Biomedical Ethics (Fifth Edition), Oxford University Press, 2001, 12.
63. Swiss Academy of Medical Sciences. COVID-19 pandemic: triage for intensive-care treatment under resource scarcity. *Swiss Med Wkly.* 2020;150:w20229;1-4.
64. The grim ethical dilemma of rationing medical care, explained. <https://www.vox.com/coronavirus-covid19/2020/3/31/21199721/coronavirus-covid-19-hospitals-triage-rationing-italy-new-york> (Erişim Tarihi: 07.04.2020)
65. https://www.japantimes.co.jp/news/2020/03/23/world/science-health-world/emergency-triage-coronavirus-strains-hospitals/#.XowqI_kzaos (07.04.2020)
66. <https://www.radiologybusiness.com/topics/care-delivery/ultrasound-coronavirus-covid-19-x-ray-ct-scan-radiology> (Erişim Tarihi: 07.04.2020)
67. <https://www.statnews.com/2020/03/10/covid-19-gets-bad-are-we-prepared-for-triage/> (Erişim Tarihi: 07.04.2020)
68. Hanna TP, Evans GA, Booth CM. Cancer, COVID-19 and the precautionary principle: prioritizing treatment during a global pandemic. April 2020. *Nature Reviews; Clinical Oncology.*
69. Triage of Suspected COVID-19 Patients in non-US Health-care Settings. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/non-us-settings/sop-triage-prevent-transmission.html> (Erişim Tarihi: 07.04.2020)
70. Türkiyede ücretsiz maske dağıtımı başladı. <https://www.dw.com/tr/t%C3%BCrkiyede-%C3%BCcretsiz-maske-da%C4%9F%C4%B1t%C4%B1m%C4%B1-ba%C5%9Fad%C4%B1/a-53025684> (Erişim Tarihi: 07.04.2020)

Türkiye’de Covid-19 Pandemisinin Monitörizasyonu İçin Interaktif Ve Gerçek Zamanlı Bir Web Uygulaması: TURCOVID19

An Interactive Web-Based Dashboard for Covid-19 Pandemic in Real-Time Monitorization In Turkey: TURCOVID19

Sayın Editör,

31 Aralık 2019 tarihinde Çin’in Wuhan kentinde tanımlanamayan pnömoni vakalarının Dünya Sağlık Örgütü’ne bildirilmesinin ardından başlayan COVID-19 salgını tüm dünyada hızla yayıldı ve mevcut durum pandemi olarak ilan edildi. Türkiye’de ilk vaka 11 Mart’ta, ilk ölüm ise 17 Mart’ta açıklandı.

Sağlık hizmetlerinde birey düzeyinde hastaların monitörize edilmesi sürecin yönetimini mümkün kıldığı gibi halk sağlığı sorunlarında da epidemiyolojik verilerin monitörizasyonu toplum sağlığını yönetebilmek için önem arz etmektedir. Bu öneme istinaden pandeminin toplumda hızlı ilerleyişini gerçek zamanlı izlemek ve değerlendirmek için Google bulut bilişim hizmetleri kullanılarak Türkiye COVID-19 Pandemi İzlem Ekranı (TURCOVID19) adıyla interaktif bir platform oluşturulmuştur.

21 Mart’ta yayına giren TURCOVID19’da Türkiye’deki hasta, vefat, iyileşen, uygulanan test sayıları, vaka ölümlülük oranı (VÖÖ), yoğun bakım yatışı, entübe hasta kategorilerindeki veriler günlük ve kümülatif değerler olarak görselleştirilmektedir. Ayrıca Türkiye’nin durumu 15 ülke ile karşılaştırılmaktadır. Ek olarak tüm dünyadaki hasta ve vefat sayıları gerçek zamanlı olarak sunulmakta, Türkiye ve diğer ülkelerde ölüm artış hızının ikiye katlanma süresi gerçek zamanlı sunulmaktadır. Sunulan görsellerin açıklamaları da bilgi notu olarak yer almaktadır.

Veri kaynağı olarak TC Sağlık Bakanlığı’nın açıkladığı veriler¹, DSÖ durum raporları² ve Avrupa Hastalıkları Önleme ve Kontrol Merkezi (ECDC)’nin verileri³ kullanılmaktadır. DSÖ verileri PDF dosyası şeklinde sunmaktadır ve bu durum veri girişinin manuel yapılmasını gerektirmektedir. Verileri dijital altyapıya uyumlu şekilde sunduğu için ECDC veritabanı otomasyon için referans olarak kullanılmıştır.

Türkiye verileri ekran denetiminden geçirilerek çalışma ekibi tarafından veritabanına manuel olarak girilmektedir. Diğer ülkelere ait veriler ise ECDC’den bir otomasyon sistemi ile elde edilerek izlem ekranlarına yansıtılmaktadır. Veriler günde bir kez güncellenmekte olup verilerin son güncellenme tarihi ilgili grafikler üzerinde sunulmaktadır.

TURCOVID19’daki grafiklerin öncelikli hedef kitlesi bilim insanları ve pandemi yönetimindeki karar vericilerdir. Bunun yanı sıra medya kuruluşları, düşünce kuruluşları ve tüm kamunun da istifade etmesi için grafikler ve bilgiler ücretsiz olarak sunulmaktadır. TURCOVID19’da sunulan bilgilerin yapılacak salgın modelleme çalışmalarına da katkı sunması umulmaktadır. Hedef kitle faydalanımını artırmak için kullanıcı dostu arayüz, sade bir dil ve tasarım tercih edilmiştir.

TURCOVID19 anasayfa üst kısmında Türkiye verileri günlük değişim miktarlarıyla birlikte özet olarak sunulmaktadır. Pandeminin yayılım hızının üstel şekilde artması sebe-

Abdullah Uçar¹, Şeyma Arslan², Hatice Sena Manap³, Tuğba Gürkan⁴, Mihriban Çalışkan⁵, Asel Dayıoğlu⁶, Hande Nur Efe⁷, Mustafa Yılmaz⁸, Ayşe Zeynep İbrahimioğlu⁹, Efser Gültekin¹⁰, Rabia Durna⁸, Rümeyza Başar⁹, Fatma Betül Osmanoğlu¹⁰, Songül Ören¹¹

¹ İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

² İstanbul Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı

³ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi

⁴ Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

⁵ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi

⁶ İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi

⁷ Bezm-i Âlem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi

⁸ Cerrahpaşa Florence Nightingale Hemşirelik Fakültesi

⁹ Bezm-i Âlem Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi

¹⁰ Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

¹¹ İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi

Geliş/Received : 24.04.2020

Kabul/Accepted : 24.04.2020

DOI: 10.21673/anadoluklin.726347

Yazışma yazarı/Corresponding author

Abdullah Uçar

Cebeci Mah. Çanakkale Şehitleri Cad. No:

65 Sultangazi İstanbul

E-posta: abduallahucar@gmail.com

ORCID

Abdullah Uçar: 0000-0002-0220-3720

Şeyma Arslan: 0000-0002-8807-0630

Hatice Sena Manap: 0000-0002-7033-9654

Tuğba Gürkan: 0000-0001-8535-1747

Mihriban Çalışkan: 0000-0001-7095-5919

Asel Dayıoğlu: 0000-0003-1907-8652

Hande Nur Efe: 0000-0002-2357-8732

Mustafa Yılmaz: 0000-0002-5990-0674

A. Zeynep İbrahimioğlu: 0000-0003-3235-4658

Efser Gültekin: 0000-0002-6354-7690

Rabia Durna: 0000-0003-0325-4930

Rümeyza Başar: 0000-0002-4079-9588

F. Betül Osmanoğlu: 0000-0002-2568-9540

Songül Ören: 0000-0001-8737-1637

biyle grafiklerde genellikle logaritmik ölçek kullanılmıştır. “Hastalar” grafiğinde hasta, vefat ve iyileşen sayıları sunulmaktadır. Yapılan müdahalelerin etkisiyle vaka ve vefat eğrilerinde sağa kırılma gözlenmektedir. Teorik olarak ideal durum eğrilerin tamamen düzleştiği durumdur, ve bu durum günlük vaka ve ölüm sayılarının sıfırlandığı anlamına gelmektedir. “Vefatlar” grafiğinde toplam vefat, günlük vefat ve VÖO değişkenlerinin zamana dağılımı sunulmaktadır. VÖO ise otomatik olarak hesaplanmakta ve sağ Y ekseninde çizgisel ölçekle sunulmaktadır. 16 ülke verilerinin karşılaştırıldığı grafikte ise ülkelerin vaka, vefat, 100 bin kişi başına vefat ve VÖO değerleri karşılaştırılmaktadır. Grafik sıralaması VÖO'ya göre yapılmıştır. Ölü sayısı 100 üzerinde olan tüm ülkelerin son durumu ise koroplet harita ile sunulmuştur. Harita 4 farklı değişkene göre (toplam vaka, toplam ölüm, yüzbin kişi başına ölüm ve VÖO) kullanıcılar tarafından değiştirilebilmektedir. Seçilen bazı ülkeler ve Türkiye’de 100. vaka ve 1. ölüm sonrası vaka ve ölüm sayısının artış seyri de iki ayrı grafikte sunulmakta ve ülkeleri karşılaştırmaya imkan sağlamaktadır. Ülkelerin ölüm sayısı artışının ikiye katlanma süreleri de ayrı bir grafikte görselleştirilmiştir. Bu grafikte yukarıda yer alan ülkelerde ikiye katlanma süresi uzun ve dolayısıyla artış hızı düşük, aşağıda yer alan ülkelerde ise kısa ve dolayısıyla artış hızı yüksektir. İlk zamanlar açıklanan il düzeyindeki veriler de sisteme dahil edilmiş ve harita grafikte sunulmuştu ancak il düze-

yi verilerin düzenli açıklanmaması sebebiyle ilgili grafik kaldırılmıştır. Veriler yayınlanmaya başlayınca tekrar yayına açılacaktır.

TURCOVID19, salgın seyrini monitörize etmekte, başta bilim insanları ve karar vericiler olmak üzere kamuya gün bazında gerçek zamanlı ve interaktif grafikler sunmaktadır. TURCOVID19 çalışma takımı dünyada önde gelen izlem ekranlarını da takip etmekte ve Türkiye için değer taşıyan görselleştirmeleri sistemine dahil etmektedir. İl düzeyinde verilerin açıklanması durumunda toplanan veriler de csv formatında kamuya da paylaşılacaktır. Sunulan grafikler CC BY-NC-ND 4.0 uluslararası lisansı ile lisanslanmış olup ticari amaç güdülmeksizin kamusal kullanıma açıktır.

KAYNAKLAR

1. T.C Sağlık Bakanlığı Korona Tablosu. <https://covid19.saglik.gov.tr/>. Accessed April 23, 2020.
2. COVID-19 situation reports. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports/>. Accessed April 23, 2020.
3. Download today's data on the geographic distribution of COVID-19 cases worldwide. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/download-todays-data-geographic-distribution-covid-19-cases-worldwide>. Accessed April 23, 2020.

Covid-19 Enfeksiyonu Olan Hastalarda Göz Bulguları ve Bulaş Riski

Ocular Findings and Risk of Transmission in Patients with Covid-19 Infection

Öz

SARS-CoV-2 adı verilen yeni koronavirüs ilk defa 29 Aralık 2019'da, Çin'in Wuhan şehrindeki deniz ürünleri ve canlı hayvan satan bir markette çalışan ve bu marketi ziyaret eden çok sayıda kişide pnömoni bulgularının tespit edilmesiyle gündeme gelmiştir. Yayılımının da damlacık yoluyla ve sekresyonlarla olduğu bilinmektedir.

Bulaşıcılığının çok yüksek olduğu bilinen bu virüs ağız, burun ya da göz gibi mukozal yüzeylerden vücuda girebilmektedir. Virüse karşı henüz geliştirilmiş bir aşı ya da kanıtlanmış antiviral bir tedavi mevcut değildir.

Koronavirüslerin de dahil olduğu bir grup viral enfeksiyon ajanının hem sistemik hem oküler enfeksiyona sebep olduğu bilinmektedir. Oftalmoloji muayeneleri sırasında hastanın gözyaşına ve konjonktivasına temas olabildiği için ayrıca muayene çok yakın mesafeden yapıldığı için bulaş açısından hem hasta hem göz hekimi yüksek risk taşır.

Bu derlemede SARS-CoV-2 ile konjonktivit ilişkisi ve covid - 19 testi pozitif olan hastaların göz muayenesi sırasındaki bulaş riski literatür eşliğinde irdelenecektir.

Anahtar Sözcükler: Covid-19; Viral Konjonktivit; SARS-CoV-2

Abstract

The new coronavirus, called SARS-CoV-2, came for the first time on December 29, 2019 by detecting signs of pneumonia in a large number of people working and visiting a market selling seafood and live animals in Wuhan, China. The spread of the virus is known to be through droplets and secretions.

This virus, known to be very infectious, can enter the body through mucosal surfaces such as mouth, nose or eyes. There is no vaccine or proven antiviral treatment for the virus yet.

A group of viral infectious agents, including coronaviruses, are known to cause both systemic and ocular infections. During the ophthalmology exams, both the patient and the ophthalmologist are at high risk for transmission, as there may be contact with the patient's tear and conjunctiva, also the examination is very closely.

In this review, the relationship between SARS-CoV-2 and conjunctivitis and the risk of transmission during eye examination of patients with positive covid - 19 test will be examined in the light of the literature.

Keywords: COVID-19; Viral Conjunctivitis; SARS-CoV-2

**Emine Savran Elibol¹,
Ahmet Elbay²**

¹ İstanbul Medeniyet Üniversitesi
Göztepe Eğitim ve Araştırma
Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği

² Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp
Fakültesi Hastanesi Göz Hastalıkları
Kliniği

Geliş/Received : 25.04.2020

Kabul/Accepted : 05.05.2020

DOI: 10.21673/anadoluklin.727154

Yazışma yazarı/Corresponding author

Emine Savran Elibol

Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Göz Hastalıkları Kliniği
Merdivenköy Mahallesi, Ressay Salih
Ermez Cd. No:14 Kadıköy/İstanbul
E-posta: s_emine@yahoo.com

ORCID

Emine Savran Elibol: 0000-0001-8988-8832

Ahmet Elbay: 0000-0002-8584-1866

GİRİŞ

Yeni tip koronavirüs 2019 yılı Aralık ayının sonlarında, Çin'in Wuhan kentinde deniz ürünleri ve canlı hayvan pazarında çalışan dört kişide ve aynı dönemde bu pazarda bulunmuş olan çok sayıda kişide pnömoni bulgularının ortaya çıkmasıyla tüm dünyanın gündemine gelmiştir (1). Hastalardan alınan örneklerin incelenmesi sonucunda hastalığa neden olan virüsün SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome) (2002) ve MERS (Middle East Respiratory Syndrome) (2012) gibi koronavirüs ailesinden olduğu belirlenmiş ve virüse yeni koronavirüs 2019 (2019-nCoV veya SARS-CoV-2) ismi verilmiştir (2).

Çin'in Wuhan kentinde çalışan Li Wenliang isimli genç bir oftalmolog pandeminin ortaya çıktığı günlerde sosyal medya aracılığı ile SARS benzeri bir salgına dikkat çeken ilk kişilerden olmuştur. COVID-19 pozitif asemptomatik bir glokom hastasının muayenesi sonrasında hastalık gelişmiş ve bir ay sonra hayatını kaybetmiştir (3). Çinde yılbaşı tatili nedeniyle dünyanın en büyük insan hareketliliği gerçekleşmiş, enfekte kişiler ülkenin ve dünyanın farklı köşelerine yayılmışlardır.

COVID-19 hastalığının en sık semptomları ateş (%98), öksürük (%76) ve dispne (%55) olup mortalitesinin %3'ten az olduğu tahmin edilmekle birlikte daha doğru değerler ancak pandemi bittikten sonra ortaya çıkacaktır (4). SARS-CoV-2 virüsünün bulaş şekilleri tam olarak ortaya konulamamıştır (5). Ancak çalışmalar bazı bulgular sunmuştur. SARS-CoV'da olduğu gibi COVID-19'da da virüs hastalardan öksürme, hapşırma ya da yüksek sesle konuşma sırasında damlacık yoluyla yayılabilmektedir. Ayrıca el, ağız, burun ya da gözün kontamine olması neticesinde de bulaş gerçekleşebilmektedir (4). Enfekte hastaların dışkı örneklerinde viral RNA bulunduğundan dolayı fekal-oral yoldan bulaşma olasılığı da bulunmaktadır (6). Asemptomatik hastaların da virüs taşıyarak hastalığı yaydığı bildirilmiştir (5). Virüsün inkübasyon periyodu genellikle 2-5 gün olmakla birlikte 14 güne kadar uzayabilmektedir (2). Virüse karşı henüz geliştirilmiş bir aşı ya da kanıtlanmış antiviral bir tedavi mevcut değildir. Hastalıktan korunmanın en önemli yolu virüse maruz kalmamaktır.

Viral Enfeksiyonlar ve Konjonktivit İlişkisi

Adenovirüs ve H1N1 gibi bazı viral enfeksiyon ajanlarının hem sistemik hem oküler enfeksiyona sebep olduğu bilinmektedir (7,8). Bazı koronavirüslerin de insanlarda konjonktivit yapabildiği gösterilmiştir. İnsan koronavirüs NL 63 (HCoV-NL63) ilk kez bir bebekte bronşiolit ve konjonktivit ile tanımlanmıştır. Bunu izleyen 28 HCoV-NL63 çocuk olgulu grupta % 17 konjonktivit tanımlanmıştır (9).

MERS-CoV ya da SARS-CoV enfeksiyonlarında ise oküler bir ilişki bulunamamıştır (9). Araştırmalar göstermiştir ki; SARS-CoV gibi SARS-CoV-2 de akciğer epiteli ve alt solunum yolu epitelinde hücre içine girebilmek için insan anjiyotensin enzim-2 (ACE-2) reseptörünü kullanır (10). ACE-2 reseptörü insan gözünde retinada (11), koroidde (12) ve konjonktiva epitelinde (13) saptanmıştır.

SARS-CoV enfeksiyonunda Reverse Transcription- Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) ile göz yaşından virüs tespit edilmesi de corona virüslerin gözde enfeksiyon yapabileceğini akla getirmektedir (14).

Bu derlemede SARS-CoV-2 ile konjonktivit ilişkisi ve Covid - 19 testi pozitif olan hastaların göz muayenesi sırasındaki bulaş riski irdelenecektir.

SARS-CoV-2 ve Konjonktivit İlişkisi

Lu ve arkadaşları virüsün oküler bulaşının olup olmadığının netlik kazanmadığını ama bu bulaş şeklinin göz ardı edilmemesi gerektiğini belirtmişlerdir. Yazarlar bu fikirlerini Wuhan'da ulusal pnömoni panelindeki bir doktorun deneyiminden yola çıkarak söylemişlerdir. Covid -19 pozitif bir hastayı N95 maske ve eldiven ile ama koruyucu gözlük olmadan muayene ettikten saatler sonra tek taraflı kırmızı göz semptomları olmuş günler sonra ise pnömoni bulguları gelişmiştir. Yazarlar virüsün muhtemel giriş yeri olarak göz dokuları üzerinde durmuşlardır (5).

Benzer şekilde bir anestezi uzmanının göz koruması olmadan COVID-19 hasta ile temas sonrası konjonktivit gelişmiş ve yapılan nazofaringeal örneklerde SARS-CoV-2 saptanırken konjonktival örneklerde virüs tespit edilememiştir (15). Başka bir çalışmada COVID-19 pnömonisi ile takip edilen 30 hastadan alınan konjonktival örneklerden yalnızca birinde konjonktivite rastlanmış ve sadece bu

örnekte oküler sekresyonlarda RT-PCR ile SARS-CoV-2 pozitif bulunmuştur. Oküler örnek için alınan gözyaşı ya da konjonktival örneklerin diğer doku örneklerine göre tanı hassasiyetlerinin daha düşük ve örnek hacminin daha kısıtlı olduğunu bu sebeple örneklerin çoğunda virüsü tespit edemediklerini belirtmişlerdir. Buna rağmen bu çalışma, SARS-CoV-2'nin konjonktivaya bulaşabileceğini, konjonktivite neden olabileceğini ve virüs partiküllerinin oküler sekresyonlarda mevcut olduğunu göstermesi bakımından önemlidir (16).

Ping Wu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada klinik olarak COVID-19 hastalığı tanısı almış ve yatarak tedavi edilen 38 hastanın oküler semptomları sorgulanmış, nazofarengeal ve konjonktival örnekler alınarak RT-PCR yapılmıştır. SARS-CoV-2; 28 (%73,7) hastada nazofarengeal örneklerde saptanırken, sadece iki (%5,2) hastada konjonktival örneklerde gösterilmiştir. Ancak 38 hastanın 12'sinde (%31,6) konjonktival hiperemi, kemozis ve epifora gibi konjonktivite ile ilgili semptomlar görülmüştür. Oküler semptomlar çoğunlukla ciddi pnömonisi olan hastalarda gözlenmiştir (17).

Xian Zhang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada klinik olarak COVID-19 tanısı konmuş 112 hastaya yapılan nazofarengeal sürüntüde 72 hastada virüse rastlanırken, PCR testi pozitif gelen hastaların sadece birinde konjonktival örneklerde virüs saptanmış iki hastada ise konjonktivite bulgularının olduğu belirtilmiştir (18).

Çin'de yatarak tedavi gören SARS-CoV-2 pozitif 534 hasta üzerinde yapılan epidemiyolojik bir çalışmada hastaların 25'inde (%4,68) konjonktival konjesyon mevcutken, 3 hastanın başlangıç bulgusunun konjonktival konjesyon olduğu görülmüştür. Bu hastalarda kuru göz (112, % 20,97), bulanık görme (68, % 12,73), ve yabancı cisim hissi (63, % 11,80) COVID-19 ilişkili en sık semptomlar olarak rapor edilmiştir (19).

Çin'de toplam 30 hastanede yapılan başka bir epidemiyolojik bir çalışmada SARS-CoV-2 testi pozitif gelen ve hastaneye yatırılmış olan 1099 hastanın 9'unda (% 0.8) konjonktivite saptanmıştır (20).

Çin'in Wuhan kentinden Deng ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise COVID-19 pnömonisi nedeniyle hastanede takip edilen 19 hafif, 48 ciddi

ve 36 yoğun bakım hastası olmak üzere toplam 114 olgudan alınan nazofarengeal örneklerde 90 (%76) hastada RT-PCR ile SARS-CoV-2 tespit edilirken, konjonktival örneklerin hiç birinde virüs tespit edilememiştir. Ayrıca 114 hastanın hiçbirinde kırmızı göz ya da ağrı gibi oküler semptomlar olmamıştır (21).

Yu ve arkadaşları da COVID-19 pozitif tanı 17 hastadan yaptıkları gözyaşı incelemesinde SARS-CoV-2'ye rastlayamamışlardır. Sadece bir hastanın örnek alımı sırasında konjonktivitenin olduğu görülmüştür. RT-PCR ile yapılan testler nazal ve faringeal örneklerde pozitif iken tüm gözyaşı örneklerinde negatif bulunmuştur (22).

Başka çalışmalarda da SARS-CoV-2'nin gözyaşı ile taşınmasının ve bulaş riskinin çok düşük olduğu bildirilmiştir (23).

COVID-19 hastalığı doğrulanmış bir hastanın oküler bulgularının daha ayrıntılı olarak tarif edildiği bir vaka örneğinde ise hastalığın 13. gününde her iki gözde kızarıklık, kapak konjonktivasında foliküller ve ağırlı preauriküler lenf adenopati gözlenmiştir. Konjonktival sürüntü örneklerindeki RNA yoğunluğu solunum yollarında alınan örneklerden çok daha düşük düzeylerde ve daha kısa bir dönemde pozitif bulunmuştur. Diğer viral konjonktivitelere benzer tarzda konjonktival hiperemi ve foliküllerin olduğu, psödomembran ya da ön kamara reaksiyonu, subepitelyal kornea depozitlerinin olmadığı rapor edilmiştir (24). Bu olgu sunumunda da konjonktivitenin, COVID-19 sistemik enfeksiyonu için öncü veya erken bulgu alanı olmadığı ve konjonktiva sürüntüsünün, öncelikli bir örnek sahası olarak kullanılamayacağı yorumuyapılmıştır (24).

Burun kavitesinde ve farenkste bulunan virüsün oküler sekresyonlarda ya da konjonktival örneklerde izole edilememesinde gözyaşı içeriğinin (antikorlar, lizozim, pH vs.) etkisi olabilir. Ayrıca virüsün göze girdikten sonra lakrimal drenaj ile yıkanması sebebiyle izole edilememiş olması da muhtemeldir.

Koronavirüs enfeksiyonlarında altın standart olarak kabul edilen tanı yöntemi RT-PCR olmasına rağmen kaçınılmaz şekilde örneğin kontaminasyonu ve genetik materyalin hasarına bağlı birçok yanlış negatif ve yanlış pozitif sonuçlar ortaya çık-

Tablo 1: Çalışmaların tanımlayıcı ve klinik özellikleri

Klinik çalışmalar	Hasta sayısı*	Oküler semptom	Nazofarengeal örnekte PCR testi pozitifliği	Konjonktival örnekte PCR testi pozitifliği	Hangi safhada	Ek bilgiler
Xia, et al. Evaluation of coronavirus in tears and conjunctival secretions of patients with SARS-CoV-2 infection. J Med Virol. 2020; (16)	30	1 (%3,3)	55 (%91) (Her hastadan alınan iki örnekle toplam 60 örnek)	1 (%3,3) (konjonktiviti olan hasta pozitif)	Erken safha 3. gün örnek alınmış ve pozitif. 2-3 gün arayla ikişer kez örnek alınmış.	
Guan, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020; (20)	1099 (PCR + olan hastalar çalışmaya alınmış)	9 (%0,8)	1099 (%100)	Alınmamış		
Chen, et al. Ocular manifestations and clinical characteristics of 534 cases of COVID-19 in China: A cross-sectional study. medRxiv. 2020; (19)	534	25 (%4,68) 3 hastanın başlangıç semptomu	342 (%64,1)	Alınmamış	Ort. 4,9 ± 2,6 gün	Kuru göz (112, 20.97%) bulanık görme (68, 12.73%) yabancı cisim hissi (63, 11.80%)
Wu, et al. Characteristics of Ocular Findings of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. JAMA Ophthalmol [Internet]. 2020 Mar 31;(17)	38	12 (%31,6)	28 (%73,7)	2 (%5,2) Konjonktiviti olan 2 hasta	Bahsedilmemiş	Ciddi pnömonisi olan hastalarda konjonktivit gösterilmiş
Deng, et al. Ocular detection of SARS-CoV-2 in 114 cases of COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: an observational study. SSRNeLibrary. 2020; (21)	114	0(%0)	90 (%78,9)	0 (%0)	Bahsedilmemiş	
Yu, et al. Assessing Viral Shedding and Infectivity of Tears in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Patients. Ophthalmology. 2020; (22)	17	1 (%5,8)	17	0 (%0)	3 hafta boyunca her hafta toplam 64 gözyaşı örneği alınmış.	Gözyaşından viral yayılımı inceleyen çalışma. Gözyaşı ile yayılımın olmadığını bildiriyor
Sun, et al. The infection evidence of SARS-COV-2 in ocular surface : a single-center cross-sectional study. medRxiv. 2020; (18)	102	2 (%19,6)	72 (%70,5)	1 (%1)	Bahsedilmemiş	

*Klinik, test ve görüntüleme sonrası COVID-19 olarak değerlendirilen hastaların sayısını ifade ediyor.

bilmektedir (25). Çalışmalardaki kısıtlayıcı etkenler, konjonktival sekresyonlardan ya da gözyaşından alınan örneklerin yeterli miktarda olmaması ya da gözyaşına uygun kitlerin geliştirilmemiş olması olabilir. Ayrıca yapılan çalışmalarda her ne kadar

nazofarengeal örnek de aynı anda alınmış olsa da konjonktival örnek alınmadan önce birçok hastaya antiviral tedavi başlanmış olması, konjonktivada zaten az olan virüsün testle tespit edilememesinin bir sebebi olabilir.

Bulguların yanlış yorumlanabileceği bir durum vardır. SARS-CoV-2 pozitif olan hastalar arasında konjonktivit bulgusunun çok düşük bir orana sahip olması ve özgün bir karakterinin tarif edilmemiş oluşu, tespit edilen konjonktivitin pembe göze sebep olabilecek diğer hastalıklarla ayırıcı tanısını engelleyecektir.

Çalışmalarda bildirildiği gibi konjonktiviti olan bazı COVID-19 hastalarının konjonktival örneklerinde virüsü taşıdıkları gösterilmesine karşın oküler bulgusu olmayan ya da tamamen asemptomatik enfekte kişilerin gözyaşında virüs olup olmadığı bilinmemektedir ve gözyaşı ile bulaş olup olmadığı netlik kazanmamıştır (1).

Çalışmalarla ilgili özet bilgiler Tablo 1'de verilmiştir.

Göz Hekimlerinin SARS-CoV-2'den korunma Yöntemleri

Virüsün havadan konjonktiva yoluyla vücuda ilk giriş yeri olma olasılığı ve konjonktivit semptomları geliştirebilmesi nedeniyle göz hekimlerinin enfekte hastayı ilk muayene eden sağlık çalışanı olabileceği anlamına gelmektedir.

SARS-CoV-2 bulaş hekimlere en fazla hastane ortamında olmaktadır. Asemptomatik ve semptomatik hastaların burun ve boğazlarından bulaş en fazladır. Özellikle nazal kavitede boğazdan daha fazla viral yük vardır. Dolayısıyla slit lamba muayenesi ya da diğer tanısal oftalmolojik görüntüleme yöntemleri gibi yüz yüze olan görüşmeler bulaş için yüksek risk taşır. SARS-CoV-2 havada en az 3 saat yaşayabildiği için slit lamba muayenesini en kısa sürede tamamlamak, bu sırada konuşmamak ve hastaya mümkün olduğunca daha uzak olmak gerekmektedir (26). Amerikan Akademi Oftalmoloji (AAO)'nin rehberine göre yalnızca acil hastalara muayene önerilmektedir. Göz muayenesi için gelmiş hastalardan COVID-19 semptomu gösterenlerin muayene edilmeden acil enfeksiyon kliniğine yönlendirilmesi gerekir. Göz polikliniğine konjonktivite ile gelen hastalar kontamine olarak kabul edilip SARS-CoV-2 önlemlerinin alınması gereklidir. Görme kaybı gibi acil durumlar sebebiyle başvuran hastaların da asemptomatik COVID-19 olabileceği düşünülerek hastaların değerlendirilmesinde mut-

laka kişisel koruyucu ekipmanlar kullanılmalıdır.

Virüs en sık ellerin ağız burun ve göz gibi mukozal yüzeylere temasıyla vücuda girer. Kontakt lens (KL) kullanan kişilerin gözlerini normal bir insana göre daha fazla elledikleri, virüsün göz yoluyla da bulaş olabileceğinden bu dönem süresince KL kullanımlarına ara verilmesi önerilebilir. Ayrıca damlacık yolu ile bulaşmada gözler bir giriş kapısı olabileceği için KL yerine gözlük kullanmanın koruyucu etkisinden de bahsedilmektedir (27).

Muayeneden önce ve sonra hastanın temas ettiği her şey dezenfekte edilmelidir. SARS-CoV-2 çelik ve plastik yüzeylerde günlerce stabil kalabilmektedir (23). Bir dakika boyunca % 0.1 sodyum hipoklorit ya da % 70 etanol ile yapılan yüzey dezenfeksiyonu önemli oranda viral infektiviteyi azaltmaktadır (28). Doktorun sık dokunduğu yerler olan slit lamba, oftalmoskop, retinoskop, bilgisayar gibi yerler dezenfeksiyon rehberine uygun olarak temizlenmelidir (29).

Tonometre kullanımı mikrodamlacıkları göz yüzeyinden ortama saldığı için önerilmemektedir (30). Göz içi basınç ölçümü tek kullanımlık aletlerle yapılmalı eğer çok kullanımlı aletlerle ölçüm yapılacaksa dezenfeksiyonun rehberine göre her kullanımdan sonra temizlenerek yapılması gerekmektedir (29).

Hastalar muayene sırasında muhtemel taşıyıcı kabul edilip hastalara da cerrahi maske takılmalıdır. Slit lamba koruyucuları mutlaka kullanılmalıdır. Slit lamba muayenesinde göz hekimi yakın temas nedeniyle N95 maske ve koruyucu gözlük kullanılmalıdır. Küçük bir çalışmada MERS hastalarına bakım yapan ya da vücut sıvı örneklemeleri ile çalışan koruyucu gözlük dahil kişisel koruyucu ekipmanını kullanan sağlık çalışanlarının serumlarında antikor gösterilmemiştir (31).

Sosyal izolasyona hastane ortamında daha çok dikkat etmek gerekir. Yemek ve dinlenme sırasında çalışanların tek bir yöne doğru oturmaları tavsiye edilir (32).

Amerikan akademinin önerilerine göre elektif cerrahiler bu dönemde ertelenmelidir. Özellikle nazofaringeal yakın temas olduğu için endoskopik dakriyosistorinostomi ve genel anestezi den kaçınılması gerekmektedir (33).

Hidroksiklorokin

Sıtma tedavisinde kullanılan hidroksiklorokinin COVID-19 hastalarında virüs yükünü azalttığına dair çalışmalar mevcut olup hastaların tedavi algoritmalarında yer almaya başlamıştır (34). COVID-19 tedavisinde kullanılan hidroksiklorokin için tavsiye edilen tedavi süresi kısa olduğundan başlangıç oftalmolojik muayenesine gerek yoktur. Retina için daha önce güvenli olduğu belirlenen dozlar (genellikle hidroksiklorokin için <5 mg / kg) kullanıldığı sürece, bu sürede hiçbir oküler toksisite beklenmemektedir (35).

SONUÇ

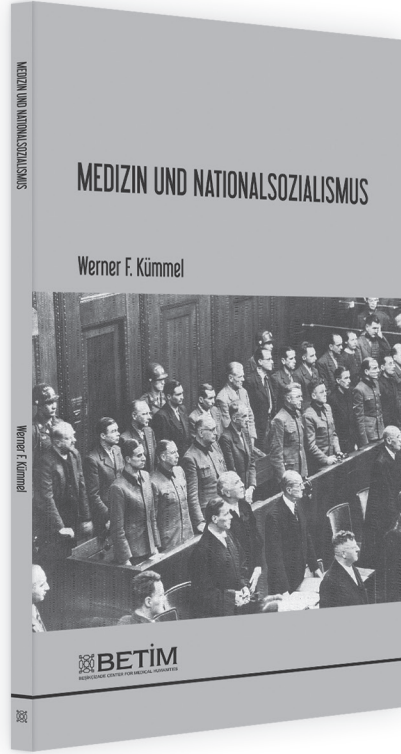
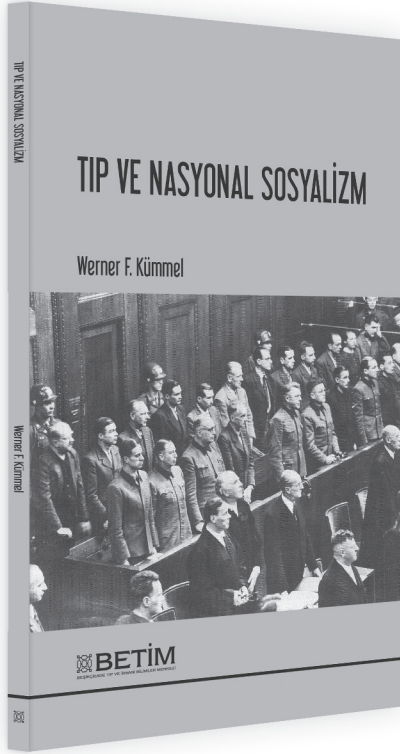
Yeni bir pandemi olarak ortaya çıkan COVID-19'un bulaş yolları için kanıtlar henüz yetersizdir. Virüsün yayılımının damlacık yoluyla ve sekresyonlara temas sonucu olduğunu ve mukozal yüzeylerden vücuda girdiğini bildirilen çalışmalara ilaveten kısıtlı sayıda çalışmada PCR testi ile göz yaşında virüs tespit edilmiştir. Ayrıca hastaların bir kısmında konjonktivit bulgularına rastlanmıştır. Göz muayenesi sırasında hastayla olan çok yakın temas göz hekimlerini bulaş için riskli kılmaktadır. Tedavide kullanılan ve makülada yan etkileri bilinen hidrosiklorokinin ise COVID-19'da kısa süreli kullanımı olacağı için kullanım öncesinde fundus muayenesine ihtiyaç yoktur.

KAYNAKÇA

1. Han Q, Lin Q, Ni Z, You L. Uncertainties about the transmission routes of 2019 novel coronavirus. *Influenza Other Respir Viruses*. 2020.
2. C. H, Y. W, X. L, L. R, J. Z, Y. H, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;
3. Green A. Li Wenliang. *Lancet*. 2020;
4. Chen J. Pathogenicity and transmissibility of 2019-nCoV—A quick overview and comparison with other emerging viruses. *Microbes Infect*. 2020;
5. Lu C wei, Liu X fen, Jia Z fang. 2019-nCoV transmission through the ocular surface must not be ignored. *Lancet*. 2020.
6. 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.
7. Kuo IC, Pellegrino F, Fornero P, Britos L, Pedetta G, Reviglio VE. H1N1 Pandemic and Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2010.
8. Taubenberger JK, Kash JC, Morens DM. The 1918 influenza pandemic: 100 years of questions answered and unanswered. *Sci Transl Med*. 2019;
9. Vabret A, Mourez T, Dina J, Van Der Hoek L, Gouarin S, Petitjean J, et al. Human coronavirus NL63, France. *Emerg Infect Dis*. 2005;
10. Zhou P, Yang X Lou, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020 Mar 12;579(7798):270–3.
11. Senanayake PDS, Drazba J, Shadrach K, Milsted A, Rungger-Brandle E, Nishiyama K, et al. Angiotensin II and its receptor subtypes in the human retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;
12. Wagner J, Danser AHJ, Derkx FHM, De Jong PTVM, Paul M, Mullins JJ, et al. Demonstration of renin mRNA, angiotensinogen mRNA, and angiotensin converting enzyme mRNA expression in the human eye: Evidence for an intraocular renin-angiotensin system. *Br J Ophthalmol*. 1996;
13. Sun Y, Liu L, Pan X, Jing M. Mechanism of the action between the SARS-CoV S240 protein and the ACE2 receptor in eyes. *Int J Ophthalmol*. 2006;
14. Belser JA, Rota PA, Tumpey TM. Ocular Tropism of Respiratory Viruses. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2013;
15. Zhou Y, Zeng Y, Tong Y, Chen C. Ophthalmologic evidence against the interpersonal transmission of 2019 novel coronavirus through conjunctiva. *medRxiv*. 2020;
16. Xia J, Tong J, Liu M, Shen Y, Guo D. Evaluation of coronavirus in tears and conjunctival secretions of patients with SARS-CoV-2 infection. *J Med Virol*. 2020;
17. Wu P, Duan F, Luo C, Liu Q, Qu X, Liang L, et al. Characteristics of Ocular Findings of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. *JAMA Ophthalmol* [Internet]. 2020 Mar 31; Available from: <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2020.1291>
18. Sun X, Zhang X, Chen X, Chen L, Deng C, Zou X, et al. The infection evidence of SARS-COV-2 in ocular surface a single-center cross-sectional study. *medRxiv*. 2020;
19. Chen L, Deng C, Chen X, Zhang X, Chen B, Yu H, et al. Ocular manifestations and clinical characteristics of 534 cases of COVID-19 in China: A cross-sectional study.

- medRxiv. 2020;
20. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;
 21. Deng C, Yang Y, Chen H, Chen W, Chen Z, Ma K, et al. Ocular detection of SARS-CoV-2 in 114 cases of COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: an observational study. SSRN eLibrary. 2020;
 22. Yu Jun IS, Anderson DE, Zheng Kang AE, Wang L-F, Rao P, Young BE, et al. Assessing Viral Shedding and Infectivity of Tears in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Patients. *Ophthalmology*. 2020;
 23. 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;
 24. Chen L, Liu M, Zhang Z, Qiao K, Huang T, Chen M, et al. Ocular manifestations of a hospitalised patient with confirmed 2019 novel coronavirus disease. *Br J Ophthalmol* [Internet]. 2020 Apr 7;bjophthalmol-2020-316304. Available from: <http://bjo.bmj.com/content/early/2020/04/07/bjophthalmol-2020-316304.abstract>
 25. Lin C, Ye R, Xia YL. A meta-analysis to evaluate the effectiveness of real-time PCR for diagnosing novel coronavirus infections. *Genet Mol Res*. 2015;
 26. 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;
 27. Jones L, Walsh K, Willcox M, Morgan P, Nichols J. The COVID-19 pandemic: Important considerations for contact lens practitioners. *Contact Lens Anterior Eye* [Internet]. 2020 Apr 3 [cited 2020 Apr 7]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1367048420300552>
 28. Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect*. 2020.
 29. Junk AK, Chen PP, Lin SC, Nouri-Mahdavi K, Radhakrishnan S, Singh K, et al. Disinfection of Tonometers: A Report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2017;
 30. Britt JM, Clifton BC, Barnebey HS, Mills RP. Microaerosol Formation in Noncontact 'Air-Puff' Tonometry. *Arch Ophthalmol*. 1991;
 31. Wiboonchutikul S, Manosuthi W, Likanonsakul S, Sangsajja C, Kongsanan P, Nitiyanontakij R, et al. Lack of transmission among healthcare workers in contact with a case of Middle East respiratory syndrome coronavirus infection in Thailand. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2016;
 32. Lai THT, Tang EWH, Chau SKY, Fung KSC, Li KKW. Stepping up infection control measures in ophthalmology during the novel coronavirus outbreak: an experience from Hong Kong. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2020;
 33. Khanna RC, Honavar SG. All eyes on Coronavirus-What do we need to know as ophthalmologists. *Indian J Ophthalmol*. 2020.
 34. Colson P, Rolain JM, Lagier JC, Brouqui P, Raoult D. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *Int J Antimicrob Agents*. 2020.
 35. Allahdina AM, Stetson PF, Vitale S, Wong WT, Chew EY, Ferris FL, et al. Optical coherence tomography minimum intensity as an objective measure for the detection of hydroxychloroquine toxicity. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018;



TIP VE NASYONAL SOSYALİZM

Werner F. Kümmel

1933 yılına kadar bir hukuk devleti ve bir kültür milleti (Kulturnation) olan Almanya, daha sonra çok kısa bir süre içinde, hekimlerin ciddi destekleriyle ilk defa devasa ölçüde bir 'Biyopolitika'nın uygulandığı acımasız bir diktatörlük rejimine dönüşmüştür. O zamana kadar tasavvur dahi edilemeyen 'Biyodiktatörlük'ün, modern ve son derece uygar bir ülkede gelişmiş olması 'Tıp ve Nasyonal Sosyalizm' konusunun sadece Almanya için değil, aynı zamanda tüm dünya için de bir ders olmasını gerekli kılmaktadır.

Hem tıp tarihi hem de tıp etiği açısından bu kadar önemli olaylar ülkemizdeki farklı alanlarda eğitim ve araştırmalarda ya hiç yer almamakta ya da gerektiği kadar önemsizlenmektedir. İşte bu konudaki önemli boşluğu doldurmak amacıyla Beşikzade Tıp ve İnsani Bilimler Merkezi (BETİM) bu alanın dünyada en saygın uzmanlarından Prof. Dr. Werner Friedrich Kümmel'in kaleminden çıkmış bu telif eseri Dr. Süreyya İlkılıç'ın tercümesiyle ilk defa Türkçe olarak okuyucuların ilgisine sunmaktadır.

BETİM KİTAPLIĞI

Koronavirüs Pandemisi ve Türkiye'nin Bazı Şifalı Bitkileri

Coronavirus Pandemic and Some Turkish Medicinal Plants

Öz

Çin'de başlayan ve pek çok ülkeye yayılan Covid-19, 'Koronavirüs Pandemisi' olarak dünya çapında bütün insanlığı tehdit eden bir salgın hastalık haline gelmiştir. Virüsün insandan insana hızlıca bulaşması ve yüksek ölüm oranına sahip olması, standart terapi protokollerinin geliştirilmesi ve onaylanması için acil bir ihtiyaç ortaya çıkarmıştır. Etkili tedavi stratejilerinin geliştirilebilmesi için; virüsün yapısal özellikleri, biyolojisi ve konak hücredeki enfeksiyon mekanizmaları tam olarak bilinmelidir. Şimdiye kadar, Covid-19'un tam olarak etkili bir tedavisi bilinmemekle birlikte, olası antiviral ilaçların klinik deneme ve değerlendirmeleri devam etmektedir.

Tıbbi bitkiler glikozitler, saponinler, flavonoidler, proantosiyanidinler, terpenoidler, fenil propanoidler, tanenler, reçineler, lignanlar, sülfidler, polifenolikler, kumarinler, furil bileşikler, alkaloidler ve uçucu yağlar olmak üzere çok çeşitli aktif fitokimyasal bileşikler ihtiva ettiklerinden dolayı pek çok hastalıkta olduğu gibi viral kaynaklı hastalıklarda da konakçının bağışıklık sistemini güçlendirerek antiviral etki göstermektedir. Yaygın olarak kullanılan bazı yenilebilir yabancı bitkilerin, baharatların ve bitkisel çayların çeşitli virüslere karşı güçlü antiviral aktivite gösterdikleri dahası, bunlardan bazılarının farklı tür koronavirüs kaynaklı hastalıklarda da kullanıma potansiyelinde olan fito-antiviral ajanlar oldukları önceki çalışmalarda ortaya konulmuştur.

Bu derlemede ise; bağışıklık sistemini güçlendirici, hastalıklara karşı koruyucu ve tedavi edici olarak Türkiye'de geleneksel kullanıma sahip olan laden türleri (*Cistus* spp.), bazı kekik türleri (*Origanum*, *Thymus* ve *Thymbra*), meyan kökü (*Glycyrrhiza glabra* L.) ve zeytin yaprağı (*Olea europea* L.) ve bunlardan elde edilecek biyoaktif bileşiklerin koronavirüs enfeksiyonları ile mücadelede bitkisel kaynaklı doğal terapötikler olarak kullanıma potansiyelleri güncel literatür bilgileri ışığında sunulmuştur.

Anahtar Sözcükler: Koronavirüs; Covid-19; şifalı bitkiler; pandemi; antiviral; Türkiye

Abstract

Covid-19, emerging in China and spreading to many countries, has become an epidemic disease that threatens all humanity worldwide as 'Coronavirus Pandemic'. The rapid transmission of the virus from human-to-human and its high mortality rate create an urgent need for development and validation of standard therapy protocols. In order to develop efficient treatment strategies, the structural features, biology of the virus and the mechanisms of infection in the host cell must be fully known. So far, the exact effective treatment of Covid-19 has not been revealed, but clinical trials and evaluations of possible antiviral drugs are ongoing.

Since medicinal plants have a wide variety of bioactive phytochemical compounds such as glycosides, saponins, flavonoids, proanthocyanidins, terpenoids, phenylpropanoids, tannins, resins, lignanes, sulfides, polyphenolics, coumarins, furyl compounds, alkaloids and essential oils, they exhibit antiviral effects by strengthening the immune system of the host in diseases of viral origin, as well as they are useful for many other diseases. Previous scientific studies showed that commonly used wild edible plants, spices and herbal teas possess strong antiviral activities against various viruses; moreover, some of them have also been proven to be used for different types of coronavirus-origin diseases as potential phyto-antiviral agents.

In this review, some medicinal plants, having traditional medicinal uses in Turkey, like cistus species (*Cistus* spp.), some kekik species (*Origanum*, *Thymus* and *Thymbra*), liquorice root (*Glycyrrhiza glabra* L.), olive leaf (*Olea europea* L.) and their bioactive compounds, which are immune enhancer, preventive and therapeutic against diseases as potential natural therapeutics for combatting coronavirus infections have been presented in the light of current scientific literature.

Keywords: Coronavirus; Covid-19; medicinal plants; pandemic; antiviral; Turkey

Nazım Şekeroğlu¹, Sevgi Gezici²

¹ Kilis 7 Aralık Üniversitesi, Ziraat Fakültesi, Bahçe Bitkileri Bölümü, İleri Teknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi, Tıbbi ve Aromatik Bitkiler Laboratuvarı, Kilis, Türkiye

² Kilis 7 Aralık Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, İleri Teknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi, Genetik Araştırma Laboratuvarı, Kilis, Türkiye

Geliş/Received : 20.04.2020

Kabul/Accepted : 10.05.2020

DOI: 10.21673/anadoluklin.724210

Yazışma yazarı/Corresponding author

Nazım Şekeroğlu

Kilis 7 Aralık Üniversitesi, Ziraat Fakültesi, Bahçe Bitkileri Bölümü, İleri Teknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi, Tıbbi ve Aromatik Bitkiler Laboratuvarı, PK 79000, Kilis, Türkiye
E-posta: nsekeroglu@gmail.com, sekeroglu@kilis.edu.tr

ORCID

Nazım Şekeroğlu: 0000-0002-0630-0106
Sevgi Gezici: 0000-0002-4856-0221

1. KORONAVİRÜS ve TARİHSEL GELİŞİMİ

Koronavirüs (CoV), virüs grupları içerisinde genetik materyal olarak tek zincirli RNA (ribonükleik asit) taşıyan, insanları ve çok çeşitli hayvan türlerini enfekte edebilme yeteneğinde olan zarflı bir virüs grubudur. Özellikle üst solunum yolu enfeksiyonlarına neden olan bu virüs grubu, enfekte ettiği canlılarda; boğaz ağrısı, kuru öksürük, burun akıntısı, halsizlik ve yorgunluk ile seyreden semptomlara yol açmaktadır. Semptomları soğuk algınlığı veya grip şeklinde seyreden Koronavirüs enfeksiyonlarında virüs nazofarenkste bulunan silli epitel hücrelerini, aminopeptidaz N reseptör ya da sialik asit reseptörleri aracılığıyla enfekte etmekte ve virüs çoğaldıkça epitel hücrelerinde harabiyet gelişimine yol açmaktadır. Hücrelerden salınan kemokinler ve interlökinler lokal yakınmaların gelişmesine neden olur. İlerleyen süreçte, virüs pnömositlere, kana, idrara (2 aya kadar) ve kimi durumlarda dışkıya da geçebilir (1-3).

Koronavirüslerin tarihi 1940'larda başlamış olsa da; insanda hafif solunum yolu enfeksiyonlarına neden olan ajanlar olarak 1960'larda tanımlanmış ve daha sonra bunlar (i) insan CoV 229E (HCoV-229E) ve (ii) HCoV-OC43 olarak adlandırılmıştır (4-6). 1970'lerde, koronavirüslerin replikasyonu, patogenezi ve konak canlıdaki etki mekanizmaları araştırılmaya devam edilmiştir. Devam eden çalışmalar, (iii) HCoV-Hong Kong Üniversitesi 1 (HCoV-HKU1), (iv) HCoV-NL63, (v) ağır akut solunum sendromu (SARS)-CoV ve (vi) Orta Doğu solunum sendromu (MERS)-CoV olmak üzere dört yeni insan koronavirüsünün daha keşfedilmesini sağlamıştır (7,8). Tanımlanan bu ilk dört CoV, insanlarda soğuk algınlığının semptomlarına benzer belirtiler göstermekle birlikte, özellikle çocuklarda yaşamı tehdit eden pnömoni ve bronşiolit neden olabilmekte, kemoterapi gören ve HIV-AIDS'li kişilerde bazı ciddi vakalara yol açabilmektedir. Bunun yanı sıra bu dört koronavirüs, enterik ve nörolojik hastalıklarla da ilişkilendirilmiştir (3,9).

Tarihsel süreçte Koronavirüs grubundan farklı virüs türleri farklı toplumlarda hastalık oluşturmuş ve hatta ölümlere neden olmuştur. Bunlardan, SARS-CoV (Severe Acute Respiratory Syndro-

me Coronavirus – Ağır Akut Solunum Yetmezliği Sendromu) ilk Koronavirüs enfeksiyonu olup, ilk olarak Şubat 2003'de Çin'in Guangdong bölgesinde görülmüştür. SARS-CoV, başlangıçta yarasaları enfekte etmiş ve yarasalardan palmiye misk kedisine ve buradan da insanlara bulaşarak hastalığa neden olmuştur. Olguların büyük bir kısmı Çin'de olmakla birlikte, 5 kıtadan 32 ülkede 8422 kişiyi etkisi altına almış ve yaklaşık %10-15 ölüm oranı ile 916 kişinin hayatını kaybetmesine sebep olmuştur (3,10).

Bu salgının ardından, yaklaşık on yıl sonra, ilk defa Suudi Arabistan'da görülen ve diğer Orta Doğu ülkelerine de yayılan yüksek derecede patojenik MERS-CoV (Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus – Orta Doğu Solunum Sendromu) salgını ortaya çıkmıştır (8). Deveden insana bulaşan MERS-CoV'un neden olduğu salgın 2018 yılına kadar devam etmiş ve 5 kıtada, 27 farklı ülkede 1401 olguda saptanmış ve dünya genelinde %39'luk ölüm oranı ile 543 kişinin ölmesine neden olmuştur. MERS-CoV enfeksiyonlarının inkübasyon süreleri 3-5 gün ile 10-14 gün arasında değişmekte olup, inkübasyon süresinin tamamlanmasının ardından hasta bireylerde yüksek ateş, boğaz ağrısı, kuru öksürük, solunum yetmezliği, kas ve eklem ağrısı ve baş ağrısı semptomları görülmektedir (8,11).

Yeni bir koronavirüs vakasının ilk örneği 30 Aralık 2019'da Çin'in Hubei eyaletinde yer alan 11 milyon nüfuslu Wuhan şehrinde bildirilmiş ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) geçici olarak bu patojeni 2019 yeni koronavirüsü (2019-nCoV) olarak adlandırmıştır. Tarihte daha önce tanısı konulmuş SARS-CoV ve MERS-CoV koronavirüsleri gibi, yeni tip koronavirüsün de bir zoonotik (hayvandan insana bulaşma) enfeksiyon olduğu düşünülmektedir. Araştırmacılar, 10 Ocak 2020'de ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) yöntemleriyle 2019-nCoV'nin ilk tam genom dizisini piyasaya sürmüşlerdir (12,13). Yapılmaya devam eden araştırmalar 21 Ocak 2020'de, 2019-nCoV'nin beta-koronavirüs grubuna ait olduğunu ve SARS-koronavirüslere benzer atasal soya sahip olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca yeni tip 2019-nCoV'ün Spike proteininin insan ACE2 (antiyojensin dönüştürücü enzim 2) reseptörü ile güçlü bir şekilde etkileşime girdiği de gösterilmiştir. 30 Ocak 2020'de

DSÖ tarafından, 2019-nCoV salgını için uluslararası öneme sahip acil halk sağlığı durumu ilan edilerek, virüsün insandan insana bulaştığı doğrulanmıştır. 31 Ocak itibarıyla, farklı laboratuvarlardan ve bölgelerden gelen 51 tane 2019-nCoV tüm genom dizisi belirlenmiş ve veriler GISAID (Global Initiative on Sharing All Influenza Data, <https://www.gisaid.org/>)'e sunulmuştur (14). Koronavirüs hastalığına neden olan, 2019-nCoV patojenini 12 Şubat 2020 tarihinde DSÖ tarafından kalıcı olarak COVID-19 (Corona Virus Disease 2019) veya Covid-19 olarak adlandırılmıştır. 13 Şubat 2020 tarihi itibarı ile Covid-19 olgusu saptanan hasta sayısı 52.587'a ulaşırken, şüpheli vaka sayısı 16.067 ve hastalık kaynaklı ölüm sayısı ise 1358'e ulaşmıştır. Enfekte insanlar arasında vaka ölüm oranı şu anda %2.57 civarındadır, bu oran ölümler / [ölümler + laboratuvarında doğrulanmış vakalar] şeklinde hesaplanmaktadır. DSÖ'nün 'Koronavirüs Pandemisi' olarak nitelendirdiği Covid-19 vakaları Amerika Birleşik Devletleri, İtalya, İran, İspanya, Almanya, Güney Kore, Danimarka, İngiltere, Singapur, Japonya, Vietnam, Nepal, Avustralya, Fransa, Portekiz, Hindistan, Malezya, Kanada, İsrail, Rusya, Brezilya, Tayland ve Türkiye dâhil olmak üzere 180'den fazla ülkede rapor edilmiştir. 9 Mayıs 2020 tarihi itibarıyla, Dünya genelinde Covid-19 ile enfekte edilmiş 3.955.484 hasta saptanmıştır. Covid-19 kaynaklı ölüm sayısı ise 275.188 olarak belirlenmiş olup; ölüm oranının en fazla görüldüğü ülkeler sırası ile Amerika Birleşik Devletleri, Birleşmiş Krallık, İtalya, İspanya, Fransa, Brezilya, Belçika, Almanya, İran, Hollanda, Kanada, Çin, İsviçre, Türkiye ve Avusturya'dır (14,15). Hayatını kaybeden olguların büyük bir çoğunluğu yaşlı hasta ya da kronik kalp, akciğer ve böbrek hastası, Parkinson ve Diyabet tanısı almış olgular olarak saptanmakla birlikte; bazı ülkelerde farklı yaş gruplarından insanların enfeksiyon sonucunda hayatlarını kaybettikleri rapor edilmiştir (3,16).

Covid-19 Pandemisi, insandan insana hızlı enfeksiyon yeteneği ve sahip olduğu yüksek ölüm oranından dolayı; acil önlem ve tedavi stratejileri gerektiren endişe verici bir salgındır. Salgının bu derece yaygın ve ölümcül olması, hızlı ilaç keşfi ihtiyacını vurgulamaktadır. Bu bağlamda, tıbbi bitkilerin,

özellikle geleneksel halk tıbbında kullanılanların, içerdikleri zengin biyoaktif ve fitokimyasal bileşikler sayesinde viral kaynaklı olan pek çok hastalığa karşı ilaç geliştirilmesinde kullanılabilecek ciddi potansiyele sahip oldukları yapılan öncül çalışmalar ve klinik denemeler ile gösterilmiştir (17-20). Sunulan derlemede, özellikle Türkiye'de yetişen, virüs enfeksiyonlarında viral genomun replikasyonunu inhibe ederek virüs ile mücadelede kullanılma potansiyeline sahip olan ve böylece otoimmün sistemin güçlendirilmesinde etkili olan önemli şifalı bitkilerden bazıları vurgulanmaktadır. Bahsi geçen şifalı bitkiler ve bunların ihtiva ettikleri etken maddeler ile yapılacak olan *in vivo* çalışmalar ve ayrıca insan klinik denemelerinden elde edilecek verilerin, Covid-19'a karşı doğal terapötik ilaçların geliştirilmesine katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

2. KORONOVİRÜSLERİN SINIFLANDIRILMASI

Koronavirüslerin, taksonomik olarak Coronavirinae ailesinin, Coronavirinae ve Torovirinae alt ailelerinden oldukları Virüslerin Uluslararası Taksonomi Komitesi tarafından kabul edilmiş olup, bunlardan Coronavirinae alt ailesi alfa(α)-koronavirüs, beta(β)-koronavirüs, gamma(γ)-koronavirüs ve delta(δ)-koronavirüs sınıflarından; Torovirinae alt ailesi ise, Torovirus ve Bafnivirus sınıflarından meydana gelmektedir (2,5,21).

α -koronavirüs tip 1 virüs türleri, insanda ve bazı hayvan türlerinde türlerinde hastalık yapma yetisinde olan virüs grubu olarak tanımlanmıştır. Bu grupta yer alan virüsler: FCoV/FECV (Feline Enterik Koronavirüs) ve FIPV (Feline Infectious Peritonit Virüsü), domuz TGEV (Bulaşıcı Gastro-Enterit Virüsü), domuz PEDV (Salgın İshal Virüsü), PRCoV (Domuz Solunum Koronavirüsü) ve CCoV (Köpek Koronavirüsü) şeklindedir. Günümüze kadar insanda orta ile şiddetli solunum ve bağırsak enfeksiyonları oluşturma yeteneğine sahip HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-HKU1, HCoV-OC43, SARS-CoV ve MERS-CoV olmak üzere 6 farklı tip koronavirüs tanımlanmıştır. Bunlardan; HCoV-229E ve HCoV-NL63 α -koronavirüs, HCoV-HKU1, HCoV-OC43, SARS-CoV ve MERS-CoV ise β -koronavirüs sınıfına aittir ve her ikisi de sadece memelileri en-

fekte etmektedir. γ -koronavirüs ve δ -koronavirüs grupları ise, kuşları enfekte etmekle birlikte, bazıları memelilere de bulaşabilmektedir (6,7,22,23). Mevcut gen sekans veri tabanları ve yapılan araştırmalar; tüm insan CoV'lerinin hayvan kökenli olduğunu göstermiş ve hatta SARS-CoV, MERS-CoV, HCoV-NL63 ve HCoV-229E'nin yarasa kaynaklı olduğu, HCoV-OC43 ve HCoV-HKU1'nin ise muhtemelen kemirgen hayvan kaynaklı olduğu düşünülmektedir. Yeni tip koronavirüs olarak nitelendirilen yarasa kaynaklı olan Covid-19 (2019-nCoV veya SARS-CoV-2) ise insanda ciddi enfeksiyon yapma yeteneğinde olan bir virüs olarak tanımlanmıştır. Ayrıca, amino asit dizisi olarak SARS-CoV ile %76-80 oranında benzerlik gösterdiği ortaya konulmuştur (3,24). Koronavirüs çeşitleri ve sınıfları ile koronavirüslerin doğal konakçıları Tablo 1'de verilmiştir.

açık okuma çerçevesinden (ORF) oluşan replikaz proteinlerini (pp1ab) kodlayan genlerin oluşturduğunu ortaya koymuştur. β -koronavirüs grubu virüslerin genomik organizasyonunun; 5' translyasyona uğramayan bölge (UTR), yapısal olmayan proteinler (NSPs) kodlayan bir replikaz kompleksi (ORF1a ve ORF1b), spike proteini (S) geni, zarf proteini (E) geni, membran proteini (M) geni, nükleokapsid proteini (N) geni, 3' translyasyona uğramayan bölge (UTR) ile birkaç tanımlanmamış yapısal-olmayan açık okuma çerçevelerinden meydana geldiği gösterilmiştir (Şekil 1). Genomun 3' ucunda yer alan bu yapısal kononikal proteinler, sadece viral genomun replikasyon ve transkripsiyonda yer almaz, aynı zamanda konakçının bağışıklık sistemini baskılayarak virüsün konak içerisine girmesini ve çoğalmasını kolaylaştırır (27-30).

Tablo 1: İnsan koronavirüslerinin sınıflandırılması ve konakçıları

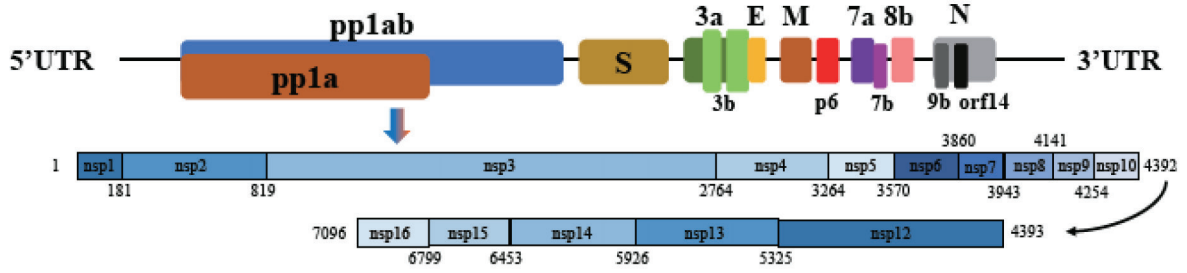
CoV Çeşidi	Sınıfı	Doğal Konak(lar)	Bulgu Tarihi
HCoV-229E	α -koronavirüs	Yarasalar	1966
HCoV-OC43	β -koronavirüs	Sığırlar	1967
SARS-CoV	β -koronavirüs	Palmye miskleri	2003
HCoV-NL63	α -koronavirüs	Palmye miskleri, yarasalar	2004
HCoV-HKU1	β -koronavirüs	Fareler	2005
MERS-CoV	β -koronavirüs	Yarasalar, develer	2012
2019-nCoV (SARS-CoV-2)	β -koronavirüs	Yarasalar	2019

3. KORONAVİRÜSLERİN YAPISI ve BİYOLOJİSİ

Koronavirüsler, 26-32 kilobaz çifti arasında değişen nükleotid uzunluğunda, tek iplikli-pozitif polariteli viral ribonükleik asit (RNA) (+ssRNA) genomlarına sahip RNA virüsleridir. Bu virüs grubu, pozitif (+) polariteli tek iplikli RNA genomuna sahip olmalarından dolayı, viral genom mesajcı RNA (mRNA) olarak görev almakta ve doğrudan proteine dönüştürülmektedir. Ayrıca mRNA, enfeksiyon döngüsünde öncül RNA sentezinde önemli görevler üstlenerek; replikasyon ve transkripsiyon aşamalarında kalıp ve yeni virüs tomurcuklarının paketlenmesinde substrat olarak kullanılmaktadır (25,26).

Yapılan çalışmalar tüm koronavirüs gruplarının birbirine benzer bir genomik organizasyona sahip olduğunu ve genomun yaklaşık üçte ikilik bir kısmını üst üste binen, ORF1a ve ORF1b olmak üzere iki

Koronavirüs replikasyonu, spike proteininin (S), konağın hücre yüzeyi reseptörlerine bağlanması ile başlamaktadır. Hücre yüzey reseptörleri ile virüs proteini arasındaki tanıma, konakçı hücrelere virüs girişini başlatmak için önemlidir ve bu tanışma virüslerin doku ve konakçı seçiminde, yani konakçıya özgü olmasında önemli bir rol oynamaktadır. Günümüze kadar bilinen tüm insan CoV tarafından kullanılan hücre reseptörleri tanımlanmıştır. Bunlardan aminopeptidaz N (CD13) reseptörü HCoV-229E, 9-O-asetillenmiş sialik asit reseptörü HCoV-OC43 ve HCoV-HKU1, anjiyojensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörü SARS-CoV ve HCoV-NL63, dipeptidil peptidaz 4 (DPP4) reseptörü MERS-CoV virüs çeşitleri tarafından tanınmaktadır. 2019-nCoV ise, SARS-CoV'a benzer şekilde antiyojensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2)'yi hücre sel reseptör olarak tanımaktadır (Tablo 2). Bunun yanı



Şekil 1: Koronavirüs genom organizasyon şeması (30)

sıra; bazı CoV'lerden SARS-CoV ve MERS-CoV virüslerinin konak hücreye girişinde katepsin L, HCoV-229E, SARS-CoV 2019-nCoV'lerinin girişinde ise transmembran proteaz serin 2 (TMPRSS2) ve tripsin benzeri proteaz 11D (TMPRSS11D) gibi proteazların yardımı ile de konakçı hücrelere girebildiği araştırmalarda gösterilmiştir (Şekil 2) (28-31).

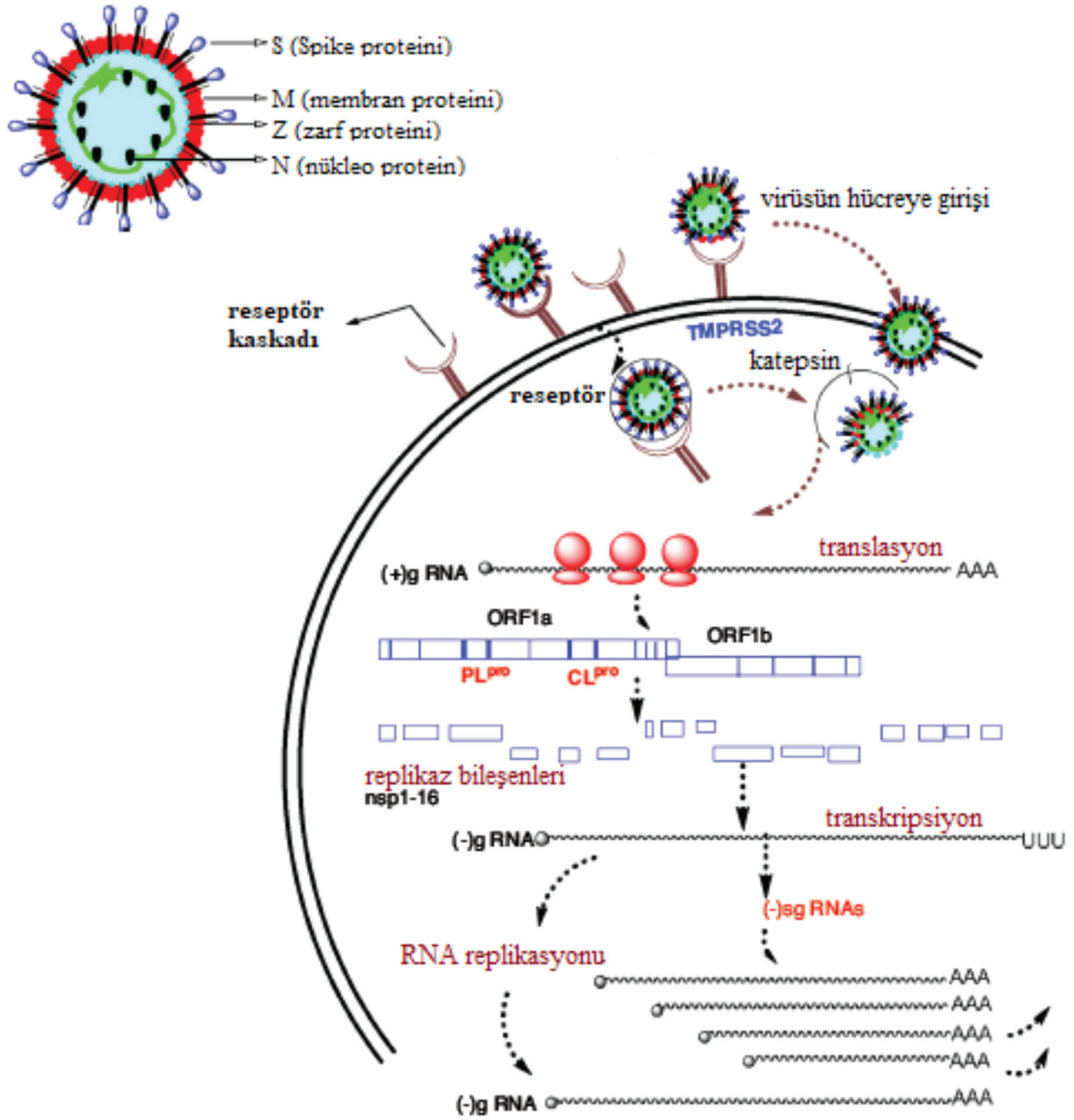
Hücre içerisine giren viral partikül kodlanmıştır ve genellikle β -koronavirüs genomu transkripsiyona uğradığında yaklaşık 800 kDa büyüklüğünde polipeptit üretmektedir. Şekil 1'de gösterildiği gibi ORF1a ve ORF1b'de yer alan pp1a (4382 amino asitten oluşmakta) ve pp1ab (7073 amino asitten oluşmakta) poliproteinlerine dönüştürülmek için hazır durumdadır. Bu poliproteinler, çeşitli proteinler üretmek için papain benzeri proteaz (PL^{pro}) ve 3-kimotripsin benzeri proteaz ($3CL^{pro}$) aracılığıyla proteolitik olarak parçalanır ki, buradaki $3CL^{pro}$, viral genomun replikasyon ve transkripsiyonunda yer alan çeşitli proteinleri üretmek için polipeptiti farklı bölgelerden keserek yapısal olmayan 16 farklı proteine/polipeptitlere ayırabilmektedir (12,32).

Replikaz enzimlerinin yardımıyla, genomik RNA'nın pozitif ipliğinin tamamı, yeni genomik RNA'ların sentezinde kalıp olarak kullanılmak üzere transkripsiyona uğrar ve negatif ipliği şablonu oluşturmak üzere kopyalanır. Transkripsiyon sonucunda oluşturulmuş olan negatif iplikli mRNA'lar yapısal ve diğer proteinleri üretirler. Konak hücreye tutunarak genoma entegre olmuş olan virüs çoğalması ve yeni virüs partiküllerini üretmesi için gerekli olan tüm aşamaları, konak canlı aracılığıyla gerçekleştirir. Bu süreçte yer alan basamaklardan herhangi birinin engellenmesi veya baskılanması, terapötikleri geliştirmek için potansiyel bir molekül-

er hedef olarak düşünülmektedir. Diğer bir ifadeyle, proteinleri keserek parçalara ayıran 'viral proteaz' enzimleri, virüs partiküllerinin replikasyonunda kritik bir rol oynayarak, artan proteaz aktivitesi ile virüsün çoğalmasını engellemektedir. Bu nedenle, çok fazla çeşitlilik gösteren ve genomun 3' ucunda bulunan yapısal protein kodlayan genlerin aksine; proteazlar anti-SARS-CoV-2 inhibitörleri için potansiyel bir hedef olarak düşünülmektedir. Son yıllarda yapılan yapıya dayalı aktivite analizleriyle, SARS-CoV ve MERS-CoV virüsleri için $3CL^{pro}$ 'nun potansiyel inhibitörlerini tanımlanmıştır (33,34).

4. KORONAVİRÜSLERİN ETKİ MEKANİZMASI VE İMMÜN YANIT

Koronavirüsler, çok çeşitli doğal konakçılara sahip olan RNA virüslerinin en büyük grubunu oluşturmaktadır. Son yirmi yıllık süreçte belirli zaman aralıkları ile ortaya çıkan SARS-CoV ve MERS-CoV salgınları, halk sağlığı için küresel bir tehdit oluşturmuş ve son olarak tanımlanan 2019-nCoV (SARS-CoV-2) ile de tehdidin boyutu giderek artmıştır. Viral enfeksiyonlarda virüs-konakçı ilişkisi anahtar role sahip olduğu için, immün yanıtı harekete geçirmek ve viral enfeksiyonla vücudun savaş mekanizmasını artırarak mücadele etmek ve böylece CoV enfeksiyonlarını kontrol altına almak son derece önemlidir. Ancak uyumsuz olarak ortaya çıkarılan bağışıklık yanıtlar, bireylerde immünopatolojiye ve pulmoner gaz değişiminin bozulmasına neden olabilmektedir (23,35,36). Bağışıklık yetmezliği veya immün cevabın yanlış yönlendirilmesi viral replikasyonu artırabilir ve doku hasarlarına neden olabildiği gibi; aşırı aktif bağışıklık tepkileri de immünopatolojik durumlara yol açabilir. Bu nedenle,



Şekil 2: Koronavirüsün yapısı ve replikasyonu (Pillaiyar ve ark., 2020'den modifiye edilmiştir)(3)

CoV enfeksiyonlarına karşı konakçılardan doğuştan gelen bağışıklık sistemleri arasındaki etkileşim, patogenezin aydınlatılmasına ve klinik tedaviye ışık tutarak, CoV'lerin neden olduğu semptomları ve en önemlisi akciğer iltihabı riskini azaltabilecek kapasiteye sahip olduğu düşünülmektedir (1,37).

Koronavirüslerin neden olduğu viral enfeksiyonlar genellikle üst solunum yolu enfeksiyonları ile ilişkilidir, bunlardan belirti ve semptomlar genellikle baş ağrısı, ateş ve öksürük şeklinde olmakla birlikte; hastaların bağışıklık yanıtına göre semp-

tomlar farklılık gösterebilmektedir. Diğer CoV'lerin aksine SARS-CoV ve MERS-CoV enfeksiyonlarında belirtiler daha şiddetlidir, genellikle nefes darlığı ve böbrek yetmezliği görülmekte, zatürreye neden olmakta ve hatta ölümlere yol açabilmektedir. Tanımlanmış olan önceki CoV'lerden daha hızlı bir yayılım profiline sahip olan 2019-nCoV ile enfekte olgularda şu an için bilinen belirti ve bulgular; öksürük, yüksek ateş, halsizlik, kas ağrısı ve solunum güçlüğü yakınmaları olup, ilerleyen olgularda ise; solunum yetmezliği, böbrek yetmezliği ve hayatı

Tablo 2: Koronavirüsler ve Semptomları

İnsan Koronavirüsleri	Semptomları	Hücresele Reseptör
HCoV-229E	Hafif solunum yolu enfeksiyonları	İnsan aminopeptidaz N (CD13)
HCoV-OC43	Hafif solunum yolu enfeksiyonları	9-O-asetillenmiş sialik asit
SARS-CoV	Şiddetli akut solunum yolu enfeksiyonu, %10 ölüm oranı	Antiyojensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2)
HCoV-NL63	Hafif solunum yolu enfeksiyonları	Antiyojensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2)
HCoV-HKU1	Zatürre, akciğerlerde iltihaplanma	9-O-asetillenmiş sialik asit
MERS-CoV	Şiddetli akut solunum yolu enfeksiyonu, %37 ölüm oranı	Dipeptidil peptidaz-4 (DPP4)
2019-nCoV (SARS-CoV-2)	Ateş, öksürük, eklem ve kas ağrısı, halsizlik, nefes darlığı ve solunum yetmezliği	Antiyojensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) ve transmembran proteaz serin 2 (TMPRSS2)

tehdit eden organ yetmezliği gelişebilmekte ve ölüm ile sonuçlanabilmektedir (Tablo 2) (1,3,38).

Viral bir enfeksiyonda immün yanıt; hem virüsü hem de virüsü taşıyan veya çoğaltan konak hücreleri yok etmeyi hedeflemektedir. İmmün yanıt, doğuştan gelen veya sonradan edinilen bağışıklık ile verilebilmektedir (1,36).

Doğuştan Gelen Bağışıklık

Konakçı doğuştan gelen bağışıklık sistemi ile patojenle ilişkili molekülleri ve tanıma reseptörlerini kullanarak viral patojeni tanıır ve viral enfeksiyonla mücadeleyi başlatır. Bilinen bazı tanıma reseptörleri şunlardır: Toll benzeri reseptör (TLR), RIG-I benzeri reseptör (RLR), nükleotid - bağlanma ve oligomerizasyon domain benzeri reseptörler (NOD), C tipi lektin benzeri reseptörler (CLmin), defensin proteinleri, tip 1 interferonlar ve sitoplazmada serbest bulunan cGAS, IFI16, STING, DAI ve benzeri gibi reseptörlerdir (1,39).

Sonradan Kazanılan Bağışıklık:

- T hücreleri aracılıklı bağışıklık yanıtı: CoV'lerin neden olduğu ölümcül viral enfeksiyonlarda; CD4+ ve CD8+ T hücreleri, viral patojenlere karşı savaşta önemli rol oynayarak; otoimmünite ve inflamasyon geliştirme riskini azaltmaktadır (40).
- Hümmoral bağışıklık yanıtı: Antikor aracılığıyla veya kompleman sistem aracılığıyla sağlanabilen bir bağışıklıktır. Antikor aracılıklı hümmoral bağışıklık mekanizmasında; antikorlar virüsü nötralize ederek, virüslerin hücre yüzey reseptörlerine bağlanmalarını engellerler. Ya-

pılan araştırmalar, hümmoral bağışıklığın CoV enfeksiyonlarının kalıcı fazını kontrol etmek için gerekli olduğunu göstermekte ve MERS-CoV enfeksiyonu geçirip iyileşmiş olan hastalarda MCA1, CDC-C2, CSC-C5, CDC-A2, CDC-A10, MERS-GD27 ve MERS-GD33 gibi pek çok antikorun varlığı saptanmıştır. Diğer bir hümmoral immün yanıt olan kompleman sistemi aracılı immün yanıtta ise, vücut viral inflamasyona karşı yanıt olarak virüsleri parçalayarak yok etmektedir. Kompleman sistem immün cevap, enfeksiyon olmayan hallerde vücut dolaşımında inaktif halde bulunan protein grubu aracılığıyla gerçekleşir. Viral enfeksiyonla mücadele ederken, aynı zamanda konakçı hücrelerine de zarar verme potansiyeline karşı, kompleman sistem proteinleri serumdaki bazı proteinler tarafından kontrol edilmektedir. Kompleman sistem elemanlarından C3a ve C5a, güçlü proinflatuar özelliklere sahiptir ve inflamatuvar hücre alımını ve nötrofil aktivasyonunu tetikleyebilmektedir. MERS-CoV viral enfeksiyonunda C3a ve C5a blokajı, akut akciğer hasarının tedavisinde etkili olmuş ve anti-C5a antikor, farelerin MERS-CoV ile enfeksiyondan korunmasına katkı sağlamıştır (1,36,41).

- Koronavirüsler enfeksiyonlara karşı antikor yanıtı: İn vivo antikor yanıtı, virüsün zarf glikoproteinlerinde farklı antijenik alt birimleri hedef almak için birlikte çalışan, kompleks bir monoklonal antikor karışımıdır (mAbs). Antikor kompleksleri, MERS-CoV enfeksiyonlarına karşı sonradan kazanılan immün yanıtın etkili olup olmadığını belirlemede önem arz et-

mektedir. Virüs, yüzeyinde bulunan S proteinleri ile konak hücreye tutunmakta ve DPP-4 adı verilen özel bir reseptör yoluyla konakçı hücreye girişini kolaylaştırmaktadır. DPP-4 reseptörünün, virüs ile enfekte hastalarda kazanılmış ve doğuştan gelen bağışıklık yanıtlarının sinyal iletiminde ve aktivasyonunda anahtar bir faktör olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle, zaman alan aşı geliştirme işlemleri ile karşılaştırıldığında, bu proteinlere karşı monoklonal antikorların tasarımı daha iyi bir koruyucu etkiye sahiptir (1,42).

5. ANTİVİRAL İLAÇLARIN GELİŞTİRİLMESİNE YÖNELİK YAKLAŞIMLAR

Günümüze kadar insanlarda enfeksiyon yapan tüm koronavirüs grupları halk sağlığını tehdit eden ciddi bir risk oluşturmuş olmasına rağmen, antiviral ilaç geliştirmesine yönelik yapılan tüm çalışmalar yüksek ölüm oranına sahip SARS ve MERS virüslerini hedef almıştır (1,32). Hücre kültürü ve hayvan modelleri üzerinde yapılmış olan araştırmalar sayesinde, virüslerin konak canlıya girişini engelleyici veya konak canlıda çoğalma hızını azaltıcı yönde etki gösteren pek çok antiviral ilaç adayları tanımlanmıştır. Virüs gelişimini engelleyici yeni bir ilaç bulmak ve bu ilacın klinikte kullanılabilmesi için gerekli onayların alınması yaklaşık 10 yılı aşkın bir sürede gerçekleşmektedir. Koronavirüs enfeksiyonlarının tedavisinde etkili olabilecek bazı ilaçlar tanımlanmış iken, bazı inhibitörler ise henüz klinik olarak deneme aşamasındadır. İnsan koronavirüsleri genomik olarak çeşitlilik göstermesine rağmen, bu virüs grubu ile mücadelede iki genel yaklaşım söz konusudur (12,38,43).

İlk yaklaşım, diğer viral enfeksiyonlar veya diğer endikasyonlar için kullanılan geniş etkili antiviral ilaçların yeniden yapılandırılmasıdır. Bu ilaçların hâlihazırda bilinen farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri, yan etkileri ve uygun doz özellikleri sayesinde avantaj sağlamaktadır. İnterferon α , β , γ ribavirin ve siklofilin inhibitörlerini içeren ilaçlar bu yaklaşım kullanılarak geliştirilmiştir. Yapılan ilaç replasman çalışmalarında, MERS-CoV enfeksiyonlarına karşı ribavirin ve interferon kombinasyonla-

rının etkili olduğu gösterilmiştir. Likorin, emetin, monensin sodyum, mikofenolat mofetil, mikofenolik asit, fenazopiridin ve pirvinium pamoat'dan oluşan geniş spektrumlu inhibitörler de insan koronavirüs enfeksiyonlarında etkili bulunmuştur (44,45).

Anti-CoV ilaç tasarımı için ikinci yaklaşım ise, koronavirüsün genomik ve biyofiziksel yapısını anlamaya dayanan yeni ve özgün ajanların de novo olarak geliştirilmesidir. Virüsün konak hücreye girişinin engellenmesinde, genomunun replikasyonunda ve çoğalma döngüsünde rol alan enzim ve sistemlerin baskılanmasında, konak hücre yüzey reseptör hedeflerinin bloke edilmesinde, konak hücre proteazların baskılanmasında ve yeni virüs partiküllerinin oluşmasının engellenmesi gibi proseslerde etkili olabilecek özgün viral enzimleri hedefleyen moleküller/inhibitörler bu yaklaşım için kullanılabilir (12,46).

Koronavirüs enfeksiyonlarına karşı çeşitli yaklaşımlarla antiviral ajanlar tanımlanmış olmasına rağmen, insan CoV'ler için şu anda spesifik bir tedavi yöntemi mevcut değildir. Virüslerin diğer canlılardan farklı biyolojik özelliklerinden dolayı tanımlanan veya tanımlanmaya çalışılan anti-viral ajanlara yönelik *in vitro* ve *in vivo* çalışmaların uygun bir biçimde değerlendirilememesi bu durumun en önemli nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır (1,37).

Dünya genelinde ciddi bir pandemiye neden olan yeni tip Covid-19 virüsü kaynaklı semptomları ve ölümleri azaltmak için uygun tedavi stratejilerinin geliştirilmesi acil bir ihtiyaçtır. Bu amaçla geçmişte ortaya çıkan diğer insan koronavirüslerine karşı denenmiş olan ilaçlar Covid-19'a karşı da denenmeye çalışılmakta ve ne yazık ki, virüsün hızlı mutasyona uğrama yeteneğinden dolayı tam bir başarı sağlayamadığı görülmektedir. Bu alanda yeni ilaç formülasyonları ve denemeleri hâlihazırda devam etmektedir (18,19,20,47,48).

Bitkisel ilaçlar, özellikle geleneksel halk tıbbında kullanılan şifalı bitkiler, içerdikleri zengin biyoaktif bileşikler sayesinde pek çok hastalığa karşı ilaç geliştirilmesinde kullanılabilir ciddi potansiyele sahip oldukları yapılan öncül çalışmalar ve/veya klinik denemeler ile gösterilmiştir. Koruyucu ve tamamlayıcı tıp olarak nitelendirilen ve tıbbi bitkilerden elde edilen bitkisel formülasyonlar, semptomlara özgü

tedavinin yanı sıra bir dizi viral enfeksiyonda tedavi sağlamada başarılı olmuştur. *Azadirachta indica* bitkisinin tohumlarından elde edilen ve Praneem olarak adlandırılan bitkisel formülasyon, geçmişte HIV tedavisi için kullanılmış ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir (49). Pandeminin ilk ortaya çıktığı ülke olan Çin'de de Covid-19 semptomlarının azaltılmasına yönelik, Çin bitkisel ilaçlarının kullanılması potansiyellerinin ve klinik olarak araştırılması önerilmiştir (19,47). Kronik hastalıkların tedavisinde uygun olan bitkisel ilaçlar; akut hastalıkların tedavisi için etkili olmayabilir, ancak semptomların azaltılmasına ve immün sistemin güçlendirilmesine destek olarak, klinik denemeler sonrasında, kullanılacak kapasiteye sahiptir (1,13).

6. KORONAVİRÜS VE TÜRKİYE'NİN POTANSİYEL ŞIFALI BİTKİLERİ

Ülkemiz, farklı iklim ve toprak koşulları ve üç farklı bitki coğrafyasının kesişme noktasında bulunması sayesinde oldukça zengin bitki çeşitliliğine sahiptir. Sahip olduğu 12.000'in üzerinde bitki türü ve yüksek endemizm oranı ile aynı zamanda bir bitki cennetidir. Tarih boyunca birçok medeniyete ev sahipliği yapmış olan yurdumuz, derin etnobotanik bilgi birikimi ve zengin biyolojik çeşitliliği ile aynı zamanda doğal bir eczane olarak değerlendirilebilir. Ülkemiz doğal bitkisel kaynaklarının yaklaşık onda birlik kısmından farklı amaçlar için yararlanıldığı, beş yüz kadar bitkinin ise halk hekimliğinde kullanıldığı tahmin edilmektedir. Uçucu yağ ve fenolik maddelerce zengin bitki türleri, yüksek antioksidan kapasite ve antimikrobiyal aktiviteleri ile bitkisel çay ve basit halk ilaçları terkiplerinde yer alırken, alkaloid ve glikozit gibi zehirli bileşikler içeren bitkilerin halk ilacı olarak kullanımları tecrübe ve derin bilgi birikimi gerektirmektedir. Bugüne kadar yapılan bilimsel çalışmalar ülkemizde doğal olarak yetişen ve günlük yaşamda gıda, bitkisel çay, baharat, çeşni, tütsü ve benzeri amaçlarla kullanılan çok sayıda bitkinin mikrobiyal kaynaklı hastalıklardan korunmada ve bu hastalıkların tedavisinde başarılı olduğunu ortaya koymuştur. Bu çalışma kapsamında, ülkemizde doğal olarak yetişen, halk hekimliğinde geniş ölçüde bilinen, farklı ülkelerde de dikkatleri üzerine

çeken, güncel bilimsel çalışmalar ile güçlü antioksidan kapasiteye, geniş antimikrobiyal aktiviteye sahip, bağışıklık sistemini güçlendiren ve özellikle antiviral özelliği kanıtlanmış, laden (*Cistus* spp.), meyan kökü (*Glyrrhiza glabra* L.), zeytin yaprağı (*Olea europea* L.) ve farklı kekik cinslerindeki türler (*Origanum*, *Thymus* ve *Thymbra*) gibi bazı bitkiler ele alınmıştır.

6.1. Laden (*Cistus* spp.)

Kaya gülü olarak ta bilinen *Cistus* cinsine ait bitki türleri, Güney Avrupa ile Kuzey Afrika orijinli olup, Akdeniz iklim kuşağında yayılış gösterirler. Laden türleri, çok yıllık, çalimsı yapıda her dem yeşil veya kısmen yeşil, basit tüylü ve yapışkan yapraklı, 30-100 cm boylanabilen, beyaz, pembe ve koyu pembe renkli gösterişli çiçeklere sahip bitkilerdir (50,51). Dünya üzerinde *Cistus* cinsine ait 20 farklı tür bulunmakta olup, bu türler daha çok kayalık, kuru ve ılıman alanlarda yayılış gösterirler. Yunanca'da "Kist" yani "Kutu" anlamına gelen *Cistus* kelimesi, bitkinin tohumlarını içeren kapsüllerin şeklerinden ileri gelmektedir. "Laden", "Ladanum" veya "Labdanum" adı verilen -esmer renkli, akamberi andıran, hoş kokulu, parmaklar arasında kolaylıkla ezilip yumuşayan, tadı acımsı/yakıcı ve kolay yanabilen (50)-oleoresin özellikle *Cistus albiflorus*, *Cistus creticus*, *Cistus ladanifer* ve *Cistus maculatus* türlerinden elde edilmektedir. Bu oleoresin, pahalı parfümlerin üretiminde elde kullanılan ve balinalardan elde edilen "ambergris" maddesinin, bitkilerden elde edilen yegâne eşdeğeridir. Bu yapışkan yapılı oleoresin, geçmişte *Cistus* bitkileri arasında otlayan koyun ve keçilerin yünleri üzerinden taranıp toplanarak elde edilirken, normal üretim yöntemi bitkilerin yapraklı dallarının suda kaynatılması ve dibe çöken oleoresinin toplanması şeklindedir. Özellikle parfümeri sanayinde kullanılan *Cistus* uçucu yağı da bu oleoresinden distilasyon yöntemi ile elde edilmektedir. Bu önemli madde günümüzde ticari olarak Fransa ve İspanya'da üretilmektedir (51). Farklı *Cistus* türlerinde yapılan çalışmalarda, *C. villosus* ve *C. salvifolius* uçucu yağlarının nonterpen, *C. creticus* ve *C. monspeliensis* türlerinin ise labdan-tip diterpen bileşenlerce zengin olduğu (52), *C. creticus* bitkisinin kimyasal bileşiminde ise tanenler, heterozitler, tri-

terpenler, flavonoidler ve saponozitlerin bulunduğu tespit edilmiştir (53). Türkiye'de doğal olarak yetişen *C. salviifolius* ve *C. creticus* türlerinde trans-tilirozid (mono-coumaroyl kamferol glikozit), *C. laurifolius* türünde ise hiperin ve mirsetin flavonoidleri en yoğun bulunan flavonoidler olmuştur (54). Bitkinin kullanılan kısımları yaprakları, oleoresin ve uçucu yağdır. Aromatik, uyarıcı ve balgam söktürücü özelliklere sahip bitki, kanamayı durdurucu ve antibiyotik etkilere de sahip olup, tıbbi olarak, dâhilen mukus salgısını arttırıcı ve ishali geçirici özellikleri bulunmaktadır. Türkiye'de fumigant olarak kullanıldığı belirtilen bitkinin parfümlerde fiksatif olarak, ayrıca unlu mamuller, alkolsüz içecekler, dondurma ve şekerlerde gıda maddelerinde aroma verici olarak kullanıldığı bildirilmektedir (51).

Ülkemizin özellikle kıyı kesimlerinde, makiliklerde beş farklı türü (*C. creticus*, *C. parviflorus*, *C. salviifolius*, *C. monspeliensis* ve *C. laurifolius*) doğal olarak yetişen ladin bitkisi yöresel olarak Pamucak, Karağan, Karahan ve Tavşancıl olarak bilinmektedir. Yapraklar rezin, uçucu yağ ve tanen taşımakta olup, Anadolu Halk Hekimliğinde infüzyon (%5) halinde kabız, uyarıcı ve balgam söktürücü olarak kullanıldığı bildirilmektedir. *C. laurifolius* türünün infüzyonu (%2) ise Konya ve civarında şeker hastalığına karşı ve yön boyamada kullanılmaktadır (50,55,56).

Farklı *Cistus* türleri üzerinde yapılan bilimsel çalışmalar, bitkinin farklı türlerinin değişik oranlarda yararlı fitokimyasal maddeler içerdiği ve bu sayede güçlü antioksidan, antibakteriyel, antifungal, anti-inflamatuar, antiviral, sitotoksik ve antikanser özelliklere sahip olduğunu göstermiştir (57). Ülkemizde doğal olarak yetişen *C. creticus* bitkisinin yüksek fenolik ve flavonoid madde içeriği ile güçlü antibakteriyel, antioksidan ve DNA koruyucu etkilere sahip olduğu da kanıtlanmıştır (58). Konu ile ilgili olarak yapılan diğer bir çalışmada *Cistus* bitkisinin antioksidan kapasite bakımından yeşil çaydan bile daha yüksek değerlere sahip olduğu bildirilmektedir. *Cistus* bitkisi ile yeşil çayın kıyaslamalı olarak araştırıldığı farklı bir çalışmada ise, her iki bitkinin ekstraktlarının polifenoller bakımından zengin olduğu ve bu fitokimyasallar sayesinde geniş ölçüde antibakteriyel, antifungal ve anti-inflamatuar etkilere sahip oldukları belirtilmektedir. Üst solunum yol-

ları ile ilgili olarak 300 hasta ile yapılan bir klinik çalışmada, *Cistus* bitkisinden üretilen bitkisel ilaç [*Cistus incanus* PANDALIS® (CYSTUS052®)] ile tedavi edilen hasta sayısının yeşil çaydan üretilen bitkisel ilaca (Morgentau®) oranla daha yüksek olduğu sonucuna varılmıştır (59).

Türkiye'de doğal olarak yetişen *Cistus* türlerinin (*C. creticus* L., *C. laurifolius* L., *C. monspeliensis* L., *C. parviflorus* L. ve *C. salviifolius* L.) kurutulmuş meyveli yapraklarından hazırlanan farklı ekstraktların (su, metanol, kloroform, etil asetat ve bütanol) değişik mikroorganizmalara [*Staphylococcus aureus* (ATCC 29213 ve ATCC 25923), *Streptococcus faecalis* (ATCC 29212), *Bacillus subtilis* (ATCC 6633), *Bacillus cereus* (RSKK 1122), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853), *Escherichia coli* (ATCC 25922) ve *Candida albicans* (ATCC 10231)] karşı etkileri incelenmiş ve sonuç olarak *Cistus* ekstraktlarının *P. aeruginosa* ve *C. albicans* dışında incelenen tüm mikroorganizmalara karşı etkili olduğu sonucuna varılmıştır (60). *C. laurifolius* bitkisinin farklı ekstraktlarının (etanol ve etanolün hekzan, kloroform, bütanol, su ile tekrar ekstraksiyonu) *in vitro* biyoaktivitelerinin araştırıldığı çalışma sonucunda, ekstraktların minimal inhibisyon konsantrasyonu (MİK) 32 µg/mL'de gram negatif *E. coli*, *P. mirabilis*, *K. pneumoniae* ve *A. baumannii* bakterilerine karşı güçlü antimikrobiyal aktivite gösterdiği; ayrıca, bitkinin hekzan ekstresinin Parainfluenza-3 (PI-3) virüsüne karşı antiviral etki (32–8 µg/mL sitopatojenik etki) gösterdiği bulunmuştur (61).

Cistus incanus subsp. *tauricus* ekstraktlarının değişik dozlarda, yan etkileri olmaksızın, farklı enfeksiyon virüslerine [A/Puerto-Rico/8/34 (H1N1), Patogenik avian influenza virüsü (HPAIV) A/FPV/Bratislava/79 (H7N7) ve insanlardan izole edilen HPAIV (H5N1 alttip (A/Thailand/1(KAN-1)/2004 (H5N1)] karşı etkili olduğu tespit edilmiştir (62). *Cistus incanus* bitkisi ile 160 üst solunum yolu enfekteli (farklı patojen kaynaklı; *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, İnflüanza A Virüs, İnflüanza B Virüs ve diğer virüsler) hasta ile plasebo kontrollü yapılan klinik çalışma sonucunda hastaların çoğunlukla tedavi edildiği bildirilmektedir (63).

6.2. Zeytin Yaprağı (*Olea europea L.*)

İnsanoğlunun varlığı ile birlikte anılmaya başlayan zeytin, eski çağlardan bu yana yaşamın her devresinde barışın ve sağlıklı yaşamın sembolü olmuştur. Meyvesi ve yağı gıda olarak kullanılan bu antik bitkinin tüm kısımları günlük hayatın her alanında yer almıştır. Atık olarak düşünülen zeytin çekirdeği ve zeytin yaprağı ise halk hekimliğinin önemli unsurlarındandır. Zeytin yaprağı geleneksel olarak, hipertansiyona karşı, idrar arttırıcı, ateş düşürücü, iştah açıcı ve kabızlığa karşı kullanılmaktadır (50,64). Sağlık üzerine etkili olduğu düşünülen temel etken madde olan oleuropein maddesinin yanı sıra zeytin yaprağında diğer sekoiridoitler (ligustrozit, oleasin), triterpenoitler (oleanolik asit, uvaol), steroller, hidroksitirozol, polifenoller (verbaskozit, apigenin-7-glukozit, luteolin-7-glikozit), triterpenler (oleanolik asit), flavonoidler (krisoeriol, rutin ve diosmin), tanen, uçucu yağ, organik asitler ve rezin gibi çok sayıda yararlı bileşen bulunmaktadır (50,64,65).

Bilimsel çalışmalar, zeytin meyvesinin ve yağının yüksek oranda oleuropein etken maddesi içerdiğini; hatta zeytin yaprağının ihtiva ettiği oleuropein maddesinin diğer kısımlarına oranla çok daha yüksek olduğunu göstermiş ve pek çok hastalığa karşı aktif bir fitokimyasal olduğunu ortaya koymuştur. Oleuropein, asit ile hidrolize olduğunda *in vitro* koşullarda antiviral özelliklere sahip olduğu bildirilen (-) elenolik asit bileşimini üretmektedir. Buna ek olarak; zeytin yaprağının zengin oleanolik asit ve kalsiyum elenolat bileşiklerine bağlı olarak parainfluenza, Herpes simpleks, psödorabiler, çocuk felci virüsleri (tip-1, -2 ve -3), rinovirüsler, mikovirüsler, coxsackie virüsü, Varicella zoster, ensefalo miyokardit ve iki lösemi virüs suşları olmak üzere çok sayıda virüse karşı antiviral aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir (65). Burada yer alan virüs türlerinden farklı olarak zeytin yaprağından su ile elde edilen özütlerin, oldukça bulaşıcı ve ekonomik olarak önemli bir kümes hayvanı virüsü olan Newcastle hastalığı virüsüne (NDV) karşı tavuk embriyo fibroblast hücrelerinde viral genlerin ekspresyon seviyesini azaltarak antiviral aktivite gösterdiği de ortaya konulmuştur (66). Yapılan başka çalışmalarda da zeytin yaprağının HIV-1 ve bulaşıcı laringotrakeit virüslerinin

hücreden hücreye geçişini ve virüslerin konakçıdaki akut enfeksiyonunu engellediği ortaya konulmuştur. Ayrıca, HIV-1 ile enfekte olmuş hücrelerde meydana gelen değişimlerin çoğu, zeytin yaprağı ile tersine çevrilebilmiş olup; özellikle apoptoz inhibitörü proteinleri (IAP1 ve IAP2), kalsiyum ve protein kinaz C yolu sinyal molekülleri (IL-2, IL-2Ra) ve ornitin dekarboksilaz (ODC1)'in ekspresyonlarının düzenlenmesini sağladığı rapor edilmiştir (67,68). Herpes simpleks virüs-1 (HSV-1) ile enfekte edilmiş Vero hücrelerinde, zeytin yaprağı etanol özütlerinin farklı konsantrasyonlarının *in vitro* antiviral aktivitesinin araştırıldığı çalışmada da; 1.25 mg/mL konsantrasyonda dahi zeytin yaprağının HIV-1 gelişimini ciddi oranda engellediği, konsantrasyon artışına bağlı olarak virus sayısında azalmalar gözlemlendiği bildirilmiştir (69). Micol ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise; zeytin yaprağından elde edilen özütün ve zeytinin ana bileşeni olan oleuropeinin, bir rapdovirüs türü olan viral hemorajik septisemi virüsüne (VHSV) karşı antiviral aktivitesi araştırılmış, hem özüt hem de oleuropein virüs enfeksiyonuna karşı etkili doğal bir antiviral ajan olarak tespit edilmiştir. Dahası; oleuropeinin, antiviral ajanlar tasarlamak için kullanılabilirliği öne sürülmüştür (70). İshale neden olan rhesus rotavirüs enfeksiyonlarına karşı yaklaşık 150 bitki türünün antiviral etkinliğinin test edildiği bir çalışmada; zeytin yaprağı su özütleri %50 inhibisyon konsantrasyonu (IC₅₀) <300 µg/mL değeri ile rotavirüs enfeksiyonlarını önemli ölçüde engelleyen bir ajan olabileceği gösterilmiştir (71).

William R. Fredrickson, viral kaynaklı hastalıkların tedavisi için yapmış olduğu ilaç geliştirme çalışmalarında, zeytin yaprağında bulunan oleuropein glikozitleri ve bunların enzim hidrolizatlarının [2- (4-hidroksifenil) etil ve 2- (3,4-dihidroksifenil)] viral hastalıkların tedavisinde kullanılacak oral yolla alınabilen farmasötik formlarını oluşturmuş ve patentini almıştır. Bu buluşta, zeytin yaprağının farklı özütlemeye tekniklerine maruz bırakılması ile elde edilen ve ana ilaç etken maddesi olan oleuropein kullanılmış ve rotavirüs, rinovirüs, parvovirüs, hepatit, Epstein-Barr, herpes simpleks, influenza, varicella zoster ve kedi lösemi virüslerinin neden olduğu enfeksiyonlarda viral semptomları azaltmaya yönelik farklı ilaç formülasyonları geliştirilmiştir (72).

Zeytin yaprağının ve oleuropeanın viral enfeksiyonları engellemedeki fonksiyonları ve güçlü antiviral kapasiteleri ile ilgili olarak öne sürülen bazı mekanizmaları söz konusu olup, bunlar literatürlerde şu şekilde yer almaktadır: (1) Virüsün konak hücreye tutunmasını önleyerek viral enfeksiyonu ve/veya yayılma yeteneğini azaltarak; (2) Viral gelişim için kritik olan amino asitlerin üretimini ve dolayısıyla protein sentezini engelleyerek; (3) Enfekte olmuş hücrelere doğrudan nüfuz ederek veya viral replikasyonu yavaşlatarak; (4) RNA genomuna sahip virüslerde, ters (reverse) transkriptaz ve proteaz enzimlerinin üretimini nötralize ederek; (5) Fagositozu uyatarak viral partikülün konak hücre tarafından hücre dışına salınımını artırarak etki etmektedirler (73).

6.3. Kekik Türleri (*Origanum*, *Thymus* ve *Thymbra*)

Ülkemizde doğal olarak yetişen, uçucu yağındaki birbirinin izomeri olan karvakrol ve timol gibi fenolik maddeleri sayesinde kekik kokusunu veren farklı cins ve türlere ait bitkiler kekik olarak bilinmektedir. Akdeniz iklim kuşağının doğal elementlerinden olan bu bitkilerden ülkemizde, TUBIVES kayıtlarına göre, *Thymus* (58 takson), *Origanum* (26 takson), *Satureja* (13 takson), *Thymbra* (4 takson) ve *Coridothymus* (1 takson) cinslerine ait toplam 102 takson Türkiye'nin farklı bölgelerinde doğal olarak yayılış göstermektedir (56). Kekik taksonları arasında en çok bilinenler ve ticareti yapılanlar; *Origanum onites* L. (İzmir kekiği, Bilyalı kekik), *Origanum vulgare* L. (İstanbul kekiği, Kara kekik), *Origanum majorana* L. (Mercanköşk, Beyaz kekik), *Thymbra spicata* L. (Zahter, Karabaş kekik) ve *Satureja hortensis* L. (Sater, Sivri kekik)'dir. Farklı cinslere ait kekik türlerinin uçucu yağ oranları ve uçucu yağların bileşenleri birçok bilimsel çalışma kapsamında tespit edilmiştir. *Origanum* türleri ile ilgili olarak yapılan çalışmalarda; uçucu yağ oranlarının farklı türlere göre %1.3-7.7 arasında değiştiği tespit edilmiş (74), yaygın olarak kullanılan *Origanum* taksonlarında ana bileşen olarak karvakrol oranları; %47-89 (*O. onites*), %5-89 (*O. vulgare* subsp. *hirtum*), %53-80 (*O. majorana*) arasında değişim göstermiş, toka kekiği olarak bilinen endemik *Ori-*

ganum minutiflorum türünde karvakrol oranı %98'e kadar ulaşmıştır. Bahsi geçen *Origanum* türlerinde tespit edilen diğer uçucu yağ bileşenleri ise linalol, γ -terpinen, p-simen, timol ve mirsen olmuştur. Mercanköşk bitkilerinde %88 linalool içeren tiplere de ulaşılmıştır (75). Ülkemizde doğal olarak bulunan *Thymus* türlerinde ise uçucu yağ oranları %0.05-3.4 arasında tespit edilmiş olup, *Thymus* uçucu yağının ana bileşeni olan timol oranı ise farklı taksonlara göre %17-70 arasında tespit edilmiştir. Timol dışında tespit edilen diğer bileşenler ise karvakrol, linalil asetat, linalol, γ -terpinen, p-simen ve geraniol olup, bazı taksonlarda yüksek oranda karvakrol (%62), geraniol (%77) ve linalil asetat (%66) bulunmuştur (76). Ülkemizin farklı bölgelerinden toplanan kuru zahter (*Thymbra spicata* var. *spicata* L.) herbasındaki uçucu yağ oranları %2.25-4.65 arasında değişim gösterirken, uçucu yağın ana bileşenlerinden karvakrol oranı %14.34-91.77, timol oranı %0.27-40.68 arasında değişmiş, zahter uçucu yağı ana bileşenlerden sonra en çok rastlanan bileşen ise %0.40-21.83 oranında γ -terpinen olmuştur (77).

Origanum vulgare L. bitkisinin etanol ekstresinden daha önceki çalışmalarda tanımlanan beş farklı fenolik bileşiğe (2,5-dihydroxybenzoic asit; 3,4-dihydroxybenzoic asit; rosmarinic asit; origanoside ve maltol 60-O-(5-O-p-coumaroyl)-b-D-apiofuranosyl-b-D-glucopyranoside) ilaveten altı yeni fenolik bileşik tespit edilmiş, ayrıca, bunların farklı izolatları (E-caffeic asit; amburoside A; oresbusin A; (+)-(R)-butyl rosmarinat; apigenin; apigenin 7-O-b-D-glucoside; luteolin; 6,7,40-trihydroxyflavone; 5,7,30,40-tetrahydroxy-8-C-p-hydroxybenzylflavone ve didymin) da belirlenmiştir. Tespit edilen tüm bu fenolik bileşiklerin antioksidan (DPPH ve FRAP) ve antiviral [respiratory syncytial virüs (RSV), Cocksackie virüs B3 (CVB3) ve herpes simplex virus (HSV-1)] özellikleri çalışılmıştır. Çalışma sonucunda; bileşiklerin büyük çoğunluğunun güçlü antioksidan ve antiviral aktivite gösterdiği tespit edilmiştir (78). Farklı bir çalışmada ise *O. vulgare* L. bitkisinin sulu ve etanollü ekstreslerinin antiviral aktiviteleri veterinerlikte önemli virüslere [(bovine viral diarrhoea virus (BVDV), equine arteritis virus (EAV), equine influenza virus (EIV), feline calicivirus (FCV), canine distemper

virus (CDV), canine adenovirus (CAV), ve canine coronavirus (CCoV)] karşı incelenmiştir. *Origanum vulgare* L. bitkisinin etanolü ve sulu ekstralarında tespit edilen fenolik bileşikler rosmarinik asit, kafeik asit, karnosol, p-kumarik asit, karnosik asit, luteolin, apigenin, kamferol ve quersetin olup, bu maddelerin kekik bitkisinin antiviral aktivitesinde rol aldıkları sonucuna varılmıştır. Çalışmada, kekik bitkisinin etanolü ektresinin EAV (equine arteritis virus)'ye karşı, her iki ekstrenin de CDV (canine distemper virus)'ye karşı antiviral aktivite gösterdiği bulunmuştur (79). *Origanum* uçucu yağı ile saf karvakrol (>%98) bileşiğinin insan MNV (nonenveloped murine norovirus) virüsüne karşı antiviral aktivitesinin araştırıldığı çalışma sonucunda, kekik yağı ve ana bileşeni olan karvakrolün MNV virüsüne karşı antiviral özellik gösterdiği ve karvakrolün gıda ve yüzeyler için doğal bir dezenfektan olabileceğini göstermiştir (80).

Thymus capitatus (L.) Hoffmans. & Link bitkisinin uçucu yağının HSV1 (type 1 Herpes simplex virus), ECV11 (Echovirus 11) ve ADV (Adenovirus)'ye karşı antiviral aktivitesinin araştırıldığı çalışmada, kekik uçucu yağının farklı seviyelerde antiviral aktivite gösterdiği ve sentetik Trolox antioksidanı ile kıyaslandığında kekik yağının aynı zamanda güçlü bir antioksidan kapasiteye sahip olduğu da tespit edilmiştir (81).

Zahter (*Thymbra spicata* var. *spicata* L.) bitkisinin fenolik madde içeriği, antioksidan kapasite ve biyolojik aktivitesinin araştırıldığı bir çalışmada; zahter bitkisinde sekiz farklı fenolik madde (Protocatequik Asit, p-OH Benzoik Asit, Vanilik Asit, Siringik Asit, Ferulik Asit, Rutin, Daizein, t-Sinamik Asit) tespit edilmiş, zahter ekstralarının güçlü antimikrobiyal aktivite gösterdiği ve kuvvetli antioksidan kapasiteye sahip olduğu tespit edilmiştir (82). Zahter uçucu yağının HSV-2 (Herpes Simplex Virus type 2) karşı antiviral aktivitesinin araştırıldığı bir diğer çalışmada ise, zahter uçucu yağının minimum konsantrasyonda (40 µg/ml) bile güçlü antiviral etki gösterdiği ve bu etkinin zahter uçucu yağındaki karvakrol, simol, gama-terpinen ve timol gibi bileşenlerden kaynaklanmış olabileceği belirtilmiştir (83).

6.4. Meyan kökü (*Glycyrrhiza glabra* L.)

Akdeniz, tropikal Asya, Avustralya ve Amerika kıtasında 20 farklı türü bulunan meyan bitkisi antik çağlardan bu yana bilinen önemli bitki bitkidir. Almanya'da 11. yüzyılda ekstresi çıkarılan, 13. Yüzyılda İtalya'da tarımı yapılan (51) bitkinin, ülkemizde TUBIVES kayıtlarına göre, doğal olarak yetişen 7 taksonu (*Glycyrrhiza glabra* var. *glabra*, *Glycyrrhiza glabra* var. *glandulifera*, *Glycyrrhiza echinata*, *Glycyrrhiza aspera*, *Glycyrrhiza iconica*, *Glycyrrhiza flavescens* ve *Glycyrrhiza asymmetrica*) bulunmaktadır (56). Baklagiller familyasının üyesi olan bu çok yıllık bitkinin toprak altındaki kökleri rizomları-, kabukları soyulmadan veya soyularak kullanılmaktadır. *Glycyrrhiza glabra* L. ve diğer meyan türleri dünyanın farklı ülkelerinde geleneksel tıpta yoğun olarak kullanılmaktadır. Ayurvedik tıpta "Yashtimadhu" olarak bilinen meyan bitkisinin 1250 farklı reçetede yer aldığı, geleneksel Çin tıbbı (Gan cao) ve Japon Kampo tıbbında da birçok geleneksel ilaç terkinde kullanıldığı belirtilmektedir (51). Bitkinin taze ve kurutulmuş köklerinin kaynar su ile tüketilip, daha sonra alçak basınçla yoğunlaştırılması yöntemiyle elde edilen, parlak siyah renkli, özel ve tatlı lezzetli, suda kolaylıkla çözünebilen "Meyanbalı" gıda ve ilaç sektörünün önemli bir doğal hammaddesidir. Meyan kökünün bileşiminde nişasta, şekerler, zambak, rezin, flavon türevleri ve glisirizin (glisirizik asit) (50), özellikle taze köklerde, kuruyunca hidrolize uğrayan flavonoidler, izoflavonoidler, kalkonlar (likuiritin ve izo likuiritin) bulunmaktadır (51). Meyankökü bileşiminde, şekerden 50-100 kat daha tatlı, triterpen saponinlerden glisirizik asit (%2-15), bunun aglikonu glisiretinik asit (24-hidroksi glisiretinik) ve birçok saponin bulunmaktadır (64). Ülkemizin Güneydoğu bölgesinde, kurutulmuş meyan köklerinin dövülüp lif haline getirilmesi ve suda bekletilmesi ile edilen "Meyan şerbeti" özellikle yaz aylarında soğuk içecek olarak tüketilmektedir. Esmer renkli, tatlı lezzetli bu içeceğin hazırlanmasında renk arttırıcı olarak az miktarda karbonat, tat verici olarak tarçın ve karanfil ilave edilmektedir. Meyan kökü ve meyan balının göğüs yumuşatıcı, balgam söktürücü, öksürük kesici etkilerinin (50) yanı sıra Addison hastalığı, astım,

bronşit, peptik ülser, arterit ve alerjik şikâyetlerinde kullanıldığı bildirilmektedir. Hamilelerde, anemi, böbrek hastalığı ve yüksek tansiyon rahatsızlığı olanlar ile digoksin bazlı ilaç kullananlarda meyan kökü ve ekstrelerinin kullanımı önerilmemektedir (51). Meyan kökü ve meyan balının anti-inflamatuvar, antiviral, antimikrobiyal, sitotoksik (kansere hücrelerine karşı), antihepatotoksik, antioksidan, antihistaminik ve immün stimulan gibi çok sayıda farmakolojik etkilerinin olduğu da bildirilmektedir (64).

Meyan kökü ve glisirhiza bileşikleri uzun zamandır kronik hepatit B ve C'nin yanı sıra insan kaynaklı immün yetmezlik sendromu (AIDS) dâhil olmak üzere birçok virüs hastalığı için potansiyel bir terapötik ajan olarak kullanılmaktadır. Meyan kökünün antiviral aktivitesini gösteren başka çalışmalar da mevcut olup; özellikle içerdiği glisirizin ve glisirizik asit bileşiklerinin hepatit A ve C virüsleri ile immün yetmezlik virüsü (HIV)'nün büyümesini sitopatolojik olarak engellediği yapılan çalışmalarda rapor edilmiştir (84). Fiore ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada *Glycyrrhiza glabra* L.'den elde edilen sekonder bileşiklerin kronik hepatit B ve C virüslerinin neden olduğu hepatoselüler hasarı azalttığını, ayrıca HIV-1 ve SARS koronavirüsüne karşı antiviral aktivite gösterdiğini gözlemlemiştir (85). Crance ve arkadaşları glisirizin ile yapmış oldukları başka bir çalışmada, glisirizinin viral partikülün hücre zarına bağlanmasını hücresel sinyal iletim mekanizmaları ile engelleyerek antiviral etki gösterdiğini belirtmişlerdir (86). Domuz epidemik ishal virüsü enfeksiyonunda da glisirizinin, virüsün hücreye girişini ve proinflamatuvar sitokinlerin mRNA seviyesini azaltarak viral çoğalmayı engellediği bildirilmiştir (87). Başka bir çalışmada *G. glabra* ve etken maddelerinin; influenza virüsü, SARS koronavirüsü ve HIV gibi solunum yolu enfeksiyonlarına neden olan virüsler için *in vitro* antiviral etkilere sahip olduğu gösterilmiştir (84,88).

Ianevski ve arkadaşları tarafından, tek zincirli pozitif ve negatif polariteli RNA virüsleri ve çift zincirli RNA virüslerinin olduğu 78 virüse karşı [influenza A virüsü (FLUAV), Rift Vadisi ateş virüsü (RVFV), insan metapnömotik virüsü (HMPV), echovirüs 1 (EV1), chikungunya virüsü (CHIKV),

Ross Nehri virüsü (RRV), Zika virüsü (ZIKV), hepatit C virüsü (HCV), Sindbis virüsü (SINV), HIV-1, sitomegalovirüs (CMV), hepatit B virüsü (HBV) ve herpes simpleks virüsü tip 1 (HSV-1), ve diğerleri] içerisinde asiklovir, famsiklovir, filosisiklovir, gansiklovir ve valasiklovir; imatinib, erlotinib, gefitinib ve dasatinib; telavancin, dalbavancin, oritavancin ve teikoplanin; alisporivir ve siklosporin; minosiklin ve doksisisiklin; lovastatin ve simvastatin, raloksifen ve amiodaron; ritonavir ve lopinavir;esomeprazol ve omeprazol; kamptotesin ve topotekan; trifluridin ve N-MCT; ve kinin, brequinar, amodikuin, hidrosikloro-kuin, klorokin, asetilsalisilik asit, azitromisin, pentosan polisülfat, timmalfasin, kamptotesin, topotekan, kinin ve glisirizinin de olduğu 108 etken maddenin geniş spektrumlu antiviral aktivitesi test edilmiştir. Test edilen etken maddelerden, *G. glabra* L. kökünden elde edilen glisirizinin viral enfeksiyonlara karşı etkili bir bağışıklık güçlendirici olduğu belirlenmiştir (89).

Meyan kökü ekstraktlarının kimyasal olarak analiz edildiği ve patojenik bakteriler, parazitler ve virüslere karşı farmakolojik aktivitelerinin test edildiği bir başka çalışmada ise, meyan kökünün çeşitli organik asitler, liquirtin, ramnoliquiritin, liquiritigenin, prenyllicoflavone A, glukolikiritin apiosid, 1-metoksi ksifosolin, shipterokarpin, shinflavon, likopranocoumarin, glikoflavumusunarin, glikofarikarbonil, glikofarikarbonil, glikofolikarbonil semilikozaflavon B, licoriphenone, kanzonol R ve çeşitli uçucu bileşenlere sahip olduğu gösterilmiştir. Zengin biyoaktif bileşikleri sayesinde; metanol özütlelerinin, *Bacillus subtilis*, *B. cereus*, *B. megaterium*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas fluorescens*, *P. aeruginosa*, *Sarcina lutea*, *Salmonella paratyphi*, *S. dysenteriae*, *Vibrio parahaemolyticus* ve *V. mimicus* bakterilerine karşı potansiyel antibakteriyel aktivite gösterdiği; kloroform, asetonik ve etil asetat özütlelerinin ise *S. aureus*, *P. aeruginosa* ve *E. faecalis* bakteri suşlarına karşı aktivitesi saptanmazken, *S. typhimurium*, *E. coli* ve *B. coagulans* bakterilerinin büyümelerini inhibe ettiği gösterilmiştir (90,91). Antibakteriyel aktivitesine ek olarak; *G. glabra* L. özütleleri ve glisirizik asidin herpes simpleks, Epstein-Barr, insan sitomegalovirüs, hepatit A, B ve C, influenza, HIV, suçiçeği

ve SARS koronavirüslerine karşı antiviral aktiviteye sahip olduğu da gösterilmiştir. Ayrıca, meyan kökünde bulunan glikokumarin, likopranokumarin ve likokalkon A etken maddeleri, HIV ile enfekte olmuş hücre kültürlerinde dev hücre yapısının büyümesini protein kinaz C, kazein kinaz II ve transkripsiyon faktörleri gibi hücreyel sinyal iletimleriyle engellediği çalışmalarda rapor edilmiştir (88).

Meyan kökü ve rizomlarından izole edilen bir triterpen olan glisirizik asitin antiviral, anti-enflamatuar ve hepatoprotektif etkilerin ana biyoaktif bileşenlerinden biri olduğunun gösterildiği çalışmada, HBsAg'nin (hepatit B yüzey antijeni) hücre dışına salınımı aracılığıyla hepatit B virüsünü doğrudan etkileyerek, kronik hepatit B hastalarında karaciğer fonksiyon bozukluğunu iyileştirdiği ve HIV virüsünün çoğalmasını engelleyerek bağışıklık sistemini güçlendirdiği belirtilmiştir (92).

Meyan kökünün geleneksel tıpta kullanımına yönelik yapılan başka bir çalışmada; meyan kökünün ve içerdiği glisirhizinin asit etken maddesinin solunum yolu bozukluklarını iyileştirici, balgam söktürücü ve bağışıklık seviyesini artırıcı etkiye sahip olduğu belirlenmiş; ayrıca yapılan hayvan çalışması meyan kökünün influenza A virüs ve hepatit B ve C virüs replikasyonunu ve çoğalmasını durdurabileceğini ortaya koymuşlardır. Ayrıca *in vitro* çalışmada meyan kökünün HIV-1 ve SARS koronavirüs ile ilişkili enfeksiyonlara karşı antiviral aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir (93). Bir diğer çalışmada ise, meyan köklerinin hücreleri influenza A virüs enfeksiyonuna karşı koruduğunu ve enfekte olmuş hücrelerin sayısını ciddi oranda azalttığı rapor edilmiştir (94).

Ghannad ve arkadaşları tarafından herpes simpleks virüsü (HSV-1) ile enfekte olmuş Vero hücreleri üzerine meyan kökünün farklı konsantrasyonlarda su ile hazırlanmış olan özütlerinin antiviral etkileri araştırılmıştır. Bu çalışmada meyan kökünün, virüsün hücre yüzeyine tutunması ve kuluçka süresi üzerinde etkili olduğu bulunmuş ve meyan kökünün, antiviral ilaç olarak kullanıma potansiyelinde olduğu bildirilmiştir (95).

Meyan kökünden (*G. glabra* L. ve *G. uralensis* Fisher) elde edilen triterpen bir glikozit olan glisirizik asit ve türevlerinin; HIV, hepatit B ve C, SARS

koronavirüsü ve herpes simpleks virüs enfeksiyonlarının profilaksisi ve tedavisi için yeni ve oldukça etkili antiviral ilaçlar tasarlanmasının umut verici bir yolu olduğu yapılan klinik uygulamalar ile gösterilmiştir (96). Ayrıca yapılan bir pilot çalışmada ise; meyan kökü özütünün interferonlarla sinerjistik bir etki göstererek hepatit C virüs partikülünün ekspresyonunu hem RNA hem de protein düzeyinde engelleme kapasitesi gösterdiği ve bu nedenle antiviral bir ajan olabileceği sonucuna varılmıştır (97). Daha sonraki bir çalışmada da; glisirizik asitin kaposisarkom ile ilişkili herpes virüsü (KSHV) ile enfekte olmuş hücrelerde latent ilişkili nükleer antijen B lenfositlerinin ekspresyonunu düzenleyerek hücreleri apoptoza teşvik etmiş ve bu sayede viral enfeksiyonu belirgin bir şekilde azalttığı gösterilmiştir (98).

7. SONUÇ VE ÖNERİLER

Virüslerin neden olduğu bulaşıcı hastalıklar dünyada önde gelen ölüm nedenleri arasında yer almakta ve insan sağlığını küresel olarak etkileyen çok çeşitli semptomlar oluşturabilmektedir. Şifalı bitkiler içerdikleri aktif biyobileşikleri sayesinde, viral patojenlere karşı konağın bağışıklık sistemini güçlendirerek immün yanıt geliştirmesinde etkili olmakta, bu nedenle koruyucu ve tamamlayıcı tedavi olanağı olarak düşünülmektedir. Sunulan derlemede; tarihsel süreçte koronavirüs salgınları, virüsün taksonomik sınıfları, biyolojik yapısı, etki mekanizması, enfekte olmuş hücrelerdeki immün yanıt mekanizmaları ve viral enfeksiyonla mücadelede geliştirilmiş ve/veya geliştirilmeye çalışılan antiviral ilaçlar hakkında kısaca bilgiler verilmekle birlikte; geleneksel kullanımları ile ön plana çıkan, etnobotanik kullanımları olan ve güncel bilimsel çalışmalarla antibiyotik özellikleri kanıtlanan, bağışıklık sistemi güçlendirici özellikleri ve zengin fitokimyasal içerikleriyle, ülkemizin nadide bitkilerinden, bazı laden türleri (*Cistus* spp.), kekik türleri (*Origanum*, *Thymus* ve *Thymbra*), meyan kökü (*Glycyrrhiza glabra* L.) ve zeytin yaprağı (*Olea europea* L.) ile bunlardan izole edilebilecek etken maddelerin, Covid-19 pandemisinin semptomlarını hafifletecek ve hastalığın seyirini azaltacak potansiyele sahip olduklarına dikkat

çekilmiş; Covid-19 genomu ve enfeksiyon mekanizması hakkında sahip olduğumuz bilgiler arttıkça bitkisel kaynaklı potansiyel terapötiklerin ve ilaçların ortaya çıkabileceği vurgulanmıştır.

Çıkar Çatışması:

Yazarlar, çalışma ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bulunmadığını ve çalışma için parasal destek alınmadığını beyan eder.

KAYNAKLAR

- Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, et al. Coronavirus Infections and Immune Responses. *J Med Virol.* 2020; 92(4): 424-32. <https://doi.org/10.1002/jmv.25685>.
- Phan T. Novel Coronavirus: From Discovery to Clinical Diagnostics. *Infect Genet Evol.* 2020; 79: 104211. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104211>.
- Pillaiyar T, Meenakshisundaram S, Manickam M. Recent Discovery and Development of Inhibitors Targeting Coronaviruses. *Drug Discov Today.* 2020; 1-21. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2020.01.015>.
- Cheever FS, Daniels JB, Pappenheimer AM, Bailey OT. A Murine Virus (JHM) causing Disseminated Encephalomyelitis with Extensive Destruction of Myelin: I. Isolation and Biological Properties of the Virus. *J Exp Med.* 1949; 90(3): 181. <https://doi.org/10.1084/jem.90.3.181>.
- Geller C, Varbanov M, Duval RE. Human Coronaviruses: Insights Into Environmental Resistance and its Influence on the development of New Antiseptic Strategies. *Viruses.* 2012; 4(11): 3044-68. <https://doi.org/10.3390/v4113044>.
- Walsh EE, Shin JH, Falsey AR. Clinical Impact of Human Coronaviruses 229E and OC43 Infection in Diverse Adult Populations. *J Infect Dis.* 2013; 208(10): 1634-42. <https://doi.org/10.1093/infdis/jit393>.
- Lau SK, Woo PC, Yip CC, Tse H, Tsoi HW, Cheng VC, et al. Coronavirus HKU1 and other coronavirus infections in Hong Kong. *J Clin Microbiol.* 2006; 44(6): 2063-71. <https://doi.org/10.1128/JCM.02614-05>.
- Park SY, Lee JS, Son JS, Ko JH, Peck KR, Jung Y, et al. Post-exposure prophylaxis for Middle East respiratory syndrome in healthcare workers. *J Hosp Infect.* 2019; 101(1): 42-6. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2018.09.005>.
- Pene F, Merlat A, Vabret A, Rozenberg F, Buzyn A, Dreyfus F, et al. Coronavirus 229E-related pneumonia in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis.* 2003; 37(7): 929-32. <https://doi.org/10.1086/377612>.
- World Health Organization (WHO, 2014) Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) summary and literature update-as of 20 January. Geneva, Switzerland, 2004; WHO.
- World Health Organization (WHO, 2019) Clinical management of severe acute respiratory infection when MERS-CoV infection is suspected: interim guidance. Available at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports/> (Accessed 25 April 2019).
- Paraskevis D, Kostaki EG, Magiorkinis G, Panayiotakopoulos G, Sourvinos G, Tsiodras S. Full-genome evolutionary analysis of the novel corona virus (2019-nCoV) rejects the hypothesis of emergence as a result of a recent recombination event. *Infect Genet Evol.* 2020; 79: 104212. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104212>.
- Xu Z, Shi L, 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(4): 420-422. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X).
- GISAIID (Global Initiative on Sharing All Influenza Data (<https://www.gisaid.org/>)).
- World Health Organization (WHO, 2020). Novel Coronavirus (2019-nCoV) situation report-109 [published online ahead of print May 9, 2020]. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200508-covid-19-sitrep-109.pdf?sfvrsn=68f2c632_6
- Xui J, Shi PY, Li H, Zhou J. Broad Spectrum Antiviral Agent Niclosamide and Its Therapeutic Potential. *ACS Infect Dis.* 2020; <https://doi.org/10.1021/acsinfectdis.0c00052>.
- Cheng L, Zheng W, Li M, Huang J, Bao S, Xu Q, Ma Z. Citrus Fruits Are Rich in Flavonoids for Immunoregulation and Potential Targeting ACE2. *Preprints.* 2020; 1-13. <https://www.preprints.org/manuscript/202002.0313/v1>.
- Khalifa I, Zhu W, Nafie MS, Dutta K, Li C. Anti-COVID-19 Effects of Ten Structurally Different Hydrolyzable Tannins through Binding with the Catalytic-Closed Sites of COVID-19 Main Protease: An In-Silico Approach. *Preprints.* 2020; 1-21. <https://doi.org/10.20944/preprints202003.0277.v1>.
- Luo H, Tang QL, Shang YX, Liang SB, Yang M, Robinson N, Liu JP. Can Chinese medicine be used for prevention of corona virus disease 2019 (COVID-19)? A review of historical classics, research evidence and current prevention programs. *Chin J Integr Med.* 2020; 1-8. <https://doi.org/10.1007/s11655-020-3192-6>.
- Ni L, Zhou L, Zhou M, Zhao J, Wang DW. Combination

- of western medicine and Chinese traditional patent medicine in treating a family case of COVID-19 in Wuhan. *Front Med.* 2020; 1-5. <https://doi.org/10.1007/s11684-020-0757-x>.
21. King AM, Lefkowitz E, Adams MJ, Carstens EB. (Eds.). *Virus taxonomy: ninth report of the International Committee on Taxonomy of Viruses 2011; (Vol. 9)*. Elsevier.
 22. Kanwar A, Selvaraju S, Esper F. Human Coronavirus (HCoV) Infection Among Adults in Cleveland, Ohio: An Increasingly Recognized Respiratory Pathogen. *Open Forum Infect Dis.* 2017; 4(2): 1-6, Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofx052>.
 23. Chan JF, Lau SK, To KK, Cheng VC, Woo PC, Yuen KY. Middle East respiratory syndrome coronavirus: another zoonotic betacoronavirus causing SARS-like disease. *Clin Microbiol Rev.* 2015; 28(2), 465-522. <https://doi.org/110.1128/CMR.00102-14>.
 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(10229): 1054-62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
 25. Gorbalenya AE, Enjuanes L, Ziebuhr J, Snijder EJ. Nidovirales: evolving the largest RNA virus genome. *Virus Res.* 2006; 117(1): 17-37. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2006.01.017>.
 26. Du L, He Y, Zhou Y, Liu S, Zheng BJ, Jiang S. The spike protein of SARS-CoV—a target for vaccine and therapeutic development. *Nat Rev Microbiol.* 2009; 7(3): 226-236. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2090>.
 27. Li W, Sui J, Huang IC, Kuhn JH, Radoshitzky SR, Marasco WA, et al. The S proteins of human coronavirus NL63 and severe acute respiratory syndrome coronavirus bind overlapping regions of ACE2. *Virology.* 2007; 367(2): 367-374. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2007.04.035>.
 28. Wu K, Li W, Peng G, Li F. Crystal structure of NL63 respiratory coronavirus receptor-binding domain complexed with its human receptor. *Proc Natl Acad Sci.* 2009; 106(47): 19970-19974. <https://doi.org/10.1073/pnas.0908837106>.
 29. Huang X, Dong W, Milewska A, Golda A, Qi Y, Zhu QK, et al. Human coronavirus HKU1 spike protein uses O-acetylated sialic acid as an attachment receptor determinant and employs hemagglutinin-esterase protein as a receptor-destroying enzyme. *J Virol.* 2015; 89(14): 7202-7213. <https://doi.org/10.1128/JVI.00854-15>.
 30. Wu A, Peng Y, Huang B, Ding X, Wang X, Niu P, et al. Genome composition and divergence of the novel coronavirus (2019-nCoV) originating in China. *Cell Host Microbe.* 2020; 27(3): 325-328. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.02.001>.
 31. Bertram S, Dijkman R, Habjan M, Heurich A, Gierer S, Glowacka I, et al. TMPRSS2 activates the human coronavirus 229E for cathepsin-independent host cell entry and is expressed in viral target cells in the respiratory epithelium. *J Virol.* 2013; 87(11): 6150-6160. <https://doi.org/10.1128/JVI.03372-12>.
 32. Ul Qamar MT, Alqahtani SM, Alamri MA, Chen LL. Structural basis of SARS-CoV-2 3CLpro and anti-COVID-19 drug discovery from medicinal plants. *J Pharm Anal.* 2020; <https://doi.org/10.20944/preprints202002.0193.v1>.
 33. 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. *American Soc. Microbiol.* 2012; 3(6): e00473-12. <https://doi.org/10.1128/mBio.00473-12>.
 34. Karypidou K, Ribone SR, Quevedo MA, Persoons L, Pannecouque C, Helsen C, et al. Synthesis, biological evaluation and molecular modeling of a novel series of fused 1, 2, 3-triazoles as potential anti-coronavirus agents. *Bioorg Med Chem Lett.* 2018; 28(21): 3472-3476. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2018.09.019>.
 35. Desbois D, Vaghefi P, Savary J, Dussaix E, Roque-Afonso AM. Sensitivity of a rapid immuno-chromatographic test for hepatitis C antibodies detection. *J Clin Virol.* 2008; 41(2): 129-133. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2007.11.002>.
 36. Ababneh M, Alwashdeh M, Khalifeh M. Recombinant adenoviral vaccine encoding the spike 1 subunit of the Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus elicits strong humoral and cellular immune responses in mice. *Vet World.* 2019; 12(10): 1554-1562. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2019.1554-1562>.
 37. Stebbing J, Phelan A, Griffin I, Tucker C, Oechsle O, Smith D, Richardson P. COVID-19: combining antiviral and anti-inflammatory treatments. *Lancet Infect Dis.* 2020; 20(4): 400-402. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30132-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30132-8).
 38. Al-Tawfiq JA, Memish ZA. Managing MERS-CoV in the healthcare setting. *Hosp Pract.* 2015; 43(3): 158-163. <https://doi.org/10.1080/21548331.2015.1074029>.
 39. Yoneyama M, Fujita T. Recognition of viral nucleic acids in innate immunity. *Rev Med Virol.* 2010; 20(1): 4-22. <https://doi.org/10.1002/rmv.633>.
 40. Cecere TE, Todd SM, LeRoith T. Regulatory T cells in arterivirus and coronavirus infections: do they protect

- against disease or enhance it?. *Viruses*. 2012; 4(5): 833-846. ; <https://doi.org/10.3390/v4050833>.
41. Gralinski LE, Sheahan TP, Morrison TE, Menachery VD, Jensen K, Leist SR, et al. Complement activation contributes to severe acute respiratory syndrome coronavirus pathogenesis. *MBio*. 2018; 9(5): e01753-18. <https://doi.org/10.1128/mBio.01753-18>.
 42. Ying T, Du L, Ju TW, Prabaharan P, Lau CC, Lu L, et al. Exceptionally potent neutralization of Middle East respiratory syndrome coronavirus by human monoclonal antibodies. *J Virol*. 2014; 88(14): 7796-7805. <https://doi.org/10.1128/JVI.00912-14>.
 43. Shalhoub S, Farahat F, Al-Jiffri A, Simhairi R, Shamma O, Siddiqi N, Mushtaq A. IFN- α 2a or IFN- β 1a in combination with ribavirin to treat Middle East respiratory syndrome coronavirus pneumonia: a retrospective study. *J Antimicrob Chemother*. 2015; 70(7): 2129-2132. <https://doi.org/10.1093/jac/dkv085>.
 44. Barnard DL, Kumaki Y. Recent developments in anti-severe acute respiratory syndrome coronavirus chemotherapy. *Future Virol*. 2011; 6(5): 615-631. <https://doi.org/10.2217/fvl.11.33>.
 45. Shen L, Niu J, Wang C, Huang B, Wang W, Zhu N, et al. High-throughput screening and identification of potent broad-spectrum inhibitors of coronaviruses. *J Virol*. 2019; 93(12): e00023-19. <https://doi.org/10.1128/JVI.00023-19>.
 46. Veljkovic V, Vergara-Alert J, Segalés J, Paessler S. Use of the informational spectrum methodology for rapid biological analysis of the novel coronavirus 2019-nCoV: prediction of potential receptor, natural reservoir, tropism and therapeutic/vaccine target. *F1000Research*. 2020; 9(52): 1-12. <https://doi.org/10.12688/f1000research.22149.2>.
 47. Chhikara BS, Rathi B, Singh J, Poonam, FNU. Corona virus SARS-CoV-2 disease COVID-19: Infection, prevention and clinical advances of the prospective chemical drug therapeutics. *Chem Biol Lett*. 2020; 7(1): 63-72.
 48. Liu C, Zhou Q, Li Y, Garner LV, Watkins SP, Carter, LJ, et al. Research and Development on Therapeutic Agents and Vaccines for COVID-19 and Related Human Coronavirus Diseases. *ACS Sent Sci*. 2020; 6(3): 315-331. <https://doi.org/10.1021/acscentsci.0c00272>.
 49. D'Cruz OJ, Uckun FM. Clinical development of microbicides for the prevention of HIV infection. *Curr Pharm Des*. 2004; 10(3): 315-336. <https://doi.org/10.2174/1381612043386374>.
 50. Baytop T. Türkiye'de Bitkilerle Tedavi – Geçmişte ve Bugün. Nobel Tıp Kitabevleri. İlaveli II. Baskı, 1999; İstanbul.
 51. Bown D. *Encyclopedia of Herbs and Their Uses*, The Herb Society of America. 2004; 167: 16-18, Darling, Kindersley, London.
 52. Politeo O, Burçul AMF, Carev I, Kamenjarin J. Phytochemical Composition and Antimicrobial Activity of Essential Oils of Wild Growing *Cistus* species in Croatia. *Nat Prod Commun*. 2018; 13(6):771-774.
 53. Sahraoui R, Djellali S, Chakera AN. Morphological, anatomical, secondary metabolites investigation and physicochemical analysis of *Cistus creticus*. *Pharm Commun*. 2013; 3(4):58-63.
 54. Gürbüz P, Koşar M, Güvenalp Z, Kuruüzüm UZ, A, Demirezer EÖ. Simultaneous determination of selected flavonoids from different *Cistus* species by HPLC-PDA. *Marmara Pharm J*. 2018; 22(3):405-410.
 55. Coode MJE. *Cistaceae*. P Davis, Mill R, Tan K, (Ed.). *Flora of Turkey and the East Aegean Islands*. 1988; 10, Edinburgh University Press. Edinburgh, UK. 61p
 56. TUBİVES (2020). Türkiye Bitkileri Veri Servisi. Son Güncelleme: 20.04.2020. <http://www.tubives.com/>
 57. Stępień A, Aebischer D, Bartusik-Aebischer D. Biological properties of "Cistus species". *Eur J Clin Exp Med*. 2018; 16(2):127-132. <https://doi.org/10.15584/ejcem.2018.2.8>.
 58. Kilic DD, Siriken B, Erturk O, Tanrikulu G, Gül M, Başkan C. Antibacterial, Antioxidant and DNA Interaction Properties of *Cistus creticus* L. Extracts. *J Int Environ Appl Sci*. 2019; 14(3):110-115.
 59. Kalus U, Kiesewetter H, Radtke H. Effect of CYSTUS052[®] and Green Tea on Subjective Symptoms in Patients with Infection of the Upper Respiratory Tract. *Phytother Res*. 2010; 24:96-100.
 60. Güvenç A, Yıldız S, Özkan AM, Erdurak CS, Coşkun M, Yılmaz G, Okuyama T, Okada Y. Antimicrobiological Studies on Turkish *Cistus* Species. *Pharm Biol*. 2005; 43(2):178-183.
 61. Ustun U, Ozcelik B, Baykal T. Bioactivities of Ethanollic Extract and its Fractions of *Cistus laurifolius* L. (Cistaceae) and *Salvia wiedemannii* Boiss. (Lamiaceae) Species. *Pharmacogn Mag*. 2016; 12(45): 82-85 (Supplement 1).
 62. Ehrhardt C, Hrinčius ER, Korte V, et al. A polyphenol rich plant extract, CYSTUS052, exerts anti influenza virus activity in cell culture without toxic side effects or the tendency to induce viral resistance. *Antiviral Res*. 2007; 76:38-47.
 63. Kalus U, Grigorov A, Kadecki O, Jansen JP, Kiesewetter H, Radtke H. *Cistus incanus* (CYSTUS052) for treating patients with infection of the upper respiratory tract A prospective, randomised, placebo-controlled clinical

- study. *Antiviral Res.* 2009; 84:267–271.
64. Wyk BE, Wink M. (2004). *Medicinal Plants of the World*, Timber Press. Portland, Oregon, USA
 65. AMR. *Alternative Medicine Review. Olive Leaf Monograph - Foundational Med Rev.* 2009; 14(1). <http://www.altmedrev.com/archive/publications/14/1/62.pdf>
 66. Salih RH, Odisho SM, Al-Shammari AM, Ibrahim OMS. Antiviral effects of olea europaea leaves extract and interferon-beta on gene expression of newcastle disease virus. *Adv Anim Vet Sci.* 2017; 5(11): 436-45.
 67. Lee-Huang S, Zhang L, Huang PL, Chang YT, Huang PL. Anti-HIV activity of olive leaf extract (OLE) and modulation of host cell gene expression by HIV-1 infection and OLE treatment. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003; 307(4): 1029-1037. [https://doi.org/10.1016/S0006-291X\(03\)01292-0](https://doi.org/10.1016/S0006-291X(03)01292-0).
 68. Zaher KS. In vitro studies on the antiviral effect of olive leaf against infectious laryngotracheitis virus. *Glob Vet.* 2007; 1(1): 24-30.
 69. Motamedifar M, Nekoueian AA, Moatari A. The effect of hydroalcoholic extract of olive leaves against herpes simplex virus type 1. *Iran J Med Sci.* 2007; 32(4): 222-226.
 70. Micol V, Caturla N, Pérez-Fons L, Más V, Pérez L, Estepa A. The olive leaf extract exhibits antiviral activity against viral haemorrhagic septicaemia rhabdovirus (VHSV). *Antiviral Res.* 2005; 66(2-3):129-136. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2005.02.005>.
 71. Knipping K, Garssen J, Van't Land B. An evaluation of the inhibitory effects against rotavirus infection of edible plant extracts. *Virol J.* 2012; 9(1):137-144.
 72. Fredrickson WR. (2000). U.S. Patent No. 6,117,844. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office.
 73. Khan Y, Panchal S, Vyas N, Butani A, Kumar V. Olea europaea: a phyto-pharmacological review. *Pharmacogn Rev.* 2007; 1(1):114-118. <http://www.phcogrev.com>
 74. Baser KHC, Ozek T. Composition of the Essential Oil of Turkish Origanum Species with Commercial Importance. *J Essent Oil Res.* 1993; 5:619-623.
 75. Baser KHC, Kırimer N. Essential Oils of Anatolian Lamiaceae – An Update. *Nat. Vol. Essent. Oils (NVEO).* 2018; 5(4):1-28.
 76. Tümen G, Kırimer N, Başer KHC. Composition of the Essential Oils of Thymus Species Growing in Turkey. *Khim Prir Soedin.* 1995; 1:55-60.
 77. Kızıl S, Toncer O, Dıraz E, Karaman S. (2015). Variation of agronomical characteristics and essential oil components of zahter (*Thymbra spicata* L. var. *spicata*) populations in semi-arid climatic conditions. *Turk J Field Crops.* 2015; 20(2):242-251. <https://doi.org/10.17557/tjfc.46517>.
 78. Zhang XL, Guo YS, Wang CH, Li GQ, Xu JJ, Chung HY, et al. Phenolic compounds from *Origanum vulgare* and their antioxidant and antiviral activities. *Food Chem.* 2014; 152:300-306.
 79. Blank DE, de Oliveira Hübner S, Alves GH, Cardoso CAL, Freitag RA, Cleff MB. Chemical Composition and Antiviral Effect of Extracts of *Origanum vulgare*. *Adv Biosci Biotechnol.* 2019; 10(07): 188. <https://doi.org/10.4236/abb.2019.107014>
 80. Gilling DH, Kitajima M, Torrey JR, Bright KR. Antiviral efficacy and mechanisms of action of oregano essential oil and its primary component carvacrol against murine norovirus. *J Appl Microbiol* 2014; 116(5):1149-1163.
 81. Salah-Fatnassi KBH, Slim-Bannour A, Harzallah-Skhirri F, Mahjoub MA, Mighri Z, Chaumont JP, Aouni M. Activités antivirale et antioxydante in vitro d'huiles essentielles de *Thymus capitatus* (L.) Hoffmans. & Link de Tunisie. *Acta Bot Gall.* 2010; 157(3):433-444.
 82. Ertürk Ö, Tanrıkulu Gİ, Yavuz C, Can Z, Çakır HE. Chemical compositions, antioxidant and antimicrobial activities of the essential oil and extracts of Lamiaceae family (*Ocimum basilicum* and *Thymbra spicata*) from Turkey. *Int J Secon Metab.* 2017; 4(3, Special Issue 2): 340-348.
 83. Duran N, Kaya A, Gulbol Duran G, Eryılmaz N. In vitro antiviral effect of the essential oils of *Thymbra spicata* L. on Herpes simplex virus type 2. ICAMS 2012 – 4th International Conference on Advanced Materials and Systems.
 84. Mamedov NA, Egamberdieva D. Phytochemical constituents and pharmacological effects of licorice: a review. *In Plant and Human Health*, 2019; Volume 3 (pp. 1-21). Springer, Cham.
 85. Fiore C, Eisenhut M, Krausse R, Ragazzi E, Pellati D, Armanini D, Bielenberg J. Antiviral effects of Glycyrrhiza species. *Phytother Res.* 2008; 22(2):141-148.
 86. Crance JM, Scaramozzino N, Jouan A, Garin D. (2003). Interferon, ribavirin, 6-azauridine and glycyrrhizin: antiviral compounds active against pathogenic flaviviruses. *Antiviral Res.* 2003; 58(1):73-79.
 87. Huan CC, Wang HX, Sheng XX, Wang R, Wang X, Mao X. Glycyrrhizin inhibits porcine epidemic diarrhea virus infection and attenuates the proinflammatory responses by inhibition of high mobility group box-1 protein. *Arch Virol.* 2017; 162(6):1467-1476.
 88. Cinatl J, Morgenstern B, Bauer G, Chandra P, Rabenau H, Doerr HW. Glycyrrhizin, an active component of li-

- quorice roots, and replication of SARS-associated coronavirus. *Lancet*. 2003; 361(9374): 2045-2046.
89. Ianevski A, Andersen PI, Merits A, Björås M, Kainov D. Expanding the activity spectrum of antiviral agents. *Drug Discov Today*. 2019; 24(5):1224-1228. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2019.04.006>.
90. Nirmala P, Selvaraj T. Anti-inflammatory and anti-bacterial activities of *Glycyrrhiza glabra* L. *J Agr Tech*. 2011; 7(3):815-23.
91. Batiha GS, Beshbishy AM, El-Mleeh A, Abdel-Daim MM, Devkota, HP. Traditional uses, bioactive chemical constituents, and pharmacological and toxicological activities of *Glycyrrhiza glabra* L. (Fabaceae). *Biomolecules*. 2020; 1-21.
92. Sun ZG, Zhao TT, Lu N, Yang YA, Zhu HL. Research Progress of Glycyrrhizic Acid on Antiviral Activity. *Mini-Rev Med Chem*. 2019; 19(10):826-832.
93. Fiore C, Eisenhut M, Ragazzi E, Zanchin G, Armanini D. A history of the therapeutic use of liquorice in Europe. *J Ethnopharm*. 2005; 99(3): 317-324.
94. Yasmin AR, Chia SL, Looi QH, Omar AR, Noordin MM, Ideris A. Herbal extracts as antiviral agents. In *Feed Additives 2020*; (pp. 115-132). Academic Press.
95. Ghannad MS, Mohammadi A, Safiallahy S, Faradmal J, Azizi M, Ahmadvand Z. The effect of aqueous extract of *Glycyrrhiza glabra* on herpes simplex virus 1. *Jundishapur J Microbiol*. 2014; 7(7): e11616. <https://doi.org/10.5812/jjm.11616>.
96. Baltina LA, Kondratenko RM, Plyasunova OA, Pokrovskii AG, Tolstikov GA. Prospects for the creation of new antiviral drugs based on glycyrrhizic acid and its derivatives (a review). *Pharm Chem J*. 2009; 43(10): 539-548.
97. Ashfaq UA, Masoud MS, Nawaz Z, Riazuddin S. Glycyrrhizin as antiviral agent against Hepatitis C Virus. *J Transl Med*. 2011; 9(1): 112.
98. Pastorino G, Cornara L, Soares S, Rodrigues F, Oliveira MBP. Liquorice (*Glycyrrhiza glabra*): A phytochemical and pharmacological review. *Phytother Res*. 2018; 32(12): 2323-2339.

Healthcare Workers Are Losing Their Lives in the Battle of Covid-19 All Over the Globe

Tüm Dünyada Sağlık Çalışanları Covid-19 Nedeniyle Hayatını Kaybediyor

Frontline healthcare workers (HCWs) play the most essential role, especially since the Covid-19 breakout, providing care for patients all over the world. In the context of Covid-19, thousands of healthcare workers were infected and hundreds of them have died.

Since there is no systematic reporting system of infected healthcare workers, it is difficult to track down current and accurate data. However, 22.073 cases of Covid-19 among HCWs from 52 countries had been reported to World Health Organization (WHO), until the date of April 11, 2020.¹ These numbers, therefore are not able to fully represent the true number of infected HCWs with Covid-19, globally.

The publications and reports regarding the number of HCW infections are limited. For instance, The National Health Commission of the People's Republic of China has reported that as of February 24, 2020, a total of 3387 patients with Covid-19 in China were health care workers that constitutes 4.4% of all infected individuals, and as of April 3, 2020, 23 of them have died because of Covid-19, which represents 0.69% of all mortalities.^{2,3} In compliance with a report from Italy, 15.314 infections among HCW were reported on 10th of April 2020, which is 11% of all infected individuals in Italy.⁴ Another report from Italy suggests that up until April 27, 2020, the total number of deaths of HCWs is 153, which is 0.57% of total deaths.⁵ The Centers for Disease Control and Prevention (CDC) released the infection count of United States of America (USA) on 14th of April 2020 and indicated 27 health worker deaths and more than 9200 positive tests have been recorded, based on a small number of test-result reports. In Turkey, a situation report was published which reveals that as of April 1, 2020 the number of HCWs infected is 3474 until the date of April 22, 2020, 38% of it being medical doctors and 24 HCWs have died from Covid-19 infection, and 14 of them were doctors.⁶

Among HCWs, infections are usually reported as mild cases, whereas severe symptoms and death are also affirmed.⁷⁻⁸ While national reports help to understand the severity of the infection among HCW, yet global data is lacking. Therefore we aimed to gather nationwide information regarding HCW infections.

After a collective search through international resources, we gathered a count of 708 deaths among HCWs until April 27, 2020, which represents 0.35% of total global deaths.^{2,5,6,9,10} According to WHO's 98th situation report on 27th April 2020, global count of confirmed cases was 2878196 and number of total deaths was 198668 with a mortality rate of 6.9%.¹⁰ Among those 708 deaths, 365 (51.5%) of them were doctors and 126 (17.79%) were nurses (Table 1).⁹ The mean age of the HCWs was 58. Total of 52 countries were recorded. Highest number of deaths was recorded in Italy (153), which is followed by United States of America (USA) (135), Iran (84), England (70) and Turkey (26) (Table 1). The occupations with the highest number of deaths following doctors were nurses, technicians and hospital staff, and medical directors (Table 1). Most of the doctors died from Covid-19 were general practitioners (21%), followed by internal medicine specialists (2.6%), general surgeons (2.5%), pediatricians (2.4%) and emergency medicine specialists (2.2%), respectively (Table 1).

Factors related with HCW infection may be as follows; working in a higher-risk department, longer duty hours, inadequate adjustments to protective recommendations or improper use of personal protective equipment (PPE). Among these 365 deaths only 8 of the doctors were anesthesiologists, 7 of them were pulmonologists and 4 of them were infectious diseases

Damla Beyazadam¹, Orhan Alimoglu²

¹ Department of General Surgery, Istanbul Medeniyet University, Faculty of Medicine, Goztepe Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey

² Department of General Surgery, Istanbul Medeniyet University, Faculty of Medicine, Goztepe Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey

Received/Geliş : 10.05.2020

Accepted/Kabul : 12.05.2020

DOI: 10.21673/anadoluklin.735140

Corresponding author/Yazışma yazarı

Orhan Alimoglu

Istanbul Medeniyet University, Faculty of Medicine Goztepe Training and Research Hospital Dr Erkin st. 34722 Kadikoy, Istanbul, Turkey
E-mail: orhanalimoglu@gmail.com

ORCID

Damla Beyazadam: 0000-0001-8678-2004
Orhan Alimoglu: 0000-0003-2130-2529

Table 1: Distribution of HCWs deaths by occupation, country and specialties.^{2,5,6,9,10}

Occupation	Number	Country	Number	Specialty (Doctors)	Number
Medical Doctors	365 (51.5%)	Italy	153 (21.6%)	General Practitioner	149 (21%)
Nurse	126 (17.9%)	USA	135 (19%)	Internal Medicine	19 (2,6%)
Technician	26 (3.6%)	Iran	84 (11.8%)	General Surgeon	18 (2,5%)
Hospital Staff	21 (2.9%)	England	70 (9.8%)	Pediatrics	17 (2,4%)
Medical Director	16 (2.2%)	Turkey	26 (3.6%)	Emergency Medicine	16 (2,2%)
Dentist	13 (1.8%)	Brazil	25 (3.5%)	Cardiology	13 (1,8%)
Pharmacist	7 (0.9%)	Philippines	25 (3.5%)	Obstetrics- Gynecology	11 (1,5%)
Others	109 (15.4%)	China	24 (3.4%)	Family Medicine	10 (1,4%)
Total	708	Indonesia	23 (3.2%)	Otorhinolaryngology	9 (1,2%)
		Mexico	22 (3.1%)	Pathology	9 (1,2%)
		Spain	22 (3.1%)	Psychiatry	9 (1,2%)
		Ecuador	17 (2,4%)	Radiology	9 (1,2%)
		Others	82 (11.58)	Anesthesiology	8 (1,1%)
		Total	708	Urology	8 (1,1%)
				Ophthalmology	7 (0,9%)
				Pulmonology	7 (0,9%)
				Neurology	6 (0,8%)
				Infectious Diseases	4 (0,5%)
				Orthopedics	4 (0,5%)
				Others	32 (%4,5)
				Total	708

specialists, which brings up the question that whether the doctors in these specialties could be more self-adequate and cautious, so that they are better protected than the others. Further collection of data and investigations regarding inadequate PPE, or ineffective measures should be performed in order to make interpretations on that matter. WHO developed risk assessment tools in order to substantially reduce and avoid the risk of infection in HCWs.¹ It is crucial for us to protect ourselves and others, to understand the infection, take all protective measures, assess the risk and properly evaluate the physical and mental health of the HCWs. With respect to their heroic efforts, we aimed to gather and report these 708 fighters who have given their lives saving others throughout the globe.

REFERENCES

- https://www.who.int/docs/default-source/coronavi-ruse/situation-reports/20200411-sitrep-82-covid-19.pdf?sfvrsn=74a5d15_2_/24.04.2020
- National Health Commission of the People's Republic of China. Transcript of the press conference of the China-WHO Joint Expert Investigation Team on Covid-19 on February 25, 2020. (In Chinese) (<http://www.nhc.gov.cn/xcs/fkdt/2020/02/1575db9286f943f4aa00d9e24e9ed0ba.shtml>) / 28.04.2020
- National Health Commission of the People's Republic of China. Decision of awarding outstanding groups and individuals in the National Health System for excellent work in the prevention and control of Covid-19. March 5, 2020. (In Chinese) (<http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202003/28c60d7e33b4dc7bd77af485fab1a58.shtml>. opens in new tab). /27.04.2020
- Integrated surveillance of COVID-19 in Italy: 10 April 2020. https://www.epicentro.iss.it/en/coronavirus/bollettino/Infografica_10aprile%20ENG.pdf
- <https://portale.fnomceo.it/struttura-e-organizzazione/28.04.2020>
- Türkiyede COVID-19 Tanısı Almış Sağlık Çalışanlarının Sayısı Artıyor. https://www.ttb.org.tr/kollar/userfiles/files/ttbccovid-saglik-calisanlari_-EN-SON.pdf /27.04.2020
- Liu J, Ouyang L, Guo P, et al. Epidemiological, Clinical Characteristics and Outcome of Medical Staff Infected with COVID-19 in Wuhan, China: A Retrospective Case Series Analysis. medRxiv. 2020:2020.03.09.20033118. doi: 10.1101/2020.03.09.20033118.
- McMichael TM, Currie DW, Clark S, et al. Epidemiology of Covid-19 in a Long-Term Care Facility in King County, Washington. New England Journal of Medicine. 2020doi: 10.1056/NEJMoa2005412.
- In Memoriam: Healthcare Workers Who Have Died of COVID-19 https://www.medscape.com/viewarticle/927976#vp_1/28.04.2020
- https://www.who.int/docs/default-source/coronavi-ruse/situation-reports/20200427-sitrep-98-covid-19.pdf?sfvrsn=90323472_4_/29.04.2020

COVID-19 Pandemisinde Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Pratiğine Genel Bakış

An Overview of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery Practice in COVID-19 Pandemic

Öz

Çin'in Wuhan kentinde Aralık 2019'da sebebi bilinmeyen pnömoni vakaları ortaya çıktı. Bu hastalardaki pnömoni etkeninin insan koronavirüslerinin yeni bir türü 'severe acute respiratory syndrome coronavirus- 2' (SARS-CoV-2; önce nCoV- 2019 olarak isimlendirildi) olduğu tanımlandı. Şubat 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) bu virüsün neden olduğu hastalığın adına; koronavirüs hastalığı-2019 (COrona Vlrus Disase 2019; COVID-19) adlandırmasını yapmıştır. Çin, İtalya ve İran'dan elde edilen kanıtlar Kulak Burun Boğaz (KBB) uzmanlarının çeşitli açılardan COVID- 19 bulaşma riskinin çok yüksek olduğunu göstermektedir. KBB muayenesi sırasında üst solunum yolu mukozaları ile teması olması ve hasta sekresyonlarına maruz kalması nedeniyle bu risk oluşmaktadır. Bu makalede, COVID-19 salgını için Kulak Burun Boğaz pratiğinde hekimlerin karşı karşıya kaldıkları riskler, sık karşılaşılan problemler ve onlara güncel literatür eşliğinde çözüm yolu sunulmaya çalışılmıştır.

Anahtar Sözcükler: COVID-19; Sars Cov-2; Kulak Burun Boğaz hastalıkları; Pandemi; Endoskopik cerrahi işlemler

Abstract

In December 2019, unknown cause of pneumonia occurred in Wuhan, China. It was defined that the pneumonia agent in these patients was a novel strain of human coronaviruses, 'severe acute respiratory syndrome coronavirus-2' (SARS-CoV-2; first named nCoV-2019). In February 2020, the World Health Organization (WHO) for the disease caused by this virus; named coronavirus disease-2019 (COrona Vlrus Disase 2019; COVID-19). Evidence from China, Italy and Iran shows that otolaryngology specialists have a very high risk of transmission of COVID-19. These risks arise due to contact with the upper respiratory tract mucosae and exposure to patient secretions during otolaryngologic examination. In this article, we tried to present the risks faced by otolaryngology physicians, their common problems and solutions with the current literature for the COVID-19 pandemic.

Keywords: COVID-19; Sars Cov-2; Otolaryngologic Diseases; Pandemic; Endoscopic surgical procedures

Fatih Öner

Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Erzurum Bölge Eğitim ve
Araştırma Hastanesi

Geliş/Received : 07.05.2020
Kabul/Accepted : 13.05.2020

DOI: 10.21673/anadoluklin.733565

Yazışma yazarı/Corresponding author

Fatih Öner

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Erzurum Bölge
Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun
Boğaz Kliniği 25080 Erzurum
E-posta: fatihoner.ent@gmail.com

ORCID

Fatih Öner: 0000-0001-6195-3110

GİRİŞ

Çin'in Wuhan kentinde Aralık 2019'da sebebi bilinmeyen pnömoni vakaları ortaya çıktı (1). Bu hastalardaki pnömoni etkeninin 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2; daha önce bilinen ismiyle 2019-nCoV)' olduğu ortaya kondu (2). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından Şubat 2020'de bu hastalık Coronavirüs Hastalığı-2019 (COrona VIRus Disase 2019; COVID-19) olarak tanımlandı (3). 10 Mart 2020'de ülkemizde ilk SARS-CoV-2 pozitif vakanın görüldüğü duyuruldu (4). Hastalığın hızla yayılmaya devam etmesi ve Avrupa yoğunlukta olmak üzere Amerika Birleşik Devletleri'nde de görülmeye başlaması üzerine 11 Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından pandemi ilan edildi (3).

COVID - 19 hastalarının şikayetleri diğer solunum yolu enfeksiyonları gibi nonspesifik şikayetlerdir. Ateş (%43-98), öksürük (%68-82), yorgunluk (%38-44), boğaz ağrısı (%13,9- %17,4), kuru öksürük (%59,4) ve balgam (%28-33) görülmektedir (5). Hastaların yarısına yakınında koku ve tat kaybı olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur (6, 7). Burun tıkanıklığı (%4,8) ve rinore (%4) ise diğer üst solunum yolu enfeksiyonlarının aksine çok nadirdir (8). SARS-CoV-2 virüsünün daha uzun bir kuluçka süresi (1-14 gün) olması asemptomatik dönemde çok sayıda kişiye bulaşmasına neden olmaktadır (9-13).

En fazla görülen laboratuvar bulguları; lenfositopeni (hastaların %35-83'ünde) ve yüksek C - reaktif protein değerleri (%75-93'ünde), laktat dehidrojenaz artışı (%27-92'inde) olarak gözlenmiştir (14). Direk akciğer grafisinde spesifik bulgu gözlenmezken akciğer tomografisinde periferik yerleşen buzlu cam görünümü mevcuttur (4). Akciğer tomografisinin tarama için kullanılması önerilmemektedir (15). COVID-19 tanısı nazofaringeal veya orofaringeal sürüntüde "polymerase chain reaction (PCR)" testi ile konulmaktadır. Nazofarinks daha yüksek viral yük nedeniyle örnek alımı için tercih edilen bölgedir (16).

COVID-19 olgularının yaklaşık %81'i enfeksiyonu, asemptomatik veya hafif bulgularla geçirmektedir. Ancak, kalan %20'sinde hastanede tedavi gereksinimi oluşmaktadır (17). Bu grup özellikle ileri yaş ve ek hastalığı (hipertansiyon, diabetes mellitus,

sigara kullanan, kalp ve böbrek yetmezliği, vb.) olan kişilerden oluşmaktadır. Hastalığın yaş ilerledikçe ve ek hastalık eklendikçe mortalite oranları dramatik olarak artmaktadır (17). Güncel (09.05.2020) DSÖ verilerine göre dünyada vaka-ölüm oranı %6,89 iken (18), ülkemizde Sağlık Bakanlığı verilerine göre vaka-ölüm oranı %2,72'dir (19).

Hali hazırda henüz SARS-CoV-2 için koruyucu aşı veya önleyici ilaç bulunamamıştır. Tedavisi için çok farklı protokoller denenmektedir (1). Mevcut durumda COVID-19 tedavisinde temel olarak solunum desteğine odaklanılmaktadır (2). Sağlık sistemlerinin taşıyabileceğinden fazla hasta yükü oluşmaması için yayılımın engellenmesi, toplumda bulaşın azaltılması en önemli tedbir olarak önemini korumaktadır. Etkin anti-viral tedavi bulunmadığı gibi standart bir tedavi yaklaşımı da henüz oluşmamıştır. Ülkemizde tedavide destek tedavisine ek olarak Hidroksiklorokin, Azitromisin, Favipiravir, Tosilizumab (IL-6 inhibitörü monoklonal antikor) ve koagülopati profilaksisi için düşük molekül ağırlıklı Heparin kullanılan farmakolojik ajanlardır (4). Bu tedavilerin etkinliği ile ilgili güncel literatürde henüz bir yayın bulunmamaktadır. Sağlık Bakanlığı tarafından oluşturulan bilim kurulu sürekli güncellenen algoritmalar ile tanı, takip ve tedavileri düzenlerken bir yandan da sosyal izolasyonu sağlamak için sokağa çıkma yasakları dahil radikal tedbirler almaya devam etmektedir.

SARS-CoV-2 ilk kez tanımlandığı Çin'den yayınlanan ilk raporlarda tüm tıp dünyanın dikkatini çeken husus çok fazla sağlık çalışanına bulaş durumu oldu (3). Hastanede yatan ilk 138 hasta arasında 40'ı sağlık çalışanı idi (10). Ayrıca İtalya ve İranda elde edilen kanıtlar Kulak Burun Boğaz (KBB) uzmanlarının çeşitli açılardan COVID-19 bulaşma riskinin çok yüksek olduğunu göstermektedir (1,3,20). KBB uzmanları, üst solunum yollarının mukozaları teması ve hasta sekresyonlarına maruziyet nedeniyle çok yüksek risk altındadır. Çin'deki opere edilen tek bir endoskopik sinüs vakasının odada bulunanların tamamını enfekte ettiği bildirildi (21).

Henüz baş ve boynun rutin muayenesinin nasıl yapılacağı hakkında geniş çapta kabul görmüş protokol yoktur. Rutin KBB muayenesi de dahil olmak üzere tüm küçük-büyük cerrahi operasyonlar yük-

Tablo 1. Poliklinikte kullanılması gereken kişisel koruyucu ekipmanlar (4)

	Yapılacak işlem	KKE
KBB hekimi	Mukozal yüzeyleri içeren muayeneler	-N95 maske -Cerrahi maske -Eldiven -Gözlük -Yüz koruyucu siper -Önlük
Yardımcı Sağlık Personeli	Hasta muayenesi	-Standart önlemler -Cerrahi maske (Asiste etmesi gerekirse ek ekipman)
Temizlik Personeli	KBB poliklinik oda temizliği	-Cerrahi maske -Eldiven -Gözlük -Yüz koruyucu siper -Önlük -Bot ya da iş ayakkabısı

sek bulaşma potansiyeli taşır. Özellikle KBB uzmanları, COVID-19 pozitif hastaları muayene ederken bile enfeksiyon riskine maruz kalmaktadırlar. Bu yüksek vasıflı, sınırlı işgücünün korunması için sağlık sistemi yöneticileri ve yerel uygulayıcılarının önceliği olmalıdır. (22,23) Sağlık çalışanları dikkatli bir şekilde hijyen kurallarına uyup, yeterli kişisel koruyucu ekipman (KKE) ile donatıldığında risk sifıra yaklaşmaktadır (24). Bu makale COVID-19 salgını için Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi perspektifini sunmaktadır.

Sağlık Tesislerinde Alınacak Önlemler

Sağlık tesisleri, salgın kontrol altına alınana kadar acil ve poliklinik hizmetlerini sınırlandırmalı ve sağlık personelini salgında efektif kullanabilmek için gereksiz başvuruları filtre edici mekanizmalar geliştirmelidir. Gerçekten bakım ihtiyacı olan ve kanser gibi tedavilerinin geciktirilmemesi gereken gruplar mağdur edilmeden kabul işlemlerini organize etmelidir.

COVID-19 açısından risk teşkil eden ileri yaşta-ki ve ek hastalığa sahip sağlık personeli acil ihtiyaç olmadıkça dinlendirilebilir, telefon veya tele-konferans ile tecrübelerinden faydalanılabilir. Ameliyathane ve servis personel sayısı hizmeti aksatmadan minimum sayıda tutulmalıdır. Eğitim toplantılarına, cerrahi konseylere sosyal medya veya uygulamalar üzerinden devam edilebilir. Yüz yüze eğitime ara verilmelidir.

Hastane girişinde girişler kontrole tabi tutul-

malı COVID-19 açısından triyaj uygulanmalıdır. COVID-19 şüphesi olan hastalar, öncelikle sadece bu hastaların bakıldığı Sağlık Bakanlığı güncel COVID-19 algoritmaların takip edilerek hastalara hizmet sunulduğu COVID-19 polikliniklerine yönlendirilmelidir. Muayeneler gerçek bir endikasyonu olan hastalar ile sınırlı olmalıdır.

Kulak Burun Boğaz- Baş ve Boyun Poliklinik Muayenesi

Pandemi döneminde rutin veya düşük öncelikli muayeneler ertelenmelidir. Belirli şikâyeti olmayan ameliyat kontrolleri, onkolojik cerrahi sonrası takip amaçlı yapılacak kontroller eğer yapılabiliyorsa telefon ile görüşülerek yapılmalıdır. Elektif ameliyat randevusu için muayene yapılmamalıdır. Poliklinik önünde hasta yığılmasının önüne geçmek için mümkünse randevu sistemi ile çalışılması sağlanmalıdır. Yeterli sayıda KBB hekimi varlığında esnek çalışmaya geçilmeli hekimlerin ve diğer sağlık personelinin enfekte olma ihtimalleri azaltılmalıdır.

Hastaneye girdikten sonra poliklinikten uzak temiz bir odada gündelik kıyafetler çıkarılıp hastane içi kullanım için rahat giyilip çıkarılabilir formalar giyilmelidir. Saçlar bone ile kapatılmalı, hastane içi kullanılan terlik ve üzerine galoş giyilmelidir. Poliklinik odasında giyilecek KKE (N95 maske, cerrahi maske, gözlük, yüz koruyucu siper) odada durduğu müddetçe çıkarılmamalı, hastaya müdahale ederken ilave tek kullanımlık KKE giyilmelidir (Tablo 1).

Poliklinik odasının negatif basınçlı olması idealdir. Bu her yerde mümkün olmayacağı için hasta muayenesinden sonra poliklinik odası havalandırılmalıdır. Muayene içerde tek hasta varken yapılmalıdır ve sadece gerekli personel bulunmalıdır. Ağız ve burun mukozalarını içerecek baş ve boyun muayenesi, önerilen önlem düzeyi korunarak yapılmalıdır (Tablo). Hem hekim hem de yardımcı sağlık personeli uygun KKE ile donanmalıdır. Sprey anestezi / dekonjestanların kullanımı viral aerosolizasyona neden olacağından önerilmemektedir (1). Onların yerine anestezi jeller, kremler veya anestezi ilaç emdirilmiş tamponlar tercih edilmelidir (20). Aerosol oluşturan işlemler (orofaringeal örnek alma, nazal tampon uygulanması) sonrası KKE tek kullanımlık olanlar atılmalı dezenfekte edilebilir olanlar dezenfekte edilmelidir. Muayene bitiminde KKE uygun şekilde çıkarılması ve tıbbi atık çöp kutusuna atılması gerekmektedir.

Baş ve Boyun Mukozasının Endoskopik Muayeneleri

Hastalar muayeneden önce ateş, öksürük ve solunum şikayetleri açısından sorgulanmalıdır. Belirtilerin varlığında tıbbi geçmiş ek olarak temas öyküsü sorulmalıdır. Parmak ucu oksijen saturasyon ölçümü ve ateş ölçümü de önerilir. Mevcut PCR testi COVID-19 anlamlı bir yanlış negatif oranına

sahtir (25). O yüzden test sonucu negatif olan hastalar içinde ihtiyatlı davranmak gerekir.

Kulak burun boğaz uzmanları endoskopik muayeneye başlamadan önce hazırlık işlemlerini hastadan uzak bir şekilde yapmalıdır (26). Burun, sinüsler, hipofarinks ve larinksin endoskopik muayenesi kulak burun boğaz pratiğinin en yaygın kullanılan tanı aracıdır. SARS-CoV-2 virüsü için burun ve nazofarinks yüksek konsantrasyonlarda bulunduğu rezervuar bölgelerdir. Aerosol üreten işlem olması nedeniyle bu dönemde rijid ve fleksibl endoskopiden mümkün olduğunca kaçınılmalıdır. Endoskopların çelik yüzeyinde virüs daha uzun süre canlı kalabilir (27). Uygun antisepsi sağlanmazsa sağlık çalışanlarına ve diğer hastalara bulaş ihtimalini artırabilir. Mukoza bütünlüğünü bozulursa kontaminasyon riski önemli ölçüde artar (28).

Ayrıca oluşan aerosol içerisinde viral partiküllerin 3 saat boyunca havada taşındığı gösterilmiştir (1). Bu nedenle, endoskopik muayeneler için diğer aerosol üretici işlemlerle aynı önlemlerin alınmasını öneririz. Endoskopun bağlı olduğu monitör varsa, hekim hastasını farklı yöne döndürerek kendisini korumalıdır. Muayenenin bitiminde antisepsi kurallarına uygun şekilde endoskop çıkarılmalı ve rutin sterilizasyon yöntemi ile temizlenmelidir (26). Endoskopların standardize edilmiş sterilizasyon yöntemi yoktur. Salgın öncesi dönemde dezen-

Tablo 2. Sık görülen baş ve boyun tümörlerinin COVID-19 döneminde aciliyet durumuna göre sınıflandırılması (Standford Üniversitesi klinik rehberine göre oluşturulmuş tablo) (20)

Ameliyatlara Devam Edin		Ertelemeyi düşünün > 30 gün	3 aya kadar ertelemeyi düşünün;	Her bir vakayı ayrı değerlendirme
HPV negatif BBK	Progrese olan veya tekrarlayan PTK	Cilt kanseri	Hava yolu basısı/ solunum yetmezliği yapmayan guatr	Belirsiz ilerleme oranları ile nadir histolojik tıpteki neoplaziler
Tanıda önemli hastalık yükü veya geç dönem HPV (+) BBK	Tükürük bezi karsinomu	Metastazsız, düşük riskli PTK	Rutin benign tiroid nodülleri ve tiroidit	Direkt laringoskopi ve biyopsi gibi tanı yöntemleri
Kanser tedavisi komplikasyonları olan BBK hastaları	Böbrek fonksiyonu bozan paratiroid adenomu	Düşük risk melanomlar	Revizyon PTK	30 gün içinde ilerleme riski olan şüpheli görünümlü lezyonlar
Başsız Radyoterapi sonrası nüks BBK	Malign kafa tabanı lezyonları		Stabil veya yavaş progresyon gösteren, stabil böbrek fonksiyonlu paratiroid adenomu	
Metastatik veya metastaz şüphesi olan medüller tiroid karsinomu	Melanomlar/ Merkel hücreli kanser		Daha fazla büyüme ile kozmetik etkisinin / morbiditenin muhtemelen düşük olduğu BCC	
Tiroid foliküler lezyonları / neoplazmları (> 4 cm)	Kritik alanlarda yerleşen BCC (örn. orbita) ve ileri evre non-melanositik cilt kanserleri (SCC)		Benign tükürük bezi lezyonları	

HPV; Human Papilloma virüs, BBK; Baş Boyun Kanseri, PTK; Papiller Tiroid Kanseri, BCC; Bazal Cell Cancer, SCC; Squamöz Cell Cancer

feksiyon işlemleri nasıl sağlanıyorsa aynen devam edilmelidir (26). Sars COV- 2, sodyum hipoklorit (%0,1-0.5), %70 etil alkol, povidon- iyot (%1 iyot) veya hidrojen peroksit (%0,5-%7,0) gibi ajanlara duyarlıdır. Etilen oksit ile gaz sterilizasyonu, glutaraldehid, klor dioksit rutinde kullanılan yöntemlerden bazılarıdır (26, 29). Endoskop sapları da sterilizasyon işlemine dahil edilmelidir. Endoskop muhafaza kılıfı olmadan muayene yapılan odadan çıkarılmamalıdır

Flleksibl laringoskopi sadece gerekli vakalarda ve sonuçların hasta yönetimi üzerinde kritik etkisi olabileceği durumlarda yapılmalıdır. Endikasyonları arasında; hemoptizi, beslenmeyi sınırlayan yutma güçlüğü ve özellikle malign durumlara sekonder olarak hava yolu obstrüksiyon şüphesi bulunur. Baş ve boyun kitlesi, lenfadenopati ve hafif nefes darlığı gibi diğer durumlar için endoskopik laringoskopiye alternatifler radyolojik görüntüleme teknikleri (ultrason,tomografi vb.) bu dönemde düşünülmelidir (26).

Baş Boyun Kanseri Yönetimi

Kanser hastalarını içeren Çin'den yayınlanan bir çalışmada aktif tedavi döneminde COVID-19 ge-

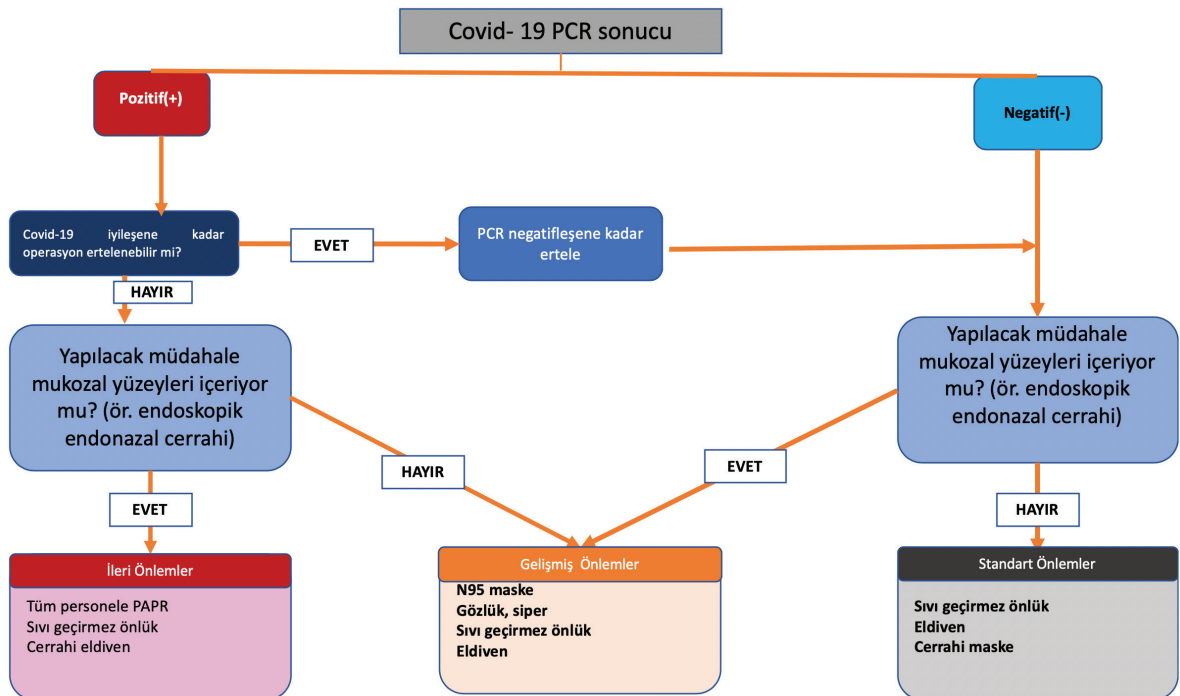
çirmek hastalığının semptomlarının şiddetini, yoğun bakım ihtiyacını ve mortaliteyi ciddi artırmaktadır (30). Bu hastalara, özellikle yaşlı hastalarda ve başka komorbiditesi olanlarda, SARS-CoV-2 bulaşmasını engellemek için daha sıkı tedbirler alınmalıdır.

Bu dönemde adjuvan kemoterapi, radyoterapi veya durumu stabil kanser için elektif cerrahinin kasıtlı olarak ertelenmesi düşünülebilir. Tedaviye karar verirken tümör konseyleri tartışmalı vakaları tüm yönleri ile değerlendirmelidir. Multidisipliner tümör konseylerinin mümkün olan en az üye ile (cerrah, patoloj, onkoloj, radyoloj,) ve mümkünse dijital ortamlarda yapılması daha uygun olacaktır.

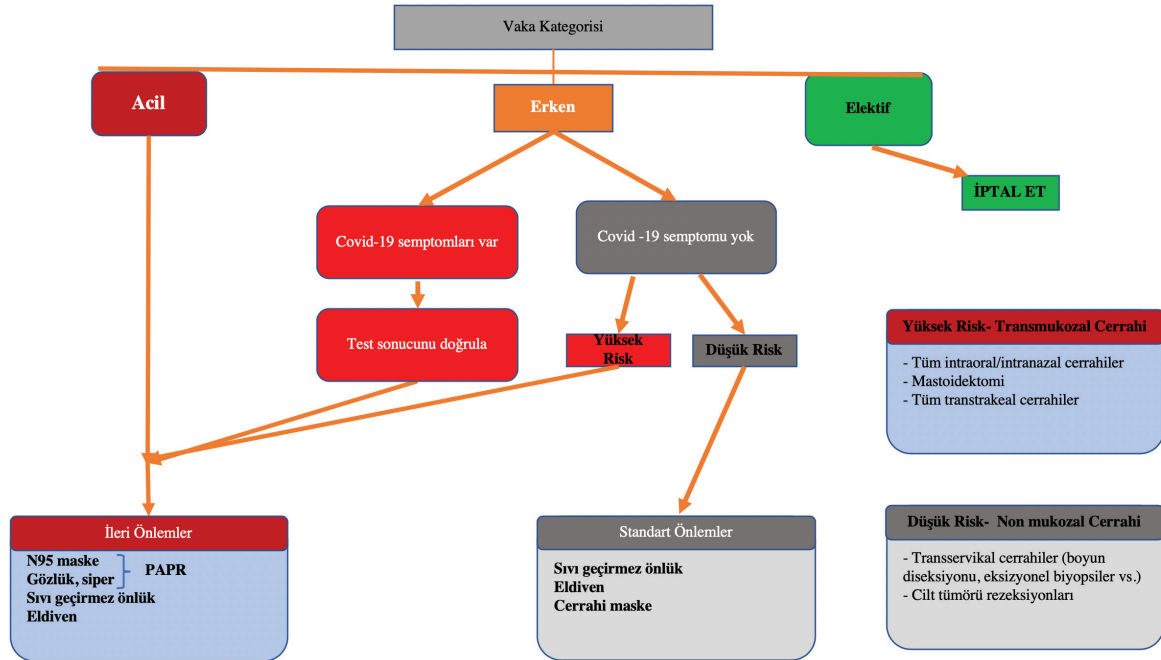
Ameliyathane Dışında Poliklinik/Ofis Şartlarında Yapılan Müdahaleler

KBB cerrahi prosedürleri, havayolu ve mukozal yüzeylerin aerosol üretme olasılığı nedeniyle yüksek riskli kategoridedir. KBB pratiğinde birçok küçük cerrahi işlem ameliyathane gereksinimi olmadan poliklinik veya ofis şartlarında yapılabilmektedir. Aynı yüksek riskler bu işlemler içinde geçerlidir (5). Dolayısıyla salgın süreci bitinceye kadar bu işlemler içinde daha dikkatli davranılmalıdır. Poliklinikte yapılacak müdahaleler:

Şema 1. Covid- 19 şüphelisi hastanın yönetim algoritması



Şema 2. Vaka kategorizasyonuna göre ameliyat yönetim algoritması (20)



PAPR; Powered Air-Purifying Respirator (elektrikli hava temizleyici respiratör)

- Lokal topikal anestezi eşliğinde ofis şartlarında yapılabilecek işlemler olan vokal kord bakı, biyopsi ve müdahaleleri ertelenmelidir. Malign hastalık şüphesi varlığında genel anestezi tercih edilmelidir.
- Epistaksis hastalarında eriyebilen tamponlar (surgicel, spongostan) konularak tampon alma işleminden kaçınılmalıdır.
- Oluşmuş peritonsiller apselerin drenajı için; mümkün olduğunca antibiyotik tedavisi ve iğne aspirasyon ile drenaj uygulanmalı, açık drenajı tercih etmemeye çalışılmalıdır.
- Yabancı cisim çıkarılması işlemleri için bekletme mümkün olmayabilir. Yerleştiği yer itibarı ile ulaşmakta zorlanılacaksa genel anestezi tercih edilebilir.

COVID-19 Ameliyat Durumu

Genel Hususlar

Burun, nazofarinks, oral mukoza ve alt solunum yolları sekresyonlarındaki yüksek viral yük göz önüne alındığında, bu alanları kapsayan ameliyatlarda odadaki tüm sağlık personeli için yüksek riskli işlemlerdir (31). SARS-CoV-2-negatif bir hastada

veya semptomları veya teması olmayan bir hastada pandemi sırasında yüksek riskli bir operasyon belirtilirse, tüm ameliyathane personeli için uygun KKE önerilir (Şema 1 ve 2). Ek olarak, Çin Anesteziyoloji Derneği, Singapur Ulusal Üniversite Sağlık Sistemi, Avrupa Rinoloji Derneği ve Stanford kılavuzları; bronkoskopi, entübasyon, trakeostomi gibi en yüksek riskli prosedürler için mevcutsa, elektrikli hava temizleyici respiratör- "powered air-purifying respirator" (PAPR) kullanılmasını önermektedir (20, 32-34). PAPR'ler N95 maskelerinden daha koruyucudur, ancak boşaltılan havayı filtrelemedikleri için ameliyat sırasında steril alan üzerindeki etkisi tartışmalıdır (35-37). Ayrıca kullanımı yorucudur, önündeki koruyucu cam buğulanır, sislenirse görüşü engeller. Kapüşonlu tip cerrahi ekiple iletişimi güçleştirir (38).

Ameliyathaneye Hasta Transferi

COVID-19 hastalarının ameliyathaneye transferi önemli bir konudur. Her hastanede COVID-19 hastalarını yattığı bloklarda veya en yakın kısımlarında özel odalar ayrılmalıdır. Bunun için tecrübeli elemanlardan oluşan ayrı ekip oluşturulup hemşire ve diğer yardımcı sağlık personeli eğitim verilmeli-

dir. Uyanık hastalar cerrahi maske takılarak, entübe hastalar ise kapalı devre yoğun bakım ventilatörü ile transfer edilmelidir. Oksijen ihtiyacı olan hastaya yerine cerrahi maske üzerine takılmış yüz maskesi aracılığıyla oksijen verilmelidir. Transferi sağlayan tüm personel uygun KKE ile korunmalıdır.

Hastanın yatan hasta servisi, yoğun bakım veya acil servisten COVID-19 ameliyathane odasına gidiş güzergahı belirlenip ekibe eğitim sırasında belletilmelidir. Mümkünse bu hastalar için özel bir asansör ayrılmalıdır. Temizlik ve dezenfeksiyonu sık aralıklarla yapılmalı normal kullanımına kapalı olmalıdır. Ameliyathane oda numarası belirlenip taşımayı yapacak personele transfere başlamadan bildirilmiş olmalıdır. Yolda çok hızlı şekilde transfer sağlanıp başka bir yerde duraklamadan ameliyat odasına alınmalıdır. Hasta taşınan sedyeler sadece COVID-19 hastalarına ayrılmalıdır, normal hasta taşınması yapılmamalıdır. Her hastadan sonra hipoklorik asit (1/10 veya 1/100) veya %70'lik alkol ile yüzeyde en az bir dakika kalacak şekilde yıkanıp dezenfekte edilmelidir.

Ameliyathane Odası

COVID-19 hastalarına ameliyathane girişine en yakın, mümkünse negatif basınçlı (değilse tüm oda havasının saatte 25'ten fazla değiştirildiği) bir oda ayrılmalıdır (39). Tüm ekip zamanında odada olmalı ve vaka sonuna kadar odayı terk etmemelidir. Operasyon en az sayıda tecrübeli personel ile gerçekleştirilmelidir. Cerrahi ekip, anestezi entübasyonu sağlayana kadar dışarıda beklemeli (trakeotomi ihtimali olabilecek hastalar hariç) işlem bitince odaya dönmelidir. Hasta dosyası oda içerisine alınmamalı dışarda kontrol edilmelidir. Oda çerisindeki herkes uygun KKE giyilmelidir (Şema 1 ve 2). Acil zorunlu haller dışında ekip değişmemelidir. Odaya giriş çıkış olmamalı, tüm kapılar kapalı tutulmalıdır.

Vakalarda mümkünse tek kullanımlık malzemeler tercih edilmelidir. Odada sadece vaka için kullanılacak aşgari malzemeler tutulmalı yeni malzeme ihtiyacı olursa odada ki personel çıkmadan dışarıdan biri getirmelidir.

Hasta uyandırma sürecinin tamamı ameliyat odasında gerçekleştirilmeli ve sonrasında servis veya yoğun bakımdaki yatağına götürülmelidir.

Vaka bitiminde cerrahi aletlerin sterilizasyon odasına transferi uygun bir şekilde sağlanmalıdır. Vaka esnasında çalışırken veya sonrasında oda temizliği yapılırken mümkün mertebe aerosol oluşturmamaya çalışılmalıdır.

Kulak Burun Boğaz ve Baş-Boyun Cerrahisi Ameliyatları Endoskopik Sinonazal ve Kafatası Tabanı Cerrahisi

SARS-CoV-2'nin viral yükü, hastanın semptomatik veya asemptomatik olmasına bakılmaksızın burun boşluğunda boğazdakinden daha yüksektir (16). Endoskopik sinüs, transsfenoidal hipofiz cerrahisi ve kafatası tabanı cerrahisi sırasında, virüsün olası aerosolizasyonuna neden olacak birçok neden vardır. Elektrik motorlu mikro-debriderler, matkaplar, mukozaların debridman işlemi, nazal kavitenin irigasyonu ve endoskopun temizlenmesi işlemleri aerosol oluşturma potansiyeli ile endoskopik endonazal cerrahiye çok yüksek riskli hale getirmektedir. Wuhan'dan bildirilen yayında endoskopik endonazal hipofiz cerrahisi yapılan hastanın ameliyat odasındaki 14 sağlık personelinin tamamında daha sonra COVID-19 geliştigi belirtilmiştir (21).

Genel olarak, bu işlemlerin acil olmayan COVID-19 hastalarında veya test edilemeyen hastalarda ertelenmesi önerilmektedir. Negatif hastalarda, tüm ameliyathane personeli için uygun KKE önerilir (Şema 1).

Tiroidektomi ve Boyun Prosedürleri

Mukozal yüzeyleri açığa çıkarmayan prosedürlerdir. Bildiğimiz kadarıyla, kan yoluyla bulaşma belgelenmemiştir. Ancak yüksek enerjili cihazların (harmonik, elektrokoter) kullanımı nedeniyle virüsün operasyon sahasından aerosolleşmesine neden olabileceği bilinmektedir. Dolayısıyla bu cerrahi aletler kullanılacaksa bu işlemlerde yüksek risk olarak kabul edilmeleri ve uygun KKE giyilmelidir (Şema 2) (40, 41).

Kulak Ameliyatları

Orta kulak ve mastoid hücreleri kaplayan solunum mukozasının COVID-19'a dahil olup olmadığı bilinmemektedir. Ancak teorik olarak üstaki borusu

aracılığıyla, orta kulak ve mastoid hava hücrelerinin kontamine olduğu söylenebilir. Mastoidektomi sırasında kullanılan tur, irigasyon ile oluşan damlacıklar virüs varlığında ameliyathane ortamındaki herkesi enfekte etme riski taşıyabilir. Mastoidektomi bu nedenle yüksek riskli bir prosedür olarak kabul edilir (42). Hayatı tehdit eden bir komplikasyona yol açmayacaksa vakalar ertelenmelidir. Herhangi bir acil kulak ameliyatı geçirecek bir hasta ameliyat öncesi COVID-19 için test edilmelidir. Pozitif çıkarsa uygun KKE ile operasyon girilmelidir (Şema 1-2) (43,44).

Baş Boyun Kanseri Cerrahi Tedavisi

Baş boyun kanserli hastaların cerrahisi planlamasında Stanford Üniversitesi'nin (Kaliforniya, ABD) bu dönem için yayınladığı kendi klinik rehberleri kılavuz olarak kullanılabilir (Tablo 2). Erteleme ihtimali olan vakalar ertelenip, acil alınması gerekenler ise geciktirilmeden cerrahiye alınmalıdır. Hasta ameliyat öncesi kliniğe yatırılıp 5-7 gün izole edilip COVID-19 belirtileri açısından takip edilmelidir. Operasyon hazırlığı için gerekli görüntüleme işlemleri, konsültasyonları teması minimumda tutmak kaydıyla izolasyon sürecinde yapılmalıdır. Daha sonra hastaya 24 veya 48 saat arayla iki kez COVID-19 testi yapılmalı negatif çıkarsa operasyona alınmalıdır. Operasyonda uygun KKE giyilmelidir (Tablo 2)

Trakeostomi

Şüpheli veya doğrulanmış COVID-19 hastalarında trakeostomi işlemi tüm sağlık ekibi için ciddi risk içermektedir. Erken trakeostominin mekanik ventilasyon uygulanan hastaların randomize klinik çalışmasında mortalite artışı veya yoğun bakım ünitesinde kalış süresinin azalması ile ilişkili bulunmamıştır (45).

COVID-19'lu hastalarda erken trakeostomiden kaçınmak, bu sırada mevcut olabilecek daha yüksek viral yük nedeniyle önerilmektedir. Genel olarak, yüksek bulaşıcılık dönemi olan enfeksiyonun akut fazında veya iyileşme olasılığı yüksek olduğunda, trakeostomi prosedürlerinin kaçınılmalıdır. Elektif tüm trakeostomi vakaları multidisipliner bir ekip tarafından gözden geçirilmelidir. Tüm ekip

için alınacak risklerin en azından oluşacak faydayı karşılması beklenir. Ayrıca, sağlık çalışanlarının korunmasını belirlemek için detaylı bir plan oluşturulmalıdır (45, 46).

Trakeostomi açılması şart ise; öncelikle perkütan dilatasyonel yöntem önerilir (47). Hastanın öksürük refleksi ortadan kaldırmak için yeterli sedasyon sağlanmalıdır. Trakeaya ulaşıncı tüp ilerletilip kaf şişirilmeli ventilasyon bağlantısı kesilmeden cihaz durdurulmalı, trakeostomi kanülü yerleştirilip kafı şişirildikten sonra cihaz tekrar başlatılmalıdır. Trakeostomi deliğini daha küçük açmak için küçük numara kanül kullanılmalıdır (erişkin erkek ve kadınlarda Shiley boyutu 6 numara yeterlidir). Hastanın viral yükü mümkün olan en düşük seviyeye inene kadar trakeostomi kanülünü değiştirmekten kaçınılmalıdır.

SONUÇ

COVID-19 pandemisi sürecinde; salgınla mücadele etmekte olan sağlık çalışanlarına yeterince koruma sağlanması için gerekli tedbirler alınmalıdır. Tüm sağlık personeline, risk gruplarına göre yeterli kişisel KKE sağlanmalıdır. KBB gibi yüksek riskli bölümlerde çalışan ekiplerde tüm personele kendilerini koruyabilmeleri için gerekli eğitimler verilmelidir. Sağlık çalışanlarına bulaşların; hem çalışanların birbirine bulaştırma ihtimalinin artmasına hem iş gücü kaybına hem de çalışma motivasyonun düşmesine neden olmaktadır. İnsan kaynağının etkili bir şekilde kullanılabilmesi için esnek mesai uygulanması, elektif ameliyatların iptali, acil ve gerekli olmayan hastane başvurularının sınırlandırılması gerekmektedir. Bütün bunlar yapılırken gerçekten tedavi ihtiyacı olan tedavisi ertelenemeyecek hastaların mağdur edilmemesine azami dikkat gösterilmesi gerekmektedir.

Finansal Kaynak: Bu makale ile ilgili herhangi bir finansal kaynaktan yararlanılmamıştır.

Çıkar Çatışması: Bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Sayın İ, Yazıcı MZ, Oz F, Akgul A. Otolaryngology-Head and Neck Surgery Perspective of COVID-19 Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences DOI: 10.5336/medsci.2020-75313 Article In Press
2. Alimoglu O, Erol C. COVID-19 pandemisi sırasında genel cerrahi uygulamalarına yaklaşım. *Anatolian Clinic the Journal of Medical Sciences*. 2020; 25(Supplement 1): 110-102
3. Givi B, Schiff BA, Chinn SB, et al. Safety Recommendations for Evaluation and Surgery of the Head and Neck During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. Published online March 31, 2020. doi:10.1001/jamaoto.2020.0780
4. COVID-19 (SARS-Cov-2 Enfeksiyonu) Rehberi Bilim Kurulu Çalışması <https://covid19.saglik.gov.tr/> T.C. Sağlık Bakanlığı 14 Nisan 2020, Ankara
5. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;323:1061–1069.
6. Vroegop AV, Eeckels AS, Van Rompaey V, et al. COVID-19 and olfactory dysfunction - an ENT perspective to the current COVID-19 pandemic. B-ENT 2 May 2020. 10.5152/B-ENT.2020.20127 [Epub Ahead of Print]
7. Klopfenstein T, Kadiane-Oussou NJ, Toko L, et al. Features of anosmia in COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Apr 17]. *Med Mal Infect*. 2020;S0399-077X(20)30110-4. doi:10.1016/j.medmal.2020.04.006
8. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020;395:507–513.
9. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China [published online February 28, 2020]. *N Engl J Med*. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.
10. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497–506
11. Lai C-C, Liu YH, Wang C-Y, et al. Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARSCoV-2): facts and myths. *J Microbiol Immunol Infect* 2020;2:1–36.
12. Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med* 2020;26: 1199–1207.
13. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, et al. Transmission of 2019-nCoV infection from an asymptomatic contact in Germany. *N Engl J Med* 2020;382: 970–971.
14. Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection [published online March 3, 2020]. *Clin Chem Lab Med*. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0198>.
15. CDC Tests for COVID-19. Centers for Disease Control and Prevention website. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/php/testing.html>. Accessed March 19, 2020
16. Zou L, Ruan F, Huang M, et al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *N Engl J Med* 2020;382:1177–1179.
17. Kowalski LP, Sanabria A, Ridge JA, et al. COVID-19 pandemic: Effects and evidence-based recommendations for otolaryngology and head and neck surgery practice [published online ahead of print, 2020 Apr 9]. *Head Neck*. 2020;10.1002/hed.26164. doi:10.1002/hed.26164
18. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard <https://covid19.who.int/> Data last updated: 9/5/2020
19. Türkiye'deki Güncel Durum <https://covid19.saglik.gov.tr/> 2020 T.C.Sağlık Bakanlığı.
20. Vukkadala, Neelaysh, et al. "COVID-19 and the otolaryngologist—preliminary evidence-based review." *The Laryngoscope* (2020). doi:10.1002/lary.28672
21. Patel, Zara M., et al. "Precautions for endoscopic transnasal skull base surgery during the COVID-19 pandemic." *Neurosurgery* (2020).
22. ENT UK. Guidance for ENT during the COVID-19 pandemic. Accessed March 23, 2020.
23. Siddiqui S. Centers for Medicare and Medicaid Services. "CMS Adult Elective Surgery and Procedures Recommendations[version 3.15.20]. Accessed March 23, 2020
24. Ng K, Poon BH, Kiat Puar TH, et al. COVID-19 and the risk to health care workers: a case report. *Ann Intern Med*. 2020.
25. 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 [published online February 18, 2020]. *J Infect Dis*
26. Rameau A, Young VN, Amin MR, Sulica L. Flexible Laryngoscopy and COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Apr 21]. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020;194599820921395.

- doi:10.1177/0194599820921395
27. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 2020;382(16):1564-1567. doi:10.1056/NEJMc2004973
 28. Wua YC, Chena CS, Chan YJ. The outbreak of COVID-19: An overview. *Journal of Chinese Medical Association*; 83 (3): 217- 220. doi: 101097/JCMA0000000000000270
 29. Muscarella, LF. Prevention of disease transmission during flexible laryngoscopy. *Am J Infect Control*. 2007;35(8):536-544.
 30. Liang W, Guan W, Chen R, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol* 2020;21:335-337.
 31. Zheng MH, Boni L, Fingerhut A. Minimally invasive surgery and the novel coronavirus outbreak: lessons learned in China and Italy [published online March 15, 2020]. *Ann Surg*. Accessed March 23, 2020.
 32. Zuo M-Z, Huang Y-G, Ma W-H, et al. Expert recommendations for tracheal intubation in critically ill patients with Novel coronavirus disease 2019 [published online February 27, 2020]. *Chin Med Sci J*. <https://doi.org/10.24920/003724>
 33. Ti LK, Ang LS, Foong TW, Ng BSW. What we do when a COVID-19 patient needs an operation: operating room preparation and guidance [published online March 6, 2020]. *Can J Anaesth*. <https://doi.org/10.1007/s12630-020-01617-4>
 34. Risk for Otorhinolaryngologists https://www.europeanrhinologicsociety.org/?page_id=2143
 35. Tay JK, Khoo ML-C, Loh WS. Surgical considerations for tracheostomy during the COVID-19 pandemic: lessons learned from the severe acute respiratory syndrome outbreak [published online March 31, 2020]. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. doi:10.1001/jamaoto.2020.0764
 36. Roberts V. To PAPR or not to PAPR? *Can J Respir Ther*. 2014;50(3):87-90.
 37. Institute of Medicine. The Use and Effectiveness of Powered Air Purifying Respirators in Health Care: Workshop Summary. *National Academies Press*; 2015
 38. Wax RS, Christian MD. Practical recommendations for critical care and anesthesiology teams caring for novel coronavirus (2019-nCoV) patients *Can J Anaesth* [published online February 12, 2020].
 39. American College of Surgeons. COVID-19: guidance for triage of non-emergent surgical procedures. Accessed March 23, 2020
 40. Isakbaeva ET, Khetsuriani N, Beard RS, et al; SARS Investigation Group. SARS-associated coronavirus transmission, United States. *Emerg Infect Dis*. 2004;10(2):225-231.
 41. Ding Y, He L, Zhang Q, et al. Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways. *J Pathol*. 2004;203(2):622-630.
 42. Topsakal V, Van Rompaey V, Kuhweide R, et al. Prioritizing otological surgery during the COVID-19 Pandemic. B-ENT 14 April 2020. 10.5152/B-ENT.2020.20126 [Epub Ahead of Print]
 43. Pitkäranta A, Virolainen A, Jero J, Arruda E, Hayden FG. Detection of rhinovirus, respiratory syncytial virus, and coronavirus infections in acute otitis media by reverse transcriptase polymerase chain reaction. *Pediatrics*. 1998;102(2, pt 1):291-295.
 44. Heikkinen T, Thint M, Chonmaitree T. Prevalence of various respiratory viruses in the middle ear during acute otitis media. *N Engl J Med*. 1999;340(4):260-264
 45. Young D, Harrison DA, Cuthbertson BH, Rowan K; TracMan Collaborators. Effect of early vs late tracheostomy placement on survival in patients receiving mechanical ventilation: the TracMan randomized trial. *JAMA*. 2013;309(20):2121-2129.
 46. Murthy S, Gomersall CD, Fowler RA. Care for critically ill patients with COVID-19 [published online March 11, 2020]. *JAMA*. doi:10.1001/jama.2020.3633
 47. Faris C, Deben K, van Haesendonck G, et al. Making sense of personal protective equipment PPE and tracheostomy in the mists of the 2020 COVID-19 crisis. B-ENT 2 May 2020. 10.5152/B-ENT.2020.20128 [Epub Ahead of Print]

COVID-19 Pandemisinin Buz Hokeyi Sporuna Etkisi

The Effect of COVID-19 Pandemic on Ice Hockey Sports

Öz

İlk defa 2019 Aralık ayında Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıkan koronavirüs (COVID-19) salgını tüm dünyada etkisini göstermeye başlamıştır. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) talimatları ve direktifleri doğrultusunda sorunun çözümü için ülkeler ile iş birliği içerisine girilmiştir. İş birliği sadece sağlık boyutunda değil eğitim, ekonomi, turizm ve spor gibi birçok alanda etkisini göstermiştir. Salgının önlenmesi ve tedbirlerin daha sıkı gerçekleşmesi amacıyla ulusal ve uluslararası spor organizasyonlarında alınan birtakım önlemler buz hokeyi sporunu da etkilemiştir. Uluslararası Buz Hokeyi Federasyonu, ulusal ve yerel yönetimler COVID-19 pandemisinin etkisini azaltmak amacıyla spor faaliyetlerinin yürütülmesinde çalışmalar yapmıştır. Bu çalışmada, COVID-19 pandemisinin buz hokeyi sporuna etkisi ve spor ile sağlık arasındaki ilişkinin açıklanması amaçlanmıştır. Araştırmada, genel tarama ve dokümantasyon metodu ile veriler elde edilmiştir. Pandemi sürecinde Olimpiyatlar, Dünya Şampiyonları, Kupa karşılaşmaları, ulusal ve yerel birçok spor organizasyonu etkilenmiştir. Sonuç olarak, virüs nedeniyle Dünya'da Aralık 2019'dan itibaren birçok spor etkinliğini ertelenmiş veya iptal edilmiştir. Bu durumun temel nedeninin, insan sağlığı ve çözüm odaklı kazanımlar olduğu görülmüştür.

Anahtar Sözcükler: Koronavirüs; COVID-19; MERS-CoV; Pandemi; Buz Hokeyi

Abstract

The coronavirus (Covid-19) epidemic that firstly occurred in Wuhan, China in December 2019 began to show its effect all over the world. In line with the instructions and directives of the World Health Organization (WHO), cooperation has been made with the countries to solve the problem. Cooperation has acted not only in health aspect but also in many fields such as education, economy, tourism and sports. In order for preventing the epidemic and make the measures more stringent, a number of measures taken at national and international sports organizations have also affected ice hockey. The International Ice Hockey Federation, national and local governments have worked on the conduct of sports activities to reduce the impact of Covid-19 pandemics. In this study, the objective is to explain the effect of Covid-19 pandemic on ice hockey sports and it's relation between sports and health. In the research, data has been obtained by general survey and documentation method. In the pandemic process, Olympics, World Champions, Cup matches, many national and local sports organizations have been affected. Consequently, many sports events have been postponed or cancelled since December 2019 due to the virus. It has been observed that the main reason for this situation is solution-oriented achievements and human health.

Keywords: Coronavirus; Covid-19; MERS-CoV; Pandemic; Ice Hockey

Murat Aygün¹, Mehmet Ünal²

¹ Ardahan Üniversitesi, Beden Eğitimi ve Spor Yüksekokulu, Spor Yönetim Bilimleri

² Türkiye Buz Hokeyi Federasyonu Başkanlığı Sağlık ve Doping Mücadele Kurulu Başkanı

Geliş/Received : 16.05.2020

Kabul/Accepted : 21.05.2020

DOI: 10.21673/anadoluklin.738039

Yazışma yazarı/Corresponding author

Murat Aygün

Ardahan Üniversitesi Beden Eğitimi ve Spor Yüksekokulu Spor Yönetim Bilimleri
75000 Ardahan

E-posta: aygunmurat06@gmail.com

ORCID

Murat Aygün: 0000-0002-7636-8325

Mehmet Ünal: 0000-0001-5779-0160

GİRİŞ

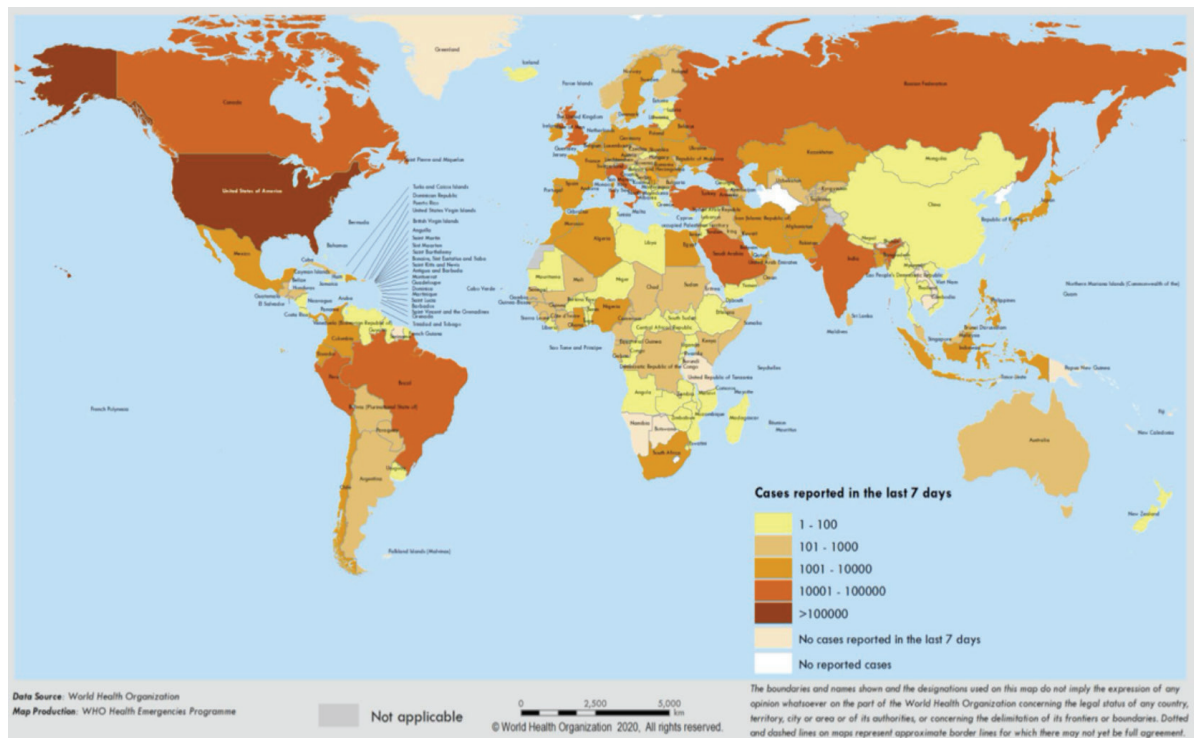
Çin Wuhan, Hubei'de 2019 Aralık ayında bilinmeyen bir vaka ortaya çıkmış ve COVID-19 (2019-nCoV) olarak adlandırılmıştır (1-4). 13 Ocak 2020 tarihinde tanımlanan, koronavirüs (CoV), Orta Doğu Solunum Sendromu (MERS-CoV) ve Şiddetli Akut Solunum Sendromu (SARS-CoV) gibi birçok hastalığa neden olan virüs ailesidir (1,5-7). Araştırmalar doğrultusunda mevcut pandemiden gelen sonuçlar, daha öncesinde yaşanan pandemilerin, gelecekteki hazırlık planlarının iyileştirilmesine ve hastalığın ilerlemesinin önlenmesinde destek olacağı düşünülmektedir (4). COVID-19 ile alakalı yapılan araştırma ve geliştirme faaliyetleri 7.4 milyar euro'nun üzerinde olduğu ifade edilmiştir (8). Dünya Sağlık Örgütü'nün verileri doğrultusunda 10 Mayıs 2020 tarihli 3.917.366 onaylanmış vaka, 274.361 ölüm tespit edilmiştir (9). Ülke ve bölgelere göre belirlenmiş 1-7 Mayıs 2020 tarihli COVID-19 vaka sayısı Şekil 1'de, 30 Aralık 2019-7 Mayıs 2020 tarihleri arasındaki Dünya Sağlık Örgütü'nün bölgelere göre vaka sayıları Şekil 2'de görülmektedir.

COVID-19 pandemisi dünya genelinde birçok sektörü etkilemiştir. Etkilediği alanların başını sağ-

lık sektörü oluştururken, eğitim, sanayi, ulaşım, turizm ve spor gibi birçok alanda ekonomik, sosyal, ticari alanda etkisinin olduğu görülmektedir. Etki boyutu içerisinde spor unsuru göz önüne alındığında ekonomik, kültürel ve ticari boyutta önemli bir sektör olarak karşımıza çıkmaktadır.

Bilimin ilerlemesi, teknolojinin gelişmesi ile birlikte spora ilgi daha çok artmıştır (10). Spor dünya çapında bireylerin aktivitede bulunduğu, izlediği ve tüketimde bulunduğu evrensel bir üründür (11). Spor sağlıklı kalmak amacıyla yapılan en önemli faaliyetlerden biridir ve sporcunun sağlığı için hastalıklardan korunması oldukça önemlidir.

Sağlık ve spor ilişkisi, spor alanında buz hokeyi sporu dışında ulusal ve uluslararası birçok federasyon COVID-19 nedeniyle birçok tedbir almıştır. Bununla alakalı olarak Uluslararası Olimpiyat Komitesi (IOC) ile Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 1980'li yılların başından beri bulaşıcı hastalıklar konusunda uzun süreli bir iletişim içerisinde (12). Sporcu ve halk sağlığı düşünüldüğünde evde kalma, salgının yayılma sürecinin önlenmesinde temel adımdır. Fakat bu önlem sağlanırken, hareketsizliğe neden olmasının yanı sıra kaygı ve depresyonu art-



Şekil 1. 1-7 Mayıs 2020 COVID-19 Vaka Sayıları (9).

tırarak çeşitli kronik sağlık sorunlarına yol açabilecek bir yaşam tarzına neden olabilir. Ev içerisinde yapılacak rutin ve düzenli egzersizler koronavirüs krizi boyunca sağlıklı yaşam için hayati önem taşımaktadır (13). Yapılan antrenmanlar ve egzersizler kaygı ve depresyon riskinin azalmasına, sporcunun ruh sağlığının korunmasında önemli bir kaynaktır (14). Fiziksel aktivitelerin yanı sıra sporcular için beslenme ve hidrasyon konusundaki eğitimler ile birlikte zihinsel yorgunluğun kontrol altına alınması, dünyayı etkileyen salgın döneminde kişisel hayatı anlama konusunda ideal bir durumdur (15). Sporcu sağlığı düşünüldüğünde birçok spor dalında koruyucu tedbirler alınarak uygulanmıştır. Koruyucu önlemlerin alındığı spor dallarından biri de buz hokeyi sporudur.

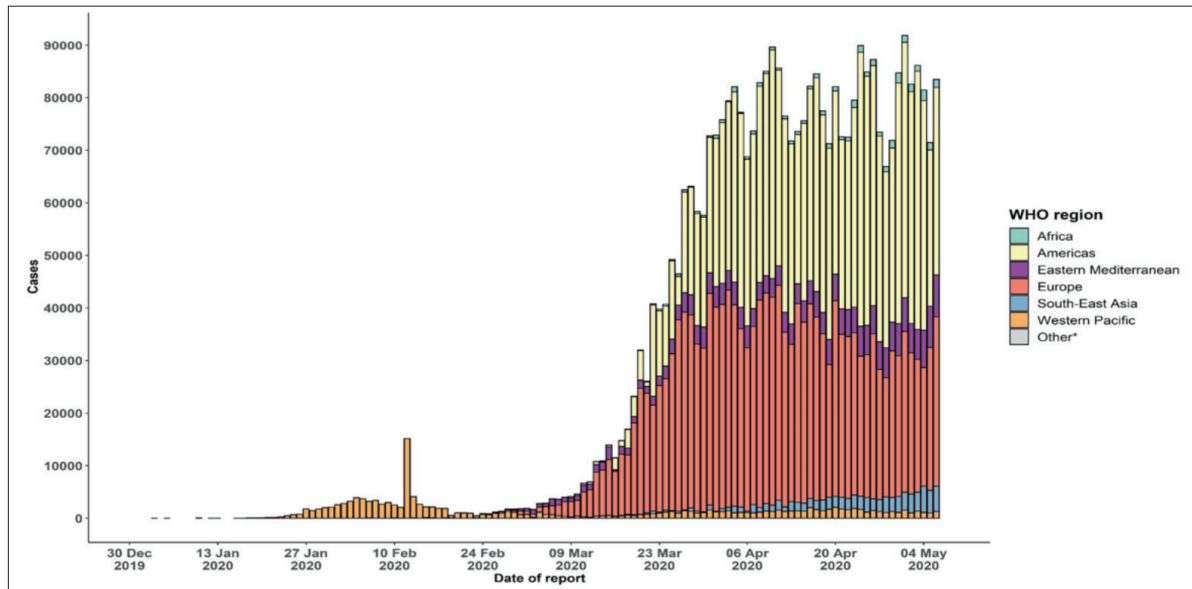
Buz hokeyi, buz üzerinde beş oyuncu bir kaleciden (3 hücum 2 savunma oyuncusu) oluşan iki ayrı takımın oyun topu olarak adlandırılan puck'ın teknik ve taktik anlamda zihinsel ve fiziksel olarak rakip takım karşısında üstünlük kurarak karşı takımın kalesinde gol ile sonuçlandırma şeklinde ifade edilmiştir (10, 16-21).

Bu çalışmada COVID-19 pandemisinin buz hokeyi sporuna etkisinin açıklanması amaçlanarak, koronavirüs nedeniyle ertelenen ve iptal edilen ulusal ve uluslararası düzeydeki etkileri anlatılmaktadır. Bu çalışmada güncel literatür taranarak veriler elde edilmiştir.

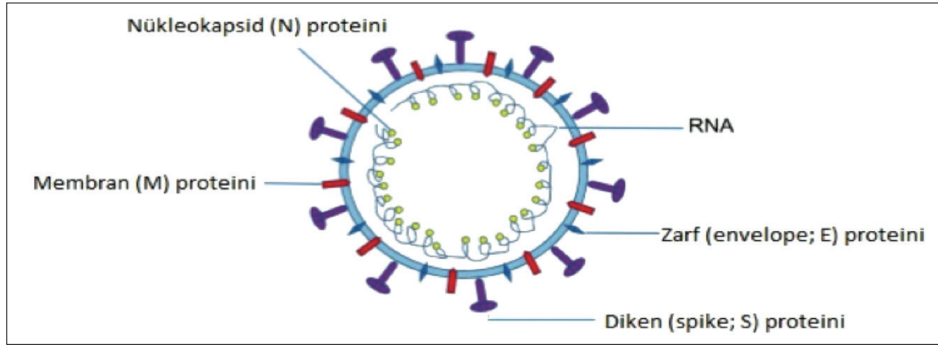
Koronavirüs (Covid-19) Pandemisi

Koronavirüs (Orthocoronavirinae) Coronaviridae ailesinin bir alt grubudur ve 1960'lı yıllarda keşfedilmiştir (22). Çok eski olabileceği düşünülen Koronavirüslerin ortak atası (ESOA) M.Ö. 8000 civarına tarihlenir (23). Kuşlarda ve memelilerde hastalık yapabilen bu virüs insanlarda nezle sebeplerinden biridir (24). Tavuklarda infeksiyöz bronşitis ve insanlarda burun boşluklarında saptanmış virüsler (229E ve OC43) ile soğuk algınlığı semptomları gösterdiği saptanmıştır (25). Misk kedilerinden 2003 yılında bulaşan Ağır Akut Solunum Sendromu (SARS), 2004 yılında HCoV NL63, 2005 yılında HKU1, 2012 yılında tek hörgüçlü develerden bulaşan Orta Doğu Solunum Sendromu (MERS-CoV) ve son olarak 2019 yılında Aralık ayında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından etiolojisi bilinmeyen pnömoni vakaları bildirilmiştir. 7 Ocak 2020 günü etkenin daha önce insanlarda tespit edilmemiş yeni bir Koronavirüs (2019-nCoV) olarak tanımlanmıştır. Daha sonra hastalığın adı COVID-19 olarak kabul edilmiştir. Virüs SARS CoV'e yakın benzerliğinden dolayı SARS-CoV-2 olarak isimlendirilmiştir (1).

Bu virüsler, küre şeklindeki yüzeyinde çıkıntılar olan 120 nm boyutunda tek zincirli zarflı RNA virüsleridir (24, 26). Bu çıkıntıların Latince'deki "corona", yani "taç" anlamından yola çıkılarak bu virüslere Coronavirus (taçlı virüs) ismi verilmiştir (Şekil 3.). Kabuk olarak yer alan zarf yapısı üzerinde



Şekil 2. 30 Aralık 2019-7 Mayıs 2020 COVID-19 Vaka Sayıları (9).



Şekil 3. Koronavirüs'ün Şematik Yapısı (1).

membran (M), zarf (E) ve spike (S) proteinleri bulunan çift katlı lipid katmandan oluşur (27). Betacoronavirüs A gibi bazı alt guruplarda hemagglutinin esteraz (HE) yüzey proteinleri vardır (28).

Çin'in Hubei Eyaleti, Wuhan Şehrinde, 31 Aralık 2019'da etiyojisi bilinmeyen pnömoni vakaları bildirilmiştir. Wuhan'ın güneyindeki farklı hayvan türleri satan bir toptan balık ve canlı hayvan pazarındaki çalışanlarda hastalığın kümelenme belirtilmiştir. Vakalarda ateş, dispne ve radyolojik olarak akciğerlerde bilateral pnömonik infiltrasyonu ile uyumlu bulgular tespit edilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) Çin Halk Cumhuriyetine ait COVID-19 raporuna göre ölüm vakaları genellikle ileri yaştaki hastalarda ya da eşlik eden hipertansiyon, diyabet, kardiyovasküler hastalık, kanser, kronik akciğer hastalıkları başta olmak üzere diğer immünsüpresif durumlar gibi sistematik hastalığı olan bireylerde olmuştur. Yurt dışı kaynaklı ilk vaka (importe vaka) 13 Ocak 2020'de Tayland'dan bildirilen, 61 yaşındaki Çinli bir kadındır. İlerleyen günlerde importe vaka bildiren ülkelerin sayısı giderek arttığı gibi Şubat ayı sonlarında yerli bulaşın yaşandığı ülkeler ortaya çıkmaya başlamıştır. Mart 2020 başı itibarıyla Çin'de salgının hızı yavaşlarken, İran, Kore Cumhuriyeti (Güney Kore) ve İtalya'da COVID-19 vakaları ve buna bağlı ölümler hızla artmıştır. Yine Mart 2020 başı itibarıyla Dünya genelinde 100'ün üzerinde ülkede olgu bildirilmiştir. Ülkemizde ilk COVID-19 vakası 11 Mart 2020 de saptanmıştır (29).

Hastalık esas olarak damlacık yoluyla bulaşmaktadır. Ayrıca hasta bireylerin öksürme, hapşırma yoluyla ortaya saçtıkları damlacıklara, diğer kişile-

rin elleri ile temas etmesi sonrasında ellerini ağız, burun veya göz mukozasına götürmesi ve teması ile bulaşmaktadır. Asemptomatik kişilerin solunum yolu salgılarında virüs tespit edilebilmekte, ancak esas bulaşma hasta bireylerden olmaktadır. Çin'deki olguların epidemiyolojik özellikleri incelendiğinde ortalama inkübasyon süresinin 5-6 gün (2-14 gün) olduğu bazı vakalarda inkübasyon süresinin 14 güne kadar uzayabileceği gözlenmiştir. Semptomatik dönemden 1-2 gün önce başlayıp semptomların kaybolmasıyla sona erdiği düşünülmektedir. Koronavirüsler genel olarak dış ortama çok dayanıklı olmayan virüslerdir. Genel olarak cansız yüzeylerde birkaç saat içerisinde aktivitesini kaybettiği kabul edilmektedir. Cansız yüzeylerdeki aktivite süresi yorumlanırken bulaşma için sadece virüsün aktivitesinin devam etmesi değil, temasın süresinin de önemli olduğu unutulmamalıdır. Bugün için COVID-19'un bulaştırıcılık süresi ve dış ortama dayanma süresi net olarak bilinmemektedir.(9) Basit soğuk algınlığı, grip ve şiddetli akut solunum yolu sendromuna (ARDS) ve böbrek yetmezliğine kadar giden ateş, öksürük ve nefes darlığının ön planda olduğu ve genel olarak özellikle 65 yaş üstü ve kronik hastalığı olanlarda daha yüksek olmak üzere %3 civarında olduğu tahmin edilen ölüm oranlarıyla seyretmektedir (30).

COVID-19 ile beraber gördüğümüz bu ARDS tablosu ilk olarak 1967 yılında tanımlanmıştır. Avrupa ve Amerika Yoğun Bakım ve Toraks Derneklerinin 1994 yılındaki tanımlamasıyla akut bir klinik tablodur. Farklı hastalıklara bağlı ortaya çıkabildiği için hastalık olarak değil de sendrom olarak nitelenmiştir. Klinikte hipoksemi, akciğer kompliansında

azalma meydana gelir ve mekanik ventilasyon (MV) ihtiyacı doğar (31).

COVID-19'da ARDS tablosu 4-48 saat içinde gelişebilir ve haftalarca devam edebilir. Akut ve ağır seyreden klinik tablo gözlenir. Bu tablo akciğer hasarı ve diğer organ yetmezlikleri şeklinde ilerleyebilir. Klinik tablo yetmezlikteki organ sayısına ve hastalığın şiddetine göre değişir. Hastada derin hipoksemi, nefes darlığı, derin ve hızlı solunum, kuru öksürük ve göğüs ağrısı şikayetleri olabilir. Bu tablo ağır solunum sıkıntısına neden olur. Derin hipoksemi hastada anksiyete ve ajitasyona sebep olabilir. Fizik muayenede ateş, siyanoz ve takipne saptanabilir. Akciğerleri dinlemekle raller duyulabilir. Ayrıca, sepsis, şok, oligüri, anüri, dissemine intravasküler koagülasyon gibi ek bulgu ve hastalıklar tabloya eklenebilir. Tabloya göre farklı laboratuvar bulguları olabilmekte beraber laboratuvar bulguları alta yatan hastalığa bağlıdır. Geniş bir yelpazede olmakta beraber lökositoz sıklıkla vardır (32).

Akciğer grafisinde bilateral infiltratlar ARDS'de belirgindir ve akciğer ödeminden ayırmak zordur. Bilgisayarlı tomografide (BT) buzlu cam görünümü mevcuttur ve aktif inflamasyonu gösterir. İntertisyel tutulumu ek olarak alveollerin ödem ve inflamasyon ile dolmasına bağlı alveol duvarında kalınlaşmasına bağlıdır (32, 33).

İnsanlarda hafif düzeyden ölümcül olabilecek seviyeye kadar geniş bir klinik gösteren COVID-19 kişilerin yakın teması ile hızla tüm dünyada yayılarak pandemi noktasına gelmiştir. Bu durum insan hayatına pek çok açıdan etki etmiştir.

Dünya Sağlık Örgütünden Spor Etkinlikleri İçin Tavsiyeler

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ile Uluslararası Olimpiyat Komitesi (IOC) sporun gelişimi ve tedbirlerin önlenmesi amacıyla sürekli etkileşim halindedir. Bu etkileşim sonucunda düzenlenmesi planlanan etkinliklerde alınması gereken tedbirler ve risk değerlendirmesi sürecinde etkilerin azaltılmasına yönelik önemleri içeren bir kılavuz yayımlamıştır.

Sporcunun virüsün yayılmasında etkin bir iletken olacağı (34) ve COVID-19 pandemi sürecinde sporcuların etkileşimden uzak olması gerektiği düşünülerek bazı temel faktörler belirtilmiştir. Bunlar;

- Spor branşının özelliği (Fiziksel mesafenin korunduğu düşük/yüksek riskli spor dalları),
- Spor etkinliğinin büyüklüğü,
- Açık ve kapalı mekanlar,
- Müsabaka alanındaki imkanlar,
- Demografik Özellikler (Yaş ve Sağlık),
- Risk yönetimi (Etkili İletişim).

Spor organizasyonunun gerçekleşmesine yönelik risk grubu ve unsurları etkinliğin yapılmasında önemlidir. Bu nedenle Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ile Uluslararası Olimpiyat Komitesi (IOC) Tıp ve Bilim Komitesinin kararları doğrultusunda alınacak önlemler genel hatlarıyla;

- Sporcular arasında COVID-19'un bulaşma riskinin daha yüksek olduğu spor dallarında fiziksel mesafenin sağlanması,
 - Sosyal mesafeye dikkat edilmesi ve maske kullanımının sağlanması,
 - Sporculara ayrı şişelerde temiz su verilmesi,
 - Temizlik kuralına uyulması ve havalandırmanın sağlanması,
 - Etkinlik girişlerinde ateş ölçülerek 38° C'nin üzerinde olanların baş sağlık görevlisine bildirilmesi ve seyirciler arasında 1 metre fiziksel mesafe kuralına uyulması,
 - Sporculara tek kullanımlık mendil, önlem ve raporlama bilgisini içeren lamine kartlar, ateş ve öksürük gibi belirtilere karşı giyilecek tıbbi maskeler, tek kullanımlık bardaklar, termometre ve el dezenfektanları gibi bireysel koruma paketlerinin sağlanması,
 - Sporcular arasında ekipman paylaşımının engellenmesi,
 - Olası durumlar karşısında izolasyon alanının olması ve sağlık personeli bulundurulması,
 - COVID-19 salgınına yönelik tavsiyelere uyulmasının garanti altına alınması,
 - COVID-19 ile enfekte olma riskine karşı bilgilendirici işaretlerin bulunması.
- Bunların yanı sıra etkinlik öncesinde sporcu ve katılımcılara yönelik öneriler şunlardır;
- Etkinliğe katılacak kişinin kendi sağlık durumunu sürekli kontrol etmesi,
 - Sporcularının kendisini hasta hissetmesi durumunda etkinlik alanına gelmemesi ve bilgilendirme sağlanması,

- Teknik ekibin kendi takımlarında şüpheli bir durumla karşılaşması halinde uygulanacak protokoller ve enfeksiyonu önleme/kontrol altına alma konusunda bilgilendirilmiş olmaları,
- Ellerin sık sık yıkanması ve öksürük durumunda ağız ve burnun bir mendil yardımı ile veya kolumuzun içi ile kapatılması,
- Takım otobüslerinde el dezenfektan noktalarının bulundurulması,
- Hasta olan kişilerle temastan kaçınılması ve sosyal mesafe kuralına uyulması,
- Malzeme konusunda çalışan teknik personelin mutlaka eldiven kullanması,
- Sporcuların ağız ve burunlarına dokunmaması konusunda tavsiyelerde bulunulması,
- El sıkışmaktan ve saunalardan kaçınılması (35).

Yukarıdaki tedbirler doğrultusunda yapılacakların tamamı COVID-19 salgınının önlenmesi ve gündelik hayata daha erken dönülmesi amacıyla düzenlenmiş tavsiyelerdir. Yapılacak önlemler, spor organizasyonlarının devamlılığı ve sporcu sağlığı açısından önem taşımasıyla birlikte spor ve sağlık arasındaki ilişkinin bütünlüğünü ortaya koymaktadır.

Covid-19'un Uluslararası Düzeyde Buz Hokeyi Sporuna Etkisi

COVID-19 pandemisi nedeniyle ulusal ve uluslararası düzeyde birçok etkinliğin ertelenmesi ve iptali söz konusu olmuştur. Sporun temel amacı sporcu sağlığını korumak, sakatlanmayı önleyici tedbirler almak ve sporun gelişmesine destek olmaktır. Bu nedenle alınacak önlemler sporcunun korunması ve virüsün yayılmasının önlenmesi amacıyla önemlidir.

Uluslararası buz hokeyi federasyonu başkanı Rane Fasel: "Bu zor süreçte üyelerimizle yakın iletişimde bulunmamız çok önemlidir. Üyelerimizin koronavirüsle ilgili tüm gelişmeleri çok yakından takip ettiğimizi, Dünya Şampiyonası organizatörleri ve katılımcı ülkelerle turnuvayı güvenli ve tedbirli bir şekilde yapabilmek için günlük değerlendirmeler yaptığımızı bilmenizi isteriz" şeklinde ifade etmiştir (36).

Uluslararası Buz Hokeyi Federasyonu (IIHF) tarafından her yıl düzenlenen spor organizasyonlarının COVID-19 pandemisi nedeniyle 2020 yılı Ocak ayından itibaren ertelenmesine veya iptaline karar verilmiştir. Uluslararası Buz Hokeyi Federas-

Tablo 1. Uluslararası Buz Hokeyi Federasyonu tarafından iptal edilen Dünya Şampiyonaları (37).

Kategori	Şampiyona Adı	Yeri
Büyük Erkekler	2020 Buz Hokeyi Dünya Şampiyonası (Üst Klasman)	İSVİÇRE, Zurich, Lausanne
	2020 I. Kategori A Grubu	SLOVENYA, Ljubljana
	2020 I. Kategori B Grubu	POLONYA, Katowice
	2020 II. Kategori A Grubu	HIRVATİSTAN, Zagreb
	2020 II. Kategori B Grubu	İZLANDA, Reykjavik
	2020 III. Kategori A Grubu	LÜKSEMBURG, Kockelscheuer
	2020 III. Kategori B Grubu	GÜNEY AFRİKA, Cape Town
	2020 IV. Kategori	KIRGIZİSTAN, Bishkek
18 Yaş Altı (U18) Erkekler	2020 U18 Buz Hokeyi Dünya Şampiyonası (Üst Klasman)	AMERİKA, Plymouth, Ann Arbor
	2020 U18 I. Kategori A Grubu	SLOVAKYA, Spisska Nova Ves
	2020 U18 I. Kategori B Grubu	İTALYA, Asiago
	2020 U18 II. Kategori A Grubu	ESTONYA Tallinn
	2020 U18 II. Kategori B Grubu	BULGARİSTAN, Sofia
	2020 U18 III. Kategori A Grubu	TÜRKİYE, İstanbul
	2020 U18 II. Kategori B Grubu	LÜKSEMBURG, Kockelscheuer
Büyük Kadınlar	2020 Buz Hokeyi Dünya Şampiyonası (Üst Klasman)	KANADA, Halifax, Truro
	2020 I. Kategori A Grubu	FRANSA, Angers
	2020 I. Kategori B Grubu	POLONYA, Katowice
	2020 II. Kategori A Grubu	İSPANYA, Jaca

yonunun yönetim kurulu tarafından alınan ilk karar doğrultusunda birçok Dünya Şampiyonası iptal olurken, bunlara ek olarak 4 Asia Challenge Cups iptal edilmiştir (36). Yapılan ilk toplantının ardından Uluslararası Buz Hokeyi Federasyonu tarafından iptal edilen tüm Dünya Şampiyonaları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Uluslararası Buz Hokeyi Federasyonu (IIHF)'nin düzenlemiş olduğu şampiyonalar dışında, playoff serisinin olduğu dönemlerde koronavirüs (COVID-19) sosyal mesafe gözetilerek birçok Avrupa ülkesinde, Kuzey Amerika'da NHL (Ulusal Hokeyi Ligi) virüsün yayılmasını önlemek amacıyla birçok tesis kapatılarak buz hokeyi sezonu sona ermiştir (38-40). Bununla birlikte Asya'da Asya ligi playoff finali, Almanya'da DEL ve Avusturya merkezli EBEL koronavirüs (COVID-19) nedeniyle iptal edilirken, Avrupa'da Alps Hockey Ligi, Erste Liga, International Hockey League ve BeNeLiga sezonu sona ermiştir. Litvanya en üst ligi olan OHW seyircisiz oynanması kararını alırken, genç kategorideki organizasyonlarını iptal etmiştir (39, 41). Litvanya ligine benzer şekilde Türkiye Buz Hokeyi Federasyonu (TBHF) Intercity Süper lig playoff karşılaşmaları koronavirüs tedbirleri kapsamında karşılaşma sonunda el sıkışma olmayacağı, dezenfektanların birçok noktada olacağı, minimum sayıda personel görevlendirileceği, erkekler 1. lig, genç erkekler, genç kadınlar, minik ve yıldız ligi, 23 Nisan kupası gibi birçok faaliyetin bir sonraki duyuruya kadar ertelendiği belirtilmiştir (42). Ayrıca 19-25 Nisan 2020 tarihleri arasında yapılması planlanan 2020 Osternund Paralimpik Buz Hokeyi Avrupa Kupası, İsveç hükümetinin 500'den fazla kişinin bulunduğu tüm etkinlikleri koronavirüs (COVID-19) salgının kontrolünü sağlamak amacıyla iptal edileceğini duyurmuştur (43).

COVID-19'un uluslararası seyahat üzerinde büyük bir etkisi olduğu, buz hokeyi müsabakalarına ev sahipliği yapacak birçok ülkenin ulusal ve uluslararası düzeyde sağlık yönetmeliğine uyulmasını zorunlu hale kılmıştır. Uluslararası Buz Hokeyi Federasyonu Sağlık Komitesi Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ile sürekli etkileşim halinde olması sayesinde, koronavirüs hakkında durum raporları, seyahat kısıtlamaları, uçuş işlemleri, hastalığın önem ve

kontrol merkezi gibi konular üzerine yoğunlaşmıştır. Uluslararası Buz Hokeyi Federasyonu (IIHF) bir turnuvarın iptali konusunda birçok faktörü dikkate almaktadır. Bunlar; Uluslararası, ulusal ve bölgesel hükümetlerin direktifleri, katılan takımların seyahat düzenlemeleri, seyircilerin, oyuncuların, hakemlerin, görevliler için güvenlik riski konusundaki çalışmalar ve Uluslararası Buz Hokeyi Federasyonu (IIHF)'un Sağlık Komitesinin tavsiyeleri doğrultusunda birçok faktör ele alınmaktadır (36). Alınan faktörler doğrultusunda koronavirüs (COVID-19) pandemisinin belirleyici etken olduğu görülmektedir. Rane Fasel, koronavirüsün evrensel bir sorun olduğunu dile getirerek, yayılmasını önlemek için mücadelenin önemini vurgularken, Uluslararası Buz Hokeyi Şampiyonası Organizasyon Komitesi Genel Sekreteri Gian Gilli, IIHF'nin kararlarını kabul ettiklerini fakat bu durumun organizasyon komitesi için büyük bir hayal kırıklığı olduğunu ifade ederken, önemli olanın sorunların çözülmesi olarak belirtmiştir (44-46).

Buz hokeyi sporunun yanı sıra futbol, maraton, tenis, basketbol, golf ve formula 1 gibi birçok spor dalı COVID-19 pandemisi nedeniyle ertelenmiş veya iptal edilmiştir. Bu yüzden birçok kurum ve kuruluş "evdekal" sloganı ile paylaşımlarda bulunmuştur.

Yaşanan bu evrensel kriz boyunca Uluslararası Buz Hokeyi Federasyonu (IIHF) farklı ülkelerden sporcu, hakem, antrenörler gibi birçok kişinin katılımı ile "evde kal, sağlıklı kal, güçlü kal" mesajını vermişlerdir (47).

Finansal Kaynak: Bu makale ile ilgili herhangi bir finansal kaynaktan yararlanılmamıştır.

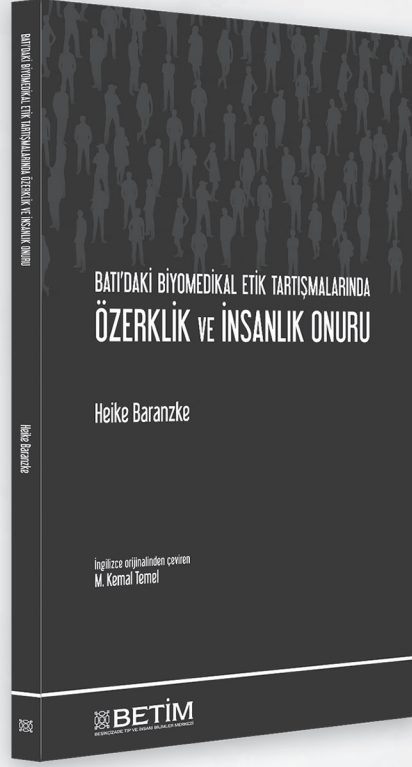
Çıkar Çatışması: Bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Covid-19 (Sars-Cov Enfeksiyonu) Rehberi. [cited 2020 May 5]. Available from: https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/COVID-19_Rehberi.pdf.
2. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, et al. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses-a statement of the Coronavirus Study

- Group. bioRxiv. [cited 2020 Mar 18]. Available from: PubMed. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.07.937862v1>. doi:10.1101/2020.02.07.937862
3. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020;395:497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5
 4. Xie M, Chen Q. Insight into 2019 novel coronavirus-an updated interim review and lessons from SARS-CoV and MERS-Cov. *Int J Infect Dis*. 2020;94:119-124. doi:10.1016/j.ijid.2020.03.071
 5. Yeni Koronavirüs Hastalığı (COVID-19). [cited 2020 May 5]. Available from: <https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/tr/>.
 6. Guidance to Covid-19 (Sars Cov2 Infection). [cited 2020 May 5]. Available from: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/goc_sagligi/covid19/rehber/English-COVID-19_Guide-14_April2020_mes.pdf.
 7. Covid-19 Yeni Koronavirüs Hastalığı. [cited 2020 May 6]. Available from: <https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/tr/covid-19-yeni-koronavirus-hastaligi-nedir>.
 8. World Health Organization. Rolling Updates on Coronavirus Disease (Covid-19). [updated 2020 May 4; cited 2020 May 5]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/events-as-they-happen>.
 9. World Health Organization. Coronavirus Disease (Covid-19) Pandemic. [updated 2020 May 9; cited 2020 May 10]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.
 10. Aygün M, Murathan T. Buz hokeyinin tarihsel süreç içerisindeki görünümü. *Journal of History School*. 2020;44:600-612. doi:10.29228/Joh39678
 11. Ratten V, Ratten H. International sport marketing: practical and future research implications. *J Business and Ind Marketing*. 2011;26(8):614-620. doi:10.1108/08858621111179886
 12. The International Olympic Committee. [updated 2020 May 6; cited 2020 May 8]. Available from: <https://www.olympic.org/news/ioc-and-sports-events-organisers-to-continue-to-benefit-from-who-guidance-on-mass-gatherings>.
 13. Chen P, Mao L, Nassis GP, et al. Coronavirus disease (COVID-19): The need to maintain regular physical activity while taking precautions. *J Sport Health Sci*. 2020;9:103-104. doi:10.1016/j.jshs.2020.02.001
 14. Hull JH, Loosemore M, Schwellnus M. Respiratory health in athletes: facing the COVID-19 challenge [published online ahead of print, 2020 Apr 8]. *Lancet Respir Med*. 2020;2213-2600(20)30175-2. doi:10.1016/S2213-2600(20)30175-2
 15. Jukic I, Calleja GJ, Cos F, et al. Strategies and solutions for team sports athletes in isolation due to covid-19. *Sports*. 2020;8(4):2-9. doi:10.3390/sports8040056
 16. Aygün M. Buz hokeyi sporcularının duygusal zekâ ve liderlik özelliklerinin sportif sürekli kendine güven üzerine etkisi. Doktora tezi, Atatürk Üniversitesi; 2018.
 17. Aygün M. Buz hokeyi sporcularının duygusal zekâ ve liderlik. Ankara: Nobel Bilimsel Eserler; 2019.
 18. Dolphin C. Ice hockey by the numbers. Minnesota: Abdo Publishing Company; 2010.
 19. Farrukh AH. Textile in ice hockey: Belgium: A journey of Safety; 2015.
 20. Harari PJ, Ominsky D. Ice hockey made simple: a spectator's guide. First Base Sports; 2002.
 21. Zeisler L. Historical of ice hockey. Landam: The Scarecrow Press; 2013.
 22. Everything You Need to Know About Coronavirus. [cited 2020 Mar 20]. Available from: <https://www.caringlyyours.com/coronavirus/>.
 23. Wertheim JO, Chu DK, Peiris JS, et al. A case for the ancient origin of coronaviruses. *J Virol*. 2013;87(12):7039-7045. doi:10.1128/JVI.03273-12
 24. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol*. 2015;1282:1-23. doi:10.1007/978-1-4939-2438-7_1
 25. Geller C, Varbanov M, Duval RE. Human coronaviruses: insights into environmental resistance and its influence on the development of new antiseptic strategies. *Viruses*. 2012;4(11):3044-3068. doi:10.3390/v4113044
 26. Goldsmith CS, Tatti KM, Ksiazek TG, et al. Ultrastructural characterization of sars coronavirus. *Emerg Infect Dis*. 2004;10(2):320-326. doi:10.3201/eid1002.030913
 27. Lai MMC, Cavanagh D. The molecular biology of coronaviruses. *Adv Virus Res*. 1997;48:1-100. doi:10.1016/S0065-3527(08)60286-9
 28. Küresel Kâbus Koronavirüs ve Covid-19. *Bilim ve Teknoloji Dergisi*. [cited 2020 Apr 12]. Available from: https://tubitak.gov.tr/sites/default/files/18842/bilim_ve_teknik_coronavirus_hakkinda.pdf.
 29. Chine Virus Death Toll Rises to 41, More Than 1,300 Infected Worldwide. [updated 2020 Jan 24; cited 2020 Jan 26]. Available from: <https://www.cnbc.com/2020/01/24/chinas-hubei-province-confirms-15-more-deaths-due-to-coronavirus.html>.
 30. How bad will the coronavirus outbreak get? here are 6 key factors. [updated 2020 Feb 28; cited 2020 Apr 6]. Available from: <https://www.nytimes.com/interacti>

- ve/2020/world/asia/china-coronavirus-contain.html.
31. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al. The American-European consensus conference on ards: definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149:818-824. doi:10.1164/ajrccm.149.3.7509706
 32. Ekim N, Türkteş H, editors. Akut solunum sıkıntısı sendromu. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2000.
 33. Gattinoni L, Caironi P, Pelosi P, et al. What has computed tomography taught us about the acute respiratory distress syndrome? *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:1701-1711. doi:10.1164/ajrccm.164.9.2103121
 34. Dores H, Cardim N. Return to play after COVID-19: a sport cardiologist's view. *Br J Sports Med* Published. 2020. doi:10.1136/bjsports-2020-102482
 35. Türkiye Milli Olimpiyat Komitesi. Koronavirüs Önlemleri Hakkında. [updated 2020 May 9; cited 2020 May 10]. Available from: https://olimpiyatkomitesi.org.tr/upload/WHO_Covid19.pdf.
 36. International Ice Hockey Federation. Status Report on Coronavirus. [updated 2020 Mar 10; cited 2020 Apr 1]. Available from: 01.04.2020. <https://www.iihf.com/en/news/18300/status-report-on-coronavirus>.
 37. International Ice Hockey Federation. Tournaments. [cited 2020 May 17]. Available from: <https://www.iihf.com/en/tournaments>.
 38. International Ice Hockey Federation. Season Ended in Attendance High. [updated 2020 Mar 16; cited 2020 Mar 27]. Available from: <https://www.iihf.com/en/news/18318/season-ended-in-attendance-high>.
 39. International Ice Hockey Federation. League Hockey Comes to (Almost) Standstill. [updated 2020 Mar 13; cited 2020 Mar 25]. Available from: <https://www.iihf.com/en/news/18312/league-hockey-comes-to-almost-standstill>.
 40. International Ice Hockey Federation. NHL Players Against the Virus. [updated 2020 Mar 30; cited 2020 Apr 10]. Available from: <https://www.iihf.com/en/news/18366/nhl-players-against-the-virus>.
 41. International Ice Hockey Federation. First Leagues Cancel Season. [updated 2020 Mar 7; cited 2020 Apr 10]. Available from: <https://www.iihf.com/en/news/18304/first-leagues-cancel-season>.
 42. Türkiye Buz Hokeyi Federasyonu. Koronavirüs Önlemleri Hakkında. [updated 2020 Mar 13; cited 2020 Mar 20]. Available from: <http://www.tbhf.org.tr/Haber/Tek-Haber/24579>.
 43. World Para Ice Hockey. [updated 2020 Mar 12; cited 2020 May 6]. Available from: <https://www.paralympic.org/news/ostersund-2020-european-championships-cancelled>.
 44. International Ice Hockey Federation. IIHF Worlds Cancellation FAQ. [updated 2020 Mar 21; cited 2020 Apr 1]. Available from: <https://www.iihf.com/en/events/2020/wm/news/18345/iihf-worlds-cancellation-faq>.
 45. International Ice Hockey Federation. 2020 IIHF Ice Hockey World Championship Cancelled. [updated 2020 Mar 21; cited 2020 Mar 25]. Available from: <https://www.iihf.com/en/events/2020/wm/news/18344/2020-iihf-ice-hockey-world-championship-cancelled>.
 46. International Ice Hockey Federation. Status Report on Coronavirus. [updated 2020 Mar 18; cited 2020 Mar 24]. Available from: <https://www.iihf.com/en/news/18326/status-report-on-coronavirus-2>.
 47. International Ice Hockey Federation. Stayhome, StayHealthy, StayStrong. [updated 2020 Apr 22; cited 2020 Apr 28]. Available from: <https://www.iihf.com/en/news/18658/stayhome-stayhealthy-staystrong>.



BATI'DAKİ BİYOMEDİKAL ETİK TARTIŞMALARINDA ÖZERKLİK VE İNSANLIK ONURU

Heike Baranzke

İngilizce orijinalinden çeviren
M. Kemal Temel

Kök hücre araştırmaları, reproduktif insan klonlama tasarıları, kimerizm ve transgenез ürünü canlıların yaratımı vb. hususların tartışıldığı ve böylece kimin (ya da neyin) bir "insan" olduğunun biyolojik bakımından dahi sorgulandığı günümüzde, "insanlık onuru" içeriği her zamankinden de tartışmalı ve muğlak, geçmişteki sağlam yeri artık oynak bir nosyon haline gelmiştir. Dr. Baranzke, esaslara dair bu eserinde, bir süredir yerli yersiz bir biçimde kullanılmakta oluşundan ötürü halihazırda anlamı bulanıklaşmış olan bu esasi kavrama açıklık getirmeye girişmekte, bunu yaparken de kavramın antikiteden moderniteye dek tarihi süreçte beslenmiş olduğu eklektik kaynaklara ve dolayısıyla geçirdiği girift gelişime etraflıca değinmektedir. Alman biyoetiği ile Amerikan biyoetiği arasındaki yaklaşım farkına dikkat çekmekte, çeşitli etik perspektifleri ve bunların sonuçlarını kıyaslamaktadır: özne-odaklılık, muhatap-odaklılık, eylem-odaklılık. Dr. Baranzke'nin bu çok yönlü çalışması, "insanlık onuru" nun gerek tarihini, gerekse bugünkü etik rol, anlam ve yerini inceleyenler için Türkçe literatürde yararlı bir kaynak olacaktır.

BETİM KİTAPLIĞI

Klorokin/Hidroksiklorokin: COVID-19 Tedavisi ile Gündeme Gelen Eski Bir İlaça Farmakolojik Bakış

Chloroquine / Hydroxychloroquine: Pharmacological View of an Old Drug Currently Used in COVID-19 Treatment

Öz

Son yıllarda ilaç yeniden konumlandırma çalışmalarının hız kazanması ile özellikle zararsız olduğu kanıtlanmış, farmakokinetik ve optimal dozu iyi bilinen ilaçlar farklı endikasyonlarda kullanılmak üzere yeniden araştırmalara tabi tutulmaktadır. Günümüzde pandemiye neden olan SARS-CoV-2'ye karşı özellikle klinik olarak etkinliği kanıtlanmış tedavi ya da aşı henüz bulunmamıştır. COVID-19 hastalığının tedavisinde klorokin ve hidroksiklorokinin tedavi potansiyeli büyük ölçüde dikkat çekmiştir. Bu derlemede COVID-19'un tedavisi ile yeniden gündeme gelen eski bir ilaç olan klorokin/hidroksiklorokinin farmakokinetik, farmakodinamik özellikleri, özel popülasyonlardaki kullanımı ve güvenliği ile ilgili mevcut veriler incelenmiş ve literatürdeki güncel araştırmalar doğrultusunda SARS-CoV-2 enfeksiyonundaki etkinlik ve güvenliğine ilişkin veriler sunulmaktadır. Klorokin/Hidroksiklorokinin COVID-19 hastalığının tedavi algoritmalarında ilk sırada yer alması ile birlikte daha fazla randomize kontrollü klinik çalışmanın da gerekli olduğu görülmektedir.

Anahtar Sözcükler: SARS-CoV-2; COVID-19; klorokin; hidroksiklorokin

Abstract

Drugs that have been proven to be significantly harmless, and whose pharmacokinetics and optimal dosage are well known are subject to re-research for new indications since drug re-positioning studies have been accelerated. Today, clinically proven treatment or vaccine has yet to be established against SARS-CoV-2, which caused the pandemic. In the treatment of COVID-19 disease, the treatment potential of chloroquine and hydroxychloroquine has drawn considerable attention. In this review, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties, the information about use and safety in special populations, and particularly data on efficacy and safety in SARS-CoV-2 infection regarding recent studies of chloroquine/hydroxychloroquine, an old drug that is currently used in the treatment of COVID-19 is presented. Although chloroquine / hydroxychloroquine ranks first in the treatment algorithms of COVID-19 disease, more randomized controlled clinical trials are also required.

Keywords: SARS-CoV-2; COVID-19; chloroquine; hydroxychloroquine

**Berna Terzioğlu Bebitoğlu,
Elif Oğuz, Ajla Hodzic, Nebile
Hatiboğlu, Özkan Kam**

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp
Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim
Dalı

Geliş/Received : 10.05.2020

Kabul/Accepted : 21.05.2020

DOI: 10.21673/anadoluklin.735826

Yazışma yazarı/Corresponding author

Berna Terzioğlu Bebitoğlu

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp
Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim
Dalı, Kuzey Yerleşkesi, Ünalın Mah. D-100
Karayolu Ünalın, Üsküdar, İstanbul
E-posta: bernaterzioglu@gmail

ORCID

Berna Terzioğlu Bebitoğlu: 0000-0003-4601-7871

Elif Oğuz: 0000-0002-8052-671X

Ajla Hodzic: 0000-0002-3850-2028

Nebile Hatiboğlu: 0000-0002-7410-7842

Özkan Kam: 0000-0002-0437-3053

GİRİŞ

Son yıllarda ilaç yeniden konumlandırma çalışmaları hız kazanmıştır ve özellikle zararsız olduğu kanıtlanmış, farmakokinetik ve optimal dozu iyi bilinen ilaçlar bu amaçla yeniden araştırmalara tabi tutulmaktadır.

Günümüzde pandemiye neden olan enfeksiyon hastalığı “Yeni Tip Koronavirüs Hastalığı-2019” (COVID-19) olarak tanımlanmış ve sorumlu virüs Ciddi Akut Solunum Sıkıntısı Sendromuna neden olduğu için (Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS) ‘SARS-CoV-2’ olarak adlandırılmıştır. SARS-CoV ve Orta Doğu Solunum Sendromu (Middle East Respiratory Syndrome, MERS) (MERS-CoV)’un da içinde bulunduğu Betacoronavirus cinsi içindeki Sarbecovirus altcinsi altında yer aldığından, virüs SARS-CoV2 olarak kabul edilmiştir (1). Hastalığın tedavisinde veya önlenmesinde güvenilirliği ve etkinliği kanıtlanmış bir tedavi ya da aşı bulunmamaktadır (1,2). Ancak etkili bir tedavi bulabilmek amacıyla çok sayıda ilaçla yürütülen gerek klinik uygulama gerekse klinik araştırma bulunmaktadır. COVID-19 hastalığı tedavisinde bilinen antiviral etkinliği olan ilaçlar tedavi amacıyla kullanılmaktadır. Her ne kadar COVID-19 tanısı almış hastalarda yürütülen antivirallerle yapılan randomize kontrollü çalışmaları sonuçları kesinleşmemiş olsa da bu ilaçlarla tedavinin acil olan bu durum için kullanılması önem arz etmektedir. Bunlar içerisinde etkinliği tespit edilmiş olan klorokin, ülkemizde de T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan kılavuzda tedavi algoritmalarında ilk sırada önerilen ilaçlardandır (1).

Bu derlemede çok eski bir antimalaryal ilaç olan klorokin ve hidroksilli türevi hidroksiklorokin hakkında bilinen farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri ve güvenliliği ile ilgili bilgiler özetlenmektedir.

Tarihçe

Peru’ya Avrupa’dan gelen Lima Valisi’nin eşi Chinchon kontesi 1630 yılında sıtma hastalığına (malarya) yakalanmış ve yerlilerin Chinchon (Kınakına) ağacı kabuğu tozu uygulaması ile iyileşmiştir. 1640 yılında İspanya’ya döndüğünde kendi ismiyle anılacak olan chinchon ağaç kabuğunu getirterek tüm ülkeye ve tüm kıtaya yayılmasını sağlamıştır (3,4). 19. yüzyılda kınakına ağacı kabuğundan 25 farklı alkaloid ekstrakte edilmiş ve 1894’te JS Payne kininin *kutanöz lupus* eritematozuslu hastalar üzerinde de yararlı etkileri

olduğunu rapor etmiştir. Dünyanın kinin ihtiyacının %90’ından fazlası Java adasından karşılanmaktayken 1915 yılında Paul Ehrlich’in çabalarıyla başlayan sentetik kinin üretme çalışmaları II. Dünya Savaşı’ndan önce kinakrin, pamakrin ve klorokin sentezlenmesiyle sonuçlanmıştır (3). Güney Pasifik gibi belirli bölgelerde savaştan askerler arasında yaygın olarak görülen malaryada ilk olarak kinakrin denenmiş ve 1945 yılında, bu bileşiğin hidroksilasyon yoluyla daha az toksisite gösteren hidroksiklorokin sentez edilmiştir (5). Yine bu yıllarda hidroksiklorokin uygulaması ile ilgili çalışmalar ilerlemiş ve sistemik lupus eritematosus, romatoid artrit gibi hastalıklarda da etkili olduğu gösterilmiştir (6).

Farmakokinetik Özellikler

Kimyasal yapısı: Kinin, klorokin ve hidroksiklorokin moleküllerinin kinolon halkaları ortaktır. Klorokin ve hidroksiklorokin alkile edilmiş 4-4 aminokinolin yapısında bileşiklerdir. Klorokin, 7-Kloro-4-(4-dietilamino-1-metilbutil-amino) kinolin yapısındadır ve hidroksiklorokin bunun hidroksil türevidir (7). Hidroksiklorokin daha polar, daha az lipofiliktir ve hücre membranlarına difüzyonu daha zordur (8).

Klorokinin hidroksilasyon yoluyla sentezlenen hidroksiklorokin hayvan çalışmalarında, klorokinden daha az (~%40) toksik olduğu gösterilmiştir (9). Klorokin ve hidroksiklorokin benzer kimyasal yapısı vardır ve farmakokinetik özellikleri oldukça benzerdir.

Klorokin ve hidroksiklorokin insanlarda oral emilimi oldukça iyidir. Sağlıklı erkeklere tek doz 200 mg oral hidroksiklorokin verilmesini takiben ortalama maksimum kan konsantrasyonu (C_{max}) 129,6 ng/mL bulunmuş, bu değere ise 3,26. saatte ulaşılmıştır (t_{max}).

Emilimi beraberinde yiyecek alımından etkilenmemektedir (7,10,11). Kişiler arasında hidroksiklorokin absorpsiyonundaki farklılık, 4-aminokinolonların bireyler arasındaki etkinlik ve toksisite değişkenliğini açıklamaktadır. (7,10,11). Hidroksiklorokin biyoyararlanımını %74 ± 13 iken klorokin biyoyararlanımını %89 ± 16 ‘dır (11,12).

Hidroksiklorokin enantiomerleri ve bunların metabolitleri serum proteinlerine farklı şekilde bağlanırlar. İn vitro total hidroksiklorokin bağlanma oranı yaklaşık olarak %50’dir; (S)- enantiomeri %64, (R)-

enantiomeri ise %37 oranında plazma proteinlerine bağlanır. (S)- enantiomeri %29 oranında albümine, %41 oranında ise alfa-1 asit glikoproteine bağlanmaktadır. (R)- enantiomeri ise %50 oranında albümine, %29 oranında ise alfa-1 asit glikoproteine bağlanmaktadır (7,13).

Klorokin/hidroksiklorokin lizozomlara bağlanmaları dağılım hacminin büyük olmasına, melanine bağlanmaları ise uzun yarılanma ömürlü olmalarına neden olmaktadır (10,14,15). Her iki molekül de benzer dağılım özelliklerine sahiptir ve vücutta göz, karaciğer, deri, akciğerler ve melanin bakımından zengin olan diğer bölgelerde uzun süreli ve plazmadakinden 200-700 kat daha yüksek konsantrasyonlarda tutulabilmektedirler (16). İnsanlarda hidroksiklorokin sülfatın 6-6,5 mg/kg/gün dozu ile serum seviyesinin 1,4-1,5 µM olduğu bildirilmiştir (16,17,18). Bu nedenle bu dozda yukarıda belirtilen dokularda ulaşacağı konsantrasyon ile, ilgili dokulardaki patolojilerde etkili olabilmektedir.

Hidroksiklorokin CYP3A4 enzimi tarafından N-dealkilasyon reaksiyonu ile aktif metaboliti olan desetilhidroksiklorokine ve inaktif metabolitleri olan desetilklorokin ile bidesetilklorokin'e metabolize olur (14).

Kronik dozajda ilacın ve metabolitlerinin birikimi olabilmektedir. Yarılanma ömrü 40 günün üstüne kadar çıkabilmekte ve hızlıca yüksek konsantrasyonlara ulaşabilmektedir. Bununla birlikte, plazma yarılanma ömrü doz artışı ile orantılı olarak artmaktadır (11,19).

Esas olarak renal yolla itrah edilmekte ve %23- 25'i değişmeden böbreklerden atılmaktadır. Özellikle böbrek yetmezliği olan hastalarda biyoyararlanımlarının artabildiği bildirilmiştir (11,19).

Farmakodinamik Özellikleri

1950'li yıllarda malarya tedavisinde kullanılmaya başlanan klorokinin viral enfeksiyonlardaki etkinliği yaklaşık 20 yıl önce denenmiş ve klorokinin çeşitli virüslerle karşı in vitro etkili olduğu gösterilmiştir (3,4,20,21).

Hidroksiklorokin veya hidroksiklorokin sülfat, Plasmodium cinsi protozoonların sebep olduğu malarianın profilaksisi ve tedavisinde etkilidir (22). Antimalaryal etkilerinin yanında, romatoid artrit, lupus eritamosus gibi kollajen doku hastalıklarının tedavisinde de antiinflamatuvar olarak etkilidir (22,23). SARS-CoV-2 (COVID-19) enfeksiyonunun tedavisi için henüz kesinleşmiş bir tedavi bulunmamakla bir-

likte, hidroksiklorokin 2000'li yılların başında ortaya çıkan SARS pandemisinde etkili olduğundan ve klinik kullanımda benzer şekilde SARS-CoV-2'ye karşı da etki göstermiş olduğundan 2020 yılında yaşanan pandeminin tedavi protokolünde yer almıştır (1).

Antimalaryal Etki

Klorokin/Hidroksiklorokin antimalaryal etkinliğindeki en önemli mekanizmanın intraveziküler pH'yı yükseltmeleri olduğu kaydedilmiştir. Parazitin asidik yapıdaki besin vakuolünde birikerek eritrosit içindeki hemoglobini sindirmesiyle ortaya çıkan ve normal şartlarda parazitin sahip olduğu Hem polimeraz enzimi tarafından yıkılacak olan toksik ara bileşenlerin yıkılmasını bu enzimi inhibe ederek engeller ve paraziti öldürürler. Bunun yanında hücre çekirdeğine etki edip parazitin DNA'sında baz-çiftleri arasına bağlanarak replikasyonu bozarlar (22,24). Klorokin direnci, parazitin klorokini hücre dışına atılması ile ilişkilidir, bu atılım P-glikoprotein pompası aracılığı ile olmakta, ilaç parazit içinde birikemediğinden etkili olamamaktadır (22,24).

Antiromatizmal Etki

Hidroksiklorokin lupus eritamosus ve romatoid artrit gibi inflamatuvar romatolojik hastalıklarda kullanılmakla birlikte etki mekanizması tam olarak aydınlatılmış değildir. Lizozomal aktiviteye ve otofajiye müdahale etmesi, membran stabilitesini etkilemesi, sinyal yollarını ve transkripsiyonel aktiviteyi düzenlemesi sonuçta sitokin üretiminin ve önemli ko-stimulatör moleküllerin inhibisyonuna neden olması gibi faktörlerin bu etkide rol aldığı belirtilmektedir (25). Antiromatizmal etkisinin, makrofajlarda ve diğer antijen sunan hücrelerde "antijen işleme" ile etkileşimlerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Antijenik proteinin sindirilmesi ve peptidlerin MHC sınıf II proteinlerinin alfa ve beta zincirleri ile birleştirilmesi için asidik sitoplazmik kompartmanlar gereklidir. Sonuç olarak, CD4+ T hücrelerini uyarmak için gerekli olan peptid-MHC protein komplekslerinin oluşumunu azaltır ve otoantijenik peptidlere karşı bağışıklık yanıtının down-regülasyonuna neden olur (26).

Hidroksiklorokinin direk immünmodülatör etkilerinin yanında inflamatuvar romatolojik hastalığı olan bireylerde ateroskleroz insidansını düşürdüğü, hiperg-

lisemiyi düzelttiği ve infeksiyonlara karşı koruma sağladığı da gösterilmiştir (27).

Antiviral Etki

Klorokin/hidroksiklorokin immunomodulator özellikleri ve düşük toksisite ile düşük maliyetli olması viral enfeksiyonlara karşı kullanılmasını gündeme getirmiştir. Bu bileşiklerin antiviral aktivitelerinin anti inflamatuvar etkilerinden kaynaklandığı, T hücreleri tarafından sitokin (Interlökin (IL)-1, IL-2, IL-6, IL-18, Tümör Nekrozis Faktör- α ve İnterferonlar) salınımını inhibe edilmesi, CCL2 ve CXCL10 kemokinlerinin seviyelerini azaltılması, timositlerde DNA, RNA ve protein sentezini düşürülmesi gibi birçok faktörün bu etkide rolü olduğu düşünülmektedir (28).

Klorokin/hidroksiklorokin son zamanlarda ortaya çıkan ve dünyada salgın olarak görülen Chikungunya virüsü (CHIKV) ile ilgili virüsün miktarını ve viral RNA kopya sayısını azalttığı gösterilmiştir ve CHIKV enfeksiyonunun tedavisinde kullanılmıştır (29).

Aminokinolinler, Zika virüsü (ZIKV) gibi diğer bazı viral tedaviler için de kullanılmış, hücre viabilitesi analizlerinde toksik olmayan konsantrasyonlarda uygulandığında klorokin ZIKV ile enfekte hücrelerin sayısını azalttığı gösterilmiştir (30).

Klorokin Ebola virüse etkileri de incelenmiş ve insan hücre hattında in vitro ve kobay modelindeki in vivo etkilerine bakıldığında, in vitro olarak etkili bulunurken in vivo etkinliğinin buna paralellik göstermediği görülmüştür (31).

Klorokin ve analoglarının Hepatit C virüsüne (HCV) karşı etkili olduğu, doza bağlı bir şekilde hücrelere HCV girişini, replikasyonunu ve enfeksiyonu azalttığı bildirilmiştir. Ayrıca klorokin, interferon ile kombinasyon halinde HCV replikasyonunu önlediği gösterilmiştir (32).

Klorokin'in, Human İmmunodeficiency Virüs (HIV)-1 ve HIV-2 üzerindeki etkileri de in vitro ve in vivo olarak araştırılmıştır. Bir anti-HIV-1 ajanı olarak klorokin in vitro kullanımı hakkında ilk olarak Tsai ve ark tarafından bir çalışma yapılmış ve bu çalışmada T hücre hattında HIV-1 replikasyonu üzerindeki baskılayıcı etkilerini gösterilmiştir (33). Daha sonra yapılan bir çalışmada monositlerde, CD4 ve T lenfositlerde etkili olduğu gösterilmiştir (34).

Klorokin aynı zamanda in vitro olarak H1N1 and H3N2 influenza A virüsü (IAV) suşlarının replikasyonunu inhibe ettiği bulunmakla beraber (35), Singapur'da 1516 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada IAV üzerinde etkili olmadığı görülmüştür (36).

SARS-CoV-2 Enfeksiyonu

SARS-CoV-2'nin yol açtığı akut solunum sıkıntısı sendromuna karşı henüz kesin bir tedavi yöntemi bulunamamıştır. Fakat Klorokin/hidroksiklorokin 2002-2003 yıllarında yaşanmış SARS-CoV pandemisine karşı etkili olmasından yola çıkılarak SARS-CoV-2'ye karşı da klinik olarak kullanıma başlanmıştır ve SARS-CoV-2 pandemisinde uygulanan tedavinin en önemli basamağını oluşturmuştur (1). Hidroksiklorokin bu etkiyi oluşturmada birden fazla mekanizmanın rol oynadığı düşünülmektedir. Bunlardan ilki SARS-CoV-2 virüsünün hücredeki reseptörü olan anjiotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE-2) reseptörünün terminal glikolizasyonunu bozarak virüsün konakçı hücreye bağlanmasını engellemesidir. Diğer bir mekanizmanın da endozom ve lizozomların pH'sını artırarak buralarda akümüle olmuş olan SARS-CoV virüsünün füzyonunu ve hücre içinde replikasyonunu önlemesi olduğu düşünülmektedir. Hidroksiklorokin SARS-CoV virüsü üzerindeki etkisinin aynı zamanda immunomodulator etkisi ile de ilişkili olduğu üzerinde durulmaktadır. Antijen sunan hücrelerdeki aktiviteyi baskılayarak antijen işleme ve MHC sınıf II aracılı antijen sunumunu engellediği ve sonuç olarak T hücre aktivasyonunu, yardımcı stimule edici proteinlerin (CD4+ T hücrelerdeki CD154), T ve B hücreleri tarafından üretilen sitokinlerin (IL-1, IL-6 ve TNF) azalttığı ileri sürülmektedir (37,38).

Klorokin ve hidroksiklorokin yapısı ve etki mekanizması, hidroksiklorokin bir terminalindeki ek hidroksi grubu hariç tamamen aynı olduğundan, her ikisi de endosomlar / lizozomlar dahil olmak üzere asidik hücre içi organellerin pH'ını değiştirebilen zayıf bir baz görevi görür. Her ikisinin de SARS-CoV-1 ve SARS-CoV-2'ye karşı etkinliği ile ilgili olumlu sonuçlar gösterilmiştir (39,40,41). Hidroksiklorokin, klorokine benzer şekilde SARS-CoV-2'yi inhibe ettiği ve bir çalışmada hidroksiklorokin in vitro SARS-CoV-2'yi inhibe etmede klorokinden daha güçlü olduğu belirlenmiştir (38,42). Hidroksil molekülünün

eklenmesi ile hidrosiklorokinin kan retinal bariyerine karşı daha az geçirgen hale gelerek retinal pigment hücrelerinden daha hızlı klerense uğradığı ve böylece klorokine kıyasla retina toksisitesi riskinin azaldığı öne sürülmektedir (43).

Klorokin ile yapılan bir in-vitro çalışmada, Vero E6 hücrelerinde SARS-CoV-2 enfeksiyonunda antiviral etkinin yanında aynı zamanda sinerjistik olarak immünmodülatör etkisinin de olduğu kaydedilmiştir. Vero E6 hücrelerinde SARS-CoV-2 'ye karşı klorokin EC50 ve EC90 değerleri sırasıyla 1,13 µM ve 6,90 µM olarak bulunmuş olup bunun 500 mg uygulanan romatoid artritli hastaların plazmasında ulaşılan değerlere karşılık geldiği bildirilmiştir (44).

Klorokin ve hidrosiklorokin Vero hücrelerinde SARS-CoV-2 enfeksiyonunda antiviral etkinliğinin araştırıldığı diğer bir in-vitro çalışmada da hidrosiklorokininin EC50 değeri klorokinin EC50 değerinden daha düşük bulunmuş olup hidrosiklorokin daha potent aktiviteye sahip olduğu, uzun inkübasyon süresi ile ilacın etkinliğinin daha da arttığı belirlenmiştir. Yine aynı çalışmada, fizyolojiye-dayalı farmakokinetik modelleme ile her iki molekülün in vitro verisi entegre edilerek, uygulanan doz ile akciğer dokusundaki ilaç konsantrasyonu arasındaki ilişki çalışılmış ve hidrosiklorokin 400 mg günde iki defa yükleme dozu sonrası 4 gün 200 mg günde iki defa idame dozunun SARS-CoV-2 enfeksiyonunun tedavisinde etkili olacağı önerilmiştir (38).

Çinde klorokin tedavisi ile yürütülen çok merkezli birden fazla klinik çalışmalara katılan 100 hastanın şubat ayına kadar olan verileri yayınlanmış ve klorokin fosfatın kontrole göre pnömoni alevlenmesini baskılamak, akciğer görüntüleme bulgularında düzelmede ve hastalığın süresini kısaltmada daha üstün olduğu bildirilmiştir (45).

Fransa'da yapılan kontrollü bir çalışmada COVID-19 tanılı hastalardan, 20'sine hidrosiklorokin 200 mg günde üç defa tek başına veya azitromisin ile kombine olarak uygulanmış ve tedavi almayan 16 kontrol hastasıyla karşılaştırılmıştır. Hastaların günlük nazofarengal virüs tespiti açısından PCR ile nazofarengal örnekleri çalışılmış ve hidrosiklorokin alan gruptaki hastalarda tedavinin 3-4-5 ve 6. Günlerindeki PCR testleri negatif olma oranı kontrol hastalarından anlamlı olarak farklı bulunmuştur. 6. Günde hidrok-

siklorokin alan hastaların %70'i, kontrol grubundakilerin ise %12,5'i virolojik olarak tedavi edilmiş. Sadece hidrosiklorokin alan 14 hasta ile klorokin ile birlikte azitromisin alan 6 hastanın 3-4-5 ve 6. gün negatif PCR test sonuçları oranları arasında da fark tespit edilmiştir. 6. günde kombine tedavi alan hastaların %100 ünde negatifleşme görülürken, sadece hidrosiklorokin ile tedavi edilen hastalarda oran %57,1 ve kontrol grubunda ise %12,5 olarak bulunmuştur (46).

SARS-CoV-2 ile ileri derecede enfekte hastalarda yüksek sitokin konsantrasyonu tespit edilmiş ve hastalığın ciddiyetinin sitokin fırtınası ile ilişkili olduğunu düşündürmüştür (47). Bu nedenle hidrosiklorokinin direkt antiviral etkinliğinin yanında anti-inflamatuvar etkisi ile sitokin ve özellikle pro-inflamatuvar faktörlerin sentezini baskılayarak da etki göstermesi söz konusudur.

SARS-CoV-2 enfeksiyonunda profilaktik kullanımı ile ilgili klinik çalışmalar başlatılmış olup bu çalışmalar henüz tamamlanmadığından, profilaktik kullanımına ilişkin doz, kullanım sıklığı ve süresi ile ilgili kanıtı dayalı veri henüz bulunmamaktadır. Bu nedenle klorokin/hidrosiklorokin profilaktik kullanımı ile ilgili randomize klinik çalışmalara ihtiyaç vardır (48).

Güvenlilik Profili

Klorokin/hidrosiklorokin, gastrointestinal ve kütanöz reaksiyonlar gibi birtakım ciddi olmayan ve ilaç kesilmesini gerektirmeyen advers etkilerin yanında ciddi olan ve ilaç kesilmesini gerektirebilen retinal, nöromusküler ve kardiyak advers etkilere neden olabileceği bildirilmiştir.

Klorokin ve Hidrosiklorokin advers etkileri benzer olmakla birlikte hidrosiklorokin advers etki insidansı klorokine oranla çok düşük olduğu bilinmektedir (49).

En sık görülen gastrointestinal advers etkiler bulantı, kusma, mide ağrısı, ishal, iştahsızlık ve kilo kaybı olarak kaydedilmiştir. Bu etkiler genellikle tedavinin başlangıç döneminde görülmektedir (13). Hidrosiklorokin'in, klorokin'den daha az gastrointestinal advers etki yapması nedeniyle daha avantajlı olduğu bildirilmiştir (50).

Cilt ile ilgili en sık görülen advers etkiler deri döküntüsü, kaşıntı ve saç dökülmesidir. Yapılan çalışmalarda daha nadir görülen morbiliform döküntüler,

eritroderma, ekfoliyatif dermatit, ürtiker, ekzematöz erüpsiyonlar, ışığa duyarlılık ve eritema annulare centrifugum gibi kütanöz belirtiler de olduğu kaydedilmiştir (51,52).

Klorokin/hidroksiklorokinin geri-dönüşümsüz olarak toksik retinopatiye neden olabileceği kaydedilmiştir ve bu etkinin özellikle yüksek doz ve uzun süreli hidroksiklorokin kullanımında ortaya çıktığı gösterilmiştir. Klorokin türevlerinin melanine, özellikle de gözün pigmentli hücrelerine bağlanmasının retinopati oluşmasında etkili olduğu düşünülmektedir. Genel olarak, tüm hastaların ilacı kullanmaya başlamadan önce ve beşinci yıldan sonra yıllık oftalmolojik muayene yapılması önerilmektedir (53,54).

Hidroksiklorokin kullanan hastalarda kardiyak toksisitenin nadir olduğu bilinmektedir, fakat ortaya çıktığında hayatı tehdit edici olabilmektedir. Konjestif kalp yetmezliği, iletim bozukluğu ve kardiyomiyopati görüldüğu kaydedilmektedir (55). Üçüncü derece atriyoventriküler blok yaygın olarak konjestif kalp yetmezliği klinik bulgulardan yıllar önce görülebilmektedir ve klorokin/hidroksiklorokine bağlı ST-segment depresyonu, T dalga inversiyonu, QT interval uzaması, hasta sinüs sendromu ve malign ventriküler aritmiler olduğu bildirilmektedir (55,56). Periferik nöropati ile ilişkili miyopati nadir görülür ve uzun süreli hidroksiklorokine maruziyet sonrasında görülür (57).

Klorokin/hidroksiklorokin ile QT uzaması ve Torsades de Pointes yapma riski olduğu bilinmektedir. SARS-Cov-2 enfeksiyonunda klorokin/hidroksiklorokin ile birlikte kullanılması önerilen azitromisin kullanımının da QT uzaması ve Torsades de Pointes riski olduğu bildirilmektedir (58,59). Ancak bu ilaçların birlikte kullanımının QT uzamasına aditif veya sinerjistik etki gösterip birleştirilmesini belirlemek amacıyla, Amerika Gıda ve İlaç Dairesi advers olay raporlama sistemindeki (U.S. Food and Drug Administration's Adverse Event Reporting System (FAERS)) dosyaların 1969 yılından itibaren taranması ile ilgili bir çalışma yapılmış ve bu raporların analizine göre; klorokin/hidroksiklorokin tek başına kullanımının QT uzaması ve Torsades de Pointes ile ilgili güvenilirlik sinyali ile ilişkili olmadığı bulunmuştur. Azitromisin tek başına veya klorokin/hidroksiklorokin ile birlikte kullanımı ise potansiyel güvenilirlik sinyali ile ilişkili bulunmuştur. Bu analize göre klorokin/hidroksiklorokin kullanımının bu spesifik ad-

vers etki açısından kısmen güvenli görüldüğu, ancak COVID-19 hastalığında kullanımı ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu bildirilmiştir (60).

Özel Hasta Gruplarında Kullanımı Pediatrik Hastalar

Hidroksiklorokininin farmakokinetiğinin çocuklar da yetişkinlere göre anlamlı farklılık göstermediği kaydedilmiştir (61). Bununla birlikte, yenidoğan ve prematüre bebeklerde hidroksiklorokin metabolizmasından sorumlu olduğu saptanan enzimlerin gelişim sürecinde farklılıklar olduğu da göz önünde bulundurulmalıdır (61, 62). Grondin ve ark. hidroksiklorokin ve klorokin ile tedavi edilen Juvenil İdiopatik Artritli (JİA) çocukların %15-75'inde iyileşme ve %45'inde remisyon olduğunu göstermiştir (63). Ancak kılavuzlarda JİA tedavisinde bu ilaçların başlatılması için net bir öneri yoktur (64). JİA'lı çocuklara hidroksiklorokin uygulamasının doza bağımlı etkilerinin incelendiği bir araştırmada hidroksiklorokine bağlı saç dökülmesi, yorgunluk, EKG değişiklikleri, akomodasyon bozuklukları ve baş dönmesinin görüldüğu, en ciddi yan etkinin ise keratopati olduğu kaydedilmektedir (17). Ayrıca, son çalışmalar hidroksiklorokininin çocuklarda interstisyel akciğer hastalığı için endikasyon-dışı kullanıldığını bildirmektedir (65, 66).

Gebeler

Hamilelik sırasında, yağ kütlesi ve toplam vücut su seviyelerinde artış, ilaçların bağlandığı protein seviyelerinde azalma, ayrıca glomerüler filtrasyonu ve dağılım hacmindeki değişikliklere ve ilaç metabolizmasında önemli olan CYP3A4 ve CYP2D6 enzimlerinin aktivitesinde artış gibi farmakokinetik değişiklikler görülebilmektedir (67). Gebelikteki bu değişikliklerin hidroksiklorokin konsantrasyonlarını değiştirebileceği ve hidroksiklorokin CYP enzimleri ile metabolize olduğu için aktif metabolit seviyelerini artırabileceği bildirilmiştir (68).

Hidroksiklorokin uzun yarılanma ömre sahip olmasından dolayı hamilelik sırasında ilacın kesilmesi fetal maruziyeti önleyememektedir (69). Hidroksiklorokin plasentadan geçtiği ve kordon kanında, maternal kandaki ile hemen hemen aynı konsantrasyonda olduğu kaydedilmektedir (70). Hidroksiklorokin ve klorokin FDA Gebelik Kategorisi C'dir (69).

Avrupa Romatoloji Birliği (European League Against Rheumatism / European Renal Association—European Dialysis and Transplant Association - EULAR / ERA-EDTA), raporunda antiromatizmal olarak kullanılan hidrosiklorokininin konjenital malformasyon riskini arttırmadığı ve gebe kadınlarda hastalık alevlenmesi durumunda ya da remisyonun idamesi için devam edilmesi önerilmiştir (71). Hidrosiklorokin, lupus ile komplike olan gebelikler için de uygun olduğu belirtilmektedir. (72, 73). İntrauterin dönemde hidrosiklorokine maruziyet sonrası yenidoğanlarda herhangi bir önemli retina toksisitesi riski olmadığı gösterilmiştir (74). Hidrosiklorokin, gebelikte kötü seyreden malaryanın gebeliğe çok daha fazla zarar vereceğinden dolayı endemik bölgelere seyahat etmesi zorunlu gebelerde malarya profilaksisinde de önerilmektedir (75).

COVID-19 tanılı gebe hastalar hidrosiklorokin kullanımı ile deneyimler henüz kısıtlı sayıdadır. Breslin ve ark. tarafından bildirilen iki COVID-19 pozitif gebe vakada 1 gün 600 mg BID hidrosiklorokin, sonrasında 4 gün boyunca günlük 400 mg tedavi uygulanmıştır. Hastalardan birinde solunum sıkıntısı düzelip yoğun bakım sonrasında 8 saat sonra ekstübe edilerek doğum sonrası 4. günde hasta takip edilmek üzere taburcu edilmiştir. Diğer vakada aynı dozda hidrosiklorokin ile birlikte azitromisin ve seftriakson tedavisi başlanmıştır. Solunum sıkıntısının düzelmesinin ardından hastada ciddi hipertansiyon geliştiği için yoğun bakımda tedavi edilen hastada doğum sonrası akut böbrek hasarı geliştiği bildirilmiştir. Her iki hastada neonatal COVID-19 testinin negatif olduğu bildirilmiştir (76).

Klorokin ve metabolitleri plasentayı geçse de gebeliğin tüm trimesterlerinde yapılan güvenilirlik çalışmalarında olumsuz perinatal sonuçlara rastlanmamıştır. Ancak klorokinin dağılım hacmi geniş olduğundan (77), gebelerde daha düşük plazma ilaç konsantrasyonuna olabileceği gözönüne alınarak COVID-19 hastalarında daha yüksek doza ihtiyaç olabileceği düşünülmelidir (günde iki defa en az 500 mg) (13). Bununla birlikte, yüksek doz klorokine bağlı olarak, gravid uterus tarafından supine aortokaval kompresyona bağlı hemodinamik değişiklikleri artırabilecek sistolik hipotansiyon gelişmesi ihtimali de bulunmaktadır (78).

Şu anda yürütülen birçok çalışmada hidrosikloro-

kin tedavi edici veya profilaktik etkisi araştırılmakta, ancak bu çalışmalara gebe veya laktasyonda olan hastalar dahil edilmediğinden COVID-19 tanılı gebelerde hidrosiklorokin kullanımının güvenliliği ile ilgili yeterli bilgi bulunmamaktadır.

Laktasyon Dönemi

Hidrosiklorokin, uzun bir yarılanma ömrüne sahip zayıf bir baz olduğundan minimal olarak anne sütüne geçmektedir (79). Cissko H ve arkadaşları günlük 400 mg veya 200 mg hidrosiklorokin alan kadınlardan aldıkları süt örneklerinde yaptıkları ölçümlerde bebeğin günde 1 mg hidrosiklorokin ve 0,066 mg desetiloklorokine maruz kalabileceğini bildirmişlerdir (80).

Laktasyonda olan 33 kadında yapılan bir çalışmada anne sütündeki hidrosiklorokin konsantrasyonları ölçülmüştür. En az bir yıldır çeşitli bağ dokusu hastaları nedeniyle 200 mg hidrosiklorokin sülfat günde bir defa veya günde iki defa kullanan annelerin bebeklerinde tahmini günlük doz günlük 400 mg dozu için 0,2 mg/kg, daha düşük dozlar için 0,1 mg/kg olarak bildirilmiştir. Ortalama rölatif bebek dozunun (RBD), kiloya göre ayarlanmış anne dozunun %1,9 ile %3,2 kiloya göre bebek dozuna karşılık geldiği belirlenmiştir. Günde iki defa 200 mg alan bir kadında (RBD) %9,8 olduğu belirlenmiş ve emzirmenin sonlandırıldığı bildirilmiştir (81).

Yapılan çalışmalarda hidrosiklorokin kullanan kadınların bebeklerinde görsel, işitme kusuru, retina, motor, büyüme anormallikleri gösterilmemiştir (81,82,83).

Bebeklerin hidrosiklorokin etkilerine aşırı duyarlılığı nedeniyle, emziren kadınlara uygulanırken dikkatli kullanılması gerektiği belirtilmektedir (13).

Geriatrik Hastalar

Yaşlılarda antimalaryaların kullanımı ile ilgili spesifik bir çalışma mevcut olmadığından doz önerileri genel popülasyondakiyle aynıdır (84). Ancak yaşlı hastalar mevcut oküler hastalık için başlangıçta taranmalıdır. Yakın tarihli bir çalışmada, yaşlılarda hidrosiklorokin kullanımından sonra üç psikoz vakası bildirilmiştir (85). Olumsuz olaylar için hem çoklu ilaç kullanımı hem de predispozan risk faktörleri, özellikle komorbidite ve risk faktörlerinin yüksek prevalansına sahip gibi görünen romatizmal hastalıklardan etkilenen yaş-

lılarda oldukça yaygın olduğu bildirilmektedir (86). Belirtilen risklere rağmen, hidroksiklorokin tedavisi ile ilişkili eklem ağrısını ve fonksiyonunu iyileştirmedeki klinik yararı göz önüne alındığında ilaç tedavisine devam edilmesi önerilmektedir (85).

Karaciğer ve Böbrek Yetmezliği Olan Hastalar

Hidroksiklorokin, hepatik hastalığı, alkolizm öyküsü olan veya bilinen hepatotoksik ilaçlarla birlikte kullanımında dikkatli olunmalıdır. Bununla birlikte, karaciğer yetmezliği olan hastalar için spesifik bir dozaj ayarlama kılavuzu mevcut değildir (13). Hidroksiklorokin kullanıldıktan sonra ortaya çıkan hepatit vaka raporları bildirilmiştir (87, 88).

Böbrek yetmezliği olan hastalarda metabolit birikiminin meydana geldiği kanıtlanmadıkça, bu hastalarda hidroksiklorokin dozunda azaltma gerekli görülmemiştir. Sistemik lupus eritematozuslu hastalar için önemli bir tedavi olduğundan ve bu tür hastaların genellikle hastalıklarında böbrek tutulumu olduğu için de önemlidir (89).

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, romatoid artrit nedeniyle hidroksiklorokin kullanan hastaların, kullanmayan vakalara kıyasla kronik böbrek hastalığı gelişme riskinin daha düşük olduğu bulunmuştur (90).

Ayrıca, optimize edilmiş Renin-Anjiotensin-Aldosteron Sistemi inhibisyonuna ek olarak hidroksiklorokin, 6 ay boyunca IgA nefriti hastalarında advers olay kanıtı olmadan proteinüriyi önemli ölçüde azaltmıştır. Yazarlar, bu bulguların daha geniş tedavii çalışmalarıyla desteklenmesi gerektirdiğini belirtmişlerdir (91).

İlaç-İlaç Etkileşimleri

Potansiyel ilaç-ilaç etkileşimlerinin vurgulanmasının, hekimlerin hasta güvenliği konusundaki farkındalığının artırılması ve klinik olarak önemli istenmeyen ilaç reaksiyonlarının önlenmesi açısından faydalı bir yaklaşım olduğu bilinmektedir (92).

Klorokin ve hidroksiklorokin CYP enziminin substratları olmalarından dolayı bu enzimlerle metabolize olan ilaçlarla etkileşime girme potansiyeline sahiptir. Her iki ajan da CYP2D6 için substrat olmanın yanında bu enzimin kompetitif inhibitörüdürler ve metabolizması CYP2D6'ya bağımlı diğer ilaçları etkileme potansiyelleri yüksektir (93). Aminokinolinler, beta

blokerlerin (atenolol, karteolol (Ofthalmik), levobunolol, metipranolol, nadolol ve sotalol hariç) metabolizmasını azaltabileceğinden birlikte kullanılmalarında tedavi izlenmelidir. Yapılan bir çalışmada hidroksiklorokininin CYP2D6 ile metabolize olan metoprolol plazma seviyeleri ve biyoyararlanımını artırdığı fakat aynı enzimle metabolize olan dekstrometorfan üzerinde ise bir etki yapmadığı kaydedilmiştir (94).

İki vaka raporunda sabit digoksin tedavisi alan hastanın hidroksiklorokin tedavisi sırasında ve hidroksiklorokin tedavisinin kesilmesinden 1-2 ay sonrasında serum digoksin konsantrasyonlarının 3-4 kat daha yüksek olduğu kaydedilmiştir. Bu etkinin mekanizması tam olarak açıklanamamakla birlikte digoksinin p-glikoprotein aracılığı ile taşınmasının inhibe edilmesiyle ilişkili olabileceği belirtilmiştir (95,96). Digoksin ve hidroksiklorokini eş zamanlı alan hastaların digoksin düzeylerinin yakından izlenmesi gerekmektedir (97).

Hem klorokin hem de hidroksiklorokin QT aralığını uzatmaktadır (12,58,59). Bu nedenle QT uzaması yapan ilaçlarla (dekspropoksifen, amitriptilin, azitromisin, essitalopram, flurfenazin, haloperidol, ketiapin, klaritromisin, klorpromazin, klozapin, levofloksasin, lityum, lopinavir, ritonavir, moksifloksasin, ondansetron, granisetron, domperidon, propofol, risperidon, salmeterol, sevofluran, sülpirid) birlikte kullanımları ventriküler aritmiere neden olabilmektedir.

Selektif östrojen reseptör modülatörü tamoksifenin hidroksiklorokin ile birlikte kullanımının retinal epitelial hücrelerde lizozomal enzimlerin sinerjistik inhibisyonu nedeniyle gözde retinal toksisiteye neden olabileceği kaydedilmiştir. Sonuç olarak, tamoksifenin her iki ajanla kombine kullanımını 6 aydan fazla olmaması önerilmektedir (98).

Klorokin/hidroksiklorokin biyoyararlanımı bazı ilaçlar tarafından etkilenebilmektedir. Mide pH'sını artıran anti-asitlerin her iki ajanın absorpsiyon ve biyoyararlanımını etkileyebileceğinden, anti-asid alımından 4 saat sonra alınması tavsiye edilmektedir (99). Sistemik lupus eritematozis hastaları ile yapılan bir çalışmada ise proton pompası inhibitörleri alan hastalar ile almayan hastalar arasında hidroksiklorokin plazma konsantrasyonlarının değişmediği kaydedilmiştir (100).

Klorokin ile birlikte kullanıldığında ampisilin veya

bakampisilin serum konsantrasyonları düşebileceğinden, iki ilaç arasında 2 saat süre ile uygulanması önerilmektedir.

Klorokin dapsone bağlı advers/toksik etkileri artırabileceği, tüm antimalaryallerle birlikte dapsone kullanımında hemolitik reaksiyon riskinin artabileceği bilinmektedir.

SONUÇ

Sonuç olarak, çok eskiden beri kullanılan, düşük maliyeti ve kolay ulaşılabilir olması gibi avantajları olan klorokin/hidroksiklorokin, çeşitli hastalıklarda etkinliği klinik olarak da gösterilmiş olup COVID-19 hastalığındaki etkililiği ve güvenliliği ile ilgili daha fazla klinik çalışmalara ihtiyaç olduğu sonucuna varılmıştır.

Finansal Kaynak: Bu makale ile ilgili herhangi bir finansal kaynaktan yararlanılmamıştır.

Çıkar Çatışması: Bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü COVID-19(SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Rehberi. Bilim Kurulu Çalışması. Ankara; 14 Nisan 2020. https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/COVID-19_Rehberi.pdf
2. Zhou P, Yang XL, Wang XG et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270–73.
3. Wallace DJ. The history of antimalarials. *Lupus*. 1996;5(1):2–3.
4. Mates M, Nesher G, Zevin S. Quinines—past and present. *Harefuah*. 2007;146(7): 560–62.
5. Shippey EA, Wagler VD, Collamer AN. Hydroxychloroquine: An old drug with new relevance. *Cleve Clin J Med*. 2018;85(6):459–67.
6. Stoughton RB. Treatment of chronic lupus erythematosus with atabrine and chloroquine. *Ill Med J*. 1955;107(6):299–2.
7. Ducharme, J., Farinotti, R. Clinical Pharmacokinetics and Metabolism of Chloroquine. *Clin-Pharmacokinetics* 1996;31:257–74. [https://doi.org/10.2165/00003088-](https://doi.org/10.2165/00003088-199631040-00003)

- 199631040-00003
8. Rand JH, Wu XX, Quinn AS et al. Hydroxychloroquine directly reduces the binding of antiphospholipid antibody-beta2-glycoprotein I complexes to phospholipid bilayers. *Blood*. 2008;112(5):1687–95.
9. McChesney EW. Animal toxicity and pharmacokinetics of hydroxychloroquine sulfate. *Am J Med*. 1983;75(1A):11–18.
10. Browning DJ. Pharmacology of Chloroquine and Hydroxychloroquine. In: *Hydroxychloroquine and Chloroquine Retinopathy*. New York:Springer, 2014; p. 35–63.
11. Tett SE, Cutler D J, Day RO et al. Bioavailability of hydroxychloroquine tablets in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 1989;27(6):771–79.
12. Gustafsson LL, Walker D, Alván G et al. Disposition of chloroquine in man after single intravenous and oral doses. *Br J Clin Pharmacol*. 1983;15(4):471–79.
13. FDA Approved Drug Products: Hydroxychloroquine Oral Tablet https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/009768Orig1s051lbl.pdf
14. Collins KP, Jackson KM, Gustafson DL. Hydroxychloroquine: A Physiologically-Based Pharmacokinetic Model in the Context of Cancer-Related Autophagy Modulation. *J Pharmacol Exp Ther*. 2018;365(3):447–59.
15. Munster T, Gibbs JP, Shen D et al. Hydroxychloroquine concentration-response relationships in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2002;46(6):1460–69.
16. Popert AJ. Chloroquine: a review. *Rheumatol Rehabil*. 1976;15(3):235–38.
17. Laaksonen AL, Koskiahde V, Juva K. Dosage of anti-malarial drugs for children with juvenile rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. A clinical study with determination of serum concentrations of chloroquine and hydroxychloroquine. *Scand J Rheumatol*. 1974;3(2):103–8.
18. Furst DE, Pharmacokinetics of hydroxychloroquine and chloroquine during treatment of rheumatic diseases. *Lupus*. 1996; 5(1):11–15.
19. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Hulot JS et al. Low blood concentration of hydroxychloroquine is a marker for and predictor of disease exacerbations in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2006;54(10):3284–90.
20. Inglot AD. Comparison of the antiviral activity in vitro of some non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Gen Virol*. 1969;4(2):203–14.
21. Shimizu Y, Yamamoto S, Homma M et al. Effect of chlo-

- roquine on the growth of animal viruses. *Arch Gesamte Virusforsch.* 1972;36(1):93-4.
22. Schlesinger PH, Krogstad DJ, Herwaldt BL. Antimalarial agents: mechanisms of action. *Antimicrob Agents Chemother.* 1988;32(6):793-8. doi: 10.1128/aac.32.6.793 .
 23. Ben-Zvi I, Kivity S, Langevitz P et al. Hydroxychloroquine: from malaria to autoimmunity. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2012;42(2):145-53.
 24. Plantone D, Koudriavtseva T. Current and Future Use of Chloroquine and Hydroxychloroquine in Infectious, Immune, Neoplastic, and Neurological Diseases: A Mini-Review. *Clin Drug Investig.* 2018;38(8):653-71.
 25. Mauthe M, Orhon I, Rocchi C et al. Chloroquine inhibits autophagic flux by decreasing autophagosome-lysosome fusion. *Autophagy.* 2018;14(8):1435-55.
 26. Wu SF, Chang CB, Hsu JM et al. Hydroxychloroquine inhibits CD154 expression in CD4(+) T lymphocytes of systemic lupus erythematosus through NFAT, but not STAT5, signaling. *Arthritis Res Ther.* 2017;19(1),183.
 27. Rempenault C, Combe B, Barnetche T et al. Metabolic and cardiovascular benefits of hydroxychloroquine in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(1):98-103.
 28. Al-Bari MA. Chloroquine analogues in drug discovery: New directions of uses, mechanisms of actions and toxic manifestations from malaria to multifarious diseases. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70:1608-21.
 29. Khan M, Santhosh SR, Tiwari M, Lakshmana Rao PV, Parida M. Assessment of in vitro prophylactic and therapeutic efficacy of chloroquine against Chikungunya virus in vero cells. *J Med Virol.* 2010;82:817-24.
 30. Delvecchio R, Higa LM, Pezzuto P et al. Chloroquine, an Endocytosis Blocking Agent, Inhibits Zika Virus Infection in Different Cell Models. *Viruses.* 2016;29;8(12): pii: E322.
 31. Dowall SD, Bosworth A, Watson R et al. Chloroquine inhibited Ebola virus replication in vitro but failed to protect against infection and disease in the in vivo guinea pig model. *J Gen Virol.* 2015;96:3484-92.
 32. Mizui T, Yamashina S, Tanida I et al. Inhibition of hepatitis C virus replication by chloroquine targeting virus-associated autophagy. *J Gastroenterol.* 2010;45:195-3.
 33. Tsai WP, Nara PL, Kung HF, Oroszlan S. Inhibition of human immunodeficiency virus infectivity by chloroquine. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 1990;6:481-89.
 34. Naarding MA, Baan E, Pollakis G, Paxton WAE. Effect of chloroquine on reducing HIV-1 replication in vitro and the DC-SIGN mediated transfer of virus to CD4+ T-lymphocytes. *Retrovirology.* 2007;4:6.
 35. Ooi EE, Chew JS, Loh JP, Chua RC. In vitro inhibition of human influenza A virus replication by chloroquine. *Virol J.* 2006;3:39.
 36. Paton NI, Lee L, Xu Y et al. Chloroquine for influenza prevention: A randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2011;11:677-83.
 37. Zhou D, Dai SM, Tong Q. COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. *J Antimicrob Chemother.* 2020;pii:dkaa114. doi: 10.1093/jac/dkaa114.
 38. Yao X, Ye F, Zhang M et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis.* 2020;PMID:32150618.
 39. Biot C, Daher W, Chavain N, Fandeur T, Khalife J, Dive D. Design and synthesis of hydroxyferroquine derivatives with antimalarial and antiviral activities. *J Med Chem.* 2006;49:2845-49.
 40. Colson P, Rolain JM, Raoult D. Chloroquine for the 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2. *Int J Antimicrob Agents.* 2020:105923. doi:10.1016/j.ijantimicag.
 41. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, Erickson BR, Rollin PE, Ksiazek TG. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virol J.* 2005;2:69.
 42. Liu J, Cao R, Xu M, Wang X, Zhang H, Hu H. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov.* 2020;6:16.
 43. Marmor MF, Kellner U, Lai TY, Melles RB, Mieler WF. American Academy of Ophthalmology. Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016 Revision) *Ophthalmology.* 2016;123(6):1386-94
 44. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020;30(3):269-271. doi:10.1038/s41422-020-0282-0.
 45. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends.* 2020;14(1):72-73. doi: 10.5582/bst.2020.01047.
 46. Gautret P, Lagier JC, Parola P et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label nonrandomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;20:105949. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
 47. Huang C, Wang Y, Li X et al. Clinical features of patients

- infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-6.
48. Shah S, Das S, Jain A, Misra DP, Negi VS. A systematic review of the prophylactic role of chloroquine and hydroxychloroquine in coronavirus disease-19 (COVID-19). *Int J Rheum Dis*. 2020;00:1-7. [ht tp s://doi.org/10.1111/1756-185X.138427](https://doi.org/10.1111/1756-185X.138427)
 49. Scherbel AL, Schuter SL, Harrison JW. Comparison of effects of two antimalarial agents, hydroxychloroquine sulfate and chloroquine phosphate, in patients with rheumatoid arthritis. *Cleve Clin Q* 1957;98-4.
 50. Tett S, Cutler D, Day R. Antimalarials in rheumatic diseases. *Baillieres Clin Rheumatol*. 1990;4(3):467-89.
 51. Van Beek MJ, Piette WW. Antimalarials. *Dermatol Clin*. 2001;19:147-60.
 52. Kalia S, Dutz JP. New concepts in antimalarial use and mode of action in dermatology. *Dermatol Ther*. 2007;20:160-74.
 53. Marmor MF, Kellner U, Lai TY, Lyons JS, Mieler WF; American Academy of Ophthalmology. Revised recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. *Ophthalmology*. 2011;118(2):415-22.
 54. Melles RB, Marmor MF. The risk of toxic retinopathy in patients on long-term hydroxychloroquine therapy. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132:1453-60.
 55. Tonnesmann E, Kandolf R, Lewalter T. Chloroquine cardiomyopathy—a review of the literature. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2013;35:434-42.
 56. Naqvi TZ, Luthringer D, Marchevsky A, Saouf R, Gul K, Buchbinder NA. Chloroquine-induced cardiomyopathy-echocardiographic features. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18:383-7.
 57. Stein M, Bell MJ, Ang LC. Hydroxychloroquine neurotoxicity. *J Rheumatol*. 2000;27:2927-31.
 58. Teng C, Walter EA, Gaspar DKS, Obodozie-Ofoegbu OO, Frei CR. Torsades de pointes and QT prolongation Associations with Antibiotics: a Pharmacovigilance Study of the FDA Adverse Event Reporting System. *Int J Med Sci*. 2019;16(7):1018-22.
 59. Chen CY, Wang FL, Lin CC. Chronic hydroxychloroquine use associated with QT prolongation and refractory ventricular arrhythmia. *Clin Toxicol (Phila)* 2006;44(2):173-75
 60. Sarayani A, Cicali B, Henriksen CH, Brown JD. Safety signals for QT prolongation or Torsades de Pointes associated with azithromycin with or without chloroquine or hydroxychloroquine. *Res Social Adm Pharm*. 2020;S1551-7411(20)30391-0. [doi:10.1016/j.sapharm.2020;04.016](https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2020;04.016)
 61. White NJ, Miller KD, Churchill FC et al. Chloroquine treatment of severe malaria in children. Pharmacokinetics, toxicity, and new dosage recommendations. *N Engl J Med*. 1988;319:1493- 500.
 62. Schrezenmeier E, Dörner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(3):155-66.
 63. Grondin C, Malleson P, Petty RE. Slow-actingantirheumaticdrugs in chronic arthritis of childhood. *Semin Arthritis Rheum*. 1988;18:38-47.
 64. Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, et al. American College of Rheumatology Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Initiation and Safety Monitoring of Therapeutic Agents for the Treatment of Arthritis and Systemic Features. *Arthritis Care Res*. 2011;63:465-82.
 65. Braun S, Ferner M, Kronfeld K, Griese M. Hydroxychloroquine in children with interstitial (diffuse parenchymal) lung diseases. *Pediatr Pulmonol*. 2015;50(4):410-19.
 66. Clement A, Nathan N, Epaud R, Fauroux B, Corvol H. Interstitial lung diseases in children. *Orphanet J Rare Dis*. 2010;5:22.
 67. Ke AB, Rostami-Hodjegan A, Zhao P, Unadkat JD. Pharmacometrics in pregnancy: an unmet need. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2014;54:53-69.
 68. Rainsford KD, Parke AL, Clifford-Rashotte M, Kean WF. Therapy and pharmacological properties of hydroxychloroquine and chloroquine in treatment of systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and related diseases. *Inflammopharmacology*. 2015;23:231-69.
 69. Janssen N, and Genta M. The effects of immunosuppressive and anti-inflammatory medications on fertility, pregnancy and lactation. *Arch Intern Med*. 2000; 160:610-19.
 70. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Aymard G et al. Evidence of transplacental passage of hydroxychloroquine in humans. *Arthritis Rheum* 2002;46:1123-4.
 71. Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheumatol Dis*. 2012;71:1771-82.
 72. Bertsias G, Ioannidis JPA, Boletis J, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a task force of the EULAR standing committee for international clinical studies including therapeutics. *Ann Rheum Dis* 2008;67:195-205.

73. Levy RA, Vilela VS, Cataldo MJ, et al. Hydroxychloroquine (HCQ) in lupus pregnancy: doubleblind and placebo-controlled study. *Lupus* 2001;10:401-4.
74. Tarfaoui N, Autret-Leca E, Mazjoub S et al. Hydroxychloroquine during pregnancy: a review of retinal toxicity in the newborns. *Therapie* 2013;68:43-7.
75. Centers for Disease Control and Prevention. CDC Yellow Book 2020: Health Information for International Travel. New York: Oxford University Press;2019.
76. Breslin N, Baptiste C, Miller R et al. COVID-19 in pregnancy: early lessons, *Am J Obstet Gynecol MFM* 2020 doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100111>
77. Karunajeewa HA, Salman S, Mueller I et al. Pharmacokinetics of chloroquine and monodesethylchloroquine in pregnancy. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:1186-92.
78. Dashraath P, Wong JLJ, Lim MXK et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2020 Mar 23 pii: S0002-9378(20)30343-4. doi: 10.1016/j.ajog.2020.03.021.
79. Akintonwa A, Gbajumo SA, Mabadeje AFB. Placental and mild transfer of chloroquine in humans. *Ther Drug Monit*.1988;10:147-9.
80. Cissoko H, Rouger J, Zahr N et al. Breast milk concentrations of hydroxychloroquine. *Fundam Clin Pharmacol*. 2010;24 (1):420.
81. Peng W, Liu R, Zhang L et al. Breast milk concentration of hydroxychloroquine in Chinese lactating women with connective tissue diseases. *Eur J Clin Pharmacol*. 2019;75:1547-53.
82. Tincani A, Faden D, Lojaco A, et al. Hydroxychloroquine in pregnant patients with rheumatic disease. *Arthritis Rheum*. 2001;44 Supplement S9:S397. Abstract 2065
83. Motta M, Tincani A, Faden Dö et al. Follow-up of infants exposed to hydroxychloroquine given to mothers during pregnancy and lactation. *J Perinatol*. 2005;25:86-9.
84. Firestein GF, Budd R. Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology E-Book. Saintt Louis: Elsevier; 2016.
85. Mascolo A, Berrino, PM, Gareri P et al. Neuropsychiatric clinical manifestations in elderly. patients treated with hydroxychloroquine: a review article. *Inflammoparmacol*. 2018;26: 1141-9.
86. Choi IA, Park SH, Cha HS et al. Prevalence of comorbidities and evaluation of their monitoring in Korean patients with rheumatoid arthritis: comparison with the results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Int J Rheum Dis*. 2018;21(7):1414-22.
87. Abdel Galil SM. Hydroxychloroquine-induced toxic hepatitis in a patient with systemic lupus erythematosus: a case report. *Lupus*. 2015;24(6):638-40.
88. Giner Galvañ V, Oltra MR, Rueda D, Esteban MJ, Redón J. Severe acute hepatitis related to hydroxychloroquine in a woman with mixed connective tissue disease. *Clin Rheumatol*. 2007;26(6):971-2.
89. Tett SE. Clinical Pharmacokinetics of Slow-Acting Antirheumatic Drugs. *Clin Pharmacokinet*. 1993;25(5):392-407.
90. Wu CL, Chang CC, Kor CT et al. Hydroxychloroquine Use and Risk of CKD in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13(5):702-9.
91. Liu LJ, Yang YZ, Shi SF et al. Effects of Hydroxychloroquine on Proteinuria in IgA Nephropathy: A Randomized Controlled Trial. *Am J Kidney Dis*. 2019;74(1):15-22.
92. Bebitoğlu BT, Oğuz E, Nuhuğlu Ç et al. Evaluation of potential drug-drug interactions in a pediatric population. *Turk Pediatri Ars*. 2020;9:55(1):30-8.
93. Masimirembwa CM, Hasler JA, Johansson I. Inhibitory effects of antiparasitic drugs on cytochrome P450 2D6. *Eur J Clin Pharmacol* 1995;48:35-8.
94. Somer Somer M, Kallio J, Pesonen U, Pyykkö K, Huupponen R, Scheinin M. Influence of hydroxychloroquine on the bioavailability of oral metoprolol. *Br. J.Clin.Pharmacol*. 2000;49:549-54.
95. Leden I. Digoxin-Hydroxychloroquine Interaction. *Acta Med Scand*. 1982;211:411-2.
96. Tiberghien F, Loor F. Ranking of P-glycoprotein substrates and inhibitors by a calcein-AM fluorometry screening assay. *Anticancer Drugs*. 1996;7(5): 568-78.
97. Currie GM, Wheat JM, Kiat H. Pharmacokinetic considerations for digoxin in older people. *Open Cardiovasc Med J*. 2011;5:130-5.
98. Toimela T, Tahti H, Salminen L. Retinal pigmentepithelium cell culture as a model for evaluation of the toxicity of tamoxifen and chloroquine. *Ophthalmic Res*. 1995;27:150-53.
99. Namazi MR. The potential negative impact of proton pump inhibitors on the immunopharmacologic effects of chloroquine and hydroxychloroquine. *Lupus* 2009;18: 104-5.
100. Jallouli M, Galicier L, Zahr N et al. Determinants of hydroxychloroquine blood concentration variations in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(8):2176-84. doi: 10.1002/art.39194.

Koronavirüs Anksiyete Ölçeği Kısa Formu: Türkçe Geçerlik ve Güvenirlik Çalışması

Coronavirus Anxiety Scale Short Form:
Turkish Validity and Reliability Study

Öz

Amaç: Bu çalışmada Lee (2020) tarafından COVID-19 kriziyle ilişkili olası disfonksiyonel anksiyete vakalarını tanımlamak için geliştirilen, Koronavirüs Anksiyete Ölçeği (KAÖ)'nin, Türkçe geçerlik ve güvenilirlik analizlerini gerçekleştirmek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Ölçeğin geçerlik çalışmaları için açıklayıcı ve doğrulayıcı faktör analizleri, güvenilirlik çalışmaları için ise iç tutarlılık analizleri yapılmıştır.

Bulgular: Elde edilen bulgulara göre, geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılan KAÖ tek boyutlu ve beş sorudan oluşan orijinal ölçek ile aynı özellikler göstermektedir. İstatistiksel analiz sonucunda 5 soru ve tek boyuttan ölçeğin Cronbach Alfa güvenilirlik katsayısı 0,832 olarak hesaplanmıştır. Tek faktörden ve 5 maddeden oluşan ölçeğin maddelerine ilişkin faktör yükleri 0,625 ve 0,784 arasında değişmektedir.

Tartışma ve Sonuç: Gerçekleştirilen bu çalışma ile literatüre geçerli ve güvenilir bir KAÖ kazandırıldığı düşünülmektedir. Bu çalışma koronavirüsün yarattığı anksiyetin ölçülmesinde ve toplum ruh sağlığının geliştirilmesinde gelecekteki araştırmalara referans olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Sözcükler: Koronavirüs; Anksiyete; Geçerlik; Güvenirlik.

Abstract

Aim: In this study, it was aimed to carry out the Turkish validity and reliability analyzes of the Coronavirus Anxiety Scale (CAS) developed by Lee (2020) to identify possible causes of dysfunctional anxiety associated with the COVID-19 crisis.

Materials and Methods: Explanatory and confirmatory factor analysis was performed for validity studies of the scale, and internal consistency analyzes were performed for reliability studies.

Results: Based on the findings obtained, the validity and reliability study of the CAS has the same features as the one-dimensional and five-items original scale. As a result of the analysis, the Cronbach Alpha reliability coefficient of the scale with 5 items and one dimension was calculated as 0.832. Factor loadings on the items of the scale consisting of one factor and 5 items vary between 0.625 and 0.784

Discussion and Conclusion: With this study, it is thought that a valid and reliable CAS is provided to the literature. This study is thought to be a reference for future research in measuring anxiety caused by a coronavirus and improving community mental health.

Keywords: Coronavirus; Anxiety; Validity; Reliability.

İsmail Biçer¹, Cuma Çakmak²,
Halil Demir³, Mehmet Emin Kurt⁴

¹ Tıbbi Dokümantasyon ve Sekreterlik Programı/MYO/İstanbul Arel Üniversitesi.

² Sağlık Yönetimi Bölümü/İİBF/Hacettepe Üniversitesi

³ Tıbbi Dokümantasyon ve Sekreterlik Programı/SHMYO/İstanbul Rumeli Üniversitesi.

⁴ Sağlık Yönetimi Bölümü/İİBF/Dicle Üniversitesi

Geliş/Received : 07.05.2020

Kabul/Accepted : 21.05.2020

DOI: 10.21673/anadoluklin.731092

Yazışma yazarı/Corresponding author

İsmail Biçer

İstanbul Arel Üniversitesi, Sefaköy

Kampüsü, İstanbul

E-posta: ismailbicer@gmail.com

ORCID

İsmail Biçer: 0000-0003-1878-0546

Cuma Çakmak: 0000-0002-4409-9669

Halil Demir: 0000-0001-9374-9739

Mehmet Emin Kurt: 0000-0002-7181-8681

GİRİŞ

Çin'in Hubei bölgesinin başkenti Wuhan'da ilk tespit edilen virüs, tespit edildiği günden bu yana dünya çapında yayıldı ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından küresel bir salgın olarak ilan edildi. COVID-19 adı verilen koronavirüs hastalığı, yeni keşfedilen bir bulaşıcı hastalık türüdür. Etiyolojisi tam olarak bilinmeyen bir grup viral pnömoni hastalarının incelenmesi sonucunda Çin'de keşfedilmemiş bir koronavirüs ile karşılaşıldığı 31 Aralık 2019'da bildirilmiştir (1). Bu yeni koronavirüs (COVID-19) hızla dünyaya yayılmıştır ve 16 Mayıs 2020 itibarıyla 213 ülkede küresel olarak, DSÖ'ye bildirilen 302.059 ölüm de dâhil olmak üzere 4.425.485 onaylanmış COVID-19 vakası kaydedilmiştir (2). Koronavirüs, soğuk algınlığından Orta Doğu Solunum Sendromu (MERS-CoV) ve Şiddetli Akut Solunum Sendromu (SARS) olarak bilinen çeşitli hastalıklara neden olabilen geniş bir ailedir. Bununla birlikte, Çin'de ortaya çıkan COVID-19'un SARS ile benzer olduğu varsayılrsa da, yapılan genetik analiz sonucunda SARS-COV'dan büyük ölçüde farklı olduğu bulunmuştur (3).

Bu salgının küresel ruh sağlığı üzerindeki etkisi kaydedilmemiş ve ölçülmemiş olsa bile, benzer bilgiler koronavirüs enfeksiyonları ile önceki deneyimlerden elde edilebilir (4). Bu salgın anksiyete, depresyon ve stres dâhil olmak üzere psikolojik sorunların arttığını belirtmektedir (5). Anksiyete, kişinin bir problemle başa çıkamama konusundaki aşırı uyarılmasını ifade ederken, depresyon bir problem karşısında daha az uyarılmayı veya hayal kırıklığını ifade eder (6). Böyle durumlarda, hastalar ve birinci basamak sağlık çalışanları koronavirüsün duygusal etkisine karşı savunmasız durumdadır (7;8-9). COVID-19 salgını, insanların fiziksel sağlığı ve yaşamları için ciddi tehditlere neden olmuştur. Ayrıca panik bozukluğu, anksiyete ve depresyon gibi çok çeşitli psikolojik sorunları da tetiklemiştir. Küresel salgın hakkında çok sayıda araştırma yapılmakla birlikte COVID-19'un neden olduğu anksiyete üzerine yapılmış çalışma sayısı sınırlıdır. Türkçe literatürde COVID-19'un insanlarda neden olduğu kaygıyı ölçecek geçerli ve güvenilir bir ölçe-

ğin olmaması ulusal literatürde olan boşluğu doldurması açısından bu çalışmanın önemli olduğunu göstermektedir. Bu çalışmada, KAÖ'nün Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılarak ulusal literatüre geçerli ve güvenilir bir ölçek kazandırmak amaçlanmıştır.

Psikolojik Etki Kaynakları

Medya

Wuhan'da insanlar arasında yeni bir koronavirüs enfeksiyonu (COVID-19) başladıktan sonra, küresel anlamda zihinsel sağlık problemleri üzerinde birçok yeni bilgi ortaya çıkmış ve beraberinde endişenin ve stresin artmasına sebep olmuştur. Küresel medya, yerel ve uluslararası sağlık kuruluşları, epidemiyologlar, virologlar ve kanaat önderleri COVID-19'un yayılımı ve yarattığı ölümler hakkında bilgiler vermekte, öneriler sunmakta ve güncellemeler yapmaktadır. Bununla birlikte COVID-19'un küresel ruh sağlığı üzerindeki etkileri şimdilik ihmal edilmektedir (4). Prospektif çalışmalar, tehdit edici bir olayın ve sonrasında olaya verilen stres tepkilerinin zamanla fiziksel ve zihinsel sağlık sorunları ile ilişkili olduğunu göstermiştir (10). COVID-19'un ortaya çıkması, dünyada karışık, sürekli gelişen ve değişen bir durum ortaya çıkarmıştır. Sağlık kurumlarına ulaşamama korkusu, gıda kıtlıklarının yaşanacağı korkusu ve her an enfekte olma korkusu vb. düşünceler önemli psikolojik etkiler ortaya çıkarmıştır (11). Salgın zamanlarında meydana gelen ölümler, artan medya enformasyonu ve ortaya çıkan yeni vakalar toplumun kaygısını arttırmaktadır. Bu nedenle, karantina uygulamasının da kaygıyı önemli ölçüde arttırdığı görülmektedir (11).

Salgın sırasında toplumlar, enfeksiyona karşı bilinçli önlemler alma konusunda medyanın verdiği bilgilerin güncel ve doğru olduğuna inanmaktadır. Salgın gibi belirsiz kriz ortamları toplumların medyaya olan bağımlılıklarını arttırmaktadır (12). Yapılan çalışmalar, medya aracılığı ile gerçek durumun kamuoyuna etkili bir şekilde iletildiğinde, insanların risk algılamalarının daha doğru olduğunu ortaya koymaktadır (13). Bilgi eksikliği ve bilginin etkisiz bir şekilde toplumlara iletilmesi belirsizli-

ği ve tehditi arttırmaktadır. Benzer bir durumun H1N1 krizi örneğinde olduğu gibi, kaygıyı arttırdığı yapılan çalışmalar sonucu ortaya konulmuştur (14). COVID-19'un, influenza gibi salgın hastalıklardan daha hızlı yayıldığı ve tehdit oluşturduğu düşüncesi ve toplumlar arasında yüksek riskli salgın olarak algılandığını göstermektedir (15). Salgın dönemlerinde yeni bir hastalığa yakalanma gibi durumlar toplumun korku ve stres kaynaklarını arttırmaktadır. Stresin artması, fiziksel sağlık problemlerinin yanında, sağlık kurumlarında aşırı birikmelere sebep olmaktadır. Bu noktada medyanın önemi ortaya çıkmaktadır. Bazı toplumlarda hastalık insidansında bir artış olmamasına rağmen acil servislere olan başvuruların arttığı önceki benzer salgın dönemlerinde yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır.

Karantina, İzolasyon ve Sosyal Mesafe

'Karantina' bulaşıcı hastalık salgınlarını kontrol etmenin en eski ve en etkili yöntemlerinden birisidir. 14. Yüzyılda İtalya'da, Venedik limanına veba bulaşmış limanlardan gelen gemilerin yolcularını tahliye etmeden önce kırk gün beklemek zorunda kaldığı bir uygulamadır ve yaygın olarak kullanılmıştır. Kırk gün inkübasyon süresinin tamamlanması için yeterli zaman sağlanmıştır ve asemptomatik vakalar semptomatik hale gelmiştir (16). Karantina 2003 SARS salgını sırasında etkili bir önlem olarak başarılı bir şekilde uygulanmıştır. Ayrıca pandemik influenza planlarının önemli bir bileşeni olarak tanımlanmaktadır. Karantina, bulaşıcı bir hastalığa maruz kaldığı varsayılan ancak enfekte olmadıkları veya hala inkübasyon döneminde oldukları için hasta olmayan kişilerin hareketlerinin kısıtlanması anlamına gelir (17). Karantina, kişi veya grup düzeyinde uygulanabilmekte ve genellikle ev veya belirlenmiş bir tesise kısıtlama getirmektedir. Karantina sırasında, tüm bireylerde herhangi bir semptomun olup olmadığı izlenmektedir. Semptom ortaya çıkarsa, ciddi solunum yolu hastalıklarının tedavisinin yapıldığı bir merkezde hızlı bir şekilde izole edilmesi gerekmektedir. Tanımlar, bulaşıcı bir hastalık teşhisi konan kişilerin hasta olmayanlardan ayrılması durumu olan izolasyondan farklılık gös-

termektedir; ancak iki terim genellikle birbirinin yerine kullanılmaktadır (18).

'İzolasyon', bulaşıcı hastalıkları olan hastaların enfekte olmayan kişileri korumak için enfekte olan kişilerden ayrılması durumunu ifade etmekte ve genellikle hastane ortamlarında gerçekleştirilmektedir. Bir izolasyon odası ayrıca aerosoller yoluyla iletimi azaltmak için negatif basınç ile donatılabilir, ancak SARS CoV gibi büyük damlacıklar için, negatif basınç odaları olmadan kontrol sağlanmıştır (19).

'Sosyal mesafe', bireylerin bulaşıcı olabileceği, ancak henüz teşhisi tanımlanmadığı için daha geniş bir topluluktaki insanlar arasındaki etkileşimi azaltmak için tasarlanmıştır. Solunum yolu damlacıkları ile bulaşan hastalıklar insanların belirli bir yakınlığını gerektirdiğinden, insanların sosyal mesafe koymaları bulaşı azaltmaktadır. Sosyal mesafeye örnek olarak okulların veya ofis binalarının kapatılması ve kamu piyasalarının askıya alınması ve toplantıların iptali verilebilir (19).

Bu tarz durumlar genellikle maruz kalan insanlar için olumsuz bir durum olarak karşılanmaktadır. Sevdiklerinden ayrılma, özgürlük kaybı, hastalık durumu üzerindeki belirsizlik ve can sıkıntısı psikolojik etkiler ortaya çıkarmaktadır (20). Önceki salgınlara yönelik karantina uygulanmalarının ardından intiharlar, ciddi öfke patlamalarının çıktığı ve kişiler arasında anlaşmazlıklardan doğan davaların açıldığı bildirilmiştir. Literatürde doğal afetlerden veya bulaşıcı hastalıklardan sağ kurtulanlarda ruh sağlığını değerlendiren birçok araştırma bulunmaktadır. MERS salgını sırasında, nüfusun %80'inden fazlası MERS enfeksiyonundan korktuğunu ifade etmiştir (21). MERS hastaları ile temasta oldukları için iki hafta boyunca izole edilen bireylerin, korku, izolasyon ve sosyal uzaklaşma gibi anksiyete belirtileri ve öfkesi gösterdiği görülmektedir. Ayrıca, iki haftalık izolasyonun, izole bireylerin ruh sağlığı üzerindeki etkisi tam olarak bilinmemektedir (22). Yapılan bir çalışmada duygusal zorluklar ve gelir kaybı, Toronto'da karantinaya alınan bireyler için sorunların başında gelmektedir (23). Yapılan bir başka çalışma, karantina ile ilgili bir online ankete

katılanların yaklaşık üçte birinin depresyon veya travma sonrası stres bozukluğu belirtileri gösterdiklerini ortaya koymuştur (24). Benzer salgınlara ve pandemilere göre, bu gibi durumlarda, hastalar arasında ölüm korkusu gibi ciddi endişeler ortaya çıkarabilmekte ve karantinaya alınan insanlar arasında yalnızlık ve öfke duyguları gelişebilmektedir (7). Ayrıca, karantinaya alınan insanlar yüz yüze bağlantılarını ve geleneksel sosyal ilişkilerini kaybederler ve bu durum ciddi bir stres kaynağı olarak tanımlanmaktadır (25). Bu çalışmalar potansiyel duygusal ve ekonomik zorluklara işaret etmekte birlikte, bireysel faktörler ve sosyal durumlar nedeniyle karantina deneyimindeki farklılıklar hakkında sınırlı bilgi vermektedir. Hastane izolasyon uygulamalarının hastalar üzerindeki etkilerinin araştırılması, karantina deneyimi hakkında bir fikir vermektedir. Araştırmalar, insanlar kendilerini korumak için izole edildiğinde psikolojik rahatsızlığın belirginliğinin düşük seviyede olduğunu göstermektedir. Aynı durum enfekte olmuş bulaştırma riski bulunan hastalar için de geçerlidir (26; 27; 28-29). Ayrıca sağlık çalışanlarının izolasyon sırasında kaygı ile başa çıkmayı, sosyal desteği artırarak ve bilgiye erişimi artırarak anksiyete karşıtı savunma geliştirebileceklerini göstermiştir (30;31). Bu tür ortamlarda hastalar ve sağlık çalışanları arasında bulunan yaygın akıl sağlığı sorunlarına ve bozukluklarına rağmen, izolasyon ünitelerinde ve hastanelerde çalışan çoğu sağlık çalışanının akıl sağlığını korumak için herhangi bir eğitim almaması dikkat çekmektedir (7). Bu noktada zorunlu kitlesel karantinanın potansiyel faydalarının yanısıra yaratacağı olası psikolojik bozuklukların da araştırılması gerekmektedir (11). Karantinanın bir halk sağlığı önlemi olarak başarılı bir şekilde kullanılması ancak bununla ilişkili olumsuz etkilerin azami düzeyde azaltılması ile mümkündür (20). Buna bağlı olarak karantina, izolasyon, sosyal mesafe ve medyanın insanlar üzerinde yaratmış olduğu psikolojik baskıyı hafifletmek için farklı çözüm yollarına gidilmektedir. Çin COVID-19'a yakalanan kişilerin psikolojik sorunlarıyla başa çıkmak amacıyla, internet teknolojisi kullanımı yoluyla yeni bir psikolojik kriz mü-

dahale modeli geliştirmiştir. Batı Çin Hastanesi'nin bu yeni modeli, hastalara, ailelerine ve sağlık personeline psikolojik müdahale yapmak için doktorları, psikiyatristleri, psikologları ve sosyal hizmet uzmanlarını internet platformlarına entegre ederek destek sağlamaktadır (25). 2001 Model Devlet Acil Sağlık Güçleri Yasası, bireyler arasında bulaşma olasılığını azaltacak, örneğin damlacıklar için 3 ila 6 adım arasında belirlenmiş bir alan yaratmayı ifade eden, ilişkili terminoloji sosyal mesafesini tanımlamıştır (32). Bir halk sağlığı ölçümü olarak karantinaya alma yetkisi, görünüşte bulaşıcı hastalıkların yayılmasını önlemek için halk sağlığı yasası kapsamında kurulmuştur. Bağımsız yargı mercileri, bu tür yasaları kendi alanları için yürürlüğe koyma konusunda yasal yetkilere sahiptir; bu nedenle, bir eyalet veya ülke karantina emrini etkinleştirebilirken, bir diğeri etkinleştiremeyebilmektedir (32). Geçmiş dönem salgınlarının deneyimleri, bazı hastalar ve sağlık profesyonellerinin COVID-19 salgını ile travmatize olma ve salgından sonra kalıcı psikiyatrik semptomlar yaşayacakları olasılığını düşündürmektedir. (33). Böylece, COVID-19 salgını, tüm dünya için mevcut akıl sağlığı hizmeti sunumunda ekstra bir sosyo-ekonomik yük haline gelecektir. Ayrıca küresel mental hastalık yükünü de artıracaktır ifade edilebilir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Katılımcılara Yönelik Tanımlayıcı Bilgiler

Araştırmaya katılan katılımcıların %68,1'i (318) kadın, %31,9'u (149) erkektir. %28,1'si (131) evli, %67,6'sı (316) bekâr, %4,3'ü (20) boşanmıştır. Araştırmaya katılan katılımcıların yaş ortalaması ve standart sapması 28,44±8,93'dür. Katılımcılarının gelir ortalaması ve standart sapması 2859,93±2654,91'dir. Araştırmaya katılanların %3,6'sı (17) ilkököl, %19,7'si (92) lise, %34,7'si (162) ön lisans, %25,5'i (119) lisans, %16,5'i (77) lisansüstü seviyelerinde eğitime sahiptir. Araştırmaya hemen hemen her bölge ve ilimizden katılım sağlanmış olmakla birlikte en çok katılım sırasıyla Marmara (İstanbul ve Tekirdağ illeri) ve İç Anadolu (Ankara ve Kırıkkale

illeri) bölgelerinden katılım sağlanmıştır. Katılımcıların %98,9'unda koronavirüs teşhisi konulmamıştır. Ancak katılımcıların %16,3'ünün bir yakınına koronavirüs teşhisi konulmuştur.

Veri Toplama Aracı

Araştırmada Lee (34) tarafından geliştirilen COVID-19 kriziyle ilişkili olası disfonksiyonel anksiyete vakalarını tanımlamak için kısa bir ruh sağlığı taraması olan KAÖ kullanılmıştır. KAÖ 5'li likert türünde bir ölçektir. Ölçek 5 soru ve tek boyuttan oluşmaktadır. Ölçeğin puanlanması "0" "hiçbir zaman", "1" "Nadir, bir veya iki günden az", "2" "Birkaç gün", "3" "7 günden fazla" ve "4" "son iki haftada neredeyse her gün" olarak gerçekleştirilmiştir. Yazar çalışmasında "Koronavirüs Anksiyete Ölçeği'nin, klinik değerlendirme ve araştırmalarda kullanımını teşvik etmek amacıyla çalışmaya uygun şekilde atıfta bulunulmasının ötesinde, başkaları tarafından çoğaltılması ve kullanılması için resmi bir iznin gerekli olmadığını" belirtmektedir. Yazar bu açıklaması ile araştırmacılara ölçeğin kullanım iznini vermiştir. Araştırmada kullanılan veriler 20-27 Nisan 2020 tarihleri arasında online anket yöntemiyle toplanmıştır.

Analizler

Veri toplama işlemi bitirildikten sonra elde edilen verilere yönelik uygun istatistiksel işlemlerin yapılması amacıyla veriler hazır hale getirilmiştir. Verilerin analizi SPSS 23 ve AMOS 26 programları kullanılarak yapılmıştır. Analiz kapsamında Açıklayıcı Faktör

Analizi (AFA) ve Doğrulayıcı Faktör Analizi (DFA) yapılmıştır. KAÖ faktör yapısını incelemek için temel bileşenler faktör analizi uygulanmıştır ve faktör yükü 0,50'den büyük olan ve öz değerleri 1'den büyük olan faktörler üzerinden işlemler yapılmıştır. KAÖ güvenirlik analizleri için Cronbach Alfa güvenirlik katsayısı kullanılarak hesaplanmıştır.

BULGULAR

Geçerliğe İlişkin Bulgular

Dil Geçerliği

KAÖ'nün İngilizce orijinali, İngilizce konusunda yetkin üç akademisyen tarafından bağımsız olarak Türkçeye çevrilmiş ve ardından alanında uzman bir öğretim üyesinin önerileri doğrultusunda anketteki her bir soruyu en iyi açıklayan ifadeler benimsenerek tek bir Türkçe ankete ulaşılmıştır. Sonraki aşamada Türkçeye çevrilmiş ve revize edilmiş bu anket profesyonel yeminli bir tercüman tarafından tekrar İngilizceye çevrilmiş ve ardından İngilizce orijinali ile kıyaslanmış, ifadeler birbirine çok yakın bulunmuş ve tam olarak aslına uymayan ifadelerin Türkçeleri yeniden gözden geçirilerek ölçeğe son hali verilmiştir.

Yapısal Geçerlik

KAÖ'nün yapı geçerliğini belirleyebilmek için elde edilen veriler üzerinde önce *açıklayıcı faktör analizi* ve ardından da *doğrulayıcı faktör analizi* yapılmıştır. Açıklayıcı faktör analizi, bir veri matrisinde yer alan

Tablo 1. Koronavirüs Anksiyete Ölçeği Faktör Analizi Sonuçları

Maddeler	Faktör Yükleri	Orijinal Çalışmadaki Faktör Yükleri
2. Koronavirüsü düşündüğüm için uykuya dalmada ya da uyumada sorun yaşadım.	0,784	0,81
4. Koronavirüs ile ilgili konuları düşündüğümde ya da bu konulara maruz kaldığımda iştahım kaçtı.	0,776	0,83
5. Koronavirüs ile ilgili konuları düşündüğümde ya da bu konulara maruz kaldığımda mide bulantısı ya da mide problemleri yaşadım.	0,773	0,87
3. Koronavirüs ile ilgili konuları düşündüğümde ya da bu konulara maruz kaldığımda inme inmiş gibi hissettim veya donup kaldım.	0,634	0,88
1. Koronavirüs ile ilgili haberleri okuduğum veya dinlediğim zaman başımın döndüğünü ve sersemleştiğimi hissettim veya bayılacakmış gibi oldum.	0,625	0,85
Kaiser-Meyer-Olkin:0,837 Barlett Küresellik Testi Ki Kare: 845, 378 p<0,001 Açıklanan Toplam Varyans: 60,543		

Tablo 2: Modele İlişkin Uyum İndeksleri

Uyum İndeksleri	İndeks Değerleri	Sınır Değerler
χ^2/sd	4,975	≤ 5
P	<0,001	
Hata Tahminlerinin Kareköklerinin Ortalaması (RMSEA)	0,092	$\leq 0,10$
Uyum İyiliği İndeksi (GFI)	0,980	$\geq 0,90$
Düzeltilmiş Uyum İyiliği İndeksi (AGFI)	0,939	$\geq 0,90$
Karşılaştırmalı Uyum İndeksi (CFI)	0,976	$\geq 0,90$
Normlanmış Uyum İndeksi (NFI)	0,971	$\geq 0,90$
Tucker-Lewis İndeksi (TLI)	0,953	$\geq 0,95$
Fazlalık Uyum İndeksi (IFI)	0,976	$\geq 0,90$

değişkenlerin ilişkilerinden yararlanarak daha az sayıda faktör belirlemeyi amaçlayan bir yöntemdir (35). Açıklayıcı faktör analizi yürütmek için SPSS 23 istatistik programından yararlanılmıştır. Literatürde açıklayıcı faktör analizi uygulayabilmek için ölçekte yer alan madde sayısının en az 5 katı veriye ulaşılması gerektiği ifade edilmektedir (36). KAÖ madde sayısının 5 ve araştırmaya katılan sayısının ise 467 olması bu koşulun yerine getirildiğini göstermektedir. Yapı için faktör analizinin uygunluğu Kaiser-Meyer-Olkin örneklem yeterlilik testi ile Barlett'in Küresellik Testi sonuçlarıyla belirlenebilmektedir. Kaiser-Meyer-Olkin örneklem yeterlilik testi sonucu 0,83 olarak elde edilmiştir, bu değer tavsiye edilen 0,60 veya üstü değerini geçmektedir (37).

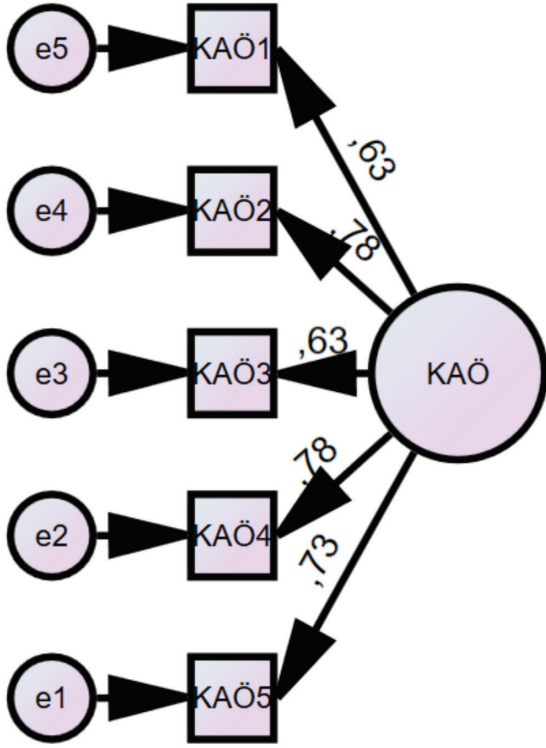
Temel bileşenler analizi ve Varimax faktör rotasyon yöntemleri kullanılarak yürütülen ilk faktör analizi sonuçlarına göre, ölçekte yer alan toplam 5 soru tek faktör altında toplanmıştır. Tek bileşen toplam varyansın %60,54'ünü açıklamaktadır. KAÖ, ölçeği geliştiren Lee (34) 'nin çalışmasına benzer olarak tek faktörlü bir yapı sergilemiştir. Tek faktör ve 5 maddeden oluşan ölçeğin maddelerine ilişkin faktör yükleri 0,625 ve 0,784 arasında değişmektedir (bkz. Tablo 1). Genel olarak 0,60 ve üzerindeki yük değerleri yüksek olarak kabul edilmektedir (38).

KAÖ'nün yapı geçerliği ayrıca doğrulayıcı faktör analizi ile de test edilmiştir. Doğrulayıcı faktör analizi, açıklayıcı faktör analizi ile belirlenen faktörlerin, hipotezle belirlenen faktör yapılarına uygunluğunu

test etmek üzere yararlanılan bir faktör analizidir (35). Doğrulayıcı faktör analizinin yapılması için SPSS Amos 26 programı kullanılmıştır. Doğrulayıcı faktör analizine tek faktör ve 5 madde dâhil edilmiştir analiz için kullanılan veriler aynı veri setindeki verilerdir. Doğrulayıcı faktör analizinde elde edilen modelin uyum iyilikleri incelenmiş ve Tablo 2'de görüldüğü gibi χ^2 değerinin anlamlı olduğu ($\chi^2/sd=4,975$; $p<0,001$) görülmüştür. Ki-kare / serbestlik derecesi oranı, ki-kare istatistiği kadar örneklem büyüklüğüne de bağlıdır. Araştırmacılar hangi oranların uygun bir uyumu temsil ettiğini yorumlamaya çalışmaktadır. Örneklem büyüklüğüne olan bağımlılığın bir sonucu olarak, farklı araştırmacılar 2 ile 5 arasındaki degerin makul bir uyumu belirtmek için yeterli olduğunu ifade etmektedir (39). Diğer uyum indeksleri de RMSEA=0,092; GFI=0,980; AGFI=0,939; CFI=0,976; NFI= 0,971; TLI=0,953 ve IFI=0,976 olarak tespit edilmiş ve kabul edilebilir değerlerde olan bu uyum indeksleri tek faktörlü modelin iyi uyum gösterdiğini ortaya koymuştur. Modele ilişkin doğrulayıcı faktör analizi yol diyagramı ve faktör yükleri Şekil 1'de gösterilmiştir.

Güvenirlige İlişkin Bulgular

Ölçeğin güvenirliliğini belirlemek için Cronbach Alfa katsayısı hesaplama yöntemi kullanılmıştır ve analiz sonucunda 5 soru ve tek boyuttan ölçeğin Cronbach Alfa güvenirlilik katsayısı 0,832 olarak hesaplanmıştır. Lee (34) tarafından elde edilen sonuçlara göre



Şekil 1. Koronavirüs Anksiyete Ölçeği Kısa Formu Doğrulamalı Faktör Analizi Sonuçları

ölçeğin güvenirlik katsayısı 0,93 iken bu çalışmada 0,83 olarak hesaplanmıştır. Ancak, Cronbach Alfa değerleri ölçekte yer alan madde sayısı ile yakından ilişkilidir. Kısa ölçeklerde (10 maddeden az ölçekler) genel olarak düşük Cronbach Alfa değerlerine (örn. 0.05) ulaşılır (40). Buna rağmen çalışmada elde edilen değer 0,832 olduğu için ölçek güvenilir sonuç vermektedir. Ayrıca Alfa değerinin anksiyete gibi psikolojik değişkenleri ölçen araçlarda en az 0,70 ve üstü olması istenmektedir (41). Bu durumda ölçeğin güvenilir sonuç verdiği ifade edilebilir.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Endişeli veya kaygılı hissetmeye neden olan COVID-19 ile ilgili haberleri izlemeyi, okumayı veya dinlemeyi en aza indirmek gerekmektedir; yalnızca güvenilir kaynaklardan bilgi aramak ve günlük planlar hazırlamak gerekirken bireyin kendisini ve sevdiğini koruması için pratik adımlar atması gerekmektedir. Gün içinde belirli saatlerde bir veya

iki kez bilgi güncellemeleri takip etmek gerekmektedir. Bir salgın hakkında ani ve neredeyse sürekli haber bombardımanına maruz kalmak endişeye neden olmaktadır. Gerçekleri öğrenmek; söylentiler ve yanlış bilgilerden kaçınmak kaygı seviyesini azaltmaktadır (42).

Kitle trajedilerinin, özellikle de bulaşıcı hastalıkları içerenlerin, genellikle popülasyondaki birçok kişinin davranışında ve psikolojik refahında önemli derecede bozulmalara neden olduğu, artan korku ve endişe dalgalarını tetiklediği görülmektedir (43). Yakın zamanda, koronavirüs enfeksiyonuna karşı oldukça duyarlı olan insanlar üzerinden yapılan bir çalışmada, travmatik stresin yaygınlık oranı %73,4, depresyonun %50,7, genel anksiyetenin %44,7 ve uykusuzluğun % 36,1 olduğu bulunmuştur (44). Önceki küresel hastalık salgınlarının psikolojik etkileri üzerine yapılan araştırmalar, pandemi ile ilişkili anksiyete ve stres, kontaminasyon endişeleri, sağlık kaygısı, travma sonrası stres ve intihar eğilimleri olduğunu ortaya koymuştur (45; 46; 47-48). Wang vd. (2020), COVID-19 salgını sırasında genel nüfusun ruh sağlığı üzerine yapmış oldukları çalışmada stres, anksiyete ve depresyon skorları arasında anlamlı derecede ilişki bulmuşlardır (49). Cao vd. (2020), yapmış oldukları çalışmada üniversite öğrencilerinin yaklaşık % 24,9'unun COVID-19 salgını nedeniyle kaygı yaşadığını kanıtlamışlardır. Kentsel alanlarda ve ebeveynlerle yaşamak, düzenli gelire sahip olmak, COVID-19 salgını sırasında üniversite öğrencilerini endişeye karşı koruyucu faktörler arasında sıralanmaktadır. Bununla birlikte, COVID-19 ile enfekte bir akraba veya tanıdık ile yaşamak, anksiyete için bir risk faktörü olarak belirlenmiştir. COVID-19 ile ilgili sosyal stres ve ekonomik stres unsurlarının günlük yaşam üzerindeki etkilerinin üniversite öğrencilerinin kaygı düzeylerini arttırmaktadır (50).

Nüfusun ruh sağlığının korunmasına yardımcı olabilecek çeşitli faktörler yapılan çalışmalar sonucunda belirlenmiştir. Bu noktada hükümetler hastalık hakkında tarafsız bilginin yayılmasına yönelik etkili yöntemlere odaklanmalı, salgının yayılmasını önlemeye yönelik doğru yöntemleri öğretmeli, te-

mel hizmet ve malların erişilebilirliğini sağlamalıdır. Gençler, yaşlılar, kadınlar ve göçmen işçiler gibi savunmasız gruplara daha fazla dikkat edilmeli ve önemsenmelidir. Tıbbi kaynaklara ve halk sağlığı hizmetine erişilebilirlik güçlendirilmeli ve hizmetler iyileştirilmelidir. Salgının yaratmış olduğu psikolojik sorunlara yönelik ülke çapında stratejik planlama ve koordinasyon birimleri oluşturulmalıdır. Epidemiyolojik izleme, tarama, sevk ve hedefe yönelik müdahaleyi içeren kapsamlı bir kriz önleme ve müdahale sistemi oluşturulmalıdır. Bu önlemler toplum üzerindeki psikolojik baskı ve zihinsel sağlık problemlerini önleyebilir.

Çalışmanın kısıtlıkları arasında; olağanüstü bir durumun varlığından ötürü online örneklem yönteminin kullanılması ve ruh sağlığı uzmanları tarafından her zaman objektif değerlendirme ile uyumlu olmayan psikolojik etki, kaygı, depresyon ve stres seviyelerini ölçen araçların sübjektifliği sayılabilir.

Söz konusu nedenlerle, bu çalışmada, halk sağlığı krizine yol açan salgınla ilişkili işlevsiz anksiyete ve semptom şiddeti vakalarını güvenilir bir şekilde tanımlamak için kullanılacak kısa bir anksiyete ölçeğinin geçerliğini ve güvenilirliğini ortaya koymaya yönelik bir çalışma gerçekleştirilmiştir. Yapılan analizler neticesinde, KAÖ'nün güvenilir ve geçerli bir ölçek olduğu sonucuna varılmıştır. KAÖ'nün Türkçeye çevrilmiş olması ve bu ölçeğin klinik alanda yapılan çalışmalara katkı sağlayacağı ve ileride yapılacak çalışmalarda uygulanabilmesi açısından araştırmacılara referans olabileceği düşünülmektedir.

Finansal Kaynak: Bu makale ile ilgili herhangi bir finansal kaynaktan yararlanılmamıştır.

Çıkar Çatışması: Bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

KAYNAKÇA

1. WHO (2020a) Coronavirus, recieved from: Erişim adresi: https://www.who.int/healthtopics/coronavirus#tab=tab_1.
2. World Health Organization. (2020b). Coronavirus disease 2019 (COVID-19): situation report, 117.
3. Heymann, D. L., & Shindo, N. (2020). COVID-19: what

is next for public health?. *The Lancet*, 395(10224), 542-545.

4. Torales, J., O'Higgins, M., Castaldelli-Maia, J. M., & Ventriglio, A. (2020). The outbreak of COVID-19 coronavirus and its impact on global mental health. *International Journal of Social Psychiatry*, 0020764020915212.
5. Duan, L., & Zhu, G. (2020). Psychological interventions for people affected by the COVID-19 epidemic. *The Lancet Psychiatry*, 7(4), 300-302. ISO 690
6. Beck, A. T., Emery, G., & Greenberg, R. L. (2005). *Anxiety disorders and phobias: A cognitive perspective*. Basic Books.
7. Xiang, Y. T., Yang, Y., Li, W., Zhang, L., Zhang, Q., Cheung, T., & Ng, C. H. (2020). Timely mental health care for the 2019 novel coronavirus outbreak is urgently needed. *The Lancet Psychiatry*, 7(3), 228-229.
8. Maunder, R., Hunter, J., Vincent, L., Bennett, J., Peladeau, N., Leszcz, M., ... & Mazzulli, T. (2003). The immediate psychological and occupational impact of the 2003 SARS outbreak in a teaching hospital. *Cmaj*, 168(10), 1245-1251.
9. Folkman, S., & Greer, S. (2000). Promoting psychological well-being in the face of serious illness: when theory, research and practice inform each other. *Psycho-Oncology: Journal of the Psychological, Social and Behavioral Dimensions of Cancer*, 9(1), 11-19.
10. Garfin, D. R., Thompson, R. R., & Holman, E. A. (2018). Acute stress and subsequent health outcomes: a systematic review. *Journal of psychosomatic research*, 112, 107-113.
11. Rubin, G. J., & Wessely, S. (2020). The psychological effects of quarantining a city. *Bmj*, 368.
12. Ball-Rokeach, S. J., & DeFleur, M. L. (1976). A dependency model of mass-media effects. *Communication research*, 3(1), 3-21.
13. Fischhoff, B., Wong-Parodi, G., Garfin, D. R., Holman, E. A., & Silver, R. C. (2018). Public Understanding of Ebola Risks: Mastering an Unfamiliar Threat. *Risk Analysis*, 38(1), 71-83.
14. Taha, S. A., Matheson, K., & Anisman, H. (2014). H1N1 was not all that scary: Uncertainty and stressor appraisals predict anxiety related to a coming viral threat. *Stress and health*, 30(2), 149-157.
15. Hong, S., & Collins, A. (2006). Societal responses to familiar versus unfamiliar risk: comparisons of influenza and SARS in Korea. *Risk Analysis*, 26(5), 1247-1257. ISO 69.
16. Sehdev, P. S. (2002). The origin of quarantine. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infecti-*

- ous Diseases Society of America, 35(9), 1071.
17. Cetron, M., & Landwirth, J. (2005). Public health and ethical considerations in planning for quarantine. *The Yale journal of biology and medicine*, 78(5), 329.
 18. Manuell, M. E., & Cukor, J. (2011). Mother Nature versus human nature: public compliance with evacuation and quarantine. *Disasters*, 35(2), 417-442.
 19. Wilder-Smith, A., & Freedman, D. O. (2020). Isolation, quarantine, social distancing and community containment: pivotal role for old-style public health measures in the novel coronavirus (2019-nCoV) outbreak. *Journal of travel medicine*, 27(2), taaa020.
 20. Brooks, S. K., Webster, R. K., Smith, L. E., Woodland, L., Wessely, S., Greenberg, N., & Rubin, G. J. (2020). The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *The Lancet*.
 21. Lee, D. H., Kim, J. Y., & Kang, H. S. (2016). The emotional distress and fear of contagion related to Middle East Respiratory Syndrome (MERS) on general public in Korea. *Korean J Psychol Gen*, 35(2), 355-383.
 22. Jeong, H., Yim, H. W., Song, Y. J., Ki, M., Min, J. A., Cho, J., & Chae, J. H. (2016). Mental health status of people isolated due to Middle East Respiratory Syndrome. *Epidemiology and health*, 38.
 23. Blendon, R. J., Benson, J. M., DesRoches, C. M., Raleigh, E., & Taylor-Clark, K. (2004). The public's response to severe acute respiratory syndrome in Toronto and the United States. *Clinical infectious diseases*, 38(7), 925-931.
 24. Hawryluck, L., Gold, W. L., Robinson, S., Pogorski, S., Galea, S., & Styra, R. (2004). SARS control and psychological effects of quarantine, Toronto, Canada. *Emerging Infectious Diseases*, 10(7), 1206.
 25. Zhang, J., Wu, W., Zhao, X., & Zhang, W. (2020). Recommended psychological crisis intervention response to the 2019 novel coronavirus pneumonia outbreak in China: a model of West China Hospital. *Precision Clinical Medicine*, 3(1), 3-8.
 26. Collins, C., Upright, C., & Aleksich, J. (1989). Reverse isolation: what patients perceive. In *Oncology Nursing Forum* (Vol. 16, No. 5, pp. 675-679). ISO 690.
 27. Gammon, J. (1999). The psychological consequences of source isolation: a review of the literature. *Journal of Clinical Nursing*, 8(1), 13-21.
 28. Knowles, H. E. (1993). The experience of infectious patients in isolation. *Nursing times*, 89(30), 53-56.
 29. Lesko, L. M., Kern, J., & Hawkins, D. R. (1984). Psychological aspects of patients in germ-free isolation: A review of child, adult, and patient management literature. *Medical and pediatric oncology*, 12(1), 43-49.
 30. Gammon, J. (1998). Analysis of the stressful effects of hospitalisation and source isolation on coping and psychological constructs. *International journal of nursing practice*, 4(2), 84-96. ISO 690.
 31. Grazier, S. (1988). The loneliness barrier. *Nursing times*, 84(41), 44.
 32. Barbisch, D., Koenig, K. L., & Shih, F. Y. (2015). Is there a case for quarantine? Perspectives from SARS to Ebola. *Disaster medicine and public health preparedness*, 9(5), 547-553.
 33. Wu, K. K., Chan, S. K., & Ma, T. M. (2005). Posttraumatic stress after SARS. *Emerging infectious diseases*, 11(8), 1297.
 34. Lee, S. A. (2020). Coronavirus anxiety scale: A brief mental health screener for COVID-19 related anxiety. *Death Studies*, 1-9.
 35. Özdamar, K. (1999). Paket programlar ile istatistiksel veri analizi. 2. Baskı. Eskişehir: Kaan Kitapevi.
 36. Tavşancıl, E. (2006). Tutumların ölçülmesi ve SPSS ile veri analizi. (3. Baskı). Ankara: Nobel Yayın Dağıtım.
 37. Kaiser, H. (1970). A second generation Little Jiffy. *Psychometrika*, 35,401-415.
 38. Büyüköztürk, Ş. (2007). Sosyal bilimler için veri analizi el kitabı. (8. Baskı). Ankara: Pegem Yayıncılık.
 39. Marsh, H. W., & Hocevar, D. (1985). Application of confirmatory factor analysis to the study of self-concept: First-and higher order factor models and their invariance across groups. *Psychological bulletin*, 97(3), 562.
 40. Pallant, J. (2016). SPSS kullanma klavuzu-SPSS ile adım adım veri analizi [SPSS survival a step by step guide to data analysis using ibm spss](S. Balci, & B. Ahi, Trans.). *Ankara: Ani Yayıncılık*.
 41. Altunışık, R., Coşkun, R., Bayraktaroğlu, S. ve Yıldırım, E. (2005). Sosyal bilimlerde araştırma yöntemleri SPSS uygulamalı. İstanbul: Sakarya Kitapevi.
 42. World Health Organization. (2020c). *Mental health and psychosocial considerations during the COVID-19 outbreak, 18 March 2020* (No. WHO/2019-nCoV/MentalHealth/2020.1). World Health Organization.
 43. Balaratnasingam, S., & Janca, A. (2006). Mass hysteria revisited. *Current Opinion in Psychiatry*, 19(2), 171-174.
 44. Liu, S., Yang, L., Zhang, C., Xiang, Y. T., Liu, Z., Hu, S., & Zhang, B. (2020). Online mental health services in China during the COVID-19 outbreak. *The Lancet Psychiatry*, 7(4), e17-e18.
 45. Chong, M. Y., Wang, W. C., Hsieh, W. C., Lee, C. Y., Chiu, N. M., Yeh, W. C., ... & Chen, C. L. (2004). Psychological impact of severe acute respiratory syndrome on health workers in a tertiary hospital. *The British Journal*

- of *Psychiatry*, 185(2), 127-133.
46. Wheaton, M. G., Abramowitz, J. S., Berman, N. C., Fabricant, L. E., & Olatunji, B. O. (2012). Psychological predictors of anxiety in response to the H1N1 (swine flu) pandemic. *Cognitive Therapy and Research*, 36(3), 210-218.
47. Wu, P., Fang, Y., Guan, Z., Fan, B., Kong, J., Yao, Z., ... & Hoven, C. W. (2009). The psychological impact of the SARS epidemic on hospital employees in China: exposure, risk perception, and altruistic acceptance of risk. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 54(5), 302-311.
48. Yip, P. S., Cheung, Y. T., Chau, P. H., & Law, Y. W. (2010). The impact of epidemic outbreak: the case of severe acute respiratory syndrome (SARS) and suicide among older adults in Hong Kong. *Crisis: The Journal of Crisis Intervention and Suicide Prevention*, 31(2), 86.
49. Wang, C., Pan, R., Wan, X., Tan, Y., Xu, L., McIntyre, R. S., ... & Ho, C. (2020). A longitudinal study on the mental health of general population during the COVID-19 epidemic in China. *Brain, behavior, and immunity*.
50. Cao, W., Fang, Z., Hou, G., Han, M., Xu, X., Dong, J., & Zheng, J. (2020). The psycholog

First 100 Days of the COVID-19 Pandemic: An Evaluation of Preventive Measures Taken By Countries

COVID-19 Pandemisinin İlk 100 Günü: Ülkeler Tarafından Alınan Önlemlerin Değerlendirilmesi

Abstract

Aim: The aim of the study is, evaluation of the pandemic data of and measures taken by 20 countries with the highest reported number of cases in the first 100 days of the pandemic, in terms of demographic data and healthcare resources.

Materials and Methods: The data used in the study were obtained from ECDC, OECD and Oxford COVID-19 Government Response Tracker. The countries were categorized into two groups, early-onset and late-onset countries, in terms of their date of first confirmed cases and Stringency Index (SI) were calculated.

Results: United States has the highest number of cases (432,132). France was the first country to report death, outside of China. Top three countries with the highest Case Fatality Rate (CFR) are France (13.25), Italy (12.67) and United Kingdom (11.69). There was a strong negative correlation between "total death/total population proportion" and the intensive care unit bed per million population ($r = -0.720$; $p = 0.008$). The "proportion of ≥ 65 age" was found to have a moderately positive correlation with "total case / total population proportion" as well as "total death / total population proportion" ($r = 0.687$; $p = 0.001$; $r = 0.635$; $p = 0.003$, respectively). In the late-onset countries, the logarithmic growth of both case and death numbers is faster than the early-onset countries. The SI is higher in late-onset countries both on the dates of logarithmic growth in the number of cases and on the 100th day of the pandemic. Restrictions on international travel is the earliest measure taken by countries. Turkey is the only country to implement 3 of 9 measures before its first case.

Discussion and Conclusion: The first encounter dates of countries with the pandemic are important in terms of preparedness. Despite, late-onset countries benefited from the experiences of early-onset countries and implemented measures, the emergence of cases and deaths could not be prevented. Moreover, the increase in cases and deaths was faster. Countries which have more elderly population are affected more adversely. Because the transmission patterns of the pandemic are related with country-specific characteristics, all variables that have an impact on the pandemic should be considered.

Key Words: COVID19; SARS-CoV-2; Stringency Index; preventive measures

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı, pandeminin ilk 100 gününde en çok vaka görülen 20 ülkenin salgın verileri ve önleyici müdahalelerinin, demografik ve sağlık hizmeti kapasitesi verileriyle birlikte incelenmesidir.

Gereç ve Yöntemler: Araştırmada ECDC'nin salgın verileri, OECD'nin sosyodemografik ve sağlık hizmeti kapasitesi verileri, Oxford COVID-19 Government Response Tracker veritabanının ise önlemlere dair verileri ve 'Stringency Index' puanı kullanılmıştır. Salgının başlangıcından itibaren ilk 1 ay içerisinde vaka görülen ülkeler erken başlangıçlı, diğerleri geç başlangıçlı olarak tanımlanmıştır.

Omer Atac¹, Sabanur Cavdar²,
Ayşe Zülal Tokaç³

¹ Istanbul Medipol University, School of Medicine, Department of Public Health, Istanbul, Turkey

² Istanbul Umraniye District Health Directorate, Istanbul, Turkey

³ Istanbul University, Institute of Health Sciences, Department of Public Health, Istanbul, Turkey

Received/Geliş : 06.05.2020

Accepted/Kabul : 21.05.2020

DOI: 10.21673/anadoluklin.733245

Corresponding author/ Yazışma yazarı

Ayşe Zülal Tokaç

Tahtakale Mh. Faruk Nafiz Çamlıbel Cd. 7/1

Daire:4 Esenyurt, İstanbul

E-mail: azulaltokac@gmail.com

ORCID

Omer Atac: 0000-0001-8984-9673

Sabanur Cavdar: 0000-0001-5490-6877

Ayşe Zülal Tokaç: 0000-0002-9235-5647

Bulgular: İlk 100 gün itibarıyla toplam vaka sayısının en yüksek olduğu ülke ABD'dir (432.132). Çin'den sonra ilk ölüm bildiren ülke Fransa'dır. Vaka ölüm oranının en yüksek olduğu ülkeler Fransa (13,25), İtalya (12,67) ve Birleşik Krallık'tır (11,69). Ülkelerin, "toplam ölüm/toplam nüfus oranı" ile nüfus başına düşen yoğun bakım yatağı arasında negatif yönde güçlü bir ilişki saptanmıştır ($r = -0,720$; $p = 0,008$). 65 yaş ve üzeri nüfus oranı ile "toplam vaka/toplam nüfus oranı" ve "toplam ölüm/toplam nüfus oranı" arasında pozitif yönde orta derecede bir ilişki bulunmuştur ($r = 0,687$; $p = 0,001$; $r = 0,635$; $p = 0,003$). Geç gruptaki ülkelerde hem vaka hem de ölüm sayılarının logaritmik artışı erken grup ülkelere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha hızlıdır. Stringency Index, geç grup ülkelerde hem vaka sayısının logaritmik artış tarihlerinde hem de pandeminin 100. gününde daha yüksektir. Ülkelerin en erken aldıkları önlem, uluslararası seyahatle-

rin kısıtlanmasıdır. Türkiye, ilk vakasından önce en çok önlem alan ülke olup, dokuz önlemin üçünü uygulamıştır.

Sonuç: Ülkelerin salgına yakalandıkları tarih, salgına karşı hazırlıklı olunması açısından önemlidir. Salgının geç başladığı ülkeler, erken başlayan ülkelerin yaşadığı tecrübeleri dikkate alarak önlemleri daha sıkı tutmalarına rağmen bu ülkelerde de vaka ve ölümlerin önüne geçilememiştir. Üstelik vaka ve ölümlerde artış erken grup ülkelere göre daha hızlı olmuştur. Bununla birlikte yaşlı nüfusun daha şiddetli etkilendiği bir sağlık sorununda, yaşlı nüfus yüzdesi yüksek ülkeler daha olumsuz etkilenmektedir. Pandeminin yayılımı ve seyrinde ülkelere özgü dinamikler olması nedeniyle, tüm sürecin anlaşılabilmesi salgını etkileyen tüm faktörlerin göz önünde bulundurulmasını gerektirmektedir.

Anahtar Sözcükler: COVID19; SARS-CoV-2; Stringency Index; önleyici tedbirler

INTRODUCTION

On December 31, 2019, the World Health Organization's (WHO) China Country Office reported cases of pneumonia of unknown etiology. On January 7, 2020, it was determined that the etiological agent was a new type of coronavirus that has never been seen in humans before (1). The disease was later named as COVID-19 (2). Within a month after December 31, the formally acknowledged start date of the outbreak, case numbers increased rapidly, with more than 10,000 cases reported in 23 countries (3). WHO declared the outbreak as a pandemic on March 11, where a total of 118,000 cases and 4,291 deaths were reported in 118 countries (4). As of April 08, the 100th day of the epidemic, it had reached 210 countries/regions with the total number of confirmed cases reaching 1,436,198, the number of deaths exceeding 85,521 and 4 countries outpacing China in the number of cases reported (5).

In the fight against the COVID-19 pandemic, WHO has advised the countries to increase their preparations for the epidemic, put emphasis on case detection, follow-up and treatment, take measures to reduce the transmission and be open to innovation and learning (4). Non-pharmaceutical interventions to prevent the spread of the outbreak contains public information and communication campaigns, isolation of the cases and quarantine of the contacts, personal and social hygiene measures such as hand-washing, household disinfection and wearing masks

in public areas, social distancing measures such as stay-at-home calls, restrictions or bans on public gatherings, curfews for certain age groups or whole community, closing schools and workplaces, applying cordon sanitaire and travel restriction measures such as inter-country or intra-country travel bans (6,7). The effect of quarantine measures on reducing the spread of the epidemic is demonstrated by modeling studies. Interventions such as school closures, travel restrictions and social distancing alongside quarantine measures are shown to strengthen this impact (8,9). WHO recommends that each country shall adapt these measures according to their own case numbers and taking economic and social factors into account. In this regard, since the onset of the outbreak, countries and regions have implemented various interventions at different times and in different forms (10,11).

In this study, we aimed to evaluate the pandemic data of and measures taken by 20 countries with the highest reported number of cases in the first 100 days of the pandemic, in terms of demographic data and healthcare resources.

MATERIALS AND METHODS

Our study is a cross-sectional study which is conducted between April 10-30, 2020. At the 100th day of the pandemic (April 8, 2020), the top 20 countries in the total confirmed case rankings among

Table 1: OxCGRT Indicators

ID	Name
Containment and closure	
C1*	School closing
C2*	Workplace closing
C3*	Cancel public events
C4*	Restrictions on gathering size
C5*	Close public transport
C6*	Stay at home requirements
C7*	Restrictions on internal movement
C8*	Restrictions on international travel
Economic response	
E1	Income support
E2	Debt/contract relief for households
E3	Fiscal measures
E4	Giving international support
Health systems	
H1*	Public information campaign
H2	Testing policy
H3	Contact tracing
H4	Emergency investment in healthcare
H5	Investment in COVID-19 vaccines
Miscellaneous	
M1	Other responses

* Indicators considered in the stringency index calculation.

Table 2: Groups of countries in terms of the date of the first confirmed case

Groups	Countries
Early-onset	Canada, China, France, Germany, Italy, Russia, Spain, South Korea, Sweden, United Kingdom (UK), United States (USA)
Late-onset	Austria, Belgium, Brazil, Iran, Israel, Netherlands, Portugal, Sweden, Switzerland, Turkey

worldwide were included in the study (5). The case and death rate data of countries were recorded as one day before when they were published on WHO and European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). For example, while the first confirmed cases were announced on March 11, it was recorded as March 12 in the WHO and the ECDC reports (5,12).

The data used in the research were obtained from various sources that are open and free of charge on the internet. The most updated sociodemographic

and healthcare resources data of the countries are selected from the Organisation for Economic Cooperation and Development (OECD) database (13). United Nations'(UN) database was used for data of non-OECD countries such as China, Russia and Brazil (14). The data of countries' preventive measures were extracted from the database of Oxford COVID-19 Government Response Tracker (OxCGRT-20) (15). This database was formed by a working group at the University of Oxford to collect information on common policy responses, scores the stringency of such measures, and aggregates these into a Stringency Index (SI). The data searched by the working group via internet is transferred to the OxCGRT-20 database. The measures taken by the countries are evaluated with 18 different headings (Table 1) (16).

Stringency Index is calculated using only the policy indicators C1 – C8 and H1. The value of the index on any given day is the average of nine sub-indices pertaining to the individual policy indicators, each taking a value between 0 and 100.

Independent variables of the study are sociodemographic and healthcare indicators and confirmed case-death numbers, dependent variable is Stringency Index.

The countries were categorized into two groups in terms of their date of first confirmed cases and this grouping is based on the first confirmed case date of China December 31, 2020. Those countries who encountered with first confirmed cases within the first month (January) are identified as early-onset countries and those who encountered with first confirmed cases after the first month (after January) are identified as late-onset countries (Table 2).

In the first part of the study, the relationship between pandemic data of the countries such as case-death numbers, Case Fatality Rate (CFR), "total case / total population proportion" and "total death / total population proportion" and sociodemographic and health care resources data were examined. In the second part, the rates of cases and deaths in countries were evaluated according to the early and late-onset of the outbreak. In the third part, the Stringency Index scores of the countries were analyzed in terms of the country groups and logarithm-

mic growth of the pandemic. The implementation dates of the 9 measures (C1-C8 and H1) that constitute the SI of the countries were evaluated according to the first case date in the country, lastly.

Statistical analysis

After the data was combined and corrected in Microsoft Office 365 Excel, it was transferred to SPSS 24.0 for analyses. Mean, standard deviation, median, minimum, maximum, frequencies and percentages are calculated for descriptive statistics. Mann-Whitney U test was used to analyze the differences between the groups. Correlation coefficients was calculated with Spearman test. The statistically significant level was accepted as $p < 0.05$.

Since this study is conducted through open data that are accessible through publicly open data, any ethics committee approval was not taken.

RESULTS

Among the countries included in the study, the country with the longest life expectancy at birth is Switzerland (83.6) and the shortest is Russia (72.4) (Table 3). 14 of the 20 countries have a life expectancy over 80 years. According to population distribution by age, the youngest countries (top countries according <15 years population percentage) are Israel (27.89%), Iran (24.33%) and Turkey (24.29%); the oldest countries (top countries according ≥ 65 years population percentage) are Italy (23.01%), Netherlands (22.36%) and Germany (21.56%) respectively. Based on Human Development Index (HDI) rankings, while Switzerland has the highest rank (0.944), China has the lowest (0.752).

When healthcare resource indicators are examined, Austria (5.18), Portugal (4.97) and Switzerland (4.30) have the highest number of doctors per thousand population whereas China (1.98), Turkey (1.87) and Iran (1.58) have the lowest. In 8 countries, this proportion is lower than 3. The countries with the highest number of hospital beds per thousand population are South Korea (12.27), Russia (8.2) and Germany (8.0) while Iran has the lowest number (1.50). Turkey (46.1) and Germany (33.9)

have the greatest number of intensive care unit (ICU) beds per 100.000 population whereas Italy (8.6) and the Netherlands (6.7) have the least. In the number of CT devices per million population, USA has the highest rank with 42.6 and Iran has the lowest with 6.5.

Among these 20 countries, the first cases outside of China were recorded in South Korea on January 19 and in the United States on January 20 (Table 4). Out of 20 countries excluding China, France was the first country to report a COVID-19 related death on February 14 while Russia was the last country to report it on March 26. Iran is the only country in the late-onset group where the first death has occurred in February as well as being the only country where the first case and first death were reported on the same day. Turkey is the last country to report its first case among all 20 countries. Top three countries with the highest CFR are France (13.25), Italy (12.67) and United Kingdom (11.69) whereas the countries with the lowest CFR are Russia (0.73), Israel (0.75) and Germany (1.95). South Korea and Germany are early-onset countries with CFRs below 2. Meanwhile, The Netherlands, Spain, Belgium, Sweden, Iran and Brazil are late-onset countries with CFRs over 5. According to the number of confirmed cases by the 100th day of the pandemic, USA has the highest number of cases (432,132) and Sweden has the lowest (8,419).

When the correlation between healthcare resources of countries and essential pandemic indicators were analyzed, no significant relationship was found between healthcare indicators and CFR. On the other hand, there was a strong negative correlation between “total death / total population proportion” and the intensive care unit beds per 100.000 population ($n = 12$; $r = -0.720$; $p = 0.008$).

In the correlation analysis conducted to determine the relationship between the demographic data and pandemic data of the countries; the population percentage between the ages of 15-64 was found to have a moderately negative correlation with “total case / total population proportion” and a weakly negative correlation with “total death / total population proportion” ($r = -0.550$, $p = 0.012$; $r = -0.487$, $p = 0.030$, respectively).

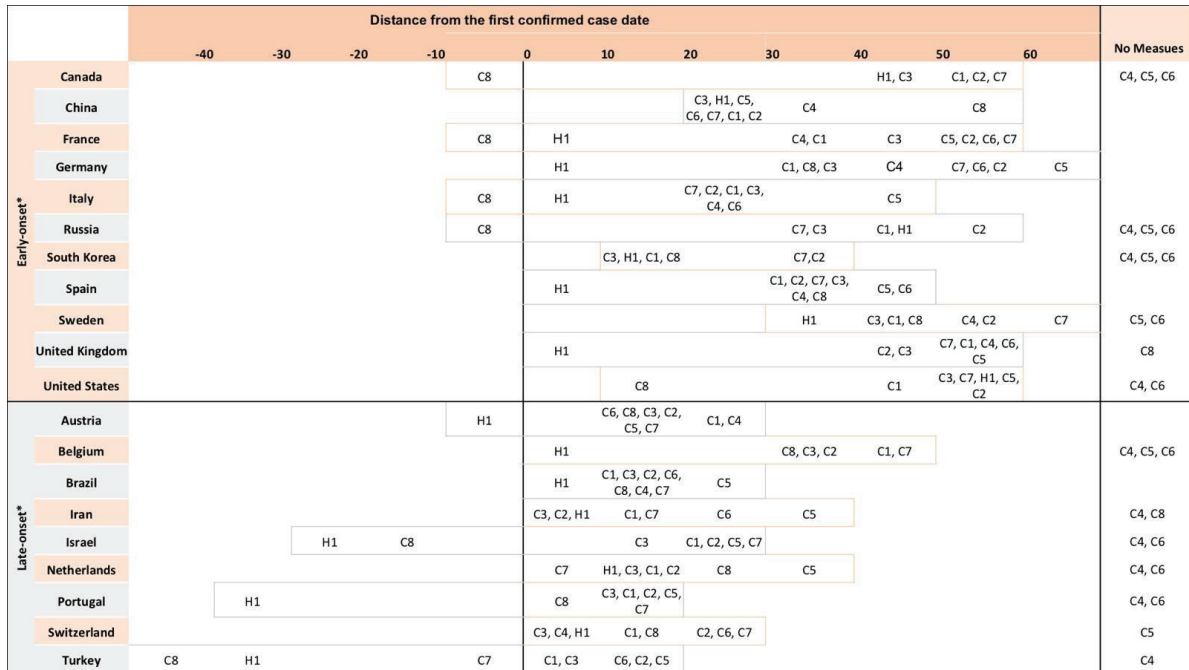


Figure 1: Evaluation of the measures taken by countries in terms of the first confirmed case date

(*Regardless of the level of measures taken, the first date of implementation was considered. Countries are listed alphabetically, C1: School closing, C2: Workplace closing, C3: Cancel public events, C4: Restrictions on gathering size, C5: Close public transport, C6: Stay at home requirements, C7: Restrictions on internal movement, C8: Restrictions on international travel, H1: Public information campaign)

The population percentage of people aged 65 and above was found to have a moderately positive correlation with “total case / total population proportion” as well as “total death / total population proportion” (r= 0.687; p= 0.001; r= 0.635; p= 0.003, respectively). A moderately positive correlation was found between life expectancy at birth and both “total case / total population” and “total death / total population” proportions (r= 0.608; p= 0.004; r= 0.657; p= 0.002, respectively). The HDI have a moderately positive correlation with “total case / total population proportion” (r= 0.542; p= 0.014).

There was no significant difference regarding the distribution of demographic data and health care resources between the early-onset and late-onset groups.

In the late-onset countries, the logarithmic growth of the epidemic is faster than in the early-onset countries, and the difference is significant at all milestones (Table 5). The duration to reach the 1,000th cases is 42.5 ± 10.0 days in the early-onset countries and 21.3 ± 9.8 days in the late-onset coun-

tries. In the late-onset group, the time between First-10th and 10th-100th cases is significantly shorter. In the late-onset group, the duration between 1st-10th cases is 7.6 ± 8.5 and between 10th-100th cases is 6.4 ± 2.8 days while in the early-onset group, the time between first-10th cases is 19.4 ± 10.7 and the time between 10th-100th cases is 15.2 ± 8.8 days (p= 0.020 and p= 0.031, respectively). When the logarithmic growth rate of deaths is analyzed, it is determined that the average number of days in the late-onset group is shorter than the early-onset group and the difference in all increases before 1000th deaths is significant.

When the Stringency Index averages are compared according to the dates when the cases were detected, the late-onset countries have a higher average in all milestones than the early-onset countries (Table 6). The average of SI is 44.01 ± 19.57 in the early-onset countries and 69.68 ± 17.80 in the late-onset countries for the dates of 1000th cases in each country (p= 0.007). As of the 100th day of the pandemic, it was 76.19 ± 13.82 in the early-onset

Table 3. Sociodemographic and health care resources data of the countries

Countries*	Life expectancy at birth	Population, total	Population ages 0-14 (% of total population)	Population ages 15-64 (% of total population)	Population ages ≥ 65 (% of total population)	HDI	Physicians (per 1,000 population)	Nurses (per 1,000 population)	Hospital beds (per 1,000 population)	ICU beds (per 100,000 population)	CT scanners, total (per 1,000,000 population)	CT exams, total (per 1,000 population)
Austria	81.7	8,954,000	14.36	66.56	19.08	0.908	5.18	6.85	7.37	17.4	28.6	149.6
Belgium	81.6	11,543,000	17.05	63.93	19.02	0.916	3.08	10.96	5.66	-	23.0	200.5
Brazil	75.7	211,051,000	21.01	69.74	9.25	0.759	2.16	10.11	2.20	-	15.4	-
Canada	82.0	37,412,000	15.85	66.51	17.65	0.926	2.65	9.96	2.52	12.9	15.3	152.9
China	75.4	1,433,785,000	17.80	70.72	11.47	0.752	1.98	2.66	4.20	-	-	-
France	82.6	65,130,000	17.80	61.81	20.39	0.901	3.16	10.48	5.98	16.3	17.4	189.7
Germany	81.1	83,517,000	13.80	64.64	21.56	0.936	4.25	12.93	8.00	33.9	35.1	148.5
Iran	76.5	75,332,000	24.33	71.48	4.19	0.798	1.58	0.44	1.50	-	6.5	-
Israel	82.6	8,520,000	27.89	59.91	12.21	0.903	3.14	5.08	3.02	-	9.5	145.2
Italy	83.0	60,551,000	13.17	63.82	23.01	0.880	3.99	5.80	3.18	8.6	34.7	89.9
Netherlands	81.8	10,226,000	13.25	64.38	22.36	0.931	3.58	10.88	3.32	6.7	13.5	94
Portugal	81.5	51,225,000	12.75	72.19	15.06	0.847	4.97	6.70	3.39	-	24.0	188.9
Russia	72.4	145,873,000	18.15	66.75	15.09	0.816	3.75	8.54	8.20	-	13.6	-
South Korea	82.7	17,096,000	15.88	64.51	19.61	0.903	2.34	6.91	12.27	10.6	38.2	204.6
Spain	83.4	46,735,000	14.58	65.78	19.65	0.891	3.88	5.74	2.97	9.7	18.6	114.9
Sweden	82.5	10,038,000	17.63	62.16	20.20	0.933	4.12	10.90	2.22	-	18.5	-
Switzerland	83.6	8,592,000	14.94	66.21	18.84	0.944	4.30	17.23	4.53	11.8	39.3	109.9
Turkey	78.1	83,428,000	24.29	66.98	8.73	0.791	1.87	2.07	2.81	46.1	14.8	206.6
United Kingdom	81.3	67,529,000	17.70	63.80	18.51	0.922	2.81	7.83	2.54	10.5	9.4	92.3
United States	78.6	329,065,000	18.55	65.24	16.21	0.924	2.61	11.74	2.77	25.8	42.6	255.7

* Countries are listed alphabetically HDI: Human Development Index, ICU: Intensive Care Unit, CT: Computed Tomography

group and 82.03 ± 5.96 in the late-onset group. According to the time elapsed between the case increases, in the period from the 1000th case to the 10,000th case, the SI increase was 33.11 ± 19.85 in the early-onset group and 11.07 ± 12.84 in the late-onset group ($p = 0.021$). Also there were negative correlation between the SI scores of the 1000th case day with the total number of cases in the 100th day, and with the CFR value of the 100th day ($r = -0.514$; $p = 0.021$; $r = -0.466$; $p = 0.039$, respectively).

When the dates that the early-onset and late-onset countries took nine measures compared to the first case dates, it was found that late-onset countries took the measures in a shorter time (Figure 1). Of these, C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7 measures were found to be taken in a statistically significantly shorter time period ($p = 0.002$; $p < 0.001$; $p = 0.001$; $p = 0.017$; $p = 0.004$; $p = 0.017$; $p = 0.001$, respectively). 4 early-onset countries took measure C8 (restrictions on international travel) before their first cases were reported. 5 early-onset countries and 2 late-onset countries implemented all 9 measures. C1, C2, C3, C7 and H1 are common measures taken by all countries. The C4 measure is not taken in 10 countries, the C6 measure in 9 countries, the C5 measure in 6 countries and the C8 measure in 2

countries. Turkey is the only country to implement 3 of 9 precautions before its first case. It is also the country that acts earliest in school closures (day 5), restricting domestic mobility (day -2) and limiting international travel (day -47).

DISCUSSION AND CONCLUSION

The COVID-19 pandemic has adversely influenced the whole world in so many ways and its transmission patterns tend to differ from one country to another. Countries can be examined in terms of indicators regarding the pandemic such as date of the first confirmed cases, the numbers of total cases, deaths, tests, critical ill, recovered cases and their rates, and other logarithmic variables. In this study, we analyzed the top 20 countries according to total number of confirmed cases within the first 100 days and evaluate the data regarding the pandemic and countries' preventive measures in terms of demographic and healthcare resources data.

As of 100 days after the first emergence of the pandemic, the top 20 countries consist of developed and developing countries. Countries with higher ranks in terms of demographic and health resources, the total number of cases is expected to be higher

Table 4: Essential pandemic data of the countries April 8, 2020

Countries*	Group	Number of cases	Number of deaths	CFR	Date of the first case	Date of the first death
Austria	L	12,969	273	2.11	25 Feb	12 Mar
Belgium	L	23,403	2,240	9.57	3 Feb	11 Mar
Brazil	L	15,297	800	5.23	25 Feb	17 Mar
Canada	E	19,274	435	2.26	25 Jan	9 Mar
China	E	82,870	3,339	4.03	31 Dec	10 Jan
France	E	82,048	10,869	13.25	24 Jan	14 Feb
Germany	E	108,202	2,107	1.95	28 Jan	9 Mar
Iran	L	64,586	3,993	6.18	19 Feb	19 Feb
Israel	L	9,404	71	0.75	21 Feb	20 Mar
Italy	E	139,422	17,669	12.67	30 Jan	22 Feb
Netherlands	L	20,549	2,248	10.94	27 Feb	6 Mar
Portugal	L	13,141	380	2.89	2 Mar	17 Mar
Russia	E	8,672	63	0.73	31 Jan	26 Mar
Spain	E	146,690	14,555	9.92	31 Jan	4 Mar
South Korea	E	10,423	204	1.96	19 Jan	20 Feb
Sweden	E	8,419	687	8.16	31 Jan	11 Mar
Switzerland	L	22,710	705	3.10	25 Feb	5 Mar
Turkey	L	38,226	812	2.12	11 Mar	18 Mar
United Kingdom	E	60,733	7,097	11.69	30 Jan	5 Mar
United States	E	432,132	14,817	3.43	20 Jan	29 Feb

*Countries are listed alphabetically, E: Early-onset. L: Late-onset. CFR: Case fatality rate

as well. The higher number of cases are related to their cosmopolitan features since those countries tend to have more international mobility due to a wide range of factors such as economy, trade, tourism, and education (17). This increases the probability of transmission of the virus from different nations through individuals. On the other hand, it can be said that less developed countries tend to report much less than their actual number of cases because of the inefficiency of health systems and the weakness of surveillance systems (18). Furthermore, it is probable to not have received any information from certain countries that are closed to the global world. For instance, the number of cases were reported as zero for North Korea and Turkmenistan in the 100th day of the pandemic (5).

Struggling with the pandemic has two main pillars. The surveillance and the management of cases and the related contacts in their household are highly crucial to bring the process under control and to prevent further spread of the pandemic (19). It is also important that when it is necessary, confirmed cases should be able to benefit from the health ser-

vices for recovery and survival. Depending on the severity of symptoms, cases are being examined at home or hospitals. The latter group receives treatment in hospitals either in service or intensive care units, because of these situations, the indicators which show the healthcare resources of a country such as the numbers of doctors, nurses, hospital beds and intensive care unit beds per population become important. Unless a vaccine is invented against the virus, it is very unlikely to suppress the pandemic completely and the possible biggest challenge that countries will face is whether they will experience a need for health service which is over the capacity of their health systems (20). Unfortunately, countries such as Italy where the number of cases was exponentially increasing have already experienced this problem with a scarcity of equipments such as service and intensive care beds, and even ventilators (21). Due to the limitations regarding the reliability and consistency of diagnostic tests, those patients who have negative PCR, but still show symptoms and CT sign that is matched with the COVID-19 are also treated as positive cases in some countries

Table 5: Comparison of logarithmic growth duration of cases and deaths by country groups

	Early-onset			Late-onset			p value
	n	Mean±SD	Median (min-max)	n	Mean±SD	Median (min-max)	
Cases (by first case)							
10th case	11	19.4±10.7	22 (0-35)	9	7.6±8.5	4 (2-29)	0.020
100th case	11	34.6±8.6	35 (18-46)	9	14.0±8.3	11 (7-32)	<0.001
1,000th case	11	42.5±10.0	44 (24-56)	9	21.3±9.8	18 (11-42)	0.001
10,000th case	9	53.7±13.4	55 (31-74)	8	33.0±11.1	32 (19-55)	0.006
100,000th case	4	65±5.4	64.5 (60-71)				-
Cases							
First to 10th	11	19.4±10.7	22 (0-35)	9	7.6±8.5	4 (2-29)	0.020
10th to 100th	11	15.2±8.8	16 (2-29)	9	6.4±2.8	7 (3-12)	0.031
100th to 1000th	11	7.9±1.7	8 (5-10)	9	7.3±1.9	7 (4-10)	0.552
1,000th to 10,000th	9	12.9±9.2	10 (7-37)	8	12.8±2.5	13.5 (8-15)	0.093
10,000th to 100,000th	4	15.5±5.4	17 (8-20)				-
Deaths (by first case)							
First death	11	34.3±12.5	36 (10-55)	9	15.7±11.5	15 (0-37)	0.003
10th death	11	41.9±11.1	43 (21-59)	9	21.9±12.1	19 (5-44)	0.002
100th death	10	50.1±12.4	53.5 (27-67)	8	28.1±11.1	27.5 (15-50)	0.002
1,000th death	7	54.7±10.7	59 (41-66)	3	40.0±16.6	33 (28-59)	0.117
10,000th death	4	68.0±9.5	68 (58-78)				-

such as Turkey. Although these individuals are not reported as confirmed cases in the official statistics yet, they receive their treatments in accordance with the same treatment protocols of positive cases (22). Therefore, the number of CT devices becomes another important indicator. Countries tend to differ in terms of the prominent features of their health system capacities. For example, Turkey is placed as second-to-last in the number of doctors per 1000 patients while, it also ranks first in the number of ICU beds, which is an important indicator for case treatment, and second in the number of CT exams.

Since elderly populations tend to be more adversely influenced by the disease, the demographic structures of countries play a crucial role for the progression of the pandemic (23). The case and death numbers per population tend to increase when there is an increase in the proportion of people aged over 65. All four countries (Italy, France, the UK, and Netherlands) which have higher case-fatality rates than 10% also have a significant proportion of elderly population. In terms of the old-age dependency ratio, Italy ranks first and Netherlands ranks second while France ranks fourth and the UK ranks eleventh. The life expectancy at birth in these countries is over 80 years as well. There are studies re-

porting that the incidence of COVID-19 correlates with life expectancy at birth, which is an indicator of development (24). Considering the high ability to tracing and confirming cases in developed countries, it can contribute to the high number of cases in these countries. While Netherlands and Italy are placed among the last two ranks in terms of their ICU bed numbers which is an important indicator for the treatment of elderly population and severe cases, Turkey ranks among the last ones in terms of its case-fatality rates. Nevertheless, it is helpful to remind that the test policies of countries, preventive interventions, and other measures were not considered when these evaluations were conducted. Negative correlation between numbers of ICU beds and number of deaths per population confirms the studies that show the need of intensive care for a certain number of case (25). This also supported the fact that the death rates are getting increased when there is an inadequacy regarding the intensive care unit capacity.

In our study, the reason why there is no relationship between the variables regarding the demography and health service capacity and CFR might be explained that by the fact that every country experienced a different phase of the pandemic on April

Table 6: Comparison of SI scores and differences between logarithmic growth dates by country groups

	Stringency Index						p value
	Early-onset			Late-onset			
	n	Mean±SD	Median (min-max)	n	Mean±SD	Median (min-max)	
Cases							
1st	11	6.41±7.75	2.86 (0-22.86)	9	11.43±12.49	9.52 (0-37.14)	0.345
10th	11	12.92±12.18	14.29 (0-43.10)	9	16.51±9.77	14.29 (0-37.14)	0.46
100th	11	25.73±20.97	25.71 (0-62.86)	9	35.90±18.62	32.14 (4.76-65.71)	0.239
1,000th	11	44.01±19.57	38.10 (14.29-66.90)	9	69.68±17.80	72.86 (32.14-88.81)	0.007
10,000th	9	76.43±10.98	76.43 (56.19-92.38)	8	78.36±5.30	78.81 (67.86-84.76)	0.847
100,000th	4	79.11±10.19	79.77 (68.10-88.81)	-	-	-	-
8th April	11	76.19±13.82	80.00 (43.81-92.38)	9	82.03±5.96	81.67 (75.71-92.38)	0.402
Differences							
First to 10th	11	6.52±8.01	2.86 (0-20.24)	9	5.08±6.88	0.00 (0-17.14)	0.626
10th to 100th	11	12.81±12.91	10.47 (0-32.14)	9	19.39±12.04	17.85 (0-34.28)	0.235
100th to 1,000th	11	18.28±16.35	15.47 (0-41.90)	9	33.79±22.34	26.19 (0-62.86)	0.127
1,000th to 10,000th	9	33.11±19.85	29.05 (8.34-66.66)	8	11.07±12.84	4.41 (0-35.72)	0.021
10,000th to 100,000th	4	5.54±7.56	2.74 (0-16.67)	-	-	-	-

8, 2020 on which the CFR value was measured. For example, while Turkey was in its 29th day after the emergence of first case, China was in its 100th day (Table 4). Furthermore, other indicators which were not considered in this research might affect the CFR as well. We found a negative correlation between the countries Stringency Index scores at the 1000th case's day and the total number of cases in the 100th day and also with the CFR value of the 100th day. This correlation demonstrates that to what extent preventive measures are stringent in the day that the 1000th case is confirmed, the total numbers of cases and CFR in the 100th tend to be less, depending on the former. If the preventive measures are stringent, it is very likely to have less number of cases and also case-fatality rates (8,9).

The pandemic's transmission tends to be different among countries and it is influenced by the factors such as the number of people in cities per square meter, the average number of households, cultural factors, physical contact in daily life, and sincerity. While some countries do not experience any case for a couple of weeks after the first confirmed cases, for instance, the number of confirmed cases for Turkey after the first confirmed case was 100 in the 7th day and 1000 in the 11th day (26). The first index cases or basic reproduction numbers (R0) within a country are important factors for the transmission

of the pandemic (27). According to this, although Turkey had experienced the first case in a late date, it is very likely that there were more than one index cases. Those 372,000 people who came from abroad to Turkey within the first two weeks of March might contribute to these numbers (28). The fact of this opinion should be investigated with epidemiological studies.

The first encounter dates of countries with the pandemic are crucial in terms of taking it serious or being prepared. While it would be more difficult for early-onset countries if their preparations are not adequate, late-onset countries can benefit from the experiences of early-onset countries. Among early-onset countries, only South Korea was able to keep the total number of cases and death rates low with its intense testing and isolation policies (29,30). Moreover, although it is geographically very close to China, South Korea ranks 17th place in the total number of cases. However, some European countries such as France, Italy, and the UK, as already mentioned in earlier paragraphs, could not show the same success.

On the other hand, while late-onset countries were in an advantaged position in terms of time which enabled them to apply preventive measures more quickly. It is significant to see that late-onset countries still tend to have higher rates of increase

both for the total number of cases and death rates than early-onset countries. The situations that the index average of late-onset countries based on case numbers is higher than early-onset countries and the difference between them in the 1000th case day is significant demonstrate that late-onset countries took advantage of experiences of early-onset countries and had opportunities to apply necessary preventive measure more quickly. Particularly, while the difference between early and late-onset countries was significant until the 1000th case, it is observed that early-onset countries tend to close this difference until the date of the 10,000th case (early-onset= 76.43 ± 10.98 late-onset = 78.36 ± 5.30). However; late-onset countries had more time to adapt prevent measures and apply them in population than early-onset country as Figure-1 also proves this point. This situation can be related to the idea that worldwide preventive measures and policies regarding it might not be adequate to struggle against the disease since there are still many uncertainties about the virus. This is supported by the finding that late-onset countries have shorter time intervals of key logarithmic growths. The finding that there are no significant differences between the SI scores of early and late-onset countries for the days of 1st, 10th, and 100th case leads us to think that countries take some time to see whether the virus tends to spread within a country region in order to implement preventive measures. In terms of the index rankings, Turkey ranks the first place in the 1st and 100th cases and ranks the second place in the 10th case.

The scope of measures is highly influenced by the economic structure and the social life habits of countries (31). Many studies showed that public health implementations such as cordons sanitaire, social distancing, home quarantine decreased the rate of new confirmed cases (32). While countries prefer some preventive measures such as school closures, limitations in workplaces, cancellation of public events, and restrictions on internal movement, there are some differences in terms of lockdown, restrictions regarding curfew, full closure of workplaces, and transportation restrictions. Restriction on international travel is the most early

and common preventive measure. It is reported that the date of the first cases was delayed in countries that implemented international travel restrictions for those coming from both China and other countries where the cases were frequent (33). Nonetheless, it can be seen that there are some countries among late-onset countries that waited a certain amount of period for the emergence of the first case as it is also shown in Figure-1. Studies showing that the EU countries, where the second peak of the pandemic was occurred after China, were late for restriction of the international travels. Spain, Italy, Germany and France, which are among the countries with the highest number of cases at the time of our study, are the countries that have the widest transportation network both within the country and with each other (17). Delayed travel restrictions may have contributed to the rapid increase of cases in these countries. Turkey is the country that implemented most preventive measures before the emergence of the first confirmed case. The curfew for specific groups such as the population who are above 65 years or below 20 years and for those living in metropolitan cities are specific examples of measures taken by Turkey (31).

There are some limitations regarding our study. Examining only the first 100 days of a pandemic might lead to bias because it is still an ongoing pandemic and it had not reached its peak by the time that the study was conducted. Moreover, the data of countries regarding the pandemic were not controlled whether they were referring to the related dates, but rather the information was collected from the situation reports of ECDC. Some information about the country data was not included if they are not included by OECD and UN. On the other hand, OxCGRT-20 is a dataset consisted of manually collected data and its limitations can be also seen as limitations of our study. The index that is used for the evaluation of measures might have shown some differences from the reality in terms of the existence of measures or the starting date of implementing those measures because the index constructs the data through governmental publications and news channels in which there might be some problems due to the reasons such as time or language barri-

ers. The included information on the data set, SI point, and starting dates of measures was accepted to be true. While measures and SI point were evaluated based on limited criteria, their implementation levels were not examined. The confounding factors that can influence the transmission patterns of the pandemic such as geographic features, cultural factors, and economic factors could not be considered during the study. Furthermore, other preventive measures of countries which are not included in the data set were not considered. In the study, the whole data regarding the pandemic are official data which can be highly influenced by the case criteria of countries and their test policies. Because of this, it should be noted that the exact situation might be a bit different from our study.

In conclusion, late-onset countries benefited from the experiences of earlier onset countries and implemented measures. Despite of this, the emergence of cases and deaths could not be prevented. It is not adequate to examine only the preventive measures in order to explain the whole process because the transmission patterns of the pandemic are highly dependent upon country-specific dynamics. Accordingly, all variables that have an impact on the pandemic should be identified.

Recommendations

The effects of measures included in this study and of other measures taken by countries with their contributions on the prevention of the disease should be determined. Furthermore, new studies can be conducted in order to determine new possible measures. More studies should scrutinize the influence of each preventive measures on the pandemic data and also examine how changes in the pandemic data affect the patterns of preventive measures in order to understand more about the relationship between the preventive measures and the transmission patterns of the pandemic.

Funding Source: This research did not receive any funding.

Conflict of Interest: The authors declare no competing interest.

REFERENCES

1. World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV) Situation Report - 1 [Internet]. [cited 2020 May 5]. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200121-sitrep-1-2019-ncov.pdf?sfvrsn=20a99c10_4
2. WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020 [Internet]. [cited 2020 May 5]. Available from: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>
3. World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV) Situation Report-12 [Internet]. [cited 2020 May 5]. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200201-sitrep-12-ncov.pdf?sfvrsn=273c5d35_2
4. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 [Internet]. [cited 2020 May 5]. Available from: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
5. World Health Organization. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Situation Report - 80 [Internet]. 2020 [cited 2020 May 5]. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200409-sitrep-80-covid-19.pdf?sfvrsn=1b685d64_6
6. European Centre for Disease Prevention and Control. Considerations relating to social distancing measures in response to the COVID-19 epidemic. Stockholm: ECDC; 2020.
7. Organisation for Economic Co-operation and Development. Flattening the COVID-19 peak : Containment and mitigation policies. [Internet]. OECD; 2020. [cited 2020 May 5]. Available from: https://read.oecd-ilibrary.org/view/?ref=124_124999-yt5ggxirhc&title=Flattening_the_COVID-19_peak-Containment_and_mitigation_policies
8. Nussbaumer-Streit B, Mayr V, Dobrescu AI, Chapman A, Persad E, Klerings I, Wagner G, Siebert U, Christof C, Zachariah C, Gartlehner G. Quarantine alone or in combination with other public health measures to control COVID-19: a rapid review. *Cochrane Database of Systematic Reviews*; 2020(4). Art. No.: CD013574. doi:10.1002/14651858.CD013574.
9. Flaxman S, Mishra S, Gandy A, Unwin JT, Coupland H, Mellan TA, et al. Report 13: Estimating the number of infections and the impact of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 in 11 European countries. Imperial College London; 2020 doi:10.25561/77731.
10. World Health Organization. COVID-19 Strategy Update 14 April 2020 [Internet]. 2020 [cited 2020 May 5]. Avail-

- able from: <https://www.who.int/publications-detail/covid-19-strategy-update---14-april-2020>
11. World Health Organization. Considerations in adjusting public health and social measures in the context of COVID-19: interim guidance, 16 April 2020. [Internet]. 2020 [cited 2020 May 5]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331773>.
 12. European Centre for Disease Prevention and Control. Download today's data on the geographic distribution of COVID-19 cases worldwide [Internet]. [cited 2020 May 5]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/download-todays-data-geographic-distribution-covid-19-cases-worldwide>
 13. Organisation for Economic Co-operation and Development. OECD.Stat [Internet]. [cited 2020 Apr 22]. Available from: <https://stats.oecd.org/>
 14. United Nations. World Population Prospects 2019 [Internet]. [cited 2020 Apr 23]. Available from: <https://population.un.org/wpp/DataQuery/>
 15. Hale T, Webster S, Petherick A, Phillips T, Kira B. Oxford COVID-19 Government Response Tracker [Internet]. 2020 [cited 2020 Apr 26]. Available from: <https://covidtracker.bsg.ox.ac.uk/>
 16. Hale T, Petherick A, Phillips T, Webster S. Variation in government responses to COVID-19. Work Pap [Internet]. 2020; [cited 2020 Apr 30]. Available from: <https://www.bsg.ox.ac.uk/research/research-projects/coronavirus-government-response-tracker>
 17. Linka K, Peirlinck M, Sahli Costabal F, Kuhl E. Outbreak dynamics of COVID-19 in Europe and the effect of travel restrictions. *Comput Methods Biomech Biomed Engin* . 2020 May 5; 1–8. doi:10.1080/10255842.2020.1759560
 18. Lau H, Khosrawipour V, Kocbach P, Mikolajczyk A, Ichii H, Schubert J, et al. Internationally lost COVID-19 cases. *J Microbiol Immunol Infect*. 2020 Mar 14. doi: 10.1016/j.jmii.2020.03.013
 19. Hellewell J, Abbott S, Gimma A, Bosse NI, Jarvis CI, Russell TW, et al. Feasibility of controlling COVID-19 outbreaks by isolation of cases and contacts. *Lancet Glob Heal*. 2020 Apr 1;8(4):e488–96. doi:10.1016/S2214109X(20)30074-7
 20. Qiu H, Tong Z, Ma P, Hu M, Peng Z, Wu W, et al. Intensive care during the coronavirus epidemic. *Intensive Care Med*. 2020; 46, 576–578. doi:10.1007/s00134-020-05966-y
 21. Tartari F, Guglielmo A, Fuligni F, Pileri A. Changes in emergency service access after spread of COVID19 across Italy. *J Eur Acad Dermatology Venereol JEADV*. 2020;0–2. doi:10.1111/jdv.16553.
 22. T.C. Sağlık Bakanlığı. COVID-19 (SARS-CoV-2 enfeksiyonu) rehberi, bilim kurulu çalışması [Internet]. [cited 2020 May 5]. Ankara; 2020. Available from: https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/COVID-19_Rehberi.pdf
 23. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;323(13):3–6. doi:10.1001/jama.2020.2648
 24. Lai CC, Wang CY, Wang YH, Hsueh SC, Ko WC, Hsueh PR. Global epidemiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19): disease incidence, daily cumulative index, mortality, and their association with country healthcare resources and economic status. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Apr 1;55(4). doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105946
 25. Bialek S, Boundy E, Bowen V, Chow N, Cohn A, Dowling N, et al. Severe outcomes among patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) - United States, February 12-march 16, 2020. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(12):343–6. doi:10.15585/mmwr.mm6912e2
 26. T.C. Sağlık Bakanlığı. Türkiye'deki güncel durum [Internet]. [cited 2020 Apr 30]. Available from: <https://covid19.saglik.gov.tr/>
 27. Yuan J, Li M, Lv G, Lu ZK, Lu ZK. Monitoring transmissibility and mortality of COVID-19 in Europe. *Int J Infect Dis*. 2020;95:311–5. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.050
 28. T.C. Sağlık Bakanlığı. Bakan Koca, TBMM'de koronavirüs ile mücadeleye ilişkin sunum yaptı [Internet]. [cited 2020 May 3]. Available from: <https://www.saglik.gov.tr/TR,64544/bakan-koca-tbmmde-koronavirus-ile-mucadele-ye-iliskin-sunum-yapti.html>
 29. Her M. How is COVID-19 affecting South Korea? What is our current strategy? *Disaster Med Public Health Prep*. 2020 May 233–5. doi:10.1017/dmp.2020.69.
 30. Oh J, Lee J-K, Schwarz D, Ratcliffe HL, Markuns JF, Hirschhorn LR. National Response to COVID-19 in the Republic of Korea and Lessons Learned for Other Countries. *Heal Syst Reform*. 2020 Jan 1;6(1):e-1753464. doi:10.1080/23288604.2020.1753464.
 31. Koçak Tufan Z, Kayaaslan B. Crushing the curve, the role of national and international institutions and policy makers in COVID-19 pandemic. *Turk J Med Sci*. 2020; 50: 495-508. doi: 10.3906/sag-2004-167
 32. Pan A, Liu L, Wang C, Guo H, Hao X, Wang Q, et al. Association of Public Health Interventions with the Epidemiology of the COVID-19 Outbreak in Wuhan, China. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020. doi:10.1001/jama.2020.6130
 33. Wells CR, Sah P, Moghadas SM, Pandey A, Shoukat A, Wang Y, et al. Impact of international travel and border control measures on the global spread of the novel 2019 coronavirus outbreak. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020 Mar 31;117(13):7504–9. doi:10.1073/pnas.2002616117

The Role of Exercise as a Treatment and Preventive Strategy during Covid-19 Pandemic

Covid-19 Salgınında Egzersizin Bir Tedavi ve Önleyici Strateji Olarak Rolü

Abstract

On 11 March 2020, World Health Organization has made the assessment that COVID-19 can be characterized as a pandemic. COVID-19 is a usually self-limited infection but it can be present a severe and fatal disease in patients with comorbidities and the elderly. The characteristics of the virus and general health condition of the host determine disease progression. Scientists have been investigating on the pathophysiology of this disease, diagnostic tools, effective treatment protocols, and the development a vaccine. Preventive strategies are as important as the treatment modalities. This review focuses on the pathophysiological mechanisms of COVID-19, in addition to the roles of exercise in the immunomodulatory mechanisms, host defense systems, and also prevention and treatment of COVID-19. Exercise exerts many important effects such as immunomodulation, augmented defense system on the immune system via mainly muscle derived myokines and increased cardiorespiratory endurance. COVID-19 pandemic once again demonstrated the importance of prophylactic approaches such as healthy life, maintaining and strengthening of health, and immune system modulation. This pandemic may start a period in which humanity prioritizes healthy living principles, functional foods, maintaining health and welfare approaches, and increased effort to develop and maintain them.

Keywords: Covid-19 pandemic; pathophysiology; immune system; exercise; myokines

Öz

11 Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (WHO) COVID-19 küresel salgını ilan etti. COVID-19 genellikle kendi kendini sınırlayan bir enfeksiyon olduğu halde yaşlılarda ve komorbiditesi olan bireylerde çok daha ciddi ve ölümcül seyretmektedir. Virüsün özellikleri ve konağın genel sağlık durumu hastalığın nasıl seyredeceğini belirlemektedir. Bilim adamları bu hastalığın fizyopatolojisini açıklamak, teşhis yöntemlerini, etkili tedavi protokollerini ve aşısını geliştirmek için çalışıyorlar. Önleyici stratejiler tedavi yöntemleri kadar önemlidir. Bu derleme COVID-19 fizyopatolojisine, ve egzersizin immünomodülatör mekanizmalarda, konakçı savunma sistemlerinde ve COVID-19'un önlenmesinde ve tedavisindeki rollerine odaklanmaktadır. Egzersiz kardiyopulmoner dayanıklılığı ve kaslardan miyokinlerin üretimini artırarak immün sistemi güçlendirir ve immün yanıtı düzenler. COVID-19 salgını, sağlıklı yaşam, sağlığın korunması ve güçlendirilmesi ve bağışıklık sistemi modülasyonu gibi profilaktik yaklaşımların önemini bir kez daha göstermiştir. Bu salgın, insanoğlunun sağlıklı yaşam prensiplerini, fonksiyonel gıdaları, sağlığını korumayı ve refah yaklaşımlarını daha ön planda tuttuğu, ve bunları geliştirme ve sürdürme çabalarının arttığı bir dönemi başlatabilir.

Anahtar Sözcükler: Covid-19 pandemisi; fizyopatoloji; immün sistem, egzersiz; myokin

**Meltem Yalcin¹, Elif Kocak²,
Mehtap Kacar^{3,4}**

¹ Yeditepe University Graduate School of Health Sciences, Department of Physiology, Istanbul, Turkey

² Koç University School of Medicine, Istanbul, Turkey

³ Yeditepe University Faculty of Medicine, Department of Physiology, Istanbul, Turkey

⁴ Yeditepe University Graduate School of Health Sciences, Department of Pathophysiology, Istanbul, Turkey

Received/Geliş : 04.05.2020

Accepted/Kabul : 22.05.2020

DOI: 10.21673/anadoluklin.731902

**Corresponding author/Yazışma yazarı
Mehtap Kacar**

Yeditepe University, Faculty of Medicine, Department of Physiology, 34755, Istanbul, Turkey
E-mail: mehtap.kacar@yeditepe.edu.tr

ORCID

Meltem Yalcin: 0000-0001-8474-6464

Elif Kocak: 0000-0002-0042-0633

Mehtap Kacar: 0000-0002-1572-4787

INTRODUCTION

In December 2019, several cases of pneumonia of unknown etiology were detected in Wuhan City, China. On 7 January 2020, Chinese authorities identified the etiology as a new type of coronavirus and named the disease 2019-nCoV. As of 20 January 2020, 282 confirmed cases of 2019-nCoV have been reported from China, Thailand, Japan, and the Republic of Korea (1). Rapidly spreading, this outbreak has affected hundreds of countries and millions of people in a short period of time. On 11 March 2020, World Health Organization (WHO) has made the assessment that COVID-19 can be characterized as a pandemic (2). As of 2 May 2020, 215 countries were affected from the pandemic, total number of cases were reported as 3.267.184, and total number of deaths were 229.970 (3). Scientists around the globe are working to control the spread of this disease, to develop faster and more accurate diagnostic tools, to define effective treatment protocols, and to develop a vaccine. Preventive strategies are as important as the treatment modalities and should be addressed promptly.

Typical presentation of COVID-19 is pneumonia and acute respiratory distress syndrome in more severe cases. However, the virus affects many organ systems such as the cardiovascular and urinary system. Like other infectious diseases, characteristics of the virus (virulence, viral load to exposed, infectivity) and general health condition of the host determine disease progression. Course of COVID-19 is much more severe and fatal in patients older than 65 years and in patients with comorbidities. Accordingly, the importance of general wellbeing and healthy aging are understood once more. The concepts of healthy aging, wellness, and wellbeing are studied more and more by many clinicians and researchers every day. To be and to stay healthy, one should follow a certain lifestyle where a balanced diet, regular exercise, staying away from smoking and alcohol abuse, high sleep quality, and effective stress management are key aspects. Among these, exercise is now being accepted as a treatment modality as well. In this review, the role of regular exercise in healthy aging through immunomodulatory mechanisms and host defense systems in viral diseases are assessed, especially regarding prevention and treatment of COVID-19.

A Brief Pathophysiology of Covid-19

Members of the coronaviridae family are enveloped, positive-sense, single-stranded RNA viruses, which cause respiratory infections in humans. MERS coronavirus (MERS-CoV; Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus), SARS coronavirus (SARS-CoV; Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus), and novel coronavirus (2019-nCoV or SARS-CoV-2) are some members of this family (4).

COVID-19 is classified as a β CoV of group 2B by WHO. A common feature of the first cases of COVID-19 detected in Wuhan was that these patients visited a seafood and wet animal market in the city. These patients were most probably exposed to bats, which serve as a large CoV reservoir. Accordingly, SARS-CoV-2 can lead infections in humans, bats, and wild animals. Person-to-person transmission is the main route for spreading COVID-19 infection. An infected person usually transmits viruses via direct contact or through droplets to another person from mucosal surfaces such as throat, nose, and conjunctiva (5).

In most cases COVID-19 causes mild symptoms and patients recover within 10-14 days without specific treatments. Because of this, COVID-19 has been noted as a self-limiting infectious disease. Clinical outcomes of COVID-19 can be listed as following; infected people without symptoms (in adult 1.2%; under 10-years old 15.8%), mild to medium cases (80.9%), severe cases (13.8%), critical cases (4.7%), and death (2.3% in all reported cases) (6).

In symptomatic patients, symptoms appear within 2-14 days of exposure. Symptoms vary from mild to severe. Common symptoms are fever, chills, cough, new onset of loss of taste and smell sensation, headache, sore throat, muscle pain, and dyspnea (7).

Additionally, symptoms such as diarrhea, hemoptysis, rhinorrhea, sneezing, sputum productions, and lymphopenia can also be seen. Diagnosis is confirmed by clinical presentation (two or more symptoms) and laboratory tests such as viral test, and computerized tomography of thorax. In thorax CT, ground-glass opacities are seen (5).

During life we are continuously exposed to many microorganisms from the external environment. Microorganisms can enter the human body from different ways such as mucosal surfaces, skin, blood. The

nonspecific and specific defense mechanisms protect body from these invaders. The mucosal and epithelial integrity and secretions, surface IgA secretion, inflammatory response, innate and adaptive immune system cells play important roles in this process. Many factors can lead to disruptions in these mechanisms and provide a tendency for infectious diseases. There are two important factors in the development of infectious diseases: features of the virus and defense mechanisms of the host. Viruses lead to infection via direct cell damage and the host immune system respond to this damage by immunopathogenesis. The balance or modulation of immune responses determine effective immune response to clearance of viruses. When the immune response is exaggerated or sustained, this exaggerated response leads to severe damage of respiratory tract or affected area. If immune response is weak or ineffective, the virus cannot be eliminated and infectious disease occurs (8).

After exposed to SARS-CoV-2, viruses reach mucosal surfaces especially throat, nasal mucosa and conjunctiva. If SARS-CoV-2 copes with host defense mechanism, it begins to multiply by active replication in the upper respiratory tissues. SARS-CoV-2 has high infectivity and binds angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in order to enter the cells (9).

After inhalation of the virus, asymptomatic stage starts, and its duration takes 1-2 days. SARS-CoV-2 probably attaches to epithelial cells in the nasal cavity and viral replication begins. It has been demonstrated that SARS-CoV primarily infects the ciliated cells of conducting airways in vitro (10). For this reason, nasal swabs should be preferred for diagnosis, it can be more sensitive than throat swabs. At this stage, innate immune response starts. If this response is effective, it limits viral propagation. If it is ineffective, the number of virus increases, and viruses reach upper airway and conducting airway cells within next few days (10). Viral replication continue in the lower respiratory tract cells, and when virus enter the circulation, viremia starts. SARS-CoV-2 viruses attack many tissues and organs that have ACE2 receptors like kidneys, and heart. The severity of viremia is associated with deterioration of clinical presentation (9).

ACE2 is a monocarboxypeptidase enzyme, and is responsible for degradation of angiotensin I and II to

produce Ang1-7 and Ang 1-9. In addition, ACE2 is a functional SARS-CoV receptor and an amino acid transporter (11). ACE2 is commonly expressed as a type I membrane protein in many tissues and organs such as lungs, heart, kidney, testes, brain, vascular system, cardiomyocytes, coronary vascular endothelium, cardiac fibroblasts. It plays protective roles in these organs and tissues in physiological conditions (11).

SARS-CoV-2 binds to the extracellular domain of ACE2 via its SPIKE (S protein) protein. The host protease TMPRSS2 leads to cleavage of the S protein to produce the S1 and S2 subunits. This step is critical for attachment of the virus to host cell membrane, which occurs due to the generation of S2 subunit. After attachment, virus enters pulmonary epithelial cells by ACE2 mediated endocytosis. The S1 subunit of viral protein provides the greater virulence and higher affinity for ACE2. The increased ACE2 internalization causes decreased levels of ACE2 in the tissues. This reduction is responsible for loss of useful and protective effects of ACE2 on the heart, lungs and other tissues and dysfunction of the renin-angiotensin system (RAS). The decreased effectiveness of ACE2 may be associated with severity of clinical presentation such as heart failure, shock, respiratory failure (12).

The strong and rapid viral replication in the pulmonary epithelial and endothelial cells may lead severe immune response characterized by aberrant production of pro-inflammatory cytokines and chemokines. The exaggerated inflammatory response may result in severe tissue damage, increased capillary permeability, and tissue edema in the pulmonary system. Absence of ACE2 function in respiratory system may be associated with acute lung injury. It has been observed that immune dysfunction, exaggerated inflammatory response, and cytokine storm, causes reduced peripheral CD4 and CD8 T cell counts, and increased proinflammatory CD4 T cells and cytotoxic granules in CD8 T cells (6). The other source of proinflammatory cytokines is mast cells that are localized on the mucosal surface and connective tissue of the respiratory system. Mast cells are activated by viruses, bacteria and fungi via their toll-like receptors (TLRs). The increased levels of proinflammatory cytokines such as IL-1, IL-6, TNF- α are resulted from activation of mast cells. On the other hand, mast cells produce and secrete some

mediators such as histamine, prostaglandin-D2, leukotriene-C4 that are responsible for bronchoconstriction during respiratory system infection. SARS-CoV-2 may lead to exaggerated activation of mast cells. This activation may contribute to cytokine storm and severe lung inflammation during COVID-19 (13).

On the other hand, researchers recently demonstrated ACE2 mediated internalization of SARS-CoV-2 in the various cranial nerves and the presence of virus in the brain. Viruses probably reach to brain via cranial nerves. This important finding can explain why some patients present with loss of taste and smell sensation, syncope, or balance problems as COVID-19 symptoms. However, the decreased levels of ACE2 in the extracellular compartments cause lack of useful ACE2 effects in the central nervous system. The cardiovascular and respiratory control centers cannot function properly, and for this reason the regulation of blood pressure and respiration is disrupted. Generalized endothelial damage, exaggerated inflammation, and disorganization of amino acid transport occur in many tissues. After COVID-19, some chronic diseases including atherosclerosis, diabetes, hypertension can develop in patients (12).

Exercise and COVID-19

In COVID-19 infection, the status of the host's immunity plays a highly critical role in the response to the virus. Healthy immune system produces effective and proper response which reduces the severity of the disease and recovery time. According to researchers in the field of exercise, immunology and physiology, regular physical activity might be one of the best ways to support the immune system components and also to cope with the risk factors of the COVID-19, as a non-pharmacological, inexpensive, and easily reachable way for individuals when not contraindicated (14). Although there is no scientific relationship between physical activity and COVID-19 yet, it is well-known that the immune system can be modulated by the regular physical activity (15). Epidemiological studies have showed that, in individuals who maintain regular physical activity as an active lifestyle in accordance with the conditions set by WHO (at least 150 minutes per week, moderate to vigorous exercise); incidence of age-related chronic diseases and comorbidities are re-

duced, host body response against infections as well as vaccination is improved and basal inflammatory level is decreased (16). It has been demonstrated that physically active individuals show upper respiratory illness symptoms less than sedentary ones (17,18). Regular physical activity might be an effective tool against viral infections like influenza, rhinovirus and herpesviruses since the decreased mortality and incidence rates (19).

Although all age groups are at risk of COVID-19, older people have an increased risk of developing severe illness as a complication of COVID-19 due to age-induced physiological changes, immune dysregulation with aging (immunosenescence), potential underlying comorbidities (20). Regular moderate-intensity exercise can delay the immunosenescence and risk of infection through mechanisms associated with oxidative stress and immune system regulation (21). Pollock et al (2018) showed that amateur cyclists from old age group (55-79 years old) still had the healthy immune systems like young people (22). Therefore, engaging with regular physical activity is very important for elder populations and they should be encouraged to do it. Children are less likely to be infected in this pandemic according to the reports (23). It has been noted that the moderate-to-high levels of physical activity are associated with lower incidence of infection and illness in children (24).

Leading organizations like WHO recommends multicomponent exercise programs consisting of aerobic and resistance exercise modalities for all age groups (25). It is widely accepted regular moderate-intensity aerobic exercise (40–60% heart rate reserve or 65–75% of maximal heart rate, 150 minutes/week) such as walking is ideal for reaching the optimal immune health (26). On the other hand, although the direct linkage between the resistance exercise (weight lifting, push-ups, etc.) and immunity is unclear, it has general beneficial effects on wellbeing by improving muscle strength, balance and mobility and also through decreasing psychological distress, and risk factors for chronic diseases (27). It is important to keep in mind that vigorous intensity beyond the recommended range can suppress the immunity, some researchers indicate (28,29). Thus, during quarantine times, moderate intensity should be the ideal choice to benefit from the protective role of exercise (21).

The understanding the ability of regular physical activity effects on the host immunity requires a complex multisystem approach and there are still some undetermined mechanisms behind it. In general, exercise promotes an anti-inflammatory and antioxidant state through multiple mechanisms by recirculation of key immune cells.

During exercise, contracting skeletal muscle fibers express and secrete various cytokines which are called myokines. Myokines are accepted as responsible for the exercise's overall metabolic and anti-inflammatory effects (30). Muscle-derived IL-6 is the first myokine identified and Steensberg et. al. (2003) showed that this myokine mediates the immunomodulatory effects of the exercise by trafficking the immune cells to the infection area, increasing the levels of neutrophils and T-helper cells (31). In addition, IL-6 regulates the post-exercise inflammatory status by increasing the plasma levels of anti-inflammatory cytokines such as IL-1Ra and IL-10 and suppressing pro-inflammatory cytokines like TNF- α . The exercise-dependent increase in IL-6 is transient and acts as an anti-inflammatory myokine, whereas physical inactivity and sedentary lifestyle choices are associated with a chronic low-level of IL-6 which can contribute increased and persistent levels of inflammation (32). Some mechanistic studies showed that exercise-induced myokine release is dose-dependent and a more pronounced increase is likely to occur during the intense exercise than the moderate one. (33). In addition to IL-6 there are other myokines which can also contribute to proper immune regulation in response to exercise. IL-7 and IL-15 regulate T-cell production and NK-cell homeostasis which can contribute to hosts immune system via muscle contraction in sufficient dose of exercise (34). By this way, exercise can modulate the innate immune function through muscle-derived myokines.

Physical activity augments the immunity with the increase number of immune cells (15). During moderate- and vigorous-intensity aerobic exercise; components of the immune system like immunoglobulins, macrophages, neutrophils, anti-inflammatory cytokines, NK cells, cytotoxic T cells, and immature B cells recirculate with downregulated expression of Toll-like receptor 4 (35). These enhanced immune cells keep guard on the vulnerable areas like upper respiratory

tract and lungs and prevent viruses and other invaders. These changes are transient but make the physical activity a strong promoter of immunosurveillance. When the physical activity is conducted regularly, it will lead to decrease in illness incidence by enhancing immunosurveillance (16). When the exercise is regular, the recruitment of the cells such as M1 macrophages and cytotoxic T cells which are associated with insulin resistance will be limited by decrease the mass of adipose tissue (36).

Exercise can increase the level of immunoglobulins (surface IgA, IgM, IgG) in the mucous membranes. Exercise-induced increase of IgA is particularly critical due to its significant role in the respiratory tract infections (37).

Exercise training decreases the oxidative load of the cells by enhancing anti-oxidative system components like glutathione, catalase, superoxide dismutase, glutathione peroxidase. (35).

Beyond these benefits of regular moderate intensity aerobic exercise, emergent evidence shows another perspective about the potentially relationship between aerobic capacity and COVID-19 infection through respiratory biomechanics. Mohamed and Alawna (2020) suggested that enhanced cardiorespiratory level and aerobic capacity can be preventative and also therapeutic in the respiratory system dysfunctions like acute respiratory distress syndrome through acting as an antibiotic, and antimycotic, improvement of lung tissue elasticity and augmentation of respiratory muscles strength (38). On the other hand, it is well-known that higher cardiorespiratory fitness levels are associated with decreased incidence of chronic diseases like cancer, cardiovascular dysfunctions, type 2 diabetes mellitus, hypertension which are the most reported comorbidities and risk factors with COVID-19 (34,39).

For the patients diagnosed with COVID-19, trainings should be discontinued from the beginning of the acute symptoms until the completion of treatments. During the course of COVID-19, patients can perform pulmonary rehabilitation exercises under the supervision of their doctors in addition to medical treatment modalities (40). In cases recovered from COVID-19 infection, there are some exercise approaches in the physiotherapy and rehabilitation applications which may be needed due to loss of some respiratory and

physical functions due to prolonged mechanical ventilation and intensive care unit stay, beyond with the multi-system effects of COVID-19. For 6-8 weeks, patients are recommended to perform low-intensity physical activity / exercises (<3 MET, metabolic equation, 3 points for dyspnea and / or fatigue in the modified Borg Scale). The exercise program should be started with relatively simple, gradual functional strengthening exercises without using equipment or body weight. Training intensity should be increased slowly over days (41,42).

Several studies have been done on the effects of exercise on aging, microbiota, or immune system modulation. Woods et al pointed out that in elderly, regularly done moderate-intensity cardiovascular training had anti-inflammatory properties and increased the strength of vaccine-induced immunity against influenza virus. Physical exercise is strongly recommended during the COVID-19 pandemic while paying attention to social distancing and isolation rules. For the patients diagnosed with COVID-19, trainings should be discontinued from the beginning of the acute symptoms until the completion of treatments. Regular physical exercise can be resumed after completion of treatments and full recovery. (43).

The world have been dealing with another pandemic for years besides COVID-19, physical inactivity and it continues to contributes to risk factors of the of COVID-19 (44). Thus, to deal with the negative consequences of isolation and more sedentary lifestyle conditions than before, physical activity should gain importance as a crisis and strongly promoted. The World Health Organization, Centers for Disease Control and Prevention, and other public health counseling organizations encourage individuals to regularly join physical activity to maintain physical and mental health and well-being, when they are not contraindicated and comply with public health and community safety (45,46). Hence exercise is one of the important supportive treatments options and also one of the critical preventive strategies.

CONCLUSION

Pandemics have always been existed throughout history, have affected humanity from time to time, and

led to permanent changes and developments in many different areas of public life. The COVID-19 pandemic once again demonstrated the importance of prophylactic approaches such as healthy life, health protection, strengthening, and immune system modulation. This pandemic will lead to a completely different period in which adopting, developing and maintaining healthy living principles, functional foods, wellness, and well-being approaches will be at the forefront. The condition of the immune system of the person and the appropriate response of the immune system, i.e. immune modulation, are very important in the progression of the disease and the success of the treatment. The individual's ideal health level and healthy aging approaches are the most powerful weapons in the fight against not only to COVID-19, but also against to all existing infectious diseases. Future studies should focus on determining and standardizing exercise as a supportive treatment protocol for patients with COVID-19. On the other hand, one of our future goals should be determining and developing specific exercise modalities that support the immune system of healthy individuals at risk. The direct effects of the regular physical activity on the immune system cannot be ignored and the physiological and molecular mechanisms under these effects must be highlighted more by further researches.

The authors received no financial support for the authorship, and/or publication of this article.

Conflict of interest: The authors declare that they have no conflict of interest.

REFERENCES

1. COVID-19 situation reports [Internet]. World Health Organization. 2020 [cited 2020 May 4]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
2. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 [Internet]. World Health Organization. 2020 [cited 2020 May 4]. Available from: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
3. Coronavirus disease 2019 [Internet]. World Health Organization. 2020 [cited 2020 May 4]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel>

- coronavirus-2019
4. Coronaviridae - an overview | ScienceDirect Topics [Internet]. [cited 2020 May 4]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/topics/neuroscience/coronaviridae>
 5. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *Journal of Autoimmunity*. 2020.
 6. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, et al. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of covid-19. *Viruses*. 2020.
 7. Symptoms of Coronavirus | CDC [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [cited 2020 May 4]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html>
 8. Newton AH, Cardani A, Braciale TJ. The host immune response in respiratory virus infection: balancing virus clearance and immunopathology. *Seminars in Immunopathology*. 2016.
 9. Cao W, Li T. COVID-19: towards understanding of pathogenesis. *Cell Res* [Internet]. 2020 May 28 [cited 2020 May 4];30(5):367–9. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41422-020-0327-4>
 10. Mason RJ. Pathogenesis of COVID-19 from a cell biological perspective. *The European respiratory journal*. 2020.
 11. Patel VB, Zhong JC, Grant MB, Oudit GY. Role of the ACE2/angiotensin 1-7 axis of the renin-angiotensin system in heart failure. Vol. 118, *Circulation Research*. Lippincott Williams and Wilkins; 2016. p. 1313–26.
 12. South AM, Diz D, Chappell MC. COVID-19, ACE2 and the Cardiovascular Consequences. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*. 2020.
 13. Kiliç E, Baranoğlu Y. Mast cell stabilizers as a supportive therapy can contribute to alleviate fatal inflammatory responses and severity of pulmonary complications in COVID-19 infection. *Anadolu Klin Tıp Bilim Derg*. 2020; 25(Supplement 1): 111-118.
 14. Richard J. Simpson. Exercise, Immunity and the COVID-19 Pandemic [Internet]. American College of Sports Medicine. 2020 [cited 2020 May 2]. Available from: <https://www.acsm.org/home/featured-blogs--homepage/acsm-blog/2020/03/30/exercise-immunity-covid-19-pandemic>
 15. Nieman DC, Wentz LM. The compelling link between physical activity and the body's defense system. *J Sport Heal Sci*. 2019;8(3):201–17.
 16. Simpson RJ, Katsanis E. The immunological case for staying active during the COVID-19 pandemic. *Brain Behav Immun* [Internet]. 2020;(April):0–1. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.041>
 17. Nieman DC, Henson DA, Austin MD, Sha W. Upper respiratory tract infection is reduced in physically fit and active adults. *Br J Sports Med*. 2011 Sep 1;45(12):987–92.
 18. Kostka T, Berthouze SE, Lacour JR, Bonnefoy M. The symptomatology of upper respiratory tract infections and exercise in elderly people. *Med Sci Sports Exerc*. 2000;32(1):46–51.
 19. Martin SA, Pence BD, Woods JA. Exercise and Respiratory Tract Viral Infections.
 20. Organization WH. Supporting older people during the COVID-19 pandemic is everyone's business [Internet]. World Health Organization; 2020 [cited 2020 May 4]. Available from: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/news/news/2020/4/supporting-older-people-during-the-covid-19-pandemic-is-everyones-business>
 21. Jiménez-Pavón D, Carbonell-Baeza A, Lavie CJ. Physical exercise as therapy to fight against the mental and physical consequences of COVID-19 quarantine: Special focus in older people. *Prog Cardiovasc Dis*. 2020;(xxxx):9–11.
 22. Pollock RD, O'Brien KA, Daniels LJ, Nielsen KB, Rowleson A, Duggal NA, et al. Properties of the vastus lateralis muscle in relation to age and physiological function in master cyclists aged 55-79 years. *Aging Cell*. 2018 Apr;17(2):e12735.
 23. Bialek S, Gierke R, Hughes M, McNamara LA, Pilishvili T, Skoff T. Coronavirus Disease 2019 in Children — United States, February 12–April 2, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2020 Apr 10 [cited 2020 May 4];69(14):422–6. Available from: http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6914e4.htm?s_cid=mm6914e4_w
 24. Radom-Aizik S. COVID-19, Exercise, Children and their Developing Immune System [Internet]. American College of Sports Medicine. 2020 [cited 2020 May 2]. Available from: https://www.exerciseismedicine.org/support_page.php/stories/?b=899
 25. World Health Organization. Global Recommendations on Physical Activity for Health [Internet]. 2010 [cited 2020 May 4]. Available from: <https://www.who.int/diet-physicalactivity/publications/9789241599979/en/>
 26. Regular exercise benefits immunity -- even in isola-

- tion -- ScienceDaily [Internet]. [cited 2020 May 2]. Available from: <https://www.sciencedaily.com/releases/2020/03/200331162314.htm>
27. Turner J, Campbell JP. Regular exercise has long-term benefits for immunity – it's important to stay active [Internet]. The Conversation. 2020 [cited 2020 May 4]. Available from: <https://theconversation.com/regular-exercise-has-long-term-benefits-for-immunity-its-important-to-stay-active-135836>
 28. Simpson RJ, Krüger K, Walsh NP, Campbell JP, Gleeson M, Nieman DC, et al. Can exercise affect immune function to increase susceptibility to infection? *Exerc Immunol Rev.* 2020;26:8–22.
 29. David Oliver. Coronavirus: Don't exercise TOO much during quarantine. Here's why [Internet]. USA TODAY. 2020 [cited 2020 May 2]. Available from: <https://www.usatoday.com/story/life/health-wellness/2020/04/30/coronavirus-dont-exercise-too-much-during-quarantine-heres-why/3048034001/>
 30. Pedersen BK. Muscles and their myokines. *J Exp Biol.* 2011 Jan 15;214(2):337–46.
 31. Steensberg A. The role of il-6 in exercise-induced immune changes and metabolism. Vol. 9, *Exercise Immunology Review.* 2003. p. 40–7.
 32. Karstoft K, Pedersen BK. Exercise and type 2 diabetes: Focus on metabolism and inflammation. *Immunology and Cell Biology.* 2016.
 33. Cerqueira É, Marinho DA, Neiva HP, Lourenço O. Inflammatory Effects of High and Moderate Intensity Exercise—A Systematic Review. *Front Physiol* [Internet]. 2020 Jan 9 [cited 2020 May 2];10:1550. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphys.2019.01550/full>
 34. Duggal NA, Niemiro G, Harridge SDR, Simpson RJ, Lord JM. Can physical activity ameliorate immunosenescence and thereby reduce age-related multi-morbidity? *Nat Rev Immunol.* 2019 Sep 1;19(9):563–72.
 35. Adams GR, Zaldivar FP, Nance DM, Kodesh E, Radom-Aizik S, Cooper DM. Exercise and leukocyte interchange among central circulation, lung, spleen, and muscle. *Brain Behav Immun.* 2011 May 1;25(4):658–66.
 36. Lancaster GI, Febbraio MA. The immunomodulating role of exercise in metabolic disease. Vol. 35, *Trends in Immunology.* Elsevier Ltd; 2014. p. 262–9.
 37. Trochimiak T, Hübner-Woźniak E. Effect of exercise on the level of immunoglobulin a in saliva. *Biol Sport.* 2012;29(4):255–61.
 38. Mohamed A, Alawna M. Role of increasing the aerobic capacity on improving the function of immune and respiratory systems in patients with coronavirus (COVID-19): A review. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* [Internet]. 2020; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.038>
 39. Booth FW, Roberts CK, Thyfault JP, Rueggsegger GN, Toedebusch RG. Role of inactivity in chronic diseases: Evolutionary insight and pathophysiological mechanisms. Vol. 97, *Physiological Reviews.* American Physiological Society; 2017. p. 1351–402.
 40. Zhu W. Should, and how can, exercise be done during a coronavirus outbreak? An interview with Dr. Jeffrey A. Woods. *J Sport Heal Sci.* 2020;
 41. İNAL İNCE D, VARDAR YAĞLI N, SAĞLAM M, ÇALIK KÜTÜKCÜ E. Yeni Tip Koronavirüs Kaynaklı COVID-19 (SARS-Cov-2) Enfeksiyonunda Akut Dönem ve Postakut Dönemde Fizyoterapi ve Rehabilitasyon. *Türk Fiz ve Rehabil Derg* [Internet]. 2020 Apr 17 [cited 2020 May 4];31(1):81–93. Available from: <https://dergipark.org.tr/tr/doi/10.21653/tjpr.718877>
 42. Kurtaiş Aytür Y, Füsün KÖSEOĞLU B, Özyemişçi Taşkıran Ö, Kutay ORDU GÖKKAYA N, Ünsal Delialioğlu S, Sonel Tur B, et al. SARS-COV-2 (COVID-19) SONRASI PULMONER REHABİLİTASYON PRENSİPLERİ: AKUT VE SUBAKUT SÜRECİN YÖNETİMİ İÇİN REHBER. 2020.
 43. Woods JA, Keylock KT, Lowder T, Vieira VJ, Zelkovich W, Dumich S, et al. Cardiovascular Exercise Training Extends Influenza Vaccine Seroprotection in Sedentary Older Adults: The Immune Function Intervention Trial. *J Am Geriatr Soc.* 2009;57(12):2183–91.
 44. Kohl HW, Craig CL, Lambert EV, Inoue S, Alkandari JR, Leetongin G, et al. The pandemic of physical inactivity: Global action for public health. *Lancet.* 2012 Jul 21;380(9838):294–305.
 45. Staying Physically Active During the COVID-19 Pandemic [Internet]. World Health Organization. 2020. Available from: <https://www.acsm.org/read-research/newsroom/news-releases/news-detail/2020/03/16/staying-physically-active-during-covid-19-pandemic>
 46. Hall G, Laddu DR, Phillips SA, Lavie CJ, Arena R. A tale of two pandemics: How will COVID-19 and global trends in physical inactivity and sedentary behavior affect one another? *Prog Cardiovasc Dis.* 2020;(xxxx):4–6.

Covid-19 Pandemisi ve Nörolojik Tutulumlar

Covid-19 Pandemic and Neurological Manifestations

Öz

Çin'in Wuhan eyaletinde Aralık ayında başlayan yeni bir korona virüs salgını (Corona virüs hastalığı-2019, Covid-19) doğrulandı ve virüs tüm Dünya'ya yayılarak güçlü ve ciddi bir pandemi oluşturdu. Covid-19'a bağlı görülen ateş, öksürük, solunum sıkıntısı, ishal, yorgunluk gibi semptomlar tipik klinik bulguları oluşturmaktadır. Bazı hastalarda ise baş ağrısı, dizziness, bilinç bozukluğu, ensefalit, ensefalopati, serebrovasküler hastalıklar, periferik sinir sistemi hasarları gibi nörolojik bulguların saptandığı bilinmektedir. Bu hastaların bir kısmında beyin omurilik sıvısında virüs izole edilmiştir, bir vakanın postmortem beyin biyopsisinde SARS-CoV-2 ile uyumlu olabilecek virus partikülleri saptanmıştır. Bu derlemede Covid-19 ile enfekte hastalarda görülebilecek nörolojik belirti ve bulgular ve virüsün nöronal hasar yapabilme mekanizmaları tartışılacaktır.

Anahtar Sözcükler: Covid-19; nörolojik tutulum; SARS-CoV-2; pandemi.

Abstract

A new corona virus outbreak (Corona virus disease, 2019, Covid-19), which started in December in Wuhan province of China, has been confirmed, and the virus spread to the whole world, creating a strong and serious pandemic. Symptoms such as fever, cough, respiratory distress, diarrhea, and fatigue associated with Covid-19 are typical clinical findings. Some COVID-19 patients also expressed neurologic findings like headache, dizziness, impaired consciousness, encephalitis, encephalopathy, cerebrovascular diseases, and peripheral nervous system damage. In some of these patients, the virus was isolated in the cerebrospinal fluid, virus particles that may be compatible with SARS-CoV-2 were detected on a postmortem brain biopsy of a case. In this review, the neurological signs and symptoms seen in Covid-19 infected patients and the mechanisms of the virus causing neuronal damage will be discussed.

Keywords: Covid-19; SARS-CoV-2; neurological signs.

Ruken Şimşekoğlu, Temel Tombul

İstanbul Medeniyet Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, S. B. Göztepe Eğitim
ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji
Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Geliş/Received : 14.05.2020
Kabul/Accepted : 25.05.2020

DOI: 10.21673/anadoluklin.738020

Yazışma yazarı/Corresponding author

Ruken Şimşekoğlu

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp
Fakültesi, S. B. Göztepe Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Nöroloji Anabilim
Dalı, Kadıköy, İstanbul
E-posta: rukenmermut@gmail.com

ORCID

Ruken Şimşekoğlu: 0000-0002-2127-2545
Temel Tombul: 0000-0002-0460-3373

1. GİRİŞ

Aralık 2019'da Çin'in Wuhan eyaletinde, öykülerinde canlı deniz hayvanlarının satışının yapıldığı deniz marketi teması bulunan bir grup insana; ateş, öksürük ve solunum sıkıntısı semptomlarıyla atipik pnömoni teşhisi konuldu (1). Bu hastalardan alınan dokuz bronkoalveoler lavaj örneğinden yapılan genomik dizileme sonucunda yarasa kaynaklı şiddetli akut respiratuar sendrom β -corona virüs (bat-SL-CoVZXC21) ile 85% genomik benzerlik gösteren bir β -coronavirüs varyantı tespit edildi. Bu virüsün 2002 yılında Guangdong Çin'de başlayan 8000 insanı enfekte edip 774 kişinin ölümüne neden olan SARS-CoV (Şiddetli Akut Respiratuar Sendrom Corona Virüs) ile 79% , 2012 yılında ilk vakanın Suudi Arabistan'da tespit edildiği, 2947 kişiyi enfekte edip 858 kişinin ölümüne neden olan MERS-CoV (Ortadoğu Respiratuar Sendromu Corona Virüs) ile 50% genomik benzer olduğu gösterildi (2). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından bu tablo SARS-CoV-2 nedenli coronavirüs hastalığı 2019 (Covid-19) olarak isimlendirildi. DSÖ verilerine göre 14 Mayıs 2020 tarihi itibarıyla; 215 farklı ülkede tespit edilen 4 milyon 179bin vaka bulunurken, konfirme edilmiş ölüm sayısı 287,525'e yükseldi (3).

Covid-19'a bağlı beklenen klinik tablo asemptomatik hastalıktan septik şoka ve multiorgan yetmezliğine kadar geniş bir spektrum oluşturmaktadır; hafif, orta, şiddetli hastalık evreleri olmak üzere üç grupta sınıflandırılmaktadır. Covid-19 vakalarının büyük çoğunluğunu (81%) içeren hafif tabloda; kuru öksürük, dirençli olmayan ateş, nazal konjesyon, baş ağrısı, hafif baş dönmesi, kas ağrıları ve hafif diyare gibi semptomlar görülmektedir. Orta düzeyli hastalıkta solunumsal semptomlar biraz daha yoğundur, bu tabloya takipne ve dirençli ateş eklenebilmektedir. Şiddetli hastalık evresinde ise; ciddi pnömoni semptomları, akut respiratuar distress sendromu (ARDS) bulguları, sepsis ve septik şok bulguları izlenmektedir (4) (5). Covid-19 enfeksiyonuna bağlı gastrointestinal, üriner, kardiyolojik ve nörolojik tutulumlar da görülebilmektedir. Solunum sistemi dışındaki tutulumlar çoğunlukla şiddetli hastalık evresinde izlenmektedir (6).

Yakın zamanda Çin'den yayınlanan 214 hastanın yer aldığı vaka serisinde sistemik semptomların yanında hastaların 36,4%'ünde nörolojik komplikasyonların izlenebildiği gösterilmiştir (6). Baş ağrısı, dizziness, bi-

linç bozukluğu, ensefalit, ensefalopati, serebrovasküler hastalık, periferik sinir sistemi hasarı ve nöromusküler bozukluklar en sık görülen nörolojik bulgular arasında yer almaktadır (6) (7). SARS-CoV-2 enfeksiyonu sırasında ensefalit gelişen hastalardan alınan beyin omurilik sıvısında (BOS) genomik dizileme ile SARS-CoV-2 saptanarak, virüsün santral invazyon yaptığı gösterilmiştir (8). Başka bir olgu raporunda; Covid-19 hastalığı sırasında ensefalopati tablosu gelişen ve sonrasında eksitus olan hastanın postmortem beyin biyopsisinde virus partikülleri izole edilmiş ve bu partiküllerin SARS-CoV-2 ile uyumlu olabileceği aktarılmıştır (9). Nöronlar ve glial hücreler tarafından da eksprese edilen ACE2 reseptörü aracılığı ile hücrelere invaze olduğu gösterilen virüsün aynı reseptörle santral sinir sistemi (SSS) tutulumu yapabileceği üzerinde durulmakla beraber hastalık sırasında izlenen çeşitli nörolojik tabloların oluşum mekanizmalarına dair farklı hipotezler ortaya konmuştur. (10). Bu makalede Covid-19'a bağlı görülebilecek nörolojik belirti ve bulguların yanısıra bu tabloların muhtemel oluşum mekanizmaları derlenmiştir.

2. NÖRONAL HASAR MEKANİZMALARI

Virüsler oluşturdukları enfeksiyöz tablolarda çeşitli mekanizmalarla sinir sistemi hasarı yapabilir de her virus nöral invazyon yapamamaktadır. Bir virüsün nöral invazyon yapabilmesi için nörotropik olması gerekmektedir (10). SARS-CoV-2, viral zarfı oluşturan peplomerler (spike), zarf-zar (membran) ve RNA genomunu içeren nükleokapsit olmak üzere üç yapısal proteinden oluşmaktadır. Virüs, peplomeri aracılığı ile insan ACE2 (anjiotensin converting enzim 2) reseptörünü tanımaktadır ve bu durum SARS-CoV-2'nin virülansında önemli bir faktördür (11).

Covid-19'a bağlı gelişebilecek nöral hasarları açıklamak üzere birkaç mekanizma ortaya konmuştur. Bu mekanizmalardan birisi ve en çok üzerinde durulana, ACE2 reseptörü aracılığı ile olandır. SARS-CoV-2'nin insan hücrelerini enfekte etmesini sağlayan ACE2 reseptörü nazal mukoza, solunum yolu epiteli, akciğer parenkimi, lenfoid doku, gastrointestinal traktüs, üriner traktüs, üreme organları, vasküler endotelium ve beyinde bulunmaktadır (10) (12). Bu bilgiyle beraber, ensefalit tanısı alan hastalardan elde edilen BOS'dan genomik dizileme ile ve otopsi çalışmalarında beyin dokusunda benzer vi-

rüsün izole edilmesiyle SARS-CoV-2'nin nöral invazyon yaptığı düşünülmüştür (9) (12) (13). ACE2'nin kapiller endotelde bulunduğu göz önüne alındığında Covid-19'un, bu yolla kan beyin bariyeri hasarı yaparak SSS'ye ulaşabileceği de düşünülmektedir (14).

Bir diğer hipotez ise virüsün hematojen yolla yayılmasına dayanmaktadır. Bu hipotez daha önce bildirilen SARS-CoV'lar gibi SARS-CoV-2'nin etmoid kemiğin kribriform platesinden geçerek sistemik dolaşıma geçebileceğini öne sürmektedir. Ayrıca etmoid kemik civarındaki kan dolaşımı ile beyin arasındaki mikrokapiller ağ aracılığıyla virüsün santral invazyon yapabileceği düşünülmektedir (11) (15). Diğer yandan SARS-CoV ve MERS-CoV ile yapılan çalışmalarda, enfekte beyin bölgelerinde nöronal olmayan hücrelerde hiçbir virüs partikülünün bulunmayışı özellikle erken dönemde hematojen ve lenfatik yayılımın olmadığını düşündürmektedir (14).

Başka bir hipoteze göre Covid-19 periferik sinir terminallerine invaze olabileme yeteneğine sahiptir ve sinaps bağlantılı yoldan yavaşça ilerleyerek SSS'ye ulaşmaktadır. Bu bağlamda daha önce SARS-CoV ve MERS-CoV'nin farelere nazal yoldan verilmesiyle virüsün olfaktör sinir aracılığıyla beyine ulaştığı, ardından talamus ve beyin sapını da içine alan farklı beyin bölgelerini etkilediği gösterilmiştir (11) (14).

Gastrointestinal trakta ulaşan virüsün enterik sinir sistemi ve sempatik afferent nöronlar aracılığıyla nöronal invazyon ve transport oluşturmakta olduğu ve bu yolla SSS'ye ulaştığıyla ilgili hipotezler de bulunmaktadır (16).

Covid-19'a bağlı gelişen nöronal hasarın direkt viral enfeksiyonun tetiklediği immun sistem aracılığıyla olabileceği de düşünülmektedir. Şiddetli viral enfeksiyonlar sistemik inflamatuvar yanıt sendromuna (SIRS) neden olabilmektedir. Viral enfeksiyon sırasında izlenen sitokin fırtınasında; yardımcı T helper hücreleri tarafından üretilen makrofajlar aracılığıyla IL-6 seviyesi artmakta ve glial hücreler aktive olmaktadır. Bu durumun neden olduğu multiorgan yetmezliği tablosunda beyin de etkilenebilmektedir (15).

3. COVID-19 İLİŞKİLİ SİNİR SİSTEMİ HASTALIKLARI

SARS-CoV-2 ile enfekte hastalarda santral ve periferik sinir sistemine olası viral yayılım ve invazyon yolları yu-

karıda anlatılmıştır. Bu yayılım sonucunda oluşabilecek nörolojik tablolar içerisinde; baş ağrısı, dizziness, bilinç bozukluğu, nöbet, ensefalit, inme ve nöromusküler bozukluklar yer almaktadır (17). Bununla birlikte çok sayıda hastada hastalığa ait tek klinik belirti olarak tat ve koku duyusu bozukluğu, izole baş ağrısı ve periferik fasiyal paralizi gibi nörolojik tutulumla ait bulgular izlenmiştir (18). Geçmişte MERS-CoV ve SARS-CoV'e bağlı gelişen akut nekrotizan ensefalopati, nöbet, iskemik inme, intrakraniyal kanama, Bickerstaff ensefaliti, Guillain Barre Sendromu ve meningo-ensefalit dahil olmak üzere çok çeşitli nörolojik hastalıklar tanımlanmıştır. (19) (20) (21) (22). Aşağıda güncel literature dayanarak Covid-19'a bağlı gelişebilecek nörolojik bulgular ve bu tutulumlarla ilişkili hastalıklar ele alınmıştır.

3.1. Baş Ağrısı ve Dizziness

Baş ağrısı Covid-19'a bağlı gelişen tablolarda sıkça izlenmektedir. Primer nörolojik tutulumun bir işareti olabileceği gibi çoğunlukla sistemik hastalığın bir parçası olarak da karşımıza çıkabilmektedir. Toplam 43 vaka serisinde yer alan 3600 Covid-19 hastasının klinik bulgularının derlendiği Çin merkezli bir meta-analizde Covid-19 hastalarında baş ağrısı sıklığı %14 olarak bildirilmiştir (15). Avrupa merkezli 1420 Covid-19 hastasının klinik bulgularının raporlandığı başka bir çalışmada ise baş ağrısı %70,3 oranla en sık saptanan semptomu oluşturmaktadır (23). Bu nedenle pandemi dönemi içerisinde yeni gelişen baş ağrularına şüphayla yaklaşılması ve atipik olgularda Covid-19'a yönelik ileri tetkiklerin yapılması önerilmektedir (24).

Chen ve arkadaşları tarafından yayınlanan 145 hastalık vaka serisinde Covid-19'un klinik karakteristik özellikleri belirlenmeye çalışılmış ve bu hasta grubunda %20 oranında dizziness (baş dönmesi, denge-sizlik hissi) saptanmıştır. Özellikle hafif ve orta şiddetli Covid-19 hastalarında daha yüksek oranda dizziness görülebileceği bildirilmiştir (5). Baş ağrısı ve dizziness nörolojik tutulumun belirtisi olabileceği gibi aynı zamanda viral enfeksiyona bağlı gelişen ateş, kulak dolgunluğu, nazal konjesyon gibi bulgularla da ilişkili de olabileceği akılda tutulmalıdır.

3.2. Viral Ensefalit ve Ensefalopati

İlk kez Pekin Ditan Hastanesi'nde Covid-19'un neden olduğu ensefalit vakası bildirilmiş ve BOS'dan geno-

mik dizileme ile virüsün varlığı konfirme edilmiştir (15). Mart 2020'de ise Japonya'da ateş, yorgunluk, göğüs ağrısı şikayetlerinden birkaç gün sonra jeneralize konvülsiyon geçiren hastaya Covid-19 teşhisi konmuştur. Beyin manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) FLAIR ve T2 sekanslarda sağ meziyal temporal lobda hiperintensite saptanan hastanın BOS'unda SARS-CoV-2 izole edilerek ilk limbik ensefalit vakası kayda geçmiştir (25). Bu doğrultuda hastalığın tipik klinik bulguları içerisinde yer alan ateş ve bilinç etkilenmesi göz önüne alındığında, Covid-19 hastalarında SSS enfeksiyonu için klinisyenin dikkatli olması önerilmektedir (15).

Etkilenmiş bilinç durumu enfeksiyöz hastalıklar için sık görülebilecek bir klinik bulgudur. Covid-19 vakalarının %14.8'inde bilinç etkilenmesi bildirilmiştir (6). Enfeksiyöz ajanın toksik metabolik etkileri nedeniyle beyinde oluşan ve çoğu zaman geri dönüşümlü olan hasarlanma enfeksiyöz toksik ensefalopati olarak tanımlanmaktadır (26). New York'tan bildirilen ve Covid-19 hastalığı sırasında gelişen ensefalopati sonrası exitus olan bir hastanın yapılan postmortem otopsi incelemesinde frontal lob kesitlerinde ve küçük damar endotelinde viral partiküller saptandığı ve bu partiküllerin SARS-CoV-2 ile uyumlu olabileceği kaydedilmiştir (9). Nadir görülen bir diğer nörolojik tablo ise akut nekrotizan ensefalopatidir (ANE). ANE çoğunlukla viral ajanların neden olduğu beyin fonksiyon bozukluğuna yol açan; nöbetler, karaciğer sorunları ve bilişsel bozuklarla sonuçlanan nadir bir hastalıktır. Bu tabloda nöroinflamasyona sekonder beyinde simetrik multifokal ak madde ve gri madde lezyonları izlenmektedir. Covid-19 enfeksiyonuna bağlı gelişen sitokin fırtınasına bağlı, yardımcı T helper hücreleri tarafından üretilen makrofajların artan IL-6 üretimi yoluyla ANE gelişimine neden olabileceği gösterilmiştir (11) (27).

3.3. Beyin Damar Hastalıkları

SARS-CoV-2 enfeksiyonu sırasında beyin damar hastalıklarının da görülebileceği dikkate alınmalıdır. SARS-CoV-2'ye bağlı daha ağır bir klinik tablo oluşmasına neden olabilecek ileri yaş, hipertansiyon ve diyabet gibi komorbiditeler inme için de ek risk faktörlerini oluşturmaktadır (21). Li ve arkadaşlarının yayınladığı 221 Covid-19 hastasının yer aldığı bir

vaka serisinde 11 hastada akut iskemik inme, 1 hastada sinüs ven trombozu ve 1 hastada hemorajik inme bildirilmiştir (21). Bu hastalarda saptanan düşük trombosit seviyeleri ve artmış fibrinojen ve d-dimer seviyeleri, koagülopati ile ilişkilendirilmiştir. Oxley ve arkadaşları tarafından bildirilen 4 hastanın yer aldığı olgu serisinde, Covid-19 ile ilişkili 50 yaş altı akut büyük damar alanına uyan genç yaş inme vakaları raporlanmıştır. Aynı raporda Covid-19'a bağlı izlenen vasküler endotelial hasarın ve koagülopatinin genç yaş hastalarda majör inmeye sebep olabileceği tartışılmıştır (28).

Akut iskemik inmenin akut tedavisinde yer alan trombolitik tedavi ve mekanik trombektominin yönetimi tartışma konusudur. Çoğunlukla genel anestezi altında yapılan mekanik trombektomi işleminden önce hastalar entübe edilmektedir. Hem kullanılan anestetik ajanların hem de entübasyon yönteminin, olası Covid-19 durumunda hastaya ek risk oluşturabilme ihtimali değerlendirilmelidir (29). Ayrıca akut iskemik inmeyle başvuran ve trombolitik veya mekanik trombektomi uygulanacak hastalarda Covid-19 şüphesi varlığında 'stroke kodu' yerine 'korunmuş stroke kodu' bildirilmesi önerilmektedir. 'Korunmuş stroke kodu' verilen hastalarda kişisel koruyucu ekipmanlarla hastaya müdahale edilmesi ve oksijen desteği gerektiğinde minimum aerosolizasyon neden olacak yöntemlerinin seçilmesi tavsiye edilmektedir (30).

3.4. Periferik Sinir Sistemi Etkilenmesi ve Nöromusküler Bozukluklar

Covid-19 hastalığı sırasında gelişen, periferik sinir tutulumunu gösteren birçok vaka bildirimi bulunmaktadır. Koku ve tat duyusu kaybı, vizüel hasarlar ve nöropatik ağrılar en sık bildirilen periferik sinir semptomlarını oluşturmaktadır (6). Corbellini ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada diğer bir nörotropik virüs olan influenza ile SARS-CoV-2 enfeksiyonu geçirmekte olan hastalar koku ve tat duyusu bozukluğu gelişmesi açısından karşılaştırılmıştır. SARS-CoV-2 hasta grubunda %39.2 oranında yeni gelişen koku ve tat duyu bozukluğu gözlemlenmiş olup, İnfluenza grubu (%12.5) ile arasında anlamlı farklılığın bulunduğu raporlanmıştır (18). Ayrıca literatürde periferik fasiyal paralizi ile prezente olan Covid-19 vakası bulunmaktadır (31). Bunun yanı sıra New York'ta Covid-19

hastalığı süresince farklı zamanlarda gelişen multiple kranyal nöropati olguları bildirilmiştir (32).

Covid-19 hastalarında yorgunluk, kas ağrıları ve kas yıkım enzimlerinde artış tespit edilebilmektedir. Bu durum nöroinflamasyona bağlı kas hasarı ile ilişkilendirilmektedir (24). Zhao ve arkadaşları tarafından bildirilen bir olgu sunumunda; 61 yaşında akut gelişen kol ve bacak kuvvetsizliği ile hastaneye başvuran bir kadın hasta, Guillain Barre sendromu (GBS) tanısı almış ve eş zamanlı Covid-19 müspet bulunmuştur. Bu durumun sendromdan sorumlu mu olduğu yoksa rastlantısal mı saptandığı tartışılmaktadır (33). Yine literatürde GBS kliniği ile hastaneye başvuran ve eş zamanlı SARS-CoV-2 pozitif saptanan vakalar bildirilmiştir. (34), (35). İspanya'dan bildirilen bir olgu raporunda; ani gelişen koku ve tat duyası kaybı, oftalmoparezi, oculomotor sinir paralizisi, ataksi ve arefleksi bulguları ile prezente olan iki hastaya Miller Fisher tanısı konmuştur. Bu hastaların yapılan incelemelerinde eş zamanlı SARS-CoV-2 virüsü pozitif saptanmış ve klinik tablonun virüsle ilişkili olabileceği tartışılmıştır (36).

4. SONUÇ

SARS-CoV-2 enfeksiyonu sırasında farklı nörolojik tabloların ortaya çıkabilmesi nedeniyle Covid-19 hastalarında detaylı nörolojik öykü alınıp, gereği halinde nörolojik muayenelerinin yapılması ve kesin tanıya yönelik ileri inceleme yöntemlerine başvurulması önerilmektedir. Hastalığın seyri boyunca baş ağrısı, baş dönmesi, bilinç bozukluğu, inme, ensefalit, ensefalopati ve periferik sinir sistemi hasarına bağlı belirti ve bulgular görülebileceği akılda tutulmalıdır. Diğer yandan hastalarda Covid-19 enfeksiyonuna bağlı klinik tablonun tek bir nörolojik belirti veya bulgu ile de prezente olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Süreç ilerledikçe yeni bildirilen olgular ve yapılan klinik çalışmalarla, SARS-CoV-2'ye bağlı gelişebilecek komplikasyon çeşitliliğinin, nörolojik hastalıklarla ilişkisinin ve hastalık yönetiminin daha anlaşılır hale geleceği düşünülmektedir.

Finansal Kaynak: Bu makale ile ilgili herhangi bir finansal kaynaktan yararlanılmamıştır.

Çıkar Çatışması: Bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Na Zhu, Dingyu Zhan, Wenling Wang, Xingwang Li, Bo Yang, Jingdong Song et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China. *N Engl J Med.* 2020;727-33.
2. 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(10224):565-74.
3. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.
4. Hassan SA, Sheikh FN, Jamal S, Ezeh JK, Akhtar A. Coronavirus (COVID-19): A Review of Clinical Features , Diagnosis , and Treatment. *Cureus.* 2020;12(3).
5. Chen Q, Zheng Z, Zhang C, Zhang X, Wu H, Wang J. Clinical characteristics of 145 patients with corona virus disease 2019 (COVID - 19) in Taizhou , Zhejiang , China. *Infection.* 2020; April 28;1-9
6. 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; published online
7. Big M. Neurological manifestations in COVID-19 caused by. *CNS Neurosci There.* 2020 May;26(5):499-501
8. Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N Engl J Med.* 2020;929-36.
9. Paniz-mondolfi A, Bryce C, Grimes Z , Gordon RE, Reidy J, Lednický J. et al. Central Nervous System Involvement by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus -2 (SARS-CoV-2). April 2020; published online.
10. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS : Tissue Distribution , Host – Virus Interaction , and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chem. Neurosci.* 2020, 11, 995-998
11. Das G, Mukherjee N, Ghosh S. Neurological Insights of COVID-19 Pandemic. *ACS Chem. Neurosci.* 2020, published online.
12. Rao HCY. The emergence of a novel coronavirus (SARS - CoV - 2) disease and their neuroinvasive propensity may affect in COVID - 19 patients. *J Med Virol.* 2020 April 22. Online ahead of print.
13. Natalie S, Oliveria V, Calabrese P, Maia LF, Pisani A. Does SARS-Cov-2 invade the brain? Translational lessons from animal models. *E J Neurol.* 2020 Apr 25. Online ahead of print.
14. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS - CoV2 may play a role in the respiratory

- failure of COVID - 19 patients. *J Med Virol.* 2020 Feb 27. Online ahead of print.
15. Wu Y, Xu X, Chen Z, Duan J, Hashimoto K, Yang L et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun.* 2020 Mar. *Eur J Neurol.* 2020 Apr 22. Online ahead of print.
 16. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host–Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chem. Neurosci.* 2020, 11,7, 995-998
 17. Asadi-pooya AA, Simon L. Central Nervous System Manifestations of COVID-19: A Systematic Review. *J Neurol Sci.* 2020 Apr 11;413:116832
 18. Beltrán-Corbellini A, Chico-García JL, Martínez-Poles J, Rodríguez-Jorge F, Natera-Villalba E, Gómez-Corral J. et al. Acute-onset smell and taste disorders in the context of Covid-19: a pilot multicenter PCR- based case-control study. *Eur J Neurol.* 2020 Apr. Online ahead of print.
 19. Avula A, Nalleballe K, Narula N et al. Brain , Behavior, and Immunity COVID-19 presenting as stroke. *Brain Behav Immun.* 2020 Apr. Online ahead of print.
 20. Filatov A, Sharma P, Hindi F, Espinosa PS. Neurological Complications of Coronavirus Disease (COVID-19): Encephalopathy. *Cureus.* 2020;12(3).
 21. Li M, Wang M, Zhou Y, Sapozhnikov S, Dandu V, Toom S. et al. Acute cerebrovascular disease following COVID-19 : a single center , retrospective , observational study. *The Lancet.* 2020;19. Online ahead of print.
 22. Herman C, Mayer K, Narwal A. Scoping review of prevalence of neurologic comorbidities in patients hospitalized for COVID-19. *Neurology.* 2020 Apr 28;10. Online ahead of print.
 23. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Place S, Van Laethem Y, Cabaraux P, Mat Q et al. Clinical and Epidemiological Characteristics of 1,420 European Patients with mild-to-moderate Coronavirus Disease 2019. *J Intern Med.* 2020;0–2.
 24. Liu K, Pan M, Xiao Z, Xu X. Neurological manifestations of the coronavirus(SARS-CoV-2) pandemic 2019–2020. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020 Apr. epub ahead of print.
 25. Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, Takamino J. et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis [Internet].* 2020;94:55–8.
 26. Davies NWS, Sharief MK, Howard RS. Infection-associated encephalopathies-their investigation, diagnosis, and treatment. *J Neurol.* 2006;253(7):833–45.
 27. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: CT and MRI Features. *Radiology.* 2020 Mar 31;201187. Online ahead of print.
 28. Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, Kellner CP, Shoirah H, Singh IP. Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young. *N Engl J Med.* 2020 Apr. Online ahead of print.
 29. Sharma D, Rasmussen M, Han R, Whalin M, Davis M, Kofke WA et al. Anesthetic Management of Endovascular Treatment of Acute Ischemic Stroke During COVID-19 Pandemic: Consensus Statement From Society for Neuroscience in Anesthesiology & Critical Care (SNACC)_Endorsed by Society of Vascular & Interventional Neurology (SVIN), Society of NeuroInterventional Surgery (SNIS), Neurocritical Care Society (NCS), and European Society of Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT). *J Neurosurg Anesthesia.* 2020 Apr. Online ahead of print.
 30. Khosravani H, Rjendram P, Ontario L, Chapman MG, Menon BK.. Protected Code Stroke: Hyperacute Stroke Management During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. *Stroke.* 2020 Apr 1;STROKEA-HA120029838. Online ahead of print.
 31. Wan Y, Cao S, Fang Q, Wang M, Huang Y. Coronavirus disease 2019 complicated with Bell ’ s palsy : a case report. *Res Sq.* 2020;1–7.
 32. Dinkin M, Gao V, Mbbs JK, Bobker S, Simonetto M, Wechsler P et al. COVID-19 presenting with ophthalmoparesis from cranial nerve palsy. *Neurology.* 2020 May. Online ahead of print.
 33. Zhao H, Shen D, Zhou H, Liu J, Chen S. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection : causality or coincidence ? *Lancet Neurol [Internet].* 2019;19(5):383–4.
 34. Gutiérrez-Ortiz C, Méndez A, Rodrigo-Rey S, San Pedro-Murillo E, Bermejo-Guerrero L, Gordo-Mañas R et al. Miller Fisher Syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. *Neurology.* 2020;241:10.1212.
 35. Virani A, Rabold E, Hanson T, Haag A, Elrufay R, Cheema T et al. Guillain-Barré Syndrome associated with SARS-CoV-2 infection. *IDCases [Internet].* 2020;20:e00771.
 36. Camdessanche JP, Morel J, Pozzetto B, Paul S, Tholance Y, Botelho-Nevers E. COVID-19 may induce Guillain-Barré syndrome. *Rev Neurol (Paris).* 2020;3–5.

Önemli Bir Etik Problem Olarak Viroloji Laboratuvarlarının Biyogüvenliği

Biosafety of Virology Laboratories As An Important Ethical Problem

Öz

SARS-CoV-2 virüsünün canlı hayvan pazarındaki yarasalardan bulaştığı açıklanmıştır. Ancak, virüsün Çin'in Wuhan kentindeki Viroloji Enstitüsü laboratuvarından kazaen laboratuvar çalışanlarına bulaştığı, oradan da topluma yayıldığı şeklinde iddialar da vardır. Yapılan çalışmalar virüsün büyük olasılıkla laboratuvar ürünü olmadığını gösterse de iddiaların teknik olarak gerçekleşebilir olması tüm insanlık adına endişe vericidir. Yüksek riskli biyolojik materyallerle çalışma yapılan virüs laboratuvarlarının biyogüvenlik ve biyoemniyet standartlarıyla ilgili çeşitli rehberler olmasına rağmen bu laboratuvarların çalışmalarını bilimsel ve etik olarak denetleyecek ve gerektiğinde önleyebilecek ciddi ve etkin uluslararası mekanizmalara, adil, bağımsız ve tarafsız kuruluşlara, bağlayıcı uluslararası sözleşmelere ihtiyaç bulunmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Covid-19; Viroloji Laboratuvarı; Biyogüvenlik; Etik; Biyolojik Savaş

Abstract

It is explained that SARS-CoV-2 virus has been originated from bats in an animal market. However, there are certain ideas claiming that virus is founded in virology laboratory in The Chinese city of Wuhan then accidentally laboratory workers get infected, after then lab workers spread the virus to public. Even if studies show that SARS-CoV-2 is not a laboratory-produced virus, it is quite worrying for humanity that these claims are technically possible. Although there are some guidelines on biosafety and biosecurity standarts for the virus laboratories working on high-risk biological materials, it is needed to have serious and effective international mechanisms, fair, independent and objective organisations and binding international agreements for either conducting an inspection of these laboratories scientifically and ethically or stoping their works if the need arises.

Keywords: Covid-19; Virology Laboratory; Biosafety; Ethics; Biologic Warfare

Nazım Nasuhbeyoğlu¹, İbrahim Topçu²

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye

² Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Geliş/Received : 15.05.2020

Kabul/Accepted : 28.05.2020

DOI: 10.21673/anoloklin.738080

Yazışma yazarı/Corresponding author

Nazım Nasuhbeyoğlu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Merkez Mahallesi, Dr. Sadık Ahmet Caddesi, Bağcılar, İstanbul
E-posta: nnasuhbeyoglu@hotmail.com

ORCID

Nazım Nasuhbeyoğlu: 0000 0000 5969 9010
İbrahim Topçu: 0000 0001 7685 8597

GİRİŞ

Günümüz dünyasında globalleşme ve artan ulaşım imkânları sonucunda her toplumdan insan dünyanın herhangi bir bölgesinde kolayca bulunabilmekte, bu durum enfeksiyonların kısa sürede büyük bir pandemiye dönüşebilmesine yol açabilmektedir. Çin'in Wuhan kentinde başlayan ve birkaç ay içinde dünyayı saran Covid-19 pandemisi tüm dünyada halen doğrulanmış 3,5 milyonu aşan Covid-19 vakasına ve 250,000'i aşkın kişinin yaşamını yitirmesine yol açmış durumdadır. Salgının henüz yayılma aşamasında olduğu düşünöldüğünde yakın bir gelecekte aşı ya da etkili bir tedavisi bulunamadığı takdirde can kayıplarının artmaya devam edeceği açıktır.

Covid-19 pandemisi 21.yüzyılda görölen ve fatalite hızı yüksek olan ilk büyük pandemidir. Hastalığın fatalite hızı ülkeden ülkeye değişmekle beraber (Çin %4, İtalya %13, İspanya %11, ABD % 6 gibi) dünya ortalaması olarak %7 civarında gözökmektedir. Bu rakamlar aynı aileden olan SARS-CoV (%10) ve MERS-CoV'e (%34-37) göre düşük, influenza pandemilerine (%0.01-0,2) ve 1918 yılındaki İspanyol Gribine (H1N1) göre ise (%2-3) daha yüksektir.

Covid-19 pandemisi, ölkelerin sağlık alt yapıları ve sistemlerinin, tıbbi cihaz ve ekipman üretim kapasitelerinin, sosyal hizmet alt yapılarının ve özellikle hastalığa yakalananların karşı karşıya kaldığı mağduriyetler nedeniyle sağlık başta olmak üzere her türlü kamu hizmetine erişilebilirliğin sorgulanmasına yol açmıştır. Bu pandeminin insanlık için yeni bir milat olacağı, ciddi ekonomik, sosyal değişimlere yol açacağı, çalışma ve öğretim biçimlerinden, birey ve toplum ilişkilerine varıncaya kadar hayatın her alanında köklü dönüşümleri tetikleyeceği, hayatın bütünüyle dijitalleşmesine ve bilgi toplumundan "ağ toplumu"na (1) geçişi daha da hızlandıracığı öngörülmektedir.

Virüs Genetiği Çalışmaları ve Biyogüvenlik

SARS-CoV-2 virüsünün Wuhan kentinde bulunan canlı hayvan pazarındaki yarasalardan bulaştığı iddia edilmek ile birlikte virüsün Wuhan'daki Viroloji laboratuvarında yapay olarak oluşturulduğu veya üzerinde genom modifikasyonu yapılmış yarasalardan bulaştığı olduğu ve laboratuvar kazası sonucu insana bulaştığı gibi birçok iddia da ortaya atılmış bulunmakta, hatta bu iddialar devlet başkanları düzeyinde dile getirilebilmektedir.

Bu iddialar bilimsel ve siyasal düzlemlerde uzun süre daha tartışılmaya devam edecektir. SARS-CoV-2 virüsünün genom çözömlenmesinden elde edilen sonuçlar, virüsün modifiye edilmediğini dolayısıyla büyük olasılıkla laboratuvarda üretilmediğini gösterse de (2) virüsün laboratuvar kazası sonucunda bulaşma ihtimalini dışlamamaktadır. Tüm bu teorilerin teknik olarak mümkün olabilmesi insanlık adına endişe vericidir. Bu yüzden eğer gereken önlemler alınmazsa, insanlık için gelecekte de benzer pandemi dalgaları riski her zaman için ihtimal dahilinde olacaktır.

Virüsler üzerinde birçok bilimsel araştırma ve genom modifikasyonu çalışması yapılmaktadır. Bu çalışmalar birçok alanda insanlığın yararına olarak kullanılmaktadır. Ancak bu çalışmaların yapıldığı laboratuvarların biyogüvenliği sorunu son derece önem arz etmektedir. Eğer bu virüsler kazaen ya da bir biyolojik silah olarak laboratuvarlardan dışarı çıkarsa tüm insanlığı tehdit edecek büyük pandemilere yol açabilir. Salgın temalı birçok romanda (3) ve Hollywood yapımı birçok filmde (örneğin 2011 yapımı *Contagion (Salgın)* filmi Covid-19'a benzerliği ile oldukça dikkat çekicidir) bu felaket senaryoları işlenmektedir. Covid-19 pandemisi bu senaryoların gerçekleşebilmesinin pekâlâ mümkün olabileceğini göstermiştir.

Böylesi bir potansiyelin varlığı ve riskin yüksek oluşu virüs laboratuvarlarındaki çalışmalarının daha sıkı denetlenmesini ve biyogüvenlik düzenlemelerinin bu riskleri kapsayacak şekilde güncellenmesini kaçınılmaz kılmaktadır.

Virüs Çalışmaları

Latince'de "zehir" anlamına gelen ve sadece canlı hücrelerde üreyebilen virüslerin keşif süreci 1892'de Rus biyolog Dmitri Ivanovsky tarafından tütün mozaik virüsünün bulunmasından sonra özellikle 20. yüzyılın ikinci yarısında altın çağını yaşamış ve tek sarmallı, çift sarmallı DNA ve RNA virüslerinden binlerce hayvan, bitki ve bakteri virüsü türü birbiri peşine keşfedilmiştir.

Virüsler insanlarda birçok enfeksiyonlara neden olurlar ve bazı kanserlerden sorumlu tutulurlar (Human Papilloma virüsü; Servikal Neoplazi, Hepatit B virüsü, Hepatit C virüsü; Hepatoselöler Karsinoma, Epstein-Barr virüsü; Hodgkin Lenfoma, HHV-8; Kaposi Sarkomu, Polyomavirüs; Merkel Cell Karsinoma, Sarkoma gibi) (4).

1970'te retrovirüslerin kendi RNA'larından DNA kopyalamak için reverse transkriptaz enzimini kullandıklarının keşfinden sonra, 1972'de Paul Berg, viral bir genom içine yabancı bir dizini sokarak maymun SV40 virüsünün DNA'sının lambda virüsünün DNA'sı ile birleştirilmesini başardı. Böylece ilk rekombinant DNA molekülleri oluşturulmuş oldu.

1974 yılında ise çoğaltılabilen ve enfekte olabilen genetik olarak değiştirilmiş bir virüsün üretilmesi başarıldı. Bu deneyler biyoteknoloji veya rekombinant DNA yöntemlerinin gelişiminin ilk adımlarını oluşturmaktadır.(5,6) 1983'te AIDS'in etkeni olarak HIV virüsünün bulunmasından sonra virüslerle ilgili çalışmalar hız kazandı. 1985 yılında Kary B. Mullis tarafından icat edilen Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) tekniği, az miktardaki DNA örneğinden milyonlarca kopya elde edilebilmesini mümkün hale getirdi. Bu teknik, genetik kusurların tanısından, virüslerin tespitine ve tür ayırmalarının yapılabilmesine imkân vererek büyük bir devrim yaratmıştır (7,8) 1990 yılında ilk defa, ciddi kombine bağışıklık eksikliği (SCID) olan bir çocuk üzerinde bir retrovirüs vektörü kullanılarak insan gen terapisi prosedürü gerçekleştirildi. Bu tedavi başarılı olmasa da bir genetik hastalığı düzeltmek için yapılan ilk girişimdi(9).

Rekombinant DNA Teknolojisi ve Doğal CRISPR-Cas9 Sistemleri

Rekombinant DNA teknolojisi, doğada kendiliğinden oluşması mümkün olmayan, çoğunlukla farklı biyolojik türlerden elde edilen DNA moleküllerinin, genetik mühendislik teknolojisiyle kesilmesi ve elde edilen farklı DNA parçalarının birleştirilmesi işlemlerini kapsayan bir teknolojidir. Bu işlem sonucu üretilmiş olan yeni DNA molekülüne Rekombinant DNA denir. 2002 yılında virüsün DNA genomu (DNA virüs) ya da genomun cDNA (RNA virüs) kopyalanarak ilk sentetik virüs üretilmiştir. 2007'de bakterilerin genomlarını virüslere karşı koruyabilmek için doğal olarak sahip oldukları CRISPR/Cas9 sisteminin bir savunma ve bağışıklık sistemi olduğunun anlaşılmasından sonra genom modifikasyon ve tamir çalışmalarında hızlı ilerlemeler ortaya çıkmıştır. Cas proteinlerinin helikaz ve nükleaz özelliklerinin bulunması, bakterilerin kendi DNA dizilerini açma ve kesmesine imkân sağlamaktadır. Bakteriler böylece bakteriofajların meydana ge-

tirdikleri genom hasarlarını tamir etmektedirler. Günümüzde genom düzenleme yöntemi olarak CRISPR/Cas9 teknolojisi kullanılmaktadır. Son yıllarda bu RNA aracılı genom düzenleme teknolojisi "moleküler cerrahi" yöntemi olarak farklı alanlardaki birçok yenilikçi uygulamada kullanılmış ve moleküler biyoloji için devrim niteliğinde gelişmelere yol açmıştır (10).

Virüs genom veri tabanlarında yüz bine yakın farklı virüsün genom dizileri yer almaktadır. Kılavuz RNA (gRNA) tasarımı yapılırken bilgisayar programları kullanılarak özgülüğün artırılması sağlanmakta böylece günümüzde gen terapilerinden, kanser tedavilerine kadar birçok alanda çığır açacak çalışmalar yapılmaktadır.

Virüs Genom Modifikasyon Teknolojisinin Kullanıldığı Yerler

Günümüzde genom modifikasyon teknolojisi kanser ve gen terapisinde, aşı üretiminde, tarımda, hatta biyoteknolojik alanlarda oldukça yaygın bir biçimde kullanılmaya başlamıştır. Kanser tedavisinde virüslerin kullanılması için çalışmalar devam etmektedir. "Onkolitik virüsler" denilen modifiye edilmiş adenovirüs, lentivirüs, retrovirüs ve herpes simpleks gibi virüsler, normal dokulara zarar vermeden hedef kanser hücrelerine DNA veya RNA genetik materyalini vermek ya da hastalığa neden olan mutasyona uğramış genleri inaktive etmek suretiyle etkili olmaktadır(11). GM-CSF (Granülosit Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör) geni ile donanmış ikinci nesil onkolitik herpes simpleks virüs tip 1 (HSV-1) olan T-Vec (Talimogene laherparepvec), yakın zamanda bir cilt kanserinin tedavisi için ABD ve Avrupada ilk onkolitik virüs ilacı olarak onaylandı (12).

Hemofili, glioblastom, kronik granümatöz hastalık, kistik fibroz gibi bazı hastalıkların gen terapisi yoluyla tedavisi için çok sayıda klinik çalışma yürütülmektedir. Virüslerin nozokomiyal enfeksiyonlarda büyük problem haline gelen antibiyotik direnci kazanmış bakterilerin yok edilebilmesi için bakteriyofaj olarak kullanılması amacıyla da çalışmalar yapılmaktadır (13). Rekombinant yöntemlerle hazırlanan aşılarda potansiyel yan etkiler ve diğer virüslere yatay gen transferi ile ilgili endişeler olmasına rağmen, genellikle geleneksel aşılardan daha güvenli ve daha verimli kabul edilirler. Baculovirüsler, tarımda ve ormanlarda zararlı

Tablo 1. Risk gruplarına göre biyogüvenlik düzeyleri (22)

Risk Gruplarına Karşılık Biyogüvenlik Düzeyleri				
Risk Grubu	BGD	Laboratuvar Tipi	Laboratuvar Uygulamaları	Güvenlik Ekipmanları
1	Temel BGD 1	Temel öğretim Laboratuvarı/ Araştırma laboratuvarı	İyi Laboratuvar Uygulamaları (ILU)	Gerekmez (açık banko çalışması yeterlidir)
2	Temel BGD 2	Halk sağlığı laboratuvarı Klinik mikrobiyoloji laboratuvarı Araştırma laboratuvarı	İLU ile birlikte Biyolojik tehlike işareti KKD (koruyucu giysi giyilmesi)	Açık banko yanında Potansiyel aerosol için biyogüvenlik kabini (BGK)
3	Tecrit BGD 3	Özel tanı laboratuvarı Araştırma laboratuvarı	BGD-2'ye ilave olarak Özel koruyucu giysi Kontrollü giriş-çıkış Tek yönlü hava akımı/ negatif basınç	BGK ve/veya tüm aktiviteler için diğer birincil korunma ekipmanları
4	Maksimum Tecrit BGD 4	Çok tehlikeli patojen çalışma laboratuvarı	BGD-3'e ilave olarak Hava kilitli giriş Duşlu çıkış Özel atık sistemi	Sınıf III/BGK veya Sınıf II/BGK ile birlikte pozitif basınçlı özel koruyucu giysi

çeşitli böceklerle mücadelede tek başlarına veya diğer ajanlarla birlikte biyolojik mücadele programlarında kullanılmaktadır. Bazı hayvanların (tavşan gibi) çoğalmasının kontrol edilebilmesi için miksuma virüsler kullanılmıştır (14).

Virüslerle yapılan ilginç çalışmalar da vardır. Örneğin; 2012 yılında domuz kalbine genetik olarak değiştirilmiş bir virüs enjekte edilerek "Tbx18" adı verilen bir gen eklenmek suretiyle kalp kaslarının düzenli atışı sağlanmıştır. Bu tekniğin elektronik kalp piline ihtiyaç duyan insanlarda bir gün kalp pili yerine kullanılabilirliği umulmaktadır (15). Daha ilginç olanı, 2009 yılında, genetik olarak modifiye edilmiş E4 bakteriyofajı ve M13 bakteriyofajı gibi virüslerin kullanılmasıyla daha çevre dostu bir lityum-iyon pil yapılabilmesidir(16,17).

Görüldüğü gibi virüsler üzerinde çok farklı alanlarda birçok çalışmalar yapılmaktadır ve bu çalışmaların önümüzdeki yıllarda artarak devam edeceği gözükmektedir. Çalışma alanının bu kadar geniş ve çeşitli olması dolayısıyla bu çalışmaların yapıldığı virüs laboratuvarlarının biyogüvenlik alt yapısının ve uygulama standartlarının üst düzeyde tutulması zorunludur.

Virüs Laboratuvarında Güvenlik; Biyogüvenlik ve Bioemniyet

Laboratuvarlarda güvenlik hususu "biyogüvenlik" ve "bioemniyet" kavramsallaşması etrafında ele alınmaktadır. WHO, laboratuvarların biorisk yönetimin-

de biyogüvenliğe ilave olarak bioemniyet risklerinin de değerlendirilmesi gerektiğini belirtmektedir (18).

1-Biyogüvenlik (Biosafety); laboratuvarında çalışanların güvenliğini sağlamaya, zararlı atıkların çalışanlara veya çevreye zarar vermeden ortadan kaldırılması amacıyla alınan önlemlerdir.

Laboratuvarlarda üzerinde çalışılan biyolojik ajanlar, taşıdıkları riske göre 4 grupta sınıflandırılırlar. Her risk grubunda uygulanması gereken biyogüvenlik düzeyi farklıdır.

Grup 1: İnsanda hastalıklara neden olma olasılığı düşük organizmalardır ve 1.düzyen biyogüvenlik önlemleri (BGD-1) alınarak çalışılması yeterlidir.

Grup 2: İnsanda hastalıklara neden olabilecek ve laboratuvar çalışanları için tehlike oluşturabilecek, ancak topluma yayılma olasılığı düşük organizmalardır. Genellikle etkili profilaksileri veya tedavileri mevcuttur. Herpesvirüsler, orto ve paramiksovirusler, picornavirusler, adenovirusler bu grupta yer alan virüslerdendir. Bu virüslerle çalışılırken en az BGD-2 düzeyinde güvenlik önlemleri alınmalıdır.

Grup 3:İnsanda ciddi hastalıklara neden olabilecek ve laboratuvar çalışanları için ciddi tehlike arz eden organizmalardır. Bu organizmalar topluma yayılma riski oluşturabilirler, ancak genellikle etkili profilaksileri veya tedavileri vardır. Hantavirüsler, Japon B ensefaliti, sarı ateş, kuduz, HIV, HBV, SARS, MERS, SARS-CoV-2 gibi corona virüsler bu grupta yer alan virüslerdendir. Bu virüslerle ilgili bulaştırıcı olmayan

tanısal çalışmaların (örneğin; sekanslama, nükleik asit amplifikasyon testi vb.) BGD-2 düzey laboratuvarlarda, bulaştırıcı çalışmaların ise (örneğin; virüs kültürü, izolasyon veya nötralizasyon deneyleri vb.) BGD-3 laboratuvarlarda yapılması önerilmektedir(19). Eğer BGD-3 laboratuvar yoksa en az “BGD-2+” düzeyi güvenlik önlemleri alınarak çalışılmalıdır.

Grup 4: İnsanda ciddi hastalıklarına neden olan ve laboratuvar çalışanları için ciddi bir tehlike oluşturan organizmalardır. Bu ajanlar son derece tehlikelidir ve yaşamı tehdit eden hastalık riskleri yüksektir. Topluma yayılma potansiyelleri oldukça fazla ve genellikle etkili bir profilaksi veya tedavileri yoktur. Lassa humması, filovirüsler, çiçek virüsü, ebola virüsü, Kırım-Kongo kanamalı ateş virüsü bu gruptaki virüslere dendir (20,21). Bu ajanlar BGD-4 düzeyindeki laboratuvarlarda çalışılmalıdır.

2-Biyogüvenlik (Biosecurity); laboratuvarlardaki değerli biyolojik materyallerin (DBM), yüksek riskli biyolojik veya kimyasal ajanların korunmasına, yetkisiz erişimine, kaybına, çalınmasına, kasıtlı olarak bulaştırılmasına ve biyolojik terör silahı olarak kullanılmasının önlenmesine yönelik önlemleri ihtiva eder (23). Biyolojik materyallerin çoğaltılabilmeleri nedeniyle küçük miktarların çalınması bile son derece önemlidir. Virüs laboratuvarlarında birçok tehlikeli virüs stoklanmakta (örneğin; 1978’de eradike edilmiş olduğu ilan edilen Çiçek virüsü yetkili laboratuvarlar olarak Rusya’daki Vector Institute ve ABD’deki CDC laboratuvarlarında stoklanmış haldedir), yeniden üretilmekte (örneğin; 1918 H1N1 influenza virüsü laboratuvar ortamında başarılı bir şekilde tekrar üretilmiştir) ve genom modifikasyonu gibi birçok çalışmalar yapılmaktadır (24). 2006 yılında DSÖ ilk kez biyogüvenliği anlamak için çeşitli temel kavramları tanımlayan “Biyorisk Yönetimi-Laboratuvar Biyogüvenlik Rehberliği” adlı bir rehber yayınlamıştır: “Değerli Biyolojik Materyal (DBM)”, “çift yönlü kullanım”, “hesap verebilirlik”, “yanlış kullanım” vb. kavramların kullanıldığı bu rehber, daha önce yayınlanan Laboratuvar Biyogüvenlik Rehberi’nin tamamlayıcısı olarak tanımlanmaktadır (25).

“Değerli Biyolojik Materyaller (DBM)” olarak tanımlanan materyaller; tarihsel değeri olan organizmalar, patojen organizmalar, toksinler, aşı suşları, farmasötik ürünler, genetik olarak modifiye edilmiş orga-

nizmalar, genetik materyaller, özellikle halk sağlığını tehdit edebilecek mikroorganizma stokları ve referans kökenleri olarak sıralanabilir. Bu materyallerin çoğu çift yönlü olarak (hem yararlı hem de zararlı) kullanılmaya müsait materyallerdir. Bu materyaller, gözetimlerinden resmi olarak sorumlu tutulan kişilerle ilişkilendirilerek kontrol edilmeli ve izlenmelidirler (26,27).

DSÖ’nün hazırladığı “Laboratuvar Güvenliği Rehberi” yanında birçok ülkenin kendi şartlarında daha çok biyogüvenlik ekseninde hazırladığı rehberler bulunmaktadır. Ancak bu rehberlerde değerli ve çift kullanımlı materyallerin nasıl stoklanacağı, taşınacağı, yapılacak çalışmaların kimler tarafından ve nasıl denetleneceği, araştırma sonuçlarının nasıl yayınlanacağı gibi birçok konu yeterince açık değildir. Uygulamada birçok eksiklik ve boşluk bulunmaktadır. Virüs laboratuvarlarında alınan tüm önlemlere rağmen birçok laboratuvar kazası yaşanmaktadır. 2010 yılında Pfizer için çalışan bir bilim adamı, genetik olarak değiştirilmiş lentivirüs tarafından enfekte olarak felç olduğu iddiasıyla açtığı davada bunu ispatlayamamış olsa da laboratuvar güvenliğindeki açıkların çalışanların sağlığını ciddi şekilde tehdit edebildiğini tekrar gündeme getirmiştir (28).

BGD-3 ve BGD-4 viroloji laboratuvarlarında biyorisk değerlendirmesi yapılarak;

- DBM ve “çift yönlü” kullanımı mümkün materyallerin tanımlanması,
- Stok kayıtlarının tutulması,
- Erişim yetkisi olan sınırlı sayıda personelin belirlenmesi ve erişim kayıtlarının tutulması,
- Hırsızlık ve sabotaj ihtimaline karşı çalışma ve stoklama alanlarının alarm ve güvenlik kameralarıyla gözetimi, devriyelerle kontrolü,
- Bilgi güvenliğine dönük olarak hangi verilerin erişime ne kadar açılacağına belirlenmesi gibi önlemlerin alınması gerekir (29,30).

Biyolojik Materyallerin Kötüye Kullanılması ve Uluslararası Sözleşmeler

Yüksek riskli biyolojik materyallerle çalışma yapılan laboratuvarların Biyogüvenlik ve Biyoemniyet standartları ve denetimleri ile ilgili uluslararası bağlayıcılığı olan bir sözleşme bulunmamaktadır. Biyolojik ajanların ve toksinlerin silah olarak kullanılmasını önlemekle ilgili olan tek uluslararası sözleşme 1972 yılın-

da imzaya açılan ve 1975 yılında yürürlüğe giren “Biyolojik Silahlar Sözleşmesi” dir. Türkiye bu sözleşmeye 1974 yılında taraf olmuştur. Sözleşmenin 1.maddesinde biyolojik ve toksin silahların üretimi, stoklanması ve kullanımı yasaklanırken, 10. maddesinde “biyolojik etkenlerin ve toksinlerin barışçı maksatlarla kullanılmasının bu konuda ilmi çalışma yapmanın sözleşmeye taraf devletlerin hem yükümlülükleri hem de hakları” olduğu ifade edilmektedir.

Yine 10.maddede “hastalıkların önlenmesi için bakteriyoloji (Biyoloji) alanında veya diğer barışçı amaçlarla ilmi keşiflerin daha da geliştirilmesine ve uygulanmasına tek başlarına veya diğer devletler veya uluslararası kuruluşlarla birlikte katkıda bulunmak üzere işbirliği yapacakları” vurgulanmaktadır. Sözleşmede biyolojik silah üretimi yasaklanırken, barışçıl bilimsel çalışmaların ve biyolojik materyallerin kötüye kullanımının nasıl denetleneceği, sözleşmeye uyulmadığı taktirde ne tür yaptırımların olacağı ile ilgili hükümler yer almamaktadır. Sözleşme bu haliyle daha çok bir iyi niyet beyanı gibi durmaktadır. Nitekim sözleşmenin imzalanmasından sonra sözleşmeyi imzalayan bazı ülkeler şarbon, veba, çiçek hastalığı, tularemi, gibi biyolojik ajanların stoklarını yapmaya devam etmişlerdir. Hatta 1979’da Sovyet Rusya’da bulunan bir üretim tesisinden, az sayıda şarbon basilinein çevreye yayılması sonucu 66 kişinin öldüğü bilinmektedir (31).

Öte yandan sözleşmenin imzalandığı dönemdeki bilimsel düzeyle günümüz arasında adeta uçurum vardır. Özellikle virüs genom müdahaleleri, sentetik virüslerle ilgili teknikler 1970’li yıllardan sonra gelişmiş ve yaygınlaşmıştır. Geçmiş dönemlerden farklı olarak artık laboratuvarların insanlık için felaket olabilecek sentetik virüsler üretebilme imkânı bilimsel olarak yeteri kadar vardır.

Covid-19 pandemisi, Biyolojik Silahlar Sözleşmesinin günümüz koşullarına göre revizyonunu kaçınılmaz hale getirmektedir. Biyolojik Silahlar Sözleşmesinin 2021 de yapılacak olan 9. Gözden Geçirme Konferansı, bu önemli sözleşmenin uygulanmasını güçlendirmenin yollarını araştırmak için iyi bir fırsat sunmaktadır. Sözleşme, biyolojik materyallerin silah haline getirilmesi ve kötüye kullanımlarıyla ilgili olarak tüm süreçleri denetleyen, yüksek yaptırımları olan ciddi bilimsel ve etik kurullarla güncellenmelidir.

Rusya Federasyonu Dışişleri Bakanlığı sözleşmenin 45. yıldönümü itibariyle yayınladığı açıklamada 2021 yılında yapılacak olan BSS Gözden Geçirme Konferansına dikkat çekerek “BSS’nin acil kurumsal ve operasyonel güçlendirmeye ihtiyacı olduğunu, mobil biyomedikal birimler ve bilimsel danışma komitesi kurmak gibi tarafların mutabakatıyla alınacak kararlarla biyolojik silahların kullanımına veya kullanım tehdidine karşı caydırıcı önlemler almak gerektiğini” açıklamıştır (32).

DEĞERLENDİRME VE SONUÇ

Dünyada biyolojik güvenlik seviyesi BGD-4 olan yüksek güvenli laboratuvar sayısı elli civarındadır. Bunların yaklaşık on tanesi ABD’de, on tanesi İngiltere’de, dört tanesi ise Almanya’da bulunmaktadır. Çin’de BGD-4 yüksek güvenli iki laboratuvar bulunmaktadır (33). Ülkemizde BGD-4 yüksek güvenli laboratuvar bulunmamaktadır. Çin’in Wuhan kentinde bulunan Covid-19 salgınının kaynağı olduğu iddia edilen Viroloji Enstitüsündeki BGD-4 laboratuvarı 2017 yılında kurulmuştur. Ancak kurulduğu andan itibaren bu laboratuvarın biyogüvenlik standartlarına sahip olup olmadığı tartışılmaktadır. Çin, 2025 yılına kadar 5-7 arasında BGD-4 laboratuvarı daha kurmayı planlamaktadır. Tüm dünyadaki bu tür laboratuvarların biyolojik silah üretiminde kullanılabilme potansiyeli ve herhangi bir güvenlik zafiyetinde ortaya çıkabilecek risklerin büyüklüğü, ilgili devletlerin açık ve şeffaf olmaması gerekçesi ile tüm dünyada ciddi endişe kaynağıdır (34).

Günümüz dünyasında bilgiye ulaşmanın kolaylaşması ve yüksek teknolojik ürünlerin daha ucuza ve alternatif yollarla elde edilebilir olması, daha önceleri sınırlı sayıda ülkenin sahip olduğu birçok teknolojik ürünün yaygınlaşmasına yol açmıştır. Bu durum ekonomik olarak gelişmiş ülkelerin bilgi ve teknoloji üzerindeki hegemonyasını zayıflatarak diğer ülkelerin de bilgi ve teknoloji üretebilmelerinin önünü açmaktadır. Ancak bu teknolojilerin yaygınlaşması birey, toplum ve çevre üzerinde zarar verme potansiyellerinin de küresel bir boyuta taşınmasına yol açmaktadır. Bu durum nükleer enerjiden iletişime, sağlıktan tarıma birçok alanda söz konusudur. Ancak özellikle biyoteknolojik çalışmaların nükleer araştırmalara kıyasla

daha açık ve erişilebilir durumda olması, insan ve çevre sağlığını ciddi şekilde bozabilme potansiyelleri olan biyolojik materyallerin denetim ve kontrolünü zorunlu kılmaktadır.

Teknoloji daha erişilebilir hale geldikçe ve kullanımı kolaylaştıkça, laboratuvar çalışmalarının gerçekleştirilmesi de o kadar kolaylaşmaktadır. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve memeli hücre transfeksiyonları (bir memeli hücresine yeni genetik materyalin sokulması) gibi yaygın laboratuvar teknikleri daha önceleri zaman alıcı ve zahmetli iken ve çalışmalar çok yetenekli teknisyenlerin elinde bile farklı sonuçlar verebilmekte iken gelişen teknolojiler ve standartlaşmış kit ve yöntemlerle bugün bu işlemler çok daha az beceri ile daha kısa zamanda yapılabilir hale gelmiştir (35). Her ülkenin bilgi ve teknolojiyi üretme, elde etme ve kullanma hakkı vardır. Bu hak engellenemeyeceğine göre yapılması gereken, uluslararası mutabakat ile hazırlanacak kapsamlı sözleşmeler marifetiyle kontrol ve denetim süreçlerinin adil, şeffaf ve hakkaniyetli bir şekilde yapılandırılması, alt yapı ve teknolojik yetersizlikler nedeniyle ya da ihmâl veya kötü niyetli olarak insanlığa ve çevreye zarar verebilme risklerinin elimine edilmesidir.

Bu nedenle virüs laboratuvarlarının insanlığın yararına olacak bilimsel çalışmalar dışında kullanımını önleyecek, örneğin; solunum geçirgenliği olan bir Ebola virüs suşu oluşturmak gibi, topluma bulaşması halinde felaket olabilecek bir genom çalışmasının yapıp yapılamayacağına bilimsel ve etik olarak karar verecek, denetleyecek ciddi ve etkin uluslararası mekanizmalara, adil, bağımsız ve tarafsız kuruluşlara, bağlayıcı uluslararası sözleşmelere ihtiyaç bulunmaktadır. Ancak bu mekanizmalar, stratejik yüksek teknoloji imkânlarına sahip olan devletlerin, başkalarının aynı imkânlarla sahip olmasını engellemek için kurguladıkları bir araç da olmamalıdır. İnsanlığın yararına olma, zarar vermeme, adalet ve eşitlik gibi etik ilkeler yol gösterici olmalıdır.

Ayrıca yüksek risk potansiyeli olan biyolojik araştırmaların kapsamlı bir şekilde izlenmesi ve denetlenmesi, bilimsel gelişmeleri engelleyebilir veya maliyetleri artırmak suretiyle ekonomik olarak daha zayıf olan ülkelerin bu çalışmaları sürdürebilmeleri önünde engel teşkil edebilir. Bu yüzden bilginin üretilmesine zarar vermeden, üretilen bilginin kötü amaçlarla kullanılmaması için bir "kontroller ve dengeler" ağı için

nasıl oluşturulacağı da son derece önemlidir (36).

Covid-19 Pandemisinin oluşturduğu atmosferde tüm dünyanın geleceği adına tehlikeli olan virüslerin üretilmesini ve stoklanmasını kontrol edecek, laboratuvar dışına çıkarılmasını/ kaçırılmasını ve çalışanlara bulaşını önleyecek maksimum düzeyde tedbirlerin alınması, genetiği modifiye edilen virüslerle yapılan bilimsel çalışmaların etik açıdan denetlenmesi gibi birçok konunun her yönüyle ve mutlaka uluslararası katılımı tartışılması gerekir. Olası zararlar bütün insanlığı etkilediğinden tartışma ve karar alma süreçlerine sadece yüksek araştırma ve laboratuvar imkânlarının bulunduğu az sayıdaki ülke değil, olabildiğince çok ülkenin katılımı sağlanmalıdır. Aynı şekilde denetim mekanizmalarında da aynı katılım hassasiyeti gösterilmelidir. Dünyanın nükleer silahların üretimi ve bulundurulması konusunda yaşadığı acı tecrübeler, benzer hataların tekrarlanmaması adına insanlığın ortak hafızasında tazeliğini korumaktadır. Aksi takdirde gelecekte Covid-19'dan daha da öldürücü ve bu defa laboratuvarında üretildiği kesin olan virüslerin neden olacağı salgınlarla karşılaşmamız ciddi bir olasılık olarak gözükmektedir.

Finansal Kaynak: Bu makale ile ilgili herhangi bir finansal kaynaktan yararlanılmamıştır.

Çıkar Çatışması: Bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Castels, M, (2013), Ağ Toplumunun Yükselişi / Enformasyon Çağı: Ekonomi, Toplum ve Kültür, İstanbul Bilgi Üniversitesi Yayınları
2. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. Nat Med. 2020 Apr;26(4):450-452
3. Brown, D, Cehennem, (2013), Altın Kitaplar Yay; (Kitapta dünya nüfusunun hızla artmasını insanlığın sonu olarak gören bir genetik mühendis, kısırlığa yol açacak bir vektör virüsün İstanbul Yerebatan sarnıcından tüm dünyaya solunum yoluyla yayılmasını sağlayarak dünya nüfusunun üçte birinin kısır kalmasını planlamaktadır. Kitabın 2016'da filmi de yapıldı).
4. Dimmock N. J, (2007), Introduction to Modern Virology, 6th Edition, Blackwell, p.345
5. Cann, A.J, (2005), Principles of Molecular Virology, 4th Edition, Elsevier, p.297
6. Enquist, L. W; Virology in the 21st Century; J Virol, June 2009, Vol. 83, No.11 p. 5296–5308

7. Dimmock N. J, (2007), Introduction to Modern Virology, 6th Edition, Blackwell, p.27
8. The History of PCR, Smithsonian Institution Archives, http://siarchives.si.edu/research/videohistory_catalog9577.html (Erişim Tarihi:10.05.2020)
9. Cann, A.J; (2005), Principles of Molecular Virology, 4th Edition, Elsevier, p.298
10. Çetintaş V.B, Bağışıklık Yanıtından Genom Tasarımına; CRISPR-Cas9 Sistemi, Türkiye Klinikleri J Med Sci 2017;37(1):27-42
11. Robbins PD, Ghivizzani SC, Viral vectors for gene therapy. *Pharmacol Ther.* 1998 Oct;80(1):35-47
12. Fukuhara H, Ino Y, Todo T. Oncolytic virus therapy: A new era of cancer treatment at dawn. *Cancer Sci.* 2016 Oct;107(10):1373-1379
13. Styles KM, Thummeepak R, Leungtongkam U, Smith SE, Christie GS, Millard A, Moat J, Dowson CG, Wellington EMH, Sitthisak S, Sagona AP. Investigating Bacteriophages Targeting the Opportunistic Pathogen *Acinetobacter baumannii*. *Antibiotics (Basel).* 2020 Apr. 22;9(4). pii: E200
14. Demir,İ, Baculovirus'lerin Biyolojisi ve Replikasyonu, Türkiye Parazitoloji Dergisi, 32 (3): 295 - 303, 2008
15. Kapoor N, Liang W, Marbán E, Cho HC. Direct conversion of quiescent cardiomyocytes to pacemaker cells by expression of Tbx18. *Nat Biotechnol.* 2013 Jan;31(1):54-62
16. Lee YJ, Yi H, Kim WJ, Kang K, Yun DS, Strano MS, Ceder G, Belcher AM. Fabricating genetically engineered high-power lithium-ion batteries using multiple virus genes. *Science*,2009,May 22;324(5930):1051-5
17. Genetically modified virus, https://en.wikipedia.org/wiki/Genetically_modified_virus (Erişim Tarihi:10.05.2020)
18. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Laboratuvar Güvenliği El Kitabı, Ankara, 2019, s.71
19. WHO, Laboratory biosafety guidance related to coronavirus disease (COVID-19): Interim guidance, 19 March 2020; [https://www.who.int/publications-detail/laboratory-biosafety-guidance-related-to-coronavirus-disease-2019-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications-detail/laboratory-biosafety-guidance-related-to-coronavirus-disease-2019-(covid-19)) (Erişim Tarihi:10.05.2020)
20. Classification of Viral Pathogens into Hazard Groups, <https://virology-online.com/general/Safety2.htm> (Erişim Tarihi:10.05.2020)
21. The Health and Safety Executive (UK),(2013),The Approved List of biological agents, Third edition, misc208(rev3), HSE UK
22. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Laboratuvar Güvenliği El Kitabı, Ankara, 2019, s.62
23. Ionescu G, Neğu M, Combiescu AA. [Biosafety and biosecurity in the medical laboratory. Update and trends]. *Bacteriol Virusol Parazitol Epidemiol.* 2007 Jul-Dec;52(3-4):91-9
24. WHO, Biorisk management Laboratory biosecurity guidance-2006; https://www.who.int/ihr/publications/WHO_CDS_EPR_2006_6.pdf?ua=1 (Erişim Tarihi:10.05.2020)
25. Biosecurity, Belgian Biosafety Server, <https://www.biosafety.be/content/biosecurity> (Erişim Tarihi:10.05.2020)
26. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Laboratuvar Güvenliği El Kitabı, Ankara, 2019, s.71
27. WHO, Biorisk management Laboratory biosecurity guidance-2006 https://www.who.int/ihr/publications/WHO_CDS_EPR_2006_6.pdf?ua=1 (Erişim Tarihi:10.05.2020)
28. Ex-Pfizer Worker Cites Genetically Engineered Virus In Lawsuit Over Firing, March 14, 2010, By Edmund Mahony, <https://archive.vn/20120728144301/http://www.courant.com/news/connecticut/hc-pfizer-virus-lawsuit-0314.artmar14,0,5614508,print.story> (Erişim Tarihi:10.05.2020)
29. National Research Council (US), (2011),Committee on Prudent Practices in the Laboratory. Prudent Practices in the Laboratory: Handling and Management of Chemical Hazards: Updated Version. Washington (DC): National Academies Press (US);
30. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Laboratuvar Güvenliği El Kitabı, Ankara, 2019, s.71
31. Darling R.G and Noste E.E., (2016) Ciottone's Disaster Medicine, 489-498; Published online 2015 Oct 23
32. Statement of the Ministry of Foreign Affairs of the Russian Federation on the occasion of the 45th anniversary of the Biological Weapons Convention entry into force, 26 March 2020, https://www.mid.ru/en/foreign_policy/international_safety/regprla/-/asset_publisher/YCxLFJnKuD1W/content/id/4092588; (Erişim 10.05.2020)
33. Deutsche Welle Türkiye, Koronavirüs: Yüksek güvenliklı laboratuvarlar nasıl işliyor? <https://p.dw.com/p/3bLcD> (Erişim Tarihi:10.05.2020)
34. Scientific American Magazine, China to Permit Lab Poised to Study World's Most Dangerous Pathogens, <https://www.scientificamerican.com/article/china-to-permit-lab-poised-to-study-worlds-most-dangerous-pathogens/> (Erişim Tarihi:10.05.2020)
35. Kwik G, Fitzgerald J, Inglesby TV, O'Toole T. Biosecurity: responsible stewardship of bioscience in an age of catastrophic terrorism. *Biosecur Bioterror.* 2003;1(1):27-35
36. Kwik G, Fitzgerald J, Inglesby TV, O'Toole T. Biosecurity: responsible stewardship of bioscience in an age of catastrophic terrorism. *Biosecur Bioterror.* 2003;1(1):27-35

COVID-19 Pandemi Döneminde Tele-tıp Uygulamaları

The Use of Telemedicine During COVID-19 Pandemic

Öz

Bilişim teknolojileri ve sistemlerinin ivmelenecek geliştigi çağda, tele-tıp uygulamalarının sağlık hizmetlerinin sunumundaki yeri önem kazanmaktadır. Yeni koronavirüs hastalığı sürecinde uygulanan sosyal izolasyon nedeniyle etkileşimin kısıtlanması, tele-tıbbın kullanım alanlarının çoğalmasını gündeme getirmiştir. Ülkemizde de e-sağlık uygulamalarıyla canlı doktor görüşmelerine rağbet artmaktadır, fakat tele-tıp yolu ile sunulabilecek sağlık hizmetlerinin işleyişine ilişkin bir düzenleme bulunmamaktadır. Bu nedenle, hekimlerin yükümlülüklerine, hastalara sunulan sağlık hizmetinin sınırlılığına, hangi durumlarda nasıl kullanılacağına, aydınlatılmış onamın gerekliliğine, ücretlendirme ve sigorta ödemelerinin nasıl yapılacağına ilişkin birçok sorun tartışmaya açılmıştır. Bu yazıda, pandemi sürecinde kullanımı artan tele-tıp uygulamaları, bu uygulamaların sağlık hizmetindeki dönüştürücü etkisi ve ortaya çıkarabileceği sorunlar irdelenmektedir.

Anahtar Sözcükler: Tele-tıp, COVID-19, Sağlık Hizmetleri

Abstract

In the age of information technologies, the use of telemedicine increased access to healthcare. The social isolation during COVID-19 pandemic brought telemedicine into a new light. In Turkey, e-health is becoming an emerging field during pandemic, but there is no regulation for physicians and practices in implementation of telemedicine. For this reason, responsibilities of physicians, limitations of telehealth services, the need for valid informed consent and insurance payments are open for discussion. In this paper, I will discuss increasing use of telemedicine, transformative effects of telemedicine on the healthcare system and consequences of use of telemedicine

Keywords: Telemedicine, COVID-19, Healthcare Services

Merve Çapacı¹, Serdar Özkaya²

¹ Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye

² Avicenna Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

Geliş/Received : 18.05.2020

Kabul/Accepted : 28.05.2020

DOI: 10.21673/anadoluklin.738672

Yazışma yazarı/Corresponding author

Merve Çapacı

Koç Üniversitesi Hastanesi, Maltepe Mahallesi, Davutpaşa Caddesi, No:4, 34010, Topkapı, İstanbul
E-posta: mcapaci14@ku.edu.tr

ORCID

Merve Çapacı: 0000-0001-7443-7051
Serdar Özkaya: 0000-0002-1347-8412

Bilişim teknolojileri ve sistemlerinin ivmelenerek geliştiği çağda, tele-tıp uygulamalarının sağlık hizmetlerinin sunumundaki yeri önem kazanmaktadır. Geniş bir çerçevede uzaktan verilen sağlık hizmetleri olarak tanımlanan tele-tıp, bünyesinde sanal gerçeklik, interaktif görüntüleme yöntemleri ve bilişim uygulamalarını barındırmaktadır. 2016 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından yayınlanan küresel e-sağlık anketi raporunda tele-sağlık “hastaların ve sağlık hizmeti sağlayıcılarının birbirlerinden uzak olduğu durumda sunulan sağlık hizmeti” olarak tanımlanmıştır. Bilişim ve iletişim teknolojilerini kullanarak hastaların tanı ve tedaviye yönelik bilgilendirilmesi, aradaki coğrafi engellerin aşılması ve bu sayede tedavi sonuçlarına katkıda bulunulmasının amaçlandığı belirtilmiştir. Bu rapora göre ankete katılan ülkelerin %75’i tele-radyoloji uygulamasına, %50’si tele-sağlık politikasına ve %25’i devlet destekli tele-sağlık programına sahiptir (1). Tele-radyoloji, tele-patoloji, tele-dermatoloji ve tele-psikiyatri en çok kullanılan uygulama alanları arasında yer almaktadır. Yeni koronavirus hastalığı sürecinde uygulanan sosyal izolasyon nedeniyle etkileşimin kısıtlanması, tele-tıbbın kullanım alanlarının çoğalmasını gündeme getirmiştir. Pandemi döneminde sağlık kuruluşlarına erişemeyen ya da başvurmadan kaçınan hastalara internet üzerinden görüntülü görüşme ile sağlık hizmetleri sunulmaya başlanmıştır. Bu yazı, tele-tıp uygulamalarının pandemi döneminde hızlı bir şekilde benimsenmesinin ortaya çıkarabileceği sorunları ve sağlık hizmeti sunumundaki dönüştürücü etkisini irdelemektedir.

Uzaktan danışmanlık sistemleri, riskli grup olan kronik hastalar için sosyal izolasyonun korunmasına, hastaneye başvuruların önceliklendirilmesine ve kaynakların korunmasına katkı sağladığı için dünya genelinde büyük önem kazandı. COVID-19 salgını döneminde New York Üniversitesi Langone Tıp Merkezi’nin verilerine göre, 20 Mart ve 14 Nisan 2020 arasında, teletıp uygulamaları aracılığıyla yapılan acil başvurularının sayısı günlük 369,1’den 866.8’e (% 135 artış) yükselirken, acil olmayan başvurular günlük 94.7’den 4209.3’e (% 4345 artış) yükseldi. Bu acil başvuruların %56,2’si, acil olmayan başvuruların %17,6’sı COVID-19 ile ilişkili bulunmuştur (2). Kullanımı artan tele-tıp sistemleri sağlık

hizmetlerini sürdürülebilir kılmak adına yeni çözümler ortaya koymaktadır. Bu çözümler arasında psikolog ve diyetisyenler ile görüşmelerin sürdürülmesi, kronik hastaların izlemelerine devam edilmesi ve hatta COVID-19 taraması amacıyla kullanılması bulunmaktadır. Tele-tıp uygulamalarıyla geniş çaplı tarama yapılması için test merkezleri ve testi yapan kişiler ile koordinasyon kurulması, test merkezlerinin sayısı ve dağılımının yeterli olması gerekmektedir. Yalnız tarama amaçlı değil, hasta olan kişilerin izlenimi için de tele-tıp uygulamalarının kullanılabilmesi tartışma konusu olmuştur. Mercy Sanal Bakım Merkezi, yoğun bakım ünitelerinde yatan 60-100 hastanın durumunu uzaktan takip etme fırsatı sağlayan “elektronik yoğun bakım ünitesi (e-ICU)” izleme programını geliştirilmiştir (3). Pandemi döneminde, tele-sağlık sistemlerinin rutin kontrollerin ve sağlık danışmanlıklarının devam etmesini sağlamasının yanında, koronavirus ile mücadelede de gerek tarama gerek hasta izleminde kullanımı gündeme gelmiştir.

Ülkemizde pandemi döneminde 65 yaş üstü ve 20 yaş altı vatandaşların tabii olduğu kısıtlamalar ve sağlık kuruluşlarında bulunmanın yayılım riski taşınması, kaygıları arttırarak sağlık hizmetlerine erişimin sınırlandırılmasına yol açmıştır. Birçok özel sağlık kuruluşunda birçok departmanda canlı doktor görüşmesi sistemi başlatılmıştır. Bu görüşmeler randevu alındıktan sonra, bilişim teknolojileri aracılığıyla ve görüntülü bir şekilde gerçekleştirilmektedir. Sunulan sağlık danışmanlığında kişisel verilerin nasıl korunacağı, hizmetin kapsamı ve yükümlülükleri belirsizdir. Ülkemizde 2015 yılında yürürlüğe giren “Tele Sağlık Servisi Uygulama Usul ve Esasları Hakkında Yönerge” sağlık yardımı talebinde bulunan seyir halindeki deniz ve hava araçlarını, Türk Arama Kurtarma Bölgesi içerisinde uzaktan tıbbi danışmanlık yapacak sağlık hizmetleri ile ilgili faaliyetleri kapsamaktadır. Yine 2015 yılında Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan genelge ile “e-Nabız ile Tele-tıp ve Tele-radyoloji Sistemi” kurulmuştur. Bu iki husus haricinde tele-tıp yolu ile sunulabilecek sağlık hizmetlerinin işleyişine ilişkin bir düzenleme bulunmamaktadır.

Hem bulaşıcılığı azaltmak hem de sağlık personelinin daha etkin kullanımı sağlamak amacıyla

kullanılan tele-tıp uygulamaları pandemi sürecinde sağlık hizmetlerine erişimi kolaylaştırırsa da, uzaktan sunulan sağlık hizmetinin sınırlılığı ve meydana getirebileceği sorunlar göz ardı edilmemelidir. Dünya Tabipler Birliği'nin tele-tıp uygulamalarına yönelik bildirgesinde hasta-hekim ilişkisinde saygı ve güven temellerinin altını çizerek fizik muayenenin bu açıdan büyük önem arz ettiğini vurgulamıştır. Hekime ulaşılamayan durumlarda ya da kronik hastaların takibinde güvenli ve etkili olmak kaydıyla kullanılabilirliği belirtilmiştir. Tele-tıp hizmeti verilirken hasta verilerinin gizliliğine dikkat edilmesi gerektiğine ve tele-tıp uygulamalarının ayırt edici özelliklerine yönelik aydınlatılmış onam alınması gerektiğine dikkat çekilmiştir (4). Ülkemizde pandemi döneminde kullanımı ivmelenerek artan videolu görüşme sisteminin sağlık hizmetlerinin bir alternatif olarak mı kullanıldığı, gelecekte hangi alanlarda kullanımına devam edileceği belirsizdir. Dünya Tabipler Birliği tarafından bildirilen hususlar çerçevesinde hangi hastaların tele-tıpla izlenebileceği, hangi durumlarda hastaneye başvuru önerileceği, yeni bir tedaviye uzaktan nasıl başlanacağı, aydınlatılmış onamın nasıl alınacağı ve içeriği düzenlenmelidir. Hastaların özel yaşamının ve kişisel verilerinin gizliliği hakkının, aydınlatılmış onam ile bilgilendirilme hakkının korunması gerekmektedir. Düzenlemeler yalnızca uygulamaların kapsamını değil, hekimlerin yükümlülükleri, sınırlı sunulan sağlık hizmetlerinden kaynaklanan tıbbi kötü uygulamaya ilişkin iddialara karşı Zorunlu Mali Sorumluluk Sigortası poliçesinin koruma sağlayıp sağlamadığını, uygulamaların ücretlendirilmesini ve sigorta geri ödemelerinin nasıl yapılacağını da kapsamalıdır. Pandemi döneminde kullanımı artan tele-tıp uygulamaları sağladığı avantajlar sayesinde gelecekte sağlık hizmetlerinin önemli bir parçası haline gelebilir. Bu sebeple, hasta ve hekim haklarının ve hasta-hekim ilişkisinin korunması için e-sağlık uygulamalarının bilimsel standartları belirlenmeli ve uygulama kılavuzları oluşturulmalıdır.

Finansal Kaynak: Bu makale ile ilgili herhangi bir finansal kaynaktan yararlanılmamıştır.

Çıkar Çatışması: Bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Global diffusion of eHealth: Making Universal Health Coverage Achievable: Report of the third global survey on eHealth [Internet]. 2016. [cited 16 May 2020]. Available from: https://www.who.int/goe/publications/global_diffusion/en/
2. Mann DM, Chen J, Chunara R, Testa PA, Nov O. COVID-19 transforms health care through telemedicine: evidence from the field. *J Am Med Inform Assn* 2020 Apr 23; ocaa072.
3. Hollander JE, Carr BG. Virtually perfect? Telemedicine for COVID-19. *N Engl J Med* 2020 Apr 30;382(18):1679-81.
4. World Medical Association. Statement on the Ethics of Telemedicine [Internet]. 2018. [cited 16 May 2020]. Available from: <https://www.wma.net/policies-post/wma-statement-on-the-ethics-of-telemedicine/>



CİNSEL SAĞLIK VE ÜREME SAĞLIĞI

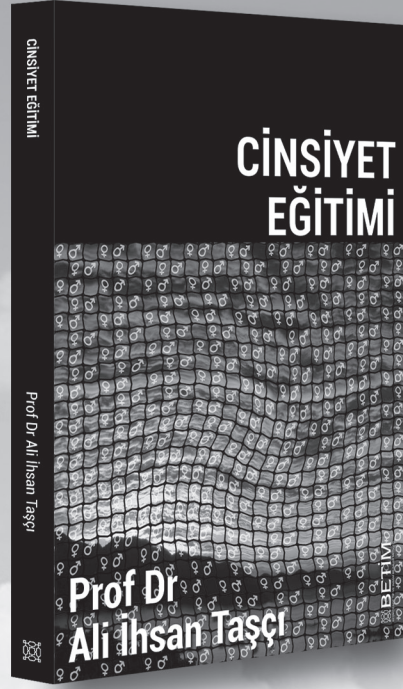
Prof Dr Ali İhsan Taşçı

Cinsellik; birey kadar toplumu ve kamu otoritelerini ilgilendiren, tıbbi, sosyal, ahlaki, hukuki ve dini boyutları olan kapsamlı bir konudur.

Cinsel eğitim, cinselliğin sağlıklı olması için şarttır. Ancak cinsel eğitimin içeriği, zamanı ve sorumluları konusunda tartışmalar devam etmektedir ve yeni sorunlar ortaya çıktıkça edecektir.

Medya ağırlıklı mevcut cinsel eğitim kaynakları cinselliği ve kamu düzenini olumsuz etkileyen görüntü ve yazılarla kirlenmiş durumdadır. Ayrıca eğitim ilke ve usulleri yurt dışı kaynakların tercümesi şeklindedir.

Bu kitap, ebeveynlere, çocuk ve gençlerin eğitiminden sorumlu eğitimcilere, sağlık konusunda danışmanlık yapmak durumunda olan sağlıkçılara, aile danışmanlarına ve gençlere kaynak olması amacıyla, tıbbi terminolojiden mümkün olduğunca arındırılarak, kolay okunabilecek ve anlaşılabilir şekilde yazılmıştır.



CİNSİYET EĞİTİMİ

Prof Dr Ali İhsan Taşçı

Eğitim, bireyin toplumsal hayatta yerini alabilmesi için gerekli bilgi, beceri ve anlayışları edinebilmesini ve kişiliğini geliştirmesini sağlar. Sadece planlı eğitim faaliyetleri değil, görme, duyma, tatma, deneme gibi hayat tecrübeleri de eğitimin bütünleyici parçalarıdır.

Karşılaştığı her tutum ve davranış çocukta iyi veya kötü bir iz bırakacaktır. Özellikle ilk yıllardaki olumsuz örnekler etkisini hayat boyu sürdüreceğinden, erişkinler her alanda sorumluluklarının farkında olmalıdır.

Yeni nesillerin başarısı öncekilerin başarı ve tecrübelerinden faydalanmalarına bağlıdır. Her ebeveyn ve erişkin, sonraki neslin gözünde birer model olacağını düşünmeli, 'hayat boyu eğitim' ile kendini geliştirmelidir.

Bu kitap, ebeveynlere, çocuk ve gençlerin eğitiminden sorumlu eğitimcilere, sağlık konusunda danışmanlık yapmak durumunda olan sağlıkçılara, aile danışmanlarına ve gençlere kaynak olması amacıyla, tıbbi terminolojiden mümkün olduğunca arındırılarak, kolay okunabilecek ve anlaşılabilir şekilde yazılmıştır.

BETİM KİTAPLIĞI

Türkiye’de bir Eğitim Araştırma Hastanesi Acil Servisinde Koronavirüs Hastalığı 2019 Pandemi Sürecinin Yönetimi ve Sonuçları

Process Management and Outcomes of the Emergency Department of a Training and Research Hospital in Turkey During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic

Öz

Amaç: COVID-19 pandemisi gibi afetlerin yönetiminde hastaları ilk karşılayan acil servislerin hastanedeki diğer kliniklerle olan iş birliği ve koordinasyonu acil servislerin işleyişini kolaylaştırmaktadır. Çalışmamızda COVID-19 salgınındaki acil servis yönetimimizi ve bunun sonuçlarını araştırdık.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışmada 1 Mart 2020 ile 30 Nisan 2020 tarihleri arasındaki 3.basamak bir acil servise başvuran hastaların süreci ve bu süreçteki Covid-19 tanılı ve şüpheli vakaların yönetimi ile acil servisteki Covid-19 pandemisine cevap için yapılan hazırlıklar ve Covid-19 ön triyaj sistemi ve sonuçları değerlendirildi. İstatistik anlamlılık düzeyi olarak $p < 0,05$ alındı.

Bulgular: 2019 göre 2020 Mart ayı toplam başvuru oranında artış olduğu ($p < 0,01$; %50,1'den %66,8'e), Nisan ayı toplam başvuru oranında ise düşüş olduğu ($p < 0,01$; %49,9'dan %33,2'ye), saptandı. 2020 Nisan ayında Mart ayına göre tüm kliniklere hasta yatışı 1,35 kat azaldığı, enfeksiyon hastalıkları konsültasyon sayısının 3,81 kat arttığı saptandı. 21 Mart ile 30 Nisan 2020 tarihleri arasında acil servisten istenen toraks bilgisayarlı tomografilerinin %89,2'sinin nedeni COVID-19 şüphesi ile olmuştur. Acil servisin dışında COVID-19 şüpheli hastalar ayırımı için ön triyaj kuruldu. 2020 Mart ayında COVID-19 şüpheli hastaların %66,6'sı, Nisan ayında ise %91'i evde izolasyona gönderilerek takip edildi. Nisan ayında sokağa çıkma yasağı uygulanan günlerde acil servis başvuruları %66,7 azalırken ($p < 0,01$) sokağa çıkma yasağının bittiği günlerdeki acil servis başvuruları %142,9 artmıştı ($p < 0,01$).

Sonuç: Pandemiler önceden öngörülemez durumlardır ve tüm hastane ile beraber acil servis işleyişini derinden etkilemektedir. COVID-19 pandemisi gibi afetlerin yönetiminde acil servislerin hastanedeki diğer kliniklerle olan iş birliği ve koordinasyonu ile hızlı kararlar alıp uygulayabilen multidisipliner yönetim sistemine ihtiyaçları vardır.

Anahtar Sözcükler: COVID-19, Pandemi, Acil Servis, Triage, Afet yönetimi

Abstract

Aim: The cooperation and coordination of the emergency department, which welcomes patients during the management of disasters such as the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic with the other clinics in a hospital, facilitates the former's work. In this research, we studied our hospital's emergency department management during the COVID-19 pandemic and the outcomes of such management.

Material and Method: In this study, the process followed by patients who visited the tertiary emergency department between March 1, 2020, and April 30, 2020, the preparations made in the emergency department in response to the COVID-19 pandemic via management of confirmed and suspected cases, and the COVID-19 preliminary triage system and its outcomes were evaluated. The statistical significance level was accepted as $p < 0.05$.

Kurtuluş Açısarı¹, Kerem Kınık²

¹ İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

² Sağlık Bilimleri Üniversitesi Acil Yardım ve Afet Yönetimi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Geliş/Received : 19.05.2020
Kabul/Accepted : 29.05.2020

DOI: 10.21673/anadoluklin.740776

Yazışma yazarı/Corresponding author
Kurtuluş Açısarı

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Dr. Erkin Cd. No:161/1 34722 Kadıköy, İstanbul
E-posta: kurtulusacisari@gmail.com

ORCID

Kurtuluş Açısarı: 0000-0002-0749-4651
Kerem Kınık: 0000-0002-6913-5312

Results: An increase in the total arrival rate (from 50.1% to 66.8%; $p < 0.01$) was identified in March 2020 compared to March 2019, and a decrease in the total arrival rate was identified in April 2020 (from 49.9% to 33.2%; $p < 0.01$) compared to April 2019. Admission to all clinics was identified as having decreased 1.35 times and the number of consultations for infectious diseases identified as having increased 3.81 times in April 2020 compared to March 2020. A total of 89.2% of the computed tomography chest scans requested from the emergency department between March 21, 2020, and April 30, 2020, were due to suspected COVID-19. A preliminary triage center was set up outside the emergency department to isolate these patients. Approximately 66.6% of the suspected COVID-19 patients in March 2020 and 91% in April 2020

were discharged for home isolation and followed up with. Arrivals at the emergency department decreased by 66.7% ($p < 0.01$) during the curfews in April but increased by 142.9% on the first day after the curfews ($p < 0.01$).

Conclusion: Pandemics are unforeseen circumstances that deeply influence the operations of both emergency departments and the entire hospital. Emergency departments require a multidisciplinary management system to make and implement decisions quickly via cooperation and coordination with other clinics in the hospital during the management of disasters like the COVID-19 pandemic.

Keywords: COVID-19, Pandemic, Emergency Department, Triage, Disaster Management

GİRİŞ

Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19), Sars-COV-2'nin neden olduğu, ilk kez Aralık 2019'da Çin'in Wuhan şehrinde tanımlanan bir sendromdur. COVID-19 çoğu insanda hafif veya komplikasyonsuz seyrederken, hastaların yaklaşık %14'ünde hastaneye yatış gerektirmektedir (1). Hastaların %5'inde akut solunum sıkıntısı sendromu sonrasında sepsis ve septik şok, akut böbrek hasarı ve miyokardite neden olan, çoklu organ yetmezliğine ilerleyen ve mekanik ventilasyon gerektiren ciddi durumlara bağlı yoğun bakım takibi gerekmektedir (2).

Salgının uluslararası yayılımı sonucunda Dünya Sağlık Örgütü 30 Ocak 2020'de küresel kamu sağlığı acil durumu ilan etti. Bu durum 11 Mart'ta küresel bir pandemiye dönüştü (3). Ülkemizde ilk COVID-19 vakası 11 Mart 2020'de saptandı. COVID-19 hastalığına bir karşı aşı geliştirilememesi ve ikinci dalga endişeleri hem acil servislerin hem de sağlık politikası belirleyicilerinin hastalığın olası devamlılığına yönelik önlemler almasını gerektirdi (4). COVID-19 salgını birçok ülkenin sağlık sistemini tehdit etmektedir (5). En çok etkilenen ülkeler arasında olan İtalya (6) örneğinde de görüldüğü gibi Sars-COV-2'den etkilenen hastaların yönetimi için halk sağlığı, acil sağlık hizmetleri ve tüm hastanelerin birlikte çalışmaya devam etmesi gerekmektedir. Çalışmamızın amacı hastanemiz acil tıp kliniğinde COVID-19 pandemisinin acil servis başvurularına ve işleyişine olan etkisinin elde edilen ilk veriler ışığında değerlendirilmesidir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tanımlayıcı, retrospektif klinik çalışma 1 Mart 2020-30 Nisan 2020 tarihleri arasında başvuran 28509 hasta verileri ile T.C.Sağlık Bakanlığı İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 06/05/2020 tarih ve 2020/0230 nolu onamı alınarak yapılmıştır. Hastanemizde Covid-19 koronavirus pandemisine yanıt oluşturmak için geçen hazırlık safhasını, sürecin devam ettiği ve acil servis triyaj sisteminin yeniden düzenlendiği safhayı, devam eden süreçte şüpheli vakaların yönetimi değerlendirilmiştir. Bu çalışmada 1 Mart 2020 ile 30 Nisan 2020 tarihleri arasındaki 3. seviye eğitim ve araştırma hastanesi acil servisine başvuran hastaların süreci ve bu süreçteki Covid-19 tanılı ve şüpheli vakaların yönetimi ile acil servisteki Covid-19 pandemisine cevap için yapılan hazırlıklar ve Covid-19 ön triyaj sistemi ve sonuçları değerlendirildi. Çalışmamızda erişkin acil servise bu süreçte başvuran hastaların yaş ve cinsiyeti, acil servisin günlük hasta sayıları, hastaneye başvuru şikayetleri, hastaların pandemiye özgün triyaj değerlendirmeleri, yatan hasta sayıları ve hastaların yatırıldığı klinikler, hastalardan istenen bilgisayarlı tomografi (BT) bilgileri, tanı amaçlı örnek alınan hasta sayıları ayrıntılı incelenmiştir. Bu çalışmada ayrıca erişkin acil servise başvuran hasta sayıları bir önceki yılın aynı zaman dilimi ile karşılaştırılmıştır.

İstatistiksel Analiz

Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma ve medyan (25 persentil–75 persentil), kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Oranlar arası farklar Pearson ki-kare analizi ile incelendi. İstatistik anlamlılık düzeyi olarak $P < 0.05$ alındı. Veri analizinde Statistical Package of Social Sciences 22 (SPSS Chicago, IL, ABD) programı ve grafiklerin çiziminde Excel programı kullanıldı.

BULGULAR

Acil Servis Yönetimi

2020 Mart ayı başından itibaren ihtiyaca göre hastane çalışanlarına COVID 19 salgını ile ilgili bilgilendirme toplantıları yapılmaya başlandı. İlk toplantılar salgının uluslararası ve ulusal düzeydeki durumu ile ilgiliyken daha sonraki toplantılarda kişisel koruyucu ekipmanların (KKE) nasıl kullanılacağı, bireylerin nasıl korunabileceği anlatıldı. Son eğitim toplantılarında hastane pandemi kurulu önerileri ile alınan kararlar doğrultusunda acil servis organizasyonunda yapılan değişimler tüm çalışanlara bildirildi. Hastane toplantıları ile beraber Acil Tıp Kliniğinde de salgının başlangıcında ekibin katılımıyla, sonrasında online olarak eğitim ve toplantılar düzenlendi. Süreç içinde acilin yeniden yapılanma-

sı, personel çalışma çizelgelerinin yeniden düzenlenmesi gibi dinamik değişiklikler anında online toplantılarla tüm çalışanlarla paylaşıldı. 11 Mart'ta Türkiye'de ilk COVID-19 vakasının tespit edilmesiyle acil servis içerisinde izole alanlar oluşturuldu ve resüsitasyon alanı yüksek riskli alan ilan edildi. Alanlarda çalışan sağlık personeline kişisel koruyucu ekipmanlar günlük olarak dağıtılmaya başlandı. Acil servisin COVID-19 dışı başvuruları da izole alanlar dışında kabul edilmeye devam etti. Hastanede enfeksiyon hastalıkları kontrolünde COVID-19 pandemi servisi kuruldu. Acil servis ile aynı binadaki yoğun bakım olası COVID-19 hasta başvuruları için planlandı.

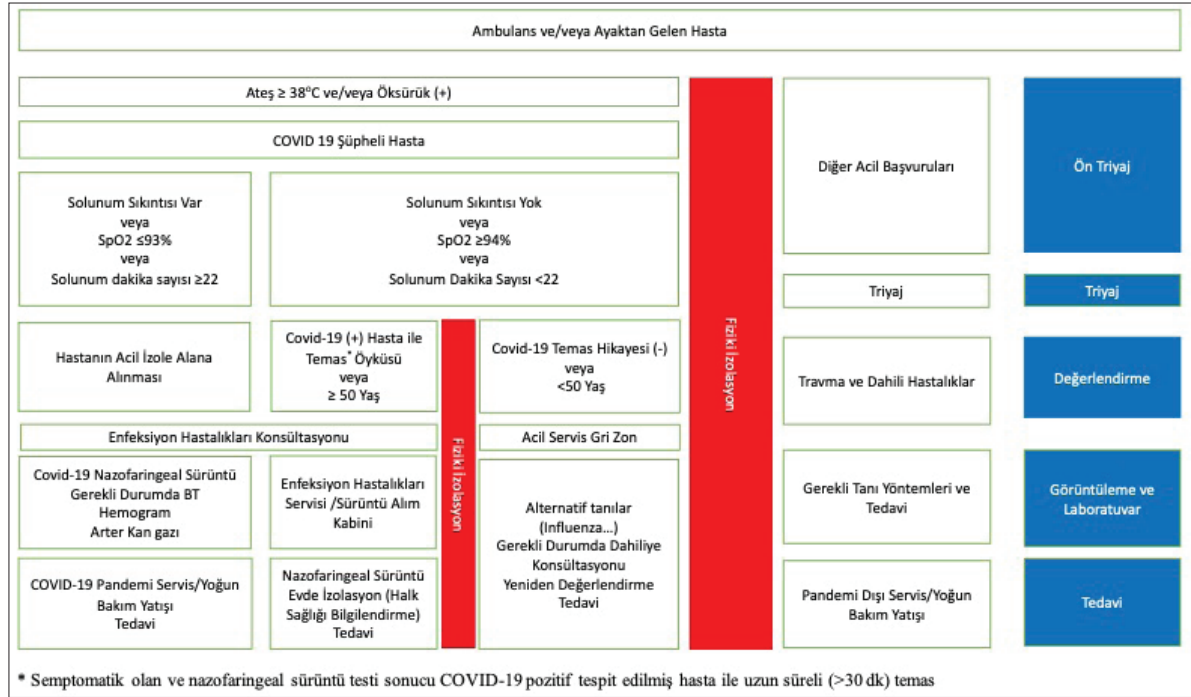
Acil Servis Ön Triyaj Organizasyonu

Acil servisin dışında ön triyaj kuruldu; bir doktor ve bir hemşire kişisel koruyucu ekipmanları ile 24 saat görev yaparak COVID-19 şüpheli hastaların ayırımında görev aldı. Ön triyaj bölgesinde acil servise başvuran her ayaktan hasta, stabil olan ambulans ile getirilen hastalar aşağıda detayları verilen ateş, solunum sayısı, oksijen saturasyonu, COVID-19 teması ve yaş parametrelerine göre COVID-19 şüphesine göre ayrıldı. COVID-19 şüphesi olmayan hastalar hastalıklarının ağırlıklarına göre acil servis içindeki temiz alanlara yönlendirilerek takip edildi. CO-

Tablo 1. 2020 yılı mart ve nisan aylarında acil servise başvuran hastaların konsültasyon, yatış ve evde izolasyon sayıları

	Mart 2020		Nisan 2020		Toplam	
	s	%	s	%		
Toplam Hasta Sayısı	19040	66,8	9469	33,2	28509	
Tüm Bölümlere Konsültasyon sayısı	4075	46,5	4691	53,5	8766	
Tüm Bölümlere Yatış Sayısı	1034	57,5	765	42,5	1799	
Konsültasyon sayısı	Enfeksiyon	755	20,8	2867	79,2	3622
	İç Hastalıkları	469	62,9	277	37,1	746
	Yoğun Bakım Ünitesi	123	47,7	135	52,3	258
	Diğer Klinikler*	2728	65,9	1412	34,1	4140
Yatış yapılan sayısı	Enfeksiyon	175	40,3	259	59,7	434
	İç Hastalıkları	147	60,2	97	39,8	244
	Yoğun Bakım Ünitesi	56	37,6	93	62,4	149
	Diğer Klinikler*	656	67,5	316	32,5	972
Ev izolasyonu yapılan COVID-19 şüpheli hasta sayısı	503	66,6%	2608	91,0%	3111	

***Diğer klinikler:** Nöroşirurji, Genel Cerrahi, Göğüs Hastalıkları, Göğüs Cerrahisi, Kardiyoloji, Nöroloji, Ortopedi, Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi, Onkoloji, Hematoloji, Gastroenteroloji, Göz Hastalıkları, Kadın Hastalıkları ve Doğum, Psikiyatri, Üroloji, Çocuk Cerrahisi, Kulak

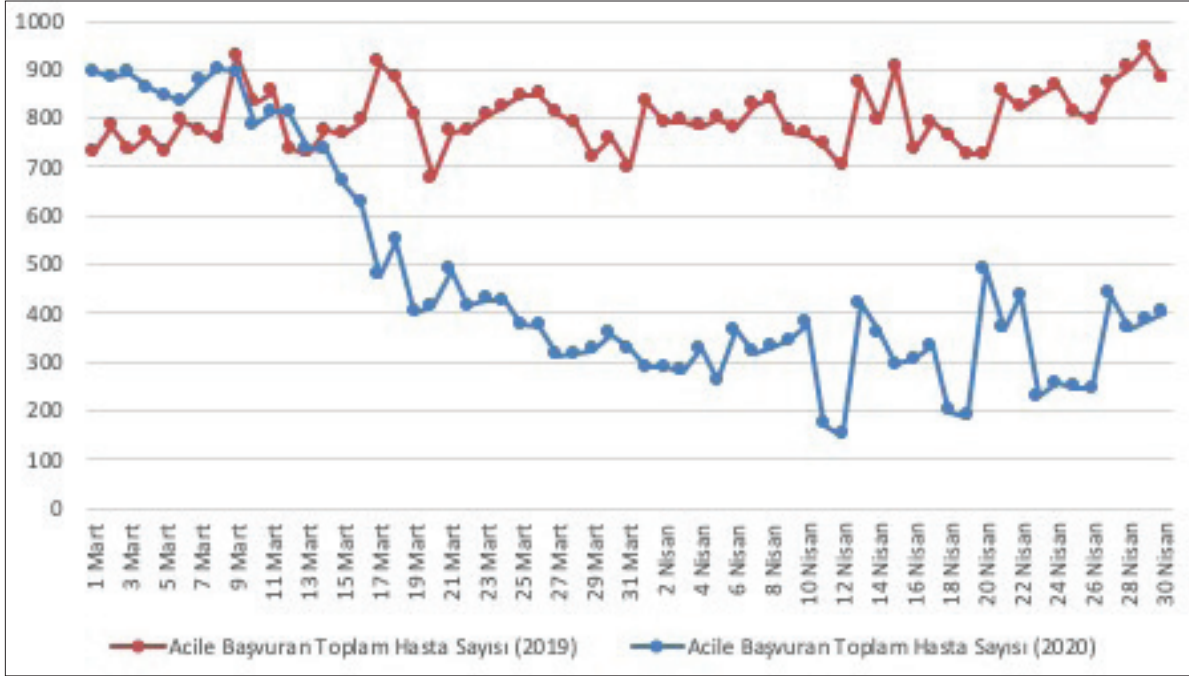


Şekil 1. COVID-19 Triyaj ve Acil Servis Hasta Yönetim Şeması

VID-19 şüphesi olan hastalar ise önce Sağlık Bakanlığı sonrasında hastane pandemi kurulunun önerisi doğrultusunda ağırlıklarına göre sınıflandırılarak acil girişim ve oksijen desteği olması durumunda acil servis içinde COVID-19 hastaları için ayrılan izole alana yönlendirilerek yönetildi. Acil tedavi ihtiyacı olmaması durumunda ise enfeksiyon hastalıkları bölümünde hastaların sürüntü örnekleri alındı ve ayaktan tedavi verilerek ve ev izolasyona alındı. Türkiye'de ilk COVID-19 vakasının tespit edilmesinden önce ön triyaj alanına ayaktan başvuran hastalarda ateş, öksürük, nefes darlığı veya solunum sıkıntısı şikayetleri sorgulandı. Sağlık bakanlığının önerdiği algoritma doğrultusunda, bu sorulardan herhangi birisine verilen yanıt "EVET" ise hastaya tıbbi maske takıldı ve COVID-19 için ayrılmış izole alana yönlendirdi. Üstteki soruların cevabı "HAYIR" ise bu sorulara ek olarak son 14 gün içerisinde yurt dışında bulunma, ev halkından birisinin yurt dışından gelmesi, hasta yakınlarından herhangi birisinin solunum yolu hastalığı nedeni ile hastaneye başvurusu veya COVID-19 hastalığı tanısı alan birisinin olup olmadığı araştırıldı. İkinci aşamada soruların herhangi birisinin yanıtı "evet" ise hasta COVID-19 riski olduğu için hastaya maske takıldı

ve COVID-19 için ayrılmış izole alana yönlendirildi (7). Ambulansla getirilen hastalarda da COVID-19 şüphesi varsa izole alanlarda değerlendirildi. Pandeminin ilerleyen günlerinde enfeksiyon hastalıkları ile birlikte bir algoritma oluşturuldu. COVID-19 şüphesi olan hastalarda ateş (38°C) ve/veya öksürük semptomları araştırılarak bu hastalarda solunum sıkıntısı, oksijen saturasyonu (SpO2) $\leq 93\%$ olması, solunum dakika sayısının $\geq 22/\text{dk}$ olması sorgulandı. Bu kriterlere sahip olan (öksürük ve ateşle birlikte) 50 yaş ve üzerindeki hastalar enfeksiyon hastalıklarına konsülte edilerek sürüntü örneği alımı, ileri tetkik, hastaneye yatış veya evde izolasyon tedavisi açısından değerlendirilmesi yapıldı. Bu kriterlere uymayan öksürük ve ateşi bulunan 50 yaş altındaki hastalarda alternatif diğer tanılar araştırıldı.

Mart ayı sonunda ise hastane pandemi kurulu kararı ile acil serviste COVID-19 şüpheli hasta yönetim algoritması yeniden düzenlendi. Ateş, öksürük semptomları ile gelen hastalarda sadece COVID-19 pozitif hasta ile şüpheli temas öyküsü var olan hastalardan enfeksiyon hastalıkları konsültasyonu yapıldı, örnek alındı ve gerekli tedavileri düzenlenerek evlerinde izolasyona gönderildi. Ateş ve/veya öksürüğü olan pnömoni bulgularından şüpheli



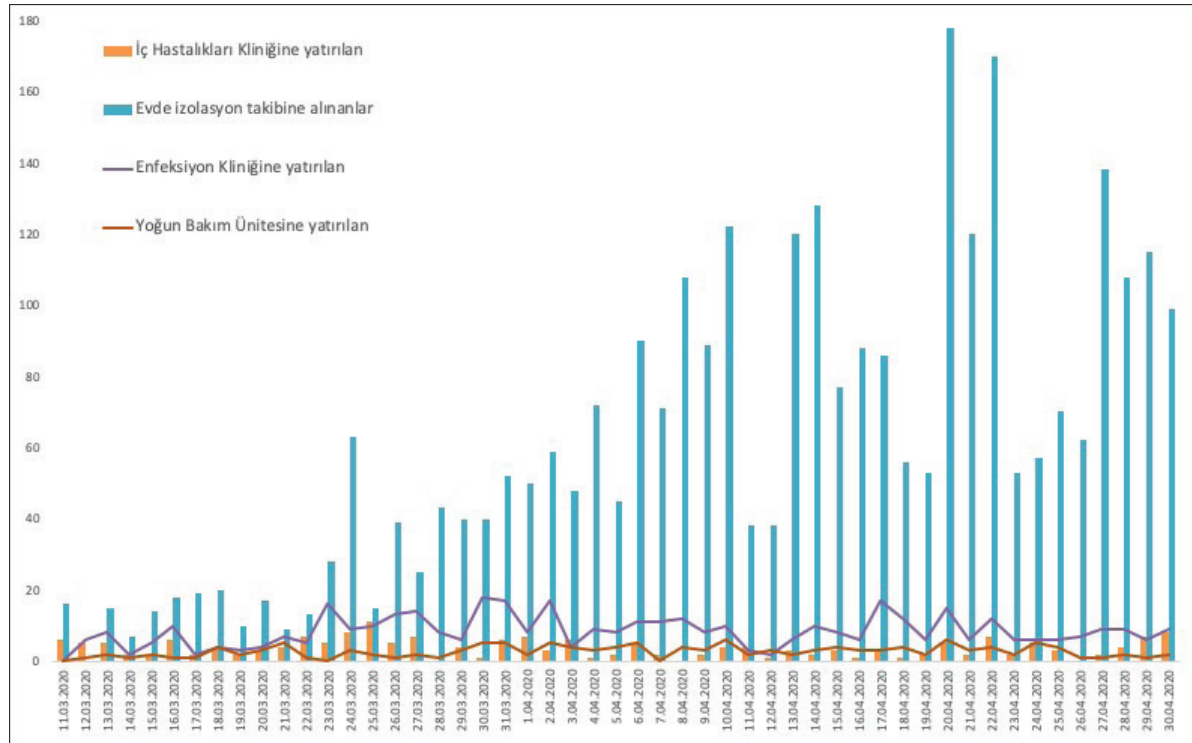
Şekil 2. Acil bölümüne 2019 ve 2020 yıllarında mart ve nisan aylarında başvuru yapan hasta sayılarının günlere göre dağılım grafiği ve toplam hasta sayılarının karşılaştırılması

lenilen 50 yaş ve üzerindeki hastalardan enfeksiyon hastalıkları konsültasyonu istendi. Hafif ve orta derece pnömonisi olduğu düşünülen hastalar enfeksiyon hastalıkları kliniği girişinde oluşturulan sürüntü alım yerlerinde nazofaringeal sürüntü örneği alınarak ve tedavileri başlanarak evlerinde izolasyona gönderildi. Evde izolasyona gönderilen hastalar halk sağlığı ekipleri tarafından filyasyon uygulamasına alındı (8). Acil servisten istenen kontrastsız Toraks BT'lerde COVID-19 şüpheli hastalar için yaş, solunum dakika sayısı ≥ 22 /dk veya $SpO_2 \leq 93$ veya solunum sıkıntısı semptomlarından herhangi birinin olması sorgulandı. Solunum sıkıntısıyla birlikte ağır pnömonisi olduğu düşünülen hastaların acil servis izole alanda ilk müdahaleleri yapıldıktan sonra yoğun bakım ya da pandemi servislerine yatırıldı (Şekil 1).

2020 yılında acil servise mart ayında 19040 hasta, nisan ayında da 9469 hasta başvurusu olmuştur. Bu hastaların %47,5'i kadın, %52,5'i erkek ve yaş ortancası 38,0 (yaş aralığı 1-98) olarak tespit edilmiştir. 2019 yılına göre mart ve nisan aylarındaki hasta başvuru oranları karşılaştırıldığında, mart ayı toplam başvuru oranında artış olduğu ($p < 0.01$; %50,1'den

%66,8'e), nisan ayı toplam başvuru oranında ise düşüş olduğu ($p < 0.01$; %49,9'dan %33,2'ye), saptandı. Ayrıca, 2020 nisanındaki acil servis başvurusunun bir önceki aya göre %49,7 oranında düştüğü saptanmıştır. 2019 ve 2020 Mart ve Nisan aylarında acil servis başvuru sayılarının dağılımı şekilde gösterilmiştir (Şekil 2).

Acil servisimize ilk COVID-19 şüpheli hasta 11 martta başvurmuştur. Nisan ayı ile birlikte toplam şüpheli vaka sayısı 2867 (tüm başvuruların %10,1'i)dir. Yaş grupları incelendiğinde %68,9'u 50 yaş altında, %19,6'sı 50-64 yaş arasında, %11,5'i 65 yaş üzerindedir; ortancası 40,0 (yaş aralığı 18-96) olarak tespit edilmiştir. Mart ayında tüm bölümlere olan konsültasyonların sayısı 4075 (başvuruların %21,4'ü) iken, bu konsültasyonların 755'i (%18,5) enfeksiyon hastalıklarına, 469'u (%11,5) iç hastalıklarına, 123'ü (%3) ise anestezi yoğun bakıma (YBÜ) yapılmıştır. Nisan ayında yapılan konsültasyon oranı mart ayına göre 2 kat artış göstermiştir ve 4691 (başvuruların %49,5'i) konsültasyon yapılmıştır. Bu konsültasyonların 2867'si (%61,1) enfeksiyon hastalıklarına, 277'si (%5,9) iç hastalıklarına, 135'i (%2,9) ise yoğun bakım ünitesi (YBÜ) yapılmıştır. Aylara



Şekil 3. COVID-19 şüphesi olan hastaların evde izolasyon takibi yapılanlar ile kliniklere yatırılanların dağılımı.

göre acil servise başvuran hasta sayısı, konsültasyon sayıları ve yatış yapılan klinikler tabloda gösterilmiştir (Tablo 1).

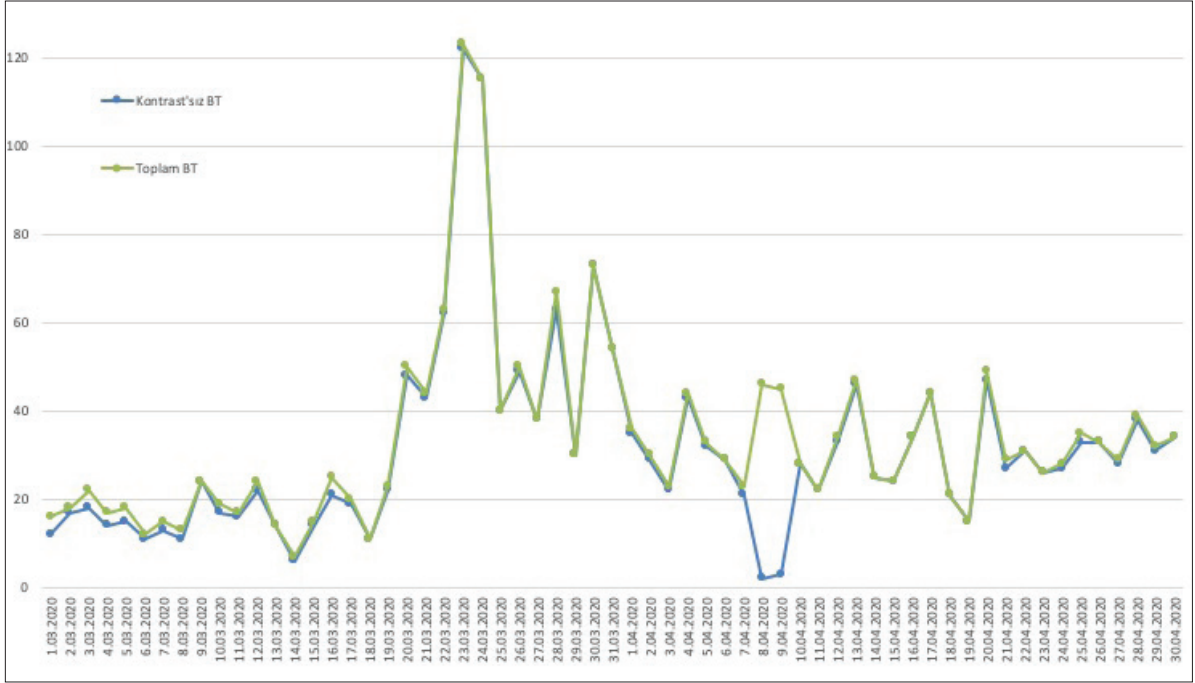
Mart ayında tüm bölüm yatışlarının sayısı 1034 (başvuruların %5,4'ü) iken, bu yatışların 175'i (%16,9) enfeksiyon hastalıklarına, 147'si (%14,2) iç hastalıklarına, 56'sı (%5,4) ise YBÜ'ne yapılmıştır. Nisan ayında yapılan yatış sayısı 765 (başvuruların %8,1'i)'tir. Bu yatışların 259'u (%33,9) enfeksiyon hastalıklarına, 97'si (%12,7) iç hastalıklarına, 93'ü (%12,2) ise YBÜ'ne yapılmıştır. 2020 Nisan ayı içerisinde 2020 Mart ayına göre kliniklere hasta yatışı 1,35 kat azalmışken enfeksiyon hastalıkları konsültasyon sayısı 3,81 kat artmıştır. Mart ayında COVID-19 şüpheli hastaların %66,6'sı, Nisan ayında ise %91'i evde izolasyona gönderilerek takip edilmiştir. 2020 yılı Mart ve Nisan aylarında acil servise başvuran COVID-19 şüpheli hastaların yatış yapıldığı bölümler ile evde izolasyona gönderilenlerin dağılımı şekilde gösterilmiştir (Şekil 3). Mart ayında istenen toplam kontrastsız toraks BT sayısı 1034 (minimum:6/gün, maksimum:122/gün), Nisan ayında ise 863 (minimum:2/gün, maksimum:47/gün)'tür. 2020 yılı Mart ve Nisan aylarında kontrastsız toraks BT

ve tüm BT sayılarının günlere göre dağılımı şekilde verilmiştir (Şekil 4). 21 Mart ile 30 Nisan 2020 tarihleri arasında acil servisten COVID-19 şüphesi ile istenen toraks BT oranı %89,2 iken diğer nedenlerle istenen toraks BT oranı %10,8 olarak tespit edilmiştir. 2020 Nisan ayında acil servise ortalama günlük başvuru sayısı 315,6±82,6 (minimum:149/gün ve maksimum:491/gün) iken sokağa çıkma yasağı olan günlerde acil servise günlük ortalama başvuru sayısı 210,5, diğer günlerde olan günlük ortalama başvuru sayısı 353,9 olarak saptandı (p<0,001). Sokağa çıkma yasağının bittiği günlerde ortalama başvuru sayısı 450,3 olarak saptandı (p<0,001). Nisan ayında gerçekleşen acil servis başvuruları şekilde gösterilmiştir (Şekil 5).

TARTIŞMA

Acil servis hasta akışı

Afet triyajında kaynakların doğru kullanılması, hastaların sınıflandırılması ve önceliklerin belirlenmesi önemlidir. Ani başlangıçlı afetlerde hasta sayısı ve olayın ne kadar süreceği tahmin edilebilirken pandemilerde ne kadar hasta ile karşılaşılacağına



Şekil 4. 2020 yılı Mart ve Nisan aylarında çekilen kontrastlı ve kontrastsız BT sayılarının günlere göre dağılımı.

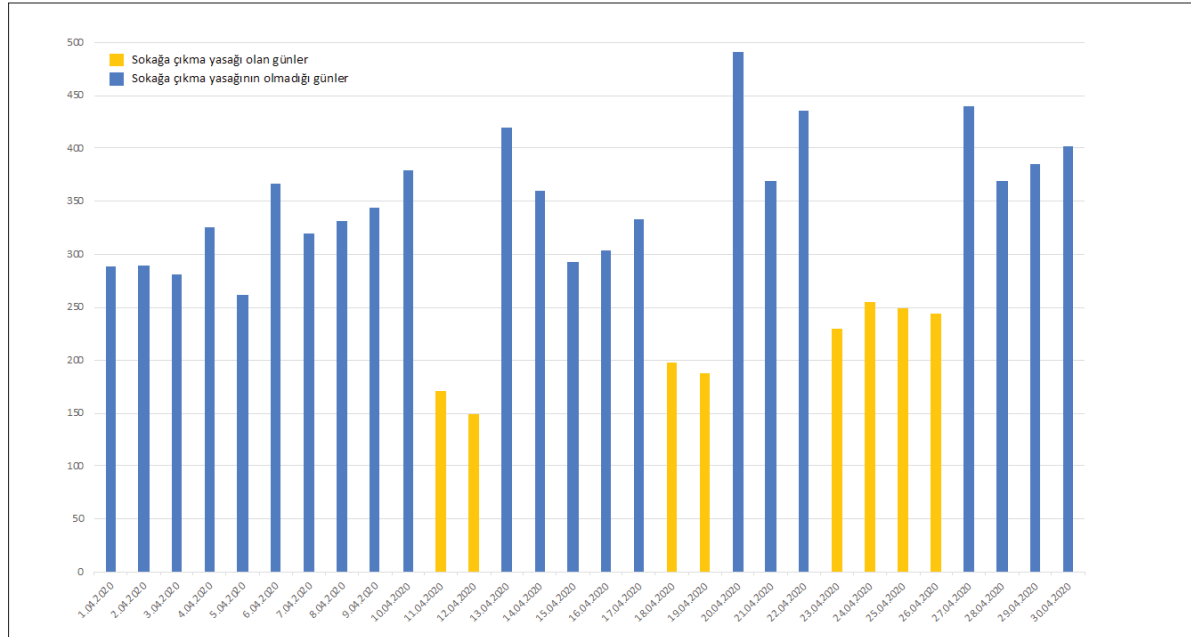
ve ne kadar süreceğinin kestirilmesi güçtür. Özellikle pandemilerde bulaş riskinin azaltılması için sekonder triyaj ile hastane içinde bakıma alınacak hastaların seçimi önemlidir (9). Hastanemizdeki COVID-19 pandemisi nedeniyle ön triyaj oluşturulmuş, pandemi kurulunda planlanan dinamik ve etkin algoritmalar ile acil servisteki hasta yatışlarından hastane içi bakımına kadar sürdürülebilir bir sistem geliştirilmiştir.

Acil servisler sağlık alanındaki tüm krizlerde olduğu gibi pandemilerde de toplum ile hastaneler arasında pencere işlevi görmektedir. Kendine özgü hasta akışları olan acil servisler tüm hastane birimleri ile uyumlu olarak çalışmalıdır. Bu nedenle acil servislerde çalışan hekimlerin gereksiz hasta yatışlarından kaçınması, hastane işleyişini ve hayatı tehdit eden acil durumları yönetebilmesi gerekmektedir. Pandemiler gibi olağanüstü durumlarda acil servislerin kaynaklarının korunması hayati öneme sahiptir (10). Daha önce influenza pandemisine yönelik hazırlanan bir raporda bu salgının hastane yoğunluğuna etki edeceği, hastane yedek kapasitesini zorlayabileceği bildirilmiştir (11). Ek olarak özellikle influenza gibi viral pnömoni nedenlerinin acil servise başvuruları arttırdığı, hastaların acil ser-

vis müşahede sürelerinin uzadığı ve hastaların acil servisten tanı almadan taburculuğuna neden olduğu tespit edilmiştir (12). Türkiye'de ilk COVID-19 vakasının tespit edildiği 11 Mart 2020 sonrası acil servis başvurularında dramatik bir azalma başlamış ve bu düşüş Nisan ayında da dalgalanma ile devam etmiştir. Çalışmamızda COVID-19 salgınının başlamasıyla birlikte acil servis başvurularında bir önceki yılın mart ve nisan aylarına göre önemli oranda azalma olduğunu tespit ettik. Sağlık Bakanlığının sosyal iletişim ağlarını ve medyayı kullanarak COVID-19 salgınına karşı toplumu bilinçlendirmesi, evde izolasyona teşvik etmesi ve acil servislerde SARS-CoV-2 bulaşma riski korkusunun acil başvurularında azalmaya neden olduğunu düşünmekteleriz.

Hastane düzenlemeleri

İtalya'da bir hastanede yapılan çalışmada COVID-19 salgını sürecinde hastanede klinikler arası koordinasyonu ve iş birliğini sağlamak için multidisipliner bir komite kurulduğu, ön triyaj tanı alanı oluşturulduğu, acil serviste ve hastane içinde çalışan personellere kişisel koruyucu ekipman (KKE) eğitimi verildiği, COVID-19 pozitif hastalar için servislerde



Şekil 5. 2020 nisan ayında acil servise günlük başvuru sayıları (Sarı renki sütünlara sokağa çıkma yasası olan günleri belirtmektedir.)

ve acilde izolasyon alanları oluşturulduğu ve yoğun bakım ünitelerinin yeniden düzenlendiği bildirilmiştir (13). Hastanemizde başhekimlik nezdinde enfeksiyon hastalıkları, acil tıp, anestezi reanimasyon, dahiliye, pediatri ve kadın doğum gibi anabilim dallarından oluşan multidisipliner bir pandemi kurulu oluşturulması ihtiyaçlara göre dinamik kararlar alınmasında ve uygulanmasında önemli bir rol üstlenmiştir. Acil serviste yapılan düzenlemelerle test sonucu bekleyen hastalar tedavi alanının dışına alınmış, acil servis ile diğer yataklı servisler ve yoğun bakım ünitelerinin eşgüdümü artırılmıştır. Hastanemizde acil servis binasının üst katında hastane ana binasından ayrı olarak COVID-19 pandemi servisi ve yoğun bakım ünitesi oluşturulmuştur. Acil serviste bulunan insanların COVID-19 semptomu olan hastalara maruziyeti mümkün olduğunca azaltılmaya çalışılmıştır. Acil servisler olağan sürecinde çalışırken şüpheli COVID-19 vakalarının önden tespit edilmesi ve acil servise girmeden izole alana geçmeleri gerekmektedir (14). Hasta triyajının hastane öncesinde ambulans ekipleri tarafından ve hasta acil servise girmeden önce yapılması gerekmektedir. Acil servis dışında oluşturulan ön triyajda hastalığın tanısı konmamalı ama riskli hastalar seçilmelidir (10). Acil servise alınan şüpheli hastalar

linik bulgularına ve risk faktörlerine göre hızlıca değerlendirilmelidir. Hastaların izolasyonu, nazofaringeal sürüntü alınması için alan ayrılması, hastane içi transportlarının güvenli yapılması ve hastane personeline bulaş riskinin azaltılması diğer önemli tedbirlerdir. Hastanelerde acil servisten yoğun bakıma aktarılan hastaların hangi yolu izleyerek gideceği önemlidir. COVID-19 hastalarının transportunda taşıma sedyeleri, oksijen cihazları, tek kullanımlık malzemeler, personel hijyeni ve KKE kullanımı ile ilgili ek düzenlemeler yapılmış ve sağlık personeline eğitimler verilmiştir. Ayrıca KKE gibi malzemelerin tedarikinde aksama yaşanmaması sağlık çalışanlarında güven oluşturmuş bu da acil servis işleyişine pozitif katkıda bulunmuştur.

Tanı ve hasta akıbeti

Yapılan bir çalışmada 65 yaş altı, komorbitesi olmayan, oksijen satürasyonu %95 ve üzerinde olan, oksijen ihtiyacı olmayan, sistolik kan basıncı 100mmHg üzerinde olan ve bilişsel problemi olmayan hastaların izole ev gözetiminde tutulması önerilmektedir (10). COVID-19 şüpheli hasta algoritması ile hastanemizde benzer durumdaki hastaların enfeksiyon hastalıkları kontrolünde nazofaringeal sürüntü örneği alınarak gerekli tedavisi başlanmış ve

halk sağlığı ekipleri tarafından takip edilmek üzere evde izolasyona gönderilmiştir. SARS-CoV-2 tanısı Polymerase Chain Reaction (PCR) testinde virüsün RNA'sının gösterilmesi ile konulmaktadır. Virüs RNA'sı nazofaringeal sürüntü örneğinde tespit edilebilmektedir. Sürüntü testinin sensitivitesi %95 olarak bildirilse de (15) çeşitli çalışmalarda örnek alınan bölgenin uygun olmaması nedeni ile sensitivitesinin düşebildiği gösterilmiştir (16). İsviçre'de yapılan bir çalışmada hafif ve orta şiddetteki hastaların PCR sonucunu beklemek üzere evlerine müşahedeye gönderilmeleri önerilmiş ve karantinadaki bu hastaların sıkı bir takiple gözlemlenerek kontrol edilmeleri gerektiği belirtilmiştir (10). Hastanemizde COVID-19 şüpheli hastalardan hafif ve orta şiddette pnömoni bulguları olanlar ek başka hastalığı veya riski yok ise algoritmaya bağlı kalarak PCR test sonuçları beklenmeden evde izolasyona gönderilmiştir.

Mart ayına göre Nisan ayı içerisinde kliniklere hasta yatışı 1,35 kat azalmışken acil servisten yapılan enfeksiyon hastalıkları konsültasyon sayılarının 3,81 kat arttığı tespit edilmiştir. Bu artışın önemli nedenleri arasında insanların tarama amaçlı acil servisi kullanmaları veya tedavi altındaki COVID-19 pozitif hastaların kontrol amaçlı PCR testi yaptırmak için acile başvurmaları düşünülebilir. Enfeksiyon hastalıklarının artan hasta yükünü karşılamaında hastane pandemi kurulu tarafından tüm kliniklerin katkısı ile oluşturulan doktor nöbet havuzunun faydası olmuştur. BT pulmoner lezyonların gösterilmesinde sensitif ve spesifiktir (16). Fakat periferik, inferior ve bilateral lezyonlarda düz grafilere üstünlüğü bulunmamaktadır (17). BT ile hasta taraması yapılmamalı ve hastaların hangi kliniğe yatırılacağı konusunda BT klinisyeni yönlendirmemelidir. BT görüntülemesi, pulmoner emboli, bakteriyel süperenfeksiyon ve ampiyem gibi patolojilerin ayırıcı tanıları için ayrılmalıdır. BT'nin acil serviste aşırı kullanımı pandemiye özgün semptomları olan hasta başvurularının artacağı durumlarda kısıtlanma. BT'nin sık kullanımı ile hastane personeline bulaş riskinin artabileceği akılda tutulmalıdır. Acil servisimizde COVID-19 şüphesi ile istenen toraks BT oranı %89,2 saptanmış ve günlük BT sayılarının ani artış gösterdiği bir dönem yaşanmıştır. Bu durumun

PCR tanı testi sonuçlarının geç çıkmasından dolayı hasta yatışlarında tarama amaçlı BT istenmesinden kaynaklandığı düşünülebilir. Pandemi kurulu ile birlikte şüpheli hastalara özgü toraks BT algoritması oluşturulmuş ve sonrasında günlük BT sayıları optimize edilmiştir.

Kaynak Yönetimi

Kaynak yönetiminde önemli bir husus personel yönetimidir. Personelin hasta olması durumunda yedekte personel bulundurulmalıdır. Kilit görevler tanımlanmalı, buna göre personel planlaması yapılmalı ve bu planların süreklilik arz etmesi sağlanmalıdır (18). Acil serviste çalışan sağlık personelinin nöbet listesi yeniden düzenlenmiş ve maruz kalınan virüs yükünün en aza indirilmesi amacıyla hastanede kalış süreleri kısaltılmıştır. Vardiya sisteminde görev yapan sabit hekim ve hemşire grupları oluşturularak, bulaş riski azaltılmıştır. Hastane pandemi kurulu tarafından pandemi kliniklerinde ve enfeksiyon hastalıklarında görev yapacak ekiplerden havuz nöbet sistemi oluşturulmuştur. Çalışmamızda özellikle sokağa çıkma yasağının bittiği günlerde ortalama acil başvuru sayılarında anlamlı bir artış saptanmış bu durumlara karşı önlem alınması gerektiği görülmüştür.

SONUÇ

Pandemiler önceden öngörülemeyen durumlardır ve tüm hastane ile beraber acil servis işleyişini derinden etkilemektedir. COVID-19 pandemisi gibi afetlerin yönetiminde acil servislerin hastanedeki diğer kliniklerle olan iş birliği ve koordinasyonu sağlanarak hızlı kararlar alıp uygulayabilen multidisipliner yönetim sistemlerine ihtiyaç vardır.

Finansal Kaynak: Bu makale ile ilgili herhangi bir finansal kaynaktan yararlanılmamıştır.

Çıkar Çatışması: Bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi. [The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coro-

- navirus diseases (COVID-19) in China]. *Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention*. 10 Şubat 2020;41(2):145-51.
2. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, vd. 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;8(5):475-81.
 3. WHO. Coronavirus Disease (COVID-19) Outbreak. 2020; Erişim adresi: <https://www.who.int>
 4. Ali I. COVID-19: Are we ready for the second wave? *Disaster Med Public Health Prep*. 2020;1-8.
 5. World Health Organization. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Situation Report - 49. World Health Organization. [Internet]. 2020. Erişim adresi: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novelcoronavirus-2019/situation-reports/>.
 6. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Italian Situation, Press release. [Internet]. Italian Civil Protection.; Erişim adresi: http://www.protezionecivile.it/web/guest/media-communication/press-release/detail/-/asset_publisher/default/content/coronavirus-sono-7-985-i-positivi.
 7. TC Sağlık Bakanlığı. COVID-19 Erişkin Tedavi Algoritması [Internet]. 2020. Erişim adresi: <https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/algorithmalar/COVID19-PLKACILHASTAYONETIMI.pdf>
 8. Demirtas T, Tekiner H. Filiation: A Historical Term the COVID-19 Outbreak Recalled in Turkey. *Erciyes Med J*. 2020;42(0):0.
 9. Christian MD. Triage. *Critical Care Clinics*. Ekim 2019;35(4):575-89.
 10. Ageron F-X, Sarasin F, Pasquier M, Carron P-N. [Emergency department : COVID-19 crisis and organizational aspects]. *Rev Med Suisse*. 06 Mayıs 2020;16(692):924-9.
 11. Russo T. Pandemic planning. *Emerg Med Serv*. Ekim 2006;35(10):51-2, 54, 56 passim.
 12. Muscatello DJ, Bein KJ, Dinh MM. Influenza-associated delays in patient throughput and premature patient departure in emergency departments in New South Wales, Australia: A time series analysis. *Emergency Medicine Australasia*. Şubat 2018;30(1):77-80.
 13. Careno L, Costantini E, Greco M, Barra FL, Rendiniello V, Mainetti M, vd. Hospital surge capacity in a tertiary emergency referral centre during the COVID-19 outbreak in Italy. *Anaesthesia*. 04 Nisan 2020;
 14. Li R, Pei S, Chen B, Song Y, Zhang T, Yang W, vd. Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV-2). *Science*. 01 Mayıs 2020;368(6490):489-93.
 15. Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DK, vd. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill*. 2020;25(3).
 16. Long C, Xu H, Shen Q, Zhang X, Fan B, Wang C, vd. Diagnosis of the Coronavirus disease (COVID-19): rRT-PCR or CT? *European Journal of Radiology*. Mayıs 2020;126:108961.
 17. Wong HYF, Lam HYS, Fong AH-T, Leung ST, Chin TW-Y, Lo CSY, vd. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in COVID-19 Positive Patients. *Radiology*. 27 Mart 2019;201160.
 18. Paglia S. First Line COVID-19. Emergency Department Organizational Management within Epidemic or Pre-Epidemic Outbreak Areas. Operational Guidelines for Emergency Care. Italian Society of Emergency Medicine. (<https://www.simeu.it/w/articoli/leggiArticolo/337/dir>).

Process Management and Outcomes of the Emergency Department of a Training and Research Hospital in Turkey During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic

Türkiye’de bir Eğitim Araştırma Hastanesi Acil Servisinde Koronavirüs Hastalığı 2019 Pandemi Sürecinin Yönetimi ve Sonuçları

Abstract

Aim: The cooperation and coordination of the emergency department, which welcomes patients during the management of disasters such as the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic with the other clinics in a hospital, facilitates the former’s work. In this research, we studied our hospital’s emergency department management during the COVID-19 pandemic and the outcomes of such management.

Material and Method: In this study, the process followed by patients who visited the tertiary emergency department between March 1, 2020, and April 30, 2020, the preparations made in the emergency department in response to the COVID-19 pandemic via management of confirmed and suspected cases, and the COVID-19 preliminary triage system and its outcomes were evaluated. The statistical significance level was accepted as $p < 0.05$.

Findings: An increase in the total arrival rate (from 50.1% to 66.8%; $p < 0.01$) was identified in March 2020 compared to March 2019, and a decrease in the total arrival rate was identified in April 2020 (from 49.9% to 33.2%; $p < 0.01$) compared to April 2019. Admission to all clinics was identified as having decreased 1.35 times and the number of consultations for infectious diseases identified as having increased 3.81 times in April 2020 compared to March 2020. A total of 89.2% of the computed tomography chest scans requested from the emergency department between March 21, 2020, and April 30, 2020, were due to suspected COVID-19. A preliminary triage center was set up outside the emergency department to isolate these patients. Approximately 66.6% of the suspected COVID-19 patients in March 2020 and 91% in April 2020 were discharged for home isolation and followed up with. Arrivals at the emergency department decreased by 66.7% ($p < 0.01$) during the curfews in April but increased by 142.9% on the first day after the curfews ($p < 0.01$).

Conclusion: Pandemics are unforeseen circumstances that deeply influence the operations of both emergency departments and the entire hospital. Emergency departments require a multidisciplinary management system to make and implement decisions quickly via cooperation and coordination with other clinics in the hospital during the management of disasters like the COVID-19 pandemic.

Keywords: COVID-19, Pandemic, Emergency Department, Triage, Disaster Management

Öz

Amaç: COVID-19 pandemisi gibi afetlerin yönetiminde hastaları ilk karşılayan acil servislerin hastanedeki diğer kliniklerle olan iş birliği ve koordinasyonu acil servislerin işleyişini kolaylaştırmaktadır. Çalışmamızda COVID-19 salgınındaki acil servis yönetimimizi ve bunun sonuçlarını araştırdık.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışmada 1 Mart 2020 ile 30 Nisan 2020 tarihleri arasındaki 3.basamak bir acil servise başvuran hastaların süreci ve bu süreçteki Covid-19 tanılı ve şüpheli vakaların yönetimi ile acil servisteki Covid-19 pandemisine cevap için yapılan hazırlıklar ve Covid-19 ön triyaj sistemi ve sonuçları değerlendirildi. İstatistik anlamlılık düzeyi olarak $p < 0,05$ alındı.

Kurtuluş Acıksarı¹, Kerem Kinik²

¹ İstanbul Medeniyet University, Emergency Medicine Department, Istanbul, Turkey

² Health Sciences University, Emergency and Disaster Management Department, Istanbul, Turkey

Received/Geliş : 29.05.2020

Accepted/Kabul : 29.05.2020

DOI: 10.21673/anadoluklin.740776

Corresponding author/Yazışma yazarı
Kurtuluş Açıkarsarı

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Dr. Erkin Cd. No:161/1 34722 Kadıköy, İstanbul
E-posta: kurtulusaciksari@gmail.com

ORCID

Kurtuluş Açıkarsarı: 0000-0002-0749-4651
Kerem Kinik: 0000-0002-6913-5312

Bulgular: 2019 göre 2020 Mart ayı toplam başvuru oranında artış olduğu ($p < 0.01$; %50,1'den %66,8'e), Nisan ayı toplam başvuru oranında ise düşüş olduğu ($p < 0.01$; %49,9'dan %33,2'ye), saptandı. 2020 Nisan ayında Mart ayına göre tüm kliniklere hasta yatışı 1,35 kat azaldığı, enfeksiyon hastalıkları konsültasyon sayısının 3,81 kat arttığı saptandı. 21 Mart ile 30 Nisan 2020 tarihleri arasında acil servisten istenen toraks bilgisayarlı tomografilerinin %89,2'sinin nedeni COVID-19 şüphesi ile olmuştu. Acil servisin dışında COVID-19 şüpheli hastalar ayrımı için ön triyaj kuruldu. 2020 Mart ayında COVID-19 şüpheli hastaların %66,6'sı, Nisan ayında ise %91'i evde izolasyona gönderilerek takip edildi. Nisan ayında sokağa çık-

ma yasağı uygulanan günlerde acil servis başvuruları %66,7 azalırken ($p < 0,01$) sokağa çıkma yasağının bittiği günlerdeki acil servis başvuruları %142,9 artmıştı ($p < 0,01$).

Sonuç: Pandemiler önceden öngörülemez durumlardır ve tüm hastane ile beraber acil servis işleyişini derinden etkilemektedir. COVID-19 pandemisi gibi afetlerin yönetiminde acil servislerin hastanedeki diğer kliniklerle olan iş birliği ve koordinasyonu ile hızlı kararlar alıp uygulayabilen multidisipliner yönetim sistemine ihtiyaçları vardır.

Anahtar Sözcükler: COVID-19, Pandemi, Acil Servis, Triage, Afet yönetimi

INTRODUCTION

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is a syndrome that is caused by Sars-COV-2 and was first diagnosed in Wuhan, China, in December 2019. While COVID-19 courses with mild or no complications in many people, it requires hospitalization in approximately 14% of patients (1). Intensive care unit follow-up is required in 5% of patients due to severe conditions that lead to sepsis and septic shock, acute kidney injury, and myocarditis following acute respiratory distress syndrome, progress with multiple organ failure, and necessitate mechanical ventilation (2).

As a result of the worldwide spread of the pandemic, the World Health Organization declared a state of global public health emergency on January 30, 2020. This worldwide spread became a global pandemic on March 11, 2020, which is also when the first COVID-19 case in Turkey was detected. The failure to develop a vaccine against the disease and concerns about a second wave have forced both emergency departments and health policymakers to take precautions against the disease's possible continuity (4). The COVID-19 pandemic threatens the health systems of many countries (5). As seen in the example of Italy (6), which is one of the most affected countries, public health centers, emergency health services, and hospitals must continue working together to manage patients affected by Sars-COV-2. Thus, the aim of this study was to evaluate the effect of the COVID-19 pandemic on the arrivals at and functioning of the emergency department in our hospital in light of the initial data obtained.

MATERIALS AND METHODS

After ethics committee approval was obtained from Istanbul Medeniyet University, Goztepe Training and Research Hospital Ethical Committee (decision no:2020/30 date: 6/05/2020), this descriptive and retrospective clinical trial was conducted with data from 28,509 patients who arrived at our emergency department between March 1, 2020, and April 30, 2020. The preparation stage spent in our hospital to build a response to the COVID-19 pandemic, the stage at which the process continued and the emergency department triage system was reorganized, and the management of suspected cases in the ongoing process were evaluated. In this study, the procedure followed by patients that visited the tertiary emergency department between March 1, 2020, and April 30, 2020, the preparations made in the emergency department in response to the pandemic via management of confirmed and suspected COVID-19 cases, and the COVID-19 preliminary triage system and its outcomes were evaluated. The ages and genders of the patients that arrived at the adult emergency department, daily number of patients at the emergency department, complaints upon arrival at the hospital, pandemic-specific triage patient assessments, number of inpatients and the clinics they stayed in, computed tomography (CT) details requested from the patients, and number of patients from whom samples were taken for diagnostic purposes were investigated in detail. Moreover, the number of patients that arrived at the adult emergency department was compared with that of the same period in the previous year.

Statistical Analysis

Continuous variables were expressed as the average \pm standard deviation and median (25th percentile to 75th percentile), and categorical variables were expressed in numbers and percentages. The differences between ratios were calculated with Pearson's chi-squared test. A value of $P < 0.05$ was accepted as indicating statistical significance. The Statistical Package for the Social Sciences 22 (SPSS Chicago, IL, U.S.A.) program was used in the data analysis, and Microsoft Excel was used for the graph drawing.

RESULTS

Emergency Department Management

Contact meetings about the COVID-19 pandemic started being held for hospital staff members according to need as of March 2020. While the earlier meetings were about the status of the pandemic at the international and national levels, information about how to use personal protective equipment (PPE) and how to protect oneself was given in subsequent meetings. All employees were informed of the changes made in the organization of the emer-

gency department in line with the decisions made based on the recommendations of the hospital's pandemic committee in recent training meetings. In addition to these hospital meetings, training sessions and meetings were also held in the emergency clinic with the participation of the emergency department team members at the onset of the pandemic as well as online later on. Dynamic changes such as restructuring of the emergency department and rearrangement of the employee work schedule throughout the process were shared with all staff instantly via online meetings. Isolation areas were established within the emergency department upon the detection of the first COVID-19 case in Turkey on March 11, and the resuscitation area was declared as a high-risk area. Thus, PPE started being distributed daily to the health personnel working in these areas. Non-COVID-19 admissions to the emergency department continued outside the isolation areas. A COVID-19 pandemic department was established under the control of the infectious diseases department, and the intensive care unit in the same building as the emergency department was prepared for possible COVID-19 patient arrivals.

Table 1. Number of consultations with hospitalization and home isolation of patients that visited the emergency department in March and April 2020

	March 2020		April 2020		Total n	
	n	%	n	%		
Total number of patients	19040	66,8	9469	33,2	28509	
Total number of Consultations to all Departments	4075	46,5	4691	53,5	8766	
Total number of hospitalisations	1034	57,5	765	42,5	1799	
Number of Consultations	Infectious Diseases	755	20,8	2867	79,2	3622
	Internal Medicine	469	62,9	277	37,1	746
	Intensive Care Unit	123	47,7	135	52,3	258
	Other Clinics*	2728	65,9	1412	34,1	4140
Number of Hospitalisation	Infectious Diseases	175	40,3	259	59,7	434
	Internal Medicine	147	60,2	97	39,8	244
	Intensive Care Unit	56	37,6	93	62,4	149
	Other Clinics*	656	67,5	316	32,5	972
Number of COVID-19 suspected case isolated at residence of patient	503	66,6%	2608	91,0%	3111	

***Other Clinics:** Neurosurgery, General Surgery, Chest Diseases, Thoracic Surgery, Cardiology, Neurology, Orthopedics, Plastic and Reconstructive Surgery, Oncology, Hematology, Gastroenterology, Ophthalmology, Gynecology and Obstetrics, Psychiatry, Urology, Pediatric Surgery, Otolaryngology

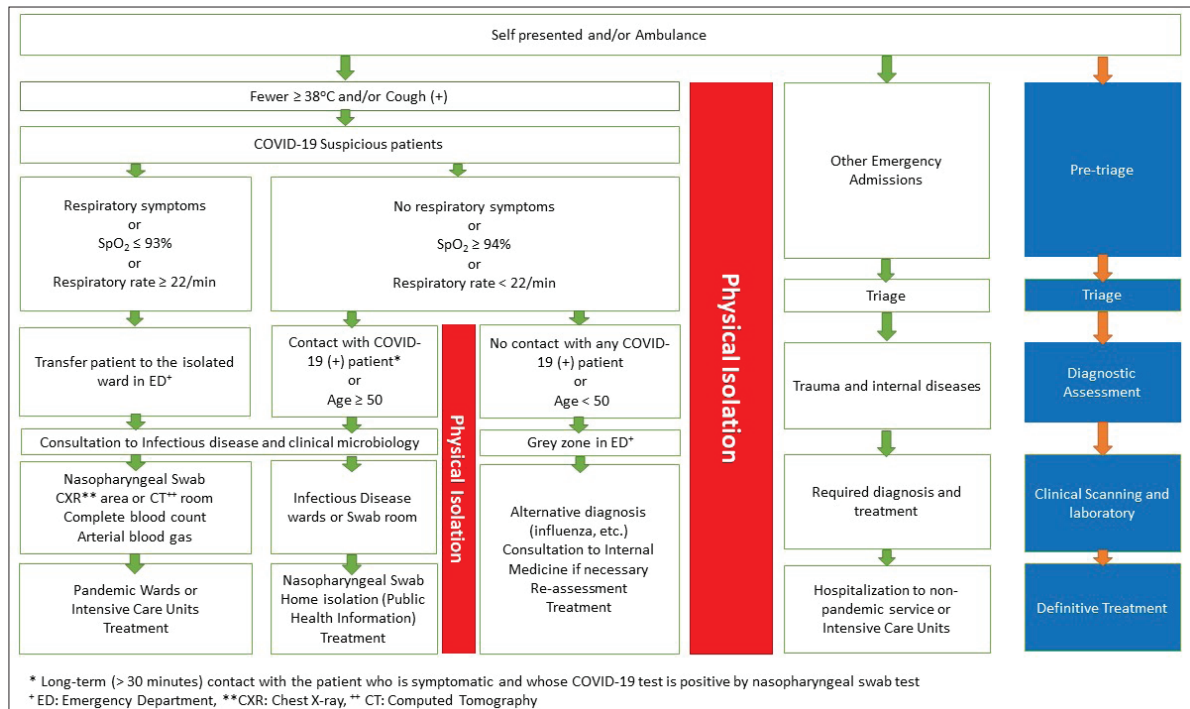


Figure 1. COVID-19 triage and emergency department patient management diagram

Emergency Department Preliminary Triage Organization

A preliminary triage center was set up outside the emergency department; one doctor and one nurse worked with their PPE for 24 hours to distinguish COVID-19 suspected patients. All outpatients that arrived at the emergency department’s preliminary triage area and those that were brought in an ambulance and were in a stable condition were distinguished based on COVID-19 suspicion according to parameters such as fever, respiratory rate, oxygen saturation, COVID-19 theme, and age. Patients with no suspected COVID-19 were guided to and followed up with in clean areas in the emergency department based on the severity of their disease. Patients with suspected COVID-19, however, were classified according to the severity of the disease in line with the recommendations of the Ministry of Health and the hospital’s pandemic committee and guided to the isolation area reserved for COVID-19 cases within the emergency department if emergency intervention and oxygen support were required. If emergency treatment was not required, swab samples were taken from the patients in the infectious diseases department; these patients un-

derwent outpatient treatment and were subsequently placed under home isolation. Outpatients that arrived at the preliminary triage area after the first COVID-19 case was detected in Turkey were questioned as to the occurrence of fever, coughing, labored breathing, or respiratory distress. If a patient’s answer to any one of these questions was “yes,” the patient was equipped with a medical mask and guided to the isolation area reserved for COVID-19, in line with the algorithm recommended by the Ministry of Health. If a patient’s answers to all questions were “no,” they were further questioned as to whether they had been abroad within the previous 14 days, whether a resident had come from abroad, and whether any of their relatives had visited the hospital due to a respiratory tract disease or been diagnosed with COVID-19. If the answer to any of the questions asked at the second stage was “yes,” the patient was equipped with a mask, as they were at risk of COVID-19, and guided to the isolation area reserved for the disease (7). If patients that were brought to the hospital in an ambulance were suspected of COVID-19, they were examined in the isolation areas.

An algorithm was developed by the infectious

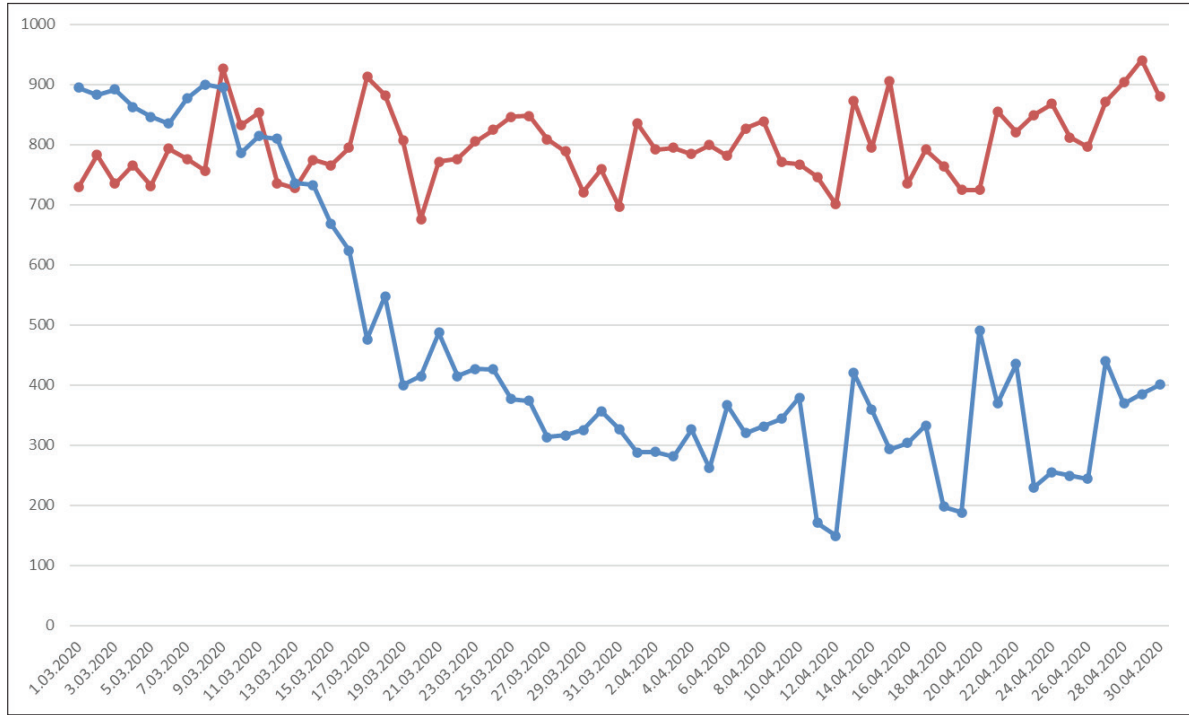


Figure 2. Scatter diagram showing the distribution by day of the number of patients that applied to the emergency department in March and April 2019 and 2020 and the comparison of the total number of patients

diseases department in the advancing days of the pandemic. Patients with suspected COVID-19 were followed up with for symptoms such as fever ($^338^{\circ}\text{C}$) and coughing and examined as to whether their oxygen saturation (SpO_2) was $\leq 93\%$ and their respiratory rate $\geq 22/\text{minute}$. Patients aged 50 and over who met these criteria (accompanied by fever and coughing) were guided to the infectious diseases department for consultation and assessed as to whether they should be hospitalized or discharged for home isolation following wipe sampling and further examination. Alternative diagnoses were explored in patients aged 50 and under who had a fever and cough but did not meet these criteria.

At the end of March, the algorithm for the management of patients with suspected COVID-19 was reorganized in the emergency department upon the decision of the hospital's pandemic committee. Among the patients admitted to the hospital with symptoms such as fever and coughing, only those with a history of suspected contact with a patient that had tested positive for COVID-19 were referred to the infectious diseases department for consultation; samples were taken, and these patients were

discharged for home isolation after the required treatment was prescribed. Consultation with the infectious diseases department was requested from patients aged 50 and over who had a fever and/or cough and were suspected of having pneumonia symptoms. Patients that were considered to have mild or moderate pneumonia were discharged for home isolation after nasopharyngeal swab specimens were taken in the swab sampling areas established at the entrance to the infectious diseases clinic and after their treatment had started. Contact tracing was applied by public health teams for patients discharged for home isolation (8). The presence of any symptom such as respiration rate of $\geq 22/\text{minute}$ or SpO_2 of $\leq 93\%$, or respiratory distress was required in patients with suspected COVID-19 in order for the non-contrast CT chest scan requested by the emergency department to be performed. Patients that were considered to have severe pneumonia accompanied by respiratory distress were admitted to the intensive care or pandemic unit after they were provided with first-response treatment in the emergency department's isolation area (Figure 1).

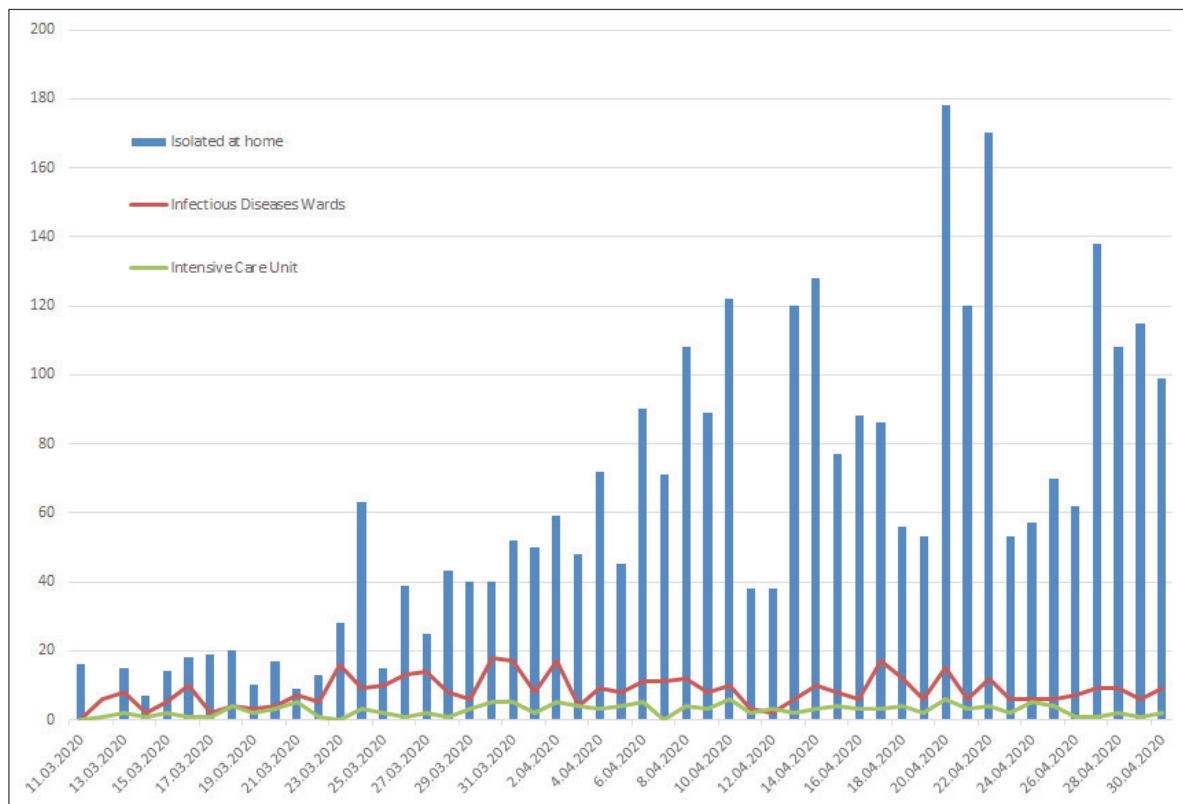


Figure 3. Distribution of patients with suspected COVID-19 as those that were followed up with in home isolation and those that were admitted to clinics

Overall, 19,040 patients visited the emergency department in March 2020, and 9,649 patients visited in April 2020. Approximately 47.5% of these patients were female, and 52.5% were male. The average age was identified as 41.1 ± 18.9 (age range: 1–98) and median was 38.0. When the patient arrival rates in March and April 2020 were compared to those in March and April 2019, an increase (from 50.1% to 66.8%; $p < 0.01$) in the total arrival rate in March 2020 was observed, whereas a decrease (from 49.9% to 33.2%; $p < 0.01$) was found in the total arrival rate in April 2020. Furthermore, the emergency department arrival rate in April 2020 was confirmed to have fallen by 49.7% compared to that of the previous month. The distribution of the number of emergency department arrivals in March and April 2019 and 2020 is shown in Figure 2.

The first patient with suspected COVID-19 arrived at our emergency department on March 11, 2020. The total number of suspected cases at the end of April 2020 was 2,867 (10.1% of all arrivals)

with median age of 40.0 (age range:18-96). When the age groups were analyzed, 68.9% of the patients were under 50 years old, 19.6% were between 50 and 64 years old, and 11.5% were over 65 years old. The total number of consultations in March was 4,075 (21.4% of all arrivals); 755 (18.5%) of these consultations were with the infectious diseases department, 496 (11.5%) with the internal medicine department, and 123 (3%) with the intensive care unit (ICU). The consultation rate doubled in April compared to March, and the total number of consultations was 4,961 (49.5% all arrivals). Moreover, 2,867 (61.1%) of these consultations were with the infectious diseases department, 277 (5.9%) with the internal medicine department, and 135 (2.9%) with the ICU. The number of hospital arrivals, number of consultations, and clinics the patients were admitted to are listed in Table 1.

The total number of hospital admissions was 1,034 (5.4% of all arrivals) in March; 175 (16.9%) of these admissions were to the infectious diseases de-

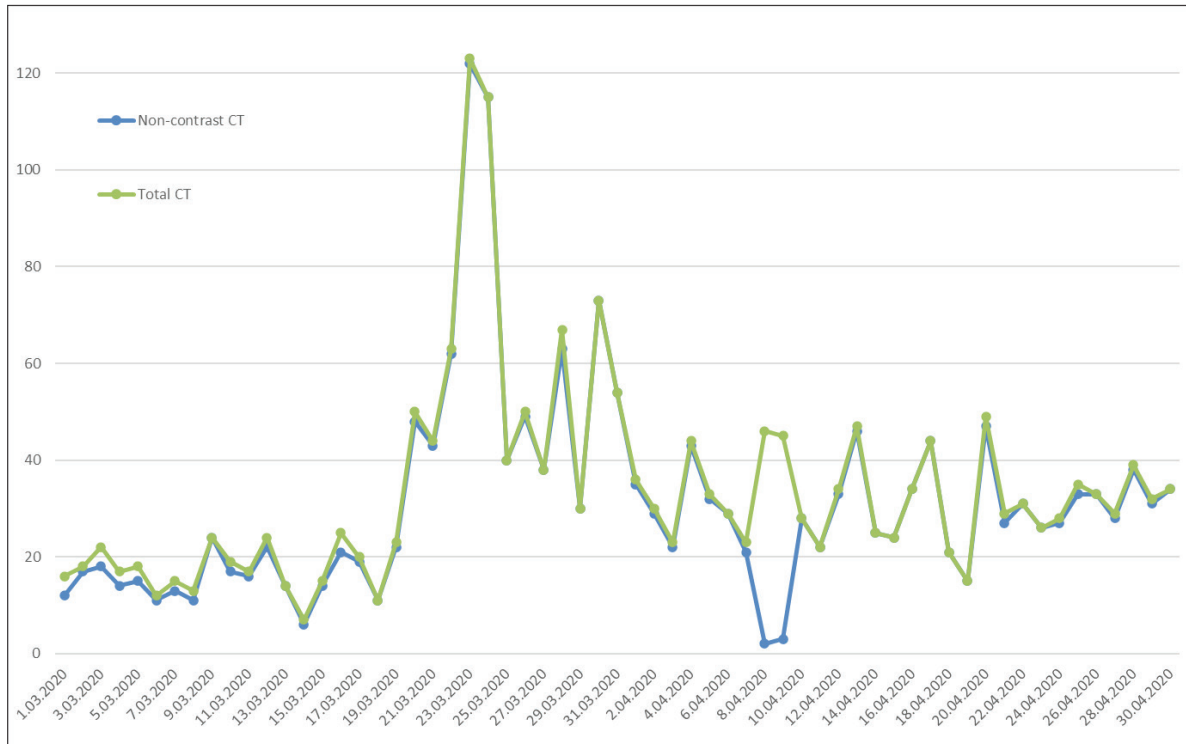


Figure 4. Distribution of the numbers of non-contrast and total CT scans in March and April 2020 by day

partment, 147 (14.2%) to the internal medicine department, and 56 (5.4%) to the ICU. The total number of admissions in April was 765 (8.1% of all arrivals), 259 (33.9%) of which were to the infectious diseases department, 97 (12.7%) to the internal medicine department, and 93 (12.2%) to the ICU. While the number of admissions decreased 1.35 times in April 2020 compared to March 2020, the number of consultations with the infectious diseases department increased 3.81 times. Approximately 66.6% of the patients with suspected COVID-19 were discharged for home isolation and followed up with at home in March, and 91% were discharged for home isolation and followed up with at home in April. The distribution of the departments to which patients with suspected COVID-19 who arrived at the emergency department in March and April 2020 were admitted and that of the patients that were discharged for home isolation are shown in Figure 3. The total number of non-contrast CT chest scans requested was 1,034 (maximum: 6/day, minimum: 122/day) in March and 863 (minimum: 2/day, maximum: 47/day) in April. The distribu-

tion of the number of non-contrast CT chest scans and number of all CT scans by day in March and April 2020 is given in Figure 4. While the percentage of CT chest scans requested by the emergency department due to suspected COVID-19 cases between March 21 and April 30, 2020, was 89.2%, the percentage of scans requested for other reasons was identified as 10.8%. Moreover, the average daily number of arrivals to the emergency department in April 2020 was 315.6 ± 82.6 (minimum: 149/day, maximum: 491/day). The daily number of arrivals was 210.5 on days on which the country was under curfew and 353.9 on normal days ($p < 0.001$). The average number of arrivals on the first day following the end of a curfew was identified as 450.3 ($p < 0.001$). The emergency department arrivals in April 2020 are shown in Figure 5.

DISCUSSION

Patient Flow to the Emergency Department

The proper use of resources, classification of patients, and determination of priorities are important

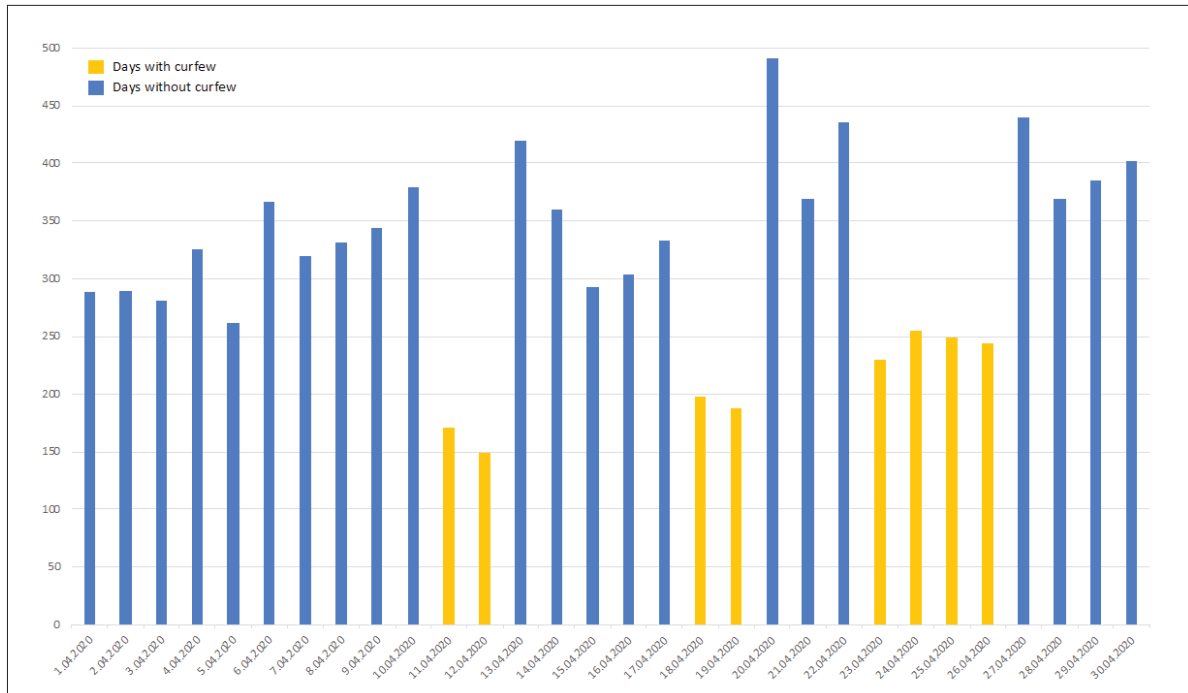


Figure 5. Daily number of arrivals at the emergency department in April 2020 (yellow columns highlight the days on which a curfew was imposed)

in disaster triage. While the number of patients and duration of an event can be predicted in on-set disasters, it is difficult to predict these factors in pandemics. The selection of patients who will be taken care of inside the hospital based on secondary triage is important to reduce transmission risk, especially in pandemics (9). In our hospital, a preliminary triage was established due to the COVID-19 pandemic, and a sustainable system covering all procedures from patient admission in the emergency department to hospital care was developed based on the dynamic and effective algorithms planned by the pandemic committee.

As is the case in all crises in the healthcare field, emergency departments function as a window between society and hospitals in pandemics. Emergency departments, which have a unique patient flow, must work in harmony with all hospital units. Therefore, emergency physicians must avoid unnecessary patient admissions and be capable of managing both the functioning of the hospital and life-threatening emergencies. Under exceptional circumstances like pandemics, conservation of emergency department resources is vital (10). In a

previous report related to the influenza pandemic, it was stated that the viral epidemics affected the workload of the hospital and overburdened its reserve capacity in 2018 (11). Additionally, it was determined that the causes of viral pneumonia, such as influenza, particularly increased the arrivals at emergency departments and discharges of patients without a diagnosis as well as prolonged the observation periods at emergency departments (12). A dramatic decrease in the arrivals at our emergency department began after March 11, 2020, when the first COVID-19 case was detected in Turkey. The arrivals continued to fall, with fluctuations, in April as well. In this study, we determined that a significant decrease upon the outbreak of COVID-19 in our country occurred in emergency department arrivals in March 2020 and April 2020 compared to March 2019 and April 2019. We assumed that the Ministry of Health's raising of awareness against the COVID-19 pandemic via social networks and the media and encouragement of at-home isolation as well as the fear of becoming infected with SAR-CoV-2 in emergency departments led to this decrease in arrivals.

Hospital Arrangements

In a previous study conducted in a hospital in Italy, it was reported that a multidisciplinary committee was established to ensure coordination and cooperation between the hospital clinics, a preliminary triage diagnosis area was set up, PPE training was provided for the personnel employed in both the emergency department and the entire hospital, isolation areas were created for patients that tested positive for COVID-19 in the emergency department and other clinics, and ICUs were rearranged (13).

In our hospital, the head physician's establishment of a multidisciplinary pandemic committee consisting of departments such as infectious diseases, emergency medicine, anesthesiology and reanimation, internal medicine, pediatrics, and gynecology and obstetrics played a significant role in the creation and implementation of dynamic decisions according to need. As per the arrangements made in our emergency department, patients waiting for their test results were moved away from the treatment area, and the coordination of the emergency department with other inpatient departments and ICU's increased. A COVID-19 pandemic clinic and ICU independent from the hospital's main building were established on the top floor of the emergency department.

As many attempts as possible were made to reduce the exposure of patients in the emergency department to patients who had COVID-19 symptoms. Suspected COVID-19 cases had to be detected in advance during the usual course of emergency department work and enter the isolation area without entering the emergency department (14). Patient triage had to be carried out by the ambulance crew in advance of the hospital and before the patient entered the emergency department. Patients were not to be diagnosed with the disease in the preliminary triage center set up outside the emergency department, but at-risk patients had to be selected there (10). Suspected patients admitted to the emergency department had to be quickly assessed according to their clinical findings and risk factors. Patient isolation, reservation of an area for nasopharyngeal swab sampling, safe patient transportation within the hospital, and risk reduction regarding the transmission of the

disease to hospital staff were other important precautions. The route to be followed by patients transported from the emergency department to the ICU is very important in hospitals. Herein, additional arrangements related to the stretchers used for transporting patients with COVID-19, oxygen equipment, expendables, personal hygiene of patients with COVID-19, and PPE usage were made, and related training was provided for the health personnel. Moreover, a lack of disruption in the supply of materials such as PPE developed trust among the health workers, which positively contributed to the functioning of the emergency department.

Diagnosis and Fate of Patients

In a previous study on COVID-19 patients, home isolation was recommended for patients under 65 who have no comorbidities, an oxygen saturation of 95% and over, no oxygen demand, a systolic blood pressure of over 100 mmHg, and no cognitive problems (10). Due to the algorithm designed for patients with suspected COVID-19, the required treatment is initiated in patients with similar clinical characteristics under the control of the infectious diseases department following nasopharyngeal swab sampling, and these patients are discharged for home isolation to be followed up with by public health teams. A SARS-CoV-2 diagnosis is made based upon observation of the virus' RNA in a polymerase chain reaction (PCR) test. The virus' RNA can be detected in a nasopharyngeal swab specimen as well. However, although the sensitivity of the swab test is reported as 95% (15), various studies have shown that this sensitivity might decrease due to inappropriateness of the sampling site (16). In a study conducted in Switzerland, the discharge of patients with mild and moderate symptoms for at-home observation and to wait for PCR results was recommended, and it was stated that those patients (who were quarantined) should be strictly followed up with (10). In our hospital, those among the patients with suspected COVID-19 who had findings of mild or moderate pneumonia were discharged for home isolation, adhering to the algorithm, unless they had comorbidities or a risk of comorbidities.

In our hospital, while hospitalization in clinics decreased 1.35 times in April 2020 compared to March 2020, the number of patients referred to the infectious diseases department from the emergency department for consultation increased 3.81 times. Arrivals at the emergency department for screening purposes or for patients who tested positive for COVID-19 and were undergoing treatment to take PCR tests for control purposes might have accounted for such an increase. The doctors' shift pool created by the hospital's pandemic committee with the contribution of all clinics helped the infectious diseases department meet the increased patient load.

Although CT is sensitive and specific in the imaging of pulmonary lesions (16), it has no advantages over plain radiography in peripheral, inferior, and bilateral lesions (17). Thus, patient screening should not be performed with CT, and CT technicians should not refer patients to clinics for admission. Rather, CT imaging should be reserved for the differential diagnosis of pathologies such as pulmonary embolism, bacterial superinfection, and empyema. Overuse of CT in the emergency department must be limited in circumstances wherein arrivals by patients with pandemic-specific symptoms will increase. It must be kept in mind that frequent use of CT might increase the risk of transmission to hospital staff. In this study, the percentage of CT chest scans requested by our emergency department on suspicion of COVID-19 was 89.2%, and a period in which the daily CT rates showed a sudden increase occurred. This might have been due to the fact that CT scans were requested for screening purposes during hospitalizations when the PCR test results were delayed. A chest CT algorithm specific to patients with suspected COVID-19 was created by the pandemic committee, and the daily numbers of CT scans were optimized accordingly.

Resource Management

An important issue in resource management is personnel management. For instance, personnel must be held in reserve in the event that hospital staff become ill. Key tasks must be defined, and personnel planning must be performed accordingly; these plans must be continuous (18). In our hospi-

tal, the rosters of the health personnel working in the emergency department were rearranged, and working hours were reduced to minimize the viral load the personnel was exposed to. The transmission risk was reduced by forming fixed doctor and patient groups that worked in a shift pool system established by the hospital's pandemic committee from teams that held office in the pandemic clinics and infectious diseases department. A significant increase was identified in the average number of emergency department arrivals, especially on the days after the curfews, and it was observed that precautions must be taken against these circumstances.

CONCLUSION

Pandemics are unforeseen circumstances that deeply influence the functioning of both the emergency department and the entire hospital. Multidisciplinary management systems to make and implement decisions quickly via ensuring the coordination and cooperation of the emergency department with the other clinics in a hospital are required in the management of disasters such as the COVID-19 pandemic.

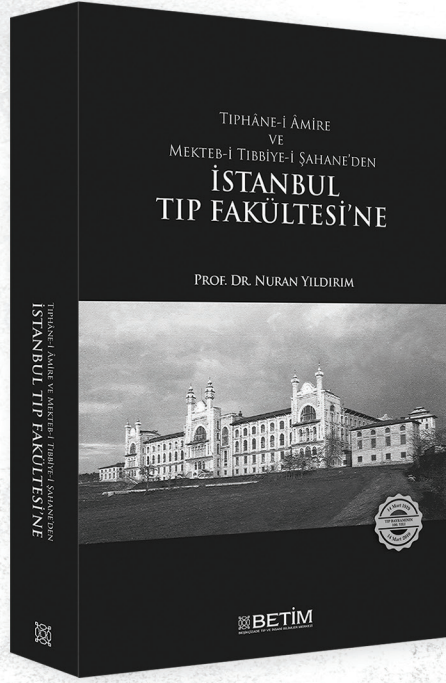
Financial Resources: No financial resources were utilized to write this article.

Conflict Of Interests: There are no conflicts of interest related to this article.

REFERENCES

1. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi. [The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China]. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. 10 Şubat 2020;41(2):145-51.
2. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, vd. 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;8(5):475-81.
3. WHO. Coronavirus Disease (COVID-19) Outbreak. 2020; Erişim adresi: <https://www.who.int>
4. Ali I. COVID-19: Are we ready for the second wave? *Disaster Med Public Health Prep.* 2020;1-8.

5. World Health Organization. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Situation Report - 49. World Health Organization. [Internet]. 2020. Erişim adresi: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novelcoronavirus-2019/situation-reports/>.
6. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Italian Situation, Press release. [Internet]. Italian Civil Protection.; Erişim adresi: http://www.protezionecivile.it/web/guest/media-communication/press-release/detail/-/asset_publisher/default/content/coronavirus-sono-7-985-i-positivi.
7. TC Sağlık Bakanlığı. COVID-19 Erişkin Tedavi Algoritması [Internet]. 2020. Erişim adresi: <https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/algoritmalar/COVID19-PLKACILHASTAYONETIMI.pdf>
8. Demirtas T, Tekiner H. Filiation: A Historical Term the COVID-19 Outbreak Recalled in Turkey. *Erciyes Med J*. 2020;42(0):0.
9. Christian MD. Triage. *Critical Care Clinics*. Ekim 2019;35(4):575-89.
10. Ageron F-X, Sarasin F, Pasquier M, Carron P-N. [Emergency department : COVID-19 crisis and organizational aspects]. *Rev Med Suisse*. 06 Mayıs 2020;16(692):924-9.
11. Russo T. Pandemic planning. *Emerg Med Serv*. Ekim 2006;35(10):51-2, 54, 56 passim.
12. Muscatello DJ, Bein KJ, Dinh MM. Influenza-associated delays in patient throughput and premature patient departure in emergency departments in New South Wales, Australia: A time series analysis. *Emergency Medicine Australasia*. Şubat 2018;30(1):77-80.
13. Careno L, Costantini E, Greco M, Barra FL, Rendiniello V, Mainetti M, vd. Hospital surge capacity in a tertiary emergency referral centre during the COVID-19 outbreak in Italy. *Anaesthesia*. 04 Nisan 2020;
14. Li R, Pei S, Chen B, Song Y, Zhang T, Yang W, vd. Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV-2). *Science*. 01 Mayıs 2020;368(6490):489-93.
15. Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DK, vd. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill*. 2020;25(3).
16. Long C, Xu H, Shen Q, Zhang X, Fan B, Wang C, vd. Diagnosis of the Coronavirus disease (COVID-19): rRT-PCR or CT? *European Journal of Radiology*. Mayıs 2020;126:108961.
17. Wong HYF, Lam HYS, Fong AH-T, Leung ST, Chin TW-Y, Lo CSY, vd. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in COVID-19 Positive Patients. *Radiology*. 27 Mart 2019;201160.
18. Paglia S. First Line COVID-19. Emergency Department Organizational Management within Epidemic or Pre-Epidemic Outbreak Areas. Operational Guidelines for Emergency Care. Italian Society of Emergency Medicine. (<https://www.simeu.it/w/articoli/leggiArticolo/337/dir>).



TIPHÂNE-İ ÂMİRE
VE
MEKTEB-İ TIBBİYE-İ ŞAHANE'DEN
**İSTANBUL
TIP FAKÜLTESİ'NE**

PROF. DR. NURAN YILDIRIM

Mekteb-i Tıbbiye-i Şahane'nin ilk mezunlarını verdiği 1843 yılından 1909'a kadar diploma metinleri Türkçe ve Fransızca olarak düzenlenmiştir. Metinleri de ufak tefek farklar olmasına rağmen aynıdır. Hekimbaşı Salih Efendi'nin 1843 yılında aldığı Mekteb-i Tıbbiye-i Şahane'nin 1 numaralı diplomasında; bir kalp içinde yer alan Sultan Abdülmecid'in tuğrası, iki yılan iki Asklepion asası ile güneş ve bitki dallarıyla sarılmıştır. İstanbul Tıp Fakültesi Tıp Tarihi Koleksiyonu'nda bulunan, iç hastalıkları hocası Zeros Paşa'nın 17 Şubat 1863 tarihli diploması da aynı formdadır.

II. Abdülhamid döneminde verilen diplomalarda metin değişmemiştir. Diplomaların üstünde padişahın tuğrası bulunmaktadır. Türkçe bölümleri izleyen Fransızca metinlerde Mekteb-i Tıbbiye-i Şahane adı, "Faculté de Médecine de Constantinople" yani "İstanbul Tıp Fakültesi" olarak yer almaktadır. Diploma sahiplerine, "diplôme de docteur en médecine et en chirurgie" (tıp ve cerrahi doktoru) unvanı verilmiştir.

BETİM KİTAPLIĞI

Covid-19 ile Mücadelede Akciğer ve Bağırsak Mikrobiyotalarının Rolü

The Role of Lung and Gut Microbiota in The Combat Against COVID-19

Öz

İlk defa 2019 Aralık ayında Çin'in Wuhan şehrinde görülen ve kısa sürede bir salgına neden olan COVID-19 11 Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından küresel salgın olarak ilan edilmiştir. Hastalık özellikle bağışıklık sistemi problemleri başta olmak üzere diyabet, kalp hastalıkları gibi diğer kronik hastalıkları olan kişilerde ciddi bir klinik seyir göstermektedir. Virüslere karşı savunmada immün sistemin fonksiyonları ve modülasyonu son derece önemlidir. Birçok araştırmanın sonuçlarına göre, doğal immün sistemi güçlendirmenin yollarından biri de bağırsak mikrobiyotasını dengelemektir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar akciğer mikrobiyotası ile bağırsak mikrobiyotasının ilişkili olduğunu ve mikrobiyota dengesinin viral solunum yolu hastalıklarının önlenmesi ve savunmasında önemli olabileceğini göstermektedir. COVID-19'a karşı etkin bir tedavi ve aşı geliştirmek için tüm Dünya'da bilim adamları yoğun olarak çalışmaktadır, ancak henüz kesin tedavisi ya da aşısı bulunmamıştır. Covid-19 hastalığı sürecinde fonksiyonel tıp bakış açısıyla fizyopatolojik mekanizmalara yönelik geliştirilecek yeni profilaktik yaklaşımlar ve tedavi protokollerine ihtiyaç vardır. Bağırsak ve akciğer mikrobiyotaların düzenlenmesinin immün sistemi güçlendirerek korunmada önemli olabileceği, yanı sıra tedavi protokollerinde bir tedavi hedefi olarak yer alabileceğini ileri sürülmektedir. COVID-19 salgını, sağlıklı yaşam, sağlığın korunması, güçlendirme ve bağışıklık sistemi modülasyonu gibi profilaktik yaklaşımların önemini bir kez daha göstermiştir. Mikrobiyota kaynaklarının nasıl elde edilip kullanılacağı, mikrobiyota düzenleyici-destekleyici ürünlerin uygulamasının standardizasyonu ve beslenmenin düzenlenmesinin tedavideki rolü gibi pek çok konuda ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Koronavirüs, COVID-19, akciğer mikrobiyotası, bağırsak mikrobiyotası, immünite

Abstract

COVID-19 initially seen in Wuhan China in December 2019 became an epidemic very rapidly and was declared as a pandemic by the World Health Organization (WHO) on March 11, 2020. The disease presents as a serious clinical course in people with other chronic diseases such as diabetes, heart diseases, especially immune system problems. Functions and modulation of the immune system are extremely important in defense against viruses. According to the results of multiple types of research, one of the methods to boost the innate immune system is to balance gut microbiota. Recent studies have shown that lung microbiota and gut microbiota are interrelated and microbiota balance may be important in the prevention of and defense against viral airway diseases. Scientists make great effort worldwide to develop an effective treatment or vaccine against COVID-19, but no cure or vaccine for COVID-19 has been found yet. For COVID-19 disease innovative prophylactic approaches and treatment protocols based on functional medicine perspective and directed towards pathophysiological mechanisms are needed. It's assumed that regulation of gut and lung microbiota may be important in the prevention of the disease by boosting the immune system and also may be included in treatment protocols as a therapeutic target. COVID-19 pandemic has shown once more the importance of preventive approaches like wellness, maintenance of healthy living, immune system boosting, and modulation. Further advanced researches are needed on subjects such as provision and use of microbiota sources, standardization of administration of microbiota regulating-supplementing products, and role of diet regulation in the treatment.

Keywords: Coronavirus, COVID-19, lung microbiota, gut microbiota, immunity

Tijen Acarkan¹, Demet Erdoğan¹,
Mehtap Kaçar^{1,2}

¹ Yeditepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyopatoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

² Yeditepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Gelis/Received : 13.05.2020

Kabul/Accepted : 30.05.2020

DOI: 10.21673/anadoluklin.736831

Yazışma yazarı/Corresponding author

Mehtap Kaçar

Yeditepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, 34755, İstanbul, Türkiye
E-posta: mehtap.kacar@yeditepe.edu.tr

ORCID

Tijen Acarkan: 0000-0002-3464-853X
Demet Erdoğan: 0000-0002-6227-5769
Mehtap Kaçar: 0000-0002-1572-4787

GİRİŞ

Sıklıkla insanlarda hastalığa neden olan koronavirüsler Dünya tarihinde zaman zaman pandemilere de yol açmışlardır. Bugünlerde tüm dünyayı etkisi altına alan Yeni Koronavirüs Hastalığı (Covid-19) pandemisi yaşanmaktadır. Covid-19 etkeni olan virüs solunum yoluyla ya da fekal-oral yolla bulaşmaktadır. Hastalık özellikle bağışıklık sistemi problemleri olan ya da diğer kronik hastalıkları olan kişilere daha kolay bulaşabilmekte ve hastalığın ilerlemesi çok daha ciddi klinik problemlere seyretmektedir. Virüslere karşı savunmada immün sistemin fonksiyonları ve modülasyonu son derece önemlidir. İmmün sistemin modülasyonunda beslenme durumu, alışkanlıklar, yaş, egzersiz, vitamin C ve vitamin D gibi vitaminler, çeşitli eser elementler gibi pek çok faktörün yanında mikrobiyota da önemli rol oynamaktadır. Bu derlemede Covid-19 fizyopatolojisi, profilaksisi ve tedavisinde mikrobiyotaların rollerine odaklanılmıştır.

Koronavirüsler (CoV)

Koronaviruslar tek sarmallı RNA virüsleri olup; insanlarda genellikle üst solunum yolu hastalıklarına yol açarlar. Bugüne kadar 7 farklı tipi tanımlanmış olan koronavirüsler, zaman zaman önemli salgınlara yol açmışlardır. Koronavirüsler, alfa/beta/gama/delta olmak üzere dört tipe ayrılır. Tüm Dünya'da yaygın olarak enfeksiyon yapan gruplar; 229E (alfa), NL63(alfa), OC43 (beta), HKU1 (beta) koronavirüslerdir. Alfa ve beta koronavirüsler memelileri enfekte edebilirken, gama ve delta koronavirüsler kuşları enfekte etme eğilimindedir. Zaman zaman hayvanları enfekte eden koronavirüsler mutasyona uğrayarak insanları enfekte edebilen bir koronavirüs haline gelirler. MERS koronavirüsü (MERS-CoV; Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus), SARS koronavirüsü (SARS-CoV; Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus) ve yeni tip koronavirüs (2019-nCoV ya da SARS-CoV-2) de bu gruptandır (1,2). (Tablo 1)

2003 yılında, şiddetli akut solunum sendromu (SARS) nedeniyle dünya çapında 8000'den fazla vaka ve yaklaşık 800 ölüm bildirilmiştir. Vakaların yaklaşık % 10'u ölümle sonuçlanmıştır. Etken virüs-

sün salgına sebep olması, birçok hayvanın rezervuar olabilmesi, yüksek genetik değişkenlik kabiliyeti olan bir RNA virüs olması ve hızlı bulaşma özelliklerine sahip olması ile ilişkilendirilmiştir. 2011 yılında yapılan bir çalışmada virüsün çok şiddetli akut solunum sendromuna yol açtığı için adına SARS-CoV ismi verilmiş ve benzeri bir virüsün yeniden ortaya çıkma potansiyelinin yüksek olduğu bildirilmiştir (3). Gerçekten de yaklaşık 9 yıl sonra 2020 yılında Dünya yeni bir koronavirüs salgını ile karşı karşıya kaldı. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), Şubat 2020'de SARS-CoV-2 adı verilen bu koronavirüsün etken olduğu hastalığın bir pandemi halini aldığını ilan etti. H1N1 (2009), çocuk felci (2014), Ebola (2014) pandemilerinin ardından gelen bu küresel sağlık tehdidi, WHO tarafından Koronavirüs Hastalığı 2019 (kısaca Covid-19) olarak isimlendirildi. Covid-19, ilk olarak Aralık 2019'da tanımlandı ve hastalığın ciddi akut solunum sendromuna (SARS) neden olan virüsle yapısal olarak ilişkili yeni bir tip koronavirüs olduğu gösterildi. Son 18 yılda ortaya çıkan diğer iki koronavirüs hastalığında olduğu gibi (SARS 2002 ve 2003, MERS 2012) Covid-19 salgını da toplumlar için toplumlar için önemli derecede sağlık sorunlarına yol açmış ve bir pandemi haline gelmiştir (4,5).

SARS-CoV-2, ya da diğer deyişle Covid-19; sarbecovirus genusuna ait orthocoronavirinae familyasından zarflı, pozitif tek sarmallı bir RNA virüstür. SARS-CoV-2'nin genom dizisinin bir yarasa ile % 96.2, SARS-CoV ile % 79.5 benzerlik gösterdiği tespit edilmiştir. Virüs genom çalışmalarına dayanarak, yarasanın virüse doğal konakçı olduğu, insana geçişinde ara konak olabileceği ve SARS-CoV-2'nin insanları enfekte etmek için SARS-CoV gibi davranarak anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörünü kullandığı gösterilmiştir (1,2) (Şekil 1).

Esas olarak damlacık yoluyla yayılan virüs, vakaların çoğunda ateş (% 80), kuru öksürük (% 56), yorgunluk (% 22) ve kas ağrısı (% 7) gibi hafif semptomlara neden olurken, bazı vakalarda boğaz ağrısı, baş ağrısı, burun akıntısı, solunum güçlüğü, diyare, hemoptizi gibi belirtilerle kendini göstermektedir. Hastalığın progresyonunda, bazı vakalarda SARS-CoV-2 enfeksiyonu akut respiratuar distress sendromu (ARDS), sepsis, ve septik şok tablolarına yol

Tablo 1. İnsanlarda Hastalıklara Neden Olan Koronavirüsler

Genel Koronavirüsler	Salgınlara Neden Olan Koronavirüsler
229E (alfa koronavirüs)	MERS-CoV
NL63 (alfa koronavirüs)	SARS-CoV
OC43 (beta koronavirüs)	SARS-CoV-2 (Covid-19)
HKU1 (beta koronavirüs)	

açmaktadır. Bunların bir kısmında da multiorgan yetmezliği sonucu ölüm gerçekleşmektedir. Klinik bulguların şiddeti ve hastalığın seyri vakalar arasında farklılıklar göstermektedir. Tüm Dünya'da sürdürülen pandemi mücadelesi sırasında bilim adamları bir yandan da hızla gözlem ve deneyimlerini paylaşmaktadırlar. Wenzhong Liu ve Hualan Li çalışmalarında (Nisan 2020) farklı bir perspektifle COVID 19'un belki de tipik veya atipik pnömoni ya da ARDS yaratmadığını, yanlış mekanizmalara odaklanıldığı ileri sürmektedir. Bu çalışmada araştırmacılar SARS-Cov-2'nin Hemogloblin'in 1β zincirine bağlanıp demiri porfirin yapısından ayırdığını, böylece Hb'nin oksijen afinitesinin azaldığını ve hızla seyreden hipoksik doku hasarına bağlı sistemik bulguların akciğerlerin hasarından daha çok kanın oksijen taşıma kapasitesindeki azalmayla ilişkili olabileceğini ortaya koymuşlardır (6). Covid-19 hastalığının fizyopatolojisinin tam olarak açıklanması, fizyopatolojik değişiklikleri hedefleyen tedavilerin geliştirilmesi ve hastalığa karşı korunmada etkin bir aşının bulunması mutlaka zaman alacaktır. Bu süreçte bireylerin bağışıklık sistemlerinin desteklenmesi hem hastalığa karşı korunmada hem de hastalığın klinik seyrinde olumlu yönde önemli katkılar sağlayacaktır. Bağışıklık sisteminin stabilitesinin sağlanmasında ve immun modülasyonda bireyin genel sağlık durumu, beslenme, yaşam tarzı, eser elementler, vitaminler, kronik hastalıkların varlığı gibi pek çok etkenin yanı sıra mikrobiyotanın da önemli rolü vardır.

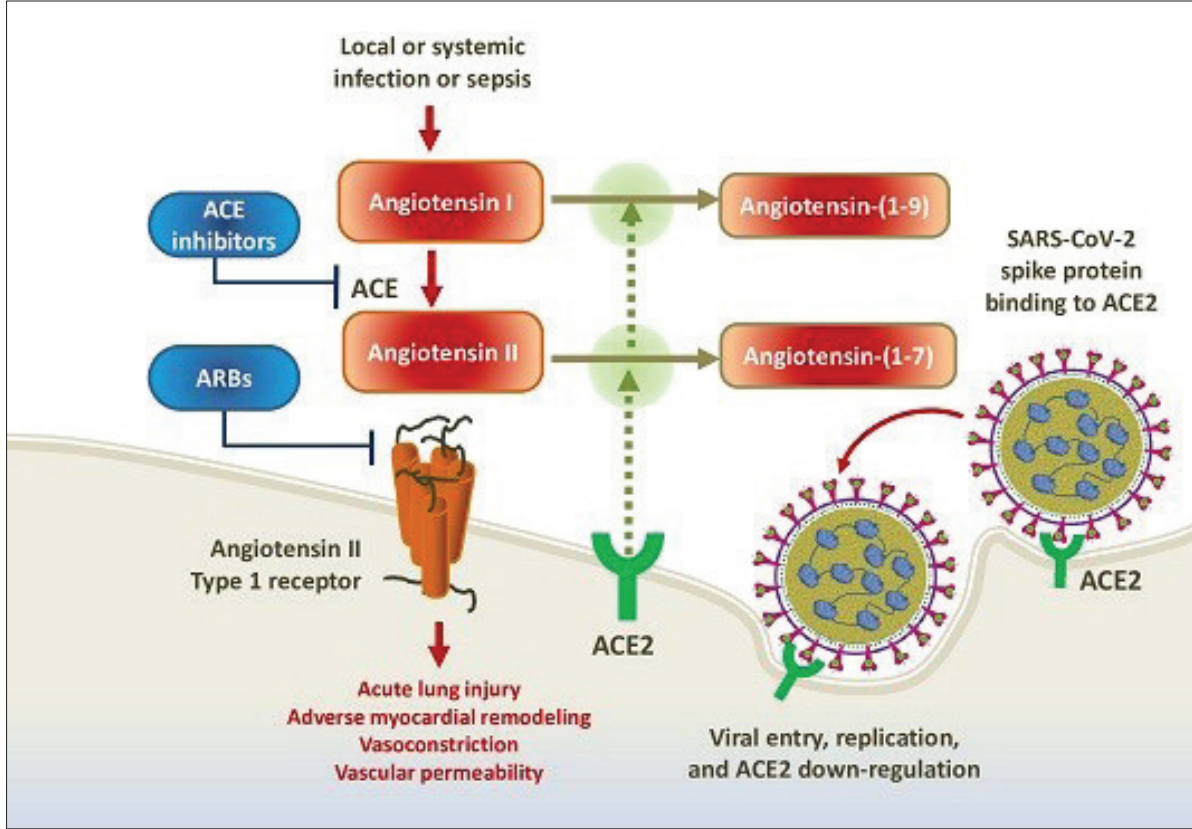
Mikrobiyotalar

İnsan vücudunda çeşitli bölgelerde bulunan ve organizmayla simbiyotik ilişki içinde yaşayan bakteri, virüs, mantar gibi mikroorganizmalara genel olarak mikrobiyota adı verilmektedir. İnsan mikrobiyotasında bulunan tüm mikroorganizmaların sayısının,

insan konak hücrelerinin yaklaşık 10 katı kadar olduğu tahmin edilmektedir. Vücudumuzda komensal olarak yaşayan mikroorganizmaların varlığı çok uzun süreden beri bilinmektedir. Ancak bu mikroorganizmaların birçoğu konvansiyonel bakteri identifikasyon yöntemleri ya da diğer rutin yöntemler ile tanımlanamamaktadır, bu yüzden insanla birlikte yaşayan bu binlerce türün ortaya çıkarılması uzun yıllar almıştır.

Sayıları trilyonları bulan ve binlerce farklı çeşidi bulunan mikrobiyotayı oluşturan mikroorganizmaların genomuna "mikrobiyom" adı verilmektedir. Bu mikrobiyomu tanımlamak için İnsan Mikrobiyom Projesi (İMP) 2007 yılında NIH (National Institute of Health) tarafından başlatılmış ve 300 gönüllünün 5 vücut bölgesinden değişik zamanlarda, toplam 11.700 örnek toplanmıştır. Silli silindirik epitelden oluşan mekanik bariyeri ve gelişmiş makrofaj fago-sitoz gücü, mukus tabakası ile güçlü bir savunma sistemi olan alt solunum yolları uzun yıllar boyunca steril olarak kabul edilmiştir ve steril olduğu düşünüldüğü için akciğerlerin mikrobiyom projesi kapsamına alınmamasına karar verilmiştir (7).

Sağlıklı kişilerde konvansiyonel kültür teknikleri ile elde edilen bakteriler üst solunum yolları florasına aitti ve bunların dışında alt solunum yollarında bakterilerin bulunması patolojik olarak kabul ediliyordu (7). Daha sonra Amerikan Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsünün, HIV ile infekte olan ve olmayan kişilerde akciğer mikrobiyom projesini başlatması, akciğer mikrobiyomuna olan ilgiyi arttırmıştır. Bugün biliyoruz ki, insan mikrobiyotasının büyük kısmı başta sindirim sistemi olmak üzere, deri, genitoüriner sistem ve solunum sisteminde kolonize olmuştur. Son yıllarda teknolojik ilerlemelere paralel olarak geliştirilen moleküler teknikler ile bakteri kültürüne gereksinim duyulmaksızın, mikroorganizma DNA fragmanlarının tespitine dayalı yöntemler geliştirilmiş ve bu sayede insan mikrobiyomlarının tanımlanması geliştirilerek sürdürülmektedir (8). Mikrobiyotanın rolü genel olarak iyilik halinin sürdürülmesi ve hastalıkların oluşmasının engellenmesi olarak tanımlanabilir. Dolayısıyla mikrobiyotalar ve immun sistem arasında oldukça önemli ilişkiler vardır. Diğer yandan vücutta farklı lokasyonlarda bulunan mikrobiyota topluluk-



Şekil 1. SARS-CoV-2 Virüsünün İnsan Hücrelerine ACE2 Reseptör Aracılı Giriş Mekanizması. Virüs ACE2 reseptörüne bağlanması ile ACE2 reseptörleri sayıca azalma gösterir. (7'den değiştirilerek alınmıştır).

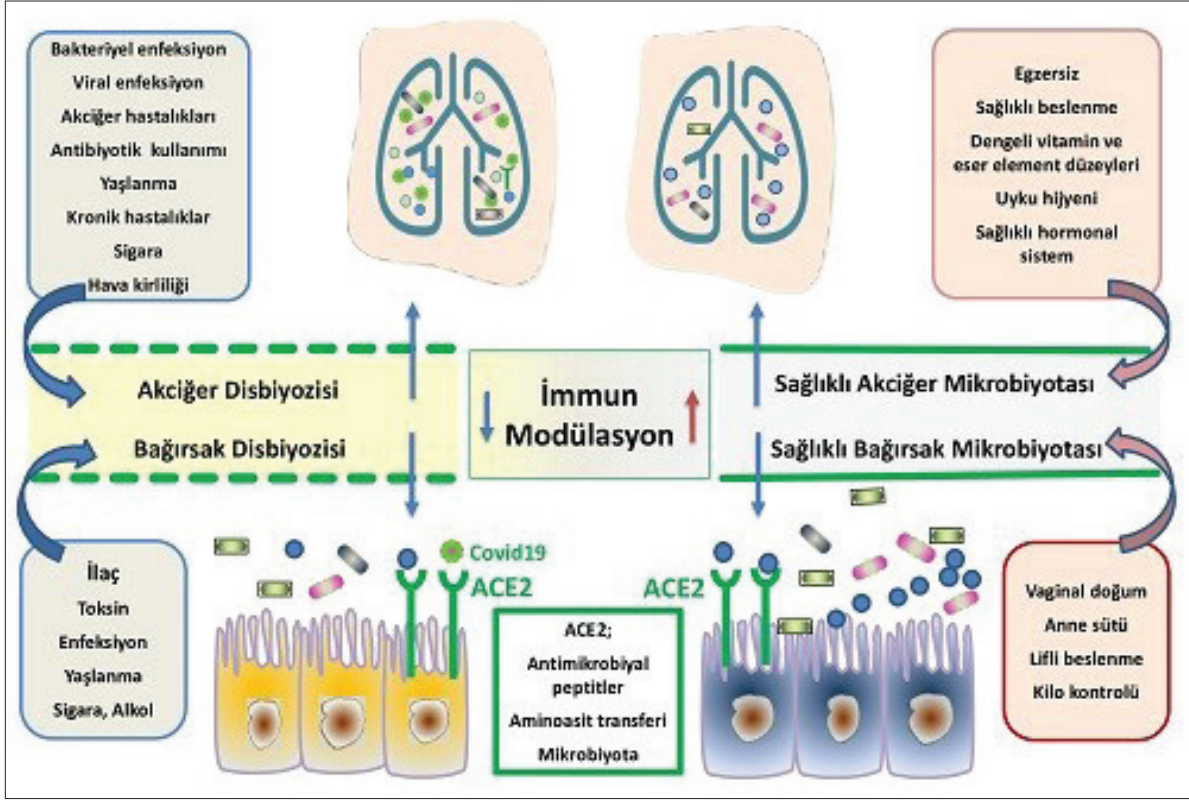
ların yapıları ve içerikleri birbirinden farklı olsa da bir yandan da birbirleriyle etkileşim içindedirler. Bu ilişkiler bağırsak-beyin eksenini, bağırsak-akciğer eksenini gibi tanımlarla ifade edilmektedir. Bu derlemede özellikle bağırsak-akciğer ekseninin, viral enfeksiyonların özellikle Covid 19'un fizyopatolojisi, profilaksisi ve tedavisindeki rollerine odaklanılmaktadır.

Bağırsak Mikrobiyotası ve İmmün Sistem

Mikrobiyotanın çok büyük kısmı, geniş yüzey alanı ve zengin beslenme ortamı nedeniyle intestinal sistemde bulunur. Bağırsaklar, vücudun temel bariyer sistemlerinden biridir. Bağırsak epiteli, mukozası ve mikrobiyota, fiziksel, kimyasal, immünolojik ve mikrobiyolojik olmak üzere 4 fonksiyonel bileşenden oluşan kompleks bir yapıdır. Burada mikrobiyotanın zenginliği ve çeşitliliği, immünolojik ve gastrointestinal fonksiyonlar için olduğu kadar patojenleri önlemek için de çok önemlidir. Bu nedenle

bağırsak mikrobiyotası immün sistemin bir organı olarak düşünülebilir (9). Son yıllarda bağırsak mikrobiyotasının zenginliği, konakçı bağışıklık sistemi ile yakın ilişkisi ve dengeli bir ekosistemin gerekliliği gibi konular çok sayıda çalışmanın ilgi odağı olmuştur.

Bağırsak mikrobiyotasının sindirim sisteminde koruyucu, metabolik, trofik ve immünolojik fonksiyonları vardır. Sindirim sisteminde; sindirim enzimleri, mün yapımı, peristaltik hareketler, sıkı bağlantılı epitelyal bariyerin yanında mikrobiyota da mukozal bağışıklığı sağlayan sistemin önemli bir parçasıdır. Bağışıklık sistemimiz gelişirken sadece patojenlere karşı savunma oluşturmak için değil, aynı zamanda mikrobiyotaya karşı da tolerans geliştirebilmek için bağırsak florası ile birlikte gelişmiştir. Bağışıklık sistemi ve bağırsak mikrobiyotası arasında birbirini düzenleyen ve destekleyen, işbirliği yapan karşılıklı bir ilişki vardır (10). Doğuma kadar steril olan insan bedeni doğum kanalından



Şekil 2. Akciğer ve Bağırsak Mikrobiyotası Etkileşiminin Hastalıkların Patogenezindeki Rolü.

Akciğer mikrobiyotası ile bağırsak mikrobiyotası arasındaki transfer ve etkileşim mezenterik ve akciğer lenf nodları aracılığıyla gerçekleşir. Akciğer ve bağırsak mikrobiyotasının dinamiğini etkileyen faktörlerle beraber ACE2 reseptörü mikrobiyota ile antimikrobiyal peptidlerin salınması, aminoasit transferi ile etkileşimde olduğu ileri sürülmektedir.

geçerken bakterilerle kolonize olmaya başlar ve mikrobiyotanın yerleşimi yaşamın ilk günlerinden itibaren gerçekleşir (11). Yaşam ilerledikçe, mikrobiyota bağışıklık sisteminin gelişimini ve bağışıklık sistemi de mikrobiyotanın kompozisyonunu şekillendirir. Bu iki sistem arasındaki iletişim ve karşılıklı düzenleme yaşam boyunca korunur, dolayısıyla mikrobiyota ile bağışıklık sistemi arasında güçlü bir bağ vardır. Vücudun bağışıklık sistemi hücrelerinin % 70-80'inin bağırsakta bulunduğu düşünülürse bu iki sistem arasındaki etkileşimin önemi bir kez daha anlaşılacaktır (10). Bağırsak mikrobiyotasının özellikleri ve çeşitliliği diyet, gıda takviyeleri, ilaçlar, hormonal değişiklikler, cinsiyet, yaş gibi pek çok faktörden etkilenmektedir. Fizyolojik koşullarda, mikrobiyota ve patojenler arasında mükemmel bir denge vardır ve bu denge bağırsak homeostazını korur. Herhangi bir dengesizlik "bağırsak disbiyozu" olarak bilinen patolojik duruma neden olur. Hormonal sistem özellikle cinsiyet hormonları bu ho-

meostazın korunmasında önemli roller oynar. İki yönlü olan bu etkileşimde bir yandan bağırsak mikrobiyotası inflamasyona yol açan hormonal değişiklikleri indüklerken diğer yandan hormon seviyeleri mikrobiyota kompozisyonunu şekillendirir. Kadın ve erkek mikrobiyota yapısındaki değişikliklerin de buna bağlı olduğu düşünülmektedir. Bağırsak mikrobiyota bileşimindeki değişiklikler hem insan hormonal eksenini etkiler hem de immunomodülasyonunda rol oynar. Yine erişkin dönemindeki mikrobiyota stabil ve dengeli bir yapıdayken yaşlanma ile birlikte disbiyozis olmaktadır. Obezite, metabolik sendrom, diyabet gibi hastalıkların etiyopatogenezinde önemli bir risk faktörü olan yüksek yağlı diyetin disbiyozise yol açtığı bilinmektedir (11).

Bağırsak mikrobiyotası, doğumdan hemen sonra ve tüm yaşam boyunca doğal ve kazanılmış bağışıklık sistemi bileşenlerinin gelişimini indükler. Bu muhteşem mikrobiyota ordusu adeta bir antimikrobiyal bariyerdir; patojenlerin hücrelere tutunmasını

ve kolonizasyonunu engeller ve ürettiği bakteriyosinler ve diğer toksik metabolitler ile patojenleri yok eder. Gastrointestinal sistem mikrobiyotasının nötrofil göçünü ve fonksiyonunu modüle ettiği, T hücrelerinin farklılaşmasını etkilediği, solübl IgA üretimini regüle ettiği gösterilmiştir. Bağırsak mikrobiyotası bir yandan da sentez ve degradasyon yaparak metabolizmaya katkıda bulunmaktadır. Bir grup mikrobiyota (*Escherichia coli* ve *Bacteroides fragilis*), B1, B2, B5, B6, B12, K, folik asit ve biyotin gibi vitaminlerin sentezinde yer alır. Ayrıca, *B. fragilis* ve *Fusobacterium spp.* gibi mikroorganizmalar ksenobiyotikleri, sterollerini parçalar ve safra asitlerinin dekonjugasyonunu sağlarlar (12).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, bağırsak mikrobiyotası bozukluklarının sistemik hastalıkların patogenezinde rol oynadığı, bakteriyel ya da viral hastalıklara karşı bağışıklık yanıtını etkileyebileceği gösterilmiştir. Bağırsak florasında özellikle *Bacteroidetes/Firmicutes* oranı düşüklüğü disbiyozis işaretidir. Konak bağışıklığının düzenlenmesi için bağırsak mikrobiyotasının dengeli olması gerekmektedir. Hayvan çalışmalarında herhangi bir bağırsak hastalığı semptomu olmadan düşük *Bacteroidetes/Firmicutes* oranı yani disbiyozis olan durumlarda koronavirüs (CoV) pozitifliği gösterilmiştir. Herhangi bir bağırsak hastalığı olmadan yalnızca disbiyozis varlığında koronavirüs pozitifliği dengeli mikrobiyotanın virüs ile mücadelede ne kadar önemli olduğunu göstermektedir (13).

Akciğer Mikrobiyotası ve İmmün Sistem

Akciğer kolonizasyonu doğumdan hemen sonra başlarken bağırsak mikrobiyotası yaşamın ilk yılları boyunca kolonize olur. Orofaringeal sekresyonların aspirasyonu, mikro aspirasyon veya akciğere yakın anatomik lokasyonlarda bulunan mukozalardan akciğere doğrudan yayılma akciğer mikrobiyotasını oluşturur. Daha sonra, yaşam boyunca bu başlangıç kompozisyonu korunmaya çalışılır (14–16). Kültürden bağımsız teknikler kullanılarak *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Bacteroidetes* ve *Firmicutes*’lerin ribozomal DNA’sının varlığı sağlıklı insanların akciğerlerinde gösterilmiştir. Pulmoner mikrobiyota elemanlarının büyük çoğunluğu anaerobik ve kültürü çok güç olan bakteriler olduğu için analiz

yöntemi olarak öncelikle “16S rRNA genleri” hedeflenmiştir. Akciğer mikrobiyotasının yaklaşık 2000 bakteriyel genom/cm²’den oluştuğu gösterilmiş ve mikrobiyotalar tanımlanmıştır (17).

Akciğer solunum fonksiyonunu yerine getirirken her an pek çok mikroorganizma, ya da zararlı partiküllerle karşılaşabilmektedir. Solunum sistemi epitelinin yapısı, mukosilyer aktivite, mukus üretimi, mast hücreleri, pulmoner ve alveolar makrofajlar gibi yapılar akciğerlerin savunma sistemini oluşturmaktadır (18). Buradaki antijen sunan hücreler (Alveolar makrofajlar, dendritik hücreler gibi), mast hücreleri ve hava yolu epitel hücreleri, konakçı ve mikrobiyal orijinli molekülleri ayırt edebilen patern tanıyan reseptörlere (pattern recognition receptors, PRRs) sahiptir (18,19). Yapılan çalışmalar epitelyal bariyer bütünlüğünü korumak için mikrobiyota kaynaklı sinyaller tarafından uyarılan stabil bir PRR aktivasyonunun akciğerlerin savunma sisteminin güçlendirilmesinde gerekli olduğunu göstermektedir (19). Son çalışmalar, akciğer mikrobiyotasının immünolojik homeostaza katkıda bulunduğunu ve potansiyel olarak viral enfeksiyona duyarlılığı değiştirdiğini göstermiştir. Sağlıklı bir mikrobiyota paterninin varlığı ve mikrobiyotaların ürettiği çeşitli maddeler patojenin doğrudan eliminasyonuna ve de baskılanmasına yol açarak enfeksiyonlara karşı korunmada kilit bir rol oynarlar (20–22). Örneğin; insan burun boşluğu mikrobiyotalarından *Staphylococcus epidermidis* tarafından üretilen hücre dışı matris bağlayıcı protein, influenza virüsüne stabil bir şekilde bağlanarak virüsü inaktive eder ve viral enfeksiyonu önler. Diğer yandan virüsler sağlıklı mikrobiyota paternini değiştirmeyi başardıklarında daha şiddetli enfeksiyonlara neden olmaktadır (20). Pnömonide mikrobiyota çeşitliliği, sağlıklı kontrollerden önemli ölçüde düşük olmasına rağmen; toplumsal kazanılmış pnömoni (CAP) ve SARS-CoV-2 hastaları arasında ortak bir spesifik mikrobiyota paterni henüz tespit edilmemiştir (23). Ancak SARS-CoV-2’nin hızlı mutasyona uğrama nedenlerinden biri güçlü bir immünolojik yanıtı maruz kalmasıdır. Patojenin yanı sıra, akciğer mikrobiyotasındaki değişiklikler, viral ve sekonder bakteriyel enfeksiyona karşı immün sistemin tepkisini değiştirebilir (24). Makrofajlar, lenfoid hücreler,

doğal öldürücü hücreler (NK) plazma hücreleri, mast hücreleri, dendritik hücreler solunum sistemi viral enfeksiyonlarına cevap solunum sistemi viral enfeksiyonlarına cevap veren hücrelerdir, bu hücrelerin doğal immun sistemin elemanları olması tüm enfeksiyon hastalıklarında doğal immun sistemin önemini tekrar göstermektedir. Dolayısıyla bu bulgular immün sistemin önemli bir organı olan akciğer ve bağırsak mikrobiyotasının karşılıklı etkileşimli dengesinin önemini vurgulamaktadır (25).

Akciğer Bağırsak Mikrobiyota Eksen

Sağlıklı bireylerde akciğer ve bağırsak mikrobiyotaları birbirinden farklıdır. Akciğerin mikrobiyomu orofarenkse çok benzemektedir. Sepsis, ağır travma ve ARDS'si olan hastalarda, akciğer mikrobiyomu bağırsak mikrobiyomundan etkilenmektedir. Daha önceleri potansiyel patojenlerin akciğere aspirasyon yoluyla ve muhtemelen bağırsaklardan translokasyon ile ulaştığı düşünülürken günümüzde artık bu transferde lenfatik sistemin rolü olduğu bilinmektedir (26). Bağırsak-akciğer eksen, bağırsak ve akciğerler arasındaki çift yönlü bir etkileşimdir. Akciğerdeki hastalık bağırsakları etkiler ve bunun tersi de geçerlidir. Bağırsak mikrobiyomu, fermentasyon yoluyla bir dizi metabolit ve ligandlar üretir, bunlar bağışıklık sistemini ve enflamasyonu düzenlerken aynı zamanda sindirim fonksiyonlarına da yardımcı olurlar. Mikrobiyotada bulunan bakteri ürünlerinin dolaşım içine girmesi ile bağırsak mikrobiyomunun konakçı üzerindeki sistemik etkileri ortaya çıkar. En yaygın olarak bilinenler kısa zincirli yağ asitleri (SCFA)'dir. SCFA, antienflamatuar sitokinlerin salınımını arttıran ve apoptozu indükleyen, immün hücrelerde kemotaksisi ve yapışmayı azaltan güçlü moleküllerdir (27). Beslenmenin, özellikle diyet bileşiminin akciğer bağışıklığı üzerindeki etkisi incelenmiş ve lif bakımından zengin bir diyetin bağırsakta lif fermentasyonu ile üretilen dolaşımdaki SCFA seviyelerinde bir artışa neden olduğu gösterilmiştir. Bu fermentasyon süreci, alt hava yolunun alerjisini ve enflamasyonunu önler (28).

Akciğer SCFA'ları bağırsak bakterileri tarafından üretilir ve bunlar anaerobik bakteri fermentasyonunun ana metabolik ürünleridir. SCFA'lar, enflamatuar süreç içinde lökositlerin alımını ve aktivas-

yonunu ve bağışıklık regülasyonunu teşvik eder ve B hücresi farklılaşması, antikor üretimini destekleyen düzenlenmiş gen ekspresyonu yoluyla gerçekleşir. Bu durum bize akciğer hastalıklarında bağırsak mikrobiyotasının önemini gösterir (29–31).

Diğer yandan antijenler tarafından indüklenen immun sistem hücreleri, her iki organ arasında mezenterik ve akciğer lenf nodları yoluyla hareket ederler. Bağırsak mikrobiyotası tarafından oluşturulan uyarı akciğerde oluşan bir enflamatuar yanıtla ve akciğer mikrobiyotasındaki bir ürün de bağırsağın kronik enflamasyonu ve disbiyozisi ile ilişkilidir (32). Sağlıklı olmayan bağırsak mikrobiyotasının neden olduğu sistemik inflamasyon ve immün baskılanmanın sepsis fizyopatolojisinde kilit bir rol oynadığı kabul edilmektedir. Son çalışmalar değişen akciğer mikrobiyomunun ARDS'de görülen inflamasyon ve parankim hasarını kolaylaştırdığını göstermektedir ki, bu da SARS CoV-2'nin sebep olduğu pnömoni ve ARDS tablosunda bağırsak mikrobiyotasının önemini düşündürmektedir (26).

Bağırsak mikrobiyotasının, akciğer bağışıklığına katkısına ilişkin açık kanıtlar vardır. Akciğer pnömonikal pnömonide, lökosit migrasyonunu, aktivasyonunu ve immun regülasyonunu uyaran kısa zincirli yağ asitleri bağırsak mikrobiyotasındaki anaerobik bakteri fermentasyonunun ürünleridir. Bu durum bize akciğer hastalıklarında bağırsak mikrobiyotasının önemini gösterir (29).

Akciğerde yoğun enflamatuar reaksiyona neden olan SARS-CoV-2, yarasalardan veya bilinmeyen ara konakçılardan kaynaklanabilir ve insan koruyucu bariyerini geçebilir. Virüs-konakçı etkileşimleri viral girişi ve replikasyonu etkiler. *Viral faktörler*; Spike (S) glikoprotein, küçük zarf (E) proteini, matris (M) proteini ve nükleokapsid (N) proteini ve ayrıca birkaç yardımcı protein de dahil olmak üzere dört temel yapısal proteini kodlar. SARS-CoV-2'nin S glikoproteinini, virüs girişi için kritik bir adım olan konak hücre ACE2 reseptörlerine bağlanır. SARS-CoV-2 endositozu için membran invajinasyonunu kolaylaştıran olası moleküller hala belirsizdir. Diğer virüs proteinleri patogeneze katkıda bulunabilir. *Konakçı faktörler*, enfeksiyon şiddeti ve prognozu etkileyebilir. Yaşlılar ve altta yatan hastalığı olan

kişiler SARS-CoV-2'ye duyarlıdır ve kritik koşullara dönüşme eğilimindedir. Virüsü ortadan kaldırmak için kesin önleme yolu doğal bağışıklık sistemidir. Özet olarak, virüs parçacıkları öncelikle solunum mukozasını istila eder ve diğer hücreleri enfekte eder, bir dizi immün reaksiyon ve durumun ağırlaşmasına neden olan sitokin fırtınası oluşumunu tetikler (33). Bu fizyopatolojik mekanizmalar göz önüne alındığında bireyin doğal bağışıklık sistemi ve virüsün tutunduğu reseptöre müdahale edebileceğimiz yerdeki ortak nokta yine mikrobiyotadır. Hem bağırsak hem akciğer mikrobiyotasının doğal immün sistem açısından önemini değerlendirmemiz Covid-19 pandemisinin kontrolüne katkı sağlayacak gibi görünmektedir.

ACE2 Reseptörü ve Mikrobiyota

ACE2, bir anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) homologu olarak keşfedildi. ACE2 geni insanlarda, sıçanlarda ve farelerde X kromozomunda yer almaktadır. ACE2 reseptörünün renin-anjiyotensin-aldosteron sistemindeki rolü en iyi tanımlanmış, klasik etkisidir. ACE2 başlıca akciğerlerde eksprese olurken, böbrek, kalp, testis, ince bağırsaklar ve karaciğer gibi diğer birçok dokuda da bulunur (34). ACE2 ince bağırsakta yaygın olarak bulunur ve amino asit taşınmasını düzenler (35). ACE2'nin yokluğunda, antimikrobiyal peptitlerin anormal sekresyonuyla birlikte kalın bağırsakta kronik inflamasyon ve disbiyozis ortaya çıkar (31).

ACE2 reseptörleri, renin anjiotensin sistemindeki (RAS) işlevinden bağımsız olarak bazı virüsler için bir bağlanma bölgesi oluşturur. SARS-CoV-2 virüsü de hücrelere girebilmek için bağırsaklarda da yaygın olarak bulunan bu reseptörleri kullanmaktadır. Bu reseptörler nötral aminoasitlerin, antimikrobiyal proteinlerin taşınmasını sağlarlar ve bağırsak mikrobiyotalarının dengesinin korunmasında rolleri vardır (36).

Yapılan çalışmalarda bağırsak disbiyozisinin intrarenal Renin-Anjiyotensin-Aldosteron sistemi, ACE ve ACE2 eksenleri arasındaki dengeyi bozduğunu, ACE2 reseptörlerin ifadesindeki artmanın diyabetik nefropati gelişimini hızlandırdığı ve böbrek hasarının hızla arttığı gösterilmiştir (37). Benzer bir durumun bağırsak-akciğer mikrobiyota

ekseninde de olması muhtemeldir ve viral bağlantı bölgeleri olan ACE2 reseptörü ifadesinin disbiyozise bağlı olarak artmasının ve reseptörlerin aminoasit ve antimikrobiyal maddelerin transportu yerine viral geçiş bölgeleri olarak kullanılması Covid19 enfeksiyonunun progresyonunda rol oynayabilir. Bu konuların açıklığa kavuşturulması için SARS-CoV-2, ACE2 reseptörü ile mikrobiyata ilişkisi hakkında daha fazla çalışmaya ihtiyacımız vardır. Bağırsak mikrobiyotasının konakçı fizyolojisini ve obeziteden otoimmün hastalıklara kadar birçok durumu etkilediği gösterilmiştir (10,11). Konakçı faktörler ve mikrobiyota arasındaki karmaşık etkileşim ağını çözmek, yeni terapötik yaklaşımları ortaya çıkarma potansiyeline sahiptir. Dünya çapında yüz milyonlarca insan yetersiz beslenmeden etkilenmektedir. Kıtliklar sırasında akut diyare ve bağırsak enfeksiyonu sıklıkla gerçek ölüm nedeni olmuştur. Bu bakış açısı sağlıklı bir immün sistem için beslenmenin ve bağırsak mikrobiyotasının önemini göstermektedir (35).

Şubat 2020 Çin'de, Covid-19'lu bazı hastalarda bağırsak mikrobiyotasında az sayıda probiyotik bakteri özellikle *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* sayısında azalma tespit edilmiştir (38). Bağırsak mikrobiyotasının dengesini düzenlemek ve bakteriyel translokasyon nedeniyle sekonder enfeksiyon riskini azaltmak için beslenme desteği ile birlikte prebiyotiklerin ve probiyotiklerin uygulanması önerilmiştir (38). Bu tespitten kısa bir süre sonra SARS-CoV-2'nin bulaşma yollarının başlangıçta sadece damlacık yolu ile olduğu sanılırken fekal oral yolla da bulaştığı kabul edilmiştir. Bağırsak mukozasında ACE2 reseptörüne tutunabilen virüsün gaita yoluyla transmisyonuna beklenen bir durum iken virüsün bağırsak mukozasına transmisyonunu engel olmak için dengeli bakteri mikrobiyotası hedeflemek de profilaksi ve tedavinin bir parçası olabilir (39).

SONUÇ

Yaklaşık 6 aydır tüm Dünya'nın birlikte mücadele ettiği, bilgilerin son derece dinamik olduğu Covid-19 hastalığı sürecinde fonksiyonel tıp bakış açısıyla fizyopatolojik mekanizmalara yönelik geliştirilecek yeni profilaktik yaklaşımlar ve tedavi protokollerine

ihtiyaç vardır. Planlanacak araştırmalarda Covid-19 hastalığına yakalanmış hastaların ve sağlıklı bireylerin bağırsak ve/veya pulmoner mikrobiyomlarının karşılaştırılması hedeflerden biri olmalıdır. Pandeminin başından beri ortak söylem, bu hastalıkla mücadelede kişinin immun sisteminin güçlendirilmesinin hastalığın progresyonunda ve tedavinin başarısında oldukça önemli olduğudur. Buradan hareketle bireyin bağışıklık sistemini desteklemek için sürekli dinamik bir ilişki içerisinde olan bağırsak ve akciğer florasının desteklenmesi önemli noktalardan biri olarak karşımıza çıkmaktadır. Akciğer mikrobiyotasının düzenlenmesine yardımcı olmak onları irritan gazlardan yani hava kirliliğinden, sigara dumanından ve oksidatif stresden korumak şeklinde olabilir. Sağlıklı ve doğal beslenmenin yanı sıra gıda desteği olarak alınabilecek pro- ve prebiyotik mikroorganizmalar doğal immun bağırsak bariyerinin güçlendirilmesinde önemli katkılar sağlayabilir. Ancak mikrobiyota kaynaklarının nasıl elde edilip, kullanılacağı, pre ve probiyotik desteklerinin uygulama süresi ve dozunun standardizasyonu, diğer yandan beslenmenin ne şekilde düzenlenmesi gerektiği, fonksiyonel gıdaların etkinliği gibi pek çok konuda ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

Finansal Kaynak: Bu makale ile ilgili herhangi bir finansal kaynaktan yararlanılmamıştır.

Çıkar Çatışması: Bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Fauci AS, Lane HC, Redfield RR. Covid-19 - Navigating the uncharted. *N Engl J Med.* 2020;382(13):1268–9.
2. Murphy R. Coronavirus [Internet]. Centre for Homeopathic Education. 2020 [cited 2020 May 30]. Available from: <https://www.cheonline.co.uk/Coronavirus>
3. Barnard DL, Kumaki Y. Recent developments in anti-severe acute respiratory syndrome coronavirus chemotherapy. *Futur Virol.* 2011;6(5):615–31.
4. Lai CC, Shih TP, Ko WC, Tang HJ, Hsueh PR. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;55(3).
5. Wujtewicz M, Dylczyk-Sommer A, Aszkielowicz A, Zdanowski S, Piwowarczyk S, Owczuk R. COVID-19 - what should anaesthesiologists and intensivists know about it? *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2020;52(1):34–41.
6. Liu W, Li H. COVID-19: Attacks the 1-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism. *ChemRxiv.* 2020;(1):31.
7. Moffatt ME, Cookson WOCM. The lung microbiome in health and disease. Vol. 17, *Clinical Medicine, Journal of the Royal College of Physicians of London.* Royal College of Physicians; 2017. p. 525–9.
8. Şahin K. TÜBA-Mikrobiyota ve insan sağlığı sempozyumu (10 nisan 2017) raporu. TÜBA; 2017.
9. Wu C, Yang Z, Song C, Liang C, Li H, Chen W, et al. Effects of dietary yeast nucleotides supplementation on intestinal barrier function, intestinal microbiota, and humoral immunity in specific pathogen-free chickens. *Poult Sci.* 2018;97(11):3837–46.
10. Purchiaroni F, Tortora A, Gabrielli M, Bertucci F, Gigante G, Ianiro G, et al. The role of intestinal microbiota and the immune system. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013;17(3):323–33.
11. Cianci R, Pagliari D, Piccirillo CA, Fritz JH, Gambassi G. The microbiota and immune system crosstalk in health and disease. *Mediators Inflamm.* 2018;2018:2912539.
12. Lazar V, Ditu LM, Pircalabioru GG, Gheorghe I, Curutiu C, Holban AM, et al. Aspects of gut microbiota and immune system interactions in infectious diseases, immunopathology, and cancer. *Front Immunol.* 2018;9(AUG).
13. Meazzi S, Stranieri A, Lauzi S, Bonsembiante F, Ferro S, Paltrinieri S, et al. Feline gut microbiota composition in association with feline coronavirus infection: A pilot study. *Res Vet Sci.* 2019;125:272–8.
14. Gleeson K, Eggli DF, Maxwell SL. Quantitative aspiration during sleep in normal subjects. *Chest.* 1997;111(5):1266–72.
15. Yatsunenkov T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I, Dominguez-Bello MG, Contreras M, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. Vol. 486, *Nature.* 2012. p. 222–7.
16. Dickson RP, Erb-Downward JR, Freeman CM, McCloskey L, Falkowski NR, Huffnagle GB, et al. Bacterial topography of the healthy human lower respiratory tract. *MBio.* 2017;
17. Segal LN, Blaser MJ. A brave new world: The lung microbiota in an era of change. In: *Annals of the American Thoracic Society.* 2014.
18. Kılınç E, Kılınç Y.B. Mast cell stabilizers as a supportive therapy can contribute to alleviate fatal inflammatory responses and severity of pulmonary complications in CO-

- VID-19 infection. *Anadolu Klin Tıp Bilim Derg.* 2020;
19. Sommariva M, Le Noci V, Bianchi F, Camelliti S, Balsari A, Tagliabue E, et al. The lung microbiota: role in maintaining pulmonary immune homeostasis and its implications in cancer development and therapy. *Cell Mol Life Sci.* 2020;
 20. Li N, Ma WT, Pang M, Fan QL, Hua JL. The commensal microbiota and viral infection: A comprehensive review. *Front Immunol.* 2019;10(JULY).
 21. Wypych TP, Wickramasinghe LC, Marsland BJ. The influence of the microbiome on respiratory health. *Nat Immunol.* 2019;20(10):1279–90.
 22. Yaron JR, Ambadapadi S, Zhang L, Chavan RN, Tibbetts SA, Keinan S, et al. Immune protection is dependent on the gut microbiome in a lethal mouse gammaherpesviral infection. *Sci Rep.* 2020;10(1).
 23. Fanos V, Pintus MC, Pintus R, Marcialis MA. Lung microbiota in the acute respiratory disease: from coronavirus to metabolomics. *J Pediatr Neonatal Individ Med [Internet].* 2020;9(1):90139. Available from: www.jpnm.com
 24. Shen Z, Xiao Y, Kang L, Ma W, Shi L, Zhang L, et al. Genomic diversity of SARS-CoV-2 in Coronavirus Disease 2019 patients. *Clin Infect Dis.* 2020;
 25. Han M, Rajput C, Ishikawa T, Jarman CR, Lee J, Hershenson MB. Small animal models of respiratory viral infection related to asthma. Vol. 10, *Viruses.* 2018.
 26. Mukherjee S, Hanidziar D. More of the gut in the lung: How two microbiomes meet in ARDS. *Yale J Biol Med.* 2018;91(2):143–9.
 27. Schuijt TJ, Lankelma JM, Scicluna BP, De Sousa E Melo F, Roelofs JJTH, De Boer JD, et al. The gut microbiota plays a protective role in the host defence against pneumococcal pneumonia. *Gut.* 2016;65(4):575–83.
 28. Nicholson JK, Holmes E, Kinross J, Burcelin R, Gibson G, Jia W, et al. Host-gut microbiota metabolic interactions. Vol. 336, *Science.* 2012. p. 1262–7.
 29. Vinolo MAR, Rodrigues HG, Nachbar RT, Curi R. Regulation of inflammation by short chain fatty acids. Vol. 3, *Nutrients.* 2011. p. 858–76.
 30. Kim M, Qie Y, Park J, Kim CH. Gut Microbial Metabolites Fuel Host Antibody Responses. *Cell Host Microbe.* 2016;20(2):202–14.
 31. Li M, van Esch BCAM, Henricks PAJ, Folkerts G, Garsen J. The anti-inflammatory effects of short chain fatty acids on lipopolysaccharide- or tumor necrosis factor α -stimulated endothelial cells via activation of GPR41/43 and inhibition of HDACs. *Front Pharmacol.* 2018;9(MAY).
 32. Anand S, Mande SS. Diet, microbiota and gut-lung connection. *Front Microbiol.* 2018;
 33. 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- A n update on the status. *Military Medical Research.* 2020.
 34. Patel VB, Zhong JC, Grant MB, Oudit GY. Role of the ACE2/angiotensin 1-7 axis of the renin-angiotensin system in heart failure. Vol. 118, *Circulation Research.* Lippincott Williams and Wilkins; 2016. p. 1313–26.
 35. Perlot T, Penninger JM. ACE2 - From the renin-angiotensin system to gut microbiota and malnutrition. *Microbes Infect.* 2013;15(13):866–73.
 36. Cole-Jeffrey CT, Liu M, Katovich MJ, Raizada MK, Shenoy V. ACE2 and Microbiota: Emerging Targets for Cardiopulmonary Disease Therapy. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2015;66(6):540–50.
 37. Lu CC, Ma KL, Ruan XZ, Liu BC. Intestinal dysbiosis activates renal renin-angiotensin system contributing to incipient diabetic nephropathy. *Int J Med Sci.* 2018;15(8):816–22.
 38. Xu K, Cai H, Shen Y, Ni Q, Chen Y, Hu S, et al. Management of corona virus disease-19 (COVID-19): the Zhejiang experience. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2020;49(1):0.
 39. Hindson J. COVID-19: faecal–oral transmission? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020;17(5):259.

COVID-19 İle İlişkili Kutanöz Bulgular

Cutaneous Manifestations in COVID-19

Öz

Coronavirüs Hastalığı (Corona Virus Disease 2019; COVID-19) dünyada hızla yayılan bir pandemi olmaya devam ediyor. Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de hala ateş, öksürük ve dispne hastalığın birincil semptomları olarak kabul edilmektedir. Ateş ve solunum sistemi semptomları dışında, hastalığın birçok bulgusunun olduğu ve organ yetmezliğine hatta ölüme varabilen multisistemik tutulumu neden olduğu bilinmektedir. Her geçen gün hastalığın neden olduğu deri bulguları ile ilgili veriler de artmaktadır. Biz bu verileri derleyerek, ülkemizde COVID-19 ile ilişkili kutanöz bulgulara daha fazla dikkat çekmek, hastalığın tanısında deri bulgularının yerini ortaya koymak ve konuyla ilgili yapılacak araştırmalara öncülük etmek istedik.

Anahtar Sözcükler: Chilblains; COVID-19; Ekzantem; Livedo Retikularis; Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2; Ürtiker

Abstract

Coronavirus Disease (Corona Virus Disease 2019; COVID-19) continues to be a rapidly spreading pandemic viral disease in the world. As in the whole world; fever, cough and dyspnea are still accepted as primary symptoms of the disease in our country. Except for fever, and respiratory system symptoms, there are many evidences of the disease and it is a known reality to cause multisystemic involvement which can be ended up with organ failure even death. Day by day, data on skin findings caused by the disease are also increasing. By collecting these data, we wanted to draw more attention to the skin findings associated with COVID-19, to reveal the importance of skin findings in the diagnosis of the disease, and to lead research on the subject.

Keywords: COVID-19; Chilblains; Exanthema; Livedo Reticularis; Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; Urticaria

Ümran Öner¹, Necmettin Akdeniz²

- ¹ SBÜ Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, Erzurum, Türkiye
- ² İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Geliş/Received : 08.05.2020
Kabul/Accepted : 30.05.2020

DOI: 10.21673/anadoluklin.734567

Yazışma yazarı/Corresponding author

Ümran Öner

SBÜ Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji polikliniği, 25080, Erzurum
E-mail: umran.yildiz9@gmail.com

ORCID

Ümran Öner: 0000-0002-7119-9876
Necmettin Akdeniz: 0000-0001-8910-4874

GİRİŞ

Aralık 2019'da Çin'in Wuhan şehrinde açıklanmayan pnömöni vakalarının görülmesi ile ortaya çıkan **Corona Virus Disase- 2019 (COVID-19)** tüm dünyayı etkisi altına aldı ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından Mart 2020'de pandemi ilan edildi (1,2).

Hastalık etkeninin 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)' olduğu, bronşiyal mukoza hücrelerine ve immün sistem hücrelerine tropizm gösterdiği bildirildi (3). Ayrıca virüsün, yapısal ve yapısal olmayan proteinlerinin porfirine bağlandığı, aynı zamanda ORF1ab, ORF10 ve ORF3a proteinlerinin hemoglobinin beta zincirindeki hem yapısına saldırdığı, böylece porfirin ve demiri birbirinden ayırdığı gösterildi. Saldırı sonucu meydana gelen deoksihemoglobin virüse karşı normal hemoglobine göre daha savunmasızdır. Saldırı arttıkça oksijen ve karbondioksit taşıyabilen normal hemoglobin azalır, solunum sıkıntısı ortaya çıkar (4). Bu bulgular, COVID-19'un sadece akciğer hastalığı değil aynı zamanda eritrositleri de hedefleyen bir hastalık olabileceğini düşündürmüştür. Eritrositlerin hasarlanması ise vasküler değişikliklere neden olarak tüm doku ve organlarda hasar oluşturabilir, çoklu sistem tutulumuna neden olabilir. Böylece deride meydana gelen vasküler değişiklikler deri bulgularının ortaya çıkışını açıklayabilir.

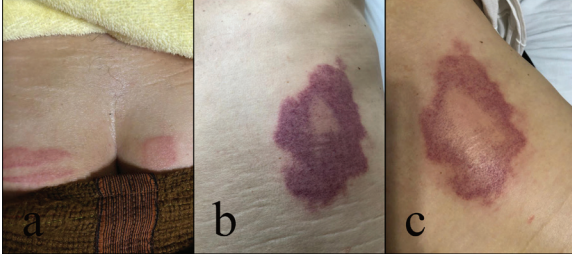
Magro ve ark, yaptıkları çalışmada, şiddetli COVID-19 enfeksiyonu olan 5 hastanın akciğer ve deri dokularını incelemiştir. Hastaların 3'ünde ciltte purpura ve livedo racemosa, generalize mikrovasküler trombotik bozukluk ve D-dimer yüksekliği mevcut olduğu belirtilmiştir. Hastaların hem akciğer hem de deri dokularında (normal görünümlü deri de dahil) kompleman aktivasyonu, kompleman birikimi ve mikrovasküler tromboz tanımlanmıştır. COVID-19'da kompleman aracılı mikrovasküler hasar ve trombozun önemli bir patogenetik mekanizma olabileceği, antikompleman ve antikoagülan tedavilerin araştırılmasının şiddetli hastalarda erken müdahale imkânı sağlayabileceği önerilmiştir (5).

Recalcati, COVID-19 ile ilişkili ilk cilt bulgularını tanımladığını belirtmiştir. 88 hastanın toplam 18 tanesinde (%20,4) cilt bulgusu olduğunu, sekiz hastanın başlangıçta cilt bulgusu varken, on hastanın ise hospitalizasyondan sonra cilt bulgularının

geliştiğini bildirmiştir. On dört hastada eritematöz erüpsiyon, üç hastada yaygın ürtiker ve bir hastada varisella benzeri veziküller tanımlanmış, lezyonların başlıca tutulum yerinin gövde olduğunu ve birkaç gün içinde iyileştiğini belirtmiştir (6). Hospitalizasyondan sonra cilt bulguları gelişen hastaların hangi tedavileri aldıkları belirtilmemiştir. Tedavi sırasında hastalarda ilaca bağlı erüpsiyon tablosu da gelişebileceği akılda tutulması gereken bir durumdur. Türsen ve ark. da COVID-19'da cilt bulguları görülme sıklığını %20 olarak bildirmişlerdir (7).

Hastalığın ikinci görüldüğü ülke olan Tayland'dan yapılan bir bildiriye, hiçbir COVID-19 hastasında anlamlı bir cilt bulgusu gelişmediği ve dermatologların COVID-19 ile ilgili rollerinin görmezden gelinebileceği iddia edilmiştir (8). Bu bildiriye gözlemin kaç merkezde yapıldığı, hasta sayısı, hastaların nerede takip edildiği ve takip süresi gibi bilgilerin eksikliği nedeniyle bu kanaati doğru bulmadığımızı belirtmek isteriz. Mungmungpanti-pantip ve ark.'ın yazısıyla eş zamanda COVID-19'da görülen cilt bulguları ile ilgili birkaç vaka sunumu yapılmış olması da bu tezimizi desteklemektedir (9-12). Ayrıca Jobb ve ark. Tayland'da ateş ve deri erüpsiyonu nedeni ile başvuran bir COVID-19 hastası sunmuşlardır. Hasta ilk başvurusunda dang ateşi kabul edilmiş, daha sonra respiratuvar semptomları gelişmesi üzerine yapılan Polymerase Chain Reaction (PCR) testinde SARS-CoV-2 tespit edilmiştir. Yazarlar COVID-19'un ateşli ya da ateşsiz kutan erüpsiyonlar ile karşımıza çıkabileceğini bildirmişlerdir (13, 14).

Kutanöz bulgular, şu ana kadar COVID-19 ile ilişkili bildirilmiş deri bulguları ele alınarak kutanöz erüpsiyon (makülopapüler, veziküler, peteşiyal-purpurik ve papüloskuamöz), pernio (chilblain) ve diğer akral lezyonlar, ürtiker ve livedo retikularis olarak sınıflandırılabilir (**Tablo 1**). İspanya'dan 375 hastanın fotoğraflarını içeren bir çalışmada kutanöz bulgular: maküler erüpsiyon, veziküler erüpsiyon, pernio-benzeri lezyonlar, ürtiker, livedoid ve nekrotik lezyonlar olarak sınıflandırılmıştır (15). Türsen ve ark, ilerleyen zamanlarda eritroderma, eritema nodozum, eritema multiforme, pruritus ve daha farklı döküntülerin de ortaya çıkabileceğini belirtmişlerdir (7).



Resim 1. COVID-19 pozitif bir hastada eritematöz ve purpurik lezyonlar

Bu yazıda, literatürde yayınlanmış veriler taranarak COVID-19 ile ilişkili kutanöz bulgular ele alındı. Bahsedilecek cilt bulguları ile dermatoloji polikliniklerine başvuran hastaların COVID-19 açısından sorgulanması gerektiğini ve ayrıca COVID-19 tanılı hastaları takip eden hekimlerin de bu kutanöz bulgular ile karşılaşabileceğini vurgulamak istedik.

1. Kutanöz Erüpsiyon

Makülopapüler erüpsiyonlara örnek olarak kızamıkçık, kızamık, kızıl, enfeksiyöz mononükleoz, eritema enfeksiyosum, adenoviral enfeksiyonlar, ilaç alerjileri ve otoimmün hastalıklar sayılabilir. Ateşli döküntünün en sık nedeni viral enfeksiyonlardır ve bu enfeksiyonlarda daha çok makülopapüler erüpsiyon görülür (16). COVID-19'da da diğer viral hastalıklarda olduğu gibi kutan erüpsiyonlar görülmesi beklenen bir durumdur. Hunt ve ark. sundukları bir vakada, 20 yaşında tüm vücutta makülopapüler erüpsiyon ve ateş nedeniyle acil servise başvuran hastanın üst solunum yolu enfeksiyonu tanısıyla destek tedavi verilerek eve gönderildiğini, altı gün sonra şikayetleri geçmeyen hastanın tekrar başvurması üzerine PCR testiyle SARS-CoV-2 tespit edildiğini bildirmişlerdir (17). Fransadan bildirilen bir vakada, ateş, antekübital fossa, aksiller bölge ve gövdede erüpsiyon gelişen bir hastada COVID-19 tespit edilmiştir (9). Amatore ve ark, pulmoner semptomları olmayan ateş ve kutan erüpsiyonun aynı günde geliştiği bir COVID-19 hastası sunmuşlardır. Hastanın çekilen toraks bilgisayarlı tomografisinde COVID-19 ile uyumlu pulmoner bulgular görülmüştür (18). Najarian, Amerika'dan morbiliform ekzantemi olan bir COVID-19 hastası sunmuş ve COVID-19'un kendi başına veya ilaç kullanan

hastalarda viral ekzantemi ortaya çıkarabileceğini belirtmiştir (19). İspanya'dan 84 yaşında COVID-19 tanısı ile takip edilen ve maküler erüpsiyon gelişen bir hasta bildirilmiştir. Yazar pandemi sürecinde dermatologların COVID-19'un deri bulgularını incelemek için eşsiz bir fırsata sahip olduklarını ve 'ne kadar çok görürseniz o kadar çok bilirsiniz ve ne kadar çok bilerseniz o kadar çok görürsünüz' prensibinin artık daha önemli olduğunu belirtmiştir (20).

Veziküler döküntülere herpes virüs enfeksiyonları, su çiçeği, enteroviral enfeksiyonlar ve Steven's Johnson sendromu, peteşiyal döküntülere ise vaskülitler, meningokoksemi, Kırım Kongo kanamalı ateşi ve riketsiyal hastalıklar örnek verilebilir (16). Marzano ve ark, yaptıkları çok merkezli bir çalışmada varisella benzeri papüloveziküler erüpsiyonu olan 22 COVID-19 hastası bildirmişlerdir. Yedi hastaya deri biyopsisi yapılmış ve histopatolojik bulgular viral enfeksiyon ile uyumlu bulunmuştur. Bu çalışmada, hastaların ilaç öyküsünün olmadığı, gövde tutulumun ön planda olduğu, sistemik semptomların başlaması ve ekzantemin gelişmesi arasındaki sürenin ortalama üç gün, döküntülerin gerileme süresinin ise ortalama sekiz gün olduğu belirtilmiştir (21). Genovese ve ark, bir yıl önce suçiçeği geçirmiş, öksürük ve papüloveziküler ekzantemi olan sekiz yaşında bir kız hasta sunmuşlardır. Hastada başlangıçta viral erüpsiyon düşünülmüş, COVID-19 için test yapılmamıştır. Birkaç gün içinde aile bireylerinde COVID-19 semptomlarının görülmesi üzerine tüm aile bireylerine ve hastaya test yapılmış, COVID-19 pozitif tespit edilmiştir. Sonuç olarak COVID-19 genellikle çocuklarda ciddi solunum semptomları olmadan ortaya çıkabildiğinden, ilişkili deri bulgularının tanınmasının enfeksiyonun toplumda yayılmasını önleyebileceğini önermişlerdir (22).

Viremi ve kutan erüpsiyonun zamanlaması, her viral enfeksiyonda değişkenlik göstermektedir. Örneğin, parvovirüs B19'da viremi ekzantem başlamadan önce sona ermekte; kızamıkta ise ekzantemin başlangıç anında viremi pik noktasındadır (11,23,24). Bu nedenle viral yük ve ekzantem arasındaki bu ilişki hem bulaş riski açısından hem de hastadan optimal zamanda örnek alabilmek için bilgilendirici olabilir (11). COVID-19 için de bu duru-

mun tespit edilmesi gereken bir antite olduğunu ve hastalığın bulaş dönemi hakkında daha net bilgiler ortaya koyup klinisyenlerin işini kolaylaştırabileceğini düşünmekteyiz.

Sanchez ve ark, komorbiditeleri olan bir COVID-19 hastasında pitriazis rozeayı andıran dijital tarzda papüloskumöz erüpsiyon bildirmişlerdir. Lezyonların tanı konulduktan bir gün sonra ortaya çıktığını ve bir hafta içinde spontan gerilediğini belirtmişlerdir. Alınan biyopsinin histopatolojik incelemesinde, epidermiste fokal parakeratotik odaklar, spongiöz, lenfosit ve langerhans hücre agregatlarını içeren spongiotik veziküller, yüzeysel dermiste ise orta derecede lenfositik infiltrat ve papiller ödem gözlenmiştir. Yazarlar, bu vakayı kompleks paraviral dermatozlar kategorisinde değerlendirmişlerdir (25).

2. Pernio ve diğer akral lezyonlar

Pernio, soğuğa maruziyet sonrası gelişen, kaşıntılı veya ağrılı akral lezyonlardır. İdiyopatik (primer) olabileceği gibi bazı sistemik hastalıklara sekonder olarak da gelişebilir. Genellikle eritemli-morumsu papüler, nodüler veya vezikülobüllöz, ülserleşebilen deri lezyonları şeklinde ortaya çıkabilir (26). Bouaziz ve ark, COVID-19 hastalarında vasküler deri bulgularını tanımlamış ve beş perniolu vaka sunmuşlardır. Patogenezi belirsiz olan bu hastalıkta immün disregülasyon, vaskülit, vasküler tromboz ve neovaskülarizasyonun suçlanabileceğini söylemişlerdir (27). Zhang ve ark. ise bu durumun hiperkoagülasyonun bir klinik yansıması olabileceğinden bahsetmişlerdir. Yaptıkları çalışmada, akral siyanoz ve gangreni olan yedi COVID-19 pozitif vaka sunulmuş ve hastaların beş tanesinin iskemik lezyonların ortaya çıkışından ortalama 12 gün sonra öldüğü bildirilmiştir. Tüm hastalarda trombosit sayısının normal ve D-dimer'in yüksek olduğu, altı hastada fibrinojen ve fibrin yıkım ürünlerinin yüksek olduğu, dört hastada protrombin zamanının uzadığı tespit edilmiştir (28).

Fernandez-Nieto ve ark, yaptıkları retrospektif bir çalışmada akral lezyonları olan 132 hastanın (95- pernio benzeri lezyonlar, 37- eritema multiforme benzeri lezyonlar) 19'unda COVID-19 tespit etmişlerdir. Kutanöz bulguların 16 hastada CO-

Tablo 1. COVID- 19 ile ilişkili kutanöz bulguların sınıflandırılması

1.	Kutanöz Erüpsiyon a. Makülopapüler b. Veziküler c. Peteşiyal-Purpurik d. Papüloskumöz
2.	Akral lezyonlar a. Pernio (Chilblain) b. Eritema multiforme benzeri lezyonlar
3.	Ürtiker
4.	Livedo retikülaris

VID-19 semptomlarından sonra, üçünde ise aynı zamanda geliştiği ve lezyonların ortalama süresinin 8.7 gün (2-24 gün) olduğunu belirtmişlerdir (29).

Recalcati ve ark, eritemli-morumsu akral döküntüleri olan 14 hastadan (11 çocuk, üç genç erişkin) COVID-19 açısından sürüntü örneği almış ve dokuz tanesi pozitif tespit edilmiştir. Hastaların soğuk maruziyeti, ilaç öyküsü, komorbiditesi olmadığı ve aile bireylerinde COVID-19 semptomu bulunmadığı belirtilmiştir (30). Özellikle akral peteşiyal-purpurik lezyonları olan hastalarda diğer semptomlar olmasa bile COVID-19 açısından test edilmesi önerilebilir.

Kolivras ve ark, 23 yaşında perniosu olan bir COVID-19 hastası sunmuşlar ve lezyondan alınan biyopside, epidermiste apopitotik keratinositler ve bazal membranda vakuoler değişiklik, yüzeysel ve derin dermiste likenoid tarzda lenfositler ve nadiren plazma hücrelerinden oluşan infiltrat olduğu belirtilmiştir (31).

Katar'dan, sistemik semptomu olmayan, sadece pernio benzeri cilt bulguları görülen Birleşik Krallık'a seyahat öyküsü olması nedeniyle COVID-19 açısından test edilen iki COVID-19 vakası bildirilmiştir (32).

Estébanez ve ark, telefon ile konsülte ettikleri bir COVID-19 hastasında, hasta ev izolasyonunda herhangi bir tedavi almıyorken gelişen her iki topukta eritemli sert plaklar bildirmişlerdir (10). Landa ve ark. da telefon ile konsülte ettikleri pernio benzeri lezyonları olan altı hastanın ikisinin COVID-19 olduğu, üçüne test yapılmadığını ve birine yapılan testin negatif sonuçlandığını belirtmişlerdir. Yazarlar, bu lezyonların COVID-19'un geç bir bulgusu olabileceğini ve enfeksiyonu tam olarak ortaya çıkar-

ramayan düşük bir viral yükün neden olduğu anti-jen-antikör bağımlı immünolojik olayların lezyonları tetikleyebileceğini iddia etmişlerdir (33).

3. Ürtiker

Ürtikerin en sık nedenlerinden biri de viral enfeksiyonlardır. Zhang ve ark. COVID-19 hastalarını hospitalize ederek takip ettikleri 140 hastalık bir çalışmada, iki hastada (%1.4) ürtiker, 16 hastada (%11.4) ilaç hipersensitivitesi bildirmişlerdir (34). Belçika'dan bildirilen ilk ürtiker vakasında, ateş ve ürtiker nedeni ile başvuran iki hastada COVID-19 tespit edildiği ve hastaların cilt lezyonlarının bilastin ile gerilediği belirtilmiştir (35). Henry ve ark, başlangıçta sadece ürtiker ile prezente olan bir COVID-19 hastası sunmuşlardır. Başlangıçta ürtiker nedeniyle başvuran ve hikayesinde ürtikeri tetikleyebilecek bir özellik olmayan hastanın iki gün sonra ateş ve göğüs ağrısı nedeniyle tekrar başvurduğunu, bunun üzerine PCR testi yapıldığında SARS-CoV-2 tespit edildiğini bildirmişlerdir (36).

4. Livedo retikularis ve purpurik lezyonlar

Deride kırmızı-mor renkte balık ağı şeklinde görünüm livedo retikularis olarak adlandırılır. Bu durum vasküler staz, vasküler duvarı tutan hastalıklar ve intravasküler tromboz gibi hadiselerin bir yansımasıdır. Manalo ve ark, 2 COVID-19 hastasında alt ekstremitelerde geçici unilateral livedo retikularis tanımlamışlardır. Bu hastalardaki livedo retikularisin en olası etyolojisinin, dissemine intravasküler koagülasyona bağlı damarlarda bulunan mikrotrombozlar olduğu belirtilmiştir. Böyle hastalarda trombosit sayısının, koagülasyon parametrelerinin ve fibrin yıkım ürünlerinin değerlendirilmesini önermişlerdir (37). Bouaziz ve ark. ise göğüs ağrısı ve öksürüğü olan bir COVID-19 hastasında gövde livedo retikularis tanımlamışlardır (27).

SONUÇ

Yayınlanan vakalar ile COVID-19'un kutanöz tutulum yapan bir hastalık olduğu her geçen gün daha çok kabul edilmektedir. Özellikle COVID-19'u diğer viral enfeksiyonlardan ayırt etmemize yardımcı olacak kutanöz bulgular yeni olgularla daha iyi ta-

nımlanacaktır. Hastalara hızlı tanı konulması hem hastalığı kontrol etmede hem de bulaş riskini azaltmada oldukça önemlidir. Tıp camiasının bir parçası olarak biz dermatologlar, yapacağımız çalışmalarla COVID-19 ile mücadelede farklı bir bakış açısı ile yer almalıyız.

Finansal Kaynak: Bu makale ile ilgili herhangi bir finansal kaynaktan yararlanılmamıştır.

Çıkar Çatışması: Bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Cucinotta D, Vanelli M. WHO declares COVID-19 a pandemic. *Acta Biomed.* 2020;91(1):157-160.
2. Öner F. An Overview of otorhinolaryngology and head and neck surgery practice in COVID-19 pandemic. *Anatol Clin.* 2020;25(1):185-194.
3. Yao XH, Li TY, He ZC, et al. A pathological report of three COVID-19 cases by minimally invasive autopsies. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.* 2020;49(0):E009.
4. Liu W, Li H. Attacks the 1-beta chain of hemoglobin and captures the porphyrin to inhibit human heme metabolism. *ChemRxiv.* 2020; Preprint. <https://doi.org/10.26434/chemrxiv>.
5. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases. *Transl Res.* 2020 Apr 15. [Epub ahead of print]
6. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020 Mar 26. [Epub ahead of print]
7. Türsen Ü, Türsen B, Lotti T. Coronavirus-Days in Dermatology. *Dermatol Ther.* 2020 Apr 19. [Epub ahead of print]
8. Mungmungpantipantip R, Wiwanitkit V. COVID-19 and cutaneous manifestations. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020 Apr 15. [Epub ahead of print]
9. Mahé A, Birckel E, Krieger S, et al. A distinctive skin rash associated with coronavirus disease 2019? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020 Apr 15. [Epub ahead of print]
10. Estébanez A, Pérez-Santiago L, Silva E, et al. Cutaneous manifestations in COVID-19: a new contribution. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020 Apr 15. [Epub ahead of print]
11. Su CJ, Lee CH. Viral exanthem in COVID-19, a clinical enigma with biological significance. *J Eur Acad Derma-*

- tol Venereol.* 2020 Apr 15. [Epub ahead of print]
12. Henry D, Ackerman M, Sancelme E, et al. Urticarial eruption in COVID-19 infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020 Apr 15. [Epub ahead of print]
 13. Joob B, Wiwanitkit V. COVID-19 can present with a rash and be mistaken for Dengue. *J Am Acad Dermatol* 2020 March 22. [Epub ahead of print]
 14. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506.
 15. Galván Casas C, Català A, Carretero Hernández G, et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol.* 2020 Apr 29. [Epub ahead of print]
 16. Varkal MA, Yıldız İ, Ünüvar E. Çocuklarda ateşli döküntülü hastalıklar. *İst Tıp Fak Derg.* 2015;78(1):23-32.
 17. Hunt M, Koziatek C. A case of COVID-19 pneumonia in a young male with full body rash as a presenting symptom. *Clin Pract Cases Emerg Med.* 2020 Mar 28. [Epub ahead of print]
 18. Amatore F, Macagno N, Mailhe M, et al. SARS-CoV-2 infection presenting as a febrile rash. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020 Apr 24. [Epub ahead of print]
 19. Najarian DJ. Morbilliform exanthem associated with COVID-19. *JAAD Case Rep.* 2020 Apr 20. [Epub ahead of print]
 20. Jimenez-Cauhe J, Ortega-Quijano D, Prieto-Barrios M, Moreno-Arrones OM, Fernandez-Nieto D. Reply to "COVID-19 can present with a rash and be mistaken for Dengue": Petechial rash in a patient with COVID-19 infection. *J Am Acad Dermatol.* 2020 Apr 10. [Epub ahead of print]
 21. Marzano AV, Genovese G, Fabbrocini G, et al. Varicella-like exanthem as a specific COVID-19-associated skin manifestation: multicenter case series of 22 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2020 Apr 16. [Epub ahead of print]
 22. Genovese G, Colonna C, Marzano AV. Varicella-like exanthem associated with COVID-19 in an 8-year-old girl: A diagnostic clue?. *Pediatr Dermatol.* 2020 Apr 21. [Epub ahead of print]
 23. Griffin DE. The immune response in measles: virus control, clearance and protective immunity. *Viruses.* 2016;8(10):282.
 24. Heegaard, ED, Brown KE. Human parvovirus B19. *Clin Microbiol.* 2002;15(3):485-505.
 25. Sanchez A, Sohler P, Benghanem S, et al. Digitate papulosquamous eruption associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *JAMA Dermatol.* 2020 Apr 30. [Epub ahead of print]
 26. Topal İO, Güngör Ş, Topal Y, Kocatürk Göncü E. Perniyo: Bir olgu bildirimini ve ayırıcı tanıların gözden geçirilmesi. *Okmeydanı Tıp Dergisi.* 2016;32(4):230-233.
 27. Bouaziz JD, Duong T, Jachiet M, Velter C, Lestang P, Cassius C. Vascular skin symptoms in COVID-19: a french observational study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020 Apr 27.
 28. Zhang Y, Cao W, Xiao M, Li YJ, Yang Y, Zhao J. Clinical and coagulation characteristics of 7 patients with critical COVID-2019 pneumonia and acro-ischemia. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi.* 2020 Mar 28. [Epub ahead of print]
 29. Fernandez-Nieto D, Jimenez-Cauhe J, Suarez-Valle A, et al. Characterization of acute acro-ischemic lesions in non-hospitalized patients: a case series of 132 patients during the COVID-19 outbreak. *J Am Acad Dermatol.* 2020 Apr 24. [Epub ahead of print]
 30. Recalcati S, Barbagallo T, Frasin LA, et al. Acral cutaneous lesions in the time of COVID-19. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020 Apr 24. [Epub ahead of print]
 31. Kolivras A, Dehavay F, Delplace D, et al. Coronavirus (COVID-19) infection-induced chilblains: A case report with histopathologic findings. *JAAD Case Rep.* 2020 Apr 24. [Epub ahead of print]
 32. Alramthan A, Aldaraji W. A case of COVID-19 presenting in clinical picture resembling chilblains disease: first report from the Middle East. *Clin Exp Dermatol.* 2020 Apr 17. [Epub ahead of print]
 33. Landa N, Mendieta-Eckert M, Fonda-Pascual P, Aguirre T. Chilblain-like lesions on feet and hands during the COVID-19 pandemic. *Int J Dermatol.* 2020 Apr 24. [Epub ahead of print]
 34. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy.* 2020 Feb 19. [Epub ahead of print]
 35. Van Damme C, Berlingin E, Saussez S, Accaputo O. Acute urticaria with pyrexia as the first manifestations of a COVID-19 infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020 Apr 24. [Epub ahead of print]
 36. Henry D, Ackerman M, Sancelme E, Finon A, Esteve E. Urticarial eruption in COVID-19 infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020 Apr 15. [Epub ahead of print]
 37. Manalo IF, Smith MK, Cheeley J, Jacobs R. A Dermatologic manifestation of COVID-19: Transient livedo reticularis. *J Am Acad Dermatol.* 2020 Apr 10. [Epub ahead of print]

Covid-19 ve Afrika

Covid-19 and Africa

Öz

Aralık 2019'da Çin'in Wuhan bölgesinde başlayan Covid-19 (koronavirüs hastalığı 2019) pandemisi, Afrika kıtasında da etkisini göstermektedir. Sağlık personeli sayısı, yoğun bakım yatağı sayısı, laboratuvar kapasitesi, temiz su ve altyapı imkanları, Covid-19 test ve tedavi imkanlarının yetersiz olduğu kıta ülkelerinde salgının daha büyük halk kitlelerini etkisi altına alarak vaka ve ölüm sayılarını artırmamasından endişe edilmektedir. Bunların yanı sıra, kıtadaki sıtma, HIV, tüberküloz gibi hastalıklardaki prevalansın hali hazırda yüksek olmasının da mortaliteye katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. Afrika Birliği (*African Union*) çatısı altındaki Afrika Hastalık Kontrolü ve Önleme Merkezleri (*Africa Centres for Disease Control and Prevention - Africa CDC*), koordineli bir şekilde önlemler olsa da yüksek gelirli ülkelerin dahi tedarik zincirinde ve medikal ekipman stoklarında sorun yaşadığı bu pandemi sürecinde kıta ülkelerinin ekonomik yönden de yardıma ihtiyaç duyduğu açıktır. Dünya Sağlık Örgütü, Afrika Birliği ile Afrika CDC gibi kuruluşların verimli iş birlikleri ve örgütlenmeleri, hükümetlerin sağlık otoriteleriyle ortak ve hızlı bir şekilde karar almaları, medyanın halkı bilinçlendirme noktasında doğru kullanımı, halkın fiziksel mesafe ve sık el yıkama kurallarına uyması, koronavirüs test kitleri, kişisel koruyucu ekipman, maske, ventilatör ve diğer yaşam destek ekipmanlarının sağlanması ve/veya başlanması Afrika'da Covid-19'dan mümkün olduğunca az sayıda insanın etkilenmesinin sağlanmasında kritik öneme sahiptir.

Anahtar Sözcükler: Covid-19; pandemi; Afrika

Abstract

The coronavirus disease 2019 (Covid-2019) pandemic, which started at Wuhan, China in December 2019, has also affected Africa. It is worried that the pandemic might affect mass populations as the rates of cases and mortality might raise in African countries due to the lack of healthcare personnel, intensive care unit beds, laboratory capacities, clean water facilities or infrastructural features. In addition, the high prevalence of malaria, HIV and tuberculosis within the continent may also contribute to the possibility of increased mortality rates. Despite the precautions taken by the Africa Centres for Disease Control and Prevention (Africa CDC), under the supervision of the African Union, it is obvious that African countries are in need of help in such a pandemic where even high-income countries encounter problems in terms of medical equipment and consumables. In order to minimize the number of people to be affected by Covid-19, it is of critical importance to take preventive measures including the collaboration of the World Health Organization, the African Union and the Africa CDC, the commitment between governments and health authorities, the appropriate utilization of the media in order to raise awareness, the adaptation of the population to social distance and hand washing principles, and the procurement and/or donation of coronavirus test kits, personal protective equipment, masks, ventilators as well as other life support equipments.

Keywords: Covid-19; pandemics; Africa

Mehmet Dedeler¹, Yusuf İhsan Özdilek¹, Feride İrem Şimşek¹, Süleyman Deniz AbdullaHoğlu¹, Tunç Eren², Nuray Çolapku², Berna Dinçer^{3,4}, Metin Leblebici^{2,4}, Fahri Ovalı^{4,5}, Orhan Alimoğlu^{2,4}

- ¹ İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye
- ² İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göztepe EAH, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
- ³ İstanbul Medeniyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, İç Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
- ⁴ İstanbul Medeniyet Üniversitesi Afrika Sağlık Çalışmaları Uygulama ve Araştırma Merkezi (MASAM)
- ⁵ İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göztepe EAH, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Geliş/Received : 28.05.2020
Kabul/Accepted : 30.05.2020

DOI: 10.21673/anadoluklin744178

Yazışma yazarı/Corresponding author

Orhan Alimoğlu

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göztepe EAH, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Dr. Erkin Caddesi, Göztepe, 34722, Kadıköy, İstanbul, Türkiye
E-posta: orhan.alimoglu@medeniyet.edu.tr

ORCID

Mehmet Dedeler: 0000 0002 8731 1711
Yusuf İhsan Özdilek: 0000 0002 4225 6843
Feride İrem Şimşek: 0000 0002 4244 035X
S. Deniz AbdullaHoğlu: 0000 0002 2950 6924
Tunç Eren: 0000-0001-7651-4321
Nuray Çolapku: 0000-0002-3033-8702
Berna Dinçer: 0000-0001-7284-7495
Metin Leblebici: 0000-0002-1403-7643
Fahri Ovalı: 0000-0002-9717-313X
Orhan Alimoğlu: 0000-0003-2130-2529

Covid-19 Salgınının Afrika Kıtası'ndaki Yayılımı

Aralık 2019'da Çin'in Hubei Eyaletine bağlı Wuhan bölgesinde nedeni açıklanamayan yeni pnömoneyalıklarının sıklığında artış görülmeye başlandı. Tarih 7 Ocak 2020'yi gösterdiğinde ise bu durumun arkasında etyolojik faktör olarak yeni tip bir koronavirüsün (SARS-CoV-2) olduğu belirlendi ve söz konusu klinik tablolar ise Covid-19 (koronavirüs hastalığı 2019) olarak tanımlanmaya başlandı. Virüs dünyanın her yerine Çin üzerinden yayılırken, Çin ve Avrupa ile olan sıkı hava trafiği ve ticaretin de etkisiyle birlikte Afrika kıtası da bu tablonun dışında kalamadı (1). Afrika kıtasındaki ilk vaka, Mısır Sağlık ve Nüfus İşleri Bakanlığı tarafından 14 Şubat 2020 tarihinde Kahire'de bildirildi. Kahire'deki ilk vaka, 21 Ocak - 4 Şubat 2020 tarihleri arasında Çin'den Kahire'ye iş gezisi amaçlı gelmiş olan asemptomatik bir bireydi. 27 Şubat 2020'de ise Sahraaltı Afrika'daki ilk vaka bildirimini Nijerya'dan geldi. Bu vaka da İtalya'dan Lagos'a seyahat etmiş bir hastaydı. Bu hasta acilen izole edildi ve temas takibi yoluyla bu indeks vakaya bağlı 216 kişi ortaya çıkarıldı (2).

Afrika kıtasında 19 Mayıs 2020 tarihine kadar 85,000'den fazla Covid-19 vakası bildirilmiştir (3). Güney Afrika, Fas ve Cezayir gibi daha yüksek test kapasitesine sahip ülkeler, Nijerya gibi daha düşük test kapasitesine sahip ülkelerden çok daha fazla vaka bildirdiklerinden bu rakamlar sınırlı verileri yansıtmaktadır (4).

Başlangıçta SARS-CoV-2'nin sıcak havalarda yayılımının yavaş olduğunun düşünülmesi, salgının Afrika ülkelerini, Avrupa ülkelerine göre daha az etkileyeceği kanısını oluşturdu; fakat daha sonra hastalığın sıcak ülkelerde de kolaylıkla yayıldığı görüldü. Covid-19'un yayılımı ile ilgili bir araştırmaya göre, virüsün Batı Afrika'da, Avrupa'dan daha sonra görülmesine rağmen vaka sayısındaki artış daha hızlıydı. Burkina Faso ve Senegal'de ilk vakaların bildirilmesinden sonra vaka sayısındaki ani artışın Avrupa'da virüsün en fazla yayılım gösterdiği İtalya ve İspanya gibi ülkelere benzer nitelikte olması endişeleri de beraberinde getirdi (5).

Başka çalışmalarda ise, salgının ilk aşamasında enfeksiyonun seyrini tahmin etmek için 1-31 Ocak 2020 tarihleri arasında dört büyük Çin şehri olan

Wuhan, Pekin, Şangay ve Guangzhou'dan seyahat eden yolcuların uçuş verileri analiz edildi. Bin iki yüz doksan yedi havaalanına seyahat eden 388,287 yolcunun analiz verilerine dayanarak oluşturulan modele göre Afrika ve Güney Amerika'ya geçiş riskinin nispeten düşük olduğu, tersine Asya ve Avrupa ülkeleri için geçiş riskinin yüksek olduğu gösterildi (6,7).

Dünya Sağlık Örgütü Afrika Bölgesi'ndeki 47 ülkenin tamamından Covid-19 pozitif olgular bildirmiştir (8). Ek olarak, Dünya Sağlık Örgütü Afrika Bölgesi üyesi olmayan Cibuti, Mısır, Libya, Fas, Somali, Sudan ve Tunus da olgularını bildirmiştir. Bir modelleme çalışmasında, pandeminin ilk yılı içerisinde Afrika'da 250 milyon Covid-19 olgusu ve 190,000 ölüm ortaya çıkabileceği bildirilmiştir. Araştırmacılar 4.6-5.5 milyon kişinin hastaneye yatışının gerekebileceğini ve bu hastaların hızla sağlık kaynaklarını tüketerek potansiyel olarak HIV, tüberküloz ve sıtma kontrolü için yapılan sağlık çalışmalarını etkileyeceğini öngörmektedirler. Bu çalışmaya göre daha genç ve sağlıklı görünen Afrikalıların tanı almamış hastalıklar açısından daha yüksek risk altında olacağı, coğrafi ve sosyoekonomik etkilerin kıtada daha yavaş bir hastalık yayılımına neden olacağı; fakat dünyanın diğer bölgelerine göre epideminin daha uzun sürebileceği öngörülmektedir (9).

Afrika'da Covid-19 Risk Faktörleri

Fiziksel mesafenin, salgının yayılımını önlemede ne kadar etkili olduğu bilinmemektedir (10). Afrika'da ise kıta nüfusunun %43'ü aşırı kalabalık ortamlarda yaşamaktadır. Lagos gibi büyük şehirlerdeki insanların %77'si sadece 2 odalı evlerde 8 ila 12 kişi beraber yaşamaktadırlar. Yapılan çalışmalara göre kalabalık hanelerde yaşamak tüberküloz, influenza, meningokok ve akut solunum yolu enfeksiyonları riskini artırmaktadır (6).

Afrika'da nüfus yoğunluğunun yüksek olduğu megakentlerin plansız alanlarında fiziksel mesafe önlemlerinin uygulanması mümkün değildir (11). Kayıt dışı istihdamın yaygın olduğu yerlerde, karantinaların sosyal ve ekonomik sonuçları ciddi olacaktır. Pek çok insan, karantina sırasında gıda güvensizliği ve ekonomik krizle karşı karşıyadır (4).

Ayrıca hijyen eksikliği, fiziksel mesafe önlemleri için başka bir zorluk oluşturmaktadır. Gana İstatistik Hizmetleri'nin (GSS) 2014 raporuna göre, Gana'nın merkezindeki Ashanti bölgesindeki nüfus kapalı tuvaletler, içme suyu, elektrik veya atık su arıtma tesisleri olmayan kentsel alanlarda yaşamaktadır (12). Nüfusun sadece %41'i birçok hane tarafından paylaşılan umumi tuvaletlere erişim olanağına sahiptir. Gana'da da Sahraaltı Afrika ülkelerinin çoğunda olduğu gibi su genellikle dikey ve sabit borulardan, sondaj deliklerinden ve korunan kuyulardan toplanmakta, odun kömürü halen pişirme işlemleri için birincil kaynak olarak kullanılmakta ve yemek pişirme işlemleri genellikle ev sakinleri arasında açık alanlarda yapılmaktadır. Ayrıca, kalabalık sokak pazarları temel mallar için ana kaynağı oluşturmaktadır. Fiziksel mesafe önlemlerine ve artan hijyen uygulamalarına toplumun ne kadar uyum sağlayacağını öngörmek zordur. Şu anki bilgilere göre, kalabalık hanelerde yaşamak Covid-19 hastalığının yayılım hızının artmasına neden olmaktadır (6).

Solunum sistemi hastalıkları bulunan kişiler, koronavirüse karşı en savunmasız popülasyonu oluşturmaktadır. Pnömoni gibi bulaşıcı hastalıklar, tüberküloz veya HIV ile ilişkili solunum yolu hastalıkları, Afrika popülasyonlarında en sık görülen akut hastalıklar arasında bulunmaktadır. Bunlara ek olarak bazı Afrika ülkeleri hali hazırda tüberküloz, sıtma gibi endemik hastalıklarla ve Ebola, Lassa ateşi gibi önceden var olan enfeksiyon hastalıklarıyla mücadele etmekle uğraşırken Covid-19'da hastalık şiddetini kötüleştirici bir faktör olan özellikle diyabet gibi bulaşıcı olmayan hastalıklarda keskin bir artış olması ayrıca sorun teşkil etmektedir (13).

Morbidite ve mortalite açısından risk faktörlerinin en önemlilerinden biri de artmış yaştır (14). Afrika kıtasındaki genç nüfus oranının fazla olması, yoğun bakım gerektiren ciddi akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) görülme riskini azaltmaktadır. Çin verilerinde, 80 yaşından büyükler için Covid-19'da mortalite oranının %21.9'a kadar yükselebildiği görülmektedir (6). 2019 yılında Avrupa ve Kuzey Amerika'da 65 yaş ve üstü nüfus 200.9 milyon iken (nüfusun %18'i), Sahraaltı Afrika'da nüfusun yaklaşık olarak yarısı 20 yaş altında olup sadece 31.9 mil-

yon kişi veya başka bir deyişle nüfusun sadece %3'ü 65 yaş ve üzerindedir (15).

Hipertansiyon, diyabet, kronik akciğer hastalığı ve diğer komorbid kardiyovasküler hastalıklar da önemli risk faktörleri arasında bulunmaktadır (14). Afrika'da 2019 yılı erişkin (20-79 yaş) diyabet prevalansı %4.7, Avrupada ise %6.3 olarak bulunurken Afrika'daki diyabetli hastaların %60'nın tanı almamış diyabeti olduğu öngörülmektedir (16). Sahraaltı Afrika'da 2000 yılında 38.2 milyon erkek (%26.9) ve 41.6 milyon kadın (%28.3) hipertansiyon hastası iken; 2025'te bu rakamların erkeklerde 73.6 milyon (%27), kadınlarda ise 77.1 milyon (%28.2) olması beklenmektedir. Yerleşik piyasa ekonomisine sahip ülkelerde (Amerika Birleşik Devletleri, Kanada, İspanya, İngiltere, vd.) ise veriler 2000 yılında 116.2 milyon erkeğin (%37.4) ve 123.3 milyon kadının (%37.2) hipertansiyonu olduğunu gösterirken; 2025 yılı tahminleri bu sayıların erkeklerde 147.9 milyon (%41.6), kadınlarda ise 161.8 milyon (%42.5) olacağı yönündedir (17).

Afrika kıtasında bunlara ek olarak HIV enfeksiyonu prevalansının yüksek olması da riskli bir durum oluşturmaktadır. Kıtadaki HIV prevalansının diğer kıtalarla karşılaştırıldığında çok daha yüksek olduğu görülmektedir. 2017 yılı verilerine göre Afrika'da HIV prevalansı %4.1 oranındadır. 2017 yılında Afrika'da 25.7 milyon insan HIV ile enfekte olarak yaşıyordu ve bu insanların 1.2 milyonu yeni enfekte olmuştu. HIV prevalansı açısından Afrika'nın güneyindeki ülkeler, %9.6 ile %27.4 arasında değişen oranlarla Afrika'nın diğer kesimlerine göre çok daha kötü durumda bulunmaktadır (18).

Çin, Güney Kore, Japonya, İtalya ve İran gibi ülkeler Covid-19 ile ilgili pek çok tecrübe edinmiş olsalar da HIV ile enfekte olan insanların Covid-19 ile mücadelesi hakkındaki bilgi ve tecrübelerimiz sınırlı kalmakta ve bu durum Afrika ülkelerinin yüksek risk altında olabileceğini düşündürmektedir. Afrika'da pandemi yayıldıkça bağışıklığı baskılanmış hastalarda, Covid-19 ile ilişkili hastalık şiddetinin ve ölüm oranının artıp artmayacağını belirlemek önemli olacaktır (14).

Bazı ülkeler, anti-retroviral ilaçların Covid-19 hastalığı üzerindeki etkinliğini araştırmaktadır. Anti-retroviral ilaçların Covid-19 hastalığında klinik

Tablo 1. Bazı Üye Devletlerin SPAR (*State Parties Annual Report - Taraf Devletlerin Yıllık Raporları*) Kapasite Skorları (24).

(SPAR kapasite skorları, Dünya Sağlık Örgütü'nün 17 Nisan 2020 tarihindeki son güncellemesine göre eklenmiştir.)

Ülke	SPAR skoru	Ülke	SPAR skoru
Kanada	%99	Küba	%78
Rusya Federasyonu	%99	Türkiye	%77
Kore Cumhuriyeti (Güney Kore)	%97	Suudi Arabistan	%75
Japonya	%95	Güney Afrika	%70
Birleşik Krallık (Büyük Britanya ve Kuzey İrlanda)	%93	Kore Demokratik Halk Cumhuriyeti (Kuzey Kore)	%69
Çin	%93	Uganda	%66
Amerika Birleşik Devletleri	%92	Etiyopya	%63
Avustralya	%92	Sudan	%57
Hollanda	%90	Senegal	%54
Yeni Zelanda*	%90	Yemen	%52
Almanya	%88	Nijerya	%51
Brezilya	%87	Eritre	%49
İsrail	%87	Gana	%49
İtalya*	%85	Mali	%48
İspanya	%85	Burkina Faso	%44
İran*	%85	Kamerun	%42
Belçika	%84	Nijer	%39
Fransa	%82	Güney Sudan	%34
Fas	%80	Somali*	%31
Hindistan	%78	Çad	%30

*SPAR skorları en son 09.09.2019 tarihinde güncellendiğinden tabloda 2019 kapasite skorları yer almaktadır.

etkinliğe sahip olduğu kanıtlanabilirse, bu gelişme Afrika kıtasında yaşayan insanlar için büyük bir umut olabilir. Zira Güney ve Doğu Afrika'daki HIV pozitif hastaların %60'ından fazlası hali hazırda anti-retroviral ilaçlarla tedavi görmektedir (19).

Dünya Sağlık Örgütü'nün öngörülerine göre Covid-19 pandemisi sırasında başta sıtma olmak üzere yaygın görülen hastalıkların tedavisindeki aksaklıklar Afrika'da önemli sağlık sorunlarına yol açabilir. Dünya Sıtma Raporu 2019'a göre; 2018 yılında hesaplanan sıtma vakalarının yaklaşık %93'ünün, sıtmaya bağlı ölümlerin ise yaklaşık %94'ünün Sahraaltı Afrika'da ortaya çıktığı ve bu vakaların üçte ikisinden fazlasının beş yaş altı çocuklarda görüldüğü bildirilmiştir (20).

Lokal yayılım ile ilişkili çoğu Covid-19 olgusu, "grip sezonu" olan kış mevsimindeki kuzey yarımküre ülkelerinde tanımlanmıştır. Benzer bir şekilde, Şubat 2003'teki SARS-CoV (ağır akut solunum yolu yetersizliği sendromu ilişkili koronavirus - se-

vere acute respiratory syndrome-related coronavirus) global salgını büyük oranda Afrika ve Güney Amerika'yı etkilememiştir ve bu durum solunum yoluyla bulaşan virüslerin kış mevsiminde daha etkili bir şekilde yayıldıklarını, dolayısıyla güney yarımkürenin yılın daha geç zamanlarında etkilebileceğini düşündürmektedir. İklimle ilgili kültürel farklılıklar (ev içinden çok ev dışında yaşama), virüsün yüzeylerde canlı kalması üzerine ultraviyole ışığın etkisi, toplumun immünolojik farklılıkları, koronavirüslerle daha önce karşılaşmış olmak ya da daha yüksek sıcaklıklar bu duruma katkıda bulunabilir (21). Güney yarımkürede kış mevsimi başlamakta olup bazı uzmanlar kuru ve soğuk havaların viral aktiviteyi artırabileceği endişesi taşımaktadırlar. Bütün bu risk faktörlerine rağmen Afrikalılar için salgının yeni bir olgu olmaması, durumu daha az hasarla atlatmaları için bir fırsat olabilir. Nesiller boyu bulaşıcı hastalıklarla karşı karşıya gelmek, hükümetleri ve toplumları tehlikelere karşı hayat

Tablo 2. Bazı Sahraaltı Afrika ülkeleri ile ilgili test sayısı bilgileri (4).

(Tabloya yalnızca tam verileri bulunan ülkeler dahil edilmiştir.)

	26 Nisan 2020 tarihi itibarıyla yapılmış test sayısı	Nüfusun %1'ine ulaşmak için ulaşılması gerekten test sayısı
Güney Afrika	161 004	593 087
Kenya	16 738	537 713
Uganda	20 329	457 410
Mozambik	1 644	312 554
Tanzanya	652	597 342
Nijerya	10 061	2 061 396
Malavi	617	191 300
Zambia	5341	183 840
Zimbabve	6 067	148 629
Fildişi Sahilleri	1 545	263 783
Kongo Cumhuriyeti	1 425	895 614
Kamerun	6 352	265 459
Ruanda	18 556	129 522
Etiyopya	13 645	1 149 636
Güney Sudan	91	111 937
Burundi	204	118 908
Botsvana	4 432	23 516
Gana	68 591	310 729
TOPLAM	337 294	8 352 375

kurtarmak için hızlı ve proaktif önlemler almaya duyarlı hale getirmiştir (11). Ayrıca, Afrika'daki çok sayıda ülke, HIV, sıtma, tüberküloz ve Ebolaya yönelik sağlık sistemlerini güçlendirmek için önceki küresel girişimlerden yararlanmış (22).

Afrika Ülkelerinin Sağlık Sistemlerinin Durumu

Dünya Bankası verilerine göre dünyadaki en yoksul 25 ülkeden dokuzu Batı Afrika bölgesinde bulunmaktadır (5,23). Dünya Sağlık Örgütü tarafından; üye devletlerin mevzuat ve finansman, zoonotik olaylar, besin güvenliği, laboratuvar altyapısı, sürveyans, insan kaynakları, sağlık acil durum yapısı, sağlık hizmeti sunumu, risk iletişimi gibi olaylardaki kapasitelerini değerlendirilerek oluşturulan SPAR (*State Parties Annual Report* - Taraf Devletlerin Yıllık Raporları) kapasite skorları kabaca incelendiğinde Afrika ülkelerinin sağlık sistemlerinin pek de iyi durumda olmadığı açıkça görülmektedir. Bazı üye devletlerin SPAR kapasite skorlarına Tablo 1'de yer verilmiştir.

Sahraaltı Afrika, 1000 kişi başına düşen hasta-ne yatağı açısından dünyadaki en düşük rakamlara sahiptir ve bölgedeki çoğu ülkede bu rakam 1000 kişi başına 1'in altındadır. Böylesine yetersiz yatak kapasitelerine sahip bölge ülkelerinin tüm Covid-19 hastalarının %10-15'ini oluşturan yoğun bakım hastalarına yeterli sağlık hizmetlerini sağlayamayacağı açıktır. Bir milyon kişi başına düşen yoğun bakım yatağı sayılarına bakıldığında Amerika Birleşik Devletleri'nde 336 olan sayının Güney Afrika'da 75 ve Uganda'da ise sadece 1 olduğu görülmektedir. Sahraaltı Afrika ülkelerinin çoğunda tüm ülke için toplamda 20'den az yoğun bakım yatağı mevcuttur (2).

Birçok Afrika ülkesinde 10,000 kişiye düşen doktor sayısı 2'nin altındadır (5,25). Batı Afrika'daki ülkelerin yarısından fazlasında kişi başına düşen sağlık harcaması 50\$'ın altındadır. Salgından en çok etkilenen ülkelerden İtalya'ya bakıldığında ise 10,000 kişiye düşen doktor sayısının 34, kişi başına düşen sağlık harcamasının 2840\$ olduğu görülmektedir (5,26).

Mali ve Liberya'da yaşayan milyonlarca insan için sadece birkaç adet ventilatör bulunmaktadır. Afrika'da büyük kentlerde yaşayanlar için sağlık tesislerinin çok kalabalık ve sağlık personelinin yetersiz olmasının yanı sıra kırsal alanlarda ise yolların bozuk olması ve ulaşımındaki güvenlik sorunları insanların sağlık hizmetlerine ulaşımında güçlük arz etmektedir. Kıta ülkelerinde ileri sağlık hizmetleri de neredeyse yok denecek kadar azdır. Ancak Afrika'da engeller sadece hastaların bakım ve tedavisi ile sınırlı değildir (11). Milyonlarca insanın temiz suya erişiminin olmaması, bu pandemide önemi bir defa daha ortaya çıkan ellerin sık sık yıkanması gerekliliğinin yerine getirilmesini imkânsız hale getirmektedir (27).

Test kitleriyle ilgili veriler de yüz güldürücü değildir. Günümüz itibariyle 43'ün üstünde Afrika ülkesi Covid-19 için test yapabilmektedir; fakat test kitlerinin yetersiz sayıda olması pandeminin kıtadaki gerçek boyutunun tespit edilmesini bir hayli zorlaştırmaktadır. Sürveyans açısından altyapı olanaklarının da kıtada yetersiz olduğu görülmektedir. Havaalanlarındaki taramalar, tıpkı Ebola epidemisi sırasında olduğu gibi deniz ve kara giriş noktalarındaki taramalara göre daha iyi durumda olsa da ülkeye giriş-çıkışlarda yolcuların taranmasında yetersizlikler bulunduğu bilinmektedir. Batı Afrika'daki Ebola epidemisi, salgınlarda risk iletişimi ve toplumsal katılım ile ilgili zorlukları ortaya koymuştur. Eğitim düzeyi ve yerel inanç sistemleri; başarılı iletişimin yanı sıra salgının önlenmesi ve kontrolü ile ayrılmaz bir şekilde bağlantılıdır. Bu nedenle, Covid-19'un hızla saptanmasına, raporlanmasına ve yanıtlanmasına yardımcı olmak için genel nüfusa yönelik devam eden sağlık okuryazarlığı kampanyalarına ihtiyaç büyüktür (2).

Salgının daha önce ulaştığı Amerika Birleşik Devletleri, İtalya, İspanya ve İngiltere'nin sağlık sistemlerinin yoğun vaka artışı karşısında yetersiz kaldığı ve sadece durumu ağır hastaların yoğun bakım ünitelerinde tutulabildiği açıkça görülmüştür. Bu bağlamda Afrika'nın karantina, izolasyon ve fiziksel mesafe gibi salgının yayılımını önlemeye yönelik stratejileri dikkatle uygulamasının büyük önem arz ettiği sonucuna ulaşılabilir (2).

Afrika'da Salgına Karşı Alınan Önlemler

Afrika Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi (*Africa Centres for Disease Control and Prevention* – Afrika CDC) tarafından hazırlıkları ve yanıtları denetlemek için 5 Şubat 2020'de Afrika Yeni Koronavirüs Görev Gücü (*Africa Task Force for Novel Coronavirus* – AFTCOR) kurulmuştur. Etiyopya'nın Addis Ababa kentinde 20 Şubat 2020 tarihinde 55 Afrika üye devletin sağlık bakanlarının katılımıyla acil durum toplantısı yapılmıştır. Bu toplantı ile tüm üye devletlerin hızlı ve toplu bir şekilde hareket etmelerinin sağlanmasının yanı sıra kıta çapında koordineli bir strateji geliştirilmesi ve bu stratejilerin uygulanması kararı alınmıştır (6).

AFTCOR, altı farklı çalışma alanına odaklanmaktadır: Laboratuvar tanısı ve subtiplendirme; ülke giriş noktalarındaki taramalar ve sınır ötesi aktiviteleri de içeren sürveyans çalışmaları; sağlık hizmetlerinde enfeksiyon önleme ve kontrolü; ciddi Covid-19 hastalarının klinik tedavisi; risk iletişimi; tedarik zinciri yönetimi ve stoklama (28).

Afrika kıtasındaki devletler, sınırların tamamen kapatılmasından seyahat yasaklarına kadar geniş spektrumda bir dizi önlemler almıştır. Örneğin Nijerya, Çin'de ilk vakanın bildirilmesinin sadece bir hafta sonrası gibi kısa bir süre içinde virüsle mücadele amaçlı bir heyet oluşturmuş ve bir ay içerisinde teşhis amaçlı laboratuvarlar kurmuştur (29). Nijerya, Covid-19'dan yüksek oranda etkilenen ülkelere gelen yolcuların ülkeye girişini 17 Mart 2020'de sınırlamış ve 23 Mart 2020'de Lagos ve Abuja şehirlerindeki iki ana uluslararası havaalanını kapatmıştır. Etiyopya, Gana, Demokratik Kongo Cumhuriyeti, Ruanda gibi birçok devlet de sınırlarını kapatmış ve hava yolu ulaşımını askıya almış bulunmaktadır (6). Evrensel bir sağlık hizmeti yapısına sahip 12 milyon nüfuslu bir ülke olan Ruanda, 8 Mart 2020 tarihinde ilk tespit edilen Covid-19 vakasından kısa bir süre sonra karantina uygulamıştır ve hükümet sosyal koruma yoluyla 20,000 haneye düzenli olarak ücretsiz yiyecek tedarik etmektedir. Afrika'nın 100 milyonun üstündeki nüfusuyla en büyük ülkelerinden biri olan Etiyopya, olağanüstü hal ilan etmiş, beklenen seçimleri ertelemiş ve sınırları kapatmış fakat ülkede karantina uygulanmamıştır (4).

Öte yandan Uganda, Entebbe Havalimanı'nda yaklaşık 100 kişiyi karantinaya almıştır. Zambia 800 yatak kapasiteli bir hastane inşa etmiş ve Lusaka Havalimanı başta olmak üzere ülke girişlerine tespit amaçlı termal kameralar yerleştirmiştir. Kenya ise tüm ülke girişlerine virüsü tespit amaçlı izleme servisleri ve sonrasında izolasyon sağlayabilecek uygulamalar getirmiştir (29). Kenya Kisumu'daki bölgesel hastanede sağlık çalışanları Covid-19 ile ilgili bilgi vermek, ziyaretçilerin ateşini ölçmek ve seyahat hikayelerini almak için hastanenin girişine bir çadır kurmuşlardır (30). Güney Sudan'daki bütün okullar ve kiliseler fiziksel mesafeyi korumak için kapatılmıştır.

Sonuç olarak, sağlık altyapıları geçmişte olduğundan daha az kırılğan hale gelmiştir. En büyük avantaj elbette ki zamandır. Devlet başkanları, sağlık bakanlıkları, hastaneler, klinikler ve toplum sağlığı örgütleri derhal harekete geçerek, salgının ilk dönemlerinde şüpheli vakaları ve her bir enfekte kişi için ayrı ayrı yakın temasta bulunan kişileri tanımlamak, değerlendirmek ve izole etmek için filyasyon çalışmalarını başlatmıştır. Ülkeler ayrıca sağlık ve toplum çalışanlarını bilgilendirmek için sanal öğrenme ağlarını seferber etmektedir. Angoladan Zimbabve'ye hükümetler sınırları kapatarak, piyasaları kapatarak, iç uçuşları askıya alarak ve sosyal toplantılarda sınırlar veya doğrudan yasaklar koyarak hafifletici önlemler almaktadırlar. Ancak bu yoğun hazırlıklara rağmen Afrika'nın bu tehditlerle tek başına başa çıkabileceği düşüncesi bir yanılgıdır (11).

Afrika'da Salgına Karşı Alınabilecek Önlemler

Afrika'da 40'tan fazla ülkenin tanı kapasiteleri, AFT-COR tarafından artırılmış olsa da eğer Covid-19 Afrika'da hızla yayılırsa pek çok ülkenin geniş ölçekli tanı koymaya gücü yetmeyecektir. Bu sebeple, testlerde eksiklik yaşanması durumunda triaja dayalı klinik tanılara ya da vaka ön tanılarına öncelik verilmelidir (21). Afrika CDC, bir milyon teste ulaşmak için belirlemiş olduğu plana ek olarak on milyon test üretmeyi amaçlayan umut verici bir ortaklık açıklasa da bu önlemler acil ihtiyacı gidermeye yetmeyecektir (31).

İnsanlar gereksiz seyahatlerden kaçınmaya çalışmalıdırlar. 60 yaşın üzerindeki ve ya kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, kronik solunum yolu hastalıkları, kanser gibi altta yatan ek hastalıkları olanlar kalabalık alanlardan uzak durmalıdırlar. Düşük risk grubundaki insanlar, özellikle sağlık hizmetlerinin zaten zorlandığı şu günlerde yetersiz beslenmenin görüldüğü veya HIV ile enfekte olmuş insanların bulunduğu ülkelerde, koronavirüsü kendilerinden daha savunmasız olan kişilere bulaştırma risklerinin bulunduğu farkında olmalıdırlar. Topluluklar, HIV enfeksiyonuyla mücadelede olduğu gibi, sahada hastalıkları önleme ve hafifletmeye yönelik çalışmalara öncülük etmek zorunda kalabilirler. Bununla birlikte, yoksul olan ve aşırı kalabalık alanlarda yaşayan birçok Afrikalı'nın bu çabalarında önemli sosyoekonomik engellerle karşılaştığı bilinmelidir. Bu nedenle sağlık hizmetlerinin geliştirilmesi ve diğer kritik önlemlerin alınması tüm Afrika devletleri ve onları destekleyen ülkeler tarafından sağlanmalıdır (32).

Covid-19 yönetiminde gerekli kişisel koruyucu ekipmanlarda eksiklik yaşanmasını önlemek için düşük ve orta gelirli ülkelerde hükümetler, kişisel koruyucu ekipmanların kullanımında açık bir şekilde rehberlik yapmalı ve yeterli tedarik ve stok sağlanması konusunda hemen harekete geçmelidir. Tıbbi ekipmanların bölgesel olarak üretimi, kritik zamanlarda kişisel koruyucu ekipmanlarda yetersizlik yaşanması riskini azaltmak için tüm kıtalarda uygulanabilecek bir önlemdir (21).

Sağlık bakımı kaynakları ve mortalite arasındaki ilişki, kısıtlı kaynağa sahip ülkelere olası yerel salgınlar karşısında ne zaman ve nasıl hazırlanmaları gerektiği konusunda rehberlik yapılmalıdır. Ayrıca 2003 SARS-CoV salgınından edinilen tecrübelerin halk sağlığı sistemlerinin güçlendirilmesinde kullanılması faydalı olacaktır (21,33).

Covid-19 salgını bütün dünyada on binlerce ölüme ve ekonomide büyük bozulmalara neden olurken şu ana kadar Afrika; Çin, Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa ülkelerini yoğun olarak etkisi altına alan bu küresel sorundan kaçınmayı büyük ölçüde başarabilmiştir. Ancak yavaş yayılışına rağmen Covid-19 salgını adeta bir fırtına inşa etmektedir ve Afrika'da yaşayan 1.2 milyar insan büyük risk altındadır. Çoğu Afrika ülkesi, bekleyen tehlike için halen hazırlıksızdır (30,34).

Kapsamlı test çalışmalarının, dünyadaki en düşük ölüm oranlarından bazılarının anahtarı olduğu ve başarılı test stratejileri olan birçok ülkenin nüfuslarının en az %1'ine hızla ulaştığı görülmüştür (35-37). Verilerin tamamlandığı Afrika ülkelerinde bu seviyeye ulaşmak için gereken test sayısı, şimdiye kadar uygulanan düşük test sayılarıyla karşılaştırılmalı olarak Tablo 2'de görülmektedir. Güney Afrika, Güney Kore ve Almanya, kitle testi, izolasyon, temas takibi ve fiziksel mesafe yoluyla öneri niteliğinde başarı belirtileri bildirmektedir (36). Nisan ayı başlarında, Güney Kore tüm nüfusunun %1'ini test ederken, Almanya her hafta 500,000'den fazla kişiyi test ederek %5 seviyesine ulaşmıştır (37). Afrika'nın ikinci büyük ekonomisine sahip olan ve kitle testini çok yönlü yanıtın merkezine koyan Güney Afrika'da nüfusun binde 2.7'sine test yapılması, Almanya ve Güney Kore'den az olsa da 4000'in üstünde vaka ve 79 ölümle 25 Nisan 2020 tarihi itibarıyla bu ülkelerle benzer mortalite oranlarına sahip olduğunu göstermiştir (4). Test edilenlerin sadece %2.8'i Covid-19 için pozitif olduğundan, yayılımı tespit etmek ve durdurmak için testlerin hızla artırılması umut verici olacaktır (3).

Afrika, önceki salgınlarda yaşadığı acı tecrübeler nedeniyle iletişim, test ve temas takibi için harekete geçirilebilecek toplum sağlığı ağlarında dünyanın çoğuna liderlik etmektedir (38). Bununla birlikte, test reaktiflerinin ve sarf malzemelerinin tedariklerindeki kısıtlılık, kapasitenin mobilizasyonunu zorlaştırmaktadır. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testi platformlarının üreticileri, üretimi yeterince hızlı bir şekilde artıramadığından Dünya Sağlık Örgütü onaylı hızlı tanı testi, PCR'ye daha hızlı ve daha ucuz bir alternatif sağlayabilir (4,39). Şu anda, yüksek özgüllük ve duyarlılığa sahip sadece birkaç hızlı immünoagnostik test mevcuttur ve onlar da pahalı olduğundan sadece yüksek gelirli ülkelere kullanılabilmektedir (4).

Afrika CDC'nin bir milyon test dağıtma planına ek olarak Nisan 2020'de Almanya'dan 100,000 test sağlayan yeni kurulmuş bir havuzlu satın alma platformuyla birlikte bile Birleşmiş Milletler tahminlerine göre tüm kıta için gerekecek on milyonlarca test sayısına ulaşma hedefinin çok gerisinde kalmaktadır (40). Sağlık yetkilileri, tedarik sürecinin

testlerin yüksek gelirli ülkelerde kullanılmak üzere satın alındığı için başarısız olduğunu bildirmiştir (41). Bununla birlikte personel sayısının talebi karşılayamaması ve numune sevk sistemleri gibi testi yavaşlatan birkaç faktör daha bulunmaktadır. Günlük ücretle çalışan işçilerin çalışma hayatına dönebilmeleri ve şiddet, yetersiz beslenme gibi yüksek risk altındaki öğrencilerin okullarına dönebilmeleri için testlerle kontrol edilen mücadele planlarına ihtiyaç vardır (4).

Yüz bin kişi başına 3-6 yoğun bakım yatağı bulunan Çin'de Covid-19 salgını sırasında kapasitenin yetersiz olduğu gözlenmiştir (42). Bu durum, 19 milyon kişi için 25 kadar yoğun bakım yatağının bulunduğu (100,000 kişi başına 0-1 yatak) Malavi ve çoğu şehrinde işlevsel ventilatör bulunmadığı bildirilen Kenya gibi Afrika ülkeleri için endişe uyandırmaktadır (43,44). Afrika'da nüfusun genç olması bir avantaj olarak değerlendirilse de bölgedeki yetersiz beslenme, yüksek HIV ve tüberküloz prevalansının yoğun bakım ihtiyacını artırabileceği unutulmamalıdır. İtalya'nın Veneto bölgesinde; evde bakım uygulamaları, yaygın testler ve erken tanı ile yürütülen mücadele sayesinde Lombardiya'da bildirilenden dört kat daha düşük bir mortalite oranı yakalanmıştır (45). Bu şekilde evde bakım temelli bir yaklaşım, Batı Afrika Ebola salgınındaki mücadeleyi temel alan Afrika ülkeleri için bir model olabilir (46).

Covid-19 hakkında halkı düzenli olarak bilgilendirmek ve bu bilgilerin güvenilir kaynaklardan alınması hayati önem taşımaktadır. Afrika'da HIV ve Ebola salgınları, medya yoluyla doğru olmayan söylentilerin yayılmasının panik ve ayrımcılığa, hastaların damgalanmasına ve enfeksiyon korunma ve kontrol önlemleri üzerinde şüphe oluşmasına yol açtığını ispatlamıştır (21,32).

Sosyal medya hızlı bir şekilde halkı hem pozitif hem de negatif yönde etkileyebilmektedir. Covid-19 pandemisinde tedarik zincirinin bozulması ve medikal ekipman stoklarının tükenmesi, popüler basında manşet olmuş ve sosyal medyada da gündeme gelmiştir. Düşük ve orta gelirli ülkelerde tüberküloz yönetimi örneğinde panik durum ve kişisel koruyucu ekipmanların irrasyonel kullanımının N95 maskelerde yetersizliğe neden olduğu görülmüş olup bu durum muhtemelen çoklu ilaç direnci ve aşırı ilaç

direncinde yıkıcı etkilere neden olacaktır. Bu örnek üzerinden değerlendirildiğinde sosyal medyanın hükümetlerle iş birliği yaparak tutarlı, basit ve açık mesajlarla Covid-19'a spesifik önlemlerin alınmasını desteklemesi gerektiği sonucuna ulaşılmaktadır. Kültürel açıdan uygun mesajlar, hükümetlerin tedbirlerine duyulan güveni büyük ölçüde artırmıştır (21).

İçerisinde bulunulan pandemi sürecinde, dünya ülkeleri kendi durumlarını düzeltmek için çaba gösteriyor olsalar da, Afrika için de somut adımlar atılmalıdır. Bu adımlar, koronavirüs test kitleri, kişisel koruyucu ekipman, ventilatörler ve diğer yaşam destek ekipmanlarının bağışlarını içerebilir veya en azından Afrika ülkelerinin bu ürünler için piyasa fiyatlarından fiyatlandırılmaması sağlanabilir. Korunmasız nüfusların, özellikle yoksulların ve kayıt dışı ekonomiye geçimlerini sağlayan kişilerin, insanların hareketinin kısıtlandığı bu dönemde desteklenmesi gerekecektir. Son olarak, kaynakların ve dikkatin; kıtada eş zamanlı olarak devam eden HIV, tüberküloz ve sıtma gibi diğer bulaşıcı hastalıklar ile ilgili tehditlerden ayrılmaması kritik öneme sahiptir (11).

Pandemide Etik ve İnsan Hakları

Siyasi liderlerin, kısıtlı kaynakların tüm dünyaya etik açıdan adil bir şekilde paylaşılmasını güvence altına alması etik bir zorunluluktur. Uluslararası forumların birçoğunun ortak bir karara varmada zorlandığı bu acil durum, diplomatik süreçlerin işletilmesini zorunlu hale getirmiştir. Gelişmiş ekonomiye sahip ülkeler, alınan kararlarda küresel halk sağlığını göz önünde bulundurarak diğer ülkeleri ihmal etmemelidirler. Covid-19 tanısına ve tedavisine yönelik klinik çalışmaları hızlandırmada, Afrika Birliği ile Dünya Sağlık Örgütü'nün ortaklık yapması, sağlık sistemi yeterli olmayan ülkelere destek sağlanarak halk sağlığının güvenceye alınması yönünde atılan önemli bir adımdır (47-49).

Dünya Sağlık Örgütü kılavuzlar, toplantılar ve koordine programlarla Afrika'ya kritik bir destek sağlamaktadır. Afrika ülkelerinde bölgesel tedarikin bir araya getirilmesi gerekmektedir. Bunu yaparken eşitliğin sağlanması için popülasyon büyüklüğü ve riskiyle sağlık çalışanlarının önceliğinin dikkate

alınması, ülkelerin gerektiğinde kaynakların bitmesinden korkmadan kullanabilmesinin sağlanması gerekmektedir. Afrika ülkeleri yerel sermayelerini ve 9 Nisan 2020'de Covid-19 için fon toplamaya başlayan Küresel Fon (*Global Fund*) gibi haftalar içinde dışarıdan gelen sermayeleri mevcut mekanizmalar aracılığıyla dağıtabilir. Yeni geliştirilen ürünlere ulaşım ve adil fiyatlandırma Dünya Sağlık Örgütü ve ulusal hükümetler arasında koordineli bir şekilde güvenceye alınmalıdır. Karşılıklı ciddi çabalar, bölgesel üretimdeki gecikmenin ve dış ekipmana bağlılığın üstesinden gelebilir (4).

Güney Afrika, Kenya, Zimbabwe ve Fas; üniversiteleri dönüştürerek ve sağlık dışı endüstrilerin kişisel koruyucu ekipman geliştirmesini sağlayarak bölgesel üretimi artırmaya başlamıştır. Senegal, Dakar'da Pasteur Enstitüsü ortaklığıyla hızlı, ekonomik bir test prototipi geliştirilmiştir (50).

Bütün bunlar göstermektedir ki hükümetler kendi ülkelerindeki üretimi teşvik edebilmektedir. Fakat uluslararası işbirliğinde finanslandırma ve teknoloji transferinin ülkeler ve üreticiler arasındaki ortaklığı sağlayarak güvenliğin temin edilmesi, özellikle dar ve orta gelirli ülkeler için büyük önem arz etmektedir. Sonuç olarak, 2020 yılında geline bu noktada geçmişteki hatalardan ders çıkararak, Afrika kıtasındaki yaşam güvenliğini eşit derecede güvenceye alacak kararlar alınmalıdır. Unutulmalıdır ki her insanın hayatı eşit derecede değerlidir (4).

Sonuç olarak; yüksek gelirli ülkelerin dahi tedarik zincirinde ve medikal ekipman stoklarında sorun yaşadığı bu pandemi sürecinde kıta ülkelerinin ekonomik yönden de yardıma ihtiyaç duyduğu açıktır. Dünya Sağlık Örgütü, Afrika Birliği ile Afrika CDC gibi kuruluşların verimli iş birlikleri ve örgütlenmeleri, hükümetlerin sağlık otoriteleriyle ortak ve hızlı bir şekilde karar almaları, medyanın halkı bilinçlendirme noktasında doğru kullanımı, halkın fiziksel mesafe ve sık el yıkama kurallarına uyması, koronavirüs test kitleri, kişisel koruyucu ekipman, maske, ventilatör ve diğer yaşam destek ekipmanlarının sağlanması ve/veya bağışlanması Afrikada Covid-19'dan mümkün olduğunca az sayıda insanın etkilenmesinin sağlanmasında kritik öneme sahiptir.

Etik Kurul Beyanı: Bu çalışma için etik kurul onayı gerekmemektedir.

Finansal Kaynak: Bu makale ile ilgili herhangi bir finansal kaynaktan yararlanılmamıştır.

Çıkar Çatışması: Bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Nkengasong JN, Mankoula W. Looming threat of COVID-19 infection in Africa: act collectively, and fast. *Lancet*. 2020;395(10227):841-2. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30464-5.
2. Paintsil E. COVID-19 threatens health systems in sub-Saharan Africa: the eye of the crocodile. *J Clin Invest*. 2020;138493. doi: 10.1172/JCI138493.
3. Africa CDC: Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). (2020). *Latest updates on the COVID-19 crisis from Africa CDC*. Accessed: 4 May 2020. <https://africacdc.org/covid-19/>.
4. Kavanagh MM, Erondu NA, Tomori O, Dzau VJ, Okiro EA, Maleche A, et al. Access to lifesaving medical resources for African countries: COVID-19 testing and response, ethics, and politics. *Lancet*. 2020;S0140-6736(20)31093-X. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31093-X.
5. Martinez-Alvarez M, Jarde A, Usuf E, Brotherton H, Bittaye M, Samateh AL, et al. COVID-19 pandemic in west Africa. *Lancet Glob Health*. 2020;8(5):e631-2. doi:10.1016/S2214-109X(20)30123-6.
6. Quaresima V, Naldini MM, Cirillo DM. The prospects for the SARS -CoV-2 pandemic in Africa. *EMBO Mol Med*. 2020;e12488. doi:10.15252/emmm.202012488.
7. Haider N, Yavlinsky A, Simons D, Osman AY, Ntoumi F, Zumla A, et al. Passengers' destinations from China: low risk of Novel Coronavirus (2019-nCoV) transmission into Africa and South America. *Epidemiol Infect*. 2020;148:e41. doi: 10.1017/S0950268820000424.
8. World Health Organization. (2020). *COVID-19 situation update for WHO African Region 19 May 2020*. Accessed: 20 May 2020. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332150/SITREP_COVID-19_WHOAFRO_20200520-eng.pdf.
9. BMJ Newsroom. (2020). *Nearly quarter of a billion people in Africa will catch coronavirus and up to 190,000 could die*. Accessed: 16 May 2020. <https://www.bmj.com/company/newsroom/nearly-quarter-of-a-billion-people-in-africa-will-catch-coronavirus-and-up-to-190000-could-die/>.
10. Lewnard JA, Lo NC. Scientific and ethical basis for social-distancing interventions against COVID-19. *Lancet Infect Dis*. 2020. doi:10.1016/S1473-3099(20)30190-0.
11. El-Sadr WM, Justman J. Africa in the path of Covid-19. *N Engl J Med*. 2020. doi: 10.1056/NEJMp2008193.
12. Ghana Statistical Services. (2015). *Demographic and health survey 2014*. Accessed: 17 May 2020. <http://www2.statsghana.gov.gh/docfiles/publications/2014%20GDHS%20%20Report.pdf>.
13. Mo Ibrahim Foundation. (2020). *Covid-19 in Africa: A call for coordinated governance, improved health structures and better data*. Accessed: 25 April 2020. <https://mo.ibrahim.foundation/sites/default/files/2020-04/2020-COVID-19-in-Africa.pdf>.
14. Nachege JB, Seydi M, Zumla A. The late arrival of COVID-19 in Africa - Mitigating pan-continental spread. *Clin Infect Dis*. 2020;ciaa353. doi: 10.1093/cid/ciaa353.
15. United Nations. (2019). *World population ageing 2019 highlights*. Accessed: 24 May 2020. <https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WorldPopulationAgeing2019-Highlights.pdf>.
16. International Diabetes Federation. (2019). *Diabetes atlas 9th edition*. Accessed: 7 May 2020. <https://www.diabetesatlas.org/en/>.
17. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005;365(9455):217-23. doi: 10.1016/S0140-6736(05)17741-1.
18. World Health Organization. (2018). *Atlas of African health statistics 2018*. Accessed: 24 May 2020. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311460/9789290234135-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
19. Chopera D, Müller E. (2020). *Can Africa withstand COVID-19?* Accessed: 9 April 2020. <https://www.project-syndicate.org/commentary/africa-covid19-advantages-disadvantages-by-denis-chopera-2020-03-2020-03>.
20. Drysdale C, Stewart S. (2020). *WHO urges countries to move quickly to save lives from malaria in sub-Saharan Africa*. Accessed: 6 May 2020. <https://www.who.int/news-room/detail/23-04-2020-who-urges-countries-to-move-quickly-to-save-lives-from-malaria-in-sub-saharan-africa>.
21. Hopman J, Allegranzi B, Mehtar S. Managing COVID-19 in low- and middle-income countries. *JAMA*. 2020. doi: 10.1001/jama.2020.4169.
22. Mwisongo A, Nabyonga-Orem J. Global health initiatives in Africa - governance, priorities, harmonisation and alignment. *BMC Health Serv Res*. 2016;16(Suppl 4):212.

- doi: 10.1186/s12913-016-1448-9.
23. The World Bank. (2018). *GDP per capita (current US\$)*. Accessed: 7 May 2020. https://data.worldbank.org/indicator/NY.GDP.PCAP.CD?most_recent_value_desc=false.
 24. World Health Organization. (2020). *e-SPAR public*. Accessed: 10 May 2020. <https://extranet.who.int/e-spar>.
 25. World Health Organization. (2020). *Global health observatory repository*. Accessed: 7 May 2020. <https://www.who.int/data/gho>.
 26. World Health Organization. (2020). *Global health expenditure database*. Accessed: 7 May 2020. <https://apps.who.int/nha/database/>.
 27. World Health Organization. (2015). *Key facts from JMP 2015 report*. Accessed: 15 May 2020. https://www.who.int/water_sanitation_health/publications/JMP-2015-keyfacts-en-rev.pdf.
 28. Afrika CDC, African Union Commission. (2020). *Africa joint continental strategy for COVID-19 outbreak*. Accessed: 2 May 2020. https://au.int/sites/default/files/documents/38264-doc-africa_joint_continental_strategy_for_covid-19_outbreak.pdf.
 29. Kapata N, Ihekweazu C, Ntoumi F, Raji T, Chanda-Kapata P, Mwaba P, et al. Is Africa prepared for tackling the COVID-19 (SARS-CoV-2) epidemic. Lessons from past outbreaks, ongoing pan-African public health efforts, and implications for the future. *Int J Infect Dis*. 2020;93:233-6. doi: 10.1016/j.ijid.2020.02.049.
 30. Wallace DJ, Angus DC, Seymour CW, Barnato AE, Kahn JM. Critical care bed growth in the United States: a comparison of regional and national trends. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191:410-6. doi: 10.1164/rccm.201409-1746OC.
 31. Nkengasong JN. Let Africa into the market for COVID-19 diagnostics. *Nature*. 2020;580(7805):565. doi: 10.1038/d41586-020-01265-0.
 32. Payne C. COVID-19 in Africa. *Nat Hum Behav*. 2020;4(5):436-437. doi: 10.1038/s41562-020-0870-5.
 33. Yunpeng J, Zhongren M, Maikel PP, Qiuwei P. Potential association between COVID-19 mortality and health-care resource availability. *Lancet Glob Health*. 2020. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30068-1.
 34. He X, Lau EHY, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med*. 2020. doi: 10.1038/s41591-020-0869-5.
 35. Nkengasong J. (2020). *Africa CDC leads continental response to COVID-19 outbreak in Africa: statement by the Director of Africa CDC*. Accessed: 10 April 2020. <https://africacdc.org/news-item/africa-cdc-leads-continental-response-to-covid-19-outbreak-in-africa-statement-by-the-director-of-africa-cdc/>.
 36. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. (2020). *COVID-19 case tracker*. Accessed: 25 April 2020. <https://coronavirus.jhu.edu/>.
 37. Worldometer. (2020). *COVID-19 virus pandemic*. 2020. Accessed: 2 April 2020. <https://www.worldometers.info/coronavirus/#countries>.
 38. Wiah SO, Subah M, Varpilah B, Waters A, Ly J, Ballard M, et al. (2020). *Prevent, detect, respond: how community health workers can help in the fight against covid-19*. Accessed: 13 April 2020. <https://blogs.bmj.com/bmj/2020/03/27/prevent-detect-respond-how-community-health-workers-can-help-fight-covid-19/>.
 39. World Health Organization. (2020). *Advice on the use of point-of-care immunodiagnostic tests for COVID-19*. Accessed: 13 April 2020. <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/advice-on-the-use-of-point-of-care-immunodiagnostic-tests-for-covid-19>.
 40. ET Healthworld. (2020). *Africa dangerously behind in global race for virus gear*. 2020. Accessed: 26 May 2020. <https://health.economictimes.indiatimes.com/news/industry/africa-dangerously-behind-in-global-race-for-virus-gear/75352237>.
 41. Muronzi C. (2020). *In Zimbabwe, lack of tests sparks fear COVID-19 goes undetected*. Accessed: 10 April 2020. <https://www.aljazeera.com/news/2020/04/zimbabwe-lack-tests-sparks-fear-covid-19-undetected-200409173206798>.
 42. Phua J, Faruq MO, Kulkarni AP, Redjeki IS, Detleuxay K, Mendsaikhan N, et al. Critical care bed capacity in Asian countries and regions. *Crit Care Med*. 2020;48:654-62. doi: 10.1097/CCM.0000000000004222.
 43. Manda-Taylor L, Mndolo S, Baker T. Critical care in Malawi: The ethics of beneficence and justice. *Malawi Med J*. 2017;29(3):268-271. doi: 10.4314/mmj.v29i3.8.
 44. Mukami P. (2020). *COVID-19 in Kenya: Resources Available – Kenya Counties*. Accessed: 13 April 2020. <https://www.theelephant.info/data-stories/2020/04/11/covid-19-in-kenya-resources-available-kenya-counties/>.
 45. Johnson M. (2020). *Fewer deaths in Veneto offer clues for fight against virus*. Accessed: 10 April 2020. <https://www.ft.com/content/9c75d47f-49ee-4613-add1-a692b97d95d3>.
 46. Abramowitz S, McLean KE, McKune SL, Bardosh KL, Fallah M, Monger J, et al. Community-centered responses to Ebola in urban Liberia: The view from below. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9(4):e0003706. doi: 10.1371/journal.pntd.0003706.

47. World Health Organization. (2020). *Global leaders unite to ensure everyone everywhere can access new vaccines, tests and treatments for COVID-19*. Accessed: 26 April 2020. <https://www.who.int/news-room/detail/24-04-2020-global-leaders-unite-to-ensure-everyone-everywhere-can-access-new-vaccines-tests-and-treatments-for-covid-19>.
48. Yamey G, Schäferhoff M, Hatchett R, Pate M, Zhao F, McDade KK. Ensuring global access to COVID-19 vaccines. *Lancet*. 2020. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30763-7.
49. Maiga D. *African regulatory agencies, ethics committees to expedite COVID-19 clinical trial reviews*. Accessed: 9 May 2020. <https://www.afro.who.int/news/african-regulatory-agencies-ethics-committees-expedite-covid-19-clinical-trial-reviews>.
50. Rosman R. (2020). *Senegal: 10-minute coronavirus test may be on its way - for \$1*. Accessed: 9 May 2020. https://www.aljazeera.com/news/2020/03/%20senegal-10-minute-coronavirus-test-1-200327053901231.html?utm_source=website&utm_medium=article_page&utm_campaign=read_%20more_links.

COVID-19 Salgını Sırasında Ağız ve Diş Sağlığı Uygulamaları

Oral and Dental Health Practice During the COVID-19 Pandemic

Öz

SARS-CoV-2 virüsünün neden olduğu COVID-19 hastalığı, dünya genelinde büyük bir halk sağlığı sorunu haline geldi. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), yeni koronavirüs salgınına önce "uluslararası endişe veren bir halk sağlığı acil durumu" ardından "pandemi" olarak ilan etti. SARS-CoV-2, hedef hücrelere girişte SARS-CoV ile aynı reseptörleri (ACE2) kullanmakla birlikte daha yüksek bağlanma afinitesine sahiptir. İnsan vücuduna girdikten sonra SARS-CoV-2, etkilenen hastaların tükürük ve nazofaringeal salgılarında bol miktarda bulunur. Bu nedenle yayılımının genellikle damlacık ve aerosol solunumu/ teması ile olduğu düşünülmektedir. COVID-19'un insandan insana doğrudan veya dolaylı bulaşma yolları değerlendirildiğinde, dental ortamlardaki hastalık bulaşma ve çapraz enfeksiyon riski yüksektir. COVID-19 olgu serilerinden edinilen verilere göre; hastalığın ateş, kuru öksürük, yorgunluk gibi tipik semptomlarından önce tat ve koku kaybı gibi erken semptomları olabilmektedir. SARS-CoV-2 virüsünün ilk giriş yerinin üst solunum yolu mukozası olması, diş hekimlerinin COVID-19'un erken teşhisinde ve bulaşmasını önlemede büyük role sahip olduğuna işaret etmektedir. Bu makale, uluslararası sağlık otoritelerinin yönergelerine uygun olarak COVID-19 salgını döneminde diş hekimliği uygulamalarına, ağız, diş ve çene cerrahisi operasyonlarına yönelik enfeksiyon kontrolü ve hasta yönetimine dair kapsamlı bir protokol sunmaktadır.

Anahtar Sözcükler: COVID-19; SARS-CoV-2; pandemi; enfeksiyon kontrolü; kişisel koruyucu donanım

Abstract

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) has become a major public health problem worldwide. The World Health Organization has first declared the new coronavirus epidemic as a "public health emergency of international concern" and afterwards a "pandemic". SARS-CoV-2 enters cells through ACE2, the same host cell receptor, but has a higher binding affinity compared to SARS-CoV. Once entering the mucosal epithelial cells, SARS-CoV-2 becomes abundant in the saliva and nasopharyngeal secretions of affected patients. Therefore, the spread is generally thought to be due to droplet and aerosol exposure. When direct and indirect ways of transmission of COVID-19 from human to human are evaluated, the risk of disease transmission and cross infection in dental environments is considerably high. According to the data obtained from COVID-19 case series; the disease may have early symptoms such as loss of taste, loss of smell and dry mouth before typical symptoms of fever, dry cough, and fatigue. This supports the hypothesis that the first port of entry of the SARS-CoV-2 virus is the upper respiratory mucosa. Dentists therefore play a vital role in the early diagnosis and preventing transmission of COVID-19. This article aims to provide a comprehensive protocol regarding infection control and patient management for dentistry practices and oral and maxillofacial surgery operations during the COVID-19 pandemic, in accordance with the guidelines of international health institutions.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2; pandemics; infection control; personal protective equipment

Zeynep Afra Akbıyık Az¹,
Gülsüm Ak¹

¹ İstanbul Üniversitesi, Diş Hekimliği
Fakültesi, İstanbul, Türkiye

Geliş/Received : 22.05.2020
Kabul/Accepted : 30.05.2020

DOI: 10.21673/anadoluklin.741519

Yazışma yazarı/Corresponding author
Zeynep Afra Akbıyık Az

Şehremini Mah. İskender Bostanı Sok. No:1
Daire: 5 Çapa, Fatih, İstanbul, Türkiye
E-posta: zaakbiyikaz@istanbul.edu.tr

ORCID

Z. Afra Akbıyık Az: 0000-0003-3606-0710
Gülsüm Ak: 0000-0002-3339-1568

GİRİŞ

2019 yılının Aralık ayında Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan kentinde atipik, etiyojisi bilinmeyen ve hızlı yayılan pnömoni vakaları görüldü. 8 Ocak 2020'de Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi tarafından atipik pnömoniyeye neden olan etkenin yeni bir koronavirüs türü olduğu belirtildi (1). Koronavirüsün neden olduğu bu hastalık hızla yayılarak, sadece Çin için değil, dünyadaki ülkeler için de büyük bir halk sağlığı sorunu haline geldi. Dünya Sağlık Örgütü Uluslararası Sağlık Düzenlemeleri Acil Durum Komitesi, 30 Ocak 2020'de salgını "uluslararası endişe veren bir halk sağlığı acil durumu" ilan etti (2,3). Yeni viral pnömoni 11 Şubat 2020'de "Koronavirüs Hastalığı (COVID-19 ya da 2019-nCoV)" olarak adlandırılırken; hastalığa yol açan yeni tip koronavirüs ise Uluslararası Virüslerin Taksonomisi Komitesi'nin Coronaviridae Çalışma Grubu (ICTV-CSG) tarafından "Ciddi Akut Solunum Sendromu Koronavirüs 2 (SARSCoV-2)" olarak adlandırıldı (4,5).

Bu makalede, COVID-19'un ağız ve diş sağlığı üzerindeki etkisine dair mevcut veriler ele alınarak, uluslararası sağlık otoriteleri tarafından oluşturulan yönergeler doğrultusunda diş hekimlerine ve ağız, diş ve çene cerrahlarına yönelik enfeksiyon kontrol stratejileri ve hasta yönetimi ilkelerini içeren kapsamlı bir protokol sunulması amaçlanmıştır.

KORONAVİRÜSLER

Koronavirüsler, Coronaviridae ailesi içinde yer alan zoonotik, zarflı ve tek sarmallı RNA virüsleridir. Hayvanlardan bulaşarak insanlarda yaygın olarak görülen; solunum yolu hastalıklarına, enterik, hepatik ve nörolojik hastalıklara neden olabilirler (6,7). Yeni bir koronavirüs türü olan SARS-CoV-2, Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan şehrinde epidemiyolojik olarak deniz ürünleri satan bir pazara bağlı, nedeni bilinmeyen pnömoni hasta kümeleri ile ortaya çıkmıştır. Dünya üzerinde hızla yayılan ve fatal pnömoniyeye neden olan SARS-CoV-2, ciddi respiratuar hastalıklara sebep olan SARS-CoV ve Orta Doğu respiratuar sendrom koronavirüs nedeni MERS-CoV ile aynı beta-koronavirüs ailesi içinde

yer almaktadır. Yapılan araştırmalara göre SARS-CoV-2 genetik olarak, SARS-CoV (yaklaşık %79) ve MERS-CoV (yaklaşık %50) virüslerine %80'den daha az benzerlik göstermektedir. SARS-CoV-2'nin diğer SARS-benzeri koronavirüslerle (SARS-CoV ve MERS-CoV) karşılaştırıldığında önemli farkı ise uzun bir dikensi (spike) proteine sahip olmasıdır (1,8). Spike protein, virüsün ACE2 reseptörüne bağlanmasına ve konakçı hücre membranını ile füzyonuna aracılık eder. Ayrıca bu protein, konak tropizmini ve virüsün yayılım kapasitesini belirlemek açısından önemlidir (1,9). SARS-CoV-2 spike proteini, tanımlanmış reseptör bağlanma alanı için spesifik olarak konakta reseptör anjiyotensin dönüştürücü enzim 2'yi (ACE2) tanır. SARS-CoV spike proteini reseptör bağlanma alanı ve konak reseptörü anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) arasındaki temel atomik etkileşimler hem türler arası hem de insandan insana geçişleri düzenler (10). Bu verilere göre yapılan çalışmalar, ACE2 reseptör ekspresyonu yapan hücrelerin SARS-CoV-2 enfeksiyonu açısından potansiyel yüksek riskli olarak kabul edilmesi gerektiğini göstermektedir (11).

Vücutta akciğerin tip II alveoler hücrelerinde, özofagus çok katlı epitel hücrelerinde, kolondan emici enterositlerde, böbrek proksimal tübül hücreleri ve mesane ürotelyal hücrelerinde yüksek ACE2 ekspresyonu görülmektedir. Bu çalışmalar oral kavitedeki epitel hücrelerinin (dil, bukkal mukoza, dişeti ve tükürük bezi kanalları) de yüksek düzeyde ACE2 ekspresyonu yaptığını göstermiştir (11). Bu bulgular oral kavite mukozasının SARS-CoV-2 enfeksiyonunun yayılımı açısından potansiyel bir risk yolu olabileceğini göstermiştir (8,12).

KLİNİK BULGULAR

COVID-19 hastalarının çoğu hafif semptomlar, kendiliğinden iyileşme ve iyi prognoz gösterirken; bazı hastalarda şiddetli pnömoni, akut solunum sıkıntısı sendromu, organ yetmezliği gibi ölüme sebep olan komplikasyonlar gelişmektedir (13). SARS-CoV-2 ile enfekte olan kişilerde en sık bildirilen semptomlar ateş (%98), kuru öksürük (%76), halsizlik (%70), nefes darlığı (%55) ve yorgunluktur (%44) (6,13). Çalışmalar ileri yaşlı erkek bireylerde

COVID-19 enfeksiyonuna yakalanma olasılığının daha yüksek olduğunu göstermektedir (14). Genel olarak ileri yaş ve altta yatan komorbiditelerin varlığı daha kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (15). Kardiyovasküler, serebrovasküler, endokrin, sindirim ve solunum yolu hastalığı gibi kronik sistemik hastalığa sahip ve immun sistemi zayıf olan bireylerde klinik tablo ağırlaşmakta ve mortalite oranı artmaktadır (13).

COVID-19'un Ağız Sağlığına Etkileri

COVID-19 hastalarında tat kaybı ve koku kaybı bildirilmiştir. Wuhan'da SARS-CoV-2 ile enfekte olan 108 hastanın kesitsel bir araştırmasında, hastaların %46'sı hastalığın semptomlarından biri olarak ağız kuruluğunu; yaklaşık %50 si ise tat bozukluğu ve tat kaybı yaşadığını bildirmiştir (16,17). King's College London'da geliştirilen COVID Belirti İzleyici uygulaması kullanılarak yapılan bir diğer çalışmada da tat ve koku kaybının COVID-19 hastaları için önemli bir semptom olduğu sonucuna ulaşılmıştır. (18).

Hastanın kendisi tarafından bildirilen tat ve koku kaybı semptomları, pozitif COVID-19 teşhisini öngörmede hastanın kendisi tarafından bildirilen ateşten çok daha güçlüdür (17). Ateş, öksürük gibi semptomlar ortaya çıkmadan önce COVID-19'un erken bir semptomu olarak tat kaybının görülmesi; ağız boşluğunun, özellikle de dil mukozasının SARS-CoV-2'nin ilk enfeksiyon yeri olabileceği hipotezini desteklemektedir (12).

Ancak COVID-19'un oral semptomlarının mekanizması ve klinik seyri ile ilgili bilgiler henüz net ve yeterli değildir. Diş hekimleri ve klinik araştırmacılar, COVID-19 tanılı hastalarda sıvı kaybı ile ilişkili olmayan ağız kuruluğu ve tat kaybının sıklık ve olası mekanizmalarını belirleyerek hastalığın erken teşhisinde ve tanısında daha aktif bir rol oynayabilir.

COVID-19'UN POTANSİYEL BULAŞMA YOLLARI

7 Mayıs 2020 tarihli DSÖ verilerine göre dünya genelinde toplam 210 bölgede 3,5 milyondan fazla tanı konulmuş COVID-19 vakası ve 250.000'den fazla ölüm bildirilmiştir (19). Hızla artan vaka sayısı ve insandan insana bulaşın kanıtları, SARS-CoV-2

virüsünün SARS-CoV ve MERS-CoV'dan daha hızlı yayıldığını göstermektedir (20,21). COVID-19'lu birçok hastada özellikle hastalığın erken evrelerinde hafif semptomlar izlenmekte veya hiçbir semptom ile karşılaşmamaktadır. Çalışmalar, hastalığın ilk haftasında semptomların genellikle hafif olduğunu belirtirken, aynı dönemde viral yükün en yüksek olduğunu göstermektedir (22).

SARS-CoV-2'nin insandan insana bulaşma yolları arasında en sık solunum damlacıkları inhalasyonu (öksürük, hapşırma) ile doğrudan bulaşma ve fomitlerle temas yoluyla dolaylı bulaşma (oral, nazal ve göz mukoza zarlarıyla temas) bulunmaktadır (8,12). Başlıca bulaşma kaynağı semptomatik COVID-19 hastaları olmasına rağmen, son gözlemler asemptomatik hastaların ve inkübasyon dönemindeki hastaların da SARS-CoV-2 taşıyıcıları olduğunu göstermektedir (23,24). SARS-CoV-2 ile enfekte kişiler için inkübasyon süresinin ortalama 1-14 gün olduğu bildirilmekle birlikte bulaştıktan 24 gün sonra hastalık gelişen olan olgular da bildirilmiştir (8,25). Özellikle, Almanya'dan bildirilen bir SARS-CoV-2 olgusu, virüsün asemptomatik kişilerle temas yoluyla da bulaşabileceğini göstermektedir (23). Böylece asemptomatik enfekte bireylerin virüsü yayabileceği doğrulanmıştır. Asemptomatik ve presemptomatik hastalar, SARS-CoV-2 enfeksiyonu yayılımının ana kaynaklarından biridir (12).

Yakın tarihli bir epidemiyolojik çalışma, COVID-19'lu hastaların yaklaşık %17'sinin asemptomatik seyrettiğini ve asemptomatik hastalardan (%4,1) bulaşma oranının semptomatik hastalardan bulaşma oranına (%6,3) istatistiksel olarak benzer olduğunu göstermiştir (12).

DİŞ HEKİMLİĞİ UYGULAMALARINDA COVID-19 BULAŞMA YOLLARI

DeneySEL bir laboratuvar çalışmasında SARS-CoV-2 virüsünün havada yüzen aerosollerde 3 saate kadar, çeşitli cansız yüzeylerde ise daha uzun süreli (birkaç güne kadar) yaşayabildiği ve bulaşıcı olabildiği bildirilmiştir (26). Virüs kültürü yöntemi kullanılarak yapılan başka bir çalışmada, SARS-CoV-2 ile enfekte bireylerin tükürüğünde canlı virüslerin bulunduğu gösterilmiştir (27). Bu veriler, virüsün

Tablo1. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (ECDC) kılavuzundan derlenen sağlık çalışanları için önerilen kişisel koruyucu donanım (KKD) (31,32)

	Alan	Prosedür	Kişisel Koruyucu Donanım (KKD)
Birincil Koruma	Bekleme salonu Asansör Tuvalet	Hastalarla temas yok	Cerrahi maske Bone Önlük /İş üniforması Koruyucu gözlük Eldiven
	Triaj/Muayene Odası	Muayene	Cerrahi maske Bone Önlük Koruyucu gözlük Yüz siperliği Eldiven
İkincil Koruma	Dental Klinik	Aerosol üretmeyen işlem	Cerrahi maske Cerrahi bone Tek kullanımlık önlük Koruyucu gözlük Yüz siperliği Eldiven
	Dental Klinik	Aerosol üreten işlem	N95/ FFP2 solunum maskesi Cerrahi bone Tek kullanımlık koruyucu giysi Koruyucu gözlük Yüz siperliği Tek kullanımlık lateks eldiven
Üçüncül Koruma	Ameliyathane (negatif basınçlı)		N99/ FFP3 solunum maskesi Tek kullanımlık steril bone Tek kullanımlık koruyucu önlük Sıvı geçirmeyen steril önlük Koruyucu gözlük Yüz siperliği Steril eldiven

doğrudan veya dolaylı olarak tükürük yoluyla bulaşabileceğini göstermektedir.

SARS-CoV-2'nin bulaşma yolları ve diş hekimlerinin çalışma prensipleri göz önüne alındığında, dental işlemler sırasında oluşan damlacık ve aerosoller nedeniyle diş hekimleri, hastalar ve yardımcı personel COVID-19 enfeksiyonu açısından yüksek risk altındadırlar.

Ağız ve diş sağlığı kliniklerinde, dental işlemler sırasında, diş hekimleri ve yardımcı personel hastalarla yüz yüze yakın temas içinde olmaktadır. Dental işlemler sırasında çok sayıda virüsle kontamine olmuş damlacık ve aerosolün çevreye yayıldığı bilinmektedir. Bu işlemler sırasında keskin ve yüksek hızlı el aletlerinin veya ultrasonik aletlerin sık kullanımı nedeniyle kliniklerde aerosol üretimini

sıfıra indirmek neredeyse imkansızdır. Bu nedenle diş hekimleri sürekli olarak hastaların tükürük, kan, solunum yolu salgılarına ve diğer kontamine vücut sıvılarına maruz kalmaktadır (6). Dental kliniklerde SARS-CoV-2 enfeksiyonunun bulaşması dört farklı yolla olabilmektedir: (a) damlacıklar, kan, tükürük veya diğer hasta salgısı içeren solunum sekresyonlarına doğrudan maruz kalma, (b) kontamine yüzeylerle dolaylı temas, (c) havada asılı virüslerin solunması ve (d) öksürme ve konuşma yoluyla ortaya saçılan enfeksiyon içeren damlacıklar ve aerosollerle mukozal temas (nazal, oral ve konjonktival) (6).

COVID-19 salgını sırasında ağız diş sağlığı kliniklerine gelen hastaların ve personelin korunması, özellikle inkübasyon döneminde olan, enfekte olduğundan habersiz, asemptomatik veya presemptomatik

Tablo2. Sağlık Bakanlığı Koronavirüs Bilim Kurulu'nun belirlediği Diş Hekimliği Uygulamalarındaki Acil ve Zorunlu Hizmetler (38)

Acil ve Zorunlu Hizmetler
Pulpal inflamasyondan kaynaklanan şiddetli diş ağrısı
Perikoronitis veya üçüncü molar kaynaklı şiddetli ağrı
Postoperatif olarak gelişen osteitis veya alveolit
Lokalize ağrı ve şişmeye neden olan apse veya bakteriyel enfeksiyon
Ağrı veya yumuşak doku travmasına neden olan diş fraktürü
Travmaya bağlı diş avulsiyon/luksasyonu
Çene ve yüz bölgesi fraktürleri
Oral mukozanın akut ve ağrılı lezyonları/ülserasyonları
Hayati tehdit edici ya da kontrolsüz kanamalar
Hastanın havayolu açıklığını tehdit eden intraoral/ekstraoral enfeksiyonlar
Radyoterapi ve kemoterapi alması planlanan ya da almakta olan ve organ nakli planlanan hastaların tedavileri
Medikal sorunları için dental konsültasyon istenilen hastalar
Dikiş alınması
Geçici restorasyon kaybı/kırıklarının ve hareketli protez kullanımına engel olan vurukların aerosol oluşturmayacak şekilde tedavi
Ortodontik tedavi görmekte olan hastaların braket ve tellerinin kırılması sonucunda yumuşak dokuda oluşan yaralanmaya bağlı olarak gelişen ağrı ve/ veya enfeksiyon
Yeni doğan dudak- damak yarıklı hastaların beslenme plağı uygulamaları
Çene eklemi luksasyonu
Biyopsi (Malignite şüphesi bulunan durumlarda)

tik hastaların varlığı nedeniyle oldukça zordur (12). Bu nedenle diş hekimleri, kliniğe gelen her hastanın potansiyel COVID-19 hastası olduğunu varsayarak, korunmak ve yayılımın önüne geçmek adına gerekli önlemleri alarak işlem yapmalıdır.

DİŞ HEKİMLİĞİ UYGULAMALARINDA ENFEKSİYON KONTROL PROTOKOLLERİ

Araştırmalara göre, günlük klinik çalışmalarda kullanılan standart koruyucu önlemler COVID-19'un yayılmasını önleyecek kadar etkili değildir (24). Diş hekimleri, COVID-19'un nasıl yayıldığını ve hastalığın bulaşmasını önlemek için işlemler sırasında hangi ekstra koruyucu önlemlerin alınması gerektiğini bilmelidir. Diş hekimleri, salgın döneminde daha sıkı kişisel koruma önlemleri almalı ve damlacık veya aerosol üretebilecek operasyonlardan olabildiğince kaçınmalı ve acil olmayan diş hekimliği uygulamalarını ertelenmelidir. Bu bölümde, aerosol

ve damlacıkların COVID-19 hastalığı için ana yayılım yollarından olduğunu göz önüne alarak, diş hekimlerinin özellikle takip etmesi gerektiğini düşündüğümüz enfeksiyon kontrol önlemlerini öneriyoruz.

El Hijyeni

COVID-19'un başlıca bulaşma yolu doğrudan veya dolaylı (el-mukoza teması ile) damlacık maruziyeti olduğundan, diş hekimliği uygulamaları öncesinde, sırasında ve sonrasında tam ve uygun şekilde el hijyeni uygulamak son derece önemlidir (8).

Çin Halk Cumhuriyeti Ulusal Sağlık Komisyonu'nun hazırladığı Sağlık Çalışanları için El Hijyeni Kılavuzunda diş hekimliği uygulamalarından önce iki kere, sonra ise üç kere 20'şer saniye boyunca el yıkamayı içeren bir el hijyeni uygulaması tavsiye edilmiştir (28). Bir hastayla temas etmeden önce, herhangi bir aseptik prosedür gerçekleştirilmeden önce; hastanın kan, tükürük, vücut sıvılarına

temastan ve bir hastaya dokunduktan sonra; bir hastanın çevresine veya kontamine olabilecek yüzeylere ve aletlere dokunduktan, eldivenleri çıkardıktan sonra eller yıkanmalı veya %70 alkol bazlı antiseptik ile el ovalaması uygulanmalıdır (29). Kişisel koruyucu donanım giymeden, değiştirme öncesinde, sırasında ve sonrasında; kontamine alandan ayrılmadan, tualete girmeden önce ve çıktıktan sonra ve ikamet yerine ulaştıktan sonra eller yıkanmalıdır. Diş hekimleri ve yardımcı personel kendi göz, ağız ve burunlarına dokunmamak için daha dikkatli olmalıdır.

Kişisel Koruyucu Donanım (KKD)

Damlacığın yanı sıra, aerosol maruziyetinin de COVID-19 bulaşında önemli olduğu bilinmektedir. Bu nedenle, ağız ve diş sağlığı gibi aerosol oluşturan işlemlerin yapıldığı sırada ilgili birimlerde bulunan tüm sağlık çalışanlarının standart önlemlere (el hijyeni, eldiven ve cerrahi maske kullanımı) ilaveten FFP2/FFP3 (N95/N99) filtreli maske, yüz/göz koruyucu (siperlik) ve koruyucu önlük (veya tulum) içeren kişisel koruyucu ekipman kullanması önerilmektedir. (12,24,30).

Dünya Sağlık Örgütü ve Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (ECDC), diş hekimleri için koruyucu önlemleri üç farklı risk düzeyine göre Tablo 1'deki gibi düzenlemiştir (31,32). Birincil koruma; klinik ortamlardaki personel için olan standart korumadır. Bunlar; tek kullanımlık cerrahi maske ve bone, önlük veya iş üniforması, koruyucu gözlük veya yüz siperliği ve tek kullanımlık lateks eldiven kullanımıdır. İkincil koruma; diş hekimleri için gelişmiş korumadır ve özellikle aerosol üreten işlemlerde uygulanmalıdır. Bunlar; koruyucu tıbbi partikül maske (N95 veya FFP2), tek kullanımlık cerrahi bone, koruyucu gözlük, yüz siperliği, tek kullanımlık izolasyon kıyafetleri ve tek kullanımlık lateks eldiven kullanımıdır. Üçüncül koruma; şüpheli veya doğrulanmış SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan hastalarda acil ağız, diş ve çene cerrahisi işlemleri yapılırken önerilen arttırılmış korumadır. SARS-CoV-2 enfekte kişiye dental tedavi yapılması beklenmese de böyle cerrahi işlem yapılmasını gerektiren acil bir durum söz konusu olduğunda özel koruyucu ekipman ve kıyafet gerekir. Bunlar; ikincil

korumadaki donanımlara ek olarak koruyucu tıbbi partikül maske (N99 veya FFP3), tek kullanımlık izolasyon kıyafeti ve ayakkabı kılıfı kullanımıdır. (8,33).

Önerilen koruma ve önleme tedbirleri, tedavi prosedürlerinin aerosol üretilen üretilmeyeceğine bağlı olarak değişmektedir. Aerosol üretmeyen diş hekimliği uygulamalarında cerrahi yüz maskeleleri ve temel klinik kişisel koruyucu donanım (göz koruması dahil) yeterli olmaktadır. Aerosol üreten işlemler için, partikül solunum maskesi (N95), yüz siperliği ve temel kişisel koruyucu donanım (göz koruması dahil) gerekmektedir (34).

Ağız Gargarası Uygulama

Diş hekimliği klinik uygulamalarından önce antimikrobiyal bir ağız gargarası kullanımının oral mikroorganizma sayısını önemli ölçüde azalttığı düşünülmektedir. Çin Halk Cumhuriyeti Ulusal Sağlık Komisyonu tarafından yayınlanan Yeni Koronavirüs Pnömoni Teşhisi ve Tedavisi Kılavuzu'nun 5. baskısında diş hekimliğinde antimikrobiyal etkili ağız gargarası olarak yaygın kullanılan klorheksidinin SARS-CoV-2 virüsüne karşı etkili olmadığı bildirilmiştir. SARS-CoV-2 oksidasyona duyarlı olduğundan, aerosol üreten dental işlemlerden önce 1 dakika boyunca %1 hidrojen peroksit veya %0,2 povidon iyot gibi oksidatif ajanlar içeren ağız gargaraları önerilmektedir. İyot alerjisi oluşabileceği düşünüldüğünde %1 hidrojen peroksit ile ağız gargarası yapılması daha güvenlidir. İşlem öncesi ağız gargarası yapmanın özellikle rubber-dam'ın kullanılmadığı durumlarda faydalı olacağı bildirilmiştir (8,24).

Radyografik Görüntüleme

İntraoral radyografik görüntüleme, hastanın öğürmesini, öksürmesini ve tükürük sekresyonunu tetikleyebilmektedir. Bu refleklere sebep olmamak için COVID-19 salgını döneminde, hastalarda ekstraoral görüntüleme yöntemlerinden panoramik radyografi ve konik ışınli bilgisayarlı tomografi kullanılması tercih edilmelidir (24,35).

Rubber-dam Kullanımı

Dental işlemlerde rubber-dam kullanımının, özellikle yüksek hızlı el aletleri ve ultrasonik cihazların

kullanıldığı işlemlerde oluşan tükürük damlacıkları ve kanla kontamine aerosollerin yayılımını, cerrahi alanın yaklaşık 1m çapında %70 oranında azalttığı bildirilmiştir (8). Rubber-dam uygulamasında aerosol yayılımının etkili bir şekilde önlemek için yüksek hacimli aspirasyon yapılmalıdır. Rubber-dam uygulanan dental işlemlerde diş hekimi ve yardımcı personelin beraber çalıştığı, dört eli teknik enfeksiyon kontrolü için faydalıdır (36).

Anti-retraksiyon Sistemli El Aletleri

Dental işlemler sırasında anti-retraksiyon sistemi bulunmayan yüksek hızlı el aletleri, sıvıları ve birikintileri aspire edebilir ve tekrar dışarı saçabilir. Bu da hava-su sistemlerinin kontaminasyon riskini arttırarak çapraz enfeksiyona neden olabilir. Bu nedenle, COVID-19 salgını döneminde anti-retraksiyon sistemi olmayan dental el aletleri kullanılmalıdır. Özel olarak tasarlanmış anti-retraksiyon sistemlerine sahip geri çekmeyi önleyici valfleri olan dental el aletleri, kontaminasyonu ve çapraz enfeksiyonu önlemek adına tavsiye edilir (8).

Klinik Dezenfeksiyonu ve Tıbbi Atık Yönetimi

Sağlık kurumları kamusal ortak alanlarda ve klinik ortamlarda katı ve etkili dezenfeksiyon önlemleri almalıdır. Dental işlemler sırasında klinikte minimum sayıda sağlık personeli ile çalışılmalı, aerosol oluşan her işlemten sonra klinik mutlaka havalandırılmalı, dezenfeksiyon işlemleri yapılmalıdır. Yerler Hepa filtreli elektrik süpürgesi ile çekilmeli, klinikte Hepa filtreli klimalar kullanılmalıdır. Her hastadan sonra diş hekimi ve yardımcı personel tüm tek kullanımlık kişisel koruyucu donanımını çıkararak, yenisini giymelidir. Bununla birlikte, virüs uzun bir süre, birkaç saat ile birkaç gün arasında yüzeylerde yaşayabilirliğini koruyabilir ancak 1 ila 5 dakika içinde birçok dezenfektan ile etkin bir şekilde inaktive edilebilir (12). Sağlık Bakanlığı COVID-19 Rehberi'nde hastanın tükürük ve kan gibi vücut sekresyonları ile kontamine olan yüzeylerin temizliğinde ve dezenfeksiyonunda sodyum hipoklorit (1:10 sulandırılmış standart çamaşır suyu); ekipmanların dış yüzeylerinde hidrojen peroksit (%0,5); zemin ve duvarlarda ise kuaterner amonyum bileşikleri kullanımını önermektedir (37). Her

hastadan sonra dental ünit, koltuk, tabla, kreşuar ve tetiyer başlığı sulandırılmış çamaşır suyu ile dezenfekte edilmelidir. Hastaların bekleme salonu, radyografik görüntüleme odası, asansör gibi ortak alanlara ve ortak kullanım alanlarındaki masa, sandalye, kapı kolları gibi eşyalara sık sık dezenfeksiyon uygulanmalıdır.

Tıbbi atıklar çift katlı tıbbi atık poşetinde muhafaza edilerek biriktirilmeden geçici depolama alanına nakledilmelidir. Şüpheli veya onaylanmış COVID-19 hastalarının tedavisi ile üretilen tıbbi atıklar bulaşıcı tıbbi atık olarak kabul edilir. Bulaşıcı tıbbi atık poşetleri, Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği'ne uygun olarak işaretlenmeli ve atılmalıdır (8).

COVID-19 PANDEMİ DÖNEMİNDE DİŞ HEKİMLİĞİNDE ACIL TEDAVİ UYGULAMALARI

T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü 17.03.2020 tarihli ve 14500235-403.99/00114959156 sayılı elektif işlemlerin ertelenmesi ve diğer alınacak tedbirler konulu yazısının 3. maddesinde diş hekimlerine sadece acil tedavileri yapmalarını ve acil olmayan dental işlemleri ertelemelerini önermiştir.

Sağlık Bakanlığının Koronavirüs Bilim Kurulu'nun COVID-19 salgını önlemleri kapsamında 21 Nisan 2020 tarihinde yayınladığı kararlara göre; COVID-19 pandemisi sırasında "Diş Hekimliği Uygulamalarındaki Acil ve Zorunlu Hizmetler" Tablo 2'deki şekilde sıralanmıştır (38).

Ağız ve diş sağlığı kliniklerinde, Sağlık Bakanlığından güncel bir açıklama yapıncaya kadar Tablo 2'de belirtilen işlemler dışında işlem yapılmamalıdır. Acil ve zorunlu tedaviler önceden belirlenmiş sabit ekipler tarafından en az iki vardiya şeklinde, izole alanlarda gerçekleştirilmelidir. Tüm ekiplerin günlük olarak ateş ve semptom takipleri de yapılmalıdır.

COVID-19 pandemi süresince, diş hekimleri her geçen gün SARS-CoV-2 ile ilgili bulaşma yolları, tedavi seçenekleri ve bu dönemdeki çalışma prensipleri gibi bilgileri güncellenen literatür ve kılavuzlardan takip etmelidir.

COVID-19 PANDEMİ DÖNEMİNDE AĞIZ, DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ UYGULAMALARI

Ağız, diş ve çene cerrahisinde ameliyatlar elektif ve acil (emergency) işlemler olmak üzere kategorize edilmektedir. COVID-19 pandemisi sırasında elektif cerrahi işlemler yapılmamalı veya ertelenmelidir. Ertelenmesi önerilen uygulamalar: Rutin klinik ve radyografik kontroller, preprotetik uygulamalar, dental implant, ortognatik cerrahi uygulamaları, dudak-damak yarığı operasyonları, dentofasiyal deformasyon ve estetik uygulamalardır. Ancak acil durum prosedürleri içeren vakalarda bu erteleme gerçekleştirilemez. Medikal tedaviye rağmen geçmeyen ağrı şikâyeti varlığında, hayati tehdit edici boyutta şiddetli kanama durumunda ve yutkunma veya nefes almayı sınırlandıran ciddi şişkinlik olduğunda acil durum endikasyonları ele alınmalı ve oral cerrahlar tarafından değerlendirilmelidir. Ayrıca derin baş ve boyun enfeksiyonları, açık veya parçalı kırığa neden olan travmatik yüz yaralanmaları ve malign neoplazmalar da acil cerrahi işlemler arasında yer almaktadır. Bu klinik tabloların yanı sıra acil müdahaleyi gerektiren diğer durumlar arasında oro-antral fistül onarımı, anormal dokulara biyopsi, kritik medikal tedavilerden önce fokal enfeksiyon taraması yapılması yer almaktadır. Kanser hastalarının da onkolojik tedavilerine başlanabilmesi için ağız içi tedavileri acil durum kapsamına girmektedir ve ertelenmemelidir.

Covid-19 pandemi döneminde ameliyathaneler, hastalar arasında çapraz enfeksiyon riskini en aza indirecek şekilde düzenlenmelidir. COVID-19 salgın döneminde, tüm cerrahi işlemlerin negatif basınçlı ameliyathanede, deneyimli bir ekip tarafından minimum sayıda personel eşliğinde gerçekleştirilmesi uygun görülmektedir. Ameliyathanedeki tüm personelin, aerosol üreten cerrahi operasyonlarda, kişisel koruyucu donanıma ek olarak yüksek koruma seviyesine sahip solunum maskeleri (N99/FFP3), yüz siperliği ve su geçirmez önlük kullanması gerekmektedir (39).

İngiltere Halk Sağlığı (PHE)'nin toplumda birçok asemptomatik birey olduğunu belirtmesiyle, İngiliz Oral ve Maksillofasiyal Cerrahlar Birliği (BAOMS), 4 Mayıs 2020 tarihinde güncellenen

“Maksillofasiyal ve Kulak, Burun ve Boğaz (KBB) Cerrahlarının Yeni COVID-19 KKD Rehberi” nde, hastalarda yapılacak herhangi bir muayene ve işlem öncesi tam kişisel koruyucu donanım giyilmesini gerektiğini belirtmiştir. Ayrıca güncellenen rehber, oral/nazal muayeneyi içermeyen baş ve boyun derisi lezyonlarının tedavisi gibi prosedürlerde standart kişisel koruyucu donanım rehberliğinin uygulanmasını önermektedir (40,41).

Ameliyat öncesi ve sonrası, SARS-CoV-2 virüsünün oksidasyona karşı duyarlı olduğu bilindiğinden, hastaya %1 hidrojen peroksit veya %0,2 povidon iyot ile ağız gargarası yaptırılması tavsiye edilmektedir (42). COVID-19 pandemi süresince ameliyatlarda komplike cerrahi tekniklerden kaçınılarak ameliyatın basitleştirilmesine yönelik prensipler tercih edilmeli ve operasyon süresini kısaltmak hedeflenmelidir (43).

Ameliyat sırasında işlemin ekstraoral yaklaşım ile yapılabilme alternatifi varsa, intraoral yaklaşım yerine tercih edilmelidir. Mukoza ve cilt insizyonlarında da monopolar koter yerine bistüri kullanılmaktadır. Mümkün olduğunca elektrikli koter kullanımından kaçınılmalı, yalnızca gerektiğinde kanamayı durdurmak için bipolar koter, en düşük güç ayarında ve duman tahliye sistemi eşliğinde kullanılmalıdır.

Özellikle aerosol üreten maksilla-mandibula kırıkları ve kemik cerrahisinde hedef, aşırı irrigasyondan kaçınmak, düşük hızlı motor ile çalışmak ve aerosol oluşumunu en aza indirmek olmalıdır (44). İşlemler sırasında oluşan aerosol miktarını azaltmak için internal yerine eksternal irrigasyon ve yüksek güçlü aspirasyon yapılmalıdır. Bu tür durumlarda, elektrikli testere yerine osteotom kullanması; vida yuvası açmak için drilleme yapmak yerine self-drill vidalar kullanılması tavsiye edilmektedir (31). İrrigasyon solüsyonu olarak steril, tek kullanımlık serum setleri; yara yüzeylerinin kapatılmasında da rezorbe olabilen dikiş materyalleri kullanılmalıdır.

Operasyon süresince, ameliyathaneye giriş-çıkış yapılmamalı, temizlik ve dezenfeksiyon işlemleri hasta ameliyathaneden ayrıldıktan yaklaşık 15 dakika sonra başlamalıdır. Operasyon sonucu oluşan tıbbi atıklar, tıbbi atık yönetmeliğine uygun olarak ameliyathaneden uzaklaştırılmalıdır (45).

SONUÇ

Ağız ve Diş Sağlığı Klinikleri, pandemik SARS-CoV-2 virüsünün bulaş zincirinin kırılmasında önemli bir role sahiptir. Diş hekimleri ve yardımcı personel, salgının yayılmasını önlemek adına hastalığın bulaşma yolları ve kişisel korunma önlemleri hakkında güncel bilgiye sahip olmalıdır. Bu güncel literatür derlemesinde, COVID-19 hastalığının yayılması açısından risk taşıyan dental kliniklerde sürecin yönetimi, güncel kılavuz ve genelgelerdeki önlemler kapsamında ele alınmıştır. Pandemi boyunca diş hekimleri, bilimsel rehberlerde yer alan acil sağlık hizmetleri dışında kalan elektif işlemleri ertelerek hastalığın yayılımının durdurulmasına katkıda bulunmaya devam etmelidir. Acil dental tedavilerde, diş hekimi ve yardımcı personelin el hijyeni, solunum hijyeni ve kişisel koruyucu ekipman kullanımına özen göstermesi son derece kritik öneme sahiptir. İşlemden önce ağız gargarası olarak klorheksidin yerine uygun derişimde hidrojen peroksit kullanılması SARS-CoV-2 yayılımını önleme açısından daha etkili olacaktır.

Pandemi süreci; damlacık ve solunum yolu ile yayılan enfeksiyonların erken tanınması ve önlenmesinde diş hekimlerinin, ağız ve diş sağlığı çalışanlarının önemini bir kez daha ortaya koymuştur. Halk sağlığı acil durumlarında hastalara daha iyi hizmet verilebilmesi, mücadelenin etkin şekilde yönetilmesi ve sağlık çalışanlarının salgından korunmasında diş hekimlerinin rolü tekrar değerlendirilmeli, ağız ve diş sağlığı hizmetlerini kapsayan stratejiler geliştirilmelidir.

Bu derlemede yer verilen tüm korunma önlemleri, COVID-19 enfeksiyonunun epidemiyolojik ve klinik özellikleri ile ilgili mevcut sınırlı bilgiler esas alınarak hazırlanmıştır. COVID-19 enfeksiyonuna karşı kitle bağışıklığının gelişmesi, yayılım hızı ve klinik seyri açısından mevsimsel üst solunum yolu enfeksiyonuna dönüşmesi halinde önerilerin güncellenmesi gerekecektir.

Çıkar Çatışması: Yazarlar, çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

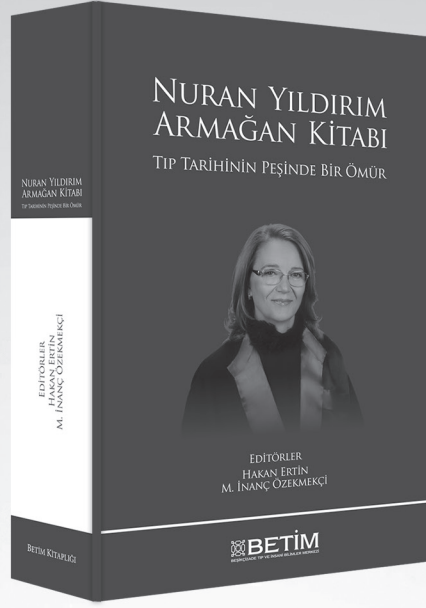
Finansal Destek: Yazarlar, herhangi bir finansal destek beyan etmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. 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(10224):565-574.
2. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Situation report 10 (30 January 2020). Geneva: World Health Organization; 2020. Erişim: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200130-sitrep-10-ncov.pdf?sfvrsn=d0b2e480_2 (erişildi: 3 Mayıs 2020)
3. Mahase E. China coronavirus: WHO declares international emergency as death toll exceeds 200. *BMJ*. 2020;368:m408.
4. World Health Organization. WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020 (Internet). Geneva: World Health Organization; 2020. Erişim: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020> (erişildi: 28 Mart 2020)
5. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Situation report 22 (11 February 2020). Geneva: World Health Organization; 2020. Erişim: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200211-sitrep-22-ncov.pdf?sfvrsn=fb6d49b1_2 (erişildi: 5 Mayıs 2020)
6. Fallahi HR, Keyhan SO, Zandian D, Kim S G, Cheshmi B. Being a front-line dentist during the Covid-19 pandemic: a literature review. *Maxillofac Plast Reconstr Surg*. 2020;42:1-9.
7. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *New Engl J Med*. 2020;382(8):727-733.
8. Peng X, Xu X, Li Y, Cheng L, Zhou X, Ren B. Transmission routes of 2019-nCoV and controls in dental practice. *Int J Oral Sci*. 2020;12(1):1-6.
9. Li F. Structure, function, and evolution of coronavirus spike proteins. *Annu Rev Virol*. 2016;3:237-261.
10. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus. *J Virol*. 2020;94(7):e00127-20.
11. Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci*. 2020;12(1):1-5.
12. Ren YF, Rasubala L, Malmstrom H, Eliav E. Dental care and oral health under the clouds of COVID-19 (Inter-

- net). JDR Clin Trans Res. 2020. DOI/Erişim: <https://doi.org/10.1177/2380084420924385> (erişildi: 30 Nisan 2020)
13. 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(10223):507-513.
 14. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New Engl J Med*. 2020;382(18):1708-1720.
 15. Liu K, Fang YY, Deng Y, Liu W, Wang MF, Ma JP, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133(9):1025-1031.
 16. Chen L, Zhao J, Peng J, Li X, Deng X, Geng Z, et al. Detection of 2019-nCoV in Saliva and Characterization of Oral Symptoms in COVID-19 Patients (31 March 2020). DOI/Erişim: <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3556665> (erişildi: 5 Mayıs 2020)
 17. Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, Bernacchia D, Siano M, Oreni L, et al. Self-reported olfactory and taste disorders in patients with severe acute respiratory coronavirus 2 infection: a cross-sectional study (Internet). *Clin Infect Dis*. DOI/Erişim: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa330> (erişildi: 30 Nisan 2020)
 18. King's College London. Loss of smell and taste a key symptom for COVID-19 cases (Internet). Erişim: <https://www.kcl.ac.uk/news/loss-of-smell-and-taste-a-key-symptom-for-covid-19-cases> (erişildi: 3 Nisan 2020)
 19. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Situation report 108 (7 May 2020). Erişim: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200507covid-19-sitrep-108.pdf?sfvrsn=44cc8ed8_2 (erişildi: 7 Mayıs 2020)
 20. 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. *New Engl J Med*. 2020; 382:1199-1207.
 21. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Velesler D. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell*. 2020;181(2):281-292.
 22. To KKW, Tsang OTY, Leung WS, Tam AR, Wu TC, Lung DC, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *The Lancet Infect Dis*. 2020;20(5):565-574.
 23. 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. *New Engl J Med*. 2020;382(10):970-971.
 24. Meng L, Hua F, Bian Z. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): emerging and future challenges for dental and oral medicine. *J Dent Res*. 2020;99(5):481-487.
 25. 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(10223):497-506.
 26. 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. *New Engl J Med*. 2020;382(16):1564-1567.
 27. To KKW, Tsang OT, Yip CCY, Chan KH, Wu TC, Chan JMC, et al. Consistent detection of 2019 novel coronavirus in saliva (12 February 2020). *Clin Infect Dis*. DOI/Erişim: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa149> (erişildi: 23 Nisan 2020)
 28. National Health Commission of the People's Republic of China. Specification of Hand Hygiene for Healthcare Workers (WS/T 313-2019). Erişim: <http://www.nhc.gov.cn/fzs/s7852d/201912/70857a48398847258ed474ccd563caec/files/2cbd30e67c52445098c8db23eed0af0b> (erişildi: 15 Nisan 2020)
 29. Yan Y, Chen H, Chen L, Cheng B, Diao P, Dong L, et al. Consensus of Chinese experts on protection of skin and mucous membrane barrier for health-care workers fighting against coronavirus disease 2019. *Dermatol Ther*. 2020; e13310. DOI/Erişim: <https://doi.org/10.1111/dth.13310>
 30. Li JPO, Lam DSC, Chen Y, Ting DSW. Novel Coronavirus disease 2019 (COVID-19): The importance of recognising possible early ocular manifestation and using protective eyewear. *Br J Ophthalmol*. 2020;104(3):297-298.
 31. World Health Organization. Rational use of personal protective equipment (PPE) for coronavirus disease (COVID-19) Interim guidance (19 March 2020). Geneva: World Health Organization; 2020. Erişim: [https://www.who.int/publications-detail/rational-use-of-personal-protective-equipment-for-coronavirus-disease-\(covid-19\)-and-considerations-during-severe-shortages](https://www.who.int/publications-detail/rational-use-of-personal-protective-equipment-for-coronavirus-disease-(covid-19)-and-considerations-during-severe-shortages) (erişildi: 20 Nisan 2020)
 32. European Centre for Disease Prevention and Control. Infection prevention and control for COVID-19 in healthcare settings- third update (13 May 2020). Stockholm: ECDC; 2020. Erişim: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/infection-prevention-and-control-and-preparedness-covid-19-healthcare-settings> (erişildi: 17 Mayıs 2020)

33. Yılmaz D. Diş Hekimliği ve Dental Klinikler Yönünden COVID-19 Enfeksiyonu. *J Biotechnol and Strategic Health Res.* 2020;4:22-28.
34. American Dental Association. ADA Interim Guidance for Minimizing Risk of COVID-19 Transmission (1 April 2020). Erişim: https://www.ada.org/~media/CPS/Files/COVID/ADA_COVID_Int_Guidance_Treat_Pts.pdf (erişildi: 25 Nisan 2020)
35. Vandenberghe B, Jacobs R, Bosmans H. Modern dental imaging: a review of the current technology and clinical applications in dental practice. *Eur Radiol.* 2010;20(11):2637-2655.
36. Samaranayake LP, Peiris M. Severe acute respiratory syndrome and dentistry: a retrospective view. *J Am Dent Assoc.* 2004;135(9):1292-1302.
37. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Rehberi. Bilim Kurulu Çalışması (İnternet). Ankara: Sağlık Bakanlığı; 2020. Erişim: https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/COVID-19_Rehberi.pdf (erişildi: 28 Nisan 2020)
38. T.C. Sağlık Bakanlığı. COVID-19 Diş Hekimliği Uygulamalarındaki Acil ve Zorunlu Hizmetler (21 April 2020). Ankara: Sağlık Bakanlığı; 2020. Erişim: <https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/enfeksiyon-kontrol-onlemleri/COVID19-DisHekimligiUygulamalarindakiAcilVeZorunluHizmetler.pdf> (erişildi: 30 Nisan 2020)
39. Zimmermann M, Nkenke E. Approaches to the management of patients in oral and maxillofacial surgery during COVID-19 pandemic. *J Craniomaxillofac Surg.* 2020;48:521-526.
40. Magennis, P. & Kumar, N. Guidance PPE for patients with emergency oropharyngeal and nasopharyngeal conditions whose COVID Status is unknown (25 March 2020). Erişim: <https://www.entuk.org/sites/default/files/files/BAOMS%20ENT%20COVID%20Advice%20Update%2025%20March%202019%20Final.pdf> (updated: 4 May 2020) (erişildi: 10 Mayıs 2020)
41. OMFS and ENT surgeons issue new COVID-19 PPE guidance. *Brit Dent J.* 2020;228(8):571-571. Erişim: <https://www.nature.com/articles/s41415-020-1552-4.pdf> (erişildi: 9 Mayıs 2020)
42. Ida B, Raffaella C, Elvis K, Francesco F, Giulia CM. Management in oral and maxillofacial surgery during the COVID-19 pandemic: Our experience. *Br J Oral Maxillofac Surg.* (article in press) DOI/ Erişim: <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2020.04.025> (erişildi: 15 Mayıs 2020)
43. Guo Y, Cong B, Lu J, et al. Clinical analysis of 25 oral and maxillofacialemergency patients during the period of COVID-19 epidemic. *Chin J Oral Maxillofac Surg.* 2020;2:105-10. (Article in Chinese)
44. Hsieh TY, Dedhia RD, Chiao W, Dresner H, Barta RJ, Lyford-Pike S, Hamlar D, Stephan SJ, Schubert W, Hilger PA. A Guide to Facial Trauma Triage and Precautions in the COVID-19 Pandemic. *Facial Plast Surg Aesthet.* 2020;22(3):164-169.
45. Jessop ZM, Dobbs TD, Ali SR, Combella E, Clancy R, Ibrahim N, et al. Personal Protective Equipment (PPE) for Surgeons during COVID-19 Pandemic: A Systematic Review of Availability, Usage, and Rationing. *Br J Surg.* (article in press) DOI/Erişim: <https://doi.org/10.1002/bjs.11750> (erişildi: 17 Mayıs 2020)

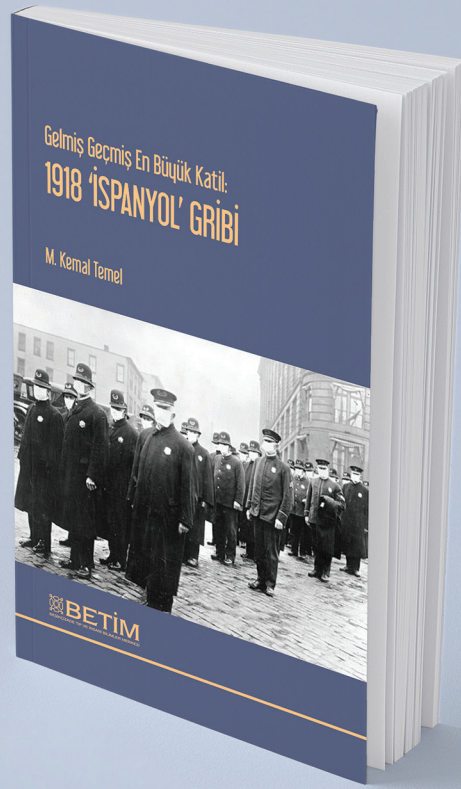


NURAN YILDIRIM ARMAĞAN KİTABI

TIP TARİHİNİN PEŞİNDE BİR ÖMÜR

Nuran Yıldırım, Türkiye’de tıp tarihi disiplininin hiç kuşkusuz son dönemdeki en önde gelen temsilcisidir. Yıldırım’ı bu sahada özgün kılan husus, onun klasik tarih yazıcılığı ile sosyal tarih anlayışı arasında bir köprü kurmasıdır. Muazzam enerjisi ve sıkı iş disipliniyle arşiv kaynaklarını iğneyle kuyu kazarcasına ortaya çıkararak kendinden sonraki kuşaklara yol gösterici olmakla kalmamış, aynı zamanda tıp tarihinin bir bağlama oturtulması konusunda öncü bir rol üstlenmiştir. Diğer yandan Nuran Yıldırım’ın sadece arşiv kaynaklarıyla yetinen bir akademisyen olmadığı ve gerek İstanbul Tıp Fakültesi ile Edirne II. Bayezid Dârüşşifası’ndaki müzecilik faaliyetleri gerekse araştırmaları sonucunda Tophane Tebhirhanesi’nin de yıkılmaktan kurtulması örneklerinde gördüğümüz üzere maddi tarihin de izini sürerek bunun korunması için çaba harcayan - kelimenin tam anlamıyla- bir tarihçi olduğu da burada vurgulanmalıdır.

BETİM KİTAPLIĞI



Gelmiş Geçmiş En Büyük Katil: 1918 'İSPANYOL' GRIBİ

M. Kemal Temel

“...İnsanlar gripten pek korkmuyordu; daha çok yaşlıları öldürdüğü düşünülen grip, toplum düzenini bozmadan sürüp giden mutlak bir dert olarak görülüyordu. Ne var ki 1889 pandemisi gribin artık ne denli hızlı yayılabileceğinin bir işaretiydi; pandemi daha tehlikeli bir tür virüsten kaynaklanmış olsaydı, sonuçlar çok daha ciddi olabilirdi. Ve 1918’de bu daha tehlikeli tür geldi.”

BETİM Tez Serisi, BETİM’in akademik faaliyet alanlarına uygun, nitelikli lisansüstü tezlerin basımının hedeflendiği özel bir yayın serisidir. Bu serinin ilk kitabı olarak 2015’te, İstanbul Tıp Fakültesi’nden Dr. M. Kemal Temel’in yüksek lisans tezinden yola çıkarak yazmış olduğu Gelmiş Geçmiş En Büyük Katil: 1918 “İspanyol” Gribi adlı eseri yayımlamış bulunmaktayız.

BETİM KİTAPLIĞI